

*caudata* (Nees) Mez (syn. *Licaria guyanensis* Aubl.) oder von einem *Acrodiclidium* ableitet und dessen Rinde weitgehende Uebereinstimmung im Bau mit den Cotorinden zeigt, wie ich mich an einem Stück der Rinde, das ich meinem verehrten Kollegen Prof. Moeller verdanke, selbst überzeugen konnte und wie auch aus Moellers Beschreibung hervorgeht. Der einzige Unterschied besteht nach meiner Untersuchung darin, dass die Platten der stark verdickten Zellen im Bast viel breiter sind als bei den Cotorinden, und dass nach Moeller vereinzelte Fasern des allgemeinen Lauraceentypus vorkommen, die ich aber in meinen Präparaten nicht gefunden habe. Dass die Rinde nicht mit einer der Cotorinden identisch ist, geht aber andererseits aus dem ganz abweichenden Geruch und Geschmack hervor.

Jedenfalls werden aber die beiden länger bekannten Cotorinden durch die brasilianische Cotorinde und Moellers Rinde aus ihrer Isolierung herausgelöst und wir können schon von einer Gruppe solcher analog gebauter Rinden sprechen, die von Lauraceen stammen.

### Figuren-Erklärung.

1. Querschnitt durch den Bast der brasilianischen Cotorinde. *m* Markstrahlen. *f* Bündel faserförmiger Zellen. *st* Stabzellen. *sb* Siebröhren. *o* Oelzellen.
2. Tangentialer Längsschnitt durch den Bast der brasilianischen Cotorinde, mit fast völlig sklerosiertem Markstrahl *m*, nur bei *x* eine dünnwandige Zelle. *f* und *st* wie in Fig. 1.
3. Tangentialer Längsschnitt wie 2. mit nicht sklerosiertem Markstrahl *m*, in den Zellen desselben reichlich Kryställchen. *sb* und *st* wie in Fig. 1.
4. Querschnitt durch einen Teil des sklerotischen Ringes der brasilianischen Cotorinde.
5. Querschnitt durch einen Teil des sklerotischen Ringes der bolivianischen Cotorinde, (halb schematisch).

## Jodwasserstoffsäures Hydrastinpentajodid und eine massanalytische Bestimmungsmethode des Hydrastins und des Berberins in der Wurzel von *Hydrastis canadensis*.

Von H. M. Gordin und A. B. Prescott.

(Eingegangen den 17. VII. 1899.)

Bekanntlich teilt das Hydrastin mit den meisten anderen Alkaloiden die Eigenschaft, durch Jod-Jodkalium aus noch sehr stark verdünnter Lösung als fast unlösliches Perjodid gefällt zu werden. Versetzt man eine angesäuerte Hydrastinlösung mit Jod-Jodkaliumlösung, so scheidet

sich wohl rasch ein dunkelbrauner Niederschlag ab, aber derselbe scheint keine einheitliche Zusammensetzung zu haben; wenigstens ist es uns nicht gelungen, bei dieser Versuchsanordnung eine einheitliche Verbindung zu erhalten. Während Strychnin, Brucin, Atropin u. a. m. bei Gegenwart von Alkaloidüberschuss immer ein Trijodid bilden<sup>1)</sup>, scheint dieses beim Hydrastin nicht der Fall zu sein. Wird aber das Mischungsverhältnis umgekehrt, d. h. die verdünnte Hydrastinlösung zu einem grossen Ueberschusse der Jod-Jodkaliumlösung zugesetzt, so scheint sich immer ein einheitlicher Körper, nämlich, jodwasserstoffsaures Hydrastinpentajodid —  $C_{21}H_{21}NO_6 \cdot HJ \cdot J_5$  — zu bilden. Für die Analyse wurde dieser Körper dargestellt durch allmäligen Zusatz einer angesäuerten Lösung von 1 g Hydrastin in ca. 200 ccm Wasser zu ungefähr 500 ccm einer Lösung von 5 g Jod und 2,5 g Jodkalium. Das Gemisch wurde dann solange kräftig geschüttelt, bis der Niederschlag sich vollkommen ausgeschieden hatte und die darüber stehende Flüssigkeit vollkommen klar geworden war. Das Perjodid wurde alsdann abgesaugt, mit kaltem Wasser rasch ausgewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Das Hydrastinhexajodid ist ein dunkelbraunes Pulver, kaum löslich in Benzol, Aether oder kaltem Chloroform, ziemlich leicht löslich in Alkohol und sehr leicht löslich in einem Gemisch aus gleichen Teilen Alkohol und Chloroform. Es schmilzt leicht unter heissem Wasser und kann nicht aus gewöhnlichen Solventien umkrystallisiert werden.

