

Die Substanz ist unlöslich in Wasser und verdünnten Säuren, schwerlöslich in Alkohol; leichter löst sie sich in Eisessig.

Das braunrote Filtrat vom Oxydehydrocorydalin gab auf Zusatz von Ammoniak eine starke schokoladenbraune Fällung, während das Ausgangsmaterial beim Versetzen mit Ammoniak klar blieb, sodaß sich auch hier analog der Einwirkung von Natronlauge auf Berberin ein Dihydrodehydrocorydalin gebildet haben dürfte.

Die Einwirkung von Natronlauge auf Dehydrocorydalinchlorid verlief in gleicher Weise wie beim Acetat.

Die Ausbeute an Oxydehydrocorydalin beträgt ungefähr 20%, das sind 40% der Theorie.

Mitteilung aus dem Pharmazeutischen Institute der Technischen Hochschule in Braunschweig.

Von H. Beckurts.

Die Methoden der quantitativen Bestimmung der Alkaloide.

Von Paul Herzig.

Die quantitative Bestimmung der Alkaloide ist für pharmazeutische, aber auch toxikologische Arbeiten von größter Bedeutung geworden, namentlich seitdem die Prüfung und Wertbestimmung stark wirkender Drogen und aus diesen hergestellter galenischer Zubereitungen durch Ermittlung des Alkaloidgehaltes von den Arzneibüchern gefordert wird. In früheren Jahren war man nur bestrebt, durch genaue Beschreibung der Droge, wie auch der als Verwechselung beobachteten und zur Verfälschung dienenden Pflanzenteile die Güte der Drogen sicher zu stellen und genaue Vorschriften zur Darstellung der aus diesen zu bereitenden sogenannten galenischen Präparate zu geben. Dadurch konnte naturgemäß eine gleichmäßige Beschaffenheit und damit auch eine gleichmäßige Wirkung der Drogen und der aus diesen bereiteten Präparate nicht garantiert werden, da die Beschaffenheit der Drogen und der Gehalt derselben an wirksamen Bestandteilen oft in erheblichem Grade von bestimmten, das Wachstum beherrschenden Verhältnissen abhängig sind. Dazu kommt noch, daß es immer mehr Gebrauch wird, Drogen in zerkleinerter oder gepulverter Form, also in einem Zustande zu beziehen, welcher die Beurteilung der Güte der Drogen erschwert oder gar unmöglich macht, und daß die galenischen Zubereitungen mehr und mehr Handelsartikel geworden sind und man von diesen

auf die Beschaffenheit der zu ihrer Darstellung benutzten Drogen keinen sicheren Schluß ziehen kann. Die Mehrzahl der zur Wertbestimmung von Drogen und aus diesen hergestellten Zubereitungen ausgeführten Arbeiten beschäftigten sich seither mit der Bestimmung des Wirkungswertes von stark wirkenden Drogen und Präparaten, wobei als wirksame Bestandteile das oder die Alkaloide der betreffenden Drogen angenommen wurden. Ohne sich zu verhehlen, daß an der Wirkung der Drogen auch andere Bestandteile derselben beteiligt sind, nahm man an, daß der Alkaloidgehalt doch den Indikator für den Wert dieser Arzneimittel abgeben kann und begnügte sich mit der Bestimmung desselben.

Die in der Literatur sich findenden Methoden zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide sind außerordentlich zahlreich, finden sich aber so zerstreut vor, daß es nicht leicht ist, ein kritisches Urteil über den Wert der einzelnen Methoden zu gewinnen. Aufgabe der nachstehenden Arbeit war es, die zahlreichen Methoden der quantitativen Bestimmung der Alkaloide zu ordnen und einer experimentellen kritischen Besprechung zu unterziehen¹⁾. Nach den seither in Vorschlag gebrachten Verfahren erfolgt die quantitative Bestimmung der Alkaloide auf gewichtsanalytischem, maßanalytischem und kolorimetrischem Wege sowie durch Refraktometrie und Polarisation. In dieser Reihenfolge sind meine Untersuchungen in dem Nachstehenden zur Darstellung gebracht.

A. Die Bestimmung der Alkaloide auf gewichtsanalytischem Wege.

1. Durch direkte Wägung.

Für gewöhnlich werden die Alkaloide dadurch bestimmt, daß man die in einer Droge oder den daraus hergestellten Präparaten befindlichen Alkaloide durch irgendein hierfür geeignetes Lösungsmittel herauszieht, nachdem dieselben durch eine stärkere Base freigemacht sind, und die so erhaltenen Auszüge einem mehr oder minder erfolgreichen Reinigungsprozeß unterwirft. Die gereinigten Alkaloide können nun bald gewichtsanalytisch, bald maßanalytisch der Menge nach festgestellt werden. Der Vorzug der gewichtsanalytischen Bestimmung, bei der die Alkaloide als solche gewogen werden, besteht darin, daß man nach dem Reinigen und Isolieren der Alkaloide — was bei allen Methoden erforderlich ist — dieselben durch einfaches Verdampfen des Lösungsmittels in einem gewogenen Gefäß durch die erfolgte Gewichtszunahme bestimmen kann. Dazu kommt, daß dies Verfahren für den praktischen Gebrauch den großen Vorteil hat, individueller Anschauung über die Beendigung der Reaktion nicht unterworfen zu sein. Auch ist man hierbei nicht behindert durch Rücksichtnahme auf Faktoren, die beispielsweise bei der maßanalytischen Methode ins Gewicht fallen, als da sind: Alkalinität des Glases, Alkalinität des Wassers, die Auswahl eines geeigneten Indikators usw., die das Endergebnis in

¹⁾ Die Methoden der Extraktion von Alkaloiden aus Drogen und deren Zubereitungen werden zur Zeit von anderer Seite im Pharmazeutischen Institute bearbeitet.

der einen oder anderen Weise ungünstig beeinflussen. Ferner braucht man auf die flüchtigen Basen nichtalkaloidischer Natur nicht weiter zu achten, da dieselben beim Verdampfen des Lösungsmittels sich eben verflüchtigen. Schließlich ist man auch vollkommen unabhängig von der Formel bzw. dem Molekulargewicht der Alkaloide, das für einzelne derselben noch nicht genügend feststeht und darum eine genaue maßanalytische Bestimmung in Frage stellen kann. Ähnlich liegt der Fall, wenn mehrere Alkaloide mit verschiedenem Molekulargewicht (wie z. B. bei Strychnos-, Aconitum- und Chinaalkaloiden) zur Bestimmung gelangen; hier gibt die gewichtsanalytische Methode den Gesamtgehalt an Alkaloiden stets direkt an, während man bei der maßanalytischen Bestimmung sich mit einem vereinbarten Durchschnitts- oder mittleren Molekulargewicht der verschiedenen Alkaloide behelfen muß. Die gewichtsanalytische Bestimmung kann zuweilen aber auch andererseits direkt erforderlich sein, wenn Alkaloide vorliegen, z. B. Hydrastin, die so schwach basisch sind, daß sie sich einer maßanalytischen Bestimmung entziehen.

Liegen also hier eine ganze Anzahl Gründe vor, die eigentlich das gewichtsanalytische Verfahren von selbst empfehlen sollten, so hat dasselbe doch auch wiederum seine Nachteile, die die angeführten Vorzüge vielfach überwiegen, so daß man mehr und mehr dazu übergegangen ist, die Alkaloide maßanalytisch zu bestimmen, wozu nicht zum wenigsten die stete Verbesserung der maßanalytischen Methoden beigetragen hat. Gleichwohl hat die maßanalytische Methode die gewichtsanalytische nicht zu verdrängen vermocht; vergleiche dazu das Deutsche Arzneibuch V, Abschnitte: *Rhizoma Hydrastis* und *Extractum Hydrastis fluidum*. Daß man flüchtige Alkaloide, beispielsweise Coniin und Nicotin, als solche nicht gewichtsanalytisch bestimmen kann, leuchtet von selbst ein. Ferner ist in Betracht zu ziehen, daß manche Alkaloide dazu neigen, sich beim Eindampfen ihrer Lösung zu zersetzen, und daß diese Zersetzung schon bei der gelinden Wärme des Wasserbades vor sich gehen kann, daß aber andererseits ein Eindampfen bei niedriger Temperatur und im Vakuum ohne weiteres nicht überall möglich ist. Der größte Uebelstand der direkten Wägung der Alkaloide ist aber der, daß man bei der Isolierung und Reinigung der Alkaloide dieselben kaum soweit von den sie begleitenden Stoffen trennen kann, daß dieselben vollkommen rein zur Wägung gelangen, andererseits sind Verluste durch ein zu weit getriebenes Reinigungsverfahren nicht zu umgehen. Daß die Alkaloide nicht rein vorliegen, erkennt man daran, daß dieselben meist nach dem Verdampfen des Lösungsmittels noch mehr oder weniger gefärbt sind, daß sie sich auch in verdünnten Säuren nicht klar lösen und vielfach nicht ohne Rückstand löslich sind. Man findet infolgedessen die Werte stets zu hoch. Diese Fehlerquelle fällt bei der maßanalytischen Bestimmung von selbst weg, da hier nur die Alkaloide titriert und damit bestimmt werden. Am vorteilhaftesten ist es darum, wie O. L i n d e ¹⁾ hervorhebt, beide Methoden miteinander zu verbinden, also zuerst die

¹⁾ Arch. d. Pharm. 1899, S. 406.

Alkaloide gewichtsanalytisch zu bestimmen und sofort anschließend daran, die Alkaloide in einer gemessenen Menge Normalsäure zu lösen und durch Rücktitrieren des Ueberschusses daran die Menge der vorhandenen Alkaloide festzustellen. Die zweite Bestimmung wird dann normalerweise ein etwas niedrigeres Resultat ergeben als die erste, das zweite Resultat ist aber als das richtige anzusehen. Man hat damit gleichzeitig auch eine Kontrolle der ersten Bestimmung.

2. Bestimmung der Alkaloide durch Wägen schwerlöslicher Salze oder Doppelsalze.

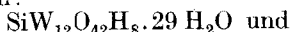
Als Fällungsmittel kommen hierfür eine Anzahl Reagentien (Phosphormolybdänsäure, Kaliumquecksilberjodid, Jodjodkalium, Kaliumwismutjodid, Pikrinsäure, Phosphorwolframsäure, Kiesewolframsäure, Pikrolonsäure usw.) in Betracht, die mit Alkaloiden Niederschläge geben. Diese Körper haben den unbestreitbaren Vorzug, daß sie selbst noch in stark verdünnten Lösungen deutliche Fällungen geben, so daß man damit auch sehr geringe Mengen von Alkaloid niederschlagen kann. Es kommt hinzu, daß diese Reagentien ein fast durchweg hohes Molekulargewicht besitzen und dadurch eine gewichtsanalytische Bestimmung auch nur kleiner Mengen Alkaloid ermöglichen bzw. erleichtern. Ferner sind die gebildeten kompliziert zusammengesetzten Niederschläge in den meisten Fällen ungleich schwerer löslich in den verschiedenen Lösungsmitteln als Niederschläge einfacherer Natur, so daß die Gefahr von Verlusten, z. B. beim Auswaschen, herabgesetzt ist und sich auch von diesem Gesichtspunkt aus eine solche Alkaloidbestimmung empfehlen müßte. Der Einführung derartiger Methoden stehen aber doch gewichtige Bedenken gegenüber. Wie ein Blick auf die genannten Reagentien zeigt, sind dieselben fast durchweg zusammengesetzterer Natur (komplexe Salze, komplexe Säuren usw.), deren Zusammensetzung je nach der Herstellungsweise Schwankungen unterworfen ist, ja, deren genaue Konstitution zum Teil noch nicht genügend geklärt ist. Dadurch können auch die Niederschläge, die durch sie hervorgerufen werden, verschiedenartig sein. Aber abgesehen davon fallen die Niederschläge auch je nach den Versuchsbedingungen erfahrungsgemäß verschieden aus, auch werden damit nicht bloß Alkaloide, sondern auch andere die Alkaloide begleitende Stoffe organischer Natur mit ausgeschieden. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn eine Reihe Arbeiten, die Alkaloide auf diesem Wege zu bestimmen, befriedigende Ergebnisse nicht gezeitigt, ja vielmehr den Beweis erbracht haben, daß eine Anzahl der genannten und für qualitative Zwecke außerordentlich brauchbaren Reagentien für quantitative Bestimmungen ungeeignet sind und eigentlich nur die letztgenannten, Pikrinsäure, Silikowolframsäure und Phosphorwolframsäure mit mehr oder weniger großer Genauigkeit und entsprechendem Erfolge zur Anwendung gekommen sind. Brauchbare Resultate haben Matthes und Rammstedt¹⁾ erzielt mit dem von Knorr hergestellten Dinitrophenyl-

¹⁾ Arch. d. Pharm. 245 (1907), S. 112.

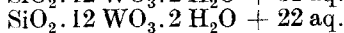
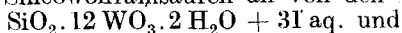
methylpyrazolon, das sie zur gewichtsanalytischen Bestimmung der Alkaloide benutzten und dem wegen seiner der Pikrinsäure ähnlichen Eigenschaften der Name Pikrolonsäure gegeben wurde (vgl. S. 258).

a) Bestimmung der Alkaloide mit Kieselwolframsäure¹⁾ bzw. Phosphorwolframsäure.

In Mercks Index ist als sogenanntes Goddefroy's Reagens II auf Alkaloide Acidum silicowolframicum angegeben mit der Formel $4 \text{H}_2\text{O} \cdot \text{SiO}_2 \cdot 12 \text{WO}_3 + 22 \text{H}_2\text{O}$. R. Goddefroy¹⁾ greift auf C. Marignac²⁾ zurück und führt nach diesem als die wichtigste der Siliciumwolframverbindungen die Silicoduoodecimwolframsäure an, die in zwei Hydraten darstellbar ist, deren Formeln lauten:



$\text{SiW}_{12}\text{O}_{42}\text{H}_8 \cdot 22 \text{H}_2\text{O}$, welche letztere sich mit der Merck'schen, allerdings in einem anderen Verzeichnis derselben Fabrik mit einem Fragezeichen versehenen deckt. H. Copaux³⁾ führt unter anderen zwei Silicowolframsäuren an von den Formeln



Stavenhagen⁴⁾ führt eine Kieselwolframsäure bzw. deren Natriumsalz an mit der Formel $\text{Na}_8\text{W}_{12}\text{SiO}_{42} + 7 \text{H}_2\text{O}$. Remsen-Seubert⁵⁾ zählen in ihrem Lehrbuch unter den Wolframkieselsäuren eine Verbindung der Dodekawolframsäure mit einem Molekül Siliciumdioxid auf als $4 \text{H}_2\text{O} \cdot 12 \text{WO}_3 \cdot \text{SiO}_2$. Es ist allen diesen Formeln gemeinsam der gleiche Gehalt an $\text{SiO}_2 \cdot 12 \text{WO}_3$, dagegen ist verschieden der Gehalt an H_2O , doch ist, was gleich vorweggenommen sei, bei einer Bestimmung der Alkaloide durch Wägen des Glührückstandes des Silicowolframatniederschlags auch gleichgültig, wieviel Konstitutions- bzw. Hydratwasser die Formel zeigt, da dieses ja dann sowieso verschwindet. Anders ist die Sache dagegen, wenn die betreffenden Niederschläge als solche getrocknet und, ohne zu glühen, gewogen werden, wie einzelne Autoren vorgeschlagen haben. Es ist dann sehr wohl in Betracht zu ziehen, wieviel Wasser die Formel des Fällungsmittels bzw. des damit erzeugten Niederschlags enthält. Diesen Erwägungen hat Harald R. Jensen⁶⁾ Rechnung getragen, indem er in seiner Arbeit über die Alkaloidsilicowolframate angibt, daß die zu verwendende Siliciumzwölfachwolframsäure genau nach Drechsel⁷⁾ herzustellen ist. Das Prinzip der quantitativen Bestimmung der Alkaloide mit Silicowolframsäure beruht nun darauf, daß dieses Reagens mit Alkaloiden, selbst mit sehr geringen Mengen, deutliche

¹⁾ Berl. Berichte 1876, S. 1363.

²⁾ Annalen für Chemie u. Pharmazie 4, III., 5.

³⁾ Bull. soc. Chim. de France (4) 3. 101 - 9. 5./2; Die Darstellung der Silicowolframsäuren.

⁴⁾ Lehrbuch der anorganischen Chemie 1906, S. 428.

⁵⁾ Anorganische Chemie 1914, S. 419.

⁶⁾ Pharmaceutical Journal (4) 36. 658 - 60. 1015.

⁷⁾ Berl. Berichte. 20. 1452.

Niederschläge erzeugt, die in Wasser und verdünnten Säuren so gut wie unlöslich sind. Die in neutraler oder besser schwach saurer Lösung erzeugten Niederschläge werden 11–48 Stunden absitzen gelassen, filtriert, ausgewaschen und getrocknet. Hierauf können dieselben dann direkt gewogen werden oder sie können auch noch gegläht werden, worauf der Glührückstand zur Wägung kommt. Aus den erhaltenen Gewichten lassen sich dann die Alkaloide der Menge nach berechnen. Auf die außerordentlich hohe qualitative Empfindlichkeit der Reaktion wies R. Goddefroy¹⁾ hin, wobei noch erwähnt sei, daß schon früher Scheibler eine andere komplexe Säure der Wolframsäure, die nach ihm als Scheibler's Reagens bezeichnete Phosphorwolframsäure, in gleichem Sinne empfohlen hatte. Eigentümlicherweise scheint die Möglichkeit der Anwendung dieser Reaktion auf die quantitative Bestimmung der Alkaloide fast ausschließlich von nichtdeutschen Chemikern weiter verfolgt worden zu sein. So hat G. Bertrand²⁾ in einer Arbeit die Alkaloidniederschläge näher untersucht, wobei er die Alkaloide mit einer 5%igen Lösung der Silicowolframsäure ($12 \text{ WO}_3 \cdot \text{SiO}_2 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$) fällte. Die erhaltenen, bald flockigen, bald pulverigen oder krystallinischen, weißen, gelben oder lachsfarbenen Niederschläge waren schwerlöslich und enthielten nach dem Trocknen bei 30° eine je nach der Art des Alkaloids veränderliche Menge Krystallwasser, das teilweise bei 125° weiter abgegeben wurde. Diesen Alkaloidsilicowolframat³⁾ erteilte er die allgemeine Formel $12 \text{ WO}_3 \cdot \text{SiO}_2 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O} \cdot 4 \text{ Alkaloid} + n \text{ H}_2\text{O}$, so z. B. dem Morphinsilicowolframat $12 \text{ WO}_3 \cdot \text{SiO}_2 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O} \cdot 4 \text{ C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + 9 \text{ H}_2\text{O}$, dem Strychninsilicowolframat $12 \text{ WO}_3 \cdot \text{SiO}_2 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O} \cdot 4 \text{ C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 + 8 \text{ H}_2\text{O}$. Beide Salze halten beim Erhitzen auf 120° noch 2 bzw. 1 Molekül Wasser zurück. Werden die Alkaloide heiß gefällt, so fallen sie von vornherein wasserärmer aus. Coffein und Theobromin fallen vollkommen nur aus saurer Lösung aus (3–4% Salzsäure) und dann als saure Salze, Coffein z. B. als $12 \text{ WO}_3 \cdot \text{SiO}_2 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O} \cdot 3 \text{ C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2 + 6 \text{ H}_2\text{O}$. Ecalle³⁾ hat das Bertrand'sche Verfahren zur Bestimmung des Aconitins angewandt, indem er die durch Kieselwolframsäure erzeugten Niederschläge sammelte, auswusch, trocknete und versachte. Doch erhielt er unter Zugrundelegung der Formel $12 \text{ WO}_3 \cdot \text{SiO}_2 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O} + 4 \text{ Alkaloid} + n \text{ H}_2\text{O}$ keine befriedigenden Resultate; er hält die Formel $12 \text{ WO}_3 \cdot \text{SiO}_2 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O} + 3\frac{1}{2} \text{ Alkaloid}$ für die richtige. Später haben Bertrand und Javillier⁴⁾ das Verfahren zur Bestimmung des Nicotins angewandt, das Nicotinsilicowolframat $12 \text{ WO}_3 \cdot \text{SiO}_2 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O} \cdot 2 \text{ C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$ jedoch dann durch Alkali oder Magnesiumoxyd zersetzt und nach erfolgter Destillation des Nicotins das letztere maßanalytisch bestimmt. Erst in zweiter Linie geben sie dann an, daß man auch durch Bestimmen des Glührückstandes und Multiplikation desselben mit 0,1139 den Nicotingehalt fest-

¹⁾ Berl. Ber. 1876, S. 1792.

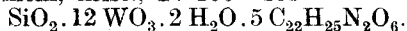
²⁾ Die Silicowolframsäure als Reagens für Alkaloide, Compt. rend. de l'Acad. de Sciences 128. 742–45. (20. 3.)

³⁾ Bulletin de la société chimique 3, XXI, 434.

⁴⁾ Bl. (4) 5. 241–48. Bulletin d. sciences pharmacolog. 16, 7. bis 14. Jan.

stellen kann. J a v i l l i e r ¹⁾ hat dann weiter auch Conicin, Spartein, und Atropin bestimmt, indem er die Alkaloide mit einer 10%igen Lösung von Silicowolframsäure oder deren Kaliumsalz in neutraler oder besser saurer Lösung fällte. Während beim Spartein die Resultate günstig ausfielen, eignet sich Conicin für diese Bestimmung nicht, da sein Niederschlag mit dem Reagens nicht unbedeutend löslich ist. Auch bei Atropin versagt die Methode, da schon bei einem geringen Ueberschuß von Reagens der Niederschlag zu viel SiO_2 und WO_3 enthält. R o b e r t M. C h a p i n ²⁾ hat das Verfahren für Nicotin nachgeprüft und brauchbar gefunden, schlägt jedoch noch weiter vor, zur Erzielung größerer Genauigkeit den Niederschlag im gewogenen Gooch-Tiegel bei 125° zu trocknen und als wasserfreies Nicotinsilicowolframat $12 \text{WO}_3 \cdot \text{SiO}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O} \cdot 2 \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$ zu wägen. R. S p a l i n o ³⁾ tritt diesem Vorschlage entgegen, da er selbst nach 34stündigem Trocknen keine Gewichtskonstanz erzielte, andererseits bei höherer Temperatur Nicotinverluste durch Entweichen nicht vermeiden konnte; dagegen findet er die Glühmethode brauchbar. T o t h ⁴⁾ wieder bezeichnet die Methode bei seinen vergleichenden Nicotinbestimmungen als zu teuer und anderen Methoden gegenüber als zu umständlich. F e r r e n e z und D a v i d ⁵⁾ fällen die Alkaloide gleichfalls mit Silicowolframsäure, bestimmen aber letzten Endes die daraus isolierten Alkaloide maßanalytisch. Auf eine Arbeit von A. A z a d i a n ⁶⁾, der die Strychnosalkaloide mit Kieselwolframsäure nach dem Glühverfahren bestimmte, sei hier nur hingewiesen. H a r a l d R. J e n s e n ⁷⁾ hat eine Reihe Alkaloidsilicowolframate neu hergestellt und analysiert und folgende Formeln hierfür gefunden:

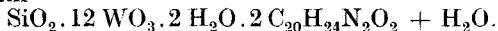
Colchicin, krist., F. $100-105^\circ$



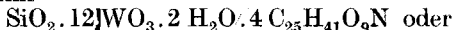
Colchicin, amorph, F. $135-140^\circ$



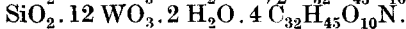
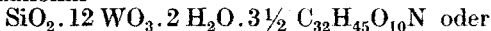
Chinin



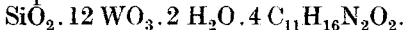
Aconin



Benzakolin



Pilocarpin



Pilocarpidin



¹⁾ Bull. de sciences pharmacol. 17, 315—20. Inst. Pasteur Lab. von G. B e r t r a n d.

²⁾ U. S. Departement f. agriculture, Bureau of animal Industry, Bulletin 133, 1./4. durch Chem. Zentralbl. 1911, II, 799.

³⁾ Gazz. chim. ital. 1913, 43, II, 482.

⁴⁾ Chem.-Ztg. 1912, S. 937.

⁵⁾ Pharm. Post 47, 559—63. 25./7.

⁶⁾ Schweiz. Wochenschrift f. Chemie u. Pharmazie 1913, 764.

⁷⁾ Pharmazeutical Journal (4) 36, 658—60. 10./5.

Er kommt zu dem Ergebnis, daß man die Alkaloide sowohl durch Glühen des Niederschlages als auch durch Wägen desselben nach dem Trocknen bei 120° bestimmen kann, vorausgesetzt allerdings, daß man die Konstitution der Niederschläge kennt. Eine neuerdings von Heiduschka und Wolf¹⁾ ausgeführte Arbeit bestätigt größtenteils die von den genannten Autoren angegebenen Tatsachen. Auch sie stellten fest, daß die Kieselwolframsäure sich im allgemeinen wie eine vierbasische Säure verhält, sich mit einer ganzen Reihe von Alkaloiden jedoch auch in anderen Verhältnissen verbindet. Spartein, Nicotin, Cinchonin und Chinin verhalten sich der Silicowolframsäure gegenüber wie zweisaurige Basen. Die Alkaloidniederschläge fallen gern in kolloidaler Form aus und werden daher besser in saurer Lösung gefällt — Zusatz von 1–3% Salzsäure — ein Ueberschuß von Silicowolframsäure ändert die Zusammensetzung des Niederschlages, Erwärmen erleichtert zuweilen das Arbeiten. Als neue Ergebnisse fanden sie, daß die Fällungsprodukte von Strychnin, Brucin, Veratrin und Aconitin, die sonst einen zu hohen Gehalt an Kieselwolframsäure aufweisen, annähernd die allgemeine Formel $\text{SiO}_2 \cdot 12 \text{WO}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O} \cdot 4 \text{Alkaloid}$ besitzen, wenn Lösungen von Elektrolyten (Salzsäure, Natriumchlorid) geringer Konzentration zugesetzt werden. Unter eine gewisse Mindestkonzentration durfte jedoch nicht herabgegangen werden, da sonst die Niederschläge kolloidal ausfielen und sich nicht filtrieren ließen. Die genaue Formel ergab sich jedoch, wenn die genannten Alkaloide in verdünnter alkoholischer Lösung gefällt und die Niederschläge vermittels eines de Haen'schen Membranfilters filtriert wurden. Wurde Morphin in wässriger Lösung gefällt bei Gegenwart von Kochsalz, so verbrauchte dasselbe gerade doppelt soviel Kieselwolframsäure als bei Anwesenheit von Salzsäure. Colchicin wurde aus rein wässriger oder verdünnter alkoholischer Lösung nicht gefällt, auch bei Gegenwart von Salzsäure war es nicht möglich, einen Niederschlag von der von Jensen angegebenen Zusammensetzung zu erhalten, im Gegenteil erhielten sie stets Niederschläge, in denen ein Molekül Kieselwolframsäure nicht, wie Jensen angibt, mit 5, sondern mit weniger Molekülen Alkaloid verbunden war, so beispielsweise, bei Gegenwart von 3–4% Salzsäure, mit 3 Molekülen. Dasselbe war bei Strychnin, Brucin und Veratrin der Fall. Bei einer Reihe von Alkaloiden — Codein, Morphin, Thebain, Atropin, Cocain — ist die Konzentration der zum Auswaschen benutzten Salzsäure von Wichtigkeit. Verfasser fanden nämlich, daß je nach Verwendung einer stärkeren (als 1%igen) oder schwächeren Salzsäure im ersteren Falle Alkaloid, im letzteren Kieselwolframsäure ins Filtrat ging und zeigen dies an Hand des Strychninsilicowolframates. Erst beim Auswaschen mit stark verdünnter Säure „in geeigneter Weise“ erzielten sie Niederschläge von annähernd der allgemeinen Formel. Auch das Strychninsilicowolframat von der Formel $\text{SiO}_2 \cdot 12 \text{WO}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O} \cdot 4 \text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 + 8 \text{H}_2\text{O}$, wie es Bertrand angegeben hatte, vermochten sie nicht herzustellen, die Zusammensetzung war, wenn auch nicht wesentlich, so doch

¹⁾ Schweiz. Apoth. Zeitg. 1920, No. 17/18, Beiträge zur Kenntnis des Verhaltens von Silico- und Phosphorwolframsäure gegen Alkaloide.

nachweisbar abweichend. Ebenso waren die Niederschläge mit Papaverin, Narcotin und Aconitin nicht auf eine befriedigende Formel zu bringen.

