

eingehend analysiert. Auch die wissenschaftliche Forschung ist nicht vernachlässigt worden, und zahlreiche Arbeiten, aus den Laboratorien der Industriestammend, wurden veröffentlicht. Daß dabei auf die A. Riebeck'schen Montanwerke unter der Leitung von Krey der Hauptanteil entfällt, ist ja bekannt. Krey hat in Webau vor einigen Jahren ein neues Laboratorium erbaut und dieses mit allen Einrichtungen für die neuzeitliche Analyse und Forschung versehen.

Die wirtschaftliche Lage der sächsisch-thüringischen Mineralölindustrie ist seit dem Tode Riebeck's großen Schwankungen unterworfen gewesen. Die Preise für die Erzeugnisse der Mineralöl-, Paraffin- und Kerzenfabriken sind außer normalen Ölpreisen zurzeit niedrig. Daß die Firmen dieser Industrie gewinnbringend arbeiten, ist, wie bekannt, dem Umstande mit zu danken, daß sie auf die mechanische Aufbereitung der Braunkohle und auf den Absatz von Rohkohle das Hauptgewicht legen. Wie aus den angegebenen statistischen Zahlen der A. Riebeck'schen Montanwerke hervorgeht, ist die Kohlenförderung, sowie die Brikett- und Naßpreßsteinfabrikation wesentlich im Laufe der Jahre gestiegen, dagegen hat die chemische Aufbereitung und die Verarbeitung von Braunkohlenteer nicht zugenommen. Was für diese Gesellschaft gilt, ist auch von den übrigen zu sagen.

Schon im Jahre 1885 vereinigten sich die Mineralölfabriken zu einem Syndikat unter dem Namen „Verkaufssyndikat für Paraffinöle in Halle a. S.“ Durch dieses gelangen alle Öle zum Verkauf, und es ist bis jetzt allezeit der Industrie zum Nutzen gewesen. Zur selben Zeit wurde der „Deutsche Braunkohlenindustrie-Verein“ ins Leben gerufen, der die wirtschaftlichen Interessen des Braunkohlenbergbaues vertritt. Als einer seiner Bezirksvereine ist der „Verein für Mineralölindustrie“, dessen Name schon seinen Zweck kundgibt, hervorzuheben. Daneben ist 1901 der „Arbeitgeber-Verband des Deutschen Braunkohlenindustrie-Vereins“ begründet worden, der der „Hauptstelle Deutscher Arbeitgeberverbände in Berlin“ angeschlossen ist. Seit einer Reihe von Jahren sind die thüringischen Braunkohlenwerke mit denen des Herzogtums und des Königreichs Sachsen durch die „Preisvereinigung mitteldeutscher Braunkohlenwerke“ verbunden. Seit Beginn dieses Jahres haben sich fast alle thüringischen Werke enger zusammengeschlossen und bilden den „Verkaufsverein Thüringischer Braunkohlenwerke, G. m. b. H.“, der für seine Mitglieder den Verkauf der Kohlen, Briketts, Naßpreßsteine und des Koks übernommen hat und wiederum mit dem „Verkaufsverein der sächsischen Braunkohlenwerke“ und einigen anderen Werken die genannte Preisvereinigung darstellt. — Die A. Riebeck'schen Montanwerke sind das größte Unternehmen in dieser Vereinigung und auch das größte der sächsisch-thüringischen Mineralöl-, Paraffin- und Kerzenindustrie. Das Aktienkapital ist seit dem Jahre 1898/99 von 10 Mill. auf 12 Mill. Mark erhöht worden. Zu derselben Zeit wurde ein älteres Unternehmen der Industrie, bestehend aus Bergwerk, Schwelerei und Mineralölfabrik angekauft, und zwei neue Bergwerke wurden in Betrieb genommen.

Die Herren Direktoren Stolle und Krey

begehen ihr 25jähriges Dienstjubiläum mit dem 25jährigen Bestehen ihrer Gesellschaft, während Herr Bergrat Schröcker sich nach arbeitsreicher Dienstzeit bei Beginn dieses Jahres ins Privatleben zurückgezogen hat. Wir bringen den A. Riebeck'schen Montanwerken zu diesem Feste unsere besten Glückwünsche dar und wünschen weiteres Blühen und Gedeihen! Auch den Herren Direktoren Stolle und Dr. Krey gratulieren wir herzlichst zu ihrem Jubiläum!

Herr Direktor Dr. Krey ist ja den Mitgliedern des Vereins deutscher Chemiker als langjähriges Vorstandsmitglied seit Jahren bekannt, und seine näheren Berufskollegen, von denen mehrere in ihm ihren Lehrer und Meister verehren, schätzen ihn als Freund und Kollegen hoch. So ist es wohl ein berechtigter Wunsch, auf dessen Erfüllung wir hoffen dürfen, wenn wir wünschen, daß er noch viele Jahre seine Tätigkeit der sächsisch-thüringischen Mineralölindustrie widmen möge, der Industrie, die ihm soviel verdankt, und für die er nun 25 Jahre lang rastlos und freudig gearbeitet hat.

Jahresbericht über die Neuerungen und Fortschritte der pharmazeutischen Chemie im Jahre 1907.

VON FERDINAND FLURY.

(Eingeg. d. 1./2. 1907.)

Wie im Vorjahre, ist auch im abgelaufenen Berichtsjahr ein deutlicher Rückschritt auf dem Gebiete der Erzeugung neuer Heilmittel zu verzeichnen, der als eine natürliche Reaktion auf die Massenproduktion der vorausgegangenen Jahre anzusehen ist. Seit langer Zeit ist die Ausbeute auf dem Arzneimittelmärkte nicht mehr so spärlich gewesen als in den letzten Monaten, eine Tatsache, deren ursächlicher Zusammenhang wohl nicht zum wenigsten in den energischen Schritten der Reichsregierung zur Bekämpfung des Handels mit Geheimmitteln zu suchen sein dürfte. Bei der Betrachtung des unnötigen Ballastes, der heutzutage das Rüstzeug der Apotheken fast noch mehr als in den Zeiten des dunklen Mittelalters beschwert, wird man diese Erscheinung im Interesse des arzneibedürftigen Publikums kaum zu beklagen haben. Erfreulicherweise ist dagegen auf der wissenschaftlichen Seite der Pharmazie ein kräftiger Fortschritt zu verzeichnen, der sich schon äußerlich durch die von Jahr zu Jahr dicker werdenden Bände unserer wissenschaftlichen Zeitschriften kundgibt.

Die Bildung der Alkaloide in den Pflanzen ist nach Pictet¹⁾ auf zwei einander folgende Phänomene zurückzuführen, nämlich zunächst auf den Zerfall der komplexen stickstoffhaltigen Gewebebestandteile, wie Eiweiß, Nucleine, Chlorophyll usw. in einfache Basen und auf die nachherige Komplikation der Moleküle dieser Produkte durch Kondensationen. So würde sich

¹⁾ Berl. Berichte 40, 3771.

zwischen den Desassimilationsvorgängen im pflanzlichen und tierischen Organismus eine Analogie abspielen. In letzterem sehen wir gewisse Abfallstoffe, wie Phenole, Skatol, Glykokoll, Cholsäure, mit anderen Körpern, mit Schwefelsäure, Benzoe- oder Glykuronsäure, in Reaktion treten und erst dann durch die Leber oder die Nieren in Gestalt komplizierterer, aber offenbar weniger giftiger und leichter diffusionsfähiger Kondensationsprodukte eliminiert werden. Ebenso wenig wie die komplizierten Alkaloide dürfen die tierischen Stoffe, wie Harnindikan, Hippursäure, die Gallensäuren, als primäre Desassimilationsprodukte angesehen werden, sondern sie stellen vielmehr die Ergebnisse der mannigfaltigsten sekundären Umformungen in den Geweben dar. Wenn diese Interpretation tatsächlich der Wahrheit entspricht, müßte es nach Pictet möglich sein, in gewissen Fällen die vorübergehende Existenz der einfachen primären Zerfallprodukte, sozusagen der Protoalkaloide, in den Pflanzen zu konstatieren und zu isolieren. Zu diesem Zwecke wählte Pictet in Gemeinschaft mit Court²⁾ als erstes Versuchsmaterial sowohl solche Pflanzen, die bereits als alkaloidbildende bekannt sind, als auch solche, in denen noch keine Alkaloide aufgefunden worden sind, nämlich die Blätter des Tabaks, die Früchte des schwarzen Pfeffers, Blätter und Samen der kultivierten Mohrrübe, Petersilie und Cocablätter. Da die bisherigen Versuche nur in kleinerem Maßstabe ausgeführt wurden, sind die erzielten Resultate zum Teil unvollständig geblieben, immerhin erscheint es sehr bemerkenswert, daß dieselben durchaus positiv waren, in dem Sinne, daß alle untersuchten Pflanzen leicht flüchtige und einfach zusammengesetzte Basen lieferten. Bei der Extraktion der Pflanzen wurde in der Weise verfahren, daß die Pflanzenteile mit verd. Sodälösung digeriert wurden, und die in Freiheit gesetzten flüchtigen Basen aus dem Gemisch durch einen kräftigen Wasserdampfstrom abgeblasen wurden. Nur bei der Extraktion der Tabakalkaloide wurde anders verfahren, es wurde hier aus fabrikmäßig hergestellten Tabaklaugen durch Destillation mit Natronlauge ein Rohnicotin gewonnen, aus dem die flüchtigeren Anteile durch Fraktionierung abgeschieden wurden. Zur Vergewisserung, daß die erhaltenen Basen wirklich in der Pflanze präexistieren und nicht erst durch den Extraktionsprozeß gebildet wurden, stellten die beiden Forscher geeignete Kontrollversuche an. Aus den erhaltenen Resultaten ist zu ersehen, daß die vier untersuchten Pflanzen: Tabak, Pfeffer, Petersilie und Coca in ihren Beeren oder Früchten kleine Mengen mit Wasserdämpfen flüchtiger Basen in Gestalt von Salzen enthalten. Mit Ausnahme des Daucins gehören sämtliche Basen der Pyrrolreihe an und geben die charakteristische rote Fichtenspanreaktion, wenn man ihre Salze mit oder ohne Zusatz von Zinkstaub erhitzt. Einige dieser neuen Alkaloide konnten mit bereits bekannten Verbindungen identifiziert werden, so die Tabakbasen mit Pyrrolidin und N-Methylpyrrolin, und eine von den Mohrrübenbasen mit dem Pyrrolidin. Die flüchtige Base der

Pfefferkörner stellt ein Methylpyrrolin dar. Die Verfasser ziehen aus ihren Ergebnissen folgende Schlußfolgerungen: In sämtlichen isolierten Basen ist vor allem die Anwesenheit des mehr oder weniger vollständig hydrierten Pyrrolkerns bemerkenswert. Diese Analogie scheint auf einen gemeinsamen Ursprung dieser Basen zu deuten und läßt sie als Spaltungsprodukte derselben Muttersubstanz auffassen. Nun ist der allen gemeinsame Pyrrolkern im Molekül zweier im Pflanzenreich allgemein verbreiteter Substanzen, nämlich im Eiweiß und im Chlorophyll, enthalten. Man ist also berechtigt, in diesen Stoffen die Ursprungsquellen der in Frage stehenden einfachen Basen zu erblicken. Auf Kosten der vegetabilischen Eiweißstoffe erfolgt nun nach Pictets Auffassung in der Pflanze die Bildung der isolierten Basen. Weiter müssen diese einfachen Basen als die Protoalkaloide aufgefaßt werden, deren nachträgliche mannigfache Umformungen durch Methylierung, Kondensationen, Kernerweiterung usw. die Bildung der komplizierteren Alkaloide Nicotin, Piperin, Cocain, Daucin usw. zur Folge haben. Bemerkenswert erscheint ferner noch, daß fünf verschiedenen Familien angehörige Pflanzen dasselbe Resultat ergaben, so daß man versucht ist, daraus den Schluß zu ziehen, daß die Bildung dieser Basen auf einem allgemeinen biochemischen Prozeß beruht und in allen Pflanzen vor sich geht. Entweder werden die stickstoffhaltigen Überbleibsel des Eiweißzerfalls in der Pflanze rasch zerstört, oder sie werden, wie in den alkaloidhaltigen Pflanzen angenommen werden muß, durch Überführung in weniger giftige oder diffusionsfähige Verbindungen möglichst unschädlich gemacht und alsdann in bestimmten Zellen oder besonderen Geweben aufgespeichert.

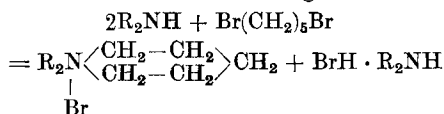
Als Fällungsmittel für Alkaloide wird von Warren und Weiß²⁾ die Pikrolonsäure empfohlen. Dieselbe ist nach den gemachten Erfahrungen in hervorragendem Maße dazu geeignet, weil schön krystallisierende Verbindungen erhalten werden. Die Verwendung als Fällungsmittel geschieht am besten in Gestalt einer gesättigten wässerigen Lösung. Aus den Pikrolonaten lassen sich sehr leicht die Alkaloide gewinnen, indem man die Niederschläge mit verd. Schwefelsäure erwärmt und durch Essigäther die Pikrolonsäure entfernt. Zwecks Feststellung eines Alkaloides wird empfohlen, den aus wässriger Lösung erhaltenen Niederschlag aus Alkohol umzukrystallisieren. Die Verf. beschreiben die Pikrolonate fast aller wichtigen Alkaloide.

Einem bis jetzt noch nicht näher untersuchten Alkaloid dürfte die Antiopiumpflanze Combretum sudaicum ihre merkwürdige Wirkung verdanken. Nach dem Genuß von Auszügen dieser Pflanze tritt ein Widerwillen gegen den Genuß des Opiums ein, der bei längerer Wiederholung der Behandlung zu einer vollständigen Abgewöhnung führen soll. Besondere „Anti-Opium-associations“, die von der chinesischen Regierung gefördert werden, geben die getrockneten und gerösteten Blätter der in Sumatra einheimischen Pflanze an die Opiumraucher unentgeltlich ab, um diese von dem unseligen Laster zu befreien. Nach den vorliegenden Berichten sind schon viele Tausende auf diese Weise geheilt worden. Zu dem gleichen Zwecke wird die

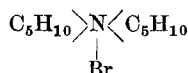
²⁾ J. of Biol. Chem. 3, 327, durch Chem. Zentralbl.

in Indien und Birma wachsende Gattung *Mitragyna* verwendet. Die Blätter dieser Baumart, welche bisher nur als Viehfutter verwendet worden sind, werden jetzt als geschätzter Artikel viel begehrt. Rinde und Wurzel sind schon früher als Heilmittel gegen Fieber und Kolik in Indien arzneilich gebraucht worden. Die chemische Untersuchung der Blätter, die einen schwach bitteren Geschmack und einen teeähnlichen Geruch besitzen, ergab einen Gehalt von 0,15% eines weißen, krystallinischen, äußerst bitter schmeckenden Alkaloides, das mit den gebräuchlichen Reagenzien Niederschläge gibt und eine Mischung von Schwefelsäure und Dichromat carminrot färbt. *Mitragyna* ist wie die zur Bekämpfung der Trunksucht empfohlene *Cinchona* eine Rubiaceenart.

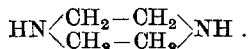
Eine Beobachtung über das Verhalten des Piperazins gegenüber 1,5-Pentanen teilt J. von Braun³⁾ mit. Läßt man Pentamethylen-dibromid oder Dijodid auf sekundäre Basen R_2NH einwirken, so findet infolge der bedeutenden Tendenz zur Bildung des Piperidinringes die Reaktion ausschließlich nach der Gleichung



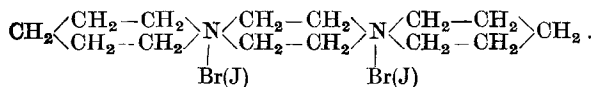
statt, ohne daß bitertiäre Pentamethylen-diaminderivate entstehen. So bildet sich aus Dibrom-pentan und Piperidin fast quantitativ das Bis-piperidiniumbromid:



Ganz analog dem Piperidin verhält sich auch das einfachste cyclische Bisimin, das Piperazin



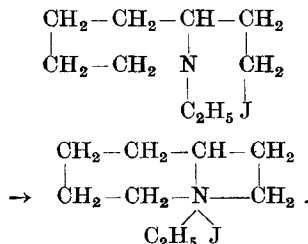
Dasselbe liefert nämlich mit 1,5-Dihalogenderivaten des Pentans die bisher nur aus dem Äthylendipiperidin herstellbaren Verbindungen



Solche bisquartäre Verbindungen sind nach von Braun auch aus dem Dibrompentan erhältlich.

In weiterer Verfolgung seiner Arbeiten über alkylierte Conidine und einige Piperidinbasen versuchte Karl Löffler gemeinsam mit A. Grosse⁴⁾ die Synthese des Conidins selbst auszuführen. Da drei Derivate des Conidins, das 2-Methylconidin, das 3-Methylconidin und das 2-Äthylconidin bekannt waren, erschien die Darstellung des Conidins interessant. Auf Grund der Analogie im Verhalten des halogenierten α -Pipicolymethylalkins, α -Lupetidylalkins und α -Pipicolyläthylalkyls, welche Alkine durch Halogenwasserstoffabspaltung in die entsprechenden tertiären bicyclischen Basen übergehen, hatte Löffler bereits früher den Versuch unternommen, über das α -Pipicolylalkin zum Conidin zu gelangen, ein

Versuch, der indessen nicht zu der gewünschten Base geführt hatte. Die Darstellung des Conidins wurde nun auf andere Weise durchzuführen versucht, indem man von folgender Überlegung ausging: Das Ladenburgsche N-Äthylpipicolylalkin, mit rauchender Jodwasserstoffsäure behandelt, müßte eine Jodbase liefern, die in freiem Zustande dieselbe Umlagerung erleiden würde, wie Löffler an den Jodiden des α -Picolyl- und α -Picolylmethylalkins festgestellt hatte. Dieses Umlagerungsprodukt würde aber nichts anderes sein als das Jodäthylat des Conidins.



In der Tat glückte es nun sehr leicht, die halogenhaltige Base durch Schließung des Ringes in die Ammoniumverbindung überzuführen; bei dem Versuche dagegen, bei höherer Temperatur Chloräthyl abzuspalten, zeigte es sich, daß durch Aufspaltung des Vierringes wiederum Halogenbase entstand. Hierbei wurden folgende auffallende Tatsachen beobachtet: Die Halogenbase ließ sich wiederum durch Kochen in alkoholischer Lösung in eine Halogenammoniumverbindung überführen, deren Platinsalz einen um ca. 15° höheren F. als das Platinsalz des durch erstmalige Umlagerung erhaltenen Halogenäthylats aufwies. Ferner zeigten auch die Chloroplatinat der freien Halogenbasen eine Differenz in ihren Schmelzpunkten, obwohl die Analysen stimmende Resultate ergaben. Der Grund dieser Eigentümlichkeit dürfte in ähnlichen Vorgängen molekularer Umlagerung zu suchen sein, wie in jüngster Zeit von Ladenburg bei der Umwandlung des Isoconiins in Coniin angenommen wurde.

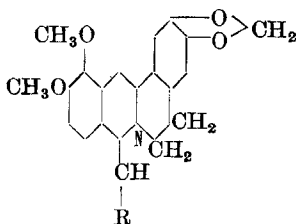
Eine Reihe von Synthesen mit Hilfe von Alkaloiden aus der Gruppe des Berberins wurden von M. Freund und F. Mayer⁵⁾ ausgeführt. Nach den Untersuchungen von Perkin und von Gadamers sind die Berberinsalze als Isochinolinammoniumsalze aufzufassen, welche durch Alkali (in derselben Weise wie beim Übergang der Kotarinsalze in Kotarnin) unter Öffnung des Isochinolinringes zerlegt werden. Danach ist das freie Alkaloid, das von Gadamers als Berberinal bezeichnet wurde, als ein Aldehyd zu betrachten, welcher mit Säuren unter Ringschließung wieder die ursprünglichen Salze zurückbildet. In nächster Beziehung zu dem in der Natur sehr weit verbreiteten Berberin stehen einige andere Alkaloide, so das Canadin, ein Tetrahydroberberin, welches sich neben Hydrastin in der Hydrastiswurzel vorfindet und aus Berberin durch Reduktion erhalten werden kann. Von dem Canadin sind zwei optische Isomere möglich, von denen das natürliche Canadin die linksdrehende Form ist. Durch Oxydation läßt

³⁾ Berl. Berichte 40, 2935.

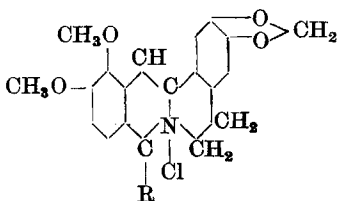
⁴⁾ Berl. Berichte 40, 1336.

⁵⁾ Berl. Berichte 40, 2604.

