handelte sich um die Untersuchung der Luft in Eisenbahntunnels und um die Ermittlung von Mengen, die zu 0,001 % veranschlagt wurden. Zur Probenahme dienten evakuierte, 2,5 l fassende Flaschen, die mit Stopfen verschlossen waren, durch die je ein zugeschmolzenes Glasrohr hindurchgeführt war. Brach man die Spitze eines solchen Glasrohres ab, so trat die Luft binnen weniger Sekunden in die Flasche ein.

Die Bestimmung des Schwefeldioxydgehaltes im Flascheninhalt erfolgte durch direkte Titrierung mit $\frac{1}{100}$ -normal-Jodlösung. Zuerst bringt man 5 ccm 1-prozentigen Stärkekleister in die Flasche und verteilt denselben durch Rotieren so, dass die Flaschenwand vollständig damit benetzt ist. Dann titriert man bis zum Auftreten der blauen Farbe der Jodstärke; der Umschlag ist mit einer Genauigkeit von 1 bis 2 Tropfen scharf festzustellen. Das Ergebnis eines blinden Versuches mit schwefeldioxydfreier Luft — nach den Verfassern 0,3 ccm — ist von dem Jodverbrauch abzuziehen. 1 ccm $\frac{1}{100}$ -normal-Jodlösung entspricht 0,0012 ccm SO_2 (bei 0° und 760 mm).

Besondere Versuche lehrten, dass man nach diesem Verfahren stets zu niedrige Werte erhält. Der Fehler wird ausgeglichen, wenn man das direkt gefundene Ergebnis mit 1,3 multipliziert. Das Schwefeldioxyd verschwindet ziemlich rasch aus den entnommenen Luftproben, namentlich wenn diese feucht sind. Die Probenahme hat deshalb in ganz trockenen Flaschen zu erfolgen, und die Titrierung ist möglichst unmittelbar nach der Probenahme auszuführen.

2. Auf Pharmazie bezügliche Methoden.

Von

H. Mühe.

Über die Wertbestimmung der Kokablätter nach Versuchen von E. Bierling, K. Pape und A. Viehöver berichtet E. Runne¹⁾. Die Hagen-Buchholz-Stiftung des Deutschen Apotheker-Vereins hatte die Preisaufgabe gestellt: »Es wird eine vergleichende Untersuchung der zur Wertbestimmung von Folia Coca vorgeschlagenen Verfahren verlangt«. Den preisgekrönten Arbeiten von E. Bierling, K. Pape und A. Viehöver, die einer kritischen Durchsicht unterzogen sind, ist folgendes zu entnehmen. Die Erkennung ganzer Kokablätter, die

¹⁾ Archiv d. Pharm. 248, 303.

Unterscheidung der verschiedenen Arten von einander und von den Verfälschungen bietet nach den zahlreichen makro- und mikroskopischen Beschreibungen keine grossen Schwierigkeiten. Dagegen ist es erheblich schwieriger, pulverisierte Kokablätter zu erkennen und auf Reinheit zu prüfen. Von den chemischen Untersuchungsmethoden geben die Bestimmungen von Wasser und Asche einen Anhaltspunkt für die Reinheit der Blätter. Viehöver hat in den von ihm benutzten Kokablättern Asche und Wasser bestimmt. Aus seinen Versuchen geht hervor, dass der Aschengehalt nur bei den Truxilloblättern, den Gehalt von 8 %, welcher vom Schweizer Arzneibuch als obere Grenze festgesetzt ist, übersteigt. Bei dem Wassergehalt ist der Unterschied bei den ganzen (9,40 %) und gepulverten (4,75 %) Ceylonblättern bemerkenswert, der sich wahrscheinlich dadurch erklärt, dass man die zum Pulverisieren bestimmten Blätter zur Erleichterung der Arbeit vorher trocknet. Dieses Trocknen darf man jedoch nicht bei zu hoher Temperatur ausführen, weil die Blätter alsdann dunkelbraun werden und leicht eine Zersetzung des Kokaïn eintritt. Die Boliviablätter verhalten sich insofern auffallend, als sie, lufttrocken aufbewahrt, Feuchtigkeit anziehen. Bestimmend für den Wert der Kokablätter ist ihr Gehalt an Kokaïn, der in jungen Blättern höher ist als in alten und beim Lagern zurückgeht. Ausser Kokaïn kommen in den Kokablättern noch andere Alkaloide vor, und zwar in den verschiedenen Kokaarten in verschiedenen Mengenverhältnissen. Die breitblättrigen peruvianischen und bolivianischen Blätter enthalten neben Kokaïn namentlich Hygrin und Benzoylëkgonin, die javanischen Blätter enthalten neben Kokaïn vorwiegend Zinnamylkokaïn und Benzoylpseudotropin (= Tropakokaïn); ausserdem enthalten die Kokablätter noch die Isatropyllkokaïne (= Truxilline) und andere noch nicht näher bekannte Basen. Das Kokaïn kommt in den Blättern in wechselnder Menge vor, bis etwas über 1 %; über die Menge der Nebenalkaloide finden sich nur wenige Daten. In bolivianischen und peruvianischen, namentlich Kuzkoblättern hat man bis 0,2 %, in Truxilloblättern 0,05 % Hygrin gefunden. Von den Alkaloiden der Kokablätter ist Kokaïn das für die innerliche Wirkung wichtigste. Deshalb ist für den Apotheker die Methode zur Bestimmung des Alkaloidgehaltes die beste, welche nur das Kokaïn bestimmt; für den Kokaïnfabrikanten ist es dagegen wichtig, auch Benzoylëkgonin, Zinnamylkokaïn und Truxillin mitzubestimmen, da diese Alkaloide sich in Kokaïn überführen lassen. Zur Bestimmung des Alkaloidgehaltes der Kokablätter finden sich sehr zahlreiche Methoden;