Noch weniger günstige Resultate ergaben sich bei der Heranziehung der Phosphorwolframsäure zur Bestimmung der Alkaloide. Sie zeigte im großen Ganzen dieselben Erscheinungen wie die eben genannte Kieselwolframsäure, nur daß sie sich im allgemeinen mit 3 Molekülen Alkaloid verbindet und durch Glühen dann als $\text{HPO}_3 \cdot 12 \text{WO}_3$ gewogen werden kann. Sie steht aber der Kieselwolframsäure noch insofern nach, als hier noch weniger als bei dieser sich wohldefinierte Alkaloidverbindungen herstellen lassen.

Wie also bereits J e n s e n festgestellt hatte und auch H e i d u s c h k a und W o l f bestätigten, läßt sich die Kieselwolframsäure — und sinntentsprechend auch die Phosphorwolframsäure — zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide nur heranziehen, wenn die Konstitution der Alkaloidniederschläge bekannt ist. Dies ist aber gerade der heikle Punkt des ganzen Verfahrens, es läßt sich eine allgemein gültige Formel hierfür nicht aufstellen. Wie die angeführten Beispiele zeigen, fällt die Kieselwolframsäure bald mit 2, bald mit 3, $3\frac{1}{2}$, 4, 5 oder 6 Molekülen Alkaloid aus. Daß die Zusammensetzung der Niederschläge auch abhängig ist von den Versuchsbedingungen, ist bereits mehrfach gestreift worden, obendrein auch noch von H. R i b a u t ¹⁾ an Hand zahlreicher Bestimmungen nachgewiesen worden. Befriedigende und unter sich vergleichbare Resultate werden nur unter genau festgestellten und streng innezuhaltenden Bedingungen erhalten, wie sie z. B. der französische Codex für die Aconitinbestimmung vorschrieb.

Dem gewichtsanalytischen Kieselwolframsäure- bzw. Phosphorwolframsäureverfahren ist daher nur geringer Erfolg beschieden gewesen. Sie sind für die Praxis nicht recht brauchbar und zu umständlich, was jedoch nicht ausschließt, daß man sich derselben bedienen kann, wenn die Bestimmung auf anderem Wege, z. B. bei Nicotin oder Aconitin, mit Mißlichkeiten verknüpft ist. In solchem Falle wird es oft Gefühlssache sein, für welches Verfahren man sich entscheidet.

b) Bestimmung der Alkaloide mit Pikrinsäure.

Nachdem bereits K e m p ²⁾ auf das Verhalten der organischen Basen zu Pikrinsäure hingewiesen hatte, ist es H e r r m a n n H a g e r ' s ³⁾ Verdienst, die Pikrinsäure als Reagens zur quantitativen Bestimmung von Alkaloiden eingeführt zu haben. Er bestätigte, daß Alkaloide durch Pikrinsäure ausgefällt werden und glaubte, Pikrinsäure auch zur Trennung von Alkaloiden benutzen zu können. Doch stellte auch er schon fest, daß die Pikrinsäure nicht mit allen Alkaloiden Fällungen gab, sondern daß einige, wie

¹⁾ Jahresber. d. Pharmaz. 1910, 248.

²⁾ Annalen der Chemie u. Pharmazie XL, 317.

³⁾ Pharm. Zentralhalle 1869, 131 u. 145 bzw. 1881, 399.

z. B. Atropin, Coffein, Morphin u. a. nicht gefällt wurden. Er wandte das auf der Fällbarkeit der Alkaloide mit Pikrinsäure beruhende Verfahren zur Alkaloidbestimmung zuerst zur Bestimmung des Gesamtgehaltes an Alkaloiden in der Chinarinde an, hat es aber später auch zur Fällung anderer Alkaloide in Vorschlag gebracht¹⁾. Hager fällt in dem mit schwefelsäurehaltigem Wasser bereiteten Auszuge die Chinaalkaloide mit Pikrinsäure, bringt den Niederschlag zur Wägung und berechnet daraus den Alkaloidgehalt, da er die Niederschläge für konstant zusammengesetzt und rein hielt. Bei Kontrollbestimmungen mit Chinarinden bekannten Gehalts fand er allerdings etwas höhere Werte. Van der Burg² wies jedoch nach, daß durch die Pikrinsäure auch andere Stoffe mit niedergeschlagen und als Alkaloide in Rechnung gesetzt würden. Medin³⁾ beurteilt Hager's Verfahren an Hand seiner bei Nachprüfungen erhaltenen Resultate recht günstig, entkräftet aber den Einwand van der Burg's nicht, wenn er sagt, daß das von diesem beanstandete von Nichtalkaloiden herrührende Plus durch einen Verlust von Alkaloidpikrat beim Auswaschen des Niederschlages wieder ausgeglichen wird. Eine Bekräftigung des Einwandes gibt Hager⁴⁾ eigentlich dann später selbst, als er die Pikrinsäure auch als Fällungsmittel für Albumin und Albuminoide in Vorschlag bringt. Hierbei sei auch auf das eine Pikrinsäurelösung darstellende Esbach'sche Reagens hingewiesen, das als Fällungsmittel für Eiweißstoffe allgemein gebraucht wird.

Weitere Bedeutung zur Abscheidung der Alkaloide behufs gewichtsanalytischer Zwecke hat darum das Hager'sche Pikrinsäureverfahren nicht erlangt, es wurde von anderen Verfahren überholt. Auch für qualitative Zwecke wurde vielfach anderen Säuren oder Reagentien an Stelle der Pikrinsäure der Vorzug gegeben; so empfiehlt z. B. Gadamers⁵⁾ von einer ganzen Reihe einfacher Säuren, darunter auch die Pikrinsäure, schließlich doch als die geeignetste für analytische Zwecke die Gerbsäure. Aus der Erkenntnis der Unvollkommenheit der Pikrinsäure als Fällungsmittel heraus hat man verschiedentlich versucht, andere Nitrokörper zu finden, die in ungleich höherem Maße als die Pikrinsäure zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide geeignet wären. Derartige Arbeiten haben Rosenthaler und Görner⁶⁾ sowie auch Matthes und Rammstedt⁷⁾ unternommen. Während ersteren ein Erfolg nicht beschieden war, gelang es den letzteren beiden, einen dafür besser geeigneten Körper zu finden, das Knorr'sche Dinitrophenylmethylpyrazolon, das wegen seiner der Pikrinsäure ähnlichen Eigenschaften Pikrolonsäure genannt worden war.

¹⁾ Zeitschrift für analyt. Chemie (1869), 8, 447 u. (1882), 21 415 u. 590.

²⁾ Zeitschrift für analyt. Chemie 9, 305.

³⁾ Zeitschrift für analyt. Chemie 11, 447.

⁴⁾ Zeitschrift für analyt. Chemie (1882), 21, 415 u. 590.

⁵⁾ Lehrbuch der chemischen Toxikologie. Göttingen 1908 S. 482.

⁶⁾ Zeitschrift für analyt. Chemie 49, 340.

⁷⁾ Arch. d. Pharm. 245, 112 (1907) bzw. Zeitschr. f. anal. Chemie 1907, S. 565.

c) Bestimmung der Alkaloide mit Pikrolonsäure.

Ein ganz neuer Körper, das Dinitrophenylmethylpyrazolon, wurde als Fällungsmittel für viele Basen eingeführt von K n o r r ¹⁾, das er einerseits wegen seiner der Pikrinsäure ähnlichen Eigenschaften, andererseits wegen seiner Herleitung vom Pyrazolon als Pikrolonsäure bezeichnete. Nachdem dieser Körper von einer Reihe von Autoren zur Charakterisierung der verschiedensten Basen benutzt worden war, darunter auch von M a t t h e s, hat letzterer²⁾ im Verein mit R a m m s t e d t die Pikrolonsäure auch zur Fällung und quantitativen Bestimmung von Alkaloiden benutzt. Die Niederschläge der Pikrolonsäure mit Alkaloiden fallen nach längerem Stehen gut krystallinisch aus und besitzen einen bestimmten Schmelz- oder besser gesagt Zersetzungspunkt; sie sind hier kurzweg als Pikrolonate bezeichnet. M a t t h e s und R a m m s t e d t benutzten die Pikrolonsäure unter anderem zur Bestimmung der Alkaloide in der Brechnuß und den daraus hergestellten pharmazeutischen Präparaten. Zu diesem Zwecke wiesen sie zuerst durch Versuche nach, daß Brucin und Strychnin zu gleichen Teilen gemischt und in Chloroformäther gelöst quantitativ durch Pikrolonsäurelösung gefällt wurden; die Konzentration der letzteren war etwa $\frac{1}{10}$ normal und die Lösung unter Verwendung von Alkohol hergestellt. Der Nachweis geschah in der Weise, daß je 0,5 g Brucin und Strychnin in 10 g Chloroform gelöst und die Lösung mit Aether auf 100 ccm aufgefüllt wurde. Je 10 ccm dieser Lösung wurden nun verschiedentlich bald auf 25 ccm, bald auf 50 ccm mit Aether verdünnt, mit 5 ccm der alkoholischen $\frac{1}{10}$ -N.-Pikrolonsäurelösung versetzt und 24 Stunden mit einem Uhrglas gut bedeckt an einem kühlen Orte stehen gelassen. Das ausgeschiedene Brucin-Strychnin-pikrolonat wurde dann in einem Gooch-Tiegel gesammelt, mit 2 ccm einer Alkoholäthernischung (1 + 3) nachgewaschen, $\frac{1}{2}$ Stunde lang bei 110° getrocknet und schließlich gewogen. Brucin und Strychnin wurden hierbei quantitativ wiedergefunden. Sie brachten nun, wie bereits erwähnt, das Verfahren zur praktischen Anwendung bei der Gehaltsbestimmung von Samen, Tinctura und Extractum Strychni. Die Bestimmungen gestalteten sich ganz einfach, z. B. wurde 1 g Extractum Strychni in 5 ccm absolutem Alkohol und 5 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst, nach dem Abkühlen mit 50 g Aether und 20 g Chloroform durchgeschüttelt, wobei die Alkaloide durch Zugabe von 10 ccm Sodalösung (1 + 2) in Freiheit gesetzt wurden. Nach 10 Minuten langem Schütteln blieb dann das Gemisch etwa $\frac{1}{2}$ Stunde der Ruhe überlassen, alsdann wurden 50 g der Chloroformätherschicht abfiltriert, zur Hälfte eingedunstet und darin mit 5 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-Pikrolonsäure die Alkaloide gefällt und wie oben weiter verarbeitet. Zum völligen Aufbringen des Niederschlages auf den Gooch-Tiegel wurde das jedesmalige Filtrat vom Niederschlage benutzt. Genau so wie eben beschrieben, wurden auch in der nach Art des Deutschen Arzneibuchs erhaltenen chloroform-

¹⁾ Berichte der Deutsch. Chem. Gesellschaft 30, I, 917.

²⁾ Arch. d. Pharm. 1907, S. 112 ff.

ätherischen Lösung der Alkaloide dieselben in Tinctura und Semen Strychni bestimmt, desgleichen auch der Alkaloidgehalt von Extractum Hydrastis fluidum, Tinctura Hydrastis und Rhizoma Hydrastis sowie von Folia Jaborandi. Als Vergleichsbestimmungen wurden die Verfahren des Deutschen Arzneibuches herangezogen bzw. das Verfahren von F r o m m e ¹⁾. Im allgemeinen wurden die nach dem Pikrolonsäureverfahren ermittelten Werte etwas niedriger gefunden, als z. B. nach dem Verfahren des Arzneibuchs, welche Differenz die Verfasser auf Mängel des letzteren zurückführen, im großen Ganzen aber haben sie gezeigt, daß das Verfahren zur Wertbestimmung von narkotischen Drogen und daraus hergestellten Präparaten sich wohl eignet und verhältnismäßig schnell durchführbar ist. In einer weiteren Arbeit²⁾ haben sie dann auch Stypticin, Codein und Morphin in Tabletten, wässerigen Lösungen sowie in Verreibungen mit Zucker vermittlels Pikrolonsäure bestimmt. Lagen in der ersthin erwähnten Arbeit die Alkaloide als reine Basen in ätherischer bzw. chloroformätherischer Lösung vor, so benutzten sie hier zur Fällung mit Erfolg die wässerigen Lösungen der Alkaloidsalze, indem sie die zu bestimmende Tablette oder Verreibung in Wasser lösten, zu einem bestimmten Volumen auffüllten, und in einem aliquoten Teile mit $\frac{1}{10}$ -N-Pikrolonsäurelösung wie üblich fällten. Dementsprechend wurden auch die ausgeschiedenen und abfiltrierten Pikrolonate nicht mit Alkoholäther, sondern mit wenig Wasser nachgewaschen und dann gleichfalls bei 110° getrocknet und gewogen. Die Anwesenheit des Zuckers bei den Verreibungen oder in den Tabletten wirkte nicht weiter störend ein und konnte außer acht gelassen werden. Die ermittelten Werte entsprachen nicht genau quantitativ den in Angriff genommenen Alkaloidmengen, da nur etwa 94—98% wiedergefunden wurden. Aus den Bestimmungen zogen aber die Verfasser den Schluß, daß die Pikrolonsäure geeignet ist, bei der Bestimmung von Alkaloiden hinreichend genaue Vergleichswerte zu liefern unter der Voraussetzung, daß die Lösungen nicht zu verdünnt sind — 10 ccm einer etwa 0,1—0,5%igen Alkaloidsalzlösung + 2 ccm $\frac{1}{10}$ -N-Pikrolonsäurelösung —, und daß die Niederschläge nur mit wenig Wasser nachgewaschen werden. Ohne Zweifel nimmt die Methode in solchen Fällen wie in den vorliegenden weniger Zeit und Arbeit in Anspruch als die Extraktions- und Titrationsmethode und liefert Resultate, die zwar nicht ganz genau sind, aber doch für viele praktische Zwecke ausreichend sein dürften.

W. H. Warren und R. S. Weiß ³⁾ haben gleichfalls die Pikrolonate einer ganzen Reihe von Alkaloiden hergestellt und empfehlen dieselbe als vorzügliches Fällungsmittel. Aus den Pikrolonaten stellten sie die reinen Alkaloide dar, indem sie die Niederschläge mit verdünnter Schwefelsäure ansäuerten und durch Essigäther die Pikrolonsäure entfernten. Außerdem stellten sie die Krystallformen sowie die Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte

¹⁾ Caesar & Loretz, Halle a. S., Geschäftsbericht 1902, 54 u. 55.

²⁾ Zeitschr. f. analyt. Chem. 1907, S. 565.

³⁾ Journal of Biol. Chem. 3, 327—38, Sept. St. Louis, Missouri. Washington, Univ. Chem. Lab. Med. Abtlg.; durch Chem. Zentralblatt 1907, II, 1345.

verschiedener Alkaloidpikrolonate fest, quantitative Bestimmungen haben sie mit der Pikrolonsäure jedoch nicht ausgeführt. Später hat E. Richter¹⁾ die Pikrolonsäure zur Bestimmung von Berberin herangezogen und damit befriedigende Resultate erhalten, wobei er das Berberin aus rein ätherischer Lösung, also ohne Verwendung von Chloroform, fällte. Er entzog 2,5 g der Wurzel von *Berberis vulgaris* im Soxhlet'schen Apparat das Alkaloid mit Alkohol, verjagte letzteren darauf auf dem Wasserbade, gab den Rückstand mit 3×5 ccm Wasser in eine Flasche und fügte 10 ccm Natronlauge und 60 g Aether hinzu. Nach Zugabe von 1 g Tragant und viertelstündigem Schütteln wurden 24 g Aether = 1 g Droge, abgewogen, mit 5 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-Pikrolonsäurelösung versetzt, der Niederschlag scharf abgesaugt, mit 5 ccm eines Alkoholäthergemisches (2 + 1) nachgewaschen, getrocknet und gewogen. Auch R. Spallino²⁾ hat bei seinen Arbeiten, das Nicotin quantitativ zu bestimmen, die Pikrolonsäure zu verwenden gesucht. Es war ihm jedoch nicht möglich, damit zum Ziele zu kommen, seine Versuche scheiterten an der zu großen Löslichkeit des Nicotinpikrolonates.

Um die Brauchbarkeit des Pikrolonsäureverfahrens zu erproben, wurde dasselbe bei einer Reihe von Drogen und daraus hergestellten Präparaten zur Bestimmung des Alkaloidgehaltes verwandt, und zwar wurde zuerst bestimmt der Alkaloidgehalt von *Semen Strychni*, *Extractum Strychni* und *Tinctura Strychni*.

Semen Strychni, plv. I.

Zur Verwendung kam ein Muster, das schon eine ganze Reihe von Jahren in einem Apothekenstandgefäß gelagert hatte. 15 g lufttrockene Substanz wurden in einem Arzneiglas mit 50 g Aether und 50 g Chloroform sowie nach kräftigem Umschütteln mit 5 g Natronlauge und 5 g Wasser übergossen und während 20 Minuten kräftig geschüttelt. Alsdann wurden noch 50 g Aether hinzugefügt und das Ganze umgeschüttelt. Nach vollständiger Klärung wurde die Chloroformätherlösung durch ein doppeltes, gut bedecktes Faltenfilter filtriert und zweimal je 50 g der Lösung im Becherglas auf die Hälfte abgedunstet und je 5 ccm einer etwa alkoholischen $\frac{1}{10}$ -N.-Pikrolonsäurelösung hinzugefügt. Wie die Erfahrung zeigte, haftet der Niederschlag des Brucin-Strychnin-pikrolonates reichlich fest am Becherglas, wenn man die Pikrolonsäure zu der noch warmen Lösung hinzufügt; die Lösung wurde daher bei den späteren Versuchen vor dem Zusatz der Pikrolonsäure erst abgekühlt. Nach dem Hinzufügen der Pikrolonsäure blieb die Lösung dann 24 Stunden lang mit einem Uhrglas bedeckt an einem kühlen Orte stehen, dann wurde das ausgeschiedene Pikrolonat mit Hilfe eines gummiüberzogenen Glasstabes auf einen Gooch's Tiegel gebracht, wobei das Filtrat zum restlosen Aufbringen des Niederschlages auf den Tiegel benutzt wurde. Dann wurde mit 2 ccm einer Alkoholäthermischung (1 + 3) nachgewaschen, da-

¹⁾ Arch. d. Pharm. 1914, S. 192.

²⁾ Gazz. chim. ital. 1913. 43. 11. 482; durch Chem. Zentralbl. 1914, I. 432.

Pikrolonat 30 Minuten lang bei 110° getrocknet und gewogen. Bei der Berechnung wurde das mittlere Molekulargewicht des Brucin-Strychnins nach dem Deutschen Arzneibuch mit 364 und dementsprechend das Molekulargewicht des Brucin-Strychnin-pikrolonates mit 628 angesetzt. Aus beiden Zahlen ergibt sich dann als Faktor, mit dem das Brucin-Strychnin-pikrolonat zu multiplizieren ist, um zum reinen Brucin-Strychnin zu gelangen, die Zahl 0,5796.

Als Kontrollverfahren wurde das Fromme'sche Ammoniakverfahren (siehe Abschnitt: Alkalimetrische Methode) angewandt, da es beim Arzneibuchverfahren trotz mehrfacher Versuche nicht möglich war, beim Ausschütteln der alkalisierten Alkaloidlösung mit Chloroform eine Scheidung der auftretenden Emulsion in zwei glatte Schichten zu erreichen.

Es folgen hierunter die Ergebnisse der Untersuchungen:

Semen Strychni plv. I
nach dem Pikrolonsäureverfahren.
Brucin-Strychnin-pikrolonat aus 5 g Semen Strychni:
a) 0,1866 g b) 0,1835 g.
entsprechend Brucin-Strychnin in 5 g Semen Strychni:
a) 0,1082 g b) 0,1064 g.
oder Prozentgehalt des Semen Strychni an Brucin-Strychnin:
a) 2,164% b) 2,128%

Semen Strychni plv. I
nach Fromme's Ammoniakverfahren.
Brucin-Strychnin aus 5 g Semen Strychni:
a) 0,1130 g b) 0,1195 g.
oder Prozentgehalt des Semen Strychni an Brucin-Strychnin:
a) 2,26% b) 2,39%.

Auf dieselbe Weise wurde eine zweite Probe Semen Strychni plv. untersucht und hierbei nachfolgende Ergebnisse erhalten:

Semen Strychni plv. II
nach dem Pikrolonsäureverfahren.
Brucin-Strychnin-pikrolonat aus 5 g Semen Strychni:
a) 0,2114 g b) 0,2161 g.
entsprechend Brucin-Strychnin in 5 g Semen Strychni:
a) 0,1226 g b) 0,1253 g.
oder Prozentgehalt des Semen Strychni an Brucin-Strychnin:
a) 2,452% b) 2,506%.

Semen Strychni plv. II
nach Fromme's Ammoniakverfahren.
Brucin-Strychnin aus 5 g Semen Strychni:
a) 0,1296 g b) 0,1339 g.
oder Prozentgehalt des Semen Strychni an Brucin-Strychnin:
a) 2,592% b) 2,678%.

Vergleicht man die ermittelten Durchschnittswerte miteinander, so sieht man, daß nach dem Pikrolonsäureverfahren bei Semen Strychni plv. I etwa 7,7%, bei Semen Strychni plv. II

etwa 5,9% weniger Alkaloid gefunden wurden als nach dem Fromméschen Ammoniakverfahren.

Zur weiteren Prüfung wurde nun auch die Strychnostinktur herangezogen. 50 g derselben wurden nach Zusatz von 1 ccm verdünnter Schwefelsäure (1 + 4) in einem gewogenen Schälchen auf 10 g eingedampft. Der Rückstand wurde mit 5 g absolutem Alkohol in ein Arzneiglas gebracht, hierzu 20 g Chloroform gegeben und kräftig umgeschüttelt. Das Schälchen wurde nun noch weiter mit 2 ccm Natronlauge und 5 ccm Natriumkarbonatlösung nachgespült, auch diese Flüssigkeiten ins Arzneiglas gegeben und nunmehr 20 Minuten lang kräftig geschüttelt. Als dann wurden 50 g Aether hinzugesetzt und nach eingetretener Klärung 50 g der Chloroformätherlösung durch ein gut bedecktes Filter in ein Becherglas abfiltriert. Die Lösung wurde nun zur Hälfte abgedunstet, abgekühlt und mit 5 ccm alkoholischer $\frac{1}{10}$ -N.-Pikrolonsäurelösung versetzt. Das nach 24 stündigem Stehen an einem kühlen Ort ausgeschiedene Pikrolonat wurde im Gooch-Tiegel abgesaugt, mit 2 ccm Alkoholäthermischung (1 + 3) nachgewaschen, 30 Minuten lang bei 110° getrocknet und schließlich gewogen. Als Kontrollverfahren diente das Verfahren des Deutschen Arzneibuches V

Nachstehend folgen die Ergebnisse:

Tinctura Strychni nach dem Pikrolonsäureverfahren.			
Brucin-Strychninpikrolonat aus 33,33 g Tinctura Strychni:			
a) 0,1267 g	b) 0,1302 g	c) 0,1288 g,	
entsprechend Brucin-Strychnin in 33,33 g Tinctura-Strychni:			
a) 0,0735 g	b) 0,0755 g	c) 0,0747 g.	
oder Prozentgehalt der Tinctura Strychni an Brucin-Strychnin:			
a) 0,2205%	b) 0,2265%	c) 0,2241%.	

Tinctura Strychni nach dem Verfahren des Deutschen Arzneibuches.		
Brucin-Strychnin aus 33.33 g Tinctura Strychni:		
a) 0,0788 g	b) 0,0784 g	c) 0,0799 g.
oder Prozentgehalt der Tinctura Strychni an Brucin-Strychnin:		
a) 0.2364%	b) 0.2352%	c) 0.2397%.

Ein Vergleich zeigt auch hier, daß nach dem Pikrolonsäureverfahren weniger Alkaloid gefunden wird, und zwar etwa 5,8%.

Um den Alkaloidgehalt von Extractum Strychni zu bestimmen, wurden 1,2 g Extractum Strychni in einem Arzneiglas in 5 ccm Wasser, 5 ccm absolutem Alkohol und 1 ccm verdünnter Schwefelsäure (1 + 4) unter gelindem Erwärmen im Wasserbade gelöst, dann zu dieser Lösung nach dem Erkalten 20 g Chloroform sowie nach kräftigem Umschütteln 2 ccm Natronlauge und 5 ccm Natriumkarbonatlösung hinzugegeben und 20 Minuten lang kräftig geschüttelt. Als dann wurden noch 50 g Aether hinzugefügt, umgeschüttelt und nach erfolgter Klärung 50 g der Chloroformätherlösung abfiltriert und darin in der bereits beschriebenen Weise die Alkaloide als Pikrolonate gefällt, getrocknet und gewogen. Die Bestimmungen zeigten folgende Werte:

Extractum Strychni
nach der Pikrolonsäuremethode.

Brucin-Strychnin-pikrolonat aus 0,8 g Extractum Strychni:

a) 0,2466 g b) 0,2446 g.

entsprechend Brucin-Strychnin aus 0,8 g Extractum Strychni:

a) 0,1430 g b) 0,1418 g.

oder Prozentgehalt des Extractum Strychni an Brucin-Strychnin:

a) 17,87% b) 17,73%.