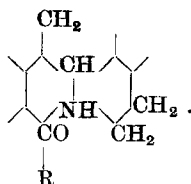
sich das Canadin in Berberin zurückverwandeln. In demselben Verhältnis wie Canadin zum Berberin steht ein anderes Alkaloid, das in der Wurzel von *Corydalis cava* aufgefundene Corydalin, zum Dehydrocorydalin. Canadin und Berberin einerseits, Corydalin und sein Dehydroderivat andererseits unterscheiden sich im wesentlichen nur durch die im Isochinolinkomplex erfolgte Substitution von Wasserstoff durch eine Methylgruppe. Freund und Beck haben nun vor einiger Zeit gezeigt, daß Homologe eines Dihydroberberins von der Formel



durch Einwirkung von Grignard'schen Lösungen auf freies Berberin oder dessen Salze erhalten werden können. Es war nun zu erwarten, daß diese Basen bei ihrer Reduktion in gleicher Weise, wie es bei der Corydalinreihe bereits gezeigt worden war, durch Aufnahme von zwei Wasserstoffatomen in Homologe des Tetrahydroberberins, nämlich des Canadins, übergehen würden. Ausgehend von den Äthyl- und Propyldihydroverbindungen wurden auch zwei isomere Tetrahydroberberine gewonnen, in denen zwei räumlich isomere Racemformen vorliegen dürften. Als Homologe des Canadins und nahe Verwandte des Corydalins sind diese durch Reduktion entstehenden Basen von ganz besonderem Interesse, in gleicher Weise wie einige andere Verbindungen, die aus Alkyldihydroberberinen gewonnen wurden und als Homologe des Berberins zu betrachten sind. Dieselben wurden durch Entziehung von zwei Wasserstoffen erhalten und entsprechen dem allgemeinen Formeltypus:



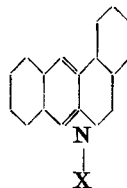
Die Salze, welche sich durch gutes Krystallisationsvermögen auszeichnen, wurden näher untersucht, doch scheint die Reingewinnung der Basen mit Schwierigkeiten verbunden zu sein. Jedenfalls kommen diese analog der Bildung des Berberinals durch Ringaufspaltung zustande, so daß sie als Ketone aufzufassen sind:



Alkaloide vom Typus des Berberins scheinen in der Natur ziemlich verbreitet zu sein, und es ist nicht

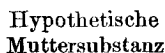
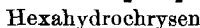
ausgeschlossen, daß die von den beiden Autoren gewonnenen synthetischen Produkte mit den in der Natur vorkommenden Alkaloiden identisch befunden werden. Bei der physiologischen Untersuchung durch Hans Meyer-Wien und Heintz ergab sich, daß die Tetrahydroverbindungen, wohl zum Teil auch wegen ihrer Schwerlöslichkeit, ausgesprochene physiologische Wirkungen nicht aufweisen, nur das Äthylidihydroberberinhydrochlorid hat nach Heintz ausgeprägte lokalschädigende Wirkungen. Die Lösung tötet einzellige Lebewesen rasch ab, bringt Muskeln zur Erstarrung, lähmt weiße Blutkörperchen und bewirkt Verätzungen und Hornhauttrübung. Im Blutdruckversuch zeigt es nach Injektion in das Gefäßsystem ausgesprochene Puls- und Atmungsbeschleunigung (ähnlich wie Hydrastinin und Cotarnin), doch kommt es als blutdrucksteigerndes und gefäßverengendes Mittel nicht in Betracht.

In einer umfangreichen Experimentalarbeit liefert K. Feist⁶⁾ Beiträge zur Kenntnis der Alkaloide und Bitterstoffe der ostafrikanischen Colombowurzel. Anschließend an die von Gadamers gemachten Erfahrungen über dieses Gebiet beschäftigte sich Feist zunächst mit den bereits von Gadamers aufgefundenen berberinartigen Colomboalkaloiden, die später die Namen Columbamin und Jateorrhizin erhielten. Bei den Bemühungen, die empirischen und die Konstitutionsformeln beider Basen festzustellen, stieß Feist auf ein drittes Alkaloid, das er mit dem Namen Palmatin belegte und ebenfalls in den Kreis seiner Untersuchungen aufnahm. Während dieser Untersuchungen war auch ein Bitterstoff aufgefunden worden, der Ähnlichkeit mit den bereits bekannten Colombobestandteilen Columbin und Columbusäure aufwies. Da die Colomboalkaloide in naher Beziehung zum Berberin und damit auch an den Coridalisalkaloiden stehen, deren Konstitution durch eingehende Untersuchungen der letzten Jahre ziemlich sichergestellt ist, wurde ihr Studium durch die Kenntnis dieser Alkaloide und ihrer Abbauprodukte sehr erleichtert. Die 17 Kohlenstoffatome des Berberins gehören einem Ringsystem an, das folgende Konstitution hat:



Die bis jetzt erzielten Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Colomboalkaloide Columbamin und Jateorrhizin denselben Kern wie das Berberin enthalten. Zum Zwecke der Kernspaltung wurde die Oxidation mit Permanganat auf kaltem Wege benutzt. Wahrscheinlich lassen sich hiernach die beiden Basen auf dieselbe Muttersubstanz, die auch dem Berberin und Corydalin zugrunde liegt, zurückführen. Letztere wurde von Gadamers vom Hexahydrochrysen durch Ersatz einer CH-Gruppe durch ein N-Atom abgeleitet:

⁶⁾ Ar. d. Pharmacie 245, 586.



Einige Strychninsalze sind in der letzten Zeit zu therapeutischer Verwendung gekommen, das arsenigsaure Salz als Strychninum arsenicosum, das gegen Beschwerden des Verdauungskanales, gegen Malaria, Tuberkulose und einige Blutkrankheiten empfohlen worden ist, und das Strychninkakodylat, das als appetitanregendes Mittel subcutan gegeben wird. Doch ist die allgemeinere Einführung des Salzes trotz der sehr guten Erfolge an der Unbeständigkeit der Verbindung gescheitert. Die wässrige Lösung zersetzt sich sehr schnell, wobei sich das Strychnin als solches ausscheidet. Die Lösungen müssen deshalb jedesmal aus Natriumkakodylat und Strychninsulfat frisch bereitet werden. Als eine in Wasser leicht lösliche Doppelverbindung wird ein weiteres Salz, das Strychninum nitratum natriosalicylum, medizinisch verwendet.

stoffsuperoxyd in Brucinoxyd überführen. Beim Erkalten der Lösung scheiden sich nach der Mitteilung von Aimé Pictet und G. Jenny 7) schöne farblose Prismen von der Formel $C_{23}H_{26}N_2O_5 + 4\frac{1}{2} H_2O$ aus. Dieselben gehören wie diejenigen des Strychninoxydes dem rhombischen System an, sind aber nicht mit letzterem isomorph. Das Brucinoxyd wird von schwefliger Säure leicht in Brucin zurückverwandelt. Die schon beim Strychninoxyd angewandte Behandlung mit schwefliger Säure und Fällung der gebildeten Schwefelsäure mit Chlorbarium zur Bestimmung des Oxydsauerstoffes erwies sich als die zuverlässigste von den verschiedenen Methoden. Das bei dieser Behandlung regenerierte Brucin erwies sich in jeder Hinsicht identisch mit der reinen Base. Die physiologische Wirkung des Brucinoxydes wurde von A. Babel an Fröschen und Meerschweinchen geprüft. Es erwies sich ebenso wie Strychninoxyd als eine paralyisierende, curareähnlich wirkende Substanz. Die von Strychnin und Brucin hervorgerufenen Krampferrscheinungen fehlen hier vollständig. Auch ist der Toxizitätskoeffizient stark herabgedrückt. Die letale Dosis beträgt etwa das 60fache derjenigen für das Brucin. Das Brucinoxyd ist eine einsäurige Base, die gut krystallisierende Salze bildet, die wie die Base linksdrehend sind. Dargestellt wurden das Chlorhydrat, das Chlorplatinat, das Nitrat, das saure Sulfat und das Pikrat.

Durch Ozon werden die Morphin-alkaloide, Morphin, Kodein, Thebain und mehrere ihrer Umwandlungsprodukte nach den Feststellungen von Knorr und seinen Mitarbeitern⁸⁾ rasch verändert. Während der bisher durchgeführte Abbau der Morphinbasen unter Sprengung des stickstoffhaltigen Seitenringes zu Derivaten des Phenanthrens führte, wird durch die Einwirkung von Ozon auf Thebain ein neuer Weg für den Abbau eröffnet, indem hierbei wahrscheinlich einer der endständigen Benzolkerne des Phenanthrenmoleküls die Aufspaltung erleidet. Die Analyse der in guter Ausbeute erhaltenen neuen Verbindung, des α -Thebaizons, ergab, daß dieselbe sich vom Thebain durch einen Mehrgehalt von O_2 unterscheidet, außerdem wurde durch die Zeisel'sche Methode nachgewiesen, daß die beiden Methoxyle des Thebains erhalten geblieben waren. Das α -Thebaizon ist zu einer Reihe von Umsetzungen, unter anderem zur Bildung einer isomeren Verbindung, dem β -Thebaizon, befähigt.

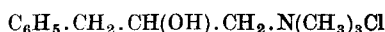
Über eine neue Solanaceenbase berichten Willstätter und Heubner⁹⁾. In der Merckschen Fabrik war aus Hyoscyamus muticus neben dem Hyoscyamin und den bekannten Begleitbasen ein neues Alkaloid isoliert worden, das eine farblose, mit Wasser, Alkohol und Äther mischbare Flüssigkeit darstellte. Dasselbe zeigte das Verhalten einer gesättigten tertiären Base. Bei der pharmakologischen Prüfung erwies sich das Chlorhydrat in beträchtlichen Dosen ungiftig. Die Abbauprobe durch Destillation der Ammoniumbase, die aus dem Jodid mit Silberoxyd entstand, führten zu einem wässrigen Destillat und zu einem

⁸⁾ Berl. Berichte **40**, 3652.

⁹⁾ Berl. Berichte **40**, 3869.

Gas, das mittels der Absorption durch unverdünntes Brom als reines Butadien identifiziert wurde, da die Reaktion eine Mischung der beiden bereits bekannten stereoisomeren Tetrabromide lieferte. Das wässrige Destillat aus der Ammoniumbase enthielt neben dem Trimethylamin in geringer Menge zurückgebildetes Triaminobutan, das durch sein charakteristisches Goldsalz erkannt wurde. Der Verlauf der erschöpfenden Methylierung zeigte, daß in dem Alkaloid ein Tetramethyldiaminobutan vorlag. Die Bestimmung der Stellung der Aminogruppe wurde auf synthetischem Wege, durch Methylierung von Tetramethyldiamin (Putrescin), versucht, um die Auswahl unter den möglichen vier Formeln treffen zu können. Das Produkt wurde in der Form des Chlorids, der gold- und platinchlorwasserstoffsäuren Salze und des Pikrats mit dem quaternären Derivate der Solaneenbase verglichen, wobei sich vollkommene Übereinstimmung ergab, so daß die Stellung 1,4 der Aminogruppen dadurch bestimmt war. Dem Alkaloid kommt demnach die Konstitution $N(CH_3)_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$ zu. Die Tropanbasen, welche den Hauptteil der Alkaloide aus Hyoscyamus darstellen, werden also von einer Verbindung begleitet, in der man nur ein nicht vollständig gewordenes Pyrrolinderivat erkennen kann. Zwischen dem Briegerschen Putrescin und dem Tetramethyldiamin ergaben sich jedoch einige chemische und auch pharmakologische Unterschiede, die den Gedanken an eine noch nicht aufgeklärte Isomerie nahelegen. Während z. B. das Ammoniumsalz, das Brieger durch Methylierung von Putrescin erhielt, muscarinartig wirkte, zeigte die Willstättersche Verbindung typische Curarinwirkung. Beim Frosch erzeugte dieselbe totale Lähmung bei ganz intaktem Herzschlag, beim Kaninchen vollständige Lähmung der ganzen Skelettmuskulatur, ebenfalls ohne daß der Herzschlag beeinträchtigt wurde.

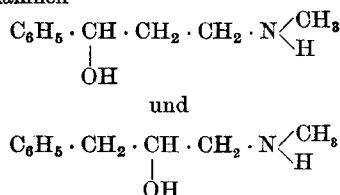
Eine Arbeit von E. Fournneau¹⁰⁾ über synthetische Ephedrine veranlaßt H. Emde¹¹⁾, zur Wahrung von Prioritätsrechten einige hochinteressante Probleme, die sich aus seinen mit E. Schmidt und dessen Mitarbeitern ausgeführten Experimentalarbeiten über Ephedrin, Pseudoephedrin und verschiedene Styryl-derivate ergeben, zu beleuchten. Nach Emde liegt in den eigentümlichen Verhältnissen bei Ephedrin und Pseudoephedrin ein Fall von ungleichhäufiger Asymmetrie vor. Die von Emde begonnenen Versuche über die Einwirkung von Jodwasserstoff auf Styryltrimethylammoniumchlorid wurden von E. Schmidt fortgesetzt und führten über das Jodwasserstoffanlagerungsprodukt des Styryltrimethylammoniumchlorids zu zwei verschiedenen Goldsalzen. Das dem einen Goldsalz zugehörige Reduktionsprodukt könnte durch die Formel



zum Ausdruck gelangen, während den beiden aus dem Jodwasserstoffanlagerungsprodukt die Formel

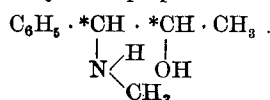


zugrunde liegen dürfte. Nachdem aber Fournneau in der letzten Zeit nachgewiesen hatte, daß die Addition von HOCl an die doppelte Bindung genau im entgegengesetzten Sinne erfolgte, wie es bei der Zimtsäure schon lange bekannt ist, war nur mehr die Möglichkeit der erstgenannten Formulierung gegeben. Fournneau erhielt bei seinen Arbeiten über Aminoalkohole, die unter anderem zur Entdeckung des Stovains führten, ein Isomeres des Ephedrins und Pseudoephedrins, was ihn zur Diskussion der unter verschiedenen Voraussetzungen denkbaren neun Isomeren der beiden Alkaloide veranlaßt hatte. Fournneau beschrieb von den neun möglichen Isomeren fünf, von denen zwei mit den von Emde dargestellten Körpern identisch waren, nämlich



Aus den hierdurch gemachten Erfahrungen ergab sich für das Verhalten der Doppelbindung im Styryltrimethylammoniumchlorid, daß bei der Anlagerung von HOCl das Cl-Atom an das dem Benzolkern benachbarte C-Atom die Hydroxylgruppe an das andere tritt; Jodwasserstoff wird dagegen in einem doppelten Sinn angelagert, indem das eine Additionsprodukt das J-Atom an demjenigen Kohlenstoffatom angelagert enthält, das dem Benzolkern benachbart ist, dagegen das zweite Additionsprodukt an dem darauffolgenden.

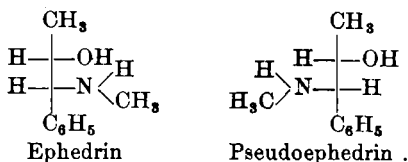
Nach den Untersuchungen Fournneaus konnte die Annahme, daß weder im Ephedrin, noch im Pseudoephedrin die Methylimidgruppe endständig sein könne, als erwiesen betrachtet werden. Emde machte nun den Versuch, die wahrscheinliche Konstitution der beiden Alkaloide und ihre Beziehung zueinander abzuleiten auf Grund der eben erwähnten Annahme und der durch die von Schmidt und seinen Mitarbeitern gemachten Beobachtungen über diese beiden Alkaloide. Das Problem der Beeinflussung der N-C-Bindung durch eine oder mehrere in der Nähe befindliche olefinische oder cyclische Doppelbindungen ist für die Konstitutionserforschung von Stickstoffbasen durch den Hofmannschen Abbau nach erschöpfender Methylierung (Lösung der einfachen Kohlenstoffbindung mit dem Stickstoff durch Abspaltung von Wasser und Trimethylamin aus quartären Ammoniumbasen) von erheblicher Bedeutung. Die Verschiedenheit im Verhalten bei dem Hofmannschen Abbau dürfte mit der Gruppierung in der Nähe desjenigen Stickstoffatoms, das abgespalten wird, in ursächlichem Zusammenhang stehen. Nun vollzieht sich aber der Abbau des Ephedrins und des Pseudoephedrins mit auffallender Leichtigkeit. Das Ergebnis der Spaltung spricht nun für die Formulierung des Ephedrins und Pseudoephedrins als 1-Phenyl-1-methylaminopropanol:



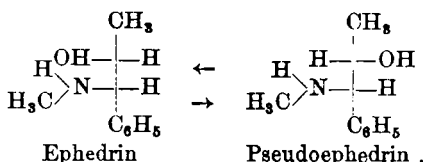
¹⁰⁾ J. Pharm. et Chim. **25**, 593.

¹¹⁾ Ar. d. Pharmacie **245**, 662.

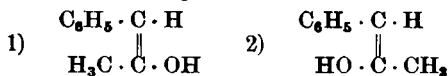
Bei der Zuerteilung dieser Formel entstehen aber weiter die Fragen, wie es sich mit der Formel vereinbaren läßt, daß sich Ephedrin in Pseudoephedrin umlagert, und daß die beiden Alkaloide bei der Spaltung nach Hofmann zwei verschiedene Alkohole liefern. Die erste Frage beantwortet E m d e auf Grund des Drehungsvermögens der Ephedrine und der ähnlichen Verhältnisse bei der Weinsäure und bei den Zuckerarten damit, daß es sich bei Ephedrin und Pseudoephedrin nicht um Stellungs-, sondern um Raumisomerie handelt. Während bei der Weinsäure gleichhälftige Asymmetrie vorliegt, ist bei der Ephedrinformel ungleichhälftige Asymmetrie anzunehmen. Die Umwandlung des Ephedrins würde demnach durch „Umkappen“ der Methylimidgruppe nach folgendem Bild veranschaulicht:



Ebensogut ließe sich aber die Umwandlung auch durch ein „Umkappen“ der Hydroxylgruppe erklären, nur müßten dann die Formelbilder vertauscht werden:



Für eine derartige Umwandlung von Raumisomeren ineinander durch Umlagerung von H und OH sind zahlreiche Analogien bekannt. Die zweite Frage, wie es sich mit der Auffassung als 1-Phenyl-1-methylaminopropanol vereinbaren ließe, daß aus den beiden Alkaloiden zwei isomere Alkohole von verschiedenen Siedepunkten entstehen, so dürfte sich die Verschiedenheit in den Siedepunkten der als 1-Phenylpropenole $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}:\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$ aufzufassenden Alkohole durch cis-trans-Isomerie erklären lassen, wie aus folgenden Formeln ersichtlich ist:



E m d e hofft, diese theoretischen Auseinandersetzungen durch experimentelle synthetische Lösung des Problems, die bereits in Angriff genommen ist, beweisen zu können.

Für den gerichtlichen Nachweis und die Identifizierung des Cocains dürften neuere Untersuchungen von C. Reichard¹²⁾ über die Fluorescenz des Cocains und Tropicocains von nicht zu unterschätzender Bedeutung sein, da die beobachteten Erscheinungen noch bei den allergeringsten Alkaloidmengen erkannt werden können. Unter dem Mikroskop ließ eine Menge von 0,000 01 g Cocainsalz nicht nur die charakteristische Krystallform erkennen, sondern es wurde auch mit vollster Sicherheit die blaue Fluorescenz des Salzes nachge-

wiesen. Reichard führt die Fluorescenzerscheinungen auf die Gegenwart des Benzoylradikals im Cocain und Tropicocain zurück, nachdem er auch bei der Benzoesäure genau denselben charakteristischen Farbenwechsel wie bei den Alkaloiden nachweisen konnte.

Über eine bei Verarbeitung von Cocanebenalkaloiden auftretende Base berichtet C. Lieberman¹³⁾. Dieselbe war bei der Verarbeitung größerer Mengen von Nebenalkaloiden des Rohcocains in kleiner Menge gefunden worden. Das stark alkalische farblose Öl war von sehr schwachem, an Pyridin erinnerndem Geruch und mischte sich mit Wasser. Aus der Analyse und den Salzen berechnete sich die Formel $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. In der Annahme, daß es sich um den Anhydroekgoninmethylester handle, der schon von Einhorn und von Willstätter aus Anhydroekgonin hergestellt worden war, wurde die Base verseift und auf diese Weise das salzsaure Salz des Anhydroekgonins erhalten. Der hier als Nebenbase nachgewiesene Äthylester stammt wohl nicht unmittelbar aus der Pflanze, sondern scheint erst durch die Verarbeitung aus angewandtem Äthylalkohol und Salzsäure entstanden zu sein. Dafür spricht auch der Umstand, daß in der natürlichen Cocaingruppe, wie meist in den Alkaloiden, nur die Methylester auftreten.

Nach den neuerdings ausgeführten Analysen der javanischen Cocablätter wurden nach den Mitteilungen von de Jong folgende Basen aufgefunden: Cocain, n-, allo- und isocinnamylcocain, drei verschiedene Isatropylcocaine, Benzoylpseudotropein und Hygrin. Der Wert der Javacoca besteht hauptsächlich im Ekgonin. Bei Nichtberücksichtigung des Hygrins werden die genannten Verbindungen in die Basen Ekgonin und Pseudotropein, sowie in die Säuren, die den einzelnen Basen zugrunde liegen, gespalten.

In einer Studie über die Cocaine des Handels unterwirft W. K. Schulz¹⁴⁾ die üblichen Prüfungsmethoden einer vergleichenden Kritik, aus der hervorgeht, daß die Cocainsalze der bekannten deutschen Firmen in bezug auf chemische Reinheit die Anforderungen des neuen deutschen Arzneibuches hinsichtlich des Gehaltes an fremden begleitenden Alkaloiden, wie Isatropylcocain und Cinnamylcocain, noch übertreffen. Zum Nachweis des amorphen Isatropylcocains und überhaupt zur Prüfung auf absolute Reinheit wird die von Boehringer vorgeschlagene Modifikation der McLaganschen Reaktion, die sich auf das Verhalten gegen Ammoniak von genau bestimmter Konzentration gründet, bestens empfohlen.