Wie in den meisten Perjodiden der organischen Basen ist auch im Hydrastinhexajodid ein Atom Jod fest wie in den Halogensalzen gebunden, während die anderen fünf Atome locker angelagert und durch schweflige Säure etc. reduzierbar sind. Zur Bestimmung des locker gebundenen (additiven) Jods löst man das Perjodid in einigen ccm einer Mischung von Alkohol und Chloroform und titriert mit eingestellter Natriumthiosulfatlösung unter Anwendung von Stärkekleister als Indikator.

1. 0,137 g ergaben 0,075833 g additiven Jods und

2. 0,1623 g ergaben 0,0898344 g additiven Jods.

Gefunden:

Berechnet für  $C_{21}H_{21}NO_6 \cdot HJ \cdot J_5$ :

1. 55,30

55,43

2. 55,34

55,43.

Zur Bestimmung des totalen Jods digeriert man das Perjodid mit Zinkstaub und konzentriertem Ammoniak 2—3 Stunden, erwärmt das Gemisch auf dem Wasserbade bis zum Verschwinden des Ammoniakgeruchs, verdünnt mit heissem Wasser, filtriert, wäscht den Zink-

<sup>1)</sup> J. Am. Chem. Soc. 1898, 709.

überschuss gut aus, säuert das Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure an und bestimmt das Jod nach Fresenius<sup>1)</sup> mit salpetriger Säure und Schwefelkohlenstoff.

1. 0,1491 g ergaben 0,09968 g totalen Jods.
2. 0,1429 g ergaben 0,0958333 g totalen Jods.

	Gefunden:	Berechnet für $C_{26}H_{21}NO_6 \cdot HJ \cdot J_2$ :
1.	66,86	66,52
2.	66,06	66,52.

Die Bestimmung des Hydrastins in einer Lösung eines seiner Salze wird gerade so ausgeführt, wie wir es in unserer allgemeinen jodometrischen Bestimmungsmethode an anderer Stelle<sup>2)</sup> beschrieben haben. Der Faktor für Hydrastin ist 0,60403:

$$[382,14 : 5 \times 126,53 :: 0,60403 : 1].$$

### Volumetrische Bestimmung des Hydrastins und des Berberins in *Hydrastis canadensis*.<sup>3)</sup>

Die Bestimmung dieser Alkaloide in der Wurzel ist auf den folgenden Thatsachen begründet:

1. Das Hydrastin ist ziemlich leicht löslich in absolutem Aether und bildet, wie wir eben gezeigt haben, ein fast unlösliches Hexajodid, wenn eine angesäuerte Lösung des Alkaloids zu überschüssiger Jod-Jodkaliumlösung zugesetzt wird.

<sup>1)</sup> Quant. Anal. 6. Auflage, 1, 482.

<sup>2)</sup> J. Am. Chem. Soc. 1898, 722.

<sup>3)</sup> Ausser dem Berberin und dem Hydrastin existiert noch in dem Rhizom von *Hydrastis canadensis* ein drittes Alkaloid, aber in zu geringer Menge, um einen Einfluss auf die Wertbestimmung der Wurzel zu haben. Um dies zu zeigen, haben wir aus einer grösseren Quantität nach dem in diesem Beitrage angegebenen Verfahren das Hydrastin durch Aether und das Berberin durch Jodkalium entfernt. In dem Rückstande konnte nach den üblichen Methoden kein Alkaloid nachgewiesen werden. Die bekannten Eigenschaften des Canadins machen es wahrscheinlich, dass dasselbe entweder dem Hydrastin oder dem Berberin anhaftet. In den grundlegenden Untersuchungen, welche die Existenz des Canadins bewiesen haben, erhielt es Prof. E. Schmidt (Arch. d. Pharm. 232, 136) aus einem unreinen Hydrastin, wie auch aus einem unreinen Canadinhydrochlorid, welches von E. Merck dargestellt wurde. Zur Reinigung wurde das Canadin durch Salpetersäure gefällt. Wegen der Unlöslichkeit der mineralischen Salze des Canadins wird dasselbe dem Berberin angehaftet bleiben, wenn das letztere behufs Isolierung mit Säuren gefällt wird. Prof. J. U. Lloyd (Drugs and Medicines of North America, „Cincinnati“, 1885, pp. 139—141, 127) hat gezeigt, dass ein grosser Ueberschuss von Säure für die vollständige Fällung des Berberins notwendig ist und dass der Niederschlag, welcher nach nur