Als Kontrollanalysen wurden solche nach dem Deutschen Arzneibuche V ausgeführt und damit folgende Resultate erzielt:

Extractum Strychni
nach dem

Verfahren des Deutschen Arzneibuches V.

Brucin-Strychnin aus 0,8 g Extractum Strychni:

a) 0,1507 g b) 0,1487 g.

oder Prozentgehalt des Extractum Strychni an Brucin-Strychnin:

a) 18,84% b) 18,59%.

Auch hier tritt also beim Pikrolonsäureverfahren ein durchschnittliches Minderergebnis von etwa 4,9% gegenüber dem Arzneibuchverfahren auf:

Vergleicht man nun die gesamten Ergebnisse mit denen, die *Matthes* und *Ramstedt* gefunden hatten, so stehen dieselben durchaus im Einklang mit diesen, auch sie erhielten Differenzen zuungunsten des Pikrolonsäureverfahrens, die zum Teil sogar noch größer waren. Sie hatten als Kontrollverfahren das Verfahren des Deutschen Arzneibuches IV herangezogen, das von dem hier angewandten des Deutschen Arzneibuches V etwas verschieden ist. Auch hatten sie die Dauer des Ausschüttelns auf nur 10 Minuten bemessen, während hier stets 20 Minuten lang geschüttelt wurde, um die etwaige Fehlerquelle des zu kurzen Ausschüttelns von vornherein auszuschneiden. Die genannten Autoren führen nun die Differenzen auf Unvollkommenheiten des Arzneibuchverfahrens zurück. Da nun nach dem Pikrolonsäureverfahren die Alkaloide auf genau dieselbe Weise extrahiert werden wie nach dem Arzneibuchverfahren, abgesehen von der Zeitdauer, so kann der Fehler nur bei der weiteren Verarbeitung des jeweiligen Chloroformätherauszuges gesucht werden. Um nun den gewöhnlichen Einwänden gegen das Arzneibuchverfahren von vornherein zu begegnen, war bei den Versuchen auf absolute Neutralität des Wassers, des Extraktionsmittels wie auch auf die Alkalifreiheit des Glases usw. peinlichst Bedacht genommen worden. Trotzdem traten nun die Differenzen in den beiderseitigen Ergebnissen auf. Es wurde darum nun noch das Pikrolonsäureverfahren einer Prüfung unterworfen, dahingehend, daß genau bekannte Mengen Alkaloid verwendet wurden. Da ergab sich bei den Vorversuchen zuerst einmal, daß es nicht möglich war, das Brucin und Strychnin in den Mengen und Lösungsverhältnissen — 0,5 g Brucin, 5 g Chloroform, Aether ad 50 ccm —, wie die genannten Autoren angegeben hatten, in Lösung zu bringen. Das Brucin löste sich wohl zuerst in Chloroform, die Lösung blieb auch auf Zusatz von Aether zuerst klar, trübte sich aber bald beim Auffüllen auf 50 ccm unter Ausscheidung

des Brucins. Verwendet wurde ein Brucin der Firma Kahlbaum-Berlin, das im Exsikkator getrocknet war und bei der Prüfung des Schmelzpunktes einen solchen von 178° zeigte, es lag also ein reines Brucin ohne Krystallwassergehalt vor. Bei den vorliegenden Lösungsverhältnissen war diese Erscheinung der Ausscheidung auch erklärlich. So schreibt Beckurts¹⁾, daß Brucin in absolutem Aether unlöslich ist, desgleichen Fischer²⁾, daß es in Aether schwerlöslich ist, ebenso Autenrieth³⁾, daß sich Brucin aus der Lösung in Aether gewöhnlich amorph abscheidet und in absolutem Aether nur sehr wenig löslich ist. Um nun die Ausscheidung des Brucins hintanzuhalten, wurden 0,502 g Brucin in Chloroform gelöst und dann Aether bis zur eintretenden Trübung hinzugefügt, dann wieder Chloroform bis zur Klärung und so fort, daß schließlich eine chloroformätherische Lösung von 0,502 g Brucin auf 50 ccm resultierte. Es war dabei mit Absicht eine Kleinigkeit Chloroform mehr angewandt worden, als vielleicht zur Erzielung einer eben blanken Lösung nötig gewesen wäre, um bei der nachherigen Verdünnung mit Aether keine Ausscheidung befürchten zu müssen. Auf diese Weise kam man auch dem Verhältnis von Chloroform zu Aether, wie es in dem Arzneibuchverfahren und damit auch bei dem Pikrolonsäureverfahren zur Extraktion der Drogen und den daraus hergestellten Präparaten benutzt wird, näher. Von der obigen Lösung von 50 ccm wurden nun viermal je 10 ccm in vier Bechergläser gebracht und mit Aether auf je 25 ccm verdünnt. Von einer Ausdehnung der Prüfung auf eine Verdünnung bis zu 50 ccm, wie sie Matthews und Rammsstedt gleichfalls ausgeführt haben, wurde mit Rücksicht auf eine zu befürchtende Ausscheidung wie auch darauf, daß bei der praktischen Anwendung der Methode die Lösungen doch bis auf etwa 25 ccm eingeeengt werden, Abstand genommen. Zu den Verdünnungen von 25 ccm wurden dann je 5 ccm der alkoholischen etwa $\frac{1}{10}$ -N.-Pikrolonsäurelösung hinzugefügt. Das sich bei den ersten Tropfen ausscheidende Pikrolonat löste sich beim Umschwenken wieder auf, um auf weiteren Zusatz des Reagenses sich als gelbe milchige Suspension abzuscheiden. Die Bechergläser wurden nun in einem kühlen Raum 24 Stunden mit einem Uhrglas bedeckt stehen gelassen. Nach Verlauf dieser Zeit hatte sich das Pikrolonat als etwas dem Becherglas anhaftende, rötlichbraune Krystalle abgeschieden, die darüberstehende Flüssigkeit hatte sich vollkommen geklärt. Der Niederschlag wurde nun wieder mit einem gummiüberzogenen Glasstab von dem Becherglas abgestreift, in einen Gooch-Tiegel gebracht und an der Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Zum völligen Aufbringen des Niederschlages auf den Tiegel wurde immer wieder das jeweilige Filtrat benutzt. Gummiglasstab und Niederschlag wurden schließlich noch mit 2 ccm Alkoholäthermischung (1 + 3) nachgewaschen, bei 110° im Trockenschrank getrocknet und dann gewogen. Nachstehend folgen die Ergebnisse der vier Brucinbestimmungen:

¹⁾ Analytische Chemie 1908, S. 79.

²⁾ Lehrbuch der Chemie S. 498.

³⁾ Auffindung der Gifte, 1903 S. 72.

0,502 g Brucin, gelöst zu 50 ccm, 10 ccm also = 0,1004 g Brucin.

Gefunden an Brucinpikrolonat:

a) 0,1635 g b) 0,1628 g c) 0,1599 g d) 0,1639 g.

entsprechend reinem Brucin von

a) 0,0979 g b) 0,0975 g c) 0,0973 g d) 0,0981 g,

wobei Brucin mit dem Molekulargewicht 394 und Brucinpikrolonat mit 658 angesetzt ist.

Es wurden also im Durchschnitt etwa 97,3% des angewendeten Brucins wiedergefunden, der Verlust muß also auf eine gewisse Löslichkeit des Brucinpikrolonates zurückzuführen sein. Diese Annahme wird außer durch diese Resultate noch gestützt durch die bereits erwähnte Beobachtung, daß das sich auf den Zusatz der ersten Tropfen Pikrolonsäurelösung ausscheidende Brucinpikrolonat sich beim Umschwenken wieder löst. Indirekt weisen auch Warren und Weiß in ihrer bereits erwähnten Arbeit darauf hin, wenn sie angeben, daß sich die Pikrolonsäure als weniger scharfes Fällungsmittel für Brucin erweist als die Pikrinsäure. Es wurde nun noch zur weiteren Kontrolle das Filtrat vom Brucinpikrolonatniederschlag mit verdünnter Schwefelsäure ausgeschüttelt. Die Schwefelsäure wurde dann getrennt, mit Natronlauge übersättigt, mit Chloroform ausgeschüttelt und das Chloroform schließlich auf einem Uhrglas verdunstet. Der Rückstand gab deutliche Brucinreaktion. Weiterhin wurden noch je 0,05 g Brucin in 15 ccm, 10 ccm und 5 ccm Chloroform sowie noch 0,1 g und 0,2 g Brucin in je 5 ccm Chloroform gelöst und in verschlossenen Reagiergläsern 24 Stunden an einem kühlen Ort stehen gelassen, nachdem noch je 5 ccm alkoholische $\frac{1}{10}$ -N.-Pikrolonsäurelösung hinzugefügt waren. Eine Ausscheidung trat bei den Gläsern mit 0,05 g Brucin nicht ein, erst bei einer Konzentration von 0,1 g Brucin: 5 ccm Chloroform, also in einer 2%igen Lösung trat Fällung ein. Es ist also hier erwiesen, daß Brucinpikrolonat durch Chloroform etwas in Lösung gehalten wird und sich der Bestimmung entzieht. In ähnlicher Weise wurde nun auch festgestellt, daß auch das Strychninpikrolonat in Chloroform etwas löslich ist, wenn auch in geringerem Maße als das Brucinpikrolonat; desgleichen ließ sich im Filtrat vom Strychninpikrolonat, das in gleicher Weise wie das Filtrat vom Brucinpikrolonat auf Strychnin geprüft wurde, Strychnin leicht nachweisen.

Im Anschluß an die Ausführungen von Matthes und Rammsstedt¹⁾ an anderer Stelle wurden nun noch für weitere Strychninbestimmungen das Strychnin in Form des salpetersauren Salzes in wässriger Lösung mittels alkoholischer Pikrolonsäure gefällt und zwar wurden wiederum vier Versuche angestellt. Das abgewogene Strychninnitrat wurde in 10 ccm Wasser gelöst, mit 5 ccm alkoholischer $\frac{1}{10}$ -N.-Pikrolonsäurelösung versetzt und über Nacht, wie üblich, stehen gelassen. Am folgenden Tage wurde am Gooch-Tiegel abfiltriert, mit wenig Wasser nachgewaschen, bei 110° getrocknet und gewogen. Es folgen hierunter die Ergebnisse:

¹⁾ Zeitschrift für analyt. Chem. 1907, S. 565.

Abgewogen wurden an Strychninnitrat:

a) 0,086 g b) 0,093 g c) 0,0884 g d) 0,0912 g.

Gefunden wurde an Strychninpicrolonat:

a) 0,1248 g b) 0,1361 g c) 0,1284 g d) 0,1329 g.

Es wurden also wiedergefunden an Strychninnitrat:

a) 0,0829 g b) 0,0904 g c) 0,0853 g d) 0,0883 g.

oder in Prozenten der Auswaage:

a) 96,39% b) 97,20% c) 96,48% d) 96,80%.

Es wurden also im Durchschnitt aus der wässrigen Strychninsalzlösung mittels Pikrolonsäure nur etwa 96,7% der ursprünglich angewendeten Mengen wiedergefunden, ein Ergebnis, das in Uebereinstimmung steht mit dem von Matthes und Rammsstedt gefundenen, die bei der Bestimmung der Salze von Stypticin, Codein und Morphin aus wässriger Lösung mit Pikrolonsäure auch nur etwa 94–98% wiedergefanden.

Gehen wir nun auf die vorher bearbeiteten und geprüften Fällungen des Brucins und Strychnins mit Pikrolonsäure aus Chloroform oder chloroformätherischer Lösung zurück, so ist durch die Untersuchungen erwiesen, daß Brucin und Strychnin nicht quantitativ durch Pikrolonsäure aus diesen Lösungen gefällt werden, sondern teilweise durch das Chloroform in Lösung gehalten werden. Damit lassen sich dann aber ganz zwanglos die Minderergebnisse erklären, die das Pikrolonsäureverfahren gegenüber dem Arzneibuchverfahren bzw. dem Fromme'schen Verfahren aufweist. Diese Minderergebnisse sind aber nicht so groß, als daß sich nicht das Pikrolonsäureverfahren mit einer für viele praktische Zwecke hinreichenden Genauigkeit zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide verwenden ließe.

Zum Schluß noch einige Worte über den Schmelzpunkt des Brucin- und Strychninpicrolonates. Um den Reinheitsgrad derselben zu prüfen, wurde eine Schmelzpunktsbestimmung versucht. Eine genaue Bestimmung war bei beiden leider nicht möglich. Das rötlichbraune Brucinpicrolonat verfärbte sich von etwa 220° ab und ging durch einen grauen Ton schließlich in ein undurchsichtiges Schwarz über, ein deutliches Schmelzen konnte bis 290° nicht beobachtet werden. Ebenso ging es mit dem rein gelben Strychninpicrolonat. Bei etwa 240° fing es an, sich zu verfärben und ging ebenfalls durch einen grauen Ton schließlich in ein undurchsichtiges tiefdunkles Braun über, ein Schmelzen konnte bis 290° ebenfalls nicht konstatiert werden. Matthes und Rammsstedt dagegen geben als Zersetzungspunkt für Brucinpicrolonat 277°, für Strychninpicrolonat 286° an, während Gadamers²⁾ angibt, daß das Strychninpicrolonat sich bei 256° dunkel färbt und bei etwa 275° schmilzt. Warren und Weiß³⁾ geben für Brucinpicrolonat an, daß es sich bei 234° dunkel zu färben beginne und bei 256° schmelze.

¹⁾ Lehrbuch der chemischen Toxikologie 1909, S. 598.

²⁾ Journal of Biol. Chem. 3. 327–38; durch Chem. Zentralbl. 1907, II, 1345.

B. Die Bestimmung der Alkaloide auf maßanalytischem Wege.**1. Alkalimetrisches Verfahren.**

Die Tatsache, daß die Alkaloide den Alkalien ähnliche Eigenschaften besitzen und mit Säuren wohlcharakterisierte Salze zu bilden vermögen, hat man schon frühzeitig benutzt, um darauf eine Methode der quantitativen Bestimmung derselben zu gründen. Das Prinzip der alkalimetrischen Methode besteht darin, daß man die durch Extraktion oder Ausschütteln in möglichst reinem Zustande isolierten Alkaloide mit einer eingestellten, am besten $\frac{1}{100}$ -N.-Säure titriert und aus dem zur Salzbildung benötigten Verbrauch an Säure den Alkaloidgehalt berechnet. In dieser Weise arbeitete Sch l ö s s i n g ¹⁾ bereits im Jahre 1847, indem er das aus dem Tabak isolierte Nicotin mit $\frac{1}{100}$ -N.-Schwefelsäure unter Verwendung von Lackmuspapier als Indikator titrierte. G l e n a r d ²⁾ und G u i l l i e r m o n d lösten die aus Chinarinde in geeigneter Weise isolierten Alkaloide in einem überschüssigen, gemessenen Volumen Schwefelsäure und titrierten den Ueberschuß mit eingestellter Ammoniakflüssigkeit unter Benutzung von Brasilholztinktur als Indikator zurück. Damit sind in der Hauptsache die Variationen der alkalimetrischen Methode eigentlich erschöpft; denn die vielen Arbeiten bzw. Beiträge, die über dieses Thema der alkalimetrischen Bestimmung der Alkaloid e geliefert wurden und die O. L i n d e ³⁾ in einer erschöpfenden Arbeit zusammengefaßt hat, laufen schließlich alle darauf hinaus, entweder das isolierte Alkaloid direkt zu titrieren (siehe oben Sch l ö s s i n g) oder aber dasselbe in überschüssiger Säure zu lösen und den Ueberschuß an letzterer mit Lauge zurückzutitrieren. Für die Titration werden die isolierten Alkaloide in Alkohol, oder in Alkohol und Wasser, oder auch direkt in einem gemessenen, überschüssigen Volumen Säure gelöst. Andere wieder schütteln das noch in der Extraktions- bzw. Ausschüttelungsflüssigkeit (z. B. Aether oder Chloroformäther) gelöste Alkaloid mit einer bestimmten Menge Säure aus und titrieren den durch Alkaloid nicht gebundenen Rest der Säure mit Alkali zurück, entweder, ohne das Extraktionsmittel vorher zu entfernen, oder in der Regel nach Trennung von demselben. Letzteres Verfahren ist im Prinzip auch in das Deutsche Arzneibuch, V. Ausgabe, übernommen. Zur Titration bedient man sich am besten einer $\frac{1}{10}$ -N.- oder gar $\frac{1}{100}$ -N.-Säure bzw. Lauge, da durchweg nur sehr geringe Mengen von Alkaloiden zur Bestimmung in den zu untersuchenden Drogen und daraus hergestellten Präparaten kommen, andererseits bei dem hohen Molekulargewicht der Alkaloide bei einer stärkeren als $\frac{1}{10}$ -N.-Säure bzw. Lauge Fehler beim Titrieren gleich zu stark ins Gewicht fallen würden. Eine Fehlerquelle, die gerade bei der Titration von Alkaloiden eine

¹⁾ Annal. de Chim. et Physique III. Ser. tome 19 (1847) S. 230; durch Arch. d. Pharm. 1847, S. 63 u. 311.

²⁾ Journal de Pharm. et Chim. 1860 tome 37, S. 5; durch Arch. d. Pharm. 1861, Bd. 156, S. 321.

³⁾ Die maßanalytische Bestimmung der Alkaloide, Arch. d. Pharm. 1900, S. 102, s. auch K i p p e n b e r g e r, Zeitschr. anal. Chemie 39, 201.

stete Quelle des Verdrusses und von Meinungsverschiedenheiten gewesen ist und noch ist, liegt in der Auswahl der richtigen Indikatoren. Während man gewöhnlich beim acidimetrischen bzw. alkalimetrischen Arbeiten mit Phenolphthalein, Lackmus und Methylorange auskommt, sind für die Titration der Alkaloide eine größere Zahl von Indikatoren in Gebrauch, von denen sich jedoch viele nicht oder nur unter gewissen Bedingungen eignen, andere wegen Fehlens besonderer vorteilhafter Eigenschaften entbehrlich sind. Das Deutsche Arzneibuch, V. Ausgabe, hat für die Titration von Alkaloiden an Indikatoren nur Jodeosin und Hämatoxylin aufgenommen. Von diesen stellt das letztere noch lange nicht das Ideal eines Indikators dar, und ist eigentlich nur in der Hand des geübten Analytikers und unter besonderen Vorsichtsmaßregeln zu gebrauchen. Dadurch erklärt sich auch die vielfache Suche nach einem Ersatz, den man ja neuerdings¹⁾ im Methylrot gefunden zu haben scheint. Es würde zu weit führen, an dieser Stelle auf die Indikatorfrage bei der Titration von Alkaloiden einzugehen, es sei hier nur auf die sehr instruktiven und von vielen praktischen Versuchen begleiteten Ausführungen von O. L i n d e und C. K i p p e n - b e r g e r in ihren bereits an anderer Stelle erwähnten Arbeiten über die maßanalytische Bestimmung der Alkaloide verwiesen²⁾. Daß bei der Titration die angewandten Extraktions- usw. Mittel wie Aether, Chloroform, Spiritus und Petroläther und auch das benutzte destillierte Wasser neutral sein müssen, ist selbstverständlich. Auch darf die zu titrierende Flüssigkeit nicht übermäßig verdünnt werden, um die Schärfe des Indikators nicht zu beeinträchtigen, welchem Umstande das Deutsche Arzneibuch V auch Rechnung trägt, indem es genaue Mengenverhältnisse vorschreibt und auch bei den Normallösungen nicht unter $\frac{1}{100}$ -n. heruntergeht. Mit Rücksicht auf den Indikator ist auch stets bei normaler Temperatur zu titrieren, ein Umstand, der allerdings bei Alkaloidtitrationen wohl immer von selbst zutrifft, aber doch nicht außer acht zu lassen ist, auch hat selbstverständlich die Einstellung der $\frac{1}{10}$ -N.- oder $\frac{1}{100}$ -N.-Lösungen mit dem gleichen Indikator und unter denselben Bedingungen zu erfolgen, wie nachher titriert wird. — Um richtige Ergebnisse zu erzielen, ist es auch unbedingt erforderlich, daß das Alkaloid vollständig im freien Zustande vorliegt und nicht schon teilweise zu Salz umgebildet ist. Dieser Fall kann eintreten, wenn in üblicher Weise Chloroform als Extraktions- oder Ausschüttelungsmittel angewendet wurde, da stärkere Basen aus Chloroform, besonders beim Erwärmen, Salzsäure abspalten können, die vom Alkaloid gebunden wird. Daß Chloroform als Lösungsmittel für Alkaloide nicht indifferent ist, erwähnt auch E. S c h m i d t³⁾, der bei Darstellung von Alkaloiden und bei

¹⁾ Pharm. Weekblad 1916. 53. 1661; durch Jahresber. d. Pharmaz. 1916.

²⁾ Die Empfindlichkeit verschiedener Indikatoren bei der Titration von Alkaloiden ist Gegenstand einer besonderen im Pharmazeutischen Institut zur Zeit in Ausführung begriffenen Arbeit.

H. B.

³⁾ Arch. d. Pharm. 1899. S. 625.

Bestimmungen in Extrakten und Drogen, wobei dieselben mit Chloroform ausgeschüttelt wurden, die Beobachtung gemacht hat, daß die Alkaloide nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Wasserbade mehr oder minder chloridhaltig und zum Teil auch chloroformhaltig waren. Schnelles Arbeiten unter Ausschaltung von Wärme und direktem Sonnenlicht ist daher bei Verwendung von Chloroform geboten. Lästig ist auch bei dem der alkalimetrischen Bestimmung vorhergehenden Isolierverfahren das öfters auftretende Emulgieren der Flüssigkeiten beim Ausschütteln, besonders bei solchen Drogen, die fettes Oel enthalten. Dasselbe wird beim Freimachen der Alkaloide mit Alkalilauge zum Teil verseift und beeinflußt die sich zuweilen ausscheidende Seife das Resultat. Beckurts⁴⁾ vermeidet diesen Uebelstand dadurch, daß er die Alkaloide mit Ammoniak in Freiheit setzt und mit Chloroform ausschüttelt. Gleichzeitig empfahl er auch, das ausgeschüttelte Alkaloid direkt in überschüssiger $\frac{1}{10}$ -N.-Salzsäure zu lösen und den Uberschuß an Säure mit $\frac{1}{100}$ -N.-Lauge zurückzutitrieren, wie das Deutsche Arzneibuch V auch heute arbeiten läßt. Später haben Schweißinger und Sarnow⁵⁾ ebenfalls Ammoniak vorgeschlagen, nur daß sie an Stelle von Chloroform Chloroformäther verwenden. Trotzdem läßt das Deutsche Arzneibuch V doch die Alkaloide wieder mit Natronlauge bzw. Soda oder einem Gemenge der beiden in Freiheit setzen, ohne die fetthaltigen Drogen vorher zu entfetten, um die Alkaloide dann mit Chloroform oder Chloroformäther auszuschütteln. Dem Lösungsmittel, das bei fett- und ölhaltigen Drogen auch diese Fette und Oele enthält, werden die Alkaloide mit Salzsäure (1 + 99) entzogen, die salzsaure Lösung wird dann alkalisch gemacht und wiederum mit Chloroform ausgeschüttelt, wobei die Alkaloide in dieses übergehen. Hieraus werden diese nun endgültig mit einem gemessenen Quantum $\frac{1}{10}$ -N.- oder $\frac{1}{100}$ -N.-Salzsäure ausgeschüttelt, das Chloroform noch verschiedentlich nachgewaschen und schließlich der Rest der nicht durch Alkaloid gebundenen Säure mit Jodeosin oder Hämatoxylin als Indikator zurücktitriert und daraus der Alkaloidgehalt berechnet. Kürzer arbeitet das Ammoniakverfahren nach Fromme⁶⁾, der nach Beckurts' Vorschläge (siehe oben) die Alkaloide nicht mit Natronlauge oder Soda, sondern mit Ammoniak freimacht und mit Chloroformäther ausschüttelt. Der letztere wird hierauf verdunstet und der Rückstand mit 2 ccm Chloroform aufgenommen. Dann setzt man 20 ccm Aether, 20 ccm Wasser, 5 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-Salzsäure und Jodeosin als Indikator hinzu und titriert mit $\frac{1}{10}$ -N.- oder $\frac{1}{100}$ -N.-Lauge in der üblichen Weise zurück. Voraussetzung hierbei ist natürlich, daß das zur Anwendung gelangende Ammoniak kein Pyridin enthält, das sonst als Alkaloid mittitriert würde. Daß man das Ammoniak als Mittel zum Freimachen der Alkaloide nicht ins Deutsche Arzneibuch übernommen hat, mag wohl in dem Um-

⁴⁾ Pharm. Zentralhalle 1887, 255 u. 505.

⁵⁾ Pharm. Zentralhalle 1890, 52.

⁶⁾ Caesar & Loretz, Halle a. d. S., Geschäftsbericht 1906, S. LVIII ff. u. 1907, S. LVII ff.

stand zu suchen sein, daß nach E k r o o s ¹⁾ und anderen Ammoniak und flüchtige Ammoniakderivate teilweise, wenn auch nur in geringem Maße, in Aether übergehen können. Diese Ansicht ist später jedoch von anderer Seite bestritten und auch der Nachweis für deren Unhaltbarkeit erbracht worden²⁾. Daher befinden sich, besonders in den Reihen der Praktiker, viele Anhänger des Ammoniakverfahrens, da es, wie schon erwähnt, kürzer und schneller zu arbeiten gestattet, ohne an Genauigkeit dem Arzneibuchverfahren nachzustehen.

Ob man nun Natronlauge oder Sodalösung oder Ammoniak zum Freimachen der Alkaloide anwendet, ist naturgemäß auch von der Art des Alkaloides abhängig. Für die zum Teil flüchtigen Granatwurzalkaloide ist z. B. Ammoniak nicht angängig, während auf der anderen Seite Natronlauge oder Sodalösung z. B. bei den Brechwurzelalkaloiden ungenaue Resultate ergeben, da sie von dem Alkali teilweise hartnäckig festgehalten werden und der Extraktion entgehen. Für hochprozentige Chinarinden liegt der Fall ähnlich; hier müssen, um genaue Resultate zu erhalten bezüglich des Gesamtgehaltes an Alkaloiden, die in der Rinde enthaltenen Alkaloidsalze erst durch eine Mineralsäure umgesetzt werden, um daraus erst die Alkaloide mit Natronlauge in Freiheit zu setzen. Es sei diese kleine Abschweifung bzw. das kurze Eingehen auf die verschiedene Art des Ausziehens der Drogen usw., die Aufgabe einer besonderen Arbeit bleiben muß, gestattet, da diese doch nun einmal für die alkalimetrische bzw. überhaupt für die quantitative Bestimmung der Alkaloide von Wichtigkeit ist.