Eine Synthese des Arecaidins, eines der Alkaloide der Betelnuß, sowie seines Methyläthers, des ebenfalls in der Betelnuß vorkommenden officinellen Arecolins führte Wohl¹⁵⁾ auf Grund der mit den Amidoacetalen gemachten Erfahrungen aus. Die Arbeit steht in engster Beziehung mit den oben erwähnten Synthesen der Cincholoiponsäuren. Jahn¹⁶⁾ gelangte bei der

¹³⁾ Berl. Berichte **40**, 3602.

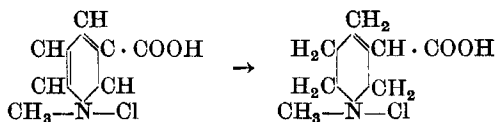
¹⁴⁾ Pharm. Ztg. 1907, 447.

¹⁵⁾ Berl. Berichte **40**, 4712.

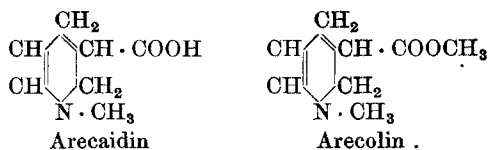
¹⁶⁾ A. d. Pharmacie **229**, 669.

¹²⁾ Pharm. Ztg. 1907, 698.

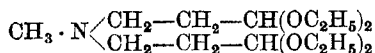
von ihm ausgeführten ersten Synthese des Arecaidins auf folgendem Wege zu dem angestrebten Ziel: Beim Erhitzen von nicotinsaurem Kalium mit Methyljodid wurde das Jodmethylat des Nicotinsäuremethylesters erhalten, das mittels Chlorsilber in das Hydrochlorid übergeführt wurde. Bei der Reduktion des Esters wurde dieser verseift unter gleichzeitiger Anlagerung von Wasserstoff an den Pyridinkern, wobei die quartäre Pyridiniumbase in eine tertiäre Piperidinbase überging:



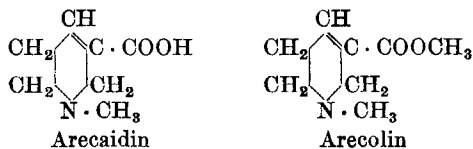
Nach J a h n s Feststellung war die erhaltene Methyltetrahydronicotinsäure vollkommen identisch mit dem Arecaidin, so daß er die Konstitution des Arecaidins und des Arecolins durch folgende Formel ausdrücken konnte:



Die Unsicherheit, die bis jetzt noch bezüglich der doppelten Bindung in beiden Verbindungen bestand, konnte nun W o h l¹⁵⁾ durch eine zweite Synthese beheben, indem er, vom Methylamido- β -dipropionaldehydtetraäthylacetal



ausgehend, zum entsprechenden Methyltetrahydropyridinaldehyd gelangte, dessen Oximhydrochlorid in heftiger Reaktion mit Thionylchlorid unter Bildung des Nitrilhydrochlorids reagiert. Durch Verseifung des Nitrils bildet sich dann das Hydrochlorid der N-Methyl- Δ^3 -tetrahydronicotinsäure, die mit dem Arecaidin identisch ist. Demnach müssen die Konstitutionsformeln beider Alkaloide zum Unterschied von der Auffassung von J a h n s folgendermaßen festgelegt werden:



Zur weiteren Identifikation wurde das Arecolin noch durch Methylierung des synthetischen Arecaidins dargestellt und in die charakteristischen Derivate übergeführt.

Nach den Untersuchungen von Meier gehört das Arecolin seiner physiologischen Wirkung nach zu der Gruppe des Pilocarpins und Nicotins. Als sehr wirksam gegen Würmer (Oxyuris) soll sich nach einer japanischen Quelle ein Präparat aus *Digenia simplex*, das sogen. Tanaka, bewähren. Dasselbe wird innerlich oder als Klystier als Dekokt zugleich mit Decoctum Sennae gegeben. Neben dem Wurmfarn sind in letzter Zeit als Prophylaktika gegen die Wurmkrankheit der Bergleute in den belgischen Bergwerksbezirken mit gutem Erfolg Wintergrünöl und das

ätherische Öl von Eucalyptus globulus verwendet worden. Die Darreichung geschieht am besten in Ricinusöl mit etwas Chloroformzusatz. Zum Vertreiben von Spulwürmern usw. bei Pferden wird von T a a l Schwefelkohlenstoff empfohlen. Derselbe wird in Gelatine kapseln in Dosen zu 10 g gegeben. Zwei solche Kapseln genügen, um die Spulwürmer und Bremsenlarven in erwachsenen Pferden zu entfernen. Ein neues Wurmmittel, das unter dem Namen T a e n i o l auf dem Markt erschienen ist, enthält als wirksame Bestandteile Sebirol und Thymolsalicylat. Dasselbe wird insbesondere gegen Bandwürmer empfohlen. Zur Beseitigung der Ascariden wird von B r ü n i n g¹⁷⁾ das amerikanische Wurmseedöl (Wormseedoil), welches von der in den Vereinigten Staaten einheimischen Pflanze *Chenopodium anthelminticum* stammt, verwendet, als zweckmäßige Darreichungsform wird eine 5%ige Emulsion empfohlen. Da üble Nebenwirkungen nicht beobachtet worden sind, dürfte sich das *Oleum Chenopodii* als neues Mittel gegen Ascaridiasis auch bei uns einbürgern, zumal B r ü n i n g in ihm ein dem Santonin mindestens ebenbürtiges Präparat erblickt.

Über das Aporhein und die anderen Alkaloide von *Papaver dubium* macht V. P a v e s i¹⁸⁾ einige Mitteilungen. Von dem Aporhein wird eine Reihe neuer Salze beschrieben, besonders charakteristisch ist das Verhalten des Aporheins und seiner Salze (mit Ausnahme des Nitrates) gegen Schwefelsäure, in der sie sich erst farblos, dann mit gelber Farbe lösen, während Formaldehyd zuerst eine hellblaue, dann fast schwarze Fällung verursacht. Fröhdes Reagens gibt eine schwarzviolette, Salpetersäure eine violette, dann blutrote Färbung. Beim Ausschütteln einer 14 Tage belichteten Lösung des salzsauren Salzes mit Äther wurde eine vom Aporhein verschiedene Base, das Aporhegin erhalten. Dasselbe gibt mit Formaldehyd eine graue, mit Fröhdes Reagens eine gelbgrüne Färbung. Durch Einwirkung von verd. Salzsäure auf Aporhein entsteht eine Base Aporheidin, die sich bei Tierversuchen als ungiftig erwies und ebenso wie die anderen Basen durch charakteristische Farbenreaktionen ausgezeichnet ist.

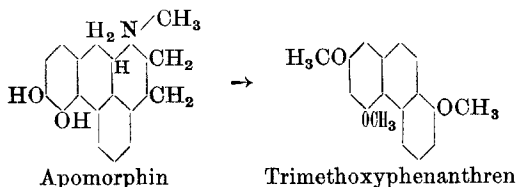
Die Chemie des Morphins erfreut sich andauernd der lebhaften Bearbeitung von seiten der deutschen Organiker, an ihrer Spitze P a c h o r r¹⁹⁾ und K n o r r¹⁹⁾ mit einer Anzahl von Mitarbeitern. Auf die Details der interessanten Arbeiten hier näher einzugehen, verbietet der eng gezogene Rahmen dieses Berichtes, doch soll wenigstens der Versuch gemacht werden, die Untersuchungen in einem Umriß anzudeuten. Nach den Ergebnissen der von ihm erhaltenen Resultate hält P s c h o r r an der von ihm aufgestellten sogen. Pyridinformel für das Morphin fest, gegen die von K n o r r Einspruch erhoben worden war. Wenngleich die Übertragung der Formel des Apomorphins auf das Morphin nicht ohne weiteres statthaft ist, so gestattet sie doch sicher bestimmte Rückschlüsse auf die Konstitution des letzteren. Durch den Abbau des Apomorphins zum Trimeth-

¹⁷⁾ Pharm. Zentralh. 48, 414.

¹⁸⁾ Gaz. chim. ital. 37, 629.

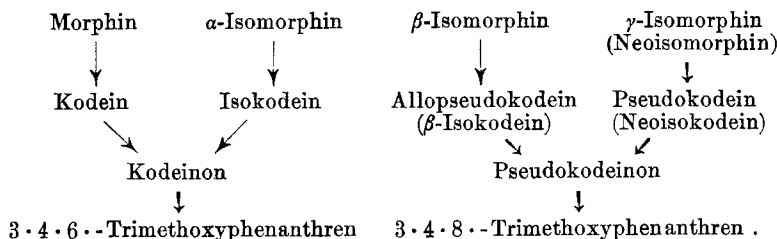
¹⁹⁾ Berl. Berichte 40, 1980 ff.

oxyphenanthren über das Dimethylapomorphimethin konnte P s c h o r r die bereits von ihm vor längerer Zeit aufgestellte Apomorphin-formel bestätigen:

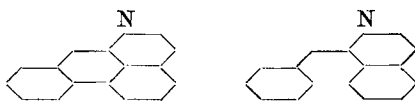


Das aus Apomorphin erhaltene Trimethoxyphenanthren erwies sich identisch mit synthetisch hergestellten Präparaten derselben Zusammensetzung. Des ferneren wurde das Verhalten des Morphothebains studiert, das in seinem Verhalten sich enge an das Apomorphin anschließt, insbesondere eine analoge Tribenzoylverbindung aufweist, deren Oxydation zu einem Chinon ohne Abspaltung der vorhandenen Substituenten wesentliche Rückschlüsse auf die Stellung des Seitenringes am Phenanthren gestattete. K n o r r und H ö r l e i n untersuchten zur Entscheidung der Frage, ob die drei bekannten Kodeine und die daraus abgeleiteten Methymorphimethine strukturidentisch oder nur stereoisomer sind, die Oxydation dieser Verbindungen, deren Ergebnis im Verein mit dem Abbau des Isokodeinons bzw. Allopseudokodeinons,

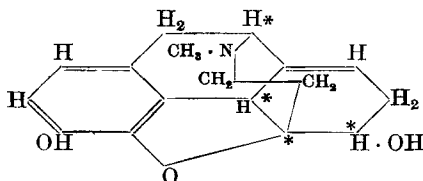
eines aus dem Iso- und Pseudocodein erhaltenen Oxydationsproduktes, zu einem Phenanthrenderivat zu wichtigen Schlußfolgerungen über die Isomerien führte, ohne aber vorläufig endgültige Klärung der Verhältnisse zu erbringen. Ausdrücklich wird jedoch darauf hingewiesen, daß die zurzeit allseitig gemachte Annahme, die Morphiumpalkaloide Morphin, Kodein und Thebain seien Phenanthrenderivate, experimentell noch keineswegs sicher bewiesen ist. Die Möglichkeit sei nicht außer acht zu lassen, daß den Morphiumpalkaloiden ein Skelett mit zwei Benzolkernen, ähnlich wie im Papaverin zugrunde liege, und daß möglicherweise der Zusammenschluß dieses Skeletts zu einem Phenanthrenkern erst bei einer bestimmten Phase erfolgen könne. Der leichte Übergang des Kodeins in das Pseudocodein durch Säuren weist auf die große Labilität der Morphiumpalkaloide hin und sei eine Warnung, die Ergebnisse der Erforschung der Derivate nicht ohne weiteres auf die Mutteralkaloide zu übertragen, da bei deren Entstehung Umlagerungen mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden könnten. Nach den letzten Ergebnissen der Arbeiten erwiesen sich das Kodein und das Isokodein strukturidentisch, so daß die Isomerie der vier isomeren Kodeine und der zugehörigen vier isomeren Morphine heute als völlig aufgeklärt betrachtet werden kann. Die genetischen Beziehungen ergeben sich aus der folgenden Tabelle:



Nach der Pyridinformel²⁰⁾, die von P s c h o r r vertreten wird, würde das Gerüst des Morphinmoleküls große Ähnlichkeit mit dem anderer Opiumalkaloide aufweisen, was offenbar sehr zugunsten dieser Formulierung spricht:

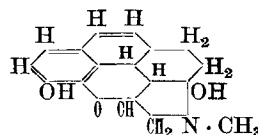


Andererseits stellt K n o r r²¹⁾ auf Grund der Ergebnisse bei der Untersuchung des Pseudokodeins und Pseudokodeinons folgende „Brückenringformel“ für das Morphin zur Diskussion:



Nach dieser Formel enthält das Morphin vier asym-

metrische Kohlenstoffatome. Nach der Anschauung K n o r r s werden sich die wenigen Unsicherheiten, die den neuen Konstitutionsformeln der Morphiumpalkaloide noch anhaften, ohne allzugroße Mühe auf experimentellem Wege lösen lassen so daß nach seiner Hoffnung „die Zeit nicht mehr ferne zu sein scheint, in der die letzten Schleier fallen werden, die das Geheimnis der Konstitution dieser interessanten Basen solange verhüllt haben.“ Von Interesse ist noch die von Bucherer²²⁾ aufgestellte Formel für das Morphin, nach der dasselbe ein tertiärer Alkohol wäre. Nach den von K n o r r beobachteten Eigenschaften der Derivate haften aber auch dieser Formulierung noch einige Unstimmigkeiten an.



Morphinformel von Bucherer.

Die von F r e u n d²³⁾ für das Narcein aufgestellte Formel läßt das Alkaloid als eine mehr-

²⁰⁾ Berl. Berichte **40**, 33, 42.

²¹⁾ Berl. Berichte **40**, 4891.

²²⁾ J. prakt. Chem. **76**, 428.

²³⁾ Berl. Berichte **40**, 199.

fache substituierte Desoxybenzoincarbonsäure erscheinen. Letztere steht in nächster Beziehung zum Benzylidenphthalid, einem Körper von lactonartiger Konstitution, der sich, wie Gabriel gezeigt hat, zum Phenylindandion umlagern läßt. Des fernerer kann man auch das Aponarcein, welche nach Freund's Auffassung als substituiertes Benzylidenphthalid zu betrachten ist, in analoger Weise in eine isomere, durch eine intensiv rote Färbung ausgezeichnete Verbindung verwandeln, die ihren Eigenschaften zufolge als ein Substitutionsprodukt des Phenylindandions anzusehen ist. Freund hält es nach seinen Versuchsergebnissen als sicher bewiesen, daß das Aponarcein nicht die ihm von seinen Entdeckern zugeschriebene Konstitution besitzt, sondern als Lacton aufzufassen ist.

Über die Umwandlung des Narkotins in Nornarcein berichtet P. Rabe²⁴⁾. Nach den Erfahrungen Rosers geht das Narkotinjodmethylat durch Erhitzen mit Alkalien in ein anderes Opiumalkaloïd, das Narcein über, wobei die Ringöffnung von dem Verschwinden eines Alkoholhydroxyls und dem Auftreten einer Ketongruppe begleitet ist. Dieser Ketonbildung geht eine Aufspaltung des Lactonringes durch Hydrolyse voraus. Neben der Ketonbase treten aber noch andere Produkte auf, die Rabe kurz unter folgendem Schema zusammenfaßt:

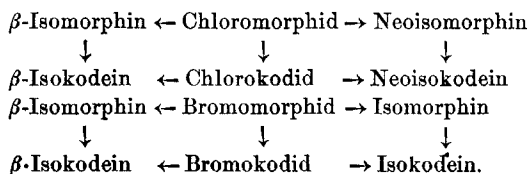
Narkotin \rightarrow Gnoskopin $\begin{cases} \nearrow \text{Ketonbase} = \text{Nornarcein} \\ \searrow \text{Kotarnin} + \text{Mekonin} \end{cases}$

Das erste Reaktionsprodukt ist das Gnoskopin, ein Isomeres des Narkotins. Da es sich als inaktiv erweist, dürfte es durch Racemisierung der Mutterbase entstehen. Beim Behandeln von Gnoskopin mit verd. Essigsäure entsteht sowohl Ketonbase als auch Kotarnin und Mekonin. Neben dem Gnoskopin entsteht unter Aufnahme von Wasser eine Ketonbase, die leicht in das Jodmethylat des Narceinmethylesters übergeführt werden kann und dementsprechend als Nornarcein bezeichnet wird. Da das Nornarcein zum Unterschiede von Narkotin und Gnoskopin nicht weiter gespalten wird, muß angenommen werden, daß dasselbe an der Bildung der Bruchstücke Kotarnin und Mekonin nicht beteiligt ist.

Bei der Einwirkung von Halogen auf Morphin und seine Derivate ergeben sich sehr bemerkenswerte Unterschiede. So ist das Verhalten von Morphin, resp. Kodein durchaus verschieden von demjenigen des α - und β -Methylmorphimethins. Dagegen verhalten sich die Dihydroverbindungen des letzteren gegen Brom genau wie Morphin. Mit dem Mechanismus dieser Reaktionen beschäftigten sich eingehend Vongerichten und Hübner²⁵⁾. Beim Bromieren liefern Morphin und Kodein Substitutionsprodukte, in denen das Brom eigentümlicherweise an dem Ringe haftet, der das Phenolhydroxyl des Morphins enthält. An Morphin läßt sich ebenso wenig wie an Kodein mittels Natrium in alkoholischer Lösung oder Essigsäure und Zinkstaub Wasserstoff anlagern. Unterwirft man aber α -Methylmorphimethin in Chlo-

roformlösung der Einwirkung von Brom, so läßt sich aus dem Reaktionsgemisch ein Oxydihydrobrommethylmorphimethin isolieren, das durch Bromsubstitution und Eintritt von Wasser entstanden ist; aus dem Jodmethylat dieser Verbindung wird durch Spaltung mit Essigsäureanhydrid ein Brommorphol erhalten, das identisch mit dem aus Bromkodein erhaltenen Brommorphol ist. Während also bei dieser Verbindung das Brom nicht an ein Brückenkohlenstoffatom getreten ist, zeigt es sich, daß bei der Bromierung in Eisessiglösung ein Acetoxylbromdihydrobrommethylmorphimethin erhalten wird, bei dem das Brom sich an die Brückenkohlenstoffe addiert hat. Bei der Spaltung mit Essigsäureanhydrid ergab sich ein brom- und stickstoffreies Spaltungsprodukt, das identisch mit dem Diacetylmethylthebaol aus Kodeinon war. Soweit sich aus den bisherigen Resultaten ersehen läßt, dürfte der Reaktionsverlauf bei dem β -Methylmorphimethin in analoger Weise stattfinden. Von der weiteren Verfolgung dieser Untersuchungen dürfen, wie aus den mit Densdorff²⁶⁾ erhaltenen Resultaten hervorgeht, wesentliche Aufschlüsse über die Konstitutionsfrage des Morphins erwartet werden.

Nach den Ergebnissen der Arbeiten von Leeds²⁷⁾ lassen sich die Beziehungen zwischen den Halogenderivaten des Morphins und Kodeins und den daraus durch Hydrolyse darstellbaren Basen durch folgendes Schema darstellen:



Nach den Ergebnissen der Erforschung der Konstitution der Chinaalkaloide sind für das Cinchotoxin zwei Formeln möglich, einerseits die Königs'sche: $\text{C}_9\text{H}_6\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}$, andererseits die Rabe'sche: $\text{C}_9\text{H}_6\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}$. In diesen beiden Formeln bedeutet die Gruppe $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}$ den Chinolinkern I, die Gruppe $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}$ den β -Vinylpiperidinrest II. Wie schon Rabe angedeutet hat, bedarf die endgültige Entscheidung zwischen beiden Formulierungen noch weiterer experimenteller Klärung. Zu diesem Zweck versuchten Bernhart und Ibele²⁸⁾, die noch unter der persönlichen Leitung des unlängst verstorbenen Prof. Dr. Königs ihre Untersuchungen begannen, das Oxim des N-Methyleinchotoxins der Beckmann'schen Umlagerung zu unterwerfen und aus den schließlich erhältlichen Bruchstücken des Cinchotoxinmoleküls neues Beweismaterial für dessen Konstitution beizubringen. Nach den bis jetzt erhaltenen Resultaten dürfte die Entscheidung zugunsten der Rabe'schen Auffassung ausfallen, denn bei der Umlagerung wurde aus dem Oxim des Methyleinchotoxins Cinchoninsäure und γ -Amidochinolin erhalten, die der zweiten Hälfte des N-

²⁴⁾ Berl. Berichte 40, 3280.

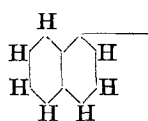
²⁵⁾ Berl. Berichte 40, 2827.

²⁶⁾ Berl. Berichte 40, 4146.

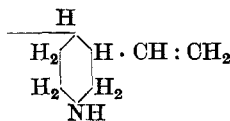
²⁷⁾ Proc. Chem. Soc. 23, 200; durch Chem. Zentralbl. 1907.

²⁸⁾ Berl. Berichte 40, 648.

Methylcinchotoxins entsprechenden Spaltungsprodukte wurden zunächst noch nicht isoliert.

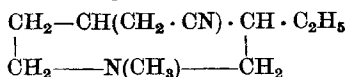


Chinolinkern I



Vinylpiperidinrest II.