jede hat in ihrem Gang drei wichtige Maßnahmen, die Extraktion, die Reinigung und die — gewichts- oder maßanalytische — Bestimmung der Alkaloide. Wichtig für den Gang der Methoden sind die Stoffe, welche neben den Alkaloiden in den Kokablättern vorkommen, bei der Extraktion mit in den Auszug übergehen und deshalb eine weitere Reinigung nötig machen; dahin gehören: Chlorophyll, Wachs, ätherisches Öl, Farbstoffe und Gerbsäuren. Wichtig ist ferner, wie die Alkaloide in den Blättern vorkommen — wohl hauptsächlich als Salze, die in Wasser mehr oder weniger löslich, in Äther unlöslich sind — und was sie für Eigenschaften haben, namentlich worin sie sich in freiem Zustande lösen.

Die Verfasser haben 26 Methoden zur Wertbestimmung der Kokablätter einer vergleichenden Prüfung unterzogen. Es ist mir nicht möglich, die Versuche im einzelnen zu besprechen, ich muss deshalb auf das Original verweisen und mich damit begnügen, die Resultate mitzuteilen, welche die Verfasser bei ihren Versuchen erhalten haben. Bei der Entscheidung der Frage, welche von den bearbeiteten Methoden für das Apothekenlaboratorium geeignet ist, welche also möglichst einfach ist, möglichst wenig Zeit und Kosten verursacht und welche möglichst nur das Kokaïn ergibt, müssen zunächst die fehlerhaften Methoden ausgeschaltet werden. Bei den Verfahren von Lossen¹⁾, Castaing²⁾, Gordin³⁾, Greshoff⁴⁾, Squibb (1885)⁵⁾, Warden⁶⁾, Squibb (1889)⁷⁾, Truphème⁸⁾, Albertoni und Guareschi⁹⁾, Bignon¹⁰⁾, Köhler¹¹⁾ und van der Marck¹²⁾ geht durch die vorgeschriebene Erwärmung der Alkaloidlösungen Kokaïn verloren, bei denen von Pfeifer¹³⁾ und von Léger¹⁴⁾ ist die Reinigung des ersten Auszuges ungenügend und durch die

1) E. Schmidt, Ausführl. Lehrb. d. pharm. Chemie, S. 1477 (1901).

2) Chem. Zentralblatt 1886, S. 927.

3) Pharm. Zeitung 1901, S. 362.

4) Pharm. Weekbl. 1905, S. 286; Pharm. Zeitung 1905, S. 497.

5) Chem. Zentralblatt 1885, S. 926.

6) Archiv d. Pharmazie **226**, 708.

7) Pharm. Zeitung 1889, S. 282.

8) Archiv d. Pharmazie **219**, 384.

9) Pharm. Zeitung 1889, S. 282.

10) Pharm. Zeitung 1889, S. 282.

11) Vergl. diese Zeitschrift **26**, 399 (1887).

12) Pharm. Zeitung 1889, S. 282.

13) Vergl. diese Zeitschrift **28**, 742 (1889).

14) Vergl. diese Zeitschrift **46**, 474 (1907).