Nun gibt es aber doch noch eine Reihe von Alkaloiden, die sich alkalimetrisch nicht bestimmen lassen. Bei sehr schwachen Basen, deren Salze in wässriger Lösung hydrolytisch gespalten sind, als da sind Coffein, Theobromin, Narcein, Narcotin, Papaverin, Corydalis-, Chelidoniumbasen, Hydrastin, Mutterkornalkaloide, versagt diese Methode, weshalb z. B. auch das Deutsche Arzneibuch Hydrastin gewichtsanalytisch bestimmen läßt. In allen Fällen aber, wo die Natur des Alkaloides eine alkalimetrische Bestimmung zuläßt, hat sich diese als außerordentlich praktisch erwiesen, da es mit derselben möglich ist, den Gehalt an wirklichem Alkaloid in einfacher Weise und mit wenig Apparaten kurz und schnell durchzuführen. Es sei hier nachdrücklich auf den Ausdruck „wirkliches“ Alkaloid Wert gelegt, da, wie in dieser Arbeit weiterhin nachgewiesen wird, die später folgenden Methoden an dem Nachteile krankten, daß durch das Fällungsreagens auch Stoffe nicht-alkaloidischer Natur zur Fällung gebracht werden, aber als Alkaloide mitberechnet werden. Etwaige flüchtige Substanzen, wie Methylamin, Trimethylamin usw., welche, sei es als Zersetzungsprodukte der Alkaloide, sei es als natürliche Bestandteile in den Pflanzenteilen, bei der alkalimetrischen Methode spurenweise in den Chloroformäther übergehen könnten (vgl. auch das S. 270 bezüglich des

¹⁾ O. L i n d e, Alkaloidbestimmungsmethoden; Arch. d. Pharm. 1899, S. 402.

²⁾ F r o m m e, Geschäftsbericht von Caesar & Loretz, Halle a. S. 1904, S. XXVII. und 1905, S. XIII.

Ammoniakverfahrens Gesagte), verflüchtigen sich, da vor der Weiterverarbeitung des Chloroformätherauszuges zwei Drittel desselben verdunstet werden. Dem wenn auch kaum wahrscheinlichen, aber doch im Bereich der Möglichkeit liegenden Falle, daß ein alkaloidfreies Präparat oder alkaloidarmes Präparat — eine rohe Droge kommt wohl kaum in Betracht — mit Stoffen basischer Natur präpariert wird, um den Alkaloidgehalt vorzutäuschen, ist durch eine Identitätsreaktion zu begegnen, eine Forderung, die Beckurts¹⁾ bereits vor Jahren erhoben hatte. Das Deutsche Arzneibuch hat denn auch die alkalimetrische Methode (mit Ausnahme der Bestimmung des Hydrastins) mit einigen, den einzelnen Alkaloiden entsprechenden Modifikationen vorgeschrieben als das sogenannte C. C. Keller'sche Verfahren, benannt nach C. C. Keller²⁾, der diese Arbeitsweise ausgearbeitet hatte, und zwar zunächst als gewichtsanalytisches Verfahren. Trotzdem können auch hier, wie bereits mehrfach erwähnt, Schwierigkeiten auftreten, die kaum zu vermeiden sind und auch die Ursache mancher Meinungsverschiedenheit sind. Nicht der letzte Einwand gegen die Methode ist auch der, daß in der Praxis, besonders in den Apotheken, die einzelnen Alkaloidbestimmungen zeitlich weit auseinanderliegen und die erforderlichen Normallösungen in der Zwischenzeit ihren Titer geändert haben können und jedenfalls immer eine zeitraubende Nachprüfung derselben erforderlich ist. Nichtsdestoweniger muß gesagt werden, daß die alkalimetrische Bestimmung der Alkaloide sich vor allen anderen Methoden der weitaus größten Beliebtheit erfreut.

Im Anschluß hieran sollen noch einige Verfahren erwähnt werden, nach denen die Alkaloide indirekt alkalimetrisch bestimmt werden. So hat Elias Eløve³⁾, um die Indikatorschwierigkeiten zu umgehen, die in der üblichen Weise isolierten Alkaloide in Salzsäure gelöst und die Lösung auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht. Dieses Abdampfen wiederholte er noch zweimal mit je 5 ccm Alkohol; dann wurden die Chloride mit Wasser aufgenommen und die Lösung mit $\frac{1}{10}$ -N.-Kalilauge und Phenolphthalein als Indikator titriert. Fielen hierbei die Alkaloide aus, dann wurde filtriert und im Filtrat nach dem Ansäuern mit Salpetersäure die Salzsäure nach Volhard titriert. Aus der Menge der nach der einen oder anderen Weise ermittelten Salzsäure wurden dann indirekt die entsprechenden Alkaloidmengen berechnet.

Ähnlich arbeiteten G. D. Beal und St. E. Brady⁴⁾, die das im Laufe des Extraktionsverfahrens im Aether gelöste fettfreie Alkaloid mit trockenem Salzsäuregas oder auch wässriger Salzsäure behandelten und es dadurch in ätherunlösliches Hydro-

¹⁾ Apoth.-Ztg. 1891, S. 79.

²⁾ Schweizerische Wochenschrift für Chemie u. Pharmazie 1894, S. 44.

³⁾ Journ. amer. chem. soz. 1910, 32, 132—139. D. C. Div. of Chem. U. S. Public Health and Marine Hospital Service, Hygienic. Lab.; durch Chem. Zentralblatt 1910, 771.

⁴⁾ Journ. of Ind. and Eng. Chem. 1916, 1848; durch Zeitschr. f. angew. Chemie 1916, 29, II, 251.

chlorid überführten. Der Aether bzw. Aether + wässrige Salzsäure wurden dann zur Trockne verdampft, das Salz gewogen, darauf in Wasser gelöst und die Salzsäure mit einer Alkalilösung von bestimmtem Gehalte unter Verwendung von Phenolphthalein als Indikator titriert und daraus wiederum indirekt das Alkaloid berechnet. Nach beiden Methoden sind brauchbare Resultate erzielt worden, was auch wohl zu erwarten war, doch sind sie zu kompliziert und für die Praxis zu umständlich und daher wohl nur in Ausnahmefällen anzuwenden.

Der Vollständigkeit halber sei auch noch das Verfahren von Vitali¹⁾ hier angeführt. Er führte die isolierten Alkaloide in Chloride oder Sulfate über und versetzte dann eine gewogene Menge des Salzes mit Silbernitrat oder Bleinitrat. Das sich ausscheidende Chlorsilber bzw. Bleisulfat wurde abfiltriert, in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff behandelt, wodurch die Metalle als Sulfide gefällt wurden und die dem ursprünglichen Alkaloid entsprechende Menge Salz- bzw. Schwefelsäure frei wurde, die nun mit einer Normal- oder $\frac{1}{10}$ -N.-Lauge titriert und aus dem Verbrauch an Lauge das Alkaloid berechnet wurde.

Das Verfahren besitzt aber nur theoretisches Interesse.

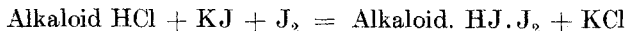
2. Jodometrische Verfahren.

Obschon die titrimetrische Bestimmung der Alkaloide durch Ermittlung der zur Neutralsalzbildung derselben nötigen Säuremenge seither sich als die beste und zuverlässigste erwiesen hat, hat man bis in die neueste Zeit hinein andere, bisher mit weniger gutem Erfolge angewandte Verfahren zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide zu verbessern gesucht, um mit denselben brauchbare Resultate zu erhalten. Schon lange gehört zu den schärfsten qualitativen Reagentien auf Alkaloide das Jodjodkalium (Wagner's Reagens), welches mit der Mehrzahl der Alkaloide bzw. Alkaloidsalze Niederschläge gibt. Es ist besonders bei der mikrochemischen Pflanzenanalyse sehr beliebt, da es selbst bei sehr geringen Mengen Alkaloid noch deutliche Fällungen gibt. Es lag daher nahe, diese Eigenschaft des genannten Reagenses auf die quantitative Bestimmung der Alkaloide zu übertragen und darauf ein Verfahren zur quantitativen Alkaloidbestimmung zu gründen. Als erster hat Rudolf Wagner²⁾ im Jahre 1861 eine derartige Methode eingeführt, die darauf beruht, daß Alkaloide in saurer Lösung mit Jod unlösliche Verbindungen eingehen. Als Fällungsmittel benutzte er eine $\frac{1}{10}$ -N.-Jodjodkaliumlösung, die er im Ueberschuß zu der Alkaloidlösung hinzufügte, um dann den unverbraucht gebliebenen Rest an Jod in einem Teile des Filtrates mit $\frac{1}{10}$ -N.-Natriumthiosulfat zurückzutitrieren. Diese Methode sieht für den ersten Augenblick bestechend aus, leider stellte sich aber heraus, daß die Voraussetzung, auf der Wagner fußte, daß die Alkaloidjodniederschläge konstant zusammengesetzt seien, irrig war. Wie spätere Beob-

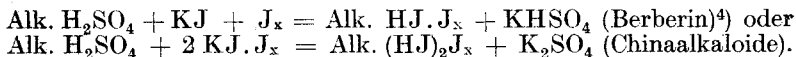
¹⁾ L'orosi 1893, No. 6; durch Pharm. Zeitg. 1893, S. 321.

²⁾ Dingler's Journal Bd. 161, 40.

achtungen¹⁾ zeigten, ließ sich die allgemein aufgestellte Formel hierfür



nicht halten, sondern je nach den Versuchsbedingungen — verschiedene Konzentration der Alkaloidsalzlösung bzw. des Reagenses, Zufügen der Jodlösung zur Alkaloidsalzlösung oder umgekehrt, wechselnder Gehalt an Jodkalium, Zusatz von mehr oder weniger Säure zum Reaktionsgemisch usw. — resultierten Produkte von außerordentlich schwankender Zusammensetzung, eine sichere Formel für die mit dem Reagens erzeugten Niederschläge war nicht aufzustellen. Auch war die Tatsache nicht außer acht zu lassen, daß das Jod auch mit Aminen, Cholin, Glykosiden, Proteinsubstanzen usw. Fällungen gibt, Substanzen, die die nach den bekannten Verfahren aus Pflanzenteilen oder pharmazeutischen Präparaten isolierten Alkaloide vielfach begleiten, wie man aus der Färbung der Alkaloide erkennen kann, oder auch daran, daß sich dieselben oft nicht klar oder nicht völlig in verdünnten Säuren lösen. Die als Alkaloidperjodide oder auch -superjodide bezeichneten Niederschläge sind in großer Zahl hergestellt und analysiert worden, so wurden beispielsweise Atropinperjodide mit bis zu 9 Jodatomen gefunden²⁾. Ein weiterer Uebelstand, der der Methode anhaftete und deren allgemeine Verwendung ausschloß, war der, daß Jodjodkaliumlösung mit gewissen Alkaloiden (z. B. Corydalisalkaloiden)³⁾ keine oder auch nur eine unvollständige (z. B. Conicin) Fällung hervorrief, oder auch, daß sich die entstandenen Niederschläge unter gewissen Bedingungen nur schwer absetzten, dann aber auch ganz besonders, daß sich einzelne Alkaloidperjodide im Ueberschuß des Fällungsmittels wieder lösen oder sich in Berührung mit Wasser zersetzten, wie überhaupt in diesen Niederschlägen ein Teil des Jods nur ganz schwach mit dem Alkaloid verbunden ist und sich schon durch schweflige Säure, Natriumthiosulfat oder Zinnchlorid entziehen läßt. Des Interesses wegen, wenn auch dieser Vorgang hier ohne Bedeutung ist, sei noch darauf hingewiesen, daß Alkaloide, welche mit zwei oder gar drei Verbindungsgewichten Säure Salze zu bilden vermögen, ungleich reagieren und aus dem Jodkalium des Wagner'schen Reagenses bald ein, bald mehr Äquivalentgewichte Jodwasserstoffsäure aufnehmen, beispielsweise nach folgenden Formeln:



Um nun trotz allem die Methode brauchbar und allgemein zu gestalten, sind die verschiedensten Abänderungen versucht

¹⁾ Gordin u. Prescott, Amer. Journ. of Pharm. 1898, 6, und 1899, 10 u. 11, ferner F. Shaw, Chemical News 1895, sowie H. Tardivi l'Union pharm. 1903, 234 usw.

²⁾ Gordin u. Prescott, Americ. Journ. of Pharm. 1898, 6.

³⁾ F. Adermann, Inaug.-Dissertation, Dorpat 1890; durch Jahresb. d. Pharmaz. 1890, 80.

⁴⁾ Gordin, Arch. d. Pharm. Bd. 239, S. 638 (1901).

worden, so Erhöhung des Jodkaliumzusatzes, Ersatz des Jodkaliums durch Bromkalium bzw. Jodbaryum bzw. einer Lösung von Jodsilber in Jodkalium¹⁾, doch wurde auch dadurch eine Verbesserung nicht erreicht. Schließlich ist man letzten Endes dazu gekommen, erst einmal konstante Versuchsbedingungen aufzustellen und dann für jedes einzelne Alkaloid auf experimentellem Wege zu ermitteln, wieviel Gramm Alkaloid einem Kubikzentimeter $\frac{1}{10}$ -N.-Jodjodkaliumlösung entspricht. Auf Grund dieser Unterlagen sind dann mehr oder weniger zuverlässige Tabellen aufgestellt worden, so entspricht z. B. 1 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-Jodlösung = 0,00361 g Atropin oder 0,00948 g Morphin usw. Nach dem darauf aufgebauten Verfahren²⁾ läßt man die isolierte Alkaloidsalzlösung langsam und unter Umschwenken zu 20–30 ccm Normal-Jodlösung von bekanntem Gehalt und 1–2 ccm verdünnter Salzsäure, die sich in einem 100-ccm-Kölbchen befinden, zufließen, füllt bis zur Marke auf, schüttelt gut um, bis die Bildung des Perjodids sich vollzogen hat, filtriert von der überstehenden klaren Flüssigkeit einen aliquoten Teil ab und bestimmt darin mit Normal-Natriumthiosulfat den noch vorhandenen Jodgehalt. Aus der Differenz und dem entsprechenden Tabellenfaktor läßt sich dann der Alkaloidgehalt berechnen. Die mit einer Anzahl Alkaloide angestellten Versuche ergaben befriedigende Resultate, mit Ausnahme der Ipecacuanhaalkaloide, bei denen die Werte stets zu niedrig gefunden wurden. Allgemeine und praktische Anwendung hat diese Methode, die infolge der Korrekturtabellen auch auf Wissenschaftlichkeit keinen besonderen Anspruch erheben darf, und die auch von den Verfassern³⁾ wieder verlassen wurde, nicht gefunden, wohl aus dem Grunde heraus, daß sie gegenüber der alkalimetrischen Methode eben doch zu umständlich und problematisch war.

Zwei weiterer Arbeitsmethoden soll hier noch gedacht werden, die beide aus den pflanzlichen Auszügen die Alkaloide durch Jodjodkalium fällen lassen. Das erste dieser Verfahren basiert auf der Beobachtung, daß der mit Jodjodkalium erhaltene Niederschlag sich als in Aceton löslich erwies⁴⁾. Die in Aceton gelösten Alkaloidsuperjodidniederschläge wurden mit wässriger Kalilauge versetzt, die das lose gebundene Jod in Kaliumjodid bzw. Kaliumjodat umwandelte während das jodwasserstoffsäure Alkaloid als solches bestehen blieb und daraus durch Zusatz einer Mineralsäure eine wässrige saure Lösung der Alkaloide erzielt wurde. Nach dem Abdampfen des Acetons und Bindung des aus Kaliumjodid und Kaliumjodat nach bekannter Formel etwa entstandenen freien Jods durch Natriumthiosulfat wurde das Alkaloid durch Alkalilauge in Freiheit gesetzt und durch ein geeignetes Extraktionsmittel ausgeschüttelt. Der gewollte Zweck der Reinigung der

¹⁾ Kippenberger, Alkaloidbestimmung mittels titrierter Jodlösung, Zeitschr. f. anal. Chemie 1896, Heft 4 u. 5.

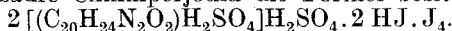
²⁾ Ueber Extraktion und Bestimmung von Alkaloiden von Gordin u. Prescott, Americ. Journ. of Pharmac. 1899, 14.

³⁾ Pharm. Reviews 1899, 6.

⁴⁾ Kippenberger, Ztschr. analyt. Chemie XXXV, S. 407.

Alkaloide auf diesem Wege erwies sich aber als illusorisch¹⁾, da die durch das Jodjodkalium mitgefällten anderen Stoffe (Proteinsubstanzen usw.) sich im Aceton gleichfalls wieder mitauflösten. Arbeitete man, um diese Ausfällung der Proteinsubstanzen zu umgehen, in neutraler Lösung, dann trat z. B. bei Alkaloidbestimmungen in Extractum Hyoscyami oder Extractum Belladonnae überhaupt keine Fällung ein, oder wiederum, z. B. bei Extractum Strychni war der Niederschlag voluminös und nicht zu filtrieren. Das Verfahren war teilweise ungangbar, teilweise erwies es sich auch als ein Arbeiten im Kreise herum, wobei auch infolge der vielen Operationen Verluste unvermeidlich waren und schließlich doch das Alkaloid daraus nach der einen der anderen Methoden bestimmt wurde, wozu man unter Ausschaltung des Acetons und damit auch der genannten Fehlerquellen schneller und sicherer zum Ziele gelangen konnte. Das Verfahren behielt daher nur theoretisches Interesse.

Das zweite der vorhin erwähnten Verfahren²⁾ ging von der Erwägung aus, daß der Perjodidniederschlag, möge er zusammengesetzt sein wie er wolle, doch stets, falls er in saurer, wässriger Lösung durch Jodjodkalium gefällt wird, auf jedes Molekül Alkaloid eine äquivalente Menge Säure gebunden enthält. Wird nun in der isolierten Alkaloidlösung das Alkaloid in überschüssiger Normalsäure gelöst, daraus das Alkaloid durch Jodjodkaliumlösung gefällt, der Niederschlag abfiltriert und im Filtrat nach Entfärben mit Natriumthiosulfat der Rest an Normalsäure mit Phenolphthalein als Indikator zurücktitriert, so läßt sich daraus der Gehalt an Alkaloid berechnen. Diese Methode erscheint der Alkalimetrie gegenüber als Umweg, da man hierdurch direkte Rücktitration der beim Lösen des isolierten Alkaloides angewandten überschüssigen Normalsäure schneller zum Ziele gelangt (noch schneller eventuell durch acidimetrische Bestimmung des isolierten Alkaloids), wodurch auch überflüssige Fehlerquellen ausgeschaltet werden. Die in Lösungsmitteln bzw. Extraktionsmitteln (Chloroform, Aether) eventuell gelösten nichtalkaloidischen Substanzen, deren Einfluß man durch das obige Verfahren beseitigen will, stören beim Titrieren mit $\frac{1}{100}$ -N.-Lauge nicht sonderlich, so daß es nicht nötig ist, dieselben zu entfernen. Auch dieses Verfahren ist wieder verlassen worden. Als hierher gehörig sei noch ein Chininbestimmungsverfahren mit Hilfe von Jørgensen's Reagens aufgeführt, wodurch das Chinin als sogenanntes Herapathit gefällt wird. Jørgensen's Reagens besteht aus einer weingeistigen Lösung von 10 g 10%iger Schwefelsäure, 10 g 10%iger Jodwasserstoffsäure und 1,96 g Jod ad 250 ccm, während das saure Chininperjodid die Formel besitzt:



Wie der Verfasser³⁾ selbst sagt, haben die gefundenen Ergebnisse nur approximativen Wert.

¹⁾ Beckurts u. Frerichs, Apoth.-Ztg. 1896, S. 916: Zur quantitativen Bestimmung von Alkaloiden in pharmazeutischen Extrakten.

²⁾ Gordin, Ber. d. Deutsch. Chem. Gesellsch. 1899, 2871.

³⁾ Christensen, Archiv f. Pharm. Chem. 1907, 17.

Ueberblickt man nun die Versuche, die quantitative Bestimmung der Alkaloide mit Jodjodkaliumlösung zu einer befriedigenden Lösung zu bringen, so ergibt sich, daß dieselben zu einem brauchbaren, in der Praxis sich bewährenden Ergebnis bisher nicht geführt haben. Jodjodkalium ist wohl qualitativ für den Nachweis von Alkaloiden ausgezeichnet zu verwenden, für die quantitative Analyse ist dasselbe vorläufig unbrauchbar, wie das Beckurts¹⁾ bereits 1894 auf der 25. Hauptversammlung des Deutschen Apotheker-Vereins ausgesprochen hatte.

Zu den Alkaloidbestimmungsmethoden, die gleichfalls unter das Kapitel „Jodometrische Bestimmung der Alkaloide“ fallen, sind die Versuche der maßanalytischen Bestimmung des Morphins zu zählen, die auf der Tatsache beruhen, daß Morphin reduzierend wirkt und demzufolge aus Jodsäure Jod in Freiheit setzt. Aus der Menge des abgeschiedenen Jods läßt sich dann die Menge des vorhandenen Morphins bestimmen. Stein²⁾ benutzte bereits 1869 diese Eigenschaft, indem er aus der mehr oder minder intensiven Violettfärbung des Chloroforms durch das ausgeschiedene Jod auf den Morphingehalt schloß. In gleicher Weise ermittelten L. Georges und Gascard³⁾ den Morphingehalt auf kolorimetrischem Wege aus der auf Zusatz von Jodsäure entstehenden Gelbfärbung einer Morphinsalzlösung. Nach Reichard⁴⁾ geht die Reaktion so vor sich, daß 3 Moleküle Morphin bei Gegenwart von Schwefelsäure oder Salzsäure 1 Molekül Kaliumjodat reduzieren, indem sich 2 H-Atome des Morphins mit einem O-Atom des Kaliumjodats zu Wasser verbinden. Es entspricht also ein Atom Jod = 3 Molekülen Morphin bzw. 1 Jod = 3 Morphinhydrochlorid bzw. 2 Jod = 3 Morphinsulfat. Er läßt das Morphin in saurer Lösung auf das Kaliumjodat einwirken und schüttelt das ausgeschiedene Jod mit Chloroform aus, verdunstet dann das Chloroform unter Zugabe von etwas wässriger Kaliumjodidlösung und titriert das Jod in alkalischer Lösung mit arseniger $\frac{1}{10}$ -N.-Säure unter Anwendung von Stärkelösung als Indikator. Warum der Verfasser das Jod nicht einfach, nachdem es nun einmal doch ausgeschüttelt ist, mit Natriumthiosulfat titriert, ist nicht recht ersichtlich. Schwefelkohlenstoff als Ausschüttelungsflüssigkeit ist zu vermeiden, da bei der folgenden Titration in alkalischer Lösung die Gefahr der Bildung sulfokohlensaurer Salze gegeben ist, andererseits ist auch Aether auszuschließen, da derselbe einmal Jod nur wenig löst, andererseits derselbe selbst in Wasser teilweise löslich ist, so daß sich das Jod nicht vollkommen ausschütteln läßt. Eine direkte Titration des Jods in der Reaktionsflüssigkeit in der Form, wie es ausgeschieden ist, ist nicht angängig, da in saurer Lösung naturgemäß auch die im Ueberschuß vorhandene Jodsäure gleichfalls mit der arsenigen Säure reagiert unter Bildung von Arsensäure und Reduktion des Kaliumjodats zu Kaliumjodid. An diesem

¹⁾ Festschrift des Deutschen Apotheker-Vereins zur 25. Hauptversammlung S. 168.

²⁾ Polytechn. Zentralblatt 1869, 1251.

³⁾ Journal de Pharm. et Chim. 1906, XXIII, No. 11.

⁴⁾ Chem.-Ztg. 1901, S. 328.

Umstände scheitert auch die direkte Titration mit $\frac{1}{10}$ -N.-Natriumthiosulfat, da dies ebenfalls in saurer Lösung mit Kaliumjodat reagiert nach der Formel $6\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_3 + 3\text{HJO}_3 = 3\text{H}_2\text{S}_4\text{O}_6 + \text{HJ} + 3\text{H}_2\text{O}$ und eine scharf eintretende Endreaktion des durch Morphin in Freiheit gesetzten Jods mit Natriumthiosulfat in saurer Lösung angesichts der wenig beständigen Jodsäure nicht zu erzielen ist: nach einiger Zeit tritt immer wieder Gelb- bzw. Blaufärbung auf²⁾. Eine vorherige Neutralisation mit Natriumbikarbonat oder Natriumphosphat (vgl. Beckurts, Methoden der Maßanalyse) würde aber auch nur auf Kosten der Einfachheit und Genauigkeit der Bestimmung gehen.

Zu berücksichtigen sind hier auch die bei der quantitativen Bestimmung der Alkaloide mit Jodjodkalium bereits besprochenen Mängel, insofern, als das Jod mit dem Morphin Verbindungen einzugehen scheint³⁾. Auch Reichard⁴⁾ und N. A. Orlov⁵⁾ erklären es als wahrscheinlich, daß das ausgeschiedene Jod mit Morphin oder dessen Oxydationsprodukten sich verbindet. Es gelangt daher möglicherweise nur ein Teil des ausgeschiedenen Jods zur maßanalytischen Bestimmung. Unter verschiedenen Bedingungen ist dieses Additions- oder Substitutionsprodukt auch wohl verschieden zusammengesetzt, da N. A. Orlov (a. a. O.) beim Titrieren des aus Jodsäure mit Morphin ausgeschiedenen Jods mit Natriumthiosulfat in kalter Lösung fast das Doppelte brauchte als in heißer Lösung. (Sollte sich dies nicht zwangloser durch das „Wegkochen“ des Jods beim Erhitzen erklären lassen?) Daß die Verhältnisse bei der Oxydation des Morphins noch nicht genügend geklärt sind, erhellt auch daraus, daß dem Oxydationsvorgang die verschiedenste Formulierung gegeben wird, wonach bald ein, bald mehrere Moleküle Morphin mit der gleichen Menge des Oxydationsmittels reagieren⁶⁾ bzw. bei Annahme von Bildung von Oxydimorphin auch dieses noch weiter Jodsäure reduziert⁷⁾. Gadam er hebt in seinem bereits angeführten Lehrbuch der chemischen Toxikologie bei der Besprechung der quantitativen Bestimmungsmethoden des Morphins hervor (S. 554), daß die auf Reduktion von Jodsäure basierende Methode sich keiner allgemeinen Anerkennung erfreut. Gegen die praktische Anwendung der Methode spricht auch der Umstand, daß auch andere im Opium enthaltene Stoffe (Eiweißstoffe, Mekonsäure usw.), die bei der Isolation des Morphins begleiten können, gleichfalls reduzierend oder Jodverbrauch bedingend, wirken können und einen anderen als den tatsächlichen Morphingehalt vortäuschen; dann ist auch daran zu denken, daß das Opium zahlreichen Verfälschungen ausgesetzt ist und die Arznei-

¹⁾ Beckurts, Methoden der Maßanalyse. 1909, S. 257.

²⁾ Holdermann, Pharm. Zentralhalle 1889, S. 579.

³⁾ Schmidt, Lehrbuch der pharmaz. Chemie 1896, S. 1372.

⁴⁾ Chem.-Ztg. 1901, S. 328.