2. Das Berberin im Gegenteil ist vollkommen unlöslich in absolutem Aether, wovon man sich leicht überzeugen kann durch Verreiben reinen Berberins mit diesem Lösungsmittel, Filtrieren und Aufnahme des nach dem Verjagen des Aethers zurückbleibenden Rückstandes mit schwach angesäuertem Wasser. Die so erhaltene Flüssigkeit ist vollkommen farblos und die empfindlichsten Reagentien auf Berberin, wie Wagner's Reagens, Pikrinsäure und Chlorwasser, zeigen die Anwesenheit desselben in der Flüssigkeit nicht an.

3. Obwohl die meisten Salze des Berberins schwer löslich sind, so scheint doch das jodwasserstoffsäure Salz dieses Alkaloids das in

geringem Ansäuern und Filtrieren durch Ammoniakzusatz verursacht wird, gewöhnlich Berberin enthält oder sogar ausschliesslich aus Berberin besteht. Prof. Lloyd konnte mit Recht behaupten, dass ohne grossen Säureüberschuss nach dem Verfahren von Burt [Am. J. Pharm. 47 (1875), 481] nur Berberin, aber kein „drittes Alkaloid“ erhalten wird. Die widersprechenden Angaben über die Farbe des dritten Alkaloids lassen sich durch die Thatsache erklären, dass dasselbe, obwohl farblos in reinem Zustande, sich doch leicht durch den Einfluss der Luft oder des Lichtes färbt, indem das Tetrahydroberberin zu Berberin oxydiert wird. (Schmidt: Arch. d. Pharm. 232, 148). Weder Hale noch Burt hatten genügend Hydrastis in Arbeit genommen, um richtige Schlüsse ziehen zu können; sie beabsichtigten weder das Alkaloid zu individualisieren, noch demselben einen Namen beizulegen; die Notiz von Hale wollte nur die Frage über die Existenz eines dritten Alkaloids in Hydrastis aufwerfen. Prof. Schmidt musste 50 kg der Wurzel verarbeiten und von dem angesammelten Produkte einer Fabrik Gebrauch machen. Dies war ungefähr fünf Jahre, nachdem Wilhelm aus Prof. Schmidt's Laboratorium den Bericht über ein drittes Alkaloid erstattet hatte (Arch. d. Pharm. 226, 320). In diesem Berichte wurde die Entdeckung dieses Alkaloids Hale [Am. J. Pharm. 45 (1873), 247], Burt (Loc. cit.) und Lerchen [Am. J. Pharm. 50 (1878), 470] zugeschrieben und der Leser kann den Schluss ziehen, dass der Name Canadin von Hale und Burt vorgeschlagen wurde. Demgemäss wird auch in der 2. Auflage von „Beilstein“ (III, 491) das Canadin nur auf die Autorität von Hale und Burt hin beschrieben. In der 3. Auflage wird nebst einer genaueren Beschreibung auch die Autorität von E. Schmidt, Privatmitt., angegeben. Das Alkaloid, welches 1888 von Wilhelm untersucht, aber, wegen Mangel an Material, nicht analysiert wurde, wurde mit Hilfe von Ammoniak und Essigäther dargestellt; dasjenige von Hale, Burt und Lerchen wurde durch Fällung mit überschüssigem Ammoniak erhalten. Die erste Analyse wurde von L. Deichmann (Inauguraldissert. Rostock, 1892) ausgeführt. Deichmann's Zahlen stimmten nicht mit den Schmidt'schen, was der grösseren Reinheit des Schmidt'schen Alkaloids wohl zuzuschreiben ist (Arch. d. Pharm. 232, 139). Deichmann berichtete über eine kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung. Zeisel (Inauguraldissert. Dorpat, 1892) bestimmte die Anzahl der Methoxylgruppen im Canadin.

