

# Zeitschrift für angewandte Chemie.

XIX. Jahrgang.

Heft 8.

28. Februar 1906.

Alleinige Annahme von Inseraten bei den Annoncenexpeditionen von August Scherl G. m. b. H., und Daube & Co., G. m. b. H., Berlin SW. 12, Zimmerstr. 37—41

sowie in deren Filialen: **Breslau**, Schweidnitzerstr. Ecke Karstr. 1. **Dresden**, Seestr. 1. **Elberfeld**, Herzogstraße 38. **Frankfurt a. M.**, Kaiserstr. 10. **Hannover**, Georgstr. 39. **Kassel**, Obere Königstr. 27. **Köln a. Rh.**, Hohestr. 145. **Leipzig**, Petersstr. 19, I. **Magdeburg**, Breitweg 184, I. **München**, Kaufingerstraße 25 (Domfreiheit). **Nürnberg**, Kaiserstraße Ecke Fleischbrücke. **Stuttgart**, Königstr. 11, I. **Wien I**, Graben 28.

Der Insertionspreis beträgt pro mm Höhe bei 45 mm Breite (3 gespalten) 15 Pfennige, auf den beiden äußeren Umschlagseiten 20 Pfennige. Bei Wiederholungen tritt entsprechender Rabatt ein. Beilagen werden pro 1000 Stück mit 8.— M für 5 Gramm Gewicht berechnet; für schwere Beilagen tritt besondere Vereinbarung ein.

## I N H A L T:

F. Flury: Jahresbericht über die Neuerungen und Fortschritte der pharmazeutischen Chemie im Jahre 1905 321.  
P. Rohland: Über die Hydratation des Pörtlandzementes 327.

F. Raschig: Schwefelbestimmung im Pyrit 331.

F. Raschig: Bestimmung der Schwefelsäure im Trinkwasser 334.

Badische Anilin- und Soda-Fabrik: Über die Geschichte des Schwefelsäurekontaktprozesses 334.

## Referate:

Allgemeines 336; — Chemische Technologie (Apparate, Maschinen und Verfahren allgemeiner Verwendbarkeit) 338; — Anorganisch-chemische Präparate und Großindustrie (Mineralfarben) 339; — Brenn- und Leuchtstoffe, feste, flüssige und gasförmige; Beleuchtung 348; — Explosivstoffe, Zündstoffe 353.

## Wirtschaftlich-gewerblicher Teil:

Tagesgeschichtliche und Handelsrundschau: London; — Bukarest; — Wien; — Aachen; — Frankfurt; — Erfurt; — Berlin 357; — Handelsnotizen 358; — Dividenden 359; — Aus anderen Vereinen: Verein der Zellstoff- und Papierchemiker; — Personalnotizen 360; — Neue Bücher: — Bücherbesprechungen 361; — Patentlisten 363.

## Verein deutscher Chemiker:

Oberrheinischer Bezirksverein: Dr. F. Raschig: Neue Sulfosäuren des Hydroxylamins; — Dr. Bredig: Chemische Kinetik in konz. Schwefelsäure und Bestimmung sehr kleiner Wassermengen in derselben; — Prof. E. Mohr: Einwirkung der salpetrigen Säure auf einige Aminopyrazole 367; — Bezirksverein Hamburg; — Bezirksverein Rheinland 368.

## Jahresbericht über die Neuerungen und Fortschritte der pharmazeutischen Chemie im Jahre 1905.

Von F. FLURY.

(Eingeg. den 20./12. 1905.)

Der vorliegende Jahresbericht kann mit Rücksicht auf die regelmäßige Berichterstattung der Zeitschrift in den Referaten über Pharmazie und die Grenzgebiete, wie die Chemie der Fette und Öle, der natürlichen Farbstoffe, der Nahrungsmittel, der Riechstoffe, ätherischen Öle und Terpene, endlich der natürlichen Gerbstoffe keinen Anspruch auf Vollkommenheit machen, sondern derselbe soll nur eine Ergänzung der im Laufe des Jahres bereits mitgeteilten neuen Erscheinungen darstellen. Aus demselben Grunde konnte einerseits die umfangreiche Patentliteratur eine Berücksichtigung nicht finden, wie es andererseits bei der Fülle des Stoffes und den eng gezogenen Grenzen der Berichterstattung nicht möglich war, die zahl- und ergebnisreichen Arbeiten auf analytischem und pharmakognoschem Gebiete in den Rahmen dieses Berichtes einzubeziehen.