⁵⁾ Rep., Chem.-Ztg. 1902, S. 84.

⁶⁾ Reichard, Chem.-Ztg. 1900, 1061. Brockmann u. Polstorff, Ber. der Deutsch. Chem. Gesellsch. Bd. 13, 86, Merck's Jahresbericht 1901, 25.

⁷⁾ Gadam er, Lehrbuch der chemischen Toxikologie S. 556.

bücher andererseits einen bestimmten Morphingehalt vorschreiben, der aus höherwertigem Opium durch Zusatz indifferenten Stoffe auf den vorgeschriebenen Gehalt gebracht werden kann. Wird zur Einstellung des Opiums, wie im österreichischen Arzneibuch, 8. Ausgabe, z. B. vorgesehen ist, Milchsücker verwandt, so verbietet sich die Morphinbestimmung mit Jodsäure ganz von selbst, da Milchsücker gleichfalls reduzierend wirkt. Eine indirekte Bestimmungsmethode aber, wie sie hier vorliegt, im Verein mit obiger Einstellungsvorschrift würde direkt zu Fälschungen des Opiums verleiten angesichts des hohen Preises und der leichten Fälschungsmöglichkeit. Die Methode mit den ihr anhaftenden Mängeln ist daher gegenüber den verbesserten alkalimetrischen Bestimmungsmethoden des Morphins zu verwerfen, aus welchem Grunde sie wohl auch bei zwei zusammenstellenden Arbeiten über Morphinbestimmungen¹⁾ bzw. einer Monographie der quantitativen Alkaloidbestimmungsmethoden²⁾ gar nicht erwähnt ist. Angeführt möge hier noch der Vollständigkeit halber ein Verfahren zur Bestimmung des Morphins werden, bei dessen Ausführung aber Morphin chemisch rein vorliegen muß, was wohl in den seltensten Fällen vorkommen dürfte. Hiernach wird aus einer genau gewogenen Menge reinen Kaliumdichromates mit Salzsäure in einer Kohlensäureatmosphäre Chlor entwickelt, das auf das reine Morphin einwirkt unter Bildung von Salzsäure, bis sämtlicher Wasserstoff des Morphins verbraucht ist, der Rest des Chlors macht dann aus einer vorgelegten Jodkaliumlösung Jod frei. Aus der Differenz zwischen dem aus einem blinden Versuch mit der gleichen Menge Kaliumdichromat erhaltenen bzw. berechneten Chlor und dem nachher bei der Morphinbestimmung in Freiheit gesetzten Jod läßt sich dann das vorhandene Morphin berechnen³⁾. Das Verfahren ist wohl möglich, aber überflüssig; denn wenn man das Morphin erst so weit hat, daß es rein ist, kann man es einfach zur direkten Wägung bringen und braucht diesen umständlichen Bestimmungsgang nicht.

3. Jodometrische Säuretitrierung.

Eine anders geartete Methode der Alkaloidbestimmung ist die jodometrische Säuretitrierung. Diese Methode empfiehlt sich besonders dann⁴⁾, wenn die Alkaloide in mehr oder weniger gefärbtem Zustande isoliert worden sind, so daß die Erkennung des Farbumschlags des Indikators beim Titrieren des Alkaloides auf alkalimetrischem bzw. acidimetrischem Wege auf Schwierigkeiten stößt. Schon der Altmeister der Maßanalyse, Mohr, wies auf die praktische Anwendung der Methode hin und Kjeldahl benutzte sie bei seinen Stickstoffbestimmungen zur Rücktitration der zur Bindung des Ammoniaks vorgelegten Schwefelsäure. Die Methode beruht auf der Umsetzung von Kaliumjodat und Kaliumjodid. Wirkt auf eine neutrale Lösung dieser Salze Säure ein, so

¹⁾ Franke, Apoth.-Ztg. 1908, 309.

²⁾ Rammstedt, Apoth.-Ztg. 1907, 1067.

³⁾ Holdermann, Pharm. Zentralhalle 1889, S. 579.

⁴⁾ Beckurts, Festschrift des Deutschen Apotheker-Vereins zur 25. Hauptversammlung, S. 191.

wird Jod in Freiheit gesetzt und zwar eine der Säure äquivalente Menge, nach der Formel $\text{KJO}_3 + 5\text{KJ} + 3\text{H}_2\text{SO}_4 = 3\text{K}_2\text{SO}_4 + 3\text{H}_2\text{O} + \text{J}_6$. Für schwache Säuren ist die Reaktion nicht anwendbar, da dann die Umsetzung nicht quantitativ verläuft, auf der anderen Seite ist aber auch schon die Kohlensäure der Luft imstande, aus dem Jodid-Jodatgemisch Jod zu entbinden, so daß deren Einwirkung möglichst auszuschalten ist. Sonst ist aber im allgemeinen die Methode recht zuverlässig. Mit Beziehung auf das oben Gesagte läßt sich speziell zur Bestimmung der Alkaloide nur die Schwefelsäure gebrauchen, da nur diese die Alkaloide völlig zu binden und die Reaktion vollständig zu machen vermag. Salze von schwächeren Säuren, die mit der Schwefelsäure reagieren könnten, sind daher vorher zu entfernen. A. Christensen¹⁾ hat in einer sehr beachtenswerten Arbeit mit dieser Methode eine ganze Anzahl Alkaloide (China-, Opium-, Strychnosalkaloide u. a. m.) ihrer Menge nach bestimmt und beachtenswerte Ergebnisse erzielt. Er arbeitete in der Weise, daß das Alkaloid genau gewogen und in einer bestimmten Menge $\frac{1}{10}$ -N.-Schwefelsäure unter Zugabe von Weingeist gelöst wurde. Hierzu wurde dann eine Lösung von jodsaurem Kalium und Jodkalium hinzugesetzt, worauf Jod in Freiheit gesetzt wurde, und zwar soviel, als dem Quantum $\frac{1}{10}$ -N.-Schwefelsäure entsprach, das nicht zur Bindung des Alkaloides als Alkaloidsulfat benötigt worden war. Mag nun das Jod frei sein, mag es als Perjodid mehr oder weniger lose an das Alkaloid gebunden sein, in der weingeistigen Lösung wird es jedenfalls nicht gefällt und läßt sich bequem mit Natriumthiosulfat bis zum Verschwinden der durch das Jod bedingten Gelbfärbung titrieren. Der Uebergang von Gelb zu Farblos trat stets mit genügender Schärfe ein, so daß es in der Regel möglich war, mit der Genauigkeit von 1–2 Tropfen $\frac{1}{10}$ -N.-Natriumthiosulfatlösung zu titrieren, welchem Umstande hier besondere Wichtigkeit beizumessen ist, als die Molekulargewichte der Alkaloide sehr hohe sind und eine geringe Abweichung schon einen großen Fehler verursachen kann. Die Methode läßt sich bei fast allen Alkaloiden anwenden, Ausnahmen wurden bisher bei Pilocarpin und Narcotin festgestellt, wo es aber durch Abänderung der Versuchsbedingungen gleichfalls gelang, brauchbare Resultate zu erzielen. Dagegen versagte die Methode bei der Bestimmung von Coffein und Theobromin, welche aber als Alkaloide nicht anzusehen sind. Näheres siehe aus der folgenden Zusammenstellung der von Christensen geprüften Alkaloide.

- a) China-Alkaloide.
 - α) 2 g Chinin
 - β) 2 g Chinidin
 - γ) 2 g Cinchonin
 - δ) 2 g Cinchonidin

wurden in je 150 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-Schwefelsäure gelöst und mit Wasser auf 200 ccm aufgefüllt. Davon wurden wieder je 10 bzw. 20 bzw. 40 ccm mit Wasser auf 50 ccm aufgefüllt und 50 ccm Weingeist hinzugegeben, dann mit Jodkaliumlösung (1 : 15) und Kalium-

¹⁾ Chem.-Zeitg. 1890, S. 1346.

jodatlösung (1 : 25) versetzt und mit Natriumthiosulfat titriert. Es wurden rund 100% der Alkaloide wiedergefunden.

Die Titration in saurer wässriger Lösung (ohne Weingeist) erfordert einen Ueberschuß von Natriumthiosulfat, um den gebildeten Perjodidniederschlag in Lösung zu bringen, der allerdings bei vorsichtigem Arbeiten — sofortiges Titrieren des Perjodids unter Schütteln — nur unbedeutend ist. Der Ueberschuß läßt sich mit $\frac{1}{10}$ -N.-Jodlösung bzw., was hier beim Vorhandensein von Kaliumjodat und Kaliumjodid dasselbe ist, mit $\frac{1}{10}$ -N.-Schwefelsäure zurücktitrieren. Hierbei findet man jedoch die Alkaloidmenge zu hoch. Stärkelösung ist hier gleichfalls als Indikator nicht anwendbar. Christensen hat im Anschluß an die Untersuchungen von Jørgensen¹⁾ über den Herapathit festgestellt, daß beim Arbeiten in wässriger Lösung die entstandenen Perjodidniederschläge einen größeren oder geringeren Teil von Acidperjodiden enthalten, je nach der Menge der angewendeten Schwefelsäure, und die hierzu erforderliche Menge überschüssiger Schwefelsäure entzieht sich der Reaktion mit Kaliumjodid und Kaliumjodat, so daß zu wenig freies Jod entsteht und zu wenig Natriumthiosulfat zur Rücktitration gebraucht wird, und dadurch letzten Endes die Alkaloidmenge zu hoch ausfällt. Arbeitet man dagegen in weingeistiger Lösung, dann tritt die ganze Menge der Schwefelsäure in Reaktion mit dem Kaliumjodid und Kaliumjodat und die Umsetzung geschieht quantitativ.

b) Opium-Alkaloide.

α) Morphin

β) Codein.

Beide lassen sich sowohl in wässriger wie weingeistiger Lösung titrieren und geben die Bestimmungen gute Resultate. Bei Morphin ist vorsichtigerweise Kaliumjodat zuletzt zuzugeben, um nicht Reduktion desselben durch Morphin herbeizuführen.

β) Narcotin.

Die Methode gibt bei Narcotin nur richtige Resultate, wenn beim Titrieren die Flüssigkeit bis auf -5° abgekühlt wird, da sonst Dissoziation des gebildeten Narcotinsulfates eintritt und die Ergebnisse zu niedrig ausfallen. Für Narcotin erscheint diese Methode daher zu umständlich.

c) Strychnos-Alkaloide.

α) Brucin

β) Strychnin.

Die Bestimmungen liefern gute Ergebnisse, nur ist hier nicht erst mit Wasser zu verdünnen (siehe bei Chinin), sondern sofort mit der entsprechenden Menge Weingeist aufzufüllen, da in der gewöhnlichen wasserreicheren Mischung die Perjodide zur Ausscheidung neigen.

d) Pilocarpin

ist in wässriger Lösung zu titrieren, da Pilocarpinsulfat in weingeistiger Lösung dissoziiert wird und unrichtige Resultate ergibt.

¹⁾ Journal für praktische Chemie 1876, 14, 241.

e) Belladonna-Alkaloide.

 α) Atropin β) Hyoscyamin.

Die Bestimmungen liefern in weingeistiger Lösung gute Ergebnisse.

f) Coffein und Theobromin

lassen sich weder in weingeistiger noch in wässriger Lösung nach dieser Methode bestimmen, da ihre Sulfate in der Lösung zersetzt werden und man beim Rücktitrieren die ganze zugesetzte Säuremenge wiederfindet.

Nun ist, wie eingangs erwähnt, diese Methode besonders dann anzuwenden, wenn das aus den Drogen oder deren Präparaten isolierte Alkaloid nicht farblos ist und diese Färbung beim alkalimetrischen Verfahren den Farbumschlag des Indikators nicht mit der wünschenswerten Schärfe erkennen läßt. Diese Färbung stört natürlich auch beim Jodsäureverfahren, ist aber solange bedeutungslos, als in wässriger Lösung gearbeitet werden und Stärkelösung als Indikator zugesetzt werden kann, die durch den Umschlag von Blau in Gelb leicht den Endpunkt angibt. Liegen aber Alkaloide vor, die sich nur in alkoholischer Lösung titrieren lassen, dann ist ein Titrieren in dieser Weise nicht möglich und kann die Färbung der isolierten Alkaloidlösung stören. Dem hat Christensen (a. a. O.) abgeholfen, indem er das ausgeschiedene Jod titrierte, bis nur noch wenig Jod vorhanden war, dann etwas Benzol zusetzte und damit den Rest des Jods ausschüttelte. Die Benzoljodlösung, die eine Mischung mit der Flüssigkeit nicht einging, reagierte nun mit dem Natriumthiosulfat erst, nachdem alles Jod in der weingeistig-wäßrigen Lösung gebunden war, und nun war der Farbumschlag im Benzol von Braun zu Farblos bzw. ganz schwach Hellgelb deutlich zu erkennen. Daß etwas Farbstoff von der gefärbten Alkaloidlösung mitunter in das Benzol übergeht, ist nicht zu vermeiden, stört aber nicht weiter. Im übrigen läßt sich durch Zugabe eines weiteren Kubikzentimeters $\frac{1}{10}$ -N.-Schwefelsäure und entsprechende Rücktitration mit $\frac{1}{10}$ -N.-Natriumthiosulfat leicht eine Kontrolle ausüben. Schwefelkohlenstoff und Petroläther als Ersatz des Benzols sind nicht zu empfehlen, da sie der weingeisthaltigen Flüssigkeit das Jod nicht zu entziehen vermögen. Dies ist erst nach Zusatz der gleichen Menge Wassers möglich, hat aber wiederum den Nachteil, daß die Ausscheidung einer wenn auch nur geringen Menge Perjodid nicht zu vermeiden ist und dadurch, abgesehen davon, daß der zwischen den beiden Flüssigkeitsschichten hängende Perjodidniederschlag beim Titrieren stört, die Jodmenge etwas zu niedrig gefunden wird. Demgegenüber hat Petroläther wieder die Annehmlichkeit, keine Farbstoffe aufzulösen und demnach einen sehr scharfen Umschlag zu ermöglichen.

Das Jodsäurebestimmungsverfahren läßt sich also nach diesen Ergebnissen nicht so ohne weiteres verallgemeinern, liefert aber doch bei einzelnen Alkaloiden bei Innehaltung der erforderlichen Versuchsbedingungen ganz gute Resultate und läßt sich zur quantitativen Bestimmung von Alkaloiden verwenden, besonders wenn die Alkaloide in gefärbtem Zustande vorliegen und die Alkalimetrie

naturgemäß versagt. Man kann dies Verfahren auch zur Doppel- und damit Kontrollbestimmung auswerten, indem man die isolierten Alkaloide erst wägt (gewichtsanalytische Bestimmung) und dann mit $\frac{1}{10}$ -N.-Schwefelsäure, Kaliumjodat, Kaliumjodid und Natriumthiosulfat titriert (maßanalytische Bestimmung). Diese beiden Bestimmungen dürfen dann in ihren Ergebnissen nur wenig voneinander abweichen, indem die maßanalytische Bestimmung etwas niedrigere Werte liefert als die gewichtsanalytische.

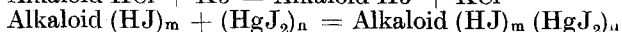
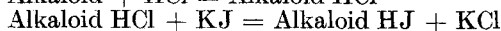
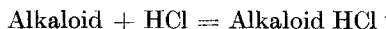
Ausführbar ist die Jodsäurebestimmungsmethode auch dann, wenn Alkaloide mit Hilfe von Pikrinsäure quantitativ bestimmt werden. Richter¹⁾ läßt z. B. bei seiner Bestimmung des Chinins mit Hilfe von Pikrinsäure (siehe weiter unten) den Ueberschuß der zugesetzten Normalensäure, um einen scharfen Farbumschlag zu erhalten, mit Hilfe von Kaliumjodat + Kaliumjodid, Natriumthiosulfat und Stärkelösung zurücktitrieren. Hier liegt die Schwierigkeit, die er umgehen will, nicht wie sonst, in der Färbung des isolierten Alkaloids, sondern in der gelben Färbung der benutzten Pikrinsäure, wodurch die Rücktitration mit Lauge auf alkalimetrischem Wege illusorisch wird.

Im allgemeinen kann man wohl sagen, daß das Jodsäureverfahren sich als allgemeine Methode zur Bestimmung von Alkaloiden nicht durchsetzen wird, wohl aber als Ersatz- oder Hilfsmethode, wenn in gewissen Fällen andere erprobtere Verfahren versagen.

4. Maßanalytische Fällungsverfahren.

a) Titration mit Mayer's Reagens.

Auf ähnliche Weise wie mit der bereits früher beschriebenen Wagner'schen Jodlösung lassen sich auch Alkaloide mit Hilfe von Ferdinand F. Mayer's Reagens bestimmen. O. Linde²⁾ hat darüber eine ausführliche und sorgfältige Arbeit veröffentlicht, der auch die folgenden Angaben unter Berücksichtigung der dort gleichfalls angegebenen Literatur zum größten Teile entnommen sind. Mayer's Reagens ist eine Auflösung von 13,456 g Quecksilberchlorid und 49,8 g Jodkalium auf 1 Liter Wasser — eine Lösung von Quecksilberjodid-Jodkalium — und hat die Eigenschaft, mit Alkaloiden ähnliche Niederschläge zu geben wie Wagner's Reagens, wie das etwa folgende Formel veranschaulicht:



Für einige Alkaloide ist diese allgemeine Zusammensetzung ihrer Niederschläge mit Mayer's Reagens auch experimentell festgestellt worden, doch ist die jeweilige Zusammensetzung stets von den besonderen Versuchsbedingungen abhängig, wie weiter unten gezeigt wird.

¹⁾ Apoth.-Zeitg. 1915, S. 254.

²⁾ Arch. d. Pharm. 1899, S. 175.

Die Niederschläge lassen sich sowohl in saurer wie neutraler und schwach alkalischer Lösung herbeiführen, doch sind wiederum Essigsäure und Ammoniak auszuschalten, weil diese lösend auf den Niederschlag einwirken. Ebenso beeinflussen auch Alkohol und Glycerin die Fällung, wie dieselbe überhaupt bedeutenden Schwankungen unterworfen ist. Einmal ist die Empfindlichkeit der Alkaloide gegen M a y e r's Reagens schon bei der qualitativen Prüfung sehr verschieden; während Emetin z. B. noch in einer Lösung 1 : 250 000 gefällt wird, ist dies beim Coniin nur noch in einer Lösung 1 : 1000 der Fall. Dann ist der Wirkungswert der M a y e r'schen Lösung gegen Alkaloide sehr abhängig von dem Säuregehalt bzw. der Neutralität der Lösung, und, wie eben gesagt, auch von der Konzentration insofern, als z. B. n a c h O. L i n d e 1 ccm $\frac{1}{40}$ -N.-M a y e r'scher Lösung einer Atropinlösung (1 : 200) zugesetzt 0,0097 g wasserfreiem Alkaloid entspricht, derselben Lösung (1 : 330) dagegen hinzugefügt 0,00829 g und schließlich (1 : 660) nur noch 0,00725 g. Manche Alkaloide werden wieder nur in stark saurer Lösung, manche wieder nur im Ueberschuß von M a y e r's Reagens einigermaßen vollständig gefällt, während sich einige wieder im Ueberschuß des Fällungsmittels auflösen, andere sich auch in wässriger oder saurer wässriger Flüssigkeit wieder teilweise lösen flüssige Alkaloide werden nur mangelhaft gefällt, ferner ist auch von Einfluß, ob man das Reagens langsam oder sofort die ganze erforderliche Menge zulaufen läßt. Es leuchtet daher ein, daß für die einzelnen Alkaloide der jeweilige Wirkungswert der M a y e r'schen Lösung erst festgestellt werden mußte, daß auch auf die Konzentration usw. der einzelnen Alkaloidlösungen Bedacht zu nehmen war und danach dann entsprechende Korrekturen anzubringen waren.

Das Titrieren der Alkaloide nach M a y e r geschieht in der Weise, daß man aus einer Bürette zu einer Alkaloidlösung möglichst bekannter Konzentration so lange M a y e r's Reagens zulaufen läßt, bis ein nach dem Absitzen des Niederschlages herausgenommener klarer Tropfen der Lösung mit einem Tropfen von M a y e r's Reagens auf einem Uhrglas auf schwarzem Untergrund keine Trübung mehr erkennen läßt. Eine Modifikation dieser Art des Titirens hat K i p p e n b e r g e r¹⁾ angewandt, indem er die Endreaktion mit Schwefelammon ausführt und dazu 1 bis 3 Tropfen der Reaktionsflüssigkeit durch einen Filtrierpapierstreifen in einen zweiten darunter befindlichen Streifen filtrieren läßt. Den zweiten Streifen befeuchtet er vom Rande her mit Schwefelammoniumlösung, wodurch bei Ueberschuß von M a y e r's Reagens Schwarzfärbung eintritt. Diese Art erscheint bequem in seiner Anwendung, ist aber, wie L i n d e gezeigt hat, mit Fehlerquellen (Materialverlust, erforderliche Anbringung einer Korrektur infolge nicht genügender Empfindlichkeit) behaftet und unzweckmäßig.

Arbeitet man mit Alkaloiden, deren Fällung einen Ueberschuß von M a y e r's Reagens erfordert, so läßt sich der Ueberschuß zurücktitrieren mit Hilfe von Silbernitrat und Kaliumchromat als Indikator; zu einwandfreien Ergebnissen kann aber auch die Rücktitrierung aus den obengenannten Gründen nicht führen.

¹⁾ Zeitschrift für analyt. Chem. 1895, S. 325.

Ebenfalls von zweifelhaftem Werte ist die von Gordin¹⁾ angeregte Modifikation des Mayer'schen Verfahrens, die von der Voraussetzung ausgeht, daß auch der mit Mayer's Lösung erzeugte Alkaloidniederschlag stets eine gleichbleibende Menge Jodwasserstoffsäure enthält und nur der Gehalt an HgJ_2 schwankt (vgl. dazu die quantitative Bestimmung der Alkaloide mit Jodjodkaliumlösung). Wird nun das isolierte Alkaloid in überschüssiger Normalsäure gelöst und mit Mayer's Lösung gefällt und filtriert, so enthält das Filtrat noch diejenige Menge freier Säure, die nicht zur Neutralisation bzw. Fällung des Alkaloides benötigt worden ist, die sich nunmehr also bei der Abwesenheit des Alkaloides leicht mit Lauge und Phenolphthalein als Indikator zurücktitrieren läßt. Durch Differenzrechnung findet man dann den Alkaloidgehalt. Diese Abänderung kann aber gleichfalls die der Methode anhaftenden allgemeinen Mängel nicht beseitigen und hat sich nicht durchzusetzen vermocht, ebenso wie auch ein weiterer Verbesserungsvorschlag, der einen komplizierten Vier-Trichterapparat²⁾ zur Beschleunigung des Verfahrens vorsah, keinen Anklang gefunden hat.

Eine Verbesserung hat noch G. Heikel³⁾ zu erreichen versucht, indem er an die Stelle der direkten Titration eine Restmethode setzte. Das Alkaloid wird mit einem bekannten Ueberschuß Mayer'scher Lösung gefällt, das Quecksilber des Ueberschusses durch Zusatz einer bekannten Menge Cyankalium in reaktionsunfähiges Quecksilbercyanid umgewandelt und der Rest an Cyankalium mit Silbernitrat zurücktitriert. Doch machen sich auch hier die bereits oben erwähnten Schwierigkeiten bemerkbar und müssen zum Beispiel, um brauchbare Resultate zu erhalten, auch hier bestimmte Konzentrationen innegehalten werden. Die Fehlergrenzen wurden von 2–12% (Mittelwerte) gefunden. Der Autor hebt daher selbst hervor, daß die Alkaloidbestimmungen nach dieser modifizierten Methode keine genauen Resultate zu liefern vermögen. G. a d a m e r⁴⁾ kommt bei der Beurteilung der Heikel'schen Abänderung zu dem Ergebnis, daß die Differenzen zwischen Theorie und Praxis auch dann noch so erheblich sind, daß er, wenn nun einmal schon aus besonderen Gründen die Titration mit Mayer's Lösung nicht zu umgehen ist, er der Titration in der ursprünglichen Form den Vorzug gibt.

Zu all den genannten Fehlerquellen der Mayer'schen Methode, zu denen noch die Unannehmlichkeiten der Tüpfelmethode hinzukommen, gesellt sich nun noch eine Schwierigkeit, die eintritt, wenn man die Mayer'sche Lösung zur Bestimmung von Alkaloiden in Pflanzenauszügen, Tinkturen, Extrakten usw. praktisch anwenden will, indem hierbei durch Mayer's Lösung, ebenso wie bei der Anwendung von Jodjodkalium als Fällungsmittel, außer den Alkaloiden auch Proteinkörper (Cholin), Farbstoffe usw. mitgefällt werden, die manchmal ganz beträchtliche Differenzen herbeiführen und die Werte viel zu hoch ausfallen lassen.

¹⁾ Berliner Berichte 1899, S. 2871.

²⁾ T. C. J. Bird, l'Union pharm. 1892, No. 10.

³⁾ Chem.-Zeitg. 1908, S. 1149.

⁴⁾ Lehrbuch der chemisch. Toxikologie 1909, S. 497.

Vergegenwärtigt man sich noch einmal kurz all die Schwierigkeiten und Mängel der Mayer'schen Methode, die auch schon Mayer selbst und später Dragendorff erkannt haben und die auch weiterhin in einer recht umfangreichen Literatur darüber ihren Ausdruck gefunden haben, so wird man ohne weiteres dem Urtheile beipflichten können, das Beckurts¹⁾ auf der 25. Hauptversammlung des Deutschen Apotheker-Vereines wie auch in seinem Lehrbuch der analytischen Chemie S. 326 gefällt hat, woselbst er sagte, daß diese Methode auch mit den vorgeschlagenen verschiedenen Verbesserungen nicht brauchbar sei bzw. unzuverlässige Werte liefere. Dasselbe sagt auch O. Lindé (a. a. O.), indem er den Wert dieser Alkaloidbestimmung als illusorisch bezeichnet und rät, diese Methode gänzlich zu verlassen. Auch Keller²⁾ kommt gelegentlich der Nachprüfung des Mayer'schen Verfahrens bei einer Wertbestimmung der Ipecacuanhawurzel zu dem schließlichen Ergebnis, daß die Methode nicht brauchbar ist, und der von Beckurts eingeführten Titration mit Normalsäure ganz entschieden der Vorzug zu geben ist.

Trotzdem die Ungenauigkeit der Methode bekannt war, haben sich doch einzelne ausländische Arzneibücher (Schweiz, Holland) wie auch Fabrikantenkreise dieselbe bei der Prüfung ihrer Präparate zu eigen gemacht, wenigstens in früheren Jahren, was allerdings etwas verwunderlich erscheint und vielleicht nur dadurch zu erklären ist, daß es den interessierten Kreisen nicht so sehr auf eine exakte Bestimmung der Alkaloide ankam, als vielmehr, daß eine bestimmte mittels Mayer'scher Lösung noch erkennbare Mindestmenge von Alkaloid vorhanden war.

