Mittels der hier beschriebenen Methode lassen sich jedoch nur die mit tertiären Alkoholradikalen substituierten Harnstoffe darstellen. Die Halogenderivate der primären und sekundären Alkohole reagieren unter den oben eingehaltenen Bedingungen nicht auf Harnstoff.

Straßburg (Bürgerhospital), 12. Juni 1893.

Zur Kenntnis der Wismuthsalze.

von B. Fischer und B. Grützner.

1. Mitteilung.

(Eingegangen den 24. Oktober 1893).

Basische Wismuthsalze werden in der Regel durch Zersetzung der neutralen Salze mittels viel Wasser gewonnen. Es ist eine bekannte Thatsache, daß die auf diesem Wege erhaltenen Präparate in der Regel nicht einheitlicher Natur sind, daß vielmehr meist Gemische verschiedener Zusammensetzung erhalten werden.

Im Nachstehenden berichten wir über Versuche, welche wir angestellt haben, um basische Wismuthsalze konstanter Zusammensetzung zu erzielen. Wir beginnen zunächst mit einigen organischen Wismuthsalzen, welche zur Zeit medizinisch-pharmazeutische Verwendung finden. Ueber andere, bereits durchgearbeitete basische Wismuthsalze werden wir in einer zweiten Abhandlung Mitteilung machen.

Das Prinzip der von uns zu beschreibenden Darstellungsweise ist ein sehr einfaches. Es besteht lediglich darin, das wir auf frisch gefälltes Wismuthhydroxyd die betreffenden Säuren in theoretisch berechneten Mengen einwirken lassen. Unter diesen Bedingungen bilden zwar nicht alle, aber doch eine ganze Anzahl organischer Säuren wohlcharakterisierte Wismuthsalze von konstanter Zusammensetzung.

a) Bismuthum salicylicum.

Dieses Salz wird seit 1886 therapeutisch verwendet. Ueber die Darstellung desselben liegen bis jetzt sichere Mitteilungen nicht vor. Nach unseren Erfahrungen geben die bisher bekannt gewordenen Darstellungsvorschriften keine einheitlichen Produkte.

Jaillet und Ragouci¹⁾ beschrieben zwei angeblich gut charakterisierte Wismuthsalicylate:

sog. saures Wismuthsalicylat $\text{Bi}(\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_3)_3 \cdot \text{Bi}(\text{OH})_3 + 3\text{H}_2\text{O}$

und sog. basisches Wismuthsalicylat $\text{Bi}(\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_3)_3 \cdot \text{Bi}_2\text{O}_3$. Das erstere wird dargestellt durch Fällen von 1 Teil kryst. Wismuthnitrat mit einer durch Natronlauge schwach alkalisch gemachten Lösung von 2 Teilen Natriumsalicylat in Wasser. Wäscht man dieses Präparat mit Wasser so lange aus, bis das Waschwasser mit Eisenchlorid die Salicylsäure-Reaktion nicht mehr giebt, so erhält man das oben als „basisches Wismuthsalicylat“ bezeichnete Salz.

Wolff²⁾ empfahl eine Lösung von Wismuthnitrat in einer Mischung von Glycerin mit der doppelten Menge Wasser in eine konzentrierte Lösung von Natriumsalicylat zu gießen. Die neben dem Wismuthsalicylat sich bildenden Natriumnitrat, freie Salpetersäure und freie Salicylsäure werden durch Auswaschen mit heissem Wasser, sowie mit Weingeist entfernt. Er beschreibt das erhaltene Wismuthsalicylat als ein körniges Pulver.

Diese beiden Darstellungsvorschriften lagen vor, als 1886 basisches Wismuthsalicylat durch Vulpian später durch Solger zur therapeutischen Verwendung empfohlen wurde. Es stellte sich heraus, daß von den in der Litteratur beschriebenen Wismuthsalzen das vorstehend als „basisches Wismuthsalicylat“ aufgeführte mit einem Gehalte von rund 63% Wismuthoxyd dasjenige war, welches die genannten Autoren therapeutisch verwendet wissen wollten.

Die ersten Präparate wurden wohl durchweg nach den angeführten Fällungsmethoden dargestellt. Indessen waren es kaum konstante Verbindungen. Zum Teil besaßen sie sehr verschiedenen Gehalt an Wismuthoxyd, zum Teil enthielten sie erhebliche Verunreinigungen. So fand B. Fischer³⁾ in einem von ihm untersuchten Präparate 4,293 % N_2O_5 gleich rund 28% Wismuthsubnitrat.

Ueber die Darstellung des Wismuthsalicylates durch Fällung liegen ferner von Beckurts⁴⁾ folgende, auf praktische Versuche gestützte Angaben vor.