Daß sich aus dem Verhalten der Toxine bei der Beckmannschen Spaltungsmethode neue Konstitutionsformeln für die Toxine ergeben, hat Paul Rabe²⁹⁾ in Fortführung der Untersuchungen von v. Miller und Claus³⁰⁾ bereits vor einiger Zeit gezeigt. So wurde bewiesen, daß z. B. Isonitrosomethylcinchotoxin einerseits in Cinchoninsäure, andererseits in das Nitril des N-Methylmerochinens zerfällt. Die von Bernhart und Ibele ausgeführte Oximspaltung hatte bereits Rabe in Angriff genommen, das Studium dieser Reaktion aber zurückgestellt, als er fand, daß die Spaltung des Isonitrosomethylcinchotoxins in glatter und durchsichtiger Weise verläuft. Um sich und seinen Mitarbeitern den Abbau der Toxine mit Hilfe der Beckmannschen Reaktion zu sichern, teilt er die vorläufigen Ergebnisse seiner mit Ackermann ausgeführten Untersuchungen mit, denen zu entnehmen ist, daß das Isonitrosomethylcinchotoxin bei seinem Zerfall die Cinchoninsäure und das Nitril des N-Methylcincholoipons liefert. Die Nitrilbase ist eine wasserhelle Flüssigkeit von piperidinartigem Geruch, die sich leicht mit Wasserdämpfen verflüchtigt, und der die folgende Formel

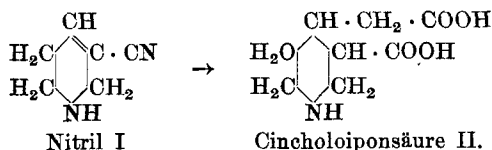


zugeschrieben werden muß.

Rabe³¹⁾ studierte auch die Einwirkung von Salpetersäure auf Cinchonin, wobei er zu einer Verbindung gelangte, die sich vom Cinchonin durch einen Mehrgehalt von N_2O_5 unterscheidet. Die neue Verbindung ist eine zweisäurige Base, liefert bei der Oxydation mit Chromsäure Cinchoninsäure und wird im Gegensatz zum Cinchonin durch Permanganat nur langsam angegriffen. H. Weidel konnte als Oxydationsprodukte des Cinchonins Cinchoninsäure, Carboinchomeronsäure, Cinchomeronsäure und Nitrodioxychinolin (Chinolsäure)³²⁾ gewinnen.

Den ersten Schritt zur Synthese der zum Loiponrest des Chinins in Beziehung stehenden Piperidinderivate unternahm A. Wohl³²⁾ mit mehreren Mitarbeitern, indem er im Verlaufe seiner Arbeiten über Amidoacetale und Amidoaldehyde bei der Spaltung des äthylierten Imidodipropionacetals $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{N} \cdot [\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2]_2$ zu einem äthylierten Piperidinaldehyd und seinen Derivaten gelangte. Weiter konnte auch der eigentliche Piperidinaldehyd und der Tetrahydropyridinaldehyd zugänglich gemacht werden. Bei Anwendung des vom Tetrahydropyridinaldehyd abgeleiteten Nitrils I glückte die Anlagerung von Na-

triummalonsäureester in alkoholischer Lösung. Das ölige Additionsprodukt verliert beim Verseifen zunächst eine Carboxylgruppe, und es werden dann je nach der weiteren Behandlung die Nitrilsäure, Säureamidcarbonsäure oder zwei Dicarbonsäuren erhalten. Bei der Untersuchung der letzten beiden, die, wie die Theorie erwarten ließ, in zwei stereoisomeren Formen erhalten wurden, ergab es sich, daß hier die beiden inaktiven Formen der racemischen Cincholoiponsäuren, also 4-Pipecolin-3- ω -dicarbonsäuren II, vorlagen. Die höherschmelzende ließ sich nach dem von Königs an der aktiven Cincholoiponsäure erprobten Verfahren in die niedriger schmelzende umlagern.



Durch diese Darstellung der Cincholoiponsäure vom Acrolein aus ist zum ersten Male ein Piperidinderivat, das als Produkt der oxydativen Spaltung dem Loiponrest des Chinins zugehört, synthetisch erhalten worden. Durch die Synthese der Cincholoiponsäure, deren Struktur auf Grund des Abbaues zum γ -Methylpyridin sicher feststeht, ist auch die Lage der Doppelbindung in den hierhergehörigen Pyridinaldehydderivaten außer Zweifel gesetzt.

Rohde und Schwab³³⁾ beobachteten bei der Darstellung des Isonitrosomethylcinchotoxins durch Einwirkung von Natriumäthylat und Amylnitrit auf Methylcinchotoxin die Bildung eines Nebenproduktes, das anfangs für die Natriumverbindung einer Diisonitrosoverbindung angesprochen wurde, bis eine genauere Prüfung der Substanz zu dem überraschenden Ergebnis führte, daß es sich um das Natriumsalz der Chininsäure handelte. Dieses Ergebnis lehrte, daß das Methylcinchotoxin bei der angegebenen Art der Isonitrosierung eine partielle Spaltung erleidet, die als eine Folge der oxydierenden Wirkung des Amylnitrits angesehen werden muß. Hierbei ist von Wichtigkeit, daß das Methylcinchotoxin erst nach Überführung in seine Natriumverbindung einer Spaltung fähig wird. Der Angriffspunkt für die oxydierende Wirkung des Amylnitrits dürfte in der sich bei der Salzbildung im Sinne des Schemas: $-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 - \rightarrow -\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-$ ausbildenden Doppelbindung zu suchen sein. Die Abspaltung von Chininsäure aus Methylcinchotoxin verläuft, wie in der Folge gefunden wurde, quantitativ, wenn man Nitrobenzol auf eine absolut alkoholische Lösung von Methylcinchotoxinnatrium einwirken läßt. Genau wie das Methylcinchotoxin verhält sich nun auch das Chinotoxin. Auch hier wurde das chininsäure Natrium fast immer in der theoretischen Menge gewonnen.

Die bis jetzt beobachteten Tatsachen sprechen zum großen Teil dafür, daß die Carbonylgruppe der Toxinbasen sich neben dem Chinolinkern befindet, und es handelt sich weiter darum, zu ermitteln, wie sich die Bildung von Lepidin bei der Spaltung von Cinchonin mittels

²⁹⁾ Berl. Berichte 40, 2013.

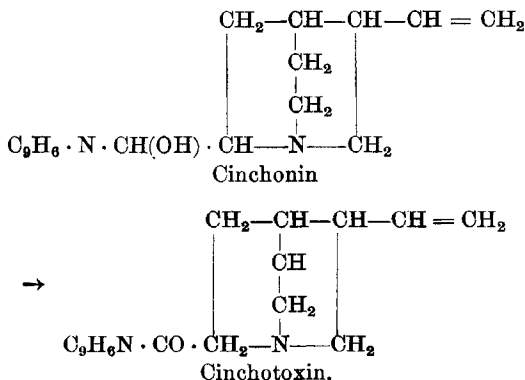
³⁰⁾ Berl. Berichte 40, 648.

³¹⁾ Berl. Berichte 40, 2016.

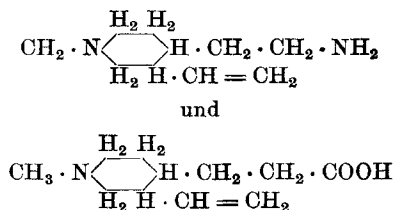
³²⁾ Berl. Berichte 40, 4679 ff.

³³⁾ Berl. Berichte 40, 2329.

Phosphorsäure hiermit in Einklang bringen läßt. Entweder läßt sich, wie R a b e und R i t t e r annehmen, diese Erscheinung bei der Bildung oder beim Zerfall des Cinchonins durch eine Atomverschiebung erklären, oder die Bildung des Cinchonins und Lepidins kann als eine normal verlaufende betrachtet werden, wenn man das Cinchonin entgegen der herrschenden, bis jetzt aber noch nicht streng bewiesenen Ansicht nicht als tertiären, sondern als sekundären Alkohol betrachtet, der sich durch einfache Reaktionen in das Cinchotoxin überführen läßt:



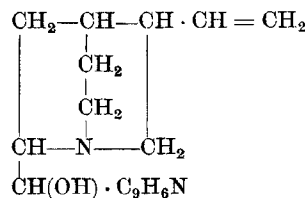
Bei der Fortsetzung ihrer Spaltungsversuche der umgelagerten Cinchotoxinoxime gelang es B e r n h a r t und I b e l e ³⁴⁾ weiter, außer den Produkten der Spaltung der ersten Hälfte, nämlich der Cinchoninsäure und dem γ -Amidochinolin, auch die aus der zweiten Hälfte der Toxine stammenden, am Piperidinkern N-methylierten, der Cinchoninsäure entsprechenden Amidoverbindungen N-Methylvinyl(bzw. -äthyl)-aminoäthylpiperidin als farblose Öle zu gewinnen. Des ferneren konnten auch die noch fehlenden, dem γ -Amidochinolin entsprechenden, ein Carboxyl enthaltenden N-methylierten Piperidin derivative, die von ihren Herstellern H o m o merochinen und H o m o cincholoipon genannt wurden, in Form der Goldsalze der Äthyl- resp. Methyl ester isoliert werden. Die zwei neuen, durch Umlagerung und Spaltung aus dem Oxim des N-Methylcinchotoxins erhaltenen Basen dürften die folgenden Konstitutionsformeln



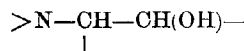
besitzen. Damit darf dann die von R a b e aufgestellte Cinchotoxinformel als ausreichend begründet, sowie weiter die Stellung des Hydroxyls an dem dem Chinolinkern benachbarten Kohlenstoff in den Chinaalkaloiden als entschieden gelten, und es steht zu erwarten, daß weitere Untersuchungen auch die letzten Zweifel über die Konstitution der Chinabasen in nicht allzu ferner Zeit beseitigen können.

³⁴⁾ Berl. Berichte 40, 2873.

Nach R a b e s ³⁵⁾ Auffassung ist von den vier denkbaren Formulierungen für das Cinchonin nur die folgende

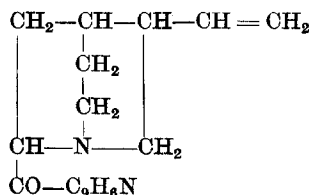


die richtige. Denn sie erklärt den Übergang von Cinchonin in Cinchen, die Hydrolyse des Cinchens in Lepidin und Merochinen, sie entspricht dem Zerfall von Isonitrosocinchotoxin in Cinchoninsäure und das Nitril des Merochins, sie verdeutlicht endlich die weitgehende Analogie, die zwischen der Umlagerung der Chinabasen in die Chinatoxine einerseits und der Verwandlung von Narkotin in Nacein, vom Hydrastin und in Methylhydrastein und von Oxykodein in Ketodihydromethylmorphin besteht. Versuche über die Umwandlung des Narkotins in eine Ketonbase (das Nornarcein), die von R a b e zur weiteren Klärung der Chinfrage ausgeführt wurden, gaben als Beitrag zu den Analogien in beiden Alkaloidgruppen auch hier das Resultat, daß bei der Spaltung des Narkotins wie des Cinchonins beide Alkaloide unter dem Einfluß von verd. Essigsäure die Umwandlung in eine Ketonbase erleiden. Daneben vollzieht sich allein beim Narkotin noch eine zweite tiefer eingreifende Reaktion, der Zerfall in zwei Bruchstücke (Kotarnin und Mekonin). Endlich sprach gegen die Annahme, daß die in Narkotin oder richtiger in seinen Alkalisalzen vorhandene Atomgruppe



auch im Cinchonin vorkommt, keine Beobachtung im Laufe der R a b e schen Untersuchungen.

Als Schlußstein endlich für den Nachweis, daß im Cinchonin ein sekundärer Alkohol vorliegt, hofft R a b e ³⁶⁾ in einer weiteren Mitteilung, die Aufindung eines neuen Oxydationsproduktes des Cinchonins zu erbringen. Unter Einhaltung bestimmter Bedingungen konnte er bei der Oxydation des Cinchonins mit Chromsäure ein Zwischenprodukt fassen, das lediglich zwei Wasserstoffatome weniger als das Mutteralkaloid enthält und nach den bisher angestellten Versuchen, auch nach seinem Verhalten gegen Hydroxylamin, das gesuchte Keton der Formel



sein dürfte.

(Schluß folgt.)

³⁵⁾ Berl. Berichte 40, 3280.

³⁶⁾ Ar. d. Pharmacie 245, 585.

In folgender Tabelle sind einige Cellulosen mit ihren Konstanten zusammengestellt, und daraus mag ersehen werden, daß durch Bestimmen dieser Cellulosen, die sich im übrigen nur wenig unterscheiden, genau bestimmt werden können.

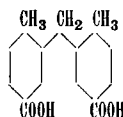
Jahresbericht über die Neuerungen und Fortschritte der pharmazeutischen Chemie im Jahre 1907.

VON FERDINAND FLURY.

(Eingeg. d. 1./2. 1907.)

(Schluß von Seite 882.)

Mit der Untersuchung der Kamalabestandteile, besonders des Rottlerins, waren gleichzeitig und unabhängig voneinander F. Hermann und H. Telle beschäftigt. Die Untersuchungen beider Forscher führten wesentlich zu den gleichen Resultaten. Als Zusammenfassung seiner Resultate gibt Hermann³⁷⁾ an, daß das Isorottlerin Perkins nicht existiert, sondern sich als identisch mit dem Rottlerin erwiesen hat. Die Formel $C_{33}H_{30}O_9$, die von Perkins für das Rottlerin aufgestellt worden ist, konnte von Hermann bestätigt werden. Bei der Oxydation des Rottlerins in alkalischer Lösung mit Wasserstoffsuperoxyd wurde neben der von Perkins bereits beobachteten Benzoesäure auch Zimtsäure erhalten. Bei der Aufspaltung des Rottlerins mit Kaliumhydroxyd bzw. Natriumhydroxyd bei Gegenwart von naszierendem Wasserstoff wurde Methylphloroglucin und Dimethylphloroglucin festgestellt. Dieser Befund ist bemerkenswert, da auch andere als Bandwurmmittel verwandte Pflanzenstoffe, wie Filixsäure und Kussein, sich als Phloroglucinderivate erwiesen haben. Außer den genannten Produkten wurde durch sorgfältig geleitete Oxydation des bei der Spaltung des Rottlerins in alkalischer Lösung als Nebenprodukt erhaltenen Harzkörpers mit Wasserstoffsuperoxyd eine bisher unbekannte zweibasische Carbonsäure aufgefunden, welcher die empirische Formel $C_{17}H_{16}O_4$ und vielleicht die Konstitution



zukommt. Von dieser Säure wurden ein Dinitroderivat, das entsprechende Amin, ein Dibromprodukt und der Äthylester dargestellt.

H. Telle³⁸⁾, der für seine Befunde die Priorität gegenüber Thoms und Hermann in Anspruch nimmt, konnte bei der Spaltung des Rottlerins nicht bloß Methyl- und Dimethyl-, sondern auch Trimethylphloroglucin und neben Zimtsäure auch Essigsäure nachweisen.

Neue Untersuchungen über das Pikrotoxin teilt F. Angelico³⁹⁾ mit. Zur Trennung von

Pikrotoxinin und Pikrotin wird empfohlen, das in siedendem Wasser suspendierte Pikrotoxin mit Bromwasser bis zur dauernden Gelbfärbung zu behandeln, wobei Pikrotin in Lösung bleibt, während sich Monobrompikrotoxinin abscheidet. Bei der Oxydation des letzteren wurde eine Säure erhalten, ebenso aus dem Pikrotin beim Erhitzen mit Permanganat in schwach alkalischer Lösung zwei saure Verbindungen von den Formeln $C_{15}H_{18}O_8$ und $C_{13}H_{18}O_7$.

Bei den verschiedenen zum Teil sich wieder-sprechenden Einteilungsarten der Glykoside ist ein Vorschlag von L. Rosenthaler sehr bemerkenswert. Derselbe schlägt folgende Definition vor: Glykoside sind Verbindungen von Kohlehydraten mit organischen Nichtkohlehydraten, die unter Aufnahme von Wasser in ihre Komponenten gespalten werden können. Aus der Definition ergibt sich unter anderem, daß Verbindungen wie die Osazone, die Verbindungen der Glykuronsäure und des Mannits, obwohl sie den eigentlichen Glykosiden sehr nahe stehen, nicht zu diesen gerechnet werden dürfen, daß aber andererseits die Definition auch auf hochkondensierte Kohlehydrate, wie Dextrin usw., ausgedehnt werden muß. Als Haupteinteilungsprinzip werden von Rosenthaler die Aglykone vorgeschlagen, während die Nebeneinteilung mit Hilfe der Kohlehydrate zu bewerkstelligen ist. Die durch die Art der Aglykone bestimmten Gruppen zerfallen nach der Art und Zahl der vorhandenen Zucker- oder Kohlehydratmoleküle in Untergruppen. Die Aglykone werden in N-freie, N-haltige und in N- und S-haltige eingeteilt. Die weitere Gliederung erfolgt am einfachsten nach den üblichen Grundsätzen in aliphatische, hydrocycliche, aromatische und heterocycliche Verbindungen. Für die Unterbringung derjenigen Glykoside, deren Glykon aus mehreren Körpern besteht, wird vorgeschlagen, das betreffende Glykosid bei dem jeweils kompliziertesten Aglykon unterzubringen. Da sich hierbei aber nicht leicht eine allen systematischen Anforderungen genügende Einreihung durchführen lassen dürfte, wird eine gewisse Willkür nicht zu vermeiden sein. Nach der Verwandtschaft könnte man beispielsweise die Glykoside der Phloroglucinester besser als in der allgemein vorgeschlagenen Reihenfolge im Anschluß an das zugehörige Phloroglucinglucosid anführen.

Zur Abscheidung der Saccharine aus Gemengen und zu deren Identifizierung können nach Kiliani, Löffler und Matthes⁴⁰⁾ die gut krystallisierenden Chininsalze benutzt werden. Das Drehungsvermögen dieser Verbindungen kann jedoch nach den bisherigen Untersuchungen als weiteres Unterscheidungsmerkmal nur in beschränktem Maße dienen. Beschrieben werden die Chininsalze der Saccharinsäure, der Iso-, Meta- und Parasaccharinsäure. Die Löslichkeit des metasaccharinsäuren Chinins in 50%igem Alkohol entspricht 1:2,5 Teilen. Das Parasaccharon $C_6H_8O_6$ besitzt ein auffallend starkes Drehungsvermögen. Das Magnesium- und Bariumsalz sind krystallisierte Verbindungen.

Bei den Derivaten der Zucker mit fünf Kohlen-

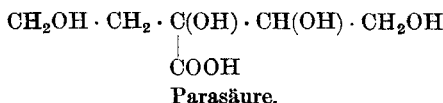
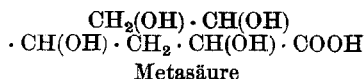
³⁷⁾ Ar. d. Pharmacie **245**, 69.

³⁸⁾ Gaz. chim. ital. **36**, 645.

³⁹⁾ Pharm. Zentralh. 1907, 949.

⁴⁰⁾ Berl. Berichte **40**, 4294.

stoffen zeigen sich bemerkenswerte Eigentümlichkeiten, die Kiliani mit A. Sautermeister⁴¹⁾ zum Gegenstand eingehenderer Untersuchungen gemacht hat. Während die Meta- und Parasaccharinsäure völlig verschiedene Konstitution, nämlich



besitzen, krystallisieren ihre Bariumsalze zusammen aus und zeigen ihre Chininsalze bei fast gleicher Löslichkeit den gleichen Schmelzpunkt. Ferner läßt sich jede der beiden Säuren leicht zu dem entsprechenden Zucker abbauen. Der eine ist ein Aldehyd, der andere ein Keton, wie auch aus den Formeln hervorgeht. Bei der Untersuchung dieser beiden so verschieden konstituierten Zuckerarten zeigte sich nun weiter, daß wieder die Oxime einander zum Verwechseln ähnlich sind. Beide krystallisieren sehr leicht, sind in Wasser schwerer löslich als Kochsalz, haben fast identischen Schmelzpunkt und nahezu gleiches Drehungsvermögen. Aus dem Aldehydzucker, der Konstitution nach einem Pentantriolal, wurde durch Reduktion das zugehörige Pentantetrol dargestellt, das durch ein sehr gut krystallisiertes Tetrabenzoat charakterisiert ist. Dieses Tetrolbenzoat ist ebenso wie die Benzoyldextrose sehr beständig beim Erhitzen mit verd. Lauge oder Säure, wird aber durch Natriumäthylat leicht und vollständig verseift. Während seine Muttersubstanz, das Pentantriolal, als optisch inaktiv befunden wurde, ist das Tetrol durch ein kräftiges Drehungsvermögen ausgezeichnet.

In einer kurzen Mitteilung über Digitoxin wendet sich H. Kiliani⁴²⁾ gegen einige Angaben Cloettas über dieses Glykosid. So bestreitet er die Cloettasche Auffassung, daß bei der Krystallisation des Digitoxins zwei Moleküle $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_5$ zusammentreten könnten, und daß durch Überführung des krystallisierten Digitoxins in das amorphe Digalen das Molekül eine Spaltung erführe. Mit größter Sorgfalt ausgeführte Molekulargewichtsbestimmungen nach der Beckmannschen Siedemethode mit dem krystallisierten Digitoxin ergaben neuerdings eine Bestätigung der Kilianischen Angabe, daß so hochmolekulare Verbindungen (M 638) nur schwankende Näherungswerte ergeben und eine zu geringe Temperaturänderung aufweisen. Nach Kiliani sind solche Glykoside insbesondere äußerst leicht spaltbar, und setzt diese Spaltung an der empfindlichsten Stelle des Moleküls ein, d. h. es wird Zucker gebildet. Beim Digitoxin geschieht dieses nun auffallend leicht, schon durch kurzes Aufkochen mit 85%igem Alkohol. Insbesondere wendet sich Kiliani gegen die Auffassung, daß diese experimentell erwiesene Spaltung mit einer Halbierung des Moleküls gleichbedeutend sei. Ferner bezweifelt er die Einheitlichkeit des Digalens, einer amorphen Substanz, und

hält dasselbe für ein hochprozentiges Digitalein, dessen völlige Reindarstellung zurzeit auf unüberwindliche Schwierigkeiten stöße.