Erwähnt möge hier noch werden das Verfahren von Grandval und Lajoux³⁾, die bei der Bestimmung von Alkaloiden, in Pflanzenpulvern beispielsweise, diese letzteren perkolieren, im Perkolate die Alkaloide in Sulfate überführen und diese mit Mayer's Lösung fällen. Die ausgefallenen Alkaloidniederschläge werden alsdann mit Cyankalium und Natronlauge zersetzt und die freien Alkaloide nach einer Behandlung mit Säure und Alkali mit Aether ausgeschüttelt. Die Mayer'sche Lösung dient hier nicht zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide, sondern lediglich als Mittel zur Reinigung und Isolierung derselben.

b) Titration mit Phosphormolybdänsäure (und Kieselwolframsäure).

Eine ähnliche wie die soeben abgehandelte Mayer'sche Methode zur Bestimmung von Alkaloiden ist die Bestimmung mit Phosphormolybdänsäure. Dieses Reagens wurde erstmals 1857 von Sonnenschein⁴⁾ eingeführt und ist auch nach ihm als Sonnenschein'sches Reagens bezeichnet worden. Zur Herstellung des Reagenses fällt er molybdänsaures Ammoniak mit phosphorsaurem Natrium. Der erhaltene gelbe Niederschlag wird sorgfältig ausgewaschen, in Wasser fein verteilt und mit kohlen-

¹⁾ Festschrift des Deutschen Apotheker-Vereines S. 168.

²⁾ Schweizer. Wochenschrift für Pharmazie 1893, S. 470, 485.

³⁾ Apoth.-Zeitg., Rep. 1891, S. 90—91.

⁴⁾ Annalen der Chemie u. Pharmazie, Bd. CIV, 1857, S. 45.

saurem Natrium unter Erwärmen in Lösung gebracht. Die Lösung wird nun verdampft, zur Vertreibung etwa noch vorhandenen Ammoniaks geglüht und das Glühen nach dem Befeuchten mit Salpetersäure noch einmal wiederholt, um etwa reduzierte Molybdänsäure wiederherzustellen. Das erhaltene geglühte Salz wird nunmehr mit Wasser erwärmt, mit Salpetersäure stark angesäuert und auf 10 Teile Gesamtlösung gebracht. Die Lösung stellt jetzt eine goldgelbe Flüssigkeit dar, die möglichst geschützt vor Ammoniakdämpfen aufzubewahren ist.

Die Phosphormolybdänsäure gibt mit Alkaloiden noch in sehr starker Verdünnung Niederschläge, so z. B. bringt 0,000071 g Strychnin noch in 1 cem Reagens eine sehr deutliche Fällung hervor. In den gewöhnlichen Lösungsmitteln, Wasser, Alkohol, Aether, verdünnten Säuren sind die Niederschläge unlöslich oder nur sehr schwer löslich, am unlöslichsten erwiesen sie sich in verdünnter Salpetersäure. Sonnenschein hat nun darauf fußend eine Methode ausgearbeitet zur Bestimmung von Alkaloiden, benutzt aber hierbei die Phosphormolybdänsäure lediglich als Mittel zur Ausfällung und Isolierung der Alkaloide, während er die eigentliche Feststellung der Alkaloidmengen nach wiederholter Reinigung der Alkaloide auf gravimetrischem Wege vornimmt und damit auch günstige Resultate erzielt. Auf gleiche Weise arbeitete auch F. Bley¹⁾, der Sonnenschein's Methode zur Bestimmung des Aconitins in den Aconitwurzeln empfiehlt. Es lag natürlich nahe, die Phosphormolybdänsäure ebenso wie die Mayer'sche Lösung zur maßanalytischen Bestimmung der Alkaloide heranzuziehen, doch machte sich auch hier sofort der Uebelstand bemerkbar wie beim Titrieren mit Mayer's Reagens, daß die Niederschläge keine konstante Zusammensetzung besaßen und je nach den Versuchsbedingungen anders ausfielen. Es würde zu weit und zu Wiederholungen führen, diese verschiedenen Einflüsse hier von neuem aufzuzählen, im großen Ganzen gilt auch für die Phosphormolybdänsäure das bereits an anderer Stelle für Mayer'sche Lösung Gesagte. Gleichwohl hat Zinnofsky²⁾ Strychnin und Coniin mit einer eingestellten Phosphormolybdänsäurelösung bestimmt und will damit befriedigende Resultate erzielt haben, indes andere Autoren³⁾ beim Titrieren des Conins mit demselben Reagens keine guten Ergebnisse erhielten. Ebenso erging es Poehl⁴⁾, der bei der Bestimmung des Pilocarpins mit Phosphormolybdänsäure nur annähernd richtige Resultate erlangt hatte. Es ist eben auch hier wiederum noch zu beachten, daß durch das Reagens in den Pflanzenauszügen nicht bloß die Alkaloide, sondern auch Farbstoffe, Ammoniumsalze und andere amidische Substanzen usw. niedergeschlagen werden, worauf auch schon Sonnenschein in seiner eingangs erwähnten Arbeit hinweist und dem

¹⁾ Arch. d. Pharm. 1865.

²⁾ Die quantitative Bestimmung des Emetins, Aconitins und Nicotins, Diss., Dorpat 1872.

³⁾ Wittstein's Vierteljahresschrift 1872, Bd. 21, S. 549.

⁴⁾ Untersuchung der Blätter von Pilocarpus pinnatifolius, St. Petersburg 1879.

auch Dragendorff¹⁾ Ausdruck gab, als er diese Art der Bestimmung der Alkaloide mit Phosphormolybdänsäure eben deshalb für bedenklich ansah, da hierbei auch Nichtalkaloide mit als Alkaloide berechnet werden könnten. Späterhin hat wiederum Snow²⁾ versucht, verschiedene Alkaloide mit Sonnenschein's Reagens zu titrieren, er findet aber auch, daß die Niederschläge nicht konstant zusammengesetzt seien und kommt letzten Endes wieder darauf zurück, daß brauchbare Resultate nur bedingungsweise und unter Anbringung von Korrektionstabellen zu erhalten seien.

So finden wir denn auch in der weiteren Literatur die Phosphormolybdänsäure sehr oft als vorzügliches, weil äußerst scharfes Reagens auf Alkaloide für die qualitative Prüfung angeführt, seine Einführung jedoch für die quantitative Bestimmung auf maßanalytischem Wege ist wegen der ihr anhaftenden großen Mängel nicht möglich. O. Linde³⁾ schreibt daher auch, daß das Verfahren zur Alkaloidbestimmung nicht brauchbar sei und auch nicht wert sei, nachgeprüft zu werden. Ebenso urteilt Ramstedt⁴⁾ in einer Zusammenstellung der Alkaloidbestimmungsmethoden, daß die Phosphormolybdänsäuremethode keinen Anspruch auf Genauigkeit machen kann, und einige Jahre später schreibt Gadammer⁵⁾, daß die Fällungsmethode, die auf der Verwendung von Phosphormolybdänsäure beruht, weniger oder jedenfalls nicht mehr leistet als die bereits als ungenau und unbrauchbar befundene Mayer'sche Methode.

Einer anderen komplexen Säure, der Kieselwolframsäure, soll hier anschließend noch gedacht werden, die Heiduschka und Wolf⁶⁾ wohl als erste soeben für die maßanalytische Bestimmung der Alkaloide gebraucht haben. Als Maßflüssigkeit benutzen sie eine Kieselwolframsäurelösung, die mit Natronlauge und Methylrot als Indikator eingestellt ist. Sie fällen die Alkaloide (vgl. Abschnitt A, 2 a dieser Arbeit) mit einem geringen Ueberschuß an Kieselwolframsäure und titrieren im Filtrat von dem gut ausgewaschenen Niederschlage den Ueberschuß an Silicowolframsäure mit Natronlauge und Methylrot als Indikator zurück. Genaue Resultate lassen sich auch hier nur mit Einschränkungen erzielen, so dürfen z. B. auch hier Eiweißstoffe usw. nicht zugegen sein, da diese ebenfalls mit Kieselwolframsäure gefällt werden. Ob die Methode brauchbar ist, muß erst noch erwiesen werden.

c) Titration mit Ferrocyankalium.

Einige Pflanzen enthalten mehrere Alkaloide nebeneinander, die sich aber durch die Art und Stärke ihrer Wirkung voneinander unterscheiden. Es leuchtet daher ein, daß es in solchen Fällen

¹⁾ Die qualitative und quantitative Analyse von Pflanzen und Pflanzenteilen §§ 175 ff.

²⁾ Pharm. Era 1888, 380 bzw. Pharm. Zentralhalle 1889, S. 14.

³⁾ Arch. d. Pharm. 1899, S. 184.

⁴⁾ Apoth.-Zeitg. 1907, S. 1082.

⁵⁾ Lehrbuch der chemischen Toxikologie 1909, S. 498.

⁶⁾ Schweizerische Apoth.-Zeitg. 1920, S. 230.

von großem Interesse ist, neben der Gesamtmenge der vorhandenen Alkaloide auch das Verhältnis der einzelnen Alkaloide zueinander zu ermitteln. Ist die Bestimmung der Gesamtmenge nach dem einen oder anderen Verfahren relativ einfach, so ist die Feststellung der Einzelalkaloidmengen ungleich schwieriger, da infolge der großen Aehnlichkeit der Alkaloide sich dieselben zu Lösungsmitteln meistens gleichmäßig verhalten, d. h. in dasselbe beide übergehen oder auch beide von demselben nicht gelöst werden. Mit der etwaigen größeren oder geringeren Löslichkeit des einen oder anderen Bestandteils des Alkaloidgemisches in verschiedenen Lösungsmitteln ist meistens auch nicht viel zu erreichen. Man isoliert daher die Alkaloide gewöhnlich zuerst einmal gemeinsam und sucht sie dann durch geeignete Hilfsmittel voneinander zu trennen. Praktischerweise verbindet man dies gleichzeitig mit einer quantitativen Bestimmung der Einzelalkaloide. So hat man versucht, bei der Wertbestimmung der Brechnüsse die in diesen enthaltenen beiden Alkaloide Brucin und Strychnin nebeneinander zu bestimmen, da dem Strychnin die weitaus wertvolleren Eigenschaften in bezug auf seine Wirksamkeit zufallen, ja man hat sogar im Hinblick darauf die Forderung aufgestellt, die Droge lediglich nach ihrem Strychningehalt zu bewerten. Die verschiedensten Methoden zur Trennung und Bestimmung dieser beiden Alkaloide sind nun in Vorschlag gebracht worden. Auf die Beobachtung hin, daß Strychnin aus saurer Lösung durch überschüssiges Ammoniak ausgeschieden wurde, Brucin dagegen nicht, versuchte man beide mittels Ammoniak zu trennen. Leider ergab die Praxis, daß die Bedingungen, die für Einzellösungen der Alkaloide zuträfen, auf Gemische beider nicht anwendbar waren¹⁾. Auch die Eigenschaft des Benzins, Brucin weit leichter zu lösen als Strychnin und mit ersterem übersättigte Lösungen zu bilden, wurde mit wenig Erfolg zu einer Trennung herangezogen. Ebenso wenig konnte Dragendorff die von Wittstein empfohlene sogenannte Oxalatmethode als geeignet befinden, die auf der verschiedenen Löslichkeit der Oxalate des Brucins und Strychnins in Weingeist beruhte. Dagegen empfiehlt Dragendorff, die Lösung beider Alkaloide mit Ammoniak zu versetzen, längere Zeit stehen zu lassen, das Ammoniak zu verdunsten, den Niederschlag beider Alkaloide abzufiltrieren, zu trocknen und, mit absolutem Alkohol zu behandeln. Der Alkohol löst nun das Brucin, nicht aber das Strychnin. Da aber die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist (siehe die vorhergehende Ausführung), daß ein Teil des Brucins doch noch in Lösung bleiben könnte, muß auch das Filtrat vom Ammoniakniederschlag noch auf Brucin geprüft und eventuell mit Chloroform oder Benzin ausgeschüttelt werden. Dunstan und Short²⁾ haben nun eine neue Bestimmungsmethode ausgearbeitet, die darauf fußt, daß aus einer schwefelsauren Lösung der beiden Alkaloide das Strychnin vollständig durch Ferrocyankalium ausgefällt wird, während Brucin in Lösung bleibt. Sie lösen das isolierte Alkaloidgemisch, dessen Menge 0,2 g nicht überschreiten

¹⁾ Dragendorff, Pflanzenanalyse S. 195/196.

²⁾ Pharm. Journ. Transact. III, No. 694, S. 290.

darf, in 10 ccm 5%iger Schwefelsäure auf, verdünnen diese Lösung dann auf 175 ccm und geben zum Schluß noch 25 ccm 5%iger Ferrocyankaliumlösung hinzu, so daß das Gesamtvolumen also 200 ccm beträgt. Nach mehrfachem Umschütteln und drei- bis sechstündigem Stehenlassen wird der entstandene Niederschlag von Ferrocyanstrychnin aufs Filter gebracht, mit $\frac{1}{4}$ %iger Schwefelsäure nachgewaschen, bis das Filtrat keinen bitteren Geschmack mehr aufweist. Nun könnte man einfach das Ferrocyanstrychnin trocknen und wägen, doch ist dies nicht angängig, da sich dasselbe unter Einwirkung von Luft und Licht in Ferricyanstrychnin, freies Strychnin und Wasser zersetzt¹⁾. Dunstan und Short zersetzen daher den Niederschlag auf dem Filter sofort mit starkem Ammoniak und waschen das Filter mit Ammoniak und schließlich mit Chloroform nach. Die gesamte ammoniakalische Flüssigkeit wird nun mit Chloroform ausgeschüttelt, das das Strychnin aufnimmt und nach dem Verdunsten des Chloroforms wasserfrei und zur direkten Wägung fertig hinterläßt. Nunmehr wird das ursprüngliche saure Waschwasser von dem Ferrocyankaliumniederschlag mit dem Ammoniak übersättigt und mit Chloroform ausgeschüttelt, das jetzt der Flüssigkeit das Brucin entzieht; dasselbe bleibt nach dem Verdunsten des Chloroforms zurück und kann nun gleichfalls direkt gewogen werden. O. Schweißinger²⁾ hat diese Methode nachgeprüft, ist aber mit den Resultaten derselben nicht zufrieden, da er das Strychnin stets zu hoch, Brucin dagegen zu niedrig fand. Als Ursache hierfür ermittelte er, daß das Strychninferrocyanat stets noch mehr oder weniger Brucinferrocyanat enthielt, je nach dem Grade der Konzentration der Flüssigkeit und der Zeitdauer bis zum Abfiltrieren des Niederschlages. Um es gleich vorweg zu nehmen, haben auch Farr und Wright³⁾ das Verfahren später nachgeprüft und gleichfalls gefunden, daß die Voraussetzung von Dunstan und Short, daß das Strychninferrocyanat vollständig und frei von Brucinferrocyanat mit Ferrocyankalium ausfalle, nicht zutrifft. Ob ihnen nun das damals schon bekannte und hierunter folgende Beckurtsche Verfahren nicht bekannt gewesen ist oder ob sie ihre Prüfung nur mit Rücksicht auf die britische Pharmakopöe aufgenommen haben, haben sie jedenfalls zum Schluß die Folgerung gezogen, daß das Verfahren trotz seiner Ungenauigkeiten immerhin für die Praxis doch noch genau genug sei, wenn gewisse Bedingungen eingehalten würden, wobei sie unter anderem auch Wert legten auf die Konzentration.

Dieser letzteren Forderung hatten bereits Jahre vorher Beckurts und Holst⁴⁾ Rechnung getragen, als sie trotz der Mängel des Dunstan- und Short'schen Verfahrens dieses zu einer brauchbaren Trennung und gleichzeitig maßanalytischen Be-

¹⁾ Haubner, Berichte der Deutsch. Chem. Gesellschaft XVIII, 1235.

²⁾ Arch. d. Pharm. 1885, S. 609.

³⁾ Jahresversammlung der British Pharmaceutical Conference; durch Chem.-Zeitg. 1900, S. 727.

⁴⁾ Pharm. Zentralhalle 1887, S. 107 ff.

stimmung des Strychnins und damit auch Brucins ausbauten. Sie machten sich von den bisherigen Fehlerquellen unabhängig, indem sie einmal, wie schon erwähnt, die Konzentration der Alkaloidlösung auf 0,5–1% bemaßen und zweitens nur gerade so viel Ferrocyankaliumlösung zusetzten, als zur Fällung des Strychnins erforderlich war, also nicht mehr im Ueberschuß wie bisher. Daß damit eine maßanalytische Bestimmung des Strychnins Hand in Hand ging, ergab sich dann von selbst. Beckurts und Holst verfahren also in der Weise, daß sie eine stark salzsaure, etwa 0,5- bis 1%ige Gesamtalkaloidlösung solange mit einer volumetrischen Ferrocyanalkiumlösung versetzen, bis eine filtrierte Probe mit Eisenchloridpapier Blaufärbung erzeugt. Die letztere Prüfung wird vorgenommen, indem das mit Eisenchlorid getränkte, nicht völlig trockne Filtrierpapier mit einem zweiten neutralen Filtrierpapierstreifen bedeckt wird und durch dieses obere Papier ein Tropfen der zu prüfenden Lösung auf das Eisenchloridpapier durchfiltriert wird. Es wird dadurch eine Reaktion des Ferrocyanstrychnins mit Eisenchlorid vermieden, das sonst ebenfalls Blaufärbung hervorrufen würde. Das Strychnin wird nach folgender Formel gefällt: $C_{21}H_{22}N_2O_2 + 4 HCl + K_4Fe(Cu)_6 \cdot 3 H_2O = C_{21}H_{22}N_2O_2 \cdot H_4Fe(Cu)_6 + 4 KCl + 3 H_2O$, oder mit anderen Worten: 244 Gewichtsteile Ferrocyanalkium vermögen 334 Gewichtsteile Strychnin als saures Ferrocyanstrychnin zu fällen. Hiernach läßt sich dann aus der verbrauchten Anzahl Kubikzentimeter der volumetrischen Ferrocyanalkiumlösung der Gehalt an Strychnin berechnen. Durch die von Beckurts und Holst bei diesem Verfahren geforderte Konzentration wird erreicht, daß die Reaktion zwischen Strychnin und Ferrocyanalkium flott und quantitativ verläuft, andererseits wird durch das Fernhalten jeglichen Ueberschusses die gleichzeitige Ausfällung von Brucinferrocyanat vermieden. Von Beckurts und Holst in dieser Richtung hin angestellte Prüfungen haben die Richtigkeit dieser Tatsache auch ergeben, während ein aus einer Lösung von Strychnin und Brucin mit überschüssigem Ferrocyanalkium gefälltes Strychninferrocyanat stets brucinhalzig war. Nachdem die Verfasser noch auf die Empfindlichkeitsgrenze der Reaktion zwischen Eisenchlorid und Ferrocyanalkium und auf dementsprechend eventuell anzubringende Korrekturen hingewiesen haben, führen sie Beleganalysen an, die unter Verwendung einer Lösung von Ferrocyanalkium durchgeführt sind, die 5,184 g im Liter enthält. Zuerst wurden die Gesamtalkaloide alkalimetrisch bestimmt, die bei diesen Operationen erhaltenen neutralen Alkaloidsalzlösungen wurden dann mit Salzsäure stark angesäuert, auf etwa je 10 ccm eingedampft und darin das Strychnin mit der obigen Ferrocyanalkiumlösung bestimmt. 1 ccm Ferrocyanalkiumlösung entspricht 0,0039746 g Strychnin, durch Differenzrechnung — Gesamtalkaloide minus Strychnin — findet man daraus auch den entsprechenden Brucingehalt. Beckurts und Holst einerseits, Kremel¹⁾ andererseits haben im Anschluß daran das Verhältnis von Strychnin und Brucin in den verschiedenen Strychnospräparaten bestimmt. Die Kremel'schen Versuche lieferten allerdings Ergebnisse, die

¹⁾ Pharm. Zentralhalle 1889. S. 574.

mit den von Beckurts in zahlreichen Untersuchungen gefundenen und befriedigenden Resultaten schlecht in Einklang zu bringen waren. Beckurts führt dies auf ungenügende Reinheit der Alkaloide zurück, die die Resultate beeinflusst, welche Ansicht durch spätere Arbeiten von Stöder¹⁾ gestützt wird, der bei Bestimmung der Strychnosalkaloide bzw. deren Trennung (mit Salpetersäure) seine hierbei zu hoch gefundenen Resultate ebenfalls auf ungenügende Reinigung der Alkaloide zurückführt und dies durch Titration derselben mit $\frac{1}{10}$ -N.-Säure bestätigt findet. Dagegen findet auch Katz²⁾, daß die nach seinem Verfahren ausgeführten Bestimmungen des Strychnins und Brucins recht gut übereinstimmen mit denen nach dem Beckurts'schen Verfahren ausgeführten, das er zur Ausführung von Kontrollanalysen benutzte.

Zur Bestimmung der Alkaloide in Strychnospräparaten müssen also die Alkaloide in großer Reinheit vorliegen, wodurch sich ein umständliches Reinigungsverfahren nicht umgehen läßt. Dieser Umstand wie auch die Tatsache, daß dem Verfahren auch die Uebelstände einer jeden Tüpfelmethode anhaften, haben wohl auch Veranlassung gegeben, daß der Schweizerische Apotheker-Verein³⁾ die Methode als zu umständlich bezeichnet. Dies zugegeben, muß aber doch hervorgehoben werden, daß für diese Methode doch die allgemeinen Vorzüge sprechen, die stets eine maßanalytische Methode vor einer gewichtsanalytischen voraus hat, und daß bisher eine bessere und schnellere und dabei doch genaue Methode der Trennung und Bestimmung der beiden nebeneinander vorkommenden Alkaloide nicht gefunden werden konnte. Die Beckurts'sche Methode ist darum auch von Brühl⁴⁾ zur Trennung und Bestimmung von Brucin und Strychnin in erster Linie empfohlen worden.

Der Vollständigkeit halber seien hier noch einige nach derselben Richtung gehende Versuche angeführt. So fällen Gordín und Prescott⁵⁾ die Gesamtalkaloide durch Schütteln mit Ferrocyankalium, zersetzen dann das Gemisch von Brucin- und Strychninferrocyanat mit Zinksulfat, wobei nur Strychninferrocyanat sich mit Zinksulfat zu Strychninsulfat und Zinkferrocyanat umsetzt. Das Strychninsulfat wird dann mit Wagner's Jodlösung titriert. Die Fällung der Gesamtalkaloide steht direkt im Gegensatz zu der Methode von Dunstan und Short bzw. Beckurts, nach denen nur Strychnin durch Ferrocyankalium gefällt wird, andererseits ist auch die Titration mit Wagner's Jodlösung (siehe Abschnitt B, 2 dieser Arbeit) ungeeignet. Das Verfahren ist unbrauchbar. Andere Versuche gehen darauf hinaus, beide Alkaloide, mögen sie nun als Sulfate⁶⁾ oder als Pikrate⁷⁾ vorliegen, mit heißer Salpeter-

¹⁾ Apoth.-Zeitg. 1899, S. 179.

²⁾ Arch. d. Pharm. 1898, S. 81.

³⁾ Festschrift des Schweizerischen Apotheker-Vereins 1893.

⁴⁾ Monographie der Pflanzenalkaloide, Braunschweig, Vieweg 1900, S. 259 (Sonderausgabe des VIII. Bd. von Roscoe-Schorlemmer's Ausführliches Lehrbuch der Chemie).

⁵⁾ Americ. Journal of Pharm. 1899, 1.

⁶⁾ C. C. Keller, Autenrieth, Auffindung der Gifte, S. 184.

⁷⁾ Gerock, Arch. d. Pharm. 1889, S. 158.

säure zu behandeln, dadurch das Brucin unter Bildung von Dinitrobrucin zu zerstören und nun das Strychnin bzw. dessen Pikrat allein auf geeignete Weise zur Wägung zu bringen. Stöder¹⁾ gibt bei einer vergleichenden Bestimmung mit der Beckurtschen und dieser Salpetersäuremethode der ersteren den Vorzug, und noch in letzter Zeit verwirft Jensen²⁾ die von der britischen Pharmakopöe 1914 vorgeschriebene Trennung von Brucin und Strychnin durch Nitrierung in der Wärme, da sie zu niedrige Resultate ergibt, weil das Strychnin hierbei stets durch eine gewisse Menge Strychninnitrat verunreinigt ist, das mit Chloroform sich nicht ausschütteln läßt.

d) *Titration mit Pikrinsäure.*

Martin Kleinstück³⁾ nahm Hagers Gedanken der Alkaloidbestimmung mittels Pikrinsäure (vgl. Abschnitt A, 2b dieser Arbeit) wieder auf, doch wandte er hierbei nicht wie Hager ein gewichtsanalytisches, sondern ein maßanalytisches Verfahren an. Daß sich Pikrinsäure maßanalytisch bestimmen läßt, ist bekannt. Man kann die Bestimmung alkalimetrisch, jodometrisch oder oxydometrisch ausführen⁴⁾. Bei der alkalimetrischen Bestimmung ist jedoch bei der Titration der genaue Farbenumschlag mit Phenolphthalein schwer zu erkennen. Feder⁵⁾ z. B. verwendet 0,5–1 cm einer Phenolphthaleinlösung 1 : 30 um brauchbare Resultate zu erzielen, während F. W. Küster⁶⁾ lieber mit Barytwasser und Lackmoid titriert, wobei der Farbenumschlag von Bräunlichgelb in Grün deutlich zu beobachten ist. Bei der jodometrischen Bestimmung ist als erschwerend, in Betracht zu ziehen, daß die Pikrinsäure mit der Lösung von jodsaurem Kalium plus Jodkalium im Druckfläschchen längere Zeit im Wasserbade erhitzt werden muß, um eine quantitative Umsetzung herbeizuführen. Bei der oxydometrischen Methode wird als Oxydations- bzw. Reduktionsmittel Titantrichlorid angewandt. Abgesehen von der umständlichen Herstellungsweise der Normallösung ist das Arbeiten mit diesem Körper eine mißliche Sache, da sich das Titantrichlorid einmal an der Luft sehr leicht oxydiert, so daß stets im Kohlensäure- oder Wasserstoffstrom gearbeitet werden muß, dann aber auch, daß man für ein Erkennen des Endpunktes der Reaktion bisher einen einfachen allgemeinen Indikator nicht besitzt.

Bei der quantitativen Bestimmung der Chinaalkaloide ging nun Kleinstück davon aus, daß die Fällungen der Chinaalkaloide mit Pikrinsäure quantitativ erfolgten, und daß die entstehenden Niederschläge konstant zusammengesetzt waren, eine Tatsache, die schon Hager und auch Medin⁷⁾ festgestellt hatten. Kleinstück prüfte diese Angaben nach und fand die-

¹⁾ Nederl. Tijdschrift voor Pharm., Chemie en Toxikologie, Jan. 1889.

²⁾ Pharm. Journal 1916, 27, 458.

³⁾ Pharm. Zentralhalle 1912, S. 643.

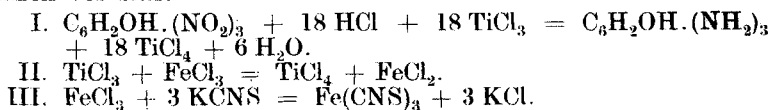
⁴⁾ Beckurts, Die Methoden der Maßanalyse 221, 277, 308.

⁵⁾ Zeitschr. für Unters. der Nahrungs- u. Genußmittel 1906, 216.

⁶⁾ Berliner Berichte 1894, 1101.

⁷⁾ Zeitschrift f. anal. Chemie 11, 447.

selben bestätigt. Die Niederschläge der salzsauren Chinaalkaloide hatten eine der Formel Alkaloid · HCl · C₆H₅ · OH · (NO₂)₃ entsprechende Zusammensetzung. Zur Reinigung der Alkaloide aus dem ursprünglichen Alkaloidauszug bedient sich Kleinstück des Adsorptionsverfahrens, wodurch er die adsorbierbaren Stoffe (Kolloide) von den nicht adsorbierbaren (Krystalloiden) trennt. Zu diesem Zwecke wird der salzsaure Rindenauszug — die Lösung muß salzsauer sein, um den guten Verlauf der Adsorption zu gewährleisten, hat aber, wie später gezeigt wird, dadurch den Nachteil, daß die bei der späteren maßanalytischen Bestimmung benutzte Pikrinsäure nicht direkt mit Kalilauge und Phenolphthalein zurücktitriert werden kann — bis zur deutlich eintretenden Trübung „richtig“ neutralisiert. Bei diesem Zeitpunkt reagiert aber die Lösung mit Lackmus noch stark sauer. Kleinstück sagt selbst, daß dieser Sättigungspunkt der Extraktlösung rein gefühlsmäßig zu finden sei, die Reaktion dürfe nicht stark sauer sein, andererseits darf die Neutralisation nicht zu weit getrieben werden, um nicht Alkaloide bei Gegenwart von Gerbsäure mitauszufallen. Kleinstück hat diese Schwäche wohl selbst erkannt, wenn er als weiteres Kriterium für eine „richtig“ neutralisierte Lösung die nun folgende Fasertonerdeanfärbung anführt, die unten dann den intensivsten Farbton haben müsse. Diese richtig neutralisierte Lösung wird dann der Luftoxydation mittels Platinkupfertonerde und Rührwerk unterworfen, filtriert und bis zu einem bestimmten Volumen aufgefüllt. Nunmehr folgt die Adsorptionsanalyse, indem die Lösung durch ein mit gewachsener Fasertonerde beschicktes Röhrchen gegeben und unter bestimmten Anordnungen und Bedingungen filtriert wird. Ein aliquoter Teil des Filtrates wird dann mit einer bestimmten Menge einer 1/20-N.-Pikrinsäurelösung — es entspricht dies ungefähr einer gesättigten Lösung — versetzt, wodurch die Alkaloide quantitativ ausgefällt werden, während die sonst eventuell gleichfalls mitausfallenden Kolloide durch die Adsorptionsanalyse bereits beseitigt sind. Der Ueberschuß an Pikrinsäure kann hier nun nicht einfach alkalimetrisch oder jodometrisch zurücktitriert werden, da die ursprüngliche Extraktlösung eben nur richtig neutral ist, d. h. noch mehr oder weniger Salzsäure enthält, die nun auch mittitriert würde, andererseits ist auch die von Kleinstück zur Fällung benutzte Pikrinsäurelösung mit Hilfe von Salzsäure hergestellt. Zur Rücktitration wird daher der Niederschlag abfiltriert, ein aliquoter Teil des Filtrates mit einigen Kubikzentimetern Salzsäure und 50 ccm Titantrichloridlösung versetzt und zehn Minuten im Kohlensäurestrom gekocht. Nach dem Erkalten wird dann das überschüssige Titantrichlorid unter sorgfältiger Fernhaltung der Luft mit einer gleichfalls eingestellten Lösung von Eisenchlorid und Rhodankalium als Indikator bis zur bleibenden Rötung zurücktitriert. Die Reaktion geht nun folgendermaßen vor sich:



1 Molekül Pikrinsäure entspricht daher 18 Molekülen Titantrichlorid bzw. 18 Molekülen Ferrichlorid bzw. 18 Molekülen Eisen oder

229 Teile Pikrinsäure = 1008 Teile Eisen, d. h. 1 cem $\frac{1}{20}$ -N.-

Pikrinsäurelösung = 0,0504 g Eisen, entsprechend $\frac{1008}{20 \cdot 1000}$ Teile Eisen.

Auf der anderen Seite entspricht 1 cem $\frac{1}{20}$ -N.-Pikrinsäurelösung 310

= 20 · 1000 g Chinaalkaloide, wenn 310 als deren mittleres Molekulargewicht angenommen wird. Da die Reduktion mit Titantrichlorid nach Knecht¹⁾ bzw. Beckurts²⁾ zweckmäßig mit einer 1%igen Lösung angestellt wird, andererseits 1 cem $\frac{1}{20}$ -N.-Pikrinsäurelösung 0,0504 g Eisen entspricht, so werden die Lösungen, diesen Verhältnissen Rechnung tragend, vorteilhafterweise so eingestellt, daß 1 cem der 1%igen (genau 1,39%igen) Titanchloridlösung = 1 cem Eisenchloridlösung entspricht, die dann nicht mehr 0,0504, sondern 0,00504 g Eisen in 1 cem enthält, und somit auch nur 0,1 cem $\frac{1}{20}$ -N.-Pikrinsäurelösung äquivalent ist. Aus der Differenz der ursprünglich zugesetzten Menge Pikrinsäurelösung und der dem verbrauchten Eisenchlorid äquivalenten Menge Pikrinsäure läßt sich dann der Gehalt an Chinaalkaloiden leicht feststellen. Des Interesses wegen sei hier noch bemerkt, daß Kleinstück das mittlere Molekulargewicht der Chinaalkaloide mit 310 ansetzt, während das Deutsche Arzneibuch 309 angibt, daß er ferner das Atomgewicht von Fe mit rund 56 rechnet, während es genauer 55,85 beträgt, ein Faktor, der etwas ins Gewicht fällt, da im vorliegenden Falle diese Zahl noch mit 18 multipliziert wird, woraus sich, da 55,85 · 18 = 1005,3 ist, wiederum ergibt, daß 1 cem $\frac{1}{20}$ -N.-Pikrinsäurelösung = 0,050265 Eisen ist und dementsprechend die Eisenslösung einzustellen wäre. — Für die Praxis ist diese Methode nicht geeignet, da sie zu langwierig und umständlich ist. Einmal erfordert die Luftoxydation und Adsorptionsanalyse zur Entfernung der Kolloide eine größere Apparatur, dann ist die Herstellung der „richtig“ neutralisierten Extraktlösung doch etwas problematisch, da eine strenge Vorschrift hierfür nicht gegeben werden kann, dies vielmehr lediglich nach des Verfassers Angaben Gefühlssache ist, andererseits aber wieder nach demselben dies gerade der Kernpunkt der Adsorptionsanalyse ist. Ferner werden durch die Adsorptionsanalyse auch die amorphen Alkaloide (Chinioidin) nach Spezialversuchen Kleinstücks ebenfalls beträchtlich adsorbiert und entziehen sich der Berechnung. Möglicherweise ist auch hierauf die Tatsache zurückzuführen, daß Verfasser bei seinen Beleganalysen ausnahmslos etwas niedrigere Werte gefunden hat, als sie nach anderen Verfahren ermittelt wurden. Hat so die Entfernung der Kolloide durch Adsorption ihre Nachteile, so kann man doch andererseits der Beseitigung derselben nicht entraten, da dieselben durch Pikrinsäure teilweise mitausgefällt werden. Zur Titration selbst ist zu bemerken, daß hierzu ein un-

¹⁾ Berlin. Berichte 36, 1549 und 40, 3824.

²⁾ Methoden der Maßanalyse S. 808.

verhältnismäßig umfangreicher Apparat nötig ist, drei Normallösungen, wovon die Titantrichloridlösung umständlich herzustellen und nur unter besonderen Kautelen aufzubewahren ist, ferner ist das Arbeiten mit Titantrichlorid nur im Kohlensäure- oder Wasserstoffstromen möglich, eine direkte Titration der Pikrinsäure mit Lauge und Phenolphthalein ist aus bereits früher angegebenen Gründen ausgeschlossen, aus demselben Grunde verbietet sich auch die jodometrische Bestimmung.

E. Richter¹⁾ hat nun eine glückliche Verbindung der Kleinstück'schen Methode mit dem Ausschüttungsverfahren gefunden, indem er die Alkaloide aus dem salzsauren Auszuge der Chinarinde nach dessen Uebersättigung mit Natronlauge mit Chloroformäther wie üblich ausschüttelt, aus dieser Lösung die Alkaloide mit einer gemessenen Menge salzsäurehaltigen Wassers bekannten Gehalts isoliert, die so erhaltene salzsaure Alkaloidlösung zu einem bestimmten Volumen auffüllt und in einem aliquoten Teil desselben die Alkaloide mit $\frac{1}{20}$ -N.-Pikrinsäure ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und im Filtrat die überschüssige Pikrinsäure plus Salzsäure mit Kalilauge und Phenolphthalein zurücktitriert. v. Aye²⁾ wendet sich gegen dieses Verfahren, ohne aber besondere stichhaltige Gründe beibringen zu können. Bei Nachprüfung dieser Einwendungen und damit auch des Richter'schen Verfahrens kommt Lahler³⁾ zu dem Ergebnis, daß sich die Richter'sche Pikrinsäuremethode für die Bestimmung der Chinaalkaloide recht gut eignet. Auf Grund dieser Kontroversen hat Richter⁴⁾ später seine Methode nochmals revidiert und verbessert, ohne jedoch an dem Prinzip der Bestimmung mit Pikrinsäure etwas zu ändern, nur daß er jetzt unter Zusatz von Alkohol titriert. Weiter führt er noch an, daß man die überschüssige Pikrinsäure plus Salzsäure auch zwecks Erzielung eines scharfen Farbumschlags auch für den weniger Geübten auf jodometrischem Wege mit Kaliumjodat plus Kaliumjodid und Stärkelösung titrieren kann. Unter Berücksichtigung des Umstandes, daß die Hälfte der verschwundenen Gesamtsäure zur Bildung des neutralen salzsauren Alkaloids verbraucht worden ist, läßt sich dann leicht der Alkaloidgehalt berechnen, wobei es gleichgültig ist, ob man jodometrisch oder alkalimetrisch gearbeitet hat. Eine Anzahl von Beleg- und Vergleichsanalysen zeigen, daß sich die Chinaalkaloide damit recht gut bestimmen lassen. Auch Kleinstück hat wohl daran gedacht, auf diesem einfachen Wege die Alkaloide mit einem organischen Lösungsmittel herauszuziehen, dies dann zur Adsorption zu bringen und im Filtrat die Alkaloide nach einer der üblicheren Methoden zu bestimmen, doch konnte er sich der Ueberzeugung nicht verschließen, daß alle Methoden, die gezwungenermaßen zum Ausäthern usw. führen, den exakten Kritiker nicht befriedigen können.

¹⁾ Apoth.-Zeitg. 1912, No. 97/98.

²⁾ Apoth.-Zeitg. 1913, No. 3.

³⁾ Pharmaz. Zeitg. 1913, S. 611.

⁴⁾ Apoth.-Zeitg. 1915, No. 38, S. 254.

Neuerdings hat F. Leuci¹⁾ ein weiteres Verfahren zur Bestimmung der Alkaloide mit Pikrinsäure angegeben, das aber im Grunde genommen dasselbe Verfahren ist wie das vorgenannte, nur mit dem Unterschiede, daß er den Titer der angewandten Pikrinsäurelösung vor und nach dem Ausfällen der Alkaloide mit Nitron gewichtsanalytisch feststellt.

Auch bei dem Richter'schen Verfahren darf man sich nicht verhehlen, daß die Pikrinsäure nicht etwa gewählt worden ist, weil sie für maßanalytische Zwecke besser ist als andere Körper, sondern für ihre Inanspruchnahme ist lediglich maßgebend gewesen, daß für die direkte Titration der Chinaalkaloide auf acidimetrischem Wege bisher ein exakter Indikator mit scharfem Farbumschlag nicht gefunden werden konnte. Das vom Deutschen Arzneibuch V gewählte Hämatoxilin erfordert ein sehr geübtes Auge und ist vielfach kritisiert worden, da bei der Wahl des Endpunktes der Titration eine gewisse Willkür nicht zu vermeiden ist, andere dafür vorgeschlagene Indikatoren wie Poirriers Blau und Lackmoid aber wieder nur unter gewissen Bedingungen brauchbar sind. Vielleicht erweist sich das neuerdings vorgeschlagene Methylrot als besserer Indikator, dessen Anwendung eine leichte und genaue Titration der Chinaalkaloide auf direktem Wege ermöglicht. Dadurch würde dann der Umweg über das Pikrinsäureverfahren und damit auch dieses selbst von selber wegfallen.

Hat sich nun die Pikrinsäure zur Bestimmung der Chinaalkaloide eine gewisse Anerkennung erworben, so hat sie doch weitere allgemeinere Verwendung zur Bestimmung anderer Alkaloide nicht gefunden, ist ja auch einerseits, wie bereits Hager festgestellt hatte (siehe Abschnitt A, 2b dieser Arbeit) ihre Verwendungsmöglichkeit nur auf einzelne Alkaloide beschränkt, und stehen andererseits allgemeinere andere Verfahren zur Verfügung, mit denen man besser und schneller zum Ziele kommen kann.

C. Kolorimetrische Verfahren.

Farbreaktionen zum Nachweis des Vorhandenseins gewisser Körper finden in der qualitativen Analyse ausgedehnte Anwendung. Daneben bedient man sich derselben auch für quantitative Zwecke, indem man aus der Intensität einer vorhandenen oder durch gewisse Reaktionen auftretenden Färbung auf die Menge des vorliegenden Stoffes schließt. Diese kolorimetrische Methode hat man auch bei der quantitativen Alkaloidbestimmung angewandt, wenn auch nur in geringem Umfange. Wenn sich diese Methode nicht einzubürgern vermocht hat, so liegt das wohl einmal im Wesen der Kolorimetrie selbst, da nicht eines jeden Beobachters Auge Farbenunterschiede in gleicher Schärfe festzustellen vermag, vielmehr die einzelnen Feststellungen individuellen Schwankungen unterworfen sind. Als zweiter und wichtigster Punkt kommt aber gerade bei der Alkaloidbestimmung hinzu, daß die zu bestimmenden Alkaloide meistens aus anderen Körpern, sei es nun eine Droge

¹⁾ Boll. chim. pharm. 1915, 54, 417; durch Chem. Zentralbl. 1916, 87, I. 952.

oder ein Präparat oder dergleichen, isoliert werden müssen und dabei oft Farbstoffe und andere Körper hartnäckig festhalten können, die nun den Wert einer kolorimetrischen Bestimmung, ganz abgesehen von dem umständlichen Reinigungsverfahren, gegenüber anderen Verfahren zum mindesten als zweifelhaft erscheinen lassen. Wenn man nun normalerweise bei den Alkaloidbestimmungen meist andere Verfahren vorziehen wird, so können doch Fälle eintreten, wo man der kolorimetrischen Bestimmung doch nicht wird ganz entraten können, so z. B. wenn es sich um Feststellung von nur geringen Mengen Alkaloid handelt. Von Alkaloiden, bei denen die kolorimetrische Methode Anwendung gefunden hat, sind wohl hauptsächlich zu nennen: Morphin und Brucin, daneben eventuell noch Colchicin und die Chinaalkaloide.

Bereits 1869 berichtet Stein¹⁾ über eine kolorimetrische Bestimmungsmethode des Morphins, die darauf beruht, daß Morphin Jodsäure zu Jod zu reduzieren vermag und dadurch Gelbfärbung hervorruft; diese Gelbfärbung läßt sich noch verstärken durch Zusatz von wenig Ammoniak. (Nebenbei gesagt, spricht letztere Erscheinung zweifellos dafür, daß die Gelbfärbung nicht lediglich durch das ausgeschiedene Jod hervorgerufen wird, sondern daß es sich hierbei um eine aus dem Morphin entstehende organische Jodverbindung handelt.) Stein verdünnt die zu prüfende Lösung bzw. den Opiumauszug mit Wasser so weit, daß man die Färbung des zum Ausschütteln benutzten Chloroforms durch das ausgeschiedene Jod soeben noch erkennen kann. Diese Empfindlichkeitsgrenze ist von jedem Analytiker erst festzustellen und wird dann als Vergleichszahl benutzt. Von der näherliegenden Anwendung einer Farbenskala verschiedener Jodchloroforme, erhalten mit bekannten Morphinmengen, sieht er ab, da er es für sicherer hält, das Verschwinden einer Färbung zu beurteilen als die Gleichheit zweier Farbentöne. Bei seinen Prüfungen des Opiums stellte er aber auch schon fest, daß dasselbe noch Stoffe enthält, die auf Jodsäure ebenso wirken wie Morphin: er sucht dieselben durch Zusatz von Kupfersulfat bzw. Kupferacetat zu dem zu extrahierenden Opium zu eliminieren. Schneider²⁾ findet das Verfahren für brauchbar, weil es weder mehr noch weniger leisten will als den Minimalgehalt des Opiums an Morphin festzustellen gemäß den Anforderungen der damaligen Pharmakopöe.

Bestimmt Stein, wie eben gesagt, nur, ob eine Mindestmenge von Morphin vorhanden war, so geht Mylius³⁾ schon weiter, indem er feststellt, wieviel Morphin überhaupt vorhanden ist. Er setzt dem auf Morphin zu prüfenden Auszuge sowie einer bekannten Morphinvergleichslösung Jodsäure und einige Tropfen Schwefelsäure hinzu, sowie je 5 ccm Schwefelkohlenstoff und schüttelt kräftig durch. Sind die eingetretenen Färbungen des Schwefelkohlenstoffs in ihrer Stärke verschieden, so wird die stärkere mit Schwefelkohlenstoff verdünnt, bis Farbengleichheit

¹⁾ Polytechn. Zentralblatt 1869, 1251, bzw. Arch. d. Pharm. 1871, S. 150.

²⁾ Arch. d. Pharm. 1881, Bd. 219, S. 87.

³⁾ Pharm. Zentralhalle 1881, S. 105.

eingetreten ist. Aus der Menge des hierzu benötigten Schwefelkohlenstoffs und dem bekannten Gehalt der Vergleichslösung wird dann der Morphingehalt errechnet. Schlickum¹⁾ verwirft dies Verfahren für die Morphinbestimmung im Opium, da im Opium bzw. dessen Auszuge noch andere jodbindende Stoffe enthalten seien.

Georges und Gascard²⁾ haben die Methode wieder aufgegriffen zur Bestimmung des Morphins bei toxikologischen Untersuchungen. Zur Feststellung des Morphingehaltes versetzen sie gleichzeitig eine Lösung von bekanntem Morphingehalt und die Versuchslösung mit je 5 ccm einer 5%igen Jodsäurelösung und fügen eventuell zur Farbenverstärkung Ammoniak bis zur neutralen bzw. schwach alkalischen Reaktion hinzu. Die Lösungen werden dann zur Beobachtung in ein Kolorimeter, etwa von Dubosq, gebracht und beide Halbschatten durch Verschieben der Lösungen auf gleichen Farnton eingestellt. Nach dem Erfahrungssatze, daß sich die Konzentrationen umgekehrt wie die Höhen der durchstrahlten Schichten verhalten, berechnen sie dann den Morphingehalt. Sie stellten ferner die Empfindlichkeitsgrenze der Reaktion sowohl mit Jodsäure allein als auch in Verbindung mit Ammoniak fest, auch fordern sie, daß die Zusätze zur Vergleichs- und Versuchslösung möglichst gleichzeitig erfolgen. Für reine Morphinlösungen ist das Verfahren wohl brauchbar, für toxikologische Zwecke aber nur in Verbindung mit einem gewichtsanalytischen Verfahren, da die Reduktion der Jodsäure in diesem Falle keine absolute Identitätsreaktion auf Morphin darstellt.

Unabhängig von diesen beiden Autoren haben Mai und Rath³⁾ versucht, kleine Mengen Morphin kolorimetrisch zu bestimmen unter Verwendung der Jodsäurereaktion bzw. der Reagentien nach Fröhde und nach Marquis (Formalin-schwefelsäure)⁴⁾ und schließlich auch unter Benützung von Jodsäure + Stärkelösung. In einer vorläufigen Mitteilung gaben sie an, daß sie mit Jodsäure allein bzw. in Verbindung mit Stärkelösung bisher befriedigende Ergebnisse nicht erzielt hätten, dagegen sich Marquis' Reagens als besser geeignet erwiesen hätte, während Fröhde's Reagens versagte.

Heiduschka und Faul⁵⁾ haben nun die sich zum Teil widersprechenden Angaben von Georges und Gascard bzw. Mai und Rath nachgeprüft. Sie verfahren hierbei in ähnlicher Weise wie bei der Bestimmung des Bleis im Trinkwasser, indem sie sich eine Reihe von Lösungen von je 10 ccm von be-

¹⁾ Pharm. Zeitg., 1885, S. 464.

²⁾ Journ. de Pharm. et Chim. 1906, 23, 513.

³⁾ Arch. d. Pharm. 1906, S. 300.

⁴⁾ Vgl. eventuell auch E. Marquis, Arbeiten des Pharmakologischen Instituts zu Dorpat (R. Kobert) 14, 142, 1890, über kolorimetrische Morphinbestimmung mit konz. H_2SO_4 + Na_2SO_3 , bei der die einzelnen Farbtöne schiedene, schwachviolett bis rosaviolett, nicht scharf genug sind, um Verwendung finden zu können.

⁵⁾ Arch. d. Pharm. 1917, S. 172.

kanntem Morphingehalt herstellten, dazu 5 ccm einer 5%igen Jodsäurelösung möglichst gleichzeitig hinzufügten und die entstandene Färbung beobachteten. Sie fanden dabei, daß oberhalb einer gewissen Konzentration der Morphinlösungen (1 : 1500) und unterhalb (1 : 5500) die einzelnen Farbenunterschiede nicht mehr deutlich zu erkennen waren, dagegen innerhalb dieser Grenzen sich bequem feststellen ließen. Dieselben Versuche stellten sie an unter Zusatz von je 1 ccm (10%) Ammoniak zu den vorgenannten Mischungen. Die Farbreaktion war dadurch empfindlicher und ließ sich gut verwenden innerhalb der Konzentrationen von 1 : 5000 bis 1 : 16 500. Auf Grund dieser Ergebnisse kamen sie zu der Vermutung, daß Mai und Rath die Jodsäuremethode deshalb verworfen haben, weil sie nur mit gewissen Beschränkungen brauchbar ist.

Weiterhin prüften sie noch die kolorimetrische Bestimmung des Morphins mit Marquis' Reagens, indem sie wiederum von einer Reihe von Morphinlösungen von verschiedenem Gehalt je 1 ccm in einem Schälchen verdampften, die Rückstände mit je 1 ccm Marquis'schem Reagens verrieben und die nunmehr violette Flüssigkeit unter Nachspülen mit 4 ccm Schwefelsäure in kleine Reagiergläser brachten. Im auffallenden Lichte (wie bei der Bleibestimmung im Wasser) ließen sich die Lösungen aber nicht vergleichen wegen des Ueberganges des blauen Farbtones in einem blaubraunen, dagegen aber im durchscheinenden Lichte. Die deutliche Erkennbarkeit der Reaktion lag innerhalb der Konzentrationen von etwa 1 : 1400 bis 1 : 12 000. Oberhalb dieser Konzentrationen war die Lösung undurchsichtig, unterhalb zeigte sie nicht mehr die charakteristische Farbe.

Da nun alle drei Methoden den Uebelstand haben, daß man erst eine ganze Reihe Versuchslösungen herstellen muß, haben die Verfasser das Kolorimeter herangezogen, indem sie dabei, um mit kleinen Volumina zu arbeiten, zwei gleiche runde Gläser von 10 mm Durchmesser in die innen schwarz ausgekleideten Kolorimeterzylinder stellten. In das eine Glas kam dann die Vergleichslösung, in das andere so viel der Versuchslösung, bis Farbengleichheit erzielt war. Dann wurde noch weiter Versuchslösung hinzugegeben, bis die Farbengleichheit eben verschwand und aus dem arithmetischen Mittel der beiden Volumina der Versuchslösung und dem Volumen der Vergleichslösung (= entsprechenden Schichthöhen) der Morphingehalt errechnet. Die mit reinem Morphin angestellten diesbezüglichen Versuche lieferten befriedigende Ergebnisse. Auf diesem kolorimetrischen Wege fanden dann die Verfasser in reifen Mohnköpfen noch 0,017% bzw. 0,068% Morphin, die auf gewichts- oder maßanalytischem Wege nicht festzustellen waren. Interessant war es hierbei, daß bei der Menge von 0,017% das Marquis'sche Reagens versagte, infolge der zu geringen Morphinmenge, und zu dem Jodsäureverfahren gegriffen werden mußte.

Aehnlich empfehlen François und Luce¹⁾ das Jodsäureverfahren zur Bestimmung des Morphinsirups, indem sie zu

¹⁾ Journ. de Pharm. et Chimie 1916, S. 145.

10 cem desselben 1 cem $\frac{1}{10}$ -N.-Jodsäurelösung und nach kräftigem Schütteln 1 cem Ammoniak hinzufügen. Die auftretende Färbung wird dann mit der auf dieselbe Weise erhaltenen Färbung eines Normalmorphinsirups verglichen und nötigenfalls durch Hinzufügen gemessener Mengen Zuckersirups auf Farbgleichheit eingestellt und danach der Morphingehalt ermittelt. Da es sich hier um reines Morphin handelt, erscheint hier die Methode zur schnellen Orientierung angebracht.

Um die Nachteile der Jodsäurereaktion — Reduktion auch durch andere Stoffe — bzw. des Verfahrens mit Marquis' Reagens — Färbung der Schwefelsäure durch begleitende organische Stoffe — zu vermeiden, empfiehlt Fabinyi¹⁾, die Reaktion von Radulescu zu benutzen. Die auf Morphin zu prüfende Flüssigkeit wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, ein Stückchen Natriumnitrit hinzugegeben und nach beendigter Gasentwicklung mit Kalilauge alkalisiert. Die Lösung färbt sich dann rosa bis rubinrot, je nach dem Morphingehalt. Als Vergleichslösung dient eine Lösung von 0,3 g Morphin in 1 Liter 10%iger Schwefelsäure, von der dann 9, 8, 7 usw. Kubikzentimeter mit 10%iger Schwefelsäure auf 10 cem aufgefüllt werden; hierzu wird ein Stückchen Natriumnitrit hinzugegeben, dann 10 cem Kalilauge, und nun wird mit Wasser auf 100 cem aufgefüllt. Die mit Hilfe eines K üß- L i m m e r - B r o d h u n ' s c h e n Kolorimeters vorgenommenen Prüfungen sollen gut übereinstimmende Werte ergeben haben, auch sollen andere neben dem Morphin anwesende Stoffe die Reaktion nicht beeinflussen.