¹⁾ Journ. Pharm. et Chim. 1884. v. Serie 9, pag. 115 u. ff.

²⁾ Pharm. Centralh. 1884. Nr. 26 durch Beckurts Jahresber. 1883/84, pag. 685.

³⁾ Pharm. Ztg. 1886. 391.

⁴⁾ Beckurts - Hirsch, Handbuch der prakt. Pharm. I. 464.

Werden zwei Molekeln neutrales Wismuthnitrat in der eben erforderlichen Menge verdünnter Salpetersäure gelöst, durch eine schwach alkalische Lösung von 6 Mol. Natriumsalicylat gefällt, der Niederschlag durch Dekantation ausgewaschen, bis die Waschflüssigkeit keine Reaktion auf Salpetersäure mehr giebt und schliesslich bei 40° getrocknet, so liefert das Endprodukt 37,3 % Bi_2O_3 , entsprechend der Formel $\text{Bi}_2(\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_3)_6$, welche der Berechnung nach 37,48% Bi_2O_3 giebt. Als „Bismuthum salicylicum“ bezogene Handelspräparate gaben 37,1—38,5% Bi_2O_3 . Wurde das wie vorstehend gewonnene neutrale Salz mit Wasser weiter ausgewaschen, bis in der Waschflüssigkeit durch Eisenchlorid keine Salicylsäure mehr nachweisbar war, so hinterblieb ein nach dem Trocknen gelblich-weißes, amorphes Pulver mit 70,35 % Bi_2O_3 , während käufliches Bismuthum salicylicum 60—70 % Bi_2O_3 gab.

Wie ersichtlich brachten die Beckurts'schen Angaben keine praktische Lösung der Frage der Darstellung des basischen Wismuthsalicylates, dagegen waren sie geeignet, die Schwierigkeiten bei der Darstellung durch Fällung in's richtige Licht zu setzen.

Auffällig erscheint es, daß durch die chemischen Fabriken Dr. von Heyden's Nachfolger sowie durch E. Merck schon damals konstante Präparate in den Handel gebracht wurden, ohne daß jedoch über deren Darstellung etwas verlautete.

H. Causse³⁾ fand, daß die Chloride des Natriums und Ammoniums die dissociierende Wirkung des Wassers auf die Wismuthsalze verhindern und daß diese Salze die vollständige Neutralisation der in Wismuthlösungen enthaltenen freien Säure durch kohlensaures Wismuth oder Wismuthoxyd gestatten, was ihn zu folgender Darstellung von basischem Wismuthsalicylat führte:

Man löst 35 g Wismuthoxyd in 40 ccm konz. Salzsäure, mischt mit 500 ccm einer gesättigten Kochsalz-Lösung und neutralisiert sodann die freie Säure durch Einführung von soviel Wismuthoxyd oder Wismuthkarbonat, als die Lösung aufnehmen kann, oder indem man eine gesättigte Lösung von Soda und Kochsalz zufügt, bis der Niederschlag nicht mehr gelöst wird. Andererseits giebt man in 500 ccm Kochsalzlösung 9 g Aetznatron und 22 g Natriumsalicylat, filtriert und läßt die Lösung in die des Wismuthsalzes fließen. Die Umsetzung erfolgt dann im Sinne folgender Gleichung:

Das mit etwas Salpetersäure enthaltendem Wasser ausgewaschene Wismuthsalicylat ist krystallinisch und bildet kleine mikroskopische Prismen.

³⁾ Compt. rend. 1891. 113. 547. — Chem.-Ztg. 1891. Repert. pag. 329.

Diese aus neuerer Zeit stammende Mitteilung ist zwar recht interessant, wir bezweifeln jedoch, daß diese Vorschrift Eingang in die Praxis gefunden hat. Jedenfalls scheinen die Schwierigkeiten betreffs der Darstellung des basischen Wismuthsalicylates noch zu bestehen.

F. Goldmann¹⁾ untersuchte 6 direkt von den Fabriken bezogene Präparate. Die Untersuchung bezog sich auf die Bestimmung des Gehaltes an Wismuthoxyd und auf den Nachweis von Verunreinigungen in Form von freier Salicylsäure und gebundener Salpetersäure. Der Gehalt an Wismuthoxyd schwankte zwischen 57,84% und 72,34%; nur eine Probe war ganz frei von freier Salicylsäure, zwei Proben enthielten beträchtliche Mengen von basisch-salpetersaurem Wismuthoxyd, nämlich 11,93% und 20,20%. Goldmann hält es daher für geboten, daß, falls das Präparat Aufnahme in das Arzneibuch finden sollte, zugleich eine bindende Vorschrift zur Darstellung desselben gegeben wird, um die Schwankungen im Gehalt an Wismuthoxyd auf das geringste Maß zurückzuführen.