A. B. Prescott.

einem Ueberschusse des Fällungsmittels am schwersten lösliche zu sein. Wird die Lösung eines Berberinsalzes durch überschüssige Jodkaliumlösung gefällt und filtriert, so ist das Filtrat fast ganz farblos und die empfindlichsten Reagentien auf Berberin zeigen dessen Anwesenheit im Filtrate nicht an.

4. Wird zu einer sehr verdünnten Lösung eines Berberinsalzes dessen 10—15fache Menge Aceton zugesetzt, die Flüssigkeit alsdann mit Natriumhydroxyd stark alkalisch gemacht und 10—15 Minuten lang geschüttelt, so ist die Fällung des Berberins als Berberin-Aceton so vollkommen, dass in dem angesäuerten Filtrate kein Alkaloid durch die oben erwähnten Reagentien nachzuweisen möglich ist. Durch gelindes Kochen mit verdünnten Säuren ist das Berberin aus der Acetonverbindung leicht zu regenerieren.

Um die Richtigkeit dieser Angaben mit Bezug auf Berberin zu prüfen, verende man bei gewöhnlicher Temperatur getrocknetes ganz reines Berberin, wie dasselbe leicht nach dem Verfahren von Gaze<sup>1)</sup> erhalten werden kann. Das Handelsprodukt ist wegen nicht genügender Reinheit dazu nicht geeignet.

Der Gang der Wertbestimmung der Hydrastiswurzel ist kurz gefasst wie folgt: Die Alkaloide der pulverisierten Wurzel werden durch Behandeln mit einer Mischung, bestehend aus je 5 Volumteilen Alkohol und konzentriertem Ammoniak und 30 Volumteilen Aether, in Freiheit gesetzt. Das Pulver wird, nach dem Trocknen, mit absol. Aether extrahiert und der ätherische Auszug, nach Verdampfung des Aethers und Aufnahme des Rückstandes mit angesäuertem Wasser, zur Hydrastinbestimmung gebraucht. Ein Strom trockener Luft wird nun durch das Pulver geführt bis das letztere wieder trocken ist. Das Pulver wird alsdann mit Alkohol extrahiert, der Alkohol, nach Verdünnung mit Wasser, verjagt, die Flüssigkeit mit Essigsäure angesäuert, filtriert und das Berberin durch Aceton und Alkali gefällt. Die Acetonverbindung wird mit Hilfe verdünnter Säure zersetzt, das Berberin mit eingestellter überschüssiger Jodkaliumlösung nochmals gefällt und der Jodkaliumüberschuss mit Silbernitrat und Ammoniumsulfocyanat zurücktitriert. Aus der verbrauchten Jodkaliummenge ist der Berberingehalt der Wurzel leicht zu berechnen.

Die Details des Verfahrens sind wie folgt: 10 g der pulverisierten Wurzel werden in einem weiten Salbenglas von ca. 300 ccm Kapazität, welches mit einem Schraubendeckel oder irgend anderen gut schliessenden Pfropfen versehen ist, mit einigen ccm der oben erwähnten Aether-Ammoniak-Mischung zu einem dicken Brei verrieben. Hierauf

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharm. 1890, 607.

setzt man noch einige ccm derselben Mischung zu, um das Pulver gut mit Flüssigkeit bedeckt zu haben, lässt das Pistill schief im Gefässe stehen und stellt dasselbe 5—6 Stunden oder über Nacht bei Seite. Nach dem Oeffnen des Glases setzt man dasselbe in einen guten Luftzug und rührt das Pulver öfters um, bis dasselbe fast ganz trocken ist. Bei gutem Zug und öfterem Umrühren dauert diese Operation höchstens eine Stunde. Das Gefäss wird nun zum völligen Austrocknen 5—6 Stunden über Schwefelsäure im Vakuumexsikkator gehalten. Als dann schüttet man das Pulver in einen Soxhlet'schen Apparat, reibt das Salbenglas einige Male mit pulverisiertem Baryumnitrat aus und extrahiert das Pulver mit absolutem Aether, bis alles Hydrastin ausgezogen ist, was leicht durch Wagner's oder Mayer's Reagens zu beweisen ist. Von dem auf diese Weise erhaltenen, nur sehr schwach gelb gefärbten Auszuge, wird der Aether verdampft oder abdestilliert, der Rückstand mit angesäuertem Wasser aufgenommen und die Flüssigkeit, ohne dieselbe zu filtrieren, auf 100 ccm verdünnt. Diese Flüssigkeit, von welcher je 10 ccm 1 g *Hydrastis canadensis* entsprechen, wird zur Bestimmung des Hydrastins gebraucht.