Methoden von E. Schmidt¹⁾ und E. Schmidt-Gaze wird auch Hygrin mitbestimmt. Von den übrigbleibenden Methoden sind die von Squibb (1887)²⁾, Lamar³⁾, Grandval-Lajoux⁴⁾, Gunn⁵⁾ und die des Arzneibuches der Vereinigten Staaten von Amerika⁶⁾ durch die Perkolation etwas umständlich; die neue Methode von de Jong (1909)⁷⁾ ist durch die Extraktion im Soxhlet ebenfalls, wenn auch weniger, umständlich. Am einfachsten sind die Methoden von Keller⁸⁾, Panchaud⁹⁾, de Jong (1905)¹⁰⁾, Fromme¹¹⁾ und des Schweizer Arzneibuches; sie haben aber den Nachteil, dass beim Filtrieren des Ätherauszuges der Blätter etwas Äther verdunstet und dadurch ein etwas zu hoher Prozentgehalt angegeben wird. Diesen Fehler hat de Jong durch die Abkühlung des Äthers vor der Filtration und durch eine Korrektur vermindern wollen.

Die Methoden von Keller, Panchaud, de Jong (1905), Fromme und die des Schweizer Arzneibuches stimmen im Prinzip überein. Die Alkaloide setzt man mittels Ammoniaks in Freiheit, schüttelt sie mit Äther aus den Blättern aus, entzieht sie dem Äther durch Salzsäure, setzt sie durch Ammoniak abermals in Freiheit und bringt sie aus der Ätherlösung in feste Form. Von den Kokaalkaloiden bestimmt man auf diese Weise Kokaïn, Zinnamylkokaïn, Benzoylpseudotropin und Isatropylkokaïn, man bestimmt dagegen nicht Hygrin und Benzoylëgonin. Letzteres ist in Äther unlöslich; das Hygrin geht zwar beim Erschöpfen der Blätter mit Äther um so mehr in diesen über, je weniger Wasser man den Blättern zusetzt, aber beim Ausschütteln der wässerigen, ammoniakalisch gemachten Alkaloidlösung mit Äther nimmt dieser nur sehr wenig auf und diesen Teil entfernt man

1) Ausführl. Lehrbuch d. pharm. Chemie, S. 1395 u. 1477 (1901).

2) Pharm. Zeitung 1887, S. 143.

3) Pharm. Zeitung 1901, S. 275.

4) Journ. de Pharm. et de Chim. 28, 99.

5) Apotheker-Zeitung 1896, S. 839.

6) VIII. Ausgabe, 1905, S. 106.

7) Chem. Zentralblatt 80, I, 405.

8) Schweiz. Wochenschrift f. Chemie und Pharm. 1895, S. 453; vergl. auch diese Zeitschrift 34, 111 (1895).

9) Schweiz. Wochenschrift f. Chemie und Pharm. 1903, S. 587; vergl. auch diese Zeitschrift 46, 463 (1907).

10) Chem. Zentralblatt 76, II, 1198 und 77, II, 1881.

11) Caesar und Loretz, Geschäftsbericht 1907, S. 92.

durch das Erwärmen des Alkaloidrückstandes und das Durchsaugen eines Luftstromes. Da nun in den breitblättrigen bolivianischen und peruvianischen Kokablättern Zinnamylkokaïn, Benzoylpseudotropin und Isatropylkokaïn gar nicht oder nur in sehr geringer Menge vorkommen, und vor allem Hygrin und Benzoylekgonin das Kokaïn begleiten, so ist es zweckmäßig diese Blätter offizinell zu machen; nach den erwähnten Methoden bestimmt man in ihnen allein das Kokaïn. Nach der neuen Methode von de Jong (1909), welche anstatt Äther Petroläther zum Ausziehen benutzt, bestimmt man ausser Hygrin und Benzoylekgonin auch δ -Isatropylkokaïn nicht mit.