Es ist uns nun auf dem eingangs dieser Arbeit angedeuteten Wege gelungen, das basische Wismuthsalicylat von konstanter Zusammensetzung in krystallisiertem Zustande mit großer Leichtigkeit darzustellen und wir hoffen, daß diese Darstellungsvorschrift den von Goldmann gestellten Forderungen genügen wird.

Darstellung:

Man löst eine Molekel krystallisiertes Wismuthnitrat (486 g) in der annähernd vierfachen Gewichtsmenge verdünnter Essigsäure,²⁾ verdünnt mit der ungefähr 40fachen Gewichtsmenge Wasser und fällt in der Kälte durch Ammoniak Wismuthhydroxyd. Der Niederschlag wird durch Dekantieren solange gewaschen, bis im Waschwasser die Reaktion auf Salpetersäure ausbleibt, dann in eine Porzellanschale gebracht, mit Wasser angeschemmt und eine Molekel Salicylsäure (138 g) zugesetzt. Die Einwirkung der Säure auf Wismuthhydroxyd erfolgt fast augenblicklich. Nach einiger Zeit des Erhitzens auf dem Wasserbade verbinden sich beide Komponenten

¹⁾ Süddeutsche Apoth.-Ztg. 1892, 400.

²⁾ Wir empfehlen diesen Modus, Wismuthnitrat in verdünnter Essigsäure aufzulösen, für kleinere präparative Arbeiten auf das Angelegentlichste.

zu einem Krystallmagma von basischem Wismuthsalicylat. Man saugt nun mit der Wasserluftpumpe ab, trocknet zunächst auf Thonplatten, dann im Luftbade bei 70—75°.

Der Umsetzungsprozess findet in der Gleichung

seinen Ausdruck.

Das so erhaltene basische Wismuthsalicylat ist ein weißes, trockenes, elektrisches, leichtes Pulver, welches unter dem Mikroskop prismatische Krystalle zeigt. Das mikroskopische Bild läßt darüber keinen Zweifel, daß eine absolut reine Substanz vorliegt, denn im Gesichtsfelde ist eben immer nur eine Art sehr wohl ausgebildeter, charakteristischer Krystalle sichtbar. Die Analysen des bei 70 bis 75° getrockneten Pulvers gaben folgende Zahlen:

gefunden	berechnet für $\text{Bi O C}_7\text{H}_5\text{O}_3$
63,90 % Bi_2O_3	64,46 % Bi_2O_3
64,15 % Bi_2O_3	

Bringt man eine Probe des so dargestellten Wismuthsalicylates auf angefeuchtetes blaues Lackmuspapier (von E. Dieterich), so erweist sich dieselbe zunächst als indifferent. Erst nach einiger Zeit beginnt sich eine äußerst geringe Rötung zu zeigen, selbst wenn man durch Verreiben mit einem Glasstabe für energische Einwirkung des Salzes auf den Lackmusfarbstoff sorgt. — Zieht man das Präparat unter Schütteln mit kaltem Wasser aus, so ist das Filtrat gegen Lackmus neutral, auch entsteht durch Zusatz von Eisenchlorid keine Violettfärbung. Kocht man es dagegen mit Wasser und filtriert heiß, so sind im Filtrat Spuren von Wismuth und von Salicylsäure nachzuweisen, und zwar ist das frisch gefällte, noch nicht getrocknete Präparat leichter in heißem Wasser löslich als das getrocknete. — Zieht man das Präparat mit kaltem Alkohol (von 96 Proz.) aus, so hinterläßt das Filtrat beim Verdunsten einen äußerst geringen Rückstand, in welchem Salicylsäure und Wismuth, letzteres in Spuren, nachweisbar sind.

Wir versuchten nun nach dem gleichen Verfahren Wismuthsalicylate darzustellen, welche in der Molekel mehr als einen Säurerest enthalten, indem wir nach oben beschriebener Methode auf 1 Molekel Wismuthnitrat, bzw. Wismuthhydroxyd 2 und 3 Molekeln Salicylsäure einwirken ließen. Das Resultat war ein negatives, es

entstand nur das Subsaliicylat von der Zusammensetzung $\text{Bi O C}_7 \text{H}_5 \text{O}_3$ mit einem Gehalt von durchschnittlich 64,40 Proz. $\text{Bi}_2 \text{O}_3$.

b) Bismuthum subgallicum.

(Dermatol).

Die Verbindung wurde schon 1841 von Bley dargestellt und von Heinz und Liebrecht im Jahre 1891 als Ersatz des Jodoforms empfohlen.