Ein neues Reagens auf Digitalisglykoside wird von Brissemoret und Derrien⁴³⁾ angegeben. Dasselbe besteht einerseits aus einem Gemisch von 3 ccm Essigsäure und 2 ccm 4%iger Oxalsäurelösung, die mit Natriumamalgam bis zur Neutralisation reduziert ist, und andererseits aus 5 ccm Schwefelsäure. Das zu untersuchende Glykosid wird in der Mischung gelöst, und dann wird die Schwefelsäure vorsichtig zugesetzt. Bei Gegenwart von krystallisiertem Digitalin entsteht an der Berührungsstelle eine grüne, bei Gegenwart von Digitalein eine carminrote Zone. Gewisse Phloroglucintannoneide geben eine indigoblaue Färbung und lassen sich auf diese Weise leicht unterscheiden, während sie mit dem Kilianischen Reagens ähnliche Färbungen wie Digitalein liefern.

Besonderer Beliebtheit bei den Ärzten erfreuen sich zurzeit mangels einheitlicher Digitalispräparate, die alle Wirkungen in sich vereinen, die durch Dialyse aus frischen Pflanzen hergestellten Auszüge.

Das Blausäure liefernde Glykosid der Kirschchlorbeerbblätter wurde in den letzten Jahren von H. Herissey⁴⁴⁾ in reinem krystallisierten Zustande isoliert und mit dem Namen Prulaurin bezeichnet. Die Versuche, das Prulaurin auch in anderen Pflanzen nachzuweisen, führten bereits bei der ersten untersuchten Pflanze zu einem positiven Resultat. In der Rosacee *Cotoneaster microphylla*, in der bereits früher das Vorkommen eines Blausäure liefernden Bestandteiles beobachtet worden war, gelang es, das Prulaurin nachzuweisen und zu isolieren. Bei der Prüfung lieferte das Glykosid unter dem Einfluß von Emulsin einen reduzierenden Zucker, Cyanwasserstoff und Benzaldehyd. Letztere Verbindung wurde in Form ihres Phenylhydrazins quantitativ bestimmt. Die bisher aus den Samen von Rosaceen isolierten krystallisierten Glykoside, die Blausäure lieferten, wurden stets mit Amygdalin identifiziert. Das Amygdalin ist nach E. Fischer als ein Biosid des Phenylglykolsäurenitrils anzusprechen. Walker und Dakin isolierten bei der Spaltung des Amygdalins mit Barythydrat ein isomeres Produkt, das durch Emulsin in der gleichen Weise wie das Amygdalin zerlegt wurde, das Isoamygdalin. Aus den Blättern von *Sambucus nigra* wurde von Bourquelot und Danjou⁴⁵⁾ ein dem Amygdonitrilglykosid von E. Fischer isomeres Glykosid, das Sambunigrin, isoliert, das mit dem von Herissey aus dem Kirschchlorbeer dargestellten Prulaurin isomer ist und sich in seinen Eigenschaften, bei der Spaltung usw., eng an die beiden erstgenannten anschließt. Demnach gruppieren sich diese Glykoside nach ihrer Isomerie in zwei Reihen, nämlich in die Amygdaline, die als Phenylglykolsäurebioside von der Formel $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_{11}$ aufgefaßt werden,

⁴³⁾ Bll. Thérap. 1907, 382.

⁴⁴⁾ Ar. d. Pharmacie 245, 473; J. Pharm. et Chim. 23, 5.

⁴⁵⁾ Ar. d. Pharmacie 245, 204.

⁴¹⁾ Berl. Berichte 40, 2999.

⁴²⁾ Berl. Berichte 40, 2997.

and zu denen das Amygdalin und das Isoamygdalin zu rechnen sind, andererseits in die Phenylglykolsäurenitrilglykoside von der Formel $C_{14}H_{17}NO_6$: Amygdonitrilglykosid, Prulaurasin und Sambunigrin. Die Beziehungen zwischen diesen Verbindungen wurden in der letzten Zeit von Bourquelot und Herissey⁴⁶⁾ genauer untersucht, die zu der Erkenntnis führten, daß das Amygdalin bei der Spaltung in Ammoniak, Traubenzucker und Links-Phenylglykolsäure (Mandelsäure) zerfällt, während das Isoamygdalin die Racemform, nämlich inaktive Glykolsäure liefert. Ferner wurde experimentell bewiesen, daß das Amygdalin ebenso wie das Amygdonitrilglykosid als Derivat des Links-Phenylglykolsäurenitrils betrachtet werden muß. Bezüglich der Beziehungen zwischen dem Fischerschen Glykosid und den beiden anderen Glykosiden dieser Gruppe wurde festgestellt, daß das Glykosid von Fischer ein Derivat der Links-Phenylglykolsäure, das Sambunigrin dagegen ein Derivat der Rechts-Phenylglykolsäure ist. Bei der Behandlung mit sehr kleinen Mengen von Barythydrat wird das Sambunigrin in Prulaurasin umgewandelt, das auch aus dem Isoamygdalin durch biochemische Zerlegung mit Hefe erhalten werden kann. Das Vorkommen von Amygdonitrilglykosid wurde ebenfalls in *Cerasus Padus* nachgewiesen.

Um den Nachweis und die Isolierung von Glykosiden aus ihren Stammpflanzen hat sich Bourquelot⁴⁷⁾ mit einer Reihe von Mitarbeitern im letzten Jahrzehnt sehr verdient gemacht. Durch seine ausgedehnten Versuche sind viele Schwierigkeiten, mit denen die Auffindung und Reindarstellung dieser Produkte verknüpft ist, behoben worden. Während man zur Spaltung der Zucker fast stets Säuren verwendete, benutzt Bourquelot zur Spaltung von Polysacchariden und Glykosiden das Ferment Invertin, durch welches außer dem Rohrzucker nur die Raffinose, die Gentianose und die Stachyose gespalten werden. Bei der Wichtigkeit des Zuckers im Stoffwechsel der Pflanzen erscheint das Resultat einer großen Versuchsreihe an Pflanzen aus verschiedenen Familien bemerkenswert, daß nämlich der Rohrzucker in den Blättern aller untersuchten Pflanzen nachgewiesen werden konnte, weshalb mit Bestimmtheit behauptet werden kann, daß derselbe ein notwendiges Prinzip für den Stoffwechsel in den chlorophyllhaltigen Pflanzen ist. Da aber der Zucker nicht direkt assimilierbar ist und vor der Nutzbarmachung erst hydrolysiert werden muß, glaubte Bourquelot, seine Versuche durch umfassende Untersuchungen über das Vorkommen und die Verbreitung des spaltenden Agens für diesen Stoff, des Invertins, vervollständigen zu müssen. Nach den Arbeiten von Bourquelot, Danjou, Vintilesco und Remeaud konnte nun der Nachweis erbracht werden, daß in allen frischen Blättern die Gegenwart von Invertin konstatiert werden kann. Während die Mehrzahl der hydrolytisch wirksamen Enzyme je nur auf eine bestimmte komplexe Verbindung reagiert, ist das Emulsin dadurch ausgezeichnet, daß es zahlreiche Glykoside, wie das Aucubin, Coniferin,

Salicin usw. spaltet. Da nun alle durch Emulsin spaltbaren Glykoside linksdrehend sind und sich von der Dextrose ableiten, wurde es von Bourquelot als wertvolles Reagens zum Nachweis einer ganzen Gruppe von Glykosiden benutzt. Die methodische Anwendung des Emulsinverfahrens hat nun gezeigt, daß die Zahl der durch Emulsin spaltbaren natürlichen Glykoside, von denen man vor wenigen Jahren nur etwa zehn kannte, bald mehrere Hundert betragen wird. In 48 geprüften unterirdischen Organen, 7 frischen Rinden und 12 Samen der verschiedensten Provenienz, sowie in den Blättern von 11 Caprifoliaceen, 7 Oleaceen, 12 Ranunculaceen und 7 Coniferen wurde die Anwesenheit von Glykosiden festgestellt. Während hierdurch zur Genüge bewiesen sein dürfte, wie groß die Verbreitung der Glykoside in den Pflanzen ist, ergibt sich aus den obengenannten Untersuchungen der weitere Schluß, daß, entgegen der bisher angenommenen Ansicht, nicht die Reserveorgane (Rhizome, Samen) es sind, welche die Glykoside enthalten, sondern die Assimilationsorgane, die Blätter. Die Mengenverhältnisse der Glykoside wechseln mit dem Verlauf der Vegetation und verschwinden sogar zu gewissen Epochen ganz. In allen Organen, in denen Glykoside gefunden wurden, war auch Emulsin vorhanden, das wahrscheinlich bei der Nutzbarmachung derselben eine wichtige Rolle spielt. Nachdem wir somit jetzt in den Besitz besserer Untersuchungsmethoden gelangt sind, erscheint die Annahme vollkommen berechtigt, daß die Zahl der Glykoside wohl ebenso groß wie die der Alkaloide in der Pflanzenwelt sein dürfte.

Bei der Untersuchung der Glykoside einiger Pflanzen aus der Familie der Oleaceen wies Vintilesco⁴⁸⁾ nach, daß das Syringin, ein Oxymethylconiferin, nicht nur in der Rinde des Flieders und des Ligusters, sondern in allen Organen der Pflanze vorkommt. Auch in einer Reihe anderer noch nicht untersuchter Gattungen wurde das Syringin zum Teil allein, zum Teil gemischt mit einem anderen Glykosid, dessen chemische Natur noch nicht feststeht, nachgewiesen. Aus den erhaltenen Resultaten muß geschlossen werden, daß das Syringin kein Abfallprodukt der Lebenstätigkeit der Pflanze ist, denn die jungen Blätter enthalten beträchtliche Mengen, wogegen die alten Blätter, namentlich kurz vor dem Abfall, nur noch kleine Mengen davon aufweisen. Vielmehr führt das gleichzeitige Vorkommen der Fermente mit den Glykosiden zu der Annahme, daß die Pflanze die Eiweißsubstanzen nicht verarbeitet, um sich ihrer als Schutzmaterial zu bedienen, sondern um ihre Spaltungsprodukte, deren schädliche Wirkung nicht zweifelhaft sein kann, zur Bildung anderer, viel komplexerer Stoffe wieder nutzbar zu machen.

Im weiteren Verfolg der Arbeiten von Bourquelot über den Glykosidnachweis mit Hilfe von Emulsin gelang es Lefebvre, aus den jungen Zweigen der Eibe, *Taxus baccata*, ein Glykosid im krystallisierenden Zustande zu isolieren, welches verschieden ist von dem Coniferin und dem Picein, den einzigen bisher gut charakterisierten

⁴⁶⁾ Ar. d. Pharmacie 245, 476.

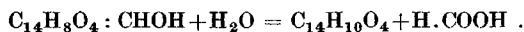
⁴⁷⁾ Ar. d. Pharmacie 245, 463 ff.

⁴⁸⁾ Ar. d. Pharmacie 245, 486.

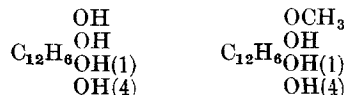
Glykosiden aus der Familie der Coniferen. Zum Unterschied von dem Taxin, dem Alkaloid der Taxusblätter, wurde es von seinem Entdecker mit dem Namen Taxikatin belegt. Die erzielten analytischen Resultate führen mit sehr großer Wahrscheinlichkeit zu der Formel $C_{13}H_{22}O_7$.

K. Gorter berichtet über den Fortgang seiner Untersuchungen der Baptisia glykoside⁴⁹⁾. Bei der Hydrolyse des Pseudobaptisins entsteht das Pseudobaptigenin von der Formel $C_{15}H_{10}O_5$. Die endgültige Feststellung der monohydroxylierten Natur des Pseudobaptigenins gelang durch die Darstellung eines Monoacetyl- und eines Monobenzoylderivates. Da es auf keine Weise möglich war, vom Pseudobaptigenin Acetyl- oder Benzoylderivate zu erhalten, glaubt Gorter, den Nachweis erbracht zu haben, daß in demselben keine Hydroxylgruppe mehr vorhanden ist. Demnach muß die Hydroxylgruppe im Pseudobaptigenin als Oxymethylengruppe enthalten sein, welche letztere

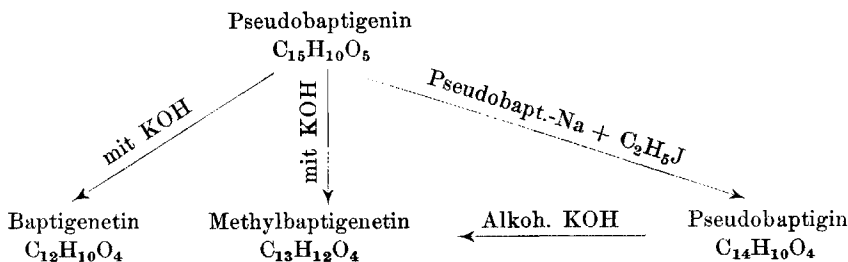
auch in der Tat unter Wasseraufnahme als Ameisensäure abgespalten werden kann. Die Umwandlung in das hydroxylfreie Pseudobaptigenin wird durch die folgende Gleichung illustriert:



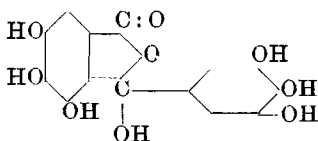
Bei der Alkalisplaltung des Pseudobaptigenins und des Baptigenins entsteht das Baptigenetin, das bei der Acetylierung ein Diacetylanhydrobaptigenin bildet. Die Formeln des Baptigenetins und des Methylbaptigenetins sind nach den bisherigen Resultaten die folgenden:



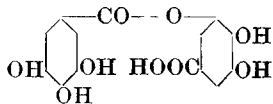
Die verschiedenen Umwandlungen des Pseudobaptigenetins lassen sich also zusammenstellen wie folgt:



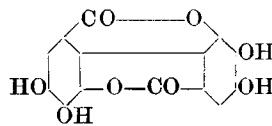
Einen Beitrag zur Konstitutionsfrage des Tannins liefert M. Nierenstein⁵⁰⁾, der aus Tannin zwei charakteristische Acetylverbindungen herstellte, von denen nur eine bei der Oxydation mit Kaliumpersulfat in essigsaurer Lösung Ellagsäure gab. Auf Grund dieses Ergebnisses ist er geneigt, die Verwerfung der Digallussäureformel, die mit Ausnahme der Konstanz des Drehungsvermögens und der Dekkerschen Beobachtung der Anwesenheit von sechs acetylierbaren Hydroxylgruppen das Verhalten des Tannins aufs beste erklärt, möglicherweise als verfrüht zu bezeichnen. Nach der Auffassung Nierensteins beansprucht die Dekkersche Phthalsäureanhydridformel



mehr oder weniger tinktoriell Vermögen für das Tannin, was in Wirklichkeit nicht der Fall ist. Die enge Beziehung der Ellagsäure zu der Digallusformel des Tannins ist aus den untenstehenden zwei Formelbildern leicht ersichtlich:

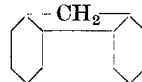


Digallussäureformel des Tannins

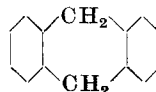


Ellagsäure

Der Ellagsäure liegt bekanntlich als Kohlenwasserstoff das Fluoren



zugrunde. Versuche von M. Nierenstein⁵¹⁾, den Quebrachogerbstoff, einen Pyrocatechingerbstoff, in essigsaurer Lösung mit Kaliumpersulfat bei Anwesenheit von wenig konz. Schwefelsäure zu oxydieren, ergaben ein tiefrotes, an das betreffende Phlobaphen erinnerndes Produkt, das bei der Zinkstaubdestillation Anthracen



lieferte. Nach Nierenstein war zu erwarten, daß beim Quebrachogerbstoff, dem einerseits der Catechinkern, andererseits entweder das Resorcin oder Phloroglucin zugrunde liegt, das Zusammenschweißen der Kerne ausbleiben würde. Um auf den ev. genetischen Zusammenhang mit Rufigallussäure hinzuweisen, wird von Nierenstein für das Oxydationsprodukt einstweilen der Name

⁴⁹⁾ Ar. d. Pharmacie **245**, 561.

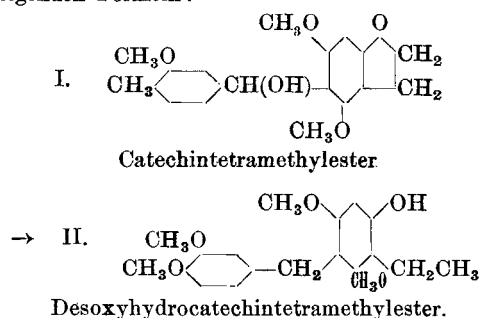
⁵⁰⁾ Berl. Berichte **40**, 916.

⁵¹⁾ Berl. Berichte **40**, 4575.

Rufiquebrachosäure vorgeschlagen. Auch das Phlobaphen des Quebracho ergab bei der Zinkstaubdestillation allem Anschein nach Anthracen.

Pharmakologische Untersuchungen von Hildebrandt hatten ergeben, daß bei Oxybenzylpiperidin die Piperidinwirkung von dem Bau des mit dem Piperidin verbundenen Benzolringes abhängig ist, und daß diejenigen Derivate die stärkste Wirkung zeigen, bei denen die der Phenolhydroxylgruppe benachbarten Ortho- oder Metastellungen unbesetzt sind. Diese Beobachtungen gaben Veranlassung, statt des Piperidins eine Substanz von bekanntem therapeutischen Wert, nämlich das Tannin, mit Phenolen und Formaldehyd in Reaktion zu bringen. Für die therapeutische Verwendung zeigte sich am geeignetsten das Thymolderivat, das unter dem Namen Tannothymal als neues Darmadstringens mit sehr zuverlässiger Wirkung und erheblichen antiseptischen Eigenschaften in den Arzneischatz aufgenommen worden ist. Auch in den hartnäckigsten Fällen, wo andere Tanninpräparate versagten, erwies sich das neue Heilmittel als durchaus zuverlässig.

Die Aufspaltung des sauerstoffhaltigen Ringes in Catechin gelang von Kostanecki und Lampe⁵²⁾ durch Reduktion des Catechintetramethyläthers mit Natrium und Alkohol. Aus dem Reduktionsprodukt wurde ein in Alkali lösliches Öl erhalten, das einen gut krystallisierenden Methyläther lieferte. Unter Zugrundelegung der Kostaneckischen Catechinformel erklärt sich der Vorgang so, daß das im Catechintetramethyläther befindliche alkoholische Hydroxyl eliminiert und der Cumaranring unter Aufnahme von zwei Wasserstoffatomen geöffnet worden ist, im Sinne der zwei folgenden Formeln:



Der Methyläther des entstandenen Tetramethyläthers II wäre demnach als ein Pentamethoxy-3-äthylidiphenylmethan aufzufassen. Für die Richtigkeit dieser Ansicht führen beide Forscher die Analogie der Aufspaltung des Cumarons durch Reduktion zu Äthylphenol an, außerdem wurde durch den experimentellen Nachweis die Reduzierbarkeit des Benzhydrols par excellence zu Diphenylmethan und zweier Methyläther des Maclurins und Phloroglucins zu den theoretisch vorausszusehenden Diphenylmethanderivaten erwiesen.

Zur Charakterisierung der Catechine verschiedener Provenienz ist der Catechintetramethyläther sehr geeignet. Derselbe läßt sich in guter Ausbeute durch Methylierung des käuflichen Catechins mit Dimethylsulfat herstellen und

liefert ein schön krystallisierendes Monobromprodukt, aus dem sich der Catechintetramethyläther, wie von Kostanecki und Lampe⁵³⁾ gefunden haben, leicht regenerieren läßt. Beim Kochen mit Zinkstaub und Alkali wird das Brom eliminiert, und man erhält den Äther glatt zurück. Mit derselben Leichtigkeit wie der Monobromäther läßt sich auch der Monojodäther darstellen, der die gleichen Eigenschaften bei der Reduktion zeigt. In gleicher Weise ließ sich zeigen, daß auch bei anderen Phloroglucinderivaten das Halogen sich leicht eliminieren läßt. So wurde aus dem Monobrommaclurinpentamethyläther der entsprechende Leukomaclurinpentamethyläther und aus dem Dibromphloroglucintrimethyläther in glatter Weise der erwartete Phloroglucintrimethyläther erhalten.