Als diejenige Methode, welche für das Laboratorium der Apotheke am geeignetsten ist, empfiehlt Bierling die von de Jong, sowohl die alte als auch die neue, und Pape die von Fromme. Viehöver hat die neue Methode von de Jong und die von Panchaud etwas abgeändert. Die Extraktion der Blätter führt man in folgender Weise aus: Methode von de Jong (1909). 10 g lufttrockene, feingepulverte Kokablätter von bekanntem Wassergehalt mischt man gut mit 4—5 ccm Ammoniak von 30 % und erschöpft sie 4—5 Stunden hindurch in einem Soxhlet'schen Extraktionsapparate mit Äther. Nach dieser Zeit lässt man von dem dann ungefärbt abfliessenden Äther einige Tropfen auf einem Uhrglase verdunsten, nimmt den Verdampfungsrückstand mit wenig Salzsäure von 1 % auf und fügt einige Tropfen Mayer's Reagens (Kaliumquecksilberjodid-Lösung) zu; tritt eine Trübung ein, so muss man das Ausziehen fortsetzen. Methode von Panchaud. Man schüttelt 12 g lufttrockene, feingepulverte Kokablätter von bekanntem Wassergehalt in einer Flasche von 200 ccm Inhalt mit 120 g Äther und 3—4 ccm Ammoniak von 30 % oder 6 ccm von 10 % während einer halben Stunde wiederholt kräftig durch. Man stellt dann kurze Zeit zum Absetzen bei Seite und filtriert darauf so viel als möglich (etwa 100 g = 10 g Kokablätter) unter Vermeidung von Verdunstungsverlust ab. Für die weitere Verarbeitung des Auszuges schlägt Viehöver in beiden Fällen folgende Form vor: Die ätherische Alkaloidlösung schüttelt man in einem Scheidetrichter nach einander mit 30, 10, 10 ccm Salzsäure von 2 % sorgfältig aus; nach dem Ablassen der salzsauren Auszüge prüft man die Ätherlösung in der oben angegebenen Weise auf Alkaloid; tritt eine Trübung ein, so muss die Ausschüttelung mit Salzsäure wiederholt werden. Sind die salzsauren Auszüge nicht klar, so filtriert man sie beim Ablassen durch ein kleines,

glattes, gut ausgewaschenes Filter, das man mit Salzsäure von 2 % nachwäscht; sind die Auszüge gelb gefärbt, so schüttelt man sie einmal mit Äther aus. Man versetzt nun die salzsaure Lösung mit Ammoniak bis zur deutlich alkalischen Reaktion und so viel Äther (40—50 ccm), dass die ammoniakalische Flüssigkeit nach dem Umschütteln farblos oder nicht mehr getrübt erscheint. Die Ausschüttelung wiederholt man noch zweimal mit je 20 ccm Äther und destilliert die klaren, möglichst wasserfreien Ätherauszüge aus einem gewogenen Kolben ab. Den Destillationsrückstand übergiesst man zweimal mit je 5 ccm Äther, den man unter Durchsaugen eines trockenen Luftstromes fortkochen lässt und trocknet zuletzt bei 100 ° bis zum konstanten Gewicht. Will man den Alkaloidrückstand titrieren, so kann man dies direkt oder indirekt ausführen. Für die indirekte Titration empfiehlt Viehöver $\frac{1}{10}$ -Normal-Lösungen und Hämatoxylin als Indikator oder $\frac{1}{100}$ -Normal-Lösungen und Jodeosin als Indikator in folgender Ausführung: Den Alkaloidrückstand löst man in wenig Äther und fügt 5 ccm $\frac{1}{10}$ -Normal oder 40 ccm $\frac{1}{100}$ -Normal-Salzsäure zu, den Äther verjagt man durch kurzes Erwärmen. Die salzsaure Lösung versetzt man im ersten Falle mit zehn Tropfen einer frisch bereiteten Hämatoxylin-Lösung von 1 % und 40—50 ccm Wasser; im zweiten fügt man nach dem Umgiessen in ein passendes Gefäss Äther und fünf Tropfen Jodeosin-Lösung zu und titriert mit $\frac{1}{10}$ -, beziehungsweise $\frac{1}{100}$ -Normal-Lauge zurück. Für die direkte Titration schlägt Viehöver $\frac{1}{10}$ - oder $\frac{1}{100}$ -Normal-Lösungen und Methylrot als Indikator vor. Man löst den Alkaloidrückstand in 3—5 ccm absolutem Alkohol, setzt zwei Tropfen einer Methylrot-Lösung von 0,5 % zu und titriert die gelbe Flüssigkeit direkt mit $\frac{1}{10}$ - oder $\frac{1}{100}$ -Normal-Salzsäure bis zur Rotfärbung. Bei $\frac{1}{100}$ -Normal-Salzsäure tritt der Umschlag durch zwei Tropfen Säure scharf ein. Der Alkohol stört den Umschlag nicht; man kann den Umschlag indes schlecht erkennen, wenn eine grössere Menge Flüssigkeit, 50 ccm und darüber, vorliegt.

3. Auf Physiologie und Pathologie bezügliche Methoden.

Von

K. Spiro.

Ein Verfahren zur Chlorbestimmung in Harn und Blut gründet K. O. Larsson¹⁾ auf eine Beobachtung von J. Bang, der gefunden

¹⁾ Biochem. Zeitschrift 49, 479.