Für die jodometrische Bestimmung lässt man 20 ccm der filtrierten Flüssigkeit aus einer Bürette zu 20—30 ccm eingestellter Jodlösung von ca. 1% Jodgehalt, welche sich in einer 100 ccm fassenden Messflasche befindet, zufließen, füllt letztere auf 100 ccm und schüttelt das Gemisch solange, bis das Perjodid sich vollkommen ausgeschieden hat und die darüber stehende Flüssigkeit vollkommen klar geworden ist, aber dunkelrot erscheint.<sup>1)</sup> Das überschüssige Jod wird nun in 50 ccm der vom Perjodid abfiltrierten Flüssigkeit durch eingestellte Natriumthiosulfatlösung bestimmt und aus der verbrauchten Jodmenge der Hydrastingehalt der Wurzel berechnet. 1 T. Jod entspricht 0,60403 T. Hydrastin.

Wünscht man zur Kontrolle noch auch eine gravimetrische Bestimmung auszuführen, so schüttele man 20 ccm der filtrierten Hydrastinlösung mit Benzol und Ammoniak aus. Aus der so erhaltenen vollkommen farblosen Lösung des Hydrastins in Benzol wird, nach dem Filtrieren und Auswaschen des Filters mit etwas Benzol, das Alkaloid durch angesäuertes Wasser entfernt und aus der wässrigen Lösung das Hydrastin endlich mit Ammoniak und Aether wieder ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird in ein tariertes Becherglas gebracht, der Aether an einem dunkeln Platze bei gewöhnlicher Temperatur verdampft und das Hydrastin gewogen. Das Alkaloid wird auf diese Weise schön krystallisiert und fast ganz weiss erhalten.

<sup>1)</sup> Siehe J. Am. Chem. Soc. 1898, 722.

Um nun die Berberinbestimmung auszuführen, saugt man trockene Luft durch den Soxhlet'schen Extraktionsapparat bis das Pulver trocken ist, was daran leicht zu erkennen ist, dass kein Wasserdampf mehr sich an der äusseren Seite des Apparats verdichtet, und extrahiert das Pulver mit Alkohol bis letzterer farblos abfließt. Der Auszug wird nun nach Verdünnen mit ca. 200 ccm Wasser so lange auf dem Wasserbade erwärmt, bis aller Alkohol verjagt ist, die Flüssigkeit alsdann mit Essigsäure angesäuert und nach dem Erkalten in eine ca. 300 ccm fassende Erlenmeyer'sche Flasche filtriert. Hierauf versetzt man die Flüssigkeit mit 6—8 ccm Aceton, setzt allmähig 10%ige Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion zu, schüttelt die verkorkte Flasche in horizontaler Lage 10—15 Minuten lang und stellt dann dieselbe 2—3 Stunden bei Seite. Die ausgeschiedene Acetonverbindung wird zuerst durch Dekantation und dann auf einem kleinen Filter einige Male ausgewaschen und mit Hilfe der Spritzflasche zurück in die Erlenmeyer'sche Flasche gebracht. Man erwärmt nun das Berberin-Aceton mit 200—300 ccm sehr verdünnter Schwefelsäure bis zur völligen Lösung, giesst die Flüssigkeit in eine langhalsige Kjeldalflasche und kocht dieselbe auf der Asbestplatte sehr gelinde  $1\frac{1}{2}$  bis 2 Stunden. Nach dem Erkalten setzt man die Flüssigkeit zu 100 ccm  $\frac{1}{20}$ -Normal-Jodkaliumlösung, welche sich in einer 1000 ccm<sup>1)</sup> fassenden Messflasche befinden, zu, füllt dieselbe auf 1000 ccm mit Wasser, und stellt sie nach dem Umschütteln über Nacht bei Seite. Als dann filtriert man 500 ccm in eine andere 1000 ccm fassende Messflasche ab, versetzt das Filtrat mit 50 ccm  $\frac{1}{20}$ -Normal-Silbernitrat und Salpetersäure, füllt die Flasche auf 1000 ccm, filtriert und bestimmt den Silbernitratüberschuss in 500 ccm des neuen Filtrats mit  $\frac{1}{40}$ -Normal-Ammoniumsulfocyanat nach Volhard. Durch Multiplizieren der Anzahl ccm der verbrauchten Jodkaliumlösung mit 0,167125 wird der Prozentgehalt der Wurzel an Berberin erhalten.