Von den drei gerbstoffartigen Bestandteilen der Rhabarberwurzel spaltet sich nach den Untersuchungen von Goris und Crede⁵⁴⁾ das Glucogallin in Glucose und Gallussäure, das Tetrarin in Glucose, Gallussäure, Zimtsäure und Rheosmin, das Catechin ist identisch mit dem im Catechu enthaltenen. Die Nigrine des Rhabarbers sind durch Polymerisation von Oxymethylantrachinonen entstandene Produkte, die zu diesen in demselben Verhältnis stehen wie die Phlobaphene zu den Gerbstoffen. Neuaufgestellt wird die Tatsache von der Gegenwart gerbstoffartiger Verbindungen und verschiedener Anthrachinonabkömmlinge in denselben Zellen und die Behauptung, daß sich die Anthrachinone in der Zelle auf Kosten der Gerbstoffe bilden. Zur Aufstellung dieser Hypothese halten sich die Verff. berechtigt einerseits durch die Beobachtung, daß im chinesischen Rhabarber Gallussäure und andere freie und gebundene aromatische Substanzen vorhanden sind, andererseits durch die Vorgänge bei der Bildung gewisser Gallussäuren. So entsteht beispielsweise die Rufigallussäure, ein Hexaoxyanthrachinon, durch Kondensation von zwei Molekülen Gallussäure, Anthragallol, ein Trioxyanthrachinon, durch Kondensation von einem Molekül Gallussäure und einem Molekül Benzoesäure, Styrogallol endlich, ein Dioxyanthracumarin, durch Kondensation von Zimtsäure und Gallussäure. Die bis heute dargestellten Anthrachinonabkömmlinge, denen der Rhabarber seine Eigenschaften verdankt, sind Oxymethylantrachinone, die in Form von Glykosiden in der Pflanze vorkommen.

In Abweichung von den bisherigen Anschauungen über die Zimtsäuren müssen nach den Arbeiten von E. Erlmeyer jun., Barkow und O. Herz⁵⁵⁾ mindestens sechs isomere Zimtsäuren existieren. Von diesen wurden fünf einer eingehenden kristallographischen Untersuchung unterworfen, die ergab, daß man dadurch in der Lage ist, die verschiedenen Modifikationen schon allein durch die Form zu unterscheiden; außerdem zeigen die Säuren aber auch verschiedene Schmelzpunkte und vollständig verschiedene Löslichkeitsverhältnisse. Es sind dies: 1. die Isozimtsäure von Erlmeyer sen. Dieselbe ist identisch mit der von Haushofer gemessenen Isozimt-

⁵³⁾ Berl. Berichte 40, 4910.

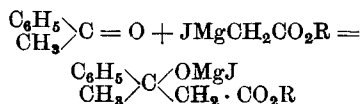
⁵⁴⁾ Pharm. Ztg. 52, 406.

⁵⁵⁾ Berl. Berichte 40, 653.

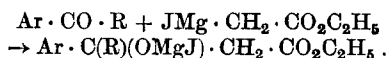
⁵²⁾ Berl. Berichte 40, 720.

säure, hat den Schmelzpunkt 37–38° und wird erhalten durch Reduktion der α -Bromallozimtsäure, durch Umlagerung aus Allozimtsäure und aus der β -Bromallozimtsäure nach Michael. 2. die Allozimtsäure von Liebermann, F. 68°. Dargestellt aus Cocablättern, aus Erlenmeyers Isozimtsäure durch Behandeln mit Anilin, durch Reduktion der α -Bromallozimtsäure und der β -Bromallozimtsäure, durch Erhitzen von Benzolmalonsäure und durch Umlagerung aus der Liebermannschen Isozimtsäure. 3. die Isozimtsäure von Liebermann, F. 59°. Diese wird gewonnen aus der Cocapflanze, aus Storax und aus dem Brucinsalz der Allozimtsäure. 4. α -Zimtsäure vom F. 134–135°, welche die käufliche Säure aus Storax darstellt und aus Äther in großen Krystallen erhalten wird. Aus dieser letzteren Säure entsteht durch Umlagerung 5. die β -Zimtsäure vom F. 132 bis 133°. Zu diesen fünf genau untersuchten Säuren kommen noch weiter 6. die Isozimtsäure von Erlenmeyer jun. und Allen, die aus dem leichtlöslichen Brucinsalz der Allozimtsäure erhalten wird und in kristallographischer Hinsicht der Säure 3. nahesteht. Bei der Zersetzung des Brucinsalzes wurden außerdem noch Krystalle des triklinen Systems erhalten, die einer siebenten Säure anzugehören scheinen.

Mit der Darstellung alkylierter Zimtsäuren beschäftigte sich seit mehreren Jahren (G. Schroeter⁵⁶) mit mehreren Mitarbeitern. So wurde unter anderem gezeigt, daß Acetophenon und Jodessigester mit Magnesium in Benzollösung spontan miteinander reagieren im Sinne der folgenden Gleichung:



Bei der Destillation des mit verd. Schwefelsäure behandelten Reaktionsproduktes spaltet sich Wasser ab, und beim Verseifen des Destillates, sowie auch beim Verseifen des undestillierten Rohproduktes mit wässrig-alkoholischer Natronlauge wurde β -Methylzimtsäure erhalten. Nach der Perkin'schen Synthese sind leicht darstellbar α -Alkylzimtsäuren, dagegen nicht β -Alkylzimtsäuren, die bis vor kurzem nicht bekannt waren, da die Perkin'sche Synthese sich nicht auf aromatische Ketone übertragen läßt. Durch die Ergebnisse der Schroeter'schen Arbeiten ist diese Lücke nun ausgefüllt. Denn die oben angeführte Synthese vollzieht sich mit der gleichen Leichtigkeit, wenn man statt des Acetophenons andere Ketone, wie Methylacetophenon, Propiophenon, Isovalerophenon, Capronphenon verwendet; alle diese Ketone reagieren mit Jodessigester und Magnesium in Benzol nach der allgemeinen Gleichung:



Die primär entstehenden Arylalkylhydracrylsäuren spalten Wasser ab und gehen in β -Alkylzimtsäuren über. Isomere β -Alkylzimtsäuren, vielleicht der Zimtsäure und der Allozimtsäure entsprechend,

wurden mit Sicherheit nur beim Propylderivat festgestellt, wo zwei Säuren, die durch Hitze nicht ineinander umgewandelt werden konnten, gewonnen wurden. Von Synthesen β -substituierter Zimtsäuren, die in der letzten Zeit von anderen Autoren ausgeführt wurden, sind zu erwähnen die von Tiffeneau⁵⁷) in analoger Weise wie von Schroeter und Wülfig durchgeführte Darstellung der β -Methylzimtsäure aus Acetophenon, die durch Umlagerung aus Dypnonoxim ermöglichte Gewinnung des Anilides derselben Säure, die von Heinrich und Wirth beschrieben wurde, und endlich der Abbau des Additionsproduktes aus Benzalmalonester und Methylmagnesiumjodid zu β -Phenylbuttersäure von Kohler⁵⁸).

Die Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf Coffein und einige seiner Derivate studierte Heinrich Schulze⁵⁹) Da die Einwirkung von Grignardschen Lösungen auf die Derivate des Xanthins bisher nicht untersucht worden ist, erschien das Studium dieser Reaktionen beim Coffein und einigen seiner Substitutionsprodukte insofern aussichtsvoll, als es möglich erschien, auf diese Weise die Darstellung substituierter Purine zu erleichtern. Bei der außerordentlichen Bedeutung dieser Substanzen in physiologischer und pharmakologischer Hinsicht verdienen die Untersuchungen Schulzes ein erhöhtes Interesse. In der Tat zeigte es sich, daß die Reaktion auch auf diesem Gebiete die so oft erwiesene Fruchtbarkeit nicht vermissen läßt. Sowohl aus den Produkten der Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf Coffein als auch auf Bromcoffein ließ sich ein Körper isolieren, der durch Eintritt von zwei Phenylgruppen in das Coffein entstanden ist. Ebenso wie das Coffein wirkte auch das 8-Methylcoffein mit Methylmagnesiumbromid. Die erhaltenen Körper bilden in allen drei Fällen trotz den in ihnen enthaltenen Phenylgruppen starke Basen. Außer diesen Verbindungen wurden als Hauptprodukte der Reaktion wasserlösliche Basen aufgefunden, deren Untersuchung aber noch aussteht. Die Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf Äthoxy- und Methoxycoffein lieferte ebenfalls eine Reihe von Verbindungen, doch vollzieht sich die Reaktion hierbei in anderer Weise, indem höchstwahrscheinlich die Oxalkylgruppe durch die Phenylgruppe ersetzt wird. Ihre Bildung ist deshalb interessant, weil im allgemeinen die Oxalkylgruppe gegen Grignardsche Lösungen resistent ist. Auch bei den letztgenannten Körpern wurden außer den schwerer löslichen Verbindungen reichliche Mengen wasserlöslicher Basen, die noch einer Isolierung und eingehenderer Untersuchung harren, gebildet. Jedenfalls ist von der weiteren Entwicklung dieser Synthesen noch eine Reihe interessanter Ergebnisse zu erwarten.

Über einige Alkylderivate des Theophyllins, des 1,3-Dimethylxanthins, berichtet W. Schwabe⁶⁰). Das Theophyllin, das von Kossel aus Teeextrakt isoliert worden ist, wird unter dem Namen Theocin als mächtiges Diuretikum, das

⁵⁷) Compt. r. d. Acad. d. sciences 138, 356.

⁵⁸) Am. Chem. J. 34, 147.

⁵⁹) Berl. Berichte 40, 1744.

⁶⁰) Ar. d. Pharmacie 245, 312.

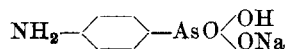
⁵⁶) Berl. Berichte 40, 1598.

alle bisher bekannten zum gleichen Zwecke gebrauchten Präparate weit übertreffen soll, verwendet. Die beschriebenen Versuche erstrecken sich auf das Studium des Äthyl-, Normalpropyl-, Isopropyl- und Benzyltheophyllin, welche Basen aus synthetischem Theophyllin oder Theophyllinsilber dargestellt wurden. Bei der Oxydation des Äthyltheophyllins wurde Dimethylparabansäure als krystallisierte Verbindung erhalten. Derselbe⁶¹⁾ stellte zur besseren Aufklärung über die chemische Natur des Pseudotheobromins, eines mit dem Theobromin, dem Theophyllin und dem Paraxanthin isomeren Dimethylxanthins, größere Mengen dieses Präparates teils aus Jodmethyl und Xanthinsilber, teils aus Methylsulfat und Xanthinsilber her und synthetisierte eine größere Reihe von Derivaten dieser Verbindung. Bei der Oxydation mit Dichromat und Schwefelsäure wurde Kohlensäure, Methylparabansäure, Ammoniak und Methylamin erhalten, woraus zu schließen war, daß in dem Harnstoffrest nur eine Methylgruppe vorhanden ist.

Unter dem Namen *Anisotheobromin* wird ein Ersatzmittel für Diuretin und andere Theobrominpräparate empfohlen, das in seiner Wirkung dem Theobrominnatrium cum Natrio salicylico ohne Auftreten der unerwünschten Nebenwirkungen der Salicylsäure auf das Herz usw. vollkommen entsprechen soll. Das Anisotheobromin, ein Theobrominnatriumanisat von der Zusammensetzung $C_7H_7N_3O_2Na \cdot C_6H_4OCH_3 \cdot COONa$, hat einen Theobromingehalt von 48% und stellt ein im Gegensatz zum Diuretin in Wasser schwerlösliches Pulver dar, das sich wegen seiner Beständigkeit gegen die Kohlensäure der Luft lange unzersetzt aufbewahren läßt. Aus der wässrigen, alkalisch reagierenden Lösung wird durch Säure ein krystallinischer Niederschlag ausgefällt, der aus Theobromin und Anisäure besteht. Die alkoholische Lösung desselben gibt nach dem Verdunsten des Lösungsmittels beim Behandeln mit Chlorwasser und Ammoniak eine carminrote Färbung, eine dem Theobromin charakteristische Reaktion.

Das in der letzten Zeit als Spezifikum gegen die Schlafkrankheit bekannt gewordene *Atoxyl* wurde von P. Ehrlich und Bertheim⁶²⁾ einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Die zuerst von Béchamp⁶³⁾ durch Erhitzen von arsensaurem Anilin hergestellte Verbindung wurde von ihrem Entdecker als Anilid der Arsensäure aufgefaßt und wird bis heute seiner chemischen Natur nach als *Metaarsensäureanilid* bezeichnet, dem also die Formel $C_6H_5 \cdot NH \cdot AsO_2$ zukommen müßte. Die Untersuchung ergab aber, daß in dem Atoxyl kein freies Anilid, sondern eine neutrale Natriumverbindung vorlag. Aus der wässrigen Lösung ließ sich durch Säuren eine Verbindung abscheiden, die von derselben Zusammensetzung wie das Béchamp'sche Orthoarsensäureanilid war. Beim Vergleich erwiesen sich beide Körper identisch, demnach mußte das Atoxyl des Handels als eine Natriumverbindung der von Béchamp beschriebenen Substanz, deren Krystallwassergehalt von

1—4 Molekülen schwankte, betrachtet werden. Nach Ehrlich und Bertheims Untersuchungen ist das Atoxyl jedoch das Mononatriumsalz der p-Aminophenylarsinsäure, deren Konstitution durch die folgende Formel ausgedrückt wird:



Die Richtigkeit dieser Auffassung wurde bewiesen durch die Tatsachen, daß weder die Béchamp'sche Substanz, noch das Atoxyl Anilide sind, da das Anilin nur sehr schwer abgespalten werden konnte, daß ferner im Atoxyl eine primäre Amingruppe enthalten ist, und daß dasselbe endlich eine aromatische Arsinsäure mit den von Michaelis beschriebenen Eigenschaften ist, bei welcher die Amingruppe in Parastellung zu dem Arsensäurerest gelagert ist. Für das Präparat wird der Name *Arsanilsäure* vorgeschlagen.

Eine Reihe von neuen Derivaten des Phenols und Kresols wurde von G. Schultz⁶⁴⁾ dargestellt. Erwähnung mögen hier finden die o-Nitro-o-kresol-p-sulfosäure, die o-Amido-o-kresol-p-sulfosäure mit einer größeren Zahl von Salzen, die o-Nitrometakresol-p-sulfosäure und die entsprechende Amidosäure. Während die aus Orthokresol und Metakresol erhaltenen o-Nitroverbindungen sich mit gewöhnlicher Schwefelsäure leicht in die Sulfosäure überführen lassen, gelingt dies nicht bei o-Nitro-p-kresol, da letzteres bei gewöhnlicher Temperatur nicht angegriffen, bei höherer Temperatur aber zerstört wird. Bei Verwendung von rauchender Schwefelsäure wurde eine stickstoff- und schwefelfreie Säure der Formel $C_7H_8O_4$ erhalten, die wahrscheinlich eine Ketonsäure ist. Der Methylester der neuen Säure bildet eine nach Melonen riechende Flüssigkeit und gibt mit Phenylhydrazin ein Hydrazon und ein sehr beständiges Semicarbazon.

Eine sehr beachtenswerte Neuerung auf dem Gebiete des Desinfektionswesens stellt das *Autan* dar, das von den Elberfelder Farbenfabriken in den Handel gebracht wird. Trotzdem das Autanverfahren allem Anschein nach noch nicht die letzte Stufe der Vervollendung erreicht hat, scheint es doch berufen, wegen der vielen Vorzüge, die ihm eigen sind, das Desinfektionsverfahren der Zukunft zu werden, soweit es sich um die Desinfektion von Räumen, von größeren Behältnissen, geschlossenen Wagen, kurz um die sogen. Großdesinfektion handelt. Während das anfänglich auf den Markt gebrachte Autan aus einem fertigen Gemisch von Bariumsuperoxyd und Paraformaldehyd bestand, das beim Übergießen mit Wasser sich unter stürmischer Formaldehydentwicklung zersetzte, ist in jüngster Zeit aus Zweckmäßigkeitsgründen eine neue Packung eingeführt worden, die einen Mißstand, der dem alten Präparat anhaftete, beseitigen soll. Die Wirksamkeit des älteren Autans wurde durch noch unaufgeklärte Veränderungen bei der Aufbewahrung der Mischung beeinträchtigt, weshalb man dazu überging, das Autan nicht mehr in gemischtem Zustand, sondern getrennt zu packen, so daß sich die Komponenten erst bei der Ausleerung in das Formalinentwicklungsgefäß mischen können.

⁶¹⁾ Ar. d. Pharmacie 245, 398.

⁶²⁾ Berl. Berichte 40, 3292.

⁶³⁾ Compt. r. d. Acad. d. sciences 56, I, 1172.

⁶⁴⁾ Berl. Berichte 40, 4319.

Da hierbei die Reaktion nicht mehr wie bei der früheren Packung plötzlich eintritt, ist damit auch der weitere Vorteil verbunden, das durch eine mehr seitliche Verteilung der Dampfsäule und durch ruhigere Gasentwicklung eine langsamere und wirkungsvollere Verteilung des wirksamen Stoffes im Raume gewährleistet wird.

Auch zu den bereits bekannten Desinfektionsmitteln ist wieder eine Anzahl neuer Präparate getreten. Paralyzol, eine Alkalikresolverbindung, die in weißen Krystallen erhalten wird, soll wie Metakalin als festes Kresolseifenpräparat Verwendung finden. Das Wundantiseptikum und Desinfektionsmittel Lysan wird durch Einwirkung von Formaldehyd auf terpenartige Stoffe dargestellt und ist eine alkalische, mit Wasser, Alkohol und Glycerin mischbare Flüssigkeit. Ebenfalls als Wundantiseptikum wird das Formidin, ein Methylendisalicylsäurejodid, empfohlen, ein in Wasser und Alkohol unlösliches Pulver von rotgelber Farbe. Anthrasolin ist eine Anthrasol enthaltende Glycerinseife, die vornehmlich bei Hauterkrankungen Anwendung finden soll. Perglutyl ist ein festes Desinfektionsmittel, dessen Wirkung auf einem Gehalt an Wasserstoffsuperoxyd beruht. Es wird in der Weise erhalten, daß man bei mäßiger Wärme so viel Gelatine in Wasserstoffsuperoxydlösung auflöst, daß eine bei 25–40° schmelzende Masse entsteht. Dem Lysoform, einer Auflösung von Formaldehyd in Kaliseifenlösung, steht außer dem obengenannten Lysan, das ebenfalls einen Seifenzusatz enthält, das Bactiform nahe. Dasselbe kommt in flüssiger und in gelatinöser Form in den Handel und besteht aus Paraformaldehyd, neutraler Natronseife und aus Kohlenwasserstoffen. Als Konkurrenzpräparate des Lenicets sind aufzufassen das Eston, Formeston und Subeston. Eston ist eine basisch essigsaure Tonerde, Subeston ist doppelt basisch essigsaure und Formeston basisch essigameisensaure Tonerde. Ferner finden sich im Handel das Perueston und Peruformeston mit Zusätzen von Perubalsam und Talcum. Speziell dermatologischen Zwecken dienen die Teerpräparate Pitticaseife, eine feste Pittylenkaliseife, welche rein oder mit verschiedenen arzneilichen Zusätzen Anwendung findet, sowie das Pittyplast, ein 10%iges Pittylenparaplast. Eine perborathaltige Seife ist das Sapon, auch Sauerstoffseife genannt. Als Schutz gegen Ansteckung bei Operationen usw. wird eine Lösung verschiedener wachs- oder balsamartiger Stoffe unter dem Namen Chirosother anempfohlen. Ein für den menschlichen Organismus vollständig ungiftiges Desinfektionsmittel ist das Griserin, ein Derivat der Chinolinsulfosäure in Verbindung mit Jod. Ein neues Präparat von sehr bedeutender antiseptischer Wirkung wird erhalten, wenn man tertiäre Aminbasen oder deren Salze, z. B. Trimethylamin oder Tripropylamin, mit Alkalien, vorzugsweise Calciumhydroxyd, kräftig durchschüttelt und bei Luftzutritt stehen läßt, bis der Ammoniakgeruch verschwunden, und statt dessen ein anderer eigenartiger Geruch aufgetreten ist.

Hefe und Hefeextrakte kommen in der letzten Zeit unter den verschiedensten Bezeich-

nungen zu arzneilicher Verwendung in den Handel. Reine Hefenpräparate sind beispielsweise die Trygase Riedel, ein hellgraues, in Wasser unlösliches Pulver, ferner das Zymmin, eine sterile Dauerhefe, welche nach Behandlung mit Aceton getrocknet und wegen ihrer hohen baktericiden Eigenschaften sowohl als Pulver zum Bestreuen von Wunden und Hautausschlägen als auch innerlich gebraucht wird. In der Frauenpraxis werden Dauerhefestäbchen als Antigonorrhoeikum angewendet. Ein trockenes Bierhefepräparat ist unter dem Namen Furunkulin bei allgemeiner Furunkulose, Hautgrind, Ekzem, gastrischen Störungen, Dyspepsie usw. empfohlen worden. Levuretin, Levurin, Levurinoase, Faex medicinalis, Trockenhefe und viele andere Präparate werden als Tonica und Antiseptika, als Abführmittel bei Typhus, Masern, Tuberkulose, Cholera, Ruhr, Scharlach, Krebs und anderen Leiden gepriesen. Gegen Syphilis wird ein aus Sublimat und Hefekulturen gewonnenes Nucleinquecksilber als Lévargyre, ferner gegen alle Krankheiten, die mit Arsen behandelt werden, wird ein arsenhaltiges Hefenpräparat in den Handel gebracht. Auch in Form von Seifen und Kataplasmen hat die Hefe arzneiliche Verwendung erfahren. Wohl die größte Menge von Hefeextrakten wird als Ersatz des teuren Fleischextraktes und zu Suppenwürzen u. dgl. konsumiert. Mit der Chemie der Hefe und Hefeextrakte beschäftigte sich in einer Reihe von Versuchen A. Wiebold⁶⁵⁾. Aus denselben ist ersichtlich, daß die Hefe, die bis vor kurzer Zeit als wertloses Abfallprodukt betrachtet wurde, ein wertvolles Nahrungsmittel darstellt, das in seiner Zusammensetzung sich unserer wichtigsten Stickstoffnahrung, dem Fleische, enge zugesellt. Außer den stickstoffhaltigen organischen Nährstoffen, den Proteinkörpern, sind auch die für den Aufbau der Zellen und Organe des menschlichen Körpers wichtigsten Mineralstoffe, vor allem die Phosphorsäure, auch die für die Ernährung der Nervensubstanz wichtigen Lecithine in beträchtlichen Mengen in der Hefe erhalten. Die Verfahren zur Darstellung von Hefenextrakten lassen sich in mehrere Gruppen einteilen, je nachdem die Extraktion ohne Zuhilfenahme von Enzymen oder unter Benutzung der proteolytischen Enzyme der Hefe oder fremder Enzyme zur Aufschließung des Hefeplasmas oder endlich unter Verwendung chemischer Agenzien, wie Säuren, Basen, Salze oder indifferenten, die Plasmolyse befördernden Stoffe, wie Zucker, Gummi, Äther usw., ausgeführt wird.