Bei der Durchprüfung des Originalpräparates fanden wir, daß dasselbe in Natronlauge löslich war. Auf Grund dieses damals noch nicht beobachteten Verhaltens hielten wir es für möglich, dadurch zu einem Wismuthgallat zu gelangen, daß wir dessen Bildung in alkalischer Lösung vor sich gehen ließen. Der Versuch bestätigte die Richtigkeit dieser Annahme.

Bringt man 1 Molekel eines neutralen oder basischen Wismuthsalzes, oder 1 Molekel Wismuthhydroxyd mit 1 Molekel Gallussäure oder 1 Mol. eines Gallates und soviel Aetznatron in wässriger oder alkoholischer Flüssigkeit zusammen, daß Auflösung eintritt, so kann aus dieser Lösung durch Neutralisieren bzw. Ansäuern Wismuthsubgallat gefällt werden. Die Bildung in alkalischer Lösung erfolgt zweckmäßig unter Abschlufs von Luft oder bei Gegenwart eines indifferenten Gases.

Weitere Versuche zeigten, daß statt der Aetzkalkalien mit gleichem Erfolge die Carbonate der Alkalien sowie auch Ammoniak Verwendung finden können.

Wesentlich einfacher noch als in alkalischer Lösung geht die Bildung des Wismuthsubgallates vor sich, wenn man 1 Mol. eines Gallates auf 1 Mol. Wismuthhydroxyd bei Anwesenheit von wenig Wasser oder Alkohol einwirken läßt. Unter Zugrundelegung des Natriumgallates verläuft die Reaktion wie folgt:

Da hierbei Natriumhydroxyd in Freiheit gesetzt wird, so ist gegen Ende der Reaktion die Flüssigkeit zweckmäßig zu neutralisieren bzw. schwach anzusäuern.

Wir gingen nun weiter und versuchten, ob sich auch freie Gallussäure mit Wismuthhydroxyd im Sinne vorstehender Gleichung umsetzt, indem wir ganz analog wie bei Bismuthum salicylicum verfahren, also 1 Mol. Gallussäure auf 1 Mol. Wismuthhydroxyd ein-

wirken ließen. Es zeigte sich, daß sofort nach dem Zusatz der Säure zu dem in etwas Wasser verteilten Wismuthhydroxyd letzteres citronengelbe Farbe annahm und daß nach Unterstützung der Reaktion durch Erwärmen auf dem Wasserbade bei Innehaltung der durch die Gleichung gegebenen Gewichtsverhältnisse im Filtrat Gallussäure weder durch Goldchlorid noch Eisenchlorid nachzuweisen ist. Die Gleichung für diese glatte Umsetzung ist:

In Gewichtsverhältnissen ausgedrückt würde die Vorschrift zur Darstellung des Wismuthsubgallates lauten: 10 g krystallisiertes Wismuthnitrat werden in ca. 40 g verdünnter Essigsäure gelöst, mit ca. 400 g Wasser verdünnt und mit Ammoniak gefällt. Dem ausgewaschenen und mit Wasser angeschlemmten Wismuthhydroxyd fügt man 3,5 g Gallussäure zu und erwärmt auf dem Wasserbade. Das abfiltrierte Wismuthsubgallat wird zunächst auf Thonplatten, dann im Luftbade bei 60—70° getrocknet. Das erhaltene Pulver ist von schön schwefelgelber Farbe, absolut frei von Nitrat und anderen Verunreinigungen und in Natronlauge ohne Rückstand löslich. Freie Gallussäure ist weder durch Ausziehen mit Alkohol, noch mit heißem Wasser nachzuweisen. Die Bestimmungen des Wismuthoxydgehaltes gaben folgende Zahlen:

gefunden	berechnet für $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_5 \cdot \text{Bi}(\text{OH})_2$
56,19 % Bi_2O_3	56,65 % Bi_2O_3
56,22 % Bi_2O_3	
56,34 % Bi_2O_3	

Versuche, Wismuthgallate mit 2 oder 3 Säureresten in der Mol. durch Einwirkung von 2 oder 3 Mol. Gallussäure auf 1 Mol. Wismuthhydroxyd darzustellen, mislangen. Nach dem Auswaschen der unverbundenen Gallussäure mit warmem Wasser oder Alkohol, bis zum Verschwinden der sauren Reaktion im Filtrat, zeigte der Rückstand die Zusammensetzung des Monogallates nach der Formel $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_5 \cdot \text{Bi}(\text{OH})_2$, wie aus den Bestimmungen des Wismuthoxyd-Gehaltes hervorging.

Chemisches Untersuchungsamt der Stadt Breslau,
Pharmazeutisches Institut der Universität Breslau.