Der Vollständigkeit halber sei hier noch das Verfahren von H i m s d a l e²⁾ angeführt. Derselbe vergleicht die Färbungen, die in morphinhaltigen Lösungen durch eine frisch bereitete Lösung von Ferricyankalium und Eisenchlorid erzeugt werden, mit denen, die Lösungen von bekanntem Morphingehalt mit diesem Reagens geben. Abwesenheit von Gerbsäure sowie Ausschluß von Licht und Luft sind hierbei erforderlich. Das Verfahren ist praktisch nicht verwertbar.

So verlockend die kolorimetrischen Verfahren zur Morphinbestimmung auf den ersten Blick erscheinen, so ist doch nicht zu vergessen, daß sie, wie bereits eingangs erwähnt, individuellen Schwankungen seitens der einzelnen Analytiker unterworfen sind. Dann aber kommen die Schwierigkeiten der Reinigung der Morphin-auszüge hinzu, da dieselben aufs peinlichste von allen anderen Stoffen (Alkaloiden, Farbstoffen usw.) befreit sein müssen, um die Farbreaktion nicht zu stören. Praktische Bedeutung werden darum diese Verfahren nicht gewinnen, zumal es sich in der Praxis meist um die Bestimmung größerer Morphinmengen handelt, die sich maß- oder gewichtsanalytisch bequemer und genauer feststellen lassen. Nur bei der Bestimmung sehr geringer Mengen Morphin wird man notgedrungen zu einer kolorimetrischen Methode greifen, und auch dann erscheint der Wert derselben noch zweifelhaft.

¹⁾ Chem.-Zeitg. 1911, S. 1099.

²⁾ Chemical News 62, S. 77/78; durch Jahresber. der Pharmazie 1890, S. 456.

Die Tatsache, daß einerseits das Brucin ein vielfacher und schwierig trennbarer Begleiter des Strychnins ist und dadurch eine maß- oder gewichtsanalytische Bestimmung erschwert ist, daß andererseits Brucin aber charakteristische Farbreaktionen gibt, hat dazu geführt, dasselbe auf kolorimetrischem Wege zu bestimmen. E. Douzard¹⁾ benutzt hierzu die bekannte Rotfärbung, die Brucin durch Salpetersäure erfährt; die übrigen Brucinfarbreaktionen eignen sich bei Gegenwart von Strychnin nicht für kolorimetrische Zwecke. Als Vergleichslösung benutzt er eine Lösung von 0,16 g Strychnin und 0,16 g Brucin in 2%iger Schwefelsäure und verdünnt die Lösung auf 100 ccm. Nun löst er gleichfalls 0,1 g des isolierten reinen Alkaloidgemisches von Strychnin und Brucin in 50 ccm 2%iger Schwefelsäure und fügt hierzu sowie zu 50 ccm der Vergleichslösung gleichzeitig je 5 ccm Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,42. Beide nunmehr rotgefärbten Flüssigkeiten werden dann in ein Gallenkamp'sches Kolorimeter gebracht und nach fünf Minuten sechs Ablesungen vorgenommen, aus deren Mittel dann, wie üblich, der Brucingehalt berechnet wird.

Wöber²⁾ hat die vorliegende Bestimmung weiter ausgebaut. Er stellt erst eine Vergleichsbrucinlösung von 0,1 g Brucin in 100 ccm 1%iger Schwefelsäure, dann eine Strychninlösung von 0,5 g Strychnin in 100 ccm 1%iger Schwefelsäure her, ferner eine Mischung von gleichen Raumteilen Salpetersäure (spezifisches Gewicht = 1,4) und 20%iger Schwefelsäure und schließlich eine gesättigte Kaliumchloratlösung. Zur Bestimmung werden dann 0,1 g des isolierten reinen Alkaloidgemisches in 20 ccm 1%iger Schwefelsäure unter Erwärmen gelöst und mit derselben Schwefelsäure in einem Zylinder auf 30 ccm aufgefüllt. Zum Vergleich werden dann 20 ccm der Vergleichsstrychninlösung = 0,1 g Strychnin in einen zweiten Zylinder gegeben und ein genau bemessenes Volumen der Vergleichsbrucinlösung hinzugegeben, dessen ungefähr erforderliche Menge durch einen Vorversuch bereits ermittelt ist, und füllt mit der 1%igen Schwefelsäure gleichfalls auf 30 ccm auf. In die beiden abgekühlten Lösungen läßt man dann je 10 ccm des Salpeterschwefelsäuregemisches zufließen, rührt um und fügt dann gleichzeitig zu beiden Lösungen nach einer Minute 2 ccm der gesättigten Kaliumchloratlösung hinzu. Dann wird wieder umgerührt und je nach der Farbenstärke auf 50 oder 100 ccm mit Wasser aufgefüllt und bis zur gleichmäßigen Verteilung des Farbtones umgeschüttelt. Durch Abfließenlassen oder Abgießen aus dem einen oder anderen Zylinder, eventuell auch mit Hilfe eines Kolorimeters, wird nun sofort auf Farbengleichheit eingestellt. Die Berechnung des Brucins erfolgt nun in der üblichen Weise unter Zugrundelegung des Gehaltes der Vergleichsbrucinlösung an Brucin.

Sowohl das Douzard'sche wie das Wöber'sche Verfahren leiden an dem mißlichen Umstande, daß die Vergleichslösungen willkürlich sind und den natürlich vorkommenden Mengen-

¹⁾ Proceedings Chem. Soc. 18, 220—21, 26./11. (19./11.) 1902; durch Chem. Zentralblatt 1903, S. 99.

²⁾ Zeitschr. für angew. Chemie 1918, 124..

verhältnissen von Strychnin und Brucin zueinander nur in seltenen Fällen genau entsprechen werden. Daß das Strychnin und damit auch die mehr oder minder große Menge aber bei der Brucinbestimmung nicht indifferent ist (Gelbfärbung mit Salpetersäure), geht ja daraus hervor, daß man es zu den Vergleichslösungen heranzieht, man könnte sich ja sonst mit einer bloßen Normalbrucinlösung begnügen. Ganz unangebracht erscheint der Zusatz von Kaliumchlorat im Hinblick auf die beiden nachfolgenden Strychninreaktionen. Verreibt man nämlich Strychnin mit Schwefelsäure und fügt Kaliumchlorat hinzu, so tritt eine Farbreaktion ein, die bis zu Johannisbeerrot gehen kann¹⁾. Oder löst man etwas Strychnin in einem Tropfen verdünnter Salpetersäure, erwärmt gelinde und fügt zu der noch warmen Lösung eine Spur Kaliumchlorat, so tritt scharlachrote Färbung auf²⁾. Wenn die Bedingungen für die beiden genannten Reaktionen bei der kolorimetrischen Brucinbestimmung auch nicht strikte erfüllt sind, so ist es doch nicht von der Hand zu weisen, daß dieselben die Brucinfärbung beeinflussen.

Alles in allem kann die kolorimetrische Brucinbestimmung nicht befriedigen, da ihre Ergebnisse nur relativen Wert haben. Sie wird besser ersetzt durch die genaue Beckurts'sche maßanalytische Bestimmung mit Ferrocyankalium (vgl. Abschnitt B, 4. c dieser Arbeit).

Für die kolorimetrische Bestimmung des Colchicins hat der bereits bei der kolorimetrischen Morphinbestimmung genannte R. Fabinyi³⁾ die Zeisel'sche Reaktion vorgeschlagen. Die auf Colchicin zu prüfende Lösung, etwa 5–10 ccm, wird mit 10 Tropfen konzentrierter Salzsäure und 5 Tropfen Eisenchloridlösung bis zum Kochen erhitzt, wobei eine olivengrüne bis schwarzgrüne Färbung auftritt⁴⁾. Beim Verdünnen mit Wasser bleibt die Färbung bestehen, beim Ausschütteln mit Chloroform färbt sich letzteres rubinrot. Fabinyi prüfte an Hand dieser Angaben die Brauchbarkeit für quantitative Zwecke und will damit gute Ergebnisse erzielt haben. Nähere Einzelheiten über die Ausführung der quantitativen Analyse sind nicht angegeben.

Unter kolorimetrische Bestimmungen ließe sich schließlich auch die Bestimmung der Chinaalkaloide im Chinafluidextrakte einreihen, die W. P. H. van den Driessen-Mareeuw⁵⁾ ausgearbeitet hat. Man bestimmt hierbei, bei welcher Verdünnung mit Wasser und etwas Salzsäure das zu prüfende Extrakt mit Mayer's Reagens noch eine opalisierende Trübung gibt und bei welcher Verdünnung diese auszubleiben beginnt. Das Verfahren ist überholt.

¹⁾ Gadamer, Lehrbuch der chemischen Toxikologie 1909, S. 598.

²⁾ Ch. L. Bloxam, Chem. Drugg. 636, 1887; durch Pharm. Zentralhalle 1887, 424.

³⁾ Chem.-Zeitg. 1911, S. 1099.

⁴⁾ Merck's Reagentienverzeichnis 1908, S. 284.

⁵⁾ Nederl. Tijdschr. Pharm. 8 105, 1896; durch Chem. Zentralblatt 1896, I, 1086.

D. Refraktometrische Verfahren.

Eine neuartige Methode der Alkaloidbestimmung wurde mit Einführung des Zei B'schen Eintauchrefraktometers aufgenommen. Nachdem schon vorher eine Reihe von Autoren dasselbe zur Gehaltsbestimmung der verschiedensten Salzlösungen, Säuren, Alkohol usw. wie auch des Milchserums benutzt hatten, prüften Hanus und Chocensky¹⁾ das Verhalten wässriger Coffeinelösungen gegenüber dem Refraktometer. Sie wurden dazu veranlaßt durch die bereits an anderer Stelle erwähnte Tatsache, daß gewisse Alkaloide, darunter auch Coffein, beim Trocknen sich zum Teil verflüchtigen können. Bei Benutzung des Refraktometers läßt sich aber das Trocknen umgehen, indem das isolierte Alkaloid in einem Lösungsmittel gelöst wird und dessen Brechungsexponent vor und nach dem Auflösen festgestellt wird. Bei diesen Versuchen wurden Lösungen von reinstem Coffein in Wasser in Stärken bis zu 1% — Coffein löst sich in etwa 80 Teilen Wasser — benutzt. Nachdem der Refraktationswert des destillierten Wassers bei 17,5° mit 15 festgestellt war, zeigte sich, daß die weiter ermittelten Refraktationswerte der Coffeinelösungen der prozentualen Menge des Coffeins direkt proportional waren. Für das Volumen von 100 ccm innerhalb des Löslichkeitsbereiches des Coffeins läßt sich dies durch

die Formel $x = \frac{y-15}{5}$ ausdrücken, wobei x den zu ermittelnden

Prozentgehalt an Coffein darstellt und y den abgelesenen Refraktationswert. Um genaue Resultate zu erhalten, ist strengste Innehaltung der Temperatur von 17,5° C. nicht nur im Wasserbade, sondern auch in den Lösungen (zeitweiliges Durchmischen derselben) wie auch möglichst im Beobachtungsraum erforderlich. Eine Tabelle der Refraktationswerte, die sich nach obiger Formel leicht aufstellen läßt, gibt dann direkt den Prozentgehalt an. Es entspricht nach Abzug der Skalenteile des Lösungsmittels (Wasser = 15) vom Gesamtrefraktionswerte 0,1 Skalenteil = 0,02% Coffein. Bei der praktischen Anwendung der Refraktometrie zur Bestimmung des Coffeins im Tee nach verschiedenen Extraktionsverfahren wurden aber um etwa 6 bis 8% zu hohe Werte gefunden. Hierbei wurde das vom Extraktionsmittel (Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform) befreite Coffein in Wasser gelöst und dann der Brechungsexponent der Lösung bestimmt. Da nun das Coffein niemals rein erhalten wird — es wird darum auch bei den anderen Bestimmungsmethoden stets noch eine Stickstoffbestimmung des erhaltenen Rohkoffeins nahegelegt —, die das Coffein begleitenden Stoffe aber gleichfalls einen Refraktationswert besitzen, so wird das oben erwähnte Plus dadurch erklärlich. Weitere Versuche, die Refraktion wässriger Theobrominlösungen zu bestimmen, scheiterten an der zu geringen Löslichkeit desselben.

Ut²⁾ hat das Verfahren von Hanus und Chocensky und auch deren Coffeintabelle nachgeprüft und für richtig befunden.

¹⁾ Zeitschrift für Untersuchung von Nahrungs- und Genußmitteln 1906, S. 312.

²⁾ Chem.-Zeitg. 1909, S. 47.

Seine Versuche dehnten sich aber noch weiter aus auf Morphin, Chinin und Brucin. Da sich Morphin nur sehr schwer in Wasser löst, so versuchte er mit einer Salzsäurelösung zum Ziele zu kommen, deren Refraktionswert = 25 betrug bei 17,5° C., dieselbe enthält 1,67 g HCl auf 100 cem. Die Resultate waren befriedigend, die Refraktionswerte waren proportional den Morphinmengen. Nach Abzug der Refraktion des Lösungsmittels (= 25) von der Gesamtrefraktion entsprach 0,1 Skalenteil = 0,02% Morphin. Zur weiteren Vereinfachung dieses Vorgehens wurde schließlich das zu bestimmende Morphin in verdünnter Salzsäure gelöst, durch wiederholtes Abdampfen mit Wasser von der überschüssigen Salzsäure befreit und das so erhaltene Morphinhydrochlorid schließlich refraktometrisch bestimmt. Als Vergleichslösungen dienten hier Lösungen von bekanntem Gehalt an Morphinchlorid. Die erhaltenen und durch Tabellen illustrierten Resultate waren befriedigend, es wurde wieder vollkommene Proportionalität festgestellt, 0,1 Skalenteile entsprachen 0,02% Morphinhydrochlorid. Beide Verfahren erwiesen sich aber als zu umständlich. Es mußte daher ein anderes Lösungsmittel als Wasser gesucht werden, und als solches wurde schließlich Methylalkohol entdeckt. Dasselbe erfüllte gleichzeitig auch die Forderung, daß dessen Brechungsexponent innerhalb des Bereiches der Skala fallen mußte. Solange nun mit reinem Morphin gearbeitet wurde, zeigte sich auch hier, daß der Alkaloidgehalt dem Refraktionswerte proportional war. Nach Abzug des jeweiligen Refraktionswertes des Methylalkohols — die verschiedenen Methylalkohole zeigten verschiedene Werte — von der Gesamtrefraktion entsprachen 0,06 Skalenteile = 0,01% Morphin. Wurde nun aber versucht, das Verfahren auf die Praxis zu übertragen; z. B. zur Bestimmung des Morphins im Opium und dessen Präparaten, so wurden auch hier die Werte höher gefunden als etwa nach der Titrationsmethode, da das isolierte Morphin eben nicht in der genügenden Reinheit vorlag.

In ähnlicher Weise wurden nun auch Chinin, Chininhydrochlorid und Chininsulfat sowie Brucin zur refraktometrischen Bestimmung gebracht, sämtlich in methylalkoholischer Lösung, und auch hierbei die Proportionalität festgestellt. So entsprachen je 0,068 Skalenteile = 0,01% Chinin und ebenso = 0,01% Chininhydrochlorid, ferner 0,064 Skalenteile = 0,01% Chininsulfat und 0,062 Skalenteile = 0,01% Brucin. Anschließend Versuche mit der bereits erwähnten 1,67%igen Salzsäure (Refraktion = 25) als Lösungsmittel wurden nicht weiter ausgearbeitet. Die Werte betrugen hier für 0,01% Chininhydrochlorid = 0,06 Skalenteile und für 0,01% Chininsulfat = 0,054 Skalenteile. Von einer praktischen Anwendung des refraktometrischen Verfahrens zur Ermittlung von Chinin und Brucin wurde aus naheliegenden Gründen abgesehen.

Wie schon im Laufe der Arbeit ausgeführt worden ist, sind die refraktometrischen Bestimmungen von Alkaloiden von vornherein infolge der genau innezuhaltenden Bedingungen recht umständlich und auch nur in begrenztem Umfange anwendbar. Dieselben geben nur dann genaue Werte, wenn das isolierte Alkaloid in absoluter

Reinheit vorliegt; jede Verunreinigung erhöht den Refraktionswert. Die Forderung der absoluten Reinheit wird aber nur in den seltensten Fällen erfüllt sein und auch dann nur mit Alkaloidverlusten infolge des Reinigungsprozesses verbunden sein. Ist das Alkaloid aber auf irgendeine Weise doch rein erhalten, dann ist fast durchweg die einfache Wägung das Gegebene. Die refraktometrischen Methoden bieten daher durchaus keinen Vorteil, vor allem auch keine Zeitersparnis gegenüber den bisherigen Bestimmungsmethoden; man wird in der Praxis mit einer Titriermethode z. B. bei weitem schneller und mit größerer Genauigkeit zum Ziele kommen, ganz abgesehen schließlich auch davon, daß ein Eintauchrefraktometer wohl kaum in vielen Apothekenlaboratorien usw. zu finden sein dürfte.

E. Polarimetrische Verfahren.

Ebenso wie die Refraktometrie hat man auch versucht, die Polarimetrie zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide zu verwenden. Vau bel¹⁾ führt eine ganze Reihe von optisch aktiven Alkaloiden auf, quantitative Bestimmungen sind bisher jedoch nur für Cocain, Morphin, Nicotin und die Chinaalkaloide ausgeführt worden. Nachdem schon Bouchardat²⁾ und Pasteur³⁾ Untersuchungen über das Drehungsvermögen der Chinaalkaloide ausgeführt hatten, haben Oudemans⁴⁾ sowie Hesse⁵⁾ und zuletzt Lenz⁶⁾ ebenfalls darüber gearbeitet und die Rotationskonstanten der wichtigsten Chinaalkaloide ermittelt. Sie machten dabei die Beobachtung, daß die spezifische Drehung in hohem Maße abhängig ist von der Art des Lösungsmittels, der Konzentration der Lösung und der Höhe der Temperatur. Als Lösungsmittel wurden angewandt Wasser, Alkohol, verdünnte Salz- oder Schwefelsäure oder ein Chloroformalkoholgemisch (2 + 1), als Konzentrationen 1–10%ige Lösungen. Als Endresultat aber ergab sich, daß die spezifische Drehung nicht geeignet ist, damit eine Wertbestimmung der Chinarinden vorzunehmen, da einmal, wie eben ausgeführt, die spezifische Drehung außerordentlich von den genannten äußeren Faktoren beeinflusst wird, dann aber ein Gemisch von Alkaloiden, wie es im Chinarindenauszug vorliegt, sich überhaupt nicht mit Sicherheit auf optischem Wege analysieren läßt, zumal man dann mindestens vorher sich über die qualitative Zusammensetzung orientiert haben muß. Dann aber kommt noch hinzu, daß in dem Chinarindenauszug stets ein basischer Farbstoff die Alkaloide begleitet, dessen Anwesenheit die Beobachtung im Polarisationsapparat beeinträchtigt, dessen Entfernung aber nur unter Alkaloidverlust möglich ist. Wohl aber läßt sich die Polarimetrie anwenden, um die Reinheit eines vorliegenden Chinaalkaloides festzustellen, eine Forderung, die für die Prüfung des Chininsulfats schon früh-

¹⁾ Die physikalischen und chemischen Methoden der quantitativen Bestimmung organischer Körper 1902.

²⁾ Annal. chim. phys. (3), 9, 213.

³⁾ Compt. rend. de l'Acad. de Sciences 36, 26 und 37, 110.

⁴⁾ Annalen der Chemie 182, 33 (1876).

⁵⁾ Annalen der Chemie 182, 153 (1876).

⁶⁾ Zeitschr. f. analyt. Chemie 27, 549 (1888).

zeitig erhoben wurde¹⁾. Ebenso läßt sich polarimetrisch ein Gemisch zweier Alkaloide bestimmen, vorausgesetzt, daß deren Rotationskonstanten unter bestimmten Bedingungen bekannt sind. Löst man z. B. p g eines Alkaloidgemisches zu 100 ccm auf und findet bei Beobachtung im Polarisationsapparat im Rohre von l cm Länge den Drehungswinkel α , dann ist die spezifische Drehung $[\alpha]_{D^{20}} = \frac{\alpha \cdot 100}{p \cdot l}$.

Enthält nun das Gemisch x% von dem einen Alkaloid und y% = (100 - x)% von dem anderen und haben die beiden Alkaloide x und y die bekannte spezifische Drehung $(\alpha)_x$ und $(\alpha)_y$, so läßt sich x und y leicht berechnen nach den Formeln:

$$x = \frac{100 ([\alpha] - [\alpha]_y)}{[\alpha]_x - [\alpha]_y}$$

$$y = \frac{100 ([\alpha] - [\alpha]_x)}{[\alpha]_y - [\alpha]_x}$$

O. Antrick²⁾ hat die Rotationskonstanten für in Chloroform gelöstes reines Cocain sowie für Lösungen von reinem salzsaurem Cocain in einem Gemisch von 60 Teilen absolutem Alkohol und 90 Gewichtsteilen Wasser festgestellt. Die spezifische Drehung für Cocain beträgt demnach $[\alpha]_{D^{20}} = -16,32$ für Lösungen bis zu 30%, während die für Cocainhydrochlorid $[\alpha]_{D^{20}} = -67,982 + 0,1583 p$ beträgt, gültig für p von 0-25.

Ebenso hat Popovici³⁾ ein polarimetrisches Verfahren für die Nicotinbestimmung im Tabak ausgearbeitet. 20 g Tabakpulver werden mit 10 ccm einer wässrig-alkoholischen Natronlösung (6 g NaOH + 40 ccm H₂O + 60 ccm 95%igem Alkohol) verrieben und darauf mit Aether im Soxhlet-Apparat extrahiert, die ätherische Lösung dann mit 10 ccm einer konzentrierten salpetersauren Phosphormolybdänsäurelösung ausgeschüttelt, wodurch neben anderen Stoffen auch das Nicotin ausgefällt wird. Die überstehende Aetherschicht wird nunmehr abgossen, der Niederschlag auf 50 ccm mit Wasser aufgefüllt und darin durch Zusatz von 8 g fein gepulvertem Baryumhydroxyd das Nicotin in Freiheit gesetzt. Das Ganze wird nun filtriert und von dem Filtrat der Drehungswinkel im Polarisationsapparat ermittelt. Auf genau analoge Weise wurden Kontrollbestimmungen ausgeführt mit wechselnden Mengen reinen Nicotins und an Hand der damit erhaltenen Vergleichswerte Tabellen aufgestellt, die dann direkt den Prozentgehalt an Nicotin abzulesen gestatten. Mit dieser Methode werden aber immer höhere Werte gefunden, als wenn das Nicotin in der üblichen Weise abdestilliert und maßanalytisch bestimmt wird.

Auch J. von Degrazia⁴⁾ hat das Nicotin polarimetrisch bestimmt, indem er 30 g Tabakextrakt mit 3,5 g Aetzkalk und 10 ccm

¹⁾ Congrès international de Chimie à Paris 1889; durch Chem.-Zeitg. 1889, 1392.

²⁾ Ber. d. Deutsch. Chem. Gesellsch. 20, 310 (1887).

³⁾ Chem.-Zeitg., Rep. 1889, S. 171.

⁴⁾ Fachl. Mitteilg. d. österr. Tabakregie 1910, S. 87; durch Chem.-Zeitg., Rep. 1911, S. 175.

Wasser versetzt und mit Wasserdämpfen das Nicotin abtreibt, bis das Destillat etwa 180 ccm erreicht hat. Das gewogene Destillat wird nun polarisiert und der Prozentgehalt nach der Formel $\frac{\alpha \cdot G \cdot f}{g}$

errechnet, worin G das Gewicht des Destillates, g das des Extraktes, α den Drehungswinkel und f einen von Temperatur und Konzentration abhängigen Faktor darstellen, für den eine Tabelle aufgestellt ist. Auf ähnliche Weise wie im Tabakextrakt bestimmt er auch im gepulverten Tabak das Nicotin, indem 20 g desselben mit 7 ccm Kalilauge (3 + 1) sowie einigen Gramm festen Kochsalzes verrieben und dazu 130 ccm siedende, konzentrierte Kochsalzlösung hinzugefügt werden. Von diesem Gemisch werden dann erst 45 ccm direkt, dann weitere 55 ccm mit Wasserdampf abdestilliert und das Destillat polarisiert. Diese polarimetrische Bestimmung weist jedoch große Schwierigkeiten auf und ist darum recht problematisch insofern, als das Drehungsvermögen des Nicotins in wässriger Lösung große, noch nicht aufgeklärte Unregelmäßigkeiten zeigt.

Neuerdings hat Jitendra Nath Rakshit¹⁾ auch das Morphin im Opium auf optischem Wege zu bestimmen versucht, indem er den üblichen Kalkauszug des Opiums zur Entfernung des Narcotins und Codeins mit Aether ausschüttelt, mit Salzsäure ansäuert und schließlich mit Holzkohle entfärbt. Von dem dann resultierenden Filtrate wird der Drehungswinkel bestimmt. Die Berechnung gründet sich auf die spezifische Drehung von -127° bei 25° C. für Morphin in salzsaurer Lösung. Die erhaltenen Resultate sollen mit den nach dem englischen bzw. amerikanischen Arzneibuchverfahren gewonnenen gut übereinstimmen.

Alle die angeführten polarimetrischen Methoden haben ebenso wie die refraktometrischen zur Voraussetzung, daß die zu bestimmenden Alkaloide in reinem Zustande vorliegen. Dies wird aber nur in den seltensten Fällen zutreffen und auch dann nur auf Kosten des Alkaloids infolge Verlustes durch den Reinigungsprozeß möglich sein. Dann aber sind die Drehungswinkel in großem Umfange von äußeren Umständen abhängig und zeigen zum Teil noch Unregelmäßigkeiten, deren Ursachen noch nicht ergründet sind. Die polarimetrischen Bestimmungsmethoden werden darum, ganz abgesehen davon, daß man auf das Vorhandensein eines Polarisationsapparates angewiesen ist und die Verfahren an sich reichlich umständlich sind, für die Praxis zur Wertbestimmung von Drogen und deren Präparaten usw. wohl kaum jemals zur Einführung kommen. Noch komplizierter gestaltet sich die Sache, wenn Alkaloidgemische zur Bestimmung kommen sollen. Nach Landolt²⁾ dürfte das Problem vielleicht ein ungelöstes bleiben.

¹⁾ The analyst 43, S. 320; durch Pharm. Weekblad bzw. Apoth.-Zeitg. 1919, S. 134.

²⁾ Das optische Drehungsvermögen, 2. Auflage.