In der folgenden Wertbestimmung der *Hydrastis canadensis* wurde das Hydrastin jodometrisch wie auch gravimetrisch, das Berberin aber nur volumetrisch nach dem hier beschriebenen Verfahren bestimmt.

#### Hydrastin.

Jod verbraucht durch 2 g der Wurzel:	Gewicht des Hydrastins aus 2 g der Wurzel:	Jodometrisch:	Gravimetrisch:
1. 0,0760015 g	0,0458 g	2,29	2,29
2. 0,0772012 „	0,0460 „	2,33	2,30
3. 0,0777770 „	0,0456 „	2,35	2,28.

<sup>1)</sup> Wegen der ausserordentlich voluminösen Beschaffenheit des Berberinhydrojodids wird der Irrtum, welcher durch den Umfang des Niederschlages verursacht wird, durch die grosse Menge der Flüssigkeit auf ein Minimum reduziert.

Berberin:		
Anzahl ccm $\frac{1}{20}$ -Normal-KJ verbraucht		Berberin:
durch 10 g der Wurzel:		
1.	15,1	2,52
2.	15,3	2,55
3.	14,8	2,47.

Mitteilung aus der medizinischen Abteilung des Universitäts-  
Laboratoriums Freiburg i. B.

Ueber Digitoxin und seine Spaltungsprodukte.

Von H. Kiliani.

(Eingegangen den 30. VII. 1899.)

Das Digitoxin kann nach meinen früheren Mitteilungen<sup>1)</sup> sehr leicht und glatt gespalten werden in Digitoxigenin und Digitoxose. Für das erstgenannte, wasserunlösliche Spaltungsprodukt war aus dem Metallgehalte einer hübsch krystallisierenden Kaliumverbindung die Formel  $C_{22}H_{32}O_4$  als die wahrscheinlichste abgeleitet worden; die Zusammensetzung der Digitoxose dagegen blieb noch völlig zweifelhaft, dieselbe konnte ebenso gut  $C_9H_{18}O_6$  wie  $C_6H_{12}O_4$  sein. Die neueren Versuche haben nach beiden Richtungen hin bestimmte Entscheidung gebracht: Digitoxigenin ist sicher  $C_{22}H_{32}O_4$  und Digitoxose zweifellos  $C_6H_{12}O_4$ . Da ferner besondere Versuche, welche mit grösster Sorgfalt angestellt wurden, zu dem Resultate führten, dass eine zweite Zuckerart bei der Spaltung nicht auftritt, lässt sich jetzt auch mit weit grösserer Sicherheit eine Formel für das Digitoxin selbst aufstellen: Dieselbe wird  $C_{24}H_{34}O_{11}$  sein.

Ueber die Thatsachen, auf welche sich diese Ansichten stützen, sowie über verschiedene andere Beobachtungen, welche mit dem Thema in Zusammenhange stehen, soll im Folgenden berichtet werden.

### I. Digitoxose.

Die Formel  $C_6H_{12}O_4$  ergibt sich aus der Untersuchung des Oxims und der entsprechenden Carbonsäure.

Oxim der Digitoxose. 0,5 g reine Digitoxose wurden mit der berechneten Menge festen Hydroxylaminchlorhydrats vermischt und beide zusammen in dem äquivalenten Volumen Normalsoda-Lösung aufgenommen. Nach 2tägigem Stehen wurde im Vakuum vollständig ein-

<sup>1)</sup> Dieses Archiv 233, 311. — 234, 481.