Als neue Gonorrhoeika werden empfohlen das Deleol, das aus Methylenblau, Extract. Equiseti und Extract. Graminis zusammengesetzt ist. Die Mischung, welche in Gelatine kapseln abgegeben wird, soll die Fähigkeit besitzen, schon innerhalb zwei Stunden nach dem Eingeben den Harn und mit diesem die Harnröhre derart zu desinfizieren, daß eine Ansiedlung von Gonokokken nicht stattfinden kann. Ein anderes Mittel wird vielfach gepriesen, das Arhovin und sein Ersatzpräparat, das Diphenylaminum thymico-benzoicum. Das Gonosan, das auch von Neißer,

⁶⁵⁾ Ar. d. Pharmacie 245, 294.

dem Entdecker des Gonokokkus, für die innere Darreichung neben der lokalen Behandlung mit Protargollösungen bei der Gonorrhoebehandlung empfohlen wird, ist ein dunkelgrünes Öl von aromatischem Geruch und stellt eine Lösung von reinstem Kawaharz in Sandelholzöl dar. In der Behandlung der Gonorrhoe ist man in der letzten Zeit mehr und mehr dazu übergegangen, neben der antiseptischen Lokalbehandlung eine innerliche Anwendung ähnlicher Balsamika Hand in Hand gehen zu lassen. Auch die Erfahrungen mit Gonosan in der Frauenpraxis führen zu dem Schluß, daß dasselbe auch bei der Behandlung der Frauengonorrhoe eine wichtige Rolle spielt, indem es infolge seiner anästhesierenden, adstringierenden und antiseptischen Wirkung die Lokalbehandlung in sehr wirksamer Weise unterstützt. Versuche haben ergeben, daß man durch kontinuierliche Perkolation der Kawawurzel mit Alkohol eine so hoch konz. Harzlösung darstellen kann, daß dieses Extrakt sich klar mit ätherischen Ölen und Balsamen mischen läßt. Das Verfahren zur Darstellung von mit Sandelholzöl und Copaivabalsam klar mischbaren Kawawurzelextrakten ist der A.-G. J. D. Riedel durch Patent geschützt. Als bestes Heilmittel bei der Therapie der Enuresis nocturna wird Strychnostinktur oder Buccoextrakt empfohlen. Da diese Krankheit häufig mit Blasenkatarrh einhergeht, wird neben den bekannten tonisierenden Mitteln die Anwendung von Blasesinfizientien angeraten. Zur Behandlung der Augenblenorrhoe ist unter dem Namen *Blencolenicetsalbe* ein Gemisch von Lenicet und einer Euvaseline genannten resistenten Ceresinvaseline, empfohlen worden. Während die bisher übliche Silbernitratbehandlung bei Erwachsenen nicht immer zu dem erwünschten Ziele führt, erwies sich das Lenicet als vorzügliches Mittel selbst gegen stärkere profuse Sekretionen und verhindert gleichzeitig durch Koagulation des Sekrets dessen schädliche indirekte Einwirkung auf die Sehkraft.

Der Behandlung der Syphilis dienen das *Corrosal*, eine Kombination aus Hydrargyrum succinicum, Hydr. cacodylicum und Novocain bzw. Eucaïn, die in Phiolen von 2 ccm Inhalt mit je 0,0075 g Quecksilbergehalt in Form subcutaner schmerzloser Injektionen Anwendung findet. Zu Inunktionskuren bei Syphilis wird das *Quecksilbervelopurin* sehr empfohlen. Dasselbe hat als Grundlage eine Seife, das *Velopural*, welche mit Hilfe von Olivenöl zu einer salbenartigen Masse verarbeitet ist. Der Seife wird mit Lanolin extinguiertes Quecksilber im Verhältnis 2:1 zugesetzt. Aktuelle Bedeutung gewonnen hat das *Atoxyl*⁶⁶⁾, welches nicht nur gegen die Schlafkrankheit, sondern auch nach *Salmons* als Syphilisheilmittel sich gut bewährt hat. Doch sind die Erfahrungen hierüber noch nicht abgeschlossen. Als Prophylaktikum gegen Syphilis in der deutschen und österreichischen Marine wird eine Lösung von Protargol in Wasser unter Zusatz von etwas Glycerin und Gelatine, welche eingeträufelt wird, benutzt. Neuerdings empfiehlt *Goldmann* einen Zusatz von Alypinnitrat, weil gelegentlich nach der Einträufelung Reizzustände beobachtet

wurden. Die Erfolge, die bei der Syphilisbehandlung zum Teil mit dem Atoxyl erzielt wurden, veranlaßten *Rosenthal*, das wirksame Prinzip dieses Arzneimittels, die arsenige Säure, als solche in Anwendung zu bringen. Nach *Rosenthal* ist diese dem Atoxyl vorzuziehen, weil genau bestimmbare Mengen von Arsen zur Resorption kommen, und schnell Gewöhnung eintritt, während beim Atoxyl eine kumulierende Wirkung zu befürchten ist, und unangenehme Begleiterscheinungen nicht ausgeschlossen sind.

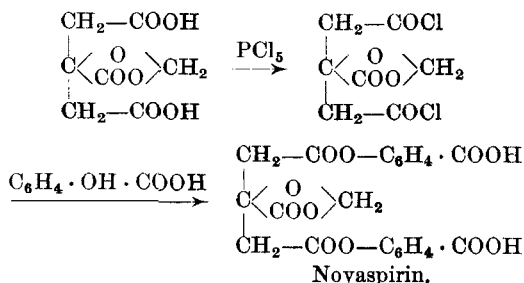
Von Nervenheilmitteln seien erwähnt das *Ferrolecithin*, ein Süßwein, der Pflanzenlecithin, Eisen und Phosphorsäure enthält, das Lecithinpräparat *Leci-plasma*, in dem das Lecithin mit aromatischen Stoffen verbunden ist, ein *Lecithinkraftwein*, das als Nervinum und Sedativum empfohlene *Mensalin*, den Angaben der Hersteller zufolge ein „biphenyldioxy-carbonsaures Dimethylpyrazolonhexahydrocymolvalerianat“, das *Monotal*, ein Äthylglykolsäureester des Guajacols, der in Mischung mit Olivenöl gegen Neuralgien äußerliche Anwendung findet, das *Nerventonikum* von *Swo-boda*, eine Lösung von Bluteiweiß und nervenstärkenden Extrakten in Sirup, das als Analgetikum und Sedativum empfohlene *Neurofebrin*, eine Mischung von Neuronal und Antifebrin, das *Kolaferri-n*, ein Kolachinaeisen-Strychninpräparat, die *Tonolpräparate*, wie verschiedene Glycerophosphate genannt werden, das *Valinervin*, ein brausendes Baldrianbromid, und das *Valifluid*, ein Baldrianfluidextrakt.

Von neuen diätetischen und Stärkungsmitteln seien im folgenden genannt das *Somagen*, ein Fleischpräparat, welches nicht nur anregende Fleischsalze und Fleischbasen enthält, sondern hauptsächlich aus den nährenden Proteinstoffen des Fleisches, die in leicht löslicher, aufgeschlossener Form und vollkommen verdaulichem Zustande vorhanden sind, zusammengesetzt ist. Ein patentiertes Nahrungsmittel aus Milch und Mehl wird in der Weise bereitet, daß man das Mehl mit so viel Milch, als es aufnehmen kann, anfeuchtet und dann trocknet. Das nach dem Trocknen gesiebte Pulver wird nötigenfalls nochmals mit Milch durchmischt und derselben Prozedur unterzogen. *Bioglobin* ist ein portweinfarbiges wohlsehmeckendes Getränk, das nach einem D. R. P. dargestellt wird, indem eine mit Zucker versetzte Hämoglobinlösung nach Zusatz einer geeigneten Hefeart der Gärung unterworfen, und der gärenden Flüssigkeit im letzten Drittel der Gärung Weinsäure zugesetzt wird. Man erhält so eine zucker- und extraktreiche Flüssigkeit, die nach Belieben Hämoglobin besitzen kann. Ein Milchpräparat ist *Yoghurt* oder *Yaourt*, dessen Nährwert den des Fleisches erreicht oder sogar übertrifft. Das Ferment des Yoghurt, die *Maya*, besteht wie das Kefirferment aus einer Symbiose von Pilzen. Die in derselben enthaltenen Milchsäurebakterien bewirken eine der chlorhydropeptischen ähnliche Verdauung. Zur Herstellung des Yoghurt wird die Milch auf ein Drittel oder die Hälfte eingeeengt, das Ferment zugesetzt und die Masse in Töpfen in eine türkische Kochkiste ge-

⁶⁶⁾ Diese Z. 21, 203 (1908).

bracht, wo sich die Maya bei 50° entwickelt. Die reife Masse hat die Konsistenz eines Puddings und einen rahmartigen, süßen und leicht säuerlichen Wohlgeschmack. Das Präparat wird bei Erkrankungen der Verdauungswege, bei Krankheiten der Haut, die auf abnorme Gärungserscheinungen zurückgeführt werden, und bei sonstigen Stoffwechselstörungen als außerordentlich leicht verdauliches Nähr- und Heilmittel gegeben. Die übrigen auf dem Arzneimittelmart erschienenen Tonica enthalten als wirksame Agenzien Arsen, Eisen, Hämoglobin, Phosphorsäureverbindungen, Lecithin, Jod, Kakao, Kola, Malz, Eiweiß usw. Neue Jodpräparate sind beispielsweise Jodglidine, ein aus Pflanzeneiweiß hergestelltes, leicht resorbierbares Jodeiweiß, Jodalbin, ein ähnliches amerikanisches Präparat, Jodferrol, ein Jodeisenlebertran, Jodin, eine dem Jodipin ähnliche Arachisölzusammensetzung, Jodipinum phosphoratum, ein Ersatz für Phosphoröl, Fucoljodür, ein aus Fucol und Eisenjodür hergestellter hellfarbiger Ersatz für die dunkelfarbigen Jodlebertrane.

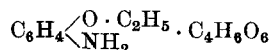
Als neues Antipyretikum und Antirheumatikum ist das Novaspirin zu erwähnen. Als Ersatz für Salicylate dient es in allen Fällen, in denen diese schlecht vertragen werden. Hauptsächlichste Anwendung soll es bei Erkältungskrankheiten, Influenza, Neuralgien, Gicht und Rheumatismus finden. Seine Wirkung beruht auch zum Teil auf der langsamen Abspaltung von Salicylsäure im Organismus, durch welche die unangenehmen Nebenwirkungen der Salicylpräparate, wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Ohrensausen, vermieden werden. Ein weiterer Vorteil ist bei der Darreichung des Novaspirins die leichte Resorbierbarkeit; es wird auch von Personen, die gegen Aspirin empfindlich sind, leicht vertragen. Seiner chemischen Zusammensetzung nach ist es der Disalicylsäureester der Methylencitronensäure. In kaltem Wasser ist es fast unlöslich, leicht dagegen in Alkohol und Aceton. Bei der Darstellung des Novaspirins läßt man zunächst Phosphorpentachlorid auf Anhydromethylencitronensäure einwirken, wobei sich das Dichlorid der Säure bildet. Aus dem Dichlorid entsteht durch Einwirkung von Salicylsäure unter Abspaltung von Salzsäure das Novaspirin, so daß die Gewinnung sich durch folgendes Schema wiedergeben läßt:



Von verwandten neueren Arzneimitteln, die dem Novaspirin nahestehen, ist das Citarin, ein neutrales Natriumsalz der Anhydromethylencitronensäure, die durch Einwirkung von Chlormethylalkohol auf Citronensäure erhalten wird, zu erwähnen. Das Citarin spaltet leicht Formaldehyd

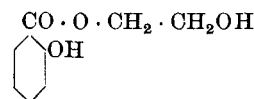
ab und besitzt die Fähigkeit, Harnsäure zu lösen, weshalb es bei Gicht und Rheumatismus, besonders bei veralteten Fällen, gegeben wird. Die Hexamethylentetraminverbindung der Anhydromethylencitronensäure ist das mit dem Neurotropin identische Helmitol, das bei Harnleiden u. dgl. als Blasendesinfiziens erfolgreiche Anwendung gefunden hat.

Zu den Ersatzpräparaten des Migränsins, von denen an das in der letzten Zeit eingeführte Migrophen und das Sulfopyrin erinnert werden möge, ist das Vinopyrin getreten. Dasselbe ist als saures weinsaures Paraphenetidin aufzufassen, dem die Formel



zukommt. Es wird als ein ausgezeichnetes Migränemittel, das frei von schädlichen Nebenwirkungen auf Herz und Magen ist, empfohlen, auch soll es vom Organismus in weit größeren Dosen wie Acetanilid und Phenacetin vertragen werden. Als Salz des Paraphenetidins zerfällt es im Organismus und entfaltet die charakteristischen Phenetidinwirkungen, die auch dem Phenacetin und dem Citrophen eigentümlich sind.

Als Konkurrenzpräparat des Pyrenols ist im verflossenen Jahr ein weiteres Salicylpräparat im Handel erschienen, das als Natrium thymicoxybenzoicum bezeichnet wird, nach den Untersuchungen von Zernik⁶⁷⁾ jedoch diesen Namen nicht verdient, da es bei der genauen Nachprüfung als ein mit Thymol versetztes Gemisch aus gleichen Teilen Natrium salicylicum und Natrium benzoicum charakterisiert werden konnte. Zwei amerikanische Spezialitäten sind das Tylmarin, das chemisch als Acetylorthocumarsäure zu betrachten ist, und das Salamid, ein Amid der Salicylsäure. Antirheumol ist eine Lösung von Monosalicylsäureglycerinester in Glycerin und Alkohol. Ein Monosalicylsäureglycerinester ist das Glykosal, das schon seit längerer Zeit arzneilich gebraucht wird, da es die antiseptischen und antirheumatischen Eigenschaften der Salicylsäure besitzt, ohne aber den Magen zu belastigen. Es wird sowohl innerlich als auch äußerlich angewendet. Das Antirheumol wird jedoch nur äußerlich benutzt, unterscheidet sich auch in der Darstellung von dem Glykosal. Nach der patentierten Herstellungsmethode wird es aus Glycerin und Salicylsäuremethylester bei Gegenwart von Natriumacetat oder Ätznatron gewonnen. Ein dem Antirheumol in seiner Wirkung und Zusammensetzung sehr nahestehendes Mittel ist das Spirosal, der Glykolester der Salicylsäure,



der durch Einwirkung von Äthylenmonochlorhydrin auf salicylsäure Salze erhalten wird. Als nahezu farb- und geruchlose ölige Flüssigkeit ist es in Alkohol, Äther, auch in fetten Ölen löslich und wird in solchen Lösungen oder in Mischungen mit Vase-

⁶⁷⁾ Ber. pharm. Ges. 18, 1.

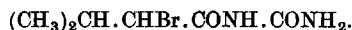
line oder Fett bei rheumatischen Leiden angewendet.

Ein Äthylglykolsäurementholster ist das *Coryfin*, das in allen Fällen gebraucht werden soll, in denen eine gelinde Mentholwirkung von möglichst langer Dauer erzielt werden soll. Diese Verbindung wird auf der Haut oder Schleimhaut ganz langsam unter Mentholabspaltung zersetzt, wobei unter gleichzeitigem Auftreten eines angenehmen Kältegefühls lokale Analgesie erzielt wird. Seine Anwendung in der Medizin ist entsprechend seiner Analogie mit dem Menthol eine sehr vielseitige. Es wird durch Einwirkung von Äthoxyacetylchlorid auf Menthol und darauffolgende Destillation im Vakuum erhalten und hat dementsprechend die Formel $C_{10}H_{10}O.CO.CH_2.OC_2H_5$.

Guajacolderivate sind das *Sullacetin* ein Gemisch von guajacolsulfosaurem Kalium mit Brenzcatechinmonooessigsäurem Natrium in molekularen Mengen, das *Eucol*, ein Acetylguajacol und das *Guajadol*, ein in Parastellung jodiertes Guajacol. Das *Sullacetin* ist demnach eine Kombination von zwei schon seit längerer Zeit bekannten Arzneimitteln, dem guajacolsulfosauren Kalium, das unter dem Namen *Thiocool* bei der symptomatischen Bekämpfung der Tuberkulose bewährt ist, und dem *Guajacetin*, dem Natriumsalz der Phenoxyacetsäure. Das *Eucol* soll an Stelle des Guajacols Verwendung finden, doch wird wegen der Reizerscheinungen, die es bei innerlichem Gebrauche hervorrufen soll, seine Anwendung eine beschränkte bleiben. Da es sich leichter verseifen läßt als andere Guajacolpräparate, wird ihm besonders schnelle Wirksamkeit zugeschrieben. Es eignet sich besonders gut zur subcutanen Anwendung, zu welchem Zwecke es in Mandelöl gelöst wird. Innerlich wird es am vorteilhaftesten in Form von Gelatine kapseln gegeben. Das *Guajadol* soll sich als allgemeines Tonikum bewährt haben, auch bei der Behandlung tuberkulöser Sarkome sollen gute Resultate mit dem Mittel erzielt worden sein. In gleichen Teilen Alkohol und Glycerin gelöst, wird es wie das soeben genannte *Eucol* subcutan appliziert. Es stellt eine ölige Flüssigkeit von scharfem Geschmack dar, die aus dem Amidobenzoylguajacol durch Diazotierung und Einführung von Jod nach der *Sandmeyer* sehen Reaktion erhalten wird. Unter dem Namen *Guajacose* ist eine flüssige Guajacolsomatose zu verstehen, die 5% guajacolsulfosaures Calcium enthält. *Guathym* ist eine andere Zubereitung, die gegen Erkrankungen der Atmungsorgane empfohlen wird und als hauptsächlich Bestandteile guajacolsulfosaures Kalium und Thymianextrakt enthält. Der Methylglykolsäureester des Guajacols ist das *Monotal*, das wie Guajacol wirken soll, aber ohne dessen Reizwirkungen zu besitzen.

Als ungiftiges Schlafmittel wird ein Harnstoffderivat, das *Bromural*, bestens empfohlen. Es ist den vorliegenden Angaben zufolge ein unschädliches Beruhigungsmittel, das den natürlichen Schlaf einleiten soll bei leichten nervösen Schlafstörungen, nicht jedoch bei schwereren Erregungszuständen. Dargestellt durch Kondensation

des Harnstoffs mit dem aus der Isovaleriansäure gewonnenen Bromisovalerylbromid, ist es seinem chemischen Charakter nach ein α -Monobromisovalerianylharnstoff von der Formel



Die feinen weißen, fast geschmacklosen Nadelchen des *Bromurals* lösen sich kaum in Wasser und sublimieren beim Erhitzen. Als besonderer Vorteil des neuen Mittels wird noch hervorgehoben, daß auch bei fortgesetztem Gebrauch eine Gewöhnung nicht eintritt. Unter den Konkurrenzfabrikaten des *Veronals* und *Proponals* sind eine Reihe ähnlicher Verbindungen patentamtlich geschützt worden. Die *Diäthylbarbitursäure* „Höchst“ und die *Dipropylbarbitursäure* „Höchst“, jedoch sind mit dem *Veronal* und *Proponal* völlig identische Verbindungen, die aber nach anderen Verfahren gewonnen werden. Zum Unterschiede von der Darstellung des *Veronals* durch Kondensation von Harnstoff und *Diäthylmalonsäure*ester mit Alkalimetallen, deren Amiden oder Natriumalkoholat wird als Kondensationsmittel bei den genannten zwei Schlafmitteln *Dinatriumcyanamid* verwendet.

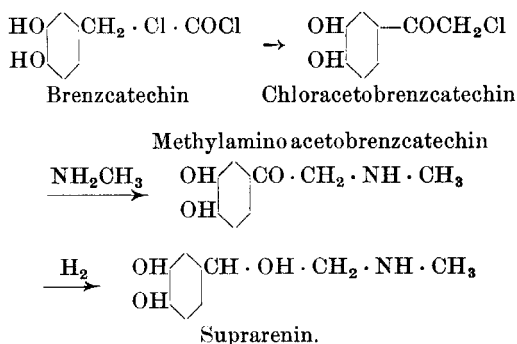
Die Erfahrung, daß viele tertiäre Basen bei dem Übergang in quartäre Verbindungen eine Herabminderung ihrer Giftigkeit erleiden, während ihre therapeutische Wirkung erhalten bleibt, hat zur Synthese einer ganzen Anzahl von neuen Arzneimitteln geführt. So sei beispielsweise nur an das *Eucodin*, ein *Kodeinbrommethylat*, und das *Euporphin*, ein *Apomorphinbrommethylat*, erinnert. Während das erstere bei der Umwandlung unter Verlust der Krampfwirkung noch volle narkotische Wirkung zeigt, besitzt das letztere im Gegensatz zum *Apomorphin* den Vorzug, in geringerem Grade auf das Herz und das Brechzentrum zu wirken. Aus diesem Grunde ist das *Brommethylat des Morphins* im letzten Jahre in den Arzneischatz aufgenommen worden. Es entsteht durch Methylierung mit Methylbromid oder mit Methylsulfat und Umsetzung des Reaktionsproduktes mit gesättigter Bromkaliumlösung. Die giftigen Nebenwirkungen des Morphins sind in demselben stark herabgesetzt, allerdings aber auch die narkotische Wirkung.