Die Zahl der im Berichtsjahr neu erschienenen Arzneimittel ist sehr beträchtlich, was sich schon aus der Tatsache ersehen läßt, daß über 700 Namen für pharmazeutische und chemische Produkte eingetragen und geschützt wurden. Doch ist es eine durch die tägliche Beobachtung bestätigte Erfahrung, daß die meisten dieser Präparate binnen kurzer Zeit wieder vom Markte verschwinden. Die Auswahl der

wichtigsten Erscheinungen ist aus diesem Grunde eine recht schwierige, da eine sichere Beurteilung der Verwertbarkeit in der kurzen Zeit der Probe unmöglich erscheinen muß. Wegen des alljährlich in der Zeitschrift erscheinenden Berichtes über die Fortschritte der organischen Chemie wurden nur diejenigen wissenschaftlichen Forschungsergebnisse behandelt, welche wegen der therapeutischen Verwendung der betreffenden Arzneimittel ein engeres Interesse vom pharmazeutischen Gesichtspunkt aus bieten.

Die Entstehung der Alkaloide in den Pflanzen behandelt ein Vortrag von Pictet<sup>1)</sup>), der eine Reihe neuer und interessanter Beobachtungen enthält. Der Verfasser sucht in demselben darzulegen, daß die Alkaloide, die aus den Pflanzen gewonnen werden, nicht die unmittelbaren Zerfallprodukte der Protoplasmastoffe darstellen, sondern daß sie aus den Veränderungsprodukten derselben durch sekundäre Reaktionen entstehen. Die Basen der Purin- und Cholingruppe sind nach Pictets Auffassung als Zersetzungssprodukte der Lecithine aufzufassen, die in manchen Pflanzenteilen in reichlichen Mengen vorkommen, während diejenigen Alkaloide, die einen Pyrrolidinkern enthalten, wie zum Beispiel das Nikotin, das Atropin und das Kokain, unmittelbar von Eiweißkörpern abstammen. In ähnlicher Weise wird die Entstehung der Strychnin- und Brucingruppe nach ihrer Auffassung als Indolderivate abgeleitet. Größer ist die Schwierigkeit bei der Erklärung der Bildung der Gruppe der Pyridin-

1) E. Rupp, Pharm.-Ztg. 1905, 86.

alkaloide, da den Eiweißkörpern, Lecithinen, Nukleinen usw. der Pyridinring fehlt. Während Czapek die Pyridinalkaloide durch Aufbaureaktionen, wie Einwirkung vom Ammoniak auf Säuren der Pyronreihe oder durch Kondensation gewisser Diamine, entstehen läßt, glaubt Pictet, daß die Pyridinalkaloide genau so wie die anderen Basen Abbauprodukte darstellen. Nach seiner Anschauung stellt der Pyridinring der Alkalioide gar keine von Anfang an gegebene Gruppierung dar, sondern bildet sich erst durch intramolekulare Umlagerungsvorgänge, beispielsweise bei der Methylierung des Pyrrolringes der Eiweißkörper oder bei der Methylierung des Indolringes, wodurch der Chinolinring gebildet würde, der den Chinaalkaloiden eigenständlich ist. Pictet gründet seine Hypothese auf experimentelle Beobachtungen von Camician und seinen Schülern, von Magnanini, von Ellinger und auf eigene Versuche. Am Schlusse seiner Ausführungen kommt er zu folgender Zusammenfassung über die Alkaloidbildung in den Pflanzen:

1. In den Alkaloiden liegen die stickstoffhaltigen Endprodukte der Zelltätigkeit der Pflanze vor, die durch Zerfall von komplizierter zusammengesetzten Stoffen entstehen.

2. Ehe sie in den besonderen Geweben, in denen wir sie finden, aufgespeichert werden, unterliegen sie vielfach chemischen Umformungen, wie solche unter anderem die Folge von Kondensationen mit anderen Verbindungen sein können, die neben ihnen in der Pflanze vorkommen.