Die allen *Nebennierenpräparaten* zugrunde liegende wirksame Substanz, das *Suprarenin*, ist im vergangenen Jahre unter dem Namen *Suprareninum syntheticum* in den Handel gekommen. Seine Darstellung, die durch Reichpatent geschützt ist, geschieht in folgender Weise: Durch Einwirkung von Chloracetylchlorid auf Brenzcatechin wird Chloracetobrenzcatechin gewonnen. Bei der Umsetzung mit Methylamin entsteht hieraus das Methylaminoacetobrenzcatechin, $(OH)_2C_6H_3COCH_2NH.CH_3$. Dieses Produkt steht dem *Suprarenin* bereits sehr nahe und weist auch, wenn auch in viel schwächerem Grade wie jenes, blutdrucksteigernde Wirkung auf. Als Keton läßt es sich durch Reduktion in den entsprechenden sekundären Alkohol überführen, der in seinen chemischen Eigenschaften identisch mit dem aus *Nebennieren* gewonnenen *Suprarenin* ist. Jedoch fehlt ihm die optische Aktivität des natürlichen

Produktes, da er die racemische Form des Orthodoxyphenyläthanolmethylamins,



darstellt. Die Bildung läßt sich also durch folgende Formulierung ausdrücken:



Das synthetische Präparat soll in bezug auf seine Wirkung das Naturprodukt nicht nur erreichen, sondern an Stärke und Gleichmäßigkeit der Wirkung übertreffen.

Von Serum- und Organpräparaten des vergangenen Jahres mögen hier Erwähnung finden das Coeliacin, ein aus den Mesenterialdrüsen des Schafes gewonnenes Produkt, das in Tablettenform bei verschiedenen Formen der Hautverdickung mit Erfolg angewendet wird, das Enterin-Poehl aus der Schleimhaut des Zwölffingerdarms und Leerdarms, das synthetische Suprarenin mit seinen zahllosen Nebenbuhlern, die unter den verschiedenartigsten Namen auf den Markt kommen, das Tuberkulin und das Antituberkulin, krystallinische, aus Tuberkelbazillen hergestellte Stoffe, die Alkaloidreaktionen zeigen und bei der Tuberkulosebehandlung Anwendung finden, das Kankroidin, ein aus Krebskulturen erhaltenes Präparat, das in Form von Injektionen bei Krebskrankheit zu Heil- und diagnostischen Zwecken gebraucht wird, die Antitulase, ein von Pferden, Rindern und Schafen, die mit Tulasepräparaten behandelt worden sind, gewonnenes Serumpräparat, das beträchtliche, gegen Tuberkulose immunisierende Energie besitzt, das Euman, ein Serum gegen die sogen. Schweineseuche und die Pneumonie der Kälber, die Antyase, ein Immunisierungsmittel gegen Typhus, die Farase, ein solches gegen Rotz der Pferde, und Tebean, ein solches gegen Rinder- und Menschentuberkulose. Eine Mischung von baktericiden Stoffen und Nucleasen, die Pyocyanase, welche durch Autolyse aus Bakterien gewonnen wird und wie das proteolytische Enzym des Bacillus pyocyanus das Protoplasma verschiedener Bakterien aufzulösen vermag, soll ein vorzügliches Desinfiziens bei Grippe und Genickstarre sein. Nastin ist der reine, krystallisierbare Fettstoff der Leprabazillen, der sich zu Immunisierungszwecken sowie als Heilmittel gegen Lepra gut bewährt hat. Derselbe wird aus auf Milch gezüchteten Streptothrixkulturen durch fraktionierte Extraktion mit Äther erhalten und stellt eine feste, weiße, paraffinartige Substanz dar, welche als reiner Glycerinester einer hoch-

molekularen Fettsäure erkannt wurde. Nastin ist als der Inhaltsstoff der Leprabazillen anzusehen, der diesen die große Resistenz gegenüber den Angriffstoffen des menschlichen Körpers verleiht. Thyroidpulver ist die von Fett befreite getrocknete und gepulverte Schilddrüse des Schafes und stellt das offizielle Produkt der amerikanischen Pharmakopöe dar. Nastin B ist eine Kombination des Fettkörpers der Leprabazillen mit einer chemisch sehr aktiven im Sinne Ehrlichs als Komplement zu betrachtenden Substanz, die wirksamer als das ursprüngliche Nastin sein soll. Kety n dagegen ist eine nastinfreie Lösung ähnlicher Art, welche bei sehr heftig auf Nastin reagierenden Leprakranken Anwendung finden soll. Als spezifisches Mittel gegen Keuchhusten wird das Sic-Serum empfohlen, ein aus den wirksamen Bestandteilen des Parenchyms und der Rinde der Nebennieren des Ochsen hergestelltes Serum. Andere Nebennierenpräparate sind das Chelaffin und das Ischämin. Außer den bereits aufgezählten Serumpräparaten sind solche gegen Genickstarre, Heufieber, Pest, Scharlach, Botulismus, Syphilis, Cholera und Diphtherie als Neuheiten zu verzeichnen, die wohl alle sich mehr oder weniger den bereits bekannten Erzeugnissen anschließen dürften. Als Opsonine bezeichnet man Schutzstoffe im Serum, durch welche die weißen Blutkörperchen befähigt werden, Krankheitserreger in sich aufzunehmen und unschädlich zu machen. Dieselben wirken nur auf die Bakterien, nicht auf die Leukocyten, ferner sind sie spezifisch, d. h. es gibt nahezu für jede Bakterienart, die für den Menschen virulent ist, ein besonderes Opsonin. Die größten therapeutischen Erfolge wurden erzielt mit Immunopsoninen bei den lokalen Staphylokokkenkrankungen, wie Furunkel, Akne, Sykose. Auch bei Erkrankungen der Drüsen, bei Gonorrhoe und anderen durch Bakterien verursachten Krankheitszuständen bietet sich ein günstiges Feld für die moderne „Opsonotherapie“.

Auch die Radiumtherapie hat eine Reihe von Neuheiten zu verzeichnen, denen mehr oder weniger große Heilwirkungen zugeschrieben werden. Radiogen wird ein hochwirkendes Radiumpräparat von beständiger Emanation genannt, das in besonderen Apparaten, den Emanatoren, zur Wirkung gelangt, wodurch die Möglichkeit gegeben ist, die Emanation an Flüssigkeiten oder Gase in genau meßbaren Mengen abzugeben. Die Apparate werden nach ihrer Wirkungsweise auf bestimmte Einheiten geeicht, die den Spannungsabfall im Elektroskop zu 1 Volt pro Stunde und pro Liter der untersuchten Flüssigkeit bedeuten. Das gewonnene Radiogenwasser wird direkt oder zur Aktivierung von Quellen benutzt. Für Badezwecke wird den natürlichen Mineral- und Thermalbädern eine beliebige Zahl von Einheiten zugesetzt, auch können Schlamm und Moor zu medizinischen Zwecken radioaktiv gemacht werden. Auch die Präparate Emanosol, Radiosol, Radial sind hierhergehörige, zu Heilzwecken angepriesene Erzeugnisse.

Ein Verfahren zur künstlichen Darstellung therapeutischer Sera wird von Czai-

k o w s k i⁶⁹⁾ beschrieben. Dasselbe besteht darin, daß Reinkulturen von Bakterien in ihrer Nährflüssigkeit z. B. Milz- und Leberextrakten so abgetötet werden, daß ihre enzymatischen Bestandteile nicht leiden. Dann werden sie mit Hilfe von Wasserstoffsuperoxyd als Sterilisierungsmittel in physiologischer Kochsalzlösung extrahiert. Die Darstellung der Nährböden muß ebenfalls unter Erhaltung der in den genannten Organen vorhandenen Enzyme geschehen. Für die Wirksamkeit der künstlichen Sera werden vom Verf. Belege erbracht.

Einige neue Fette, bzw. Fettmischungen für die pharmazeutische Praxis mögen hier noch kurze Erwähnung finden. Unter dem Namen *Euvaseline* ist ein Gemisch aus weißer, amerikanischer Vaseline mit reinem Naturceresin von hohem Schmelzpunkt und wasserfreiem Lanolin zu verstehen. Eine andere neue Salbengrundlage ist das *Eucerin*, das auf Grund der von *Lifschütz* beobachteten Tatsache, daß die wasserbindende Kraft des Lanolins in erster Linie den freien Alkoholen des Wollfettes zukommt, dargestellt wird. Durch Behandeln mit heißem Amylalkohol entzieht man dem Lanolin einen Anteil, während man den Rückstand, im wesentlichen Cholesterinester, mit alkoholischer Kalilauge verseift. Aus dem Verseifungsprodukt wird durch Äther ein Gemisch der freien Alkohole isoliert, die noch weiter durch Fraktion mittels Methylalkohol getrennt werden. Eine dieser Fraktionen ist bei gewöhnlicher Temperatur von honigähnlicher Konsistenz und ebensolchem Aussehen. Dieser Stoff hat eine so große Wasseraufnahmefähigkeit, daß schon 1% von ihm genügt, um z. B. bei Vaseline eine Wasserabsorption von 150—200% hervorzurufen. Beim Verschmelzen von 2—3% gelingt es, die Wasseraufnahmefähigkeit der Masse bis auf 300% und darüber zu steigern. Diese Eigenschaft wird durch Beimengungen der übrigen Wollfettalkohole nicht wesentlich beeinträchtigt. *Eucerinum anhydricum* ist eine Mischung der *Lifschütz*schen Alkohole mit 95% Ungt. Paraffini, *Eucerin* ist eine Mischung des *Eucerin. anhydr.* mit 50% Wasser. *Lanogen* ist ein Präparat ähnlicher Abstammung, das sich auch in seinen Eigenschaften enge an die genannten Produkte anschließt. *Unna* empfiehlt in einer Studie über die Hydrophile des Wollfettes das *Eucerin* als vorzügliche Salbenbasis, die wegen ihrer weichen Konsistenz, ihrer Haltbarkeit, großen Wasseraufnahmefähigkeit und ihrer Geruchlosigkeit als die beste aller Kühsalben zu betrachten sei. Haltbare Emulsionen lassen sich durch Mischung von Vaseline oder Paraffinöl und Wasser unter Zusatz von Wollfett, Wachs, Walrat oder anderen Substanzen, namentlich von höheren Alkoholen oder deren Estern, herstellen, die von *Köpp* unter dem Namen *Parenole* zur Darstellung zur Behandlung von Hautkrankheiten oder als Vehikel für Injektionen empfohlen worden sind. Auch diesen *Parenolen* werden neben der leichten Resorbierbarkeit durch die Haut ausgezeichnete Eigenschaften zugeschrieben. Das nach Angaben

von *Jessner* gewonnene *Mitin* ist ebenfalls hierher zu rechnen. Diese Salbenbasis ist eine geschmeidige, sehr leicht auf der Haut verreibliche Substanz, aus welcher sich mit Leichtigkeit Salben und Pasten jeder Art herstellen lassen. Ihrer Zusammensetzung nach ist sie als eine überfettete Emulsion mit einem Gehalt an einer wässerigen serumähnlichen Flüssigkeit anzusprechen. Die zu einer flüssigen Fettmischung gemischte Lösung wird emulgiert, dann wird zu der fertigen Emulsion so viel nichtemulgiertes Fett gegeben, bis eine salbenartige Konsistenz erreicht ist. *Radioaktive Salben* betrifft ein amerikanisches Patent, das von *Nesmith* zur Herstellung von Heilsalben genommen worden ist. Die in der Behandlung von Hautkrankheiten verwendeten Salben werden in der Weise hergestellt, daß gepulverte Pechblende mit geeigneten öligen oder fettigen Körpern gemischt wird. Nach der Ansicht des Erfinders sollen von dem feingepulverten Uranpecherz aus fortwährend Strahlen auf den menschlichen Körper eindringen, die auf die vorliegende Hautkrankheit heilend wirken, ohne daß sie Schädigungen hervorrufen könnten. Zur Veränderung der Konsistenz wird in beliebiger Menge Ton oder Glycerin zugesetzt. Ebenfalls von Amerika aus werden neue Salbengrundlagen empfohlen, die sich unter die Gruppe der Paraffinemulsionen einreihen lassen. Dieselben bestehen meistens aus Emulsionen von festem Paraffin mit Wasser oder wässrigen Flüssigkeiten unter Zusatz von gebleichtem Wachs oder von Wollfett.

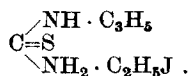
Als weitere Neuheit auf dem Arzneimittelmarkt ist der kolloidale Schwefel zu nennen. Derselbe hat den Namen *Sulfoid* erhalten und stellt ein grauweißes Pulver dar, das sich in Wasser zu einer milchähnlichen Flüssigkeit auflöst. Seine Gewinnung erfolgt in der Weise, daß man Schwefel nach einer der bekannten Methoden auf nassem Wege herstellt, und zwar bei Gegenwart von kolloidalen Substanzen, als welche sich besonders Eiweißkörper, eiweißähnliche Substanzen, sowie deren Abbau- und Spaltungsprodukte brauchbar erwiesen haben. Der in kolloidaler Form erhaltene Schwefel wird aus der Mischung durch Ansäuern ausgefällt, gewaschen und unter Zusatz von äußerst geringen Mengen von Alkali wieder in Lösung gebracht. Die dialysierte neutrale Lösung wird zur Gewinnung des Schwefels entweder mit Alkohol oder einem Alkoholgemisch, das Äther oder Aceton enthält, versetzt oder unmittelbar eingedampft. In dem Präparat ist etwa 80% Schwefel enthalten, der sich durch Schwefelkohlenstoff ausziehen läßt. Da dasselbe den feinsten bisher erreichten Verteilungsgrad des Schwefels darstellt, bietet seine Verwendung in der Medizin, die möglichst feine Verteilung fordert, zweifellos große Vorteile.

Ein Ersatzmittel des *Ichthyols* wird nach den bekannten Methoden aus dem Rohmaterial der bituminösen Schiefer am Achensee im Karwendelgebirge gewonnen und unter der Bezeichnung *Ichthy nat* in den Handel gebracht. Das durch Saigern oder durch trockene Destillation gewonnene Öl wird raffiniert und durch Schwefelsäure in die Sulfosäure übergeführt. Nach Sättigung mit Ammoniak entsteht ein Gemenge des sulfo-

⁶⁹⁾ Anz. Akad. Wiss. Krak. 1907, 127; durch Chem. Zentralbl.

sauren Ammoniumsalmes mit Ammoniumsulfat, das in etwa 50%iger Lösung als Ammoniumichthynat in der gleichen Weise wie die Ichthylpräparate, mit denen es sich nach von Hayek gleichwertig erweist, arzneiliche Anwendung findet. Ein ähnliches Ichthylpräparat ist das von der Schweiz aus in den Handel kommende Trasulfan, desgleichen das Sulfammon. Bezüglich der Beurteilung der Ichthylpräparate erscheint die Entscheidung der zuständigen Behörde in den Vereinigten Staaten, die Ersatzpräparate seien in vielen Stücken nicht mit dem Ichthyl identisch und könnten deshalb nicht unter dem Namen Ichthyl die Zollgrenzen passieren, besonders bemerkenswert.

Tiodin oder Thiodin ist eine chemische Verbindung des Jodäthyls mit Thiosinamin, welche fast 50% organisch gebundenes Jod enthält. Dasselbe vereinigt die Wirkungen des Jods und des Thiosinamins in sich. Das letztere hat in jüngster Zeit, besonders in der Verbindung mit Natrium-salicylat unter der Bezeichnung Fibrolysin bei subcutaner Anwendung als ein Auflösungsmittel für Gewebe bei Narben, Lupus, Sklerodermie, chronischen Drüsenumoren usw. ausgedehnte Anwendung in der ärztlichen Praxis gefunden. Das Tiodin wird von Weiß zur subcutanen und zur innerlichen Anwendung empfohlen und ist durch schnelle Resorptionsfähigkeit ausgezeichnet. Hergestellt wird das Präparat durch Erwärmen molekularer Mengen von Thiosinamin und Jodäthyl, wobei die Flüssigkeit beim Erkalten zu einer festen Verbindung der Zusammensetzung



erstarrt. Nach Applikation des Tiodins macht sich eine lauchartige Exhalation bemerkbar, wie sie auch nach Aufnahme von Thiosinamin durch den Organismus beobachtet wird.

Als Mittel zur Stillung von Magen- und Darmblutungen und zur Verschörfung von Magengeschwüren werden von Klemperer an Stelle des meist gebrauchten Wismutsubnitrates Pastillen empfohlen, die eine Mischung von 2,5 g feinst gepulvertem Aluminiummetall mit Glycerin darstellen und im Handel als Escalipastillen bezeichnet werden. Man verrührt einige der Pastillen in Wasser, so daß eine völlig gleichmäßige Aufschwemmung entsteht, die in den nüchternen Magen aufgenommen wird. Hierbei soll das Metallpulver eine rein mechanische Wirkung hervorrufen, indem die Schleimhaut der inneren Organe gleichmäßig bedeckt und ein Gerinnsel, das die Verschörfung befördert, gebildet wird. Die Idee, Metalle als Deckmittel für wundete Stellen zu benutzen ist schon in den Epitholpräparaten der letzten Jahre verwirklicht worden. Als „Epitholgold“ und „Epitholsilber“ wurden Metalllegierungen aus Kupfer und Zinn in Stampfwerken fein gepulvert und zunächst in der Tierheilkunde als Wundheilmittel geprüft. Hierbei hat sich das Epithol als Deckmittel für frische Wunden, sowie als Heilmittel bei gewissen Hauterkrankungen vorzüglich bewährt.

Zur Zweiteilung der Gloverfunktionen.

Von Dr. M. NEUMANN, Wiesbaden.

(Eingeg. d. 9./3. 1907.)

H. Schmiedl behauptet in dieser Z. 21, 249 (1908), die Zweiteilung des Glovers im Niedenfürschen System sei veranlaßt worden durch die (in diesem, wie im übrigen in jedem Intensivsystem) sich ergebende größere Menge Gay-Lussac-Säure als üblich, um sie im Doppelglover mit getrennten Funktionen eben vollständiger denitrieren und leichter konzentrieren zu können.

Diese Annahme ist unrichtig. Abgesehen davon, daß diese somit angeblich hier leichter zu erzielenden Effekte zum mindesten lange ein frommer Wunsch geblieben sind, und es zum Teil noch heute sind, — wohingegen, wie allgemein bekannt, in Intensivsystemen jeder Art vollkommene Denitrierung und Konzentration sich auf die einfachste Weise durch Vergrößerung des Glovers erreichen läßt —, ist es Niedenfürs garnicht eingefallen, die Existenzberechtigung des Doppelglovers im Schmiedlschen Sinne zu motivieren. In seinem D. R. P. 140 825 bringt Niedenfürs vielmehr klar und deutlich zum Ausdruck, daß es ihm lediglich darum zu tun gewesen ist, durch Zweiteilung des Glovers einen für seinen „Druckerzeuger“, alias Ventilator, betriebssicheren Platz zu schaffen. Schmiedl verwechselt demnach Ursache und Wirkung und stellt diese prinzipiell einfache Sache auf den Kopf.

Gern glaube ich ihm, daß sein Hartbleiventilator an dieser Stelle zwei Jahre ohne Störung gearbeitet hat, zumal es ja aus der Literatur zur Genüge bekannt ist, daß andere Fachleute über ähnliche Erfolge mit Hartbleiventilatoren an exponierteren Stellen des Systems zu berichten wissen.

Weiterhin möchte ich darauf aufmerksam machen, daß Schmiedl irrt, wenn er annimmt, er sei der erste gewesen, der seine eigenen praktischen Erfahrungen mit dem Niedenfürschen System zu veröffentlichen Veranlassung genommen hat. Zwei Jahre vor ihm ist bereits Dr. G. Schliebs in seiner Eigenschaft als Betriebsführer eines Niedenfürschen Systems in dieser Zeitschrift zum Wort gekommen.

H. Schmiedl behauptet weiter, diesen Doppelglovern gehe weder die Eigenschaft ab, vollkommen zu denitrieren, noch unzureichend zu konzentrieren, noch ein hervorragender Säurebildner zu sein.

Meine Mitteilung in dieser Z. 19, 477—481 (1906), daß die denitrierte Gloversäure zeige — (nicht etwa „stets zeigen müsse“, wie Schmiedl wiederum in irriger Weise behauptet) — bei 57,5° Bé. einen Gehalt von 0,4—0,8% HNO₃ von 36° Bé., ist keine willkürliche theoretische Annahme, sondern sie beruht auf Grund damaliger erreichbarer Eintrittstemperaturen auf authentischen Mitteilungen von Fachleuten, die unter Anleitung des verstorbenen Niedenfürs mit jenem System praktische Erfahrungen gesammelt haben und trotz aller eignen und Niedenfürs Anstrengungen zu keinen brauchbaren Resultaten zu kommen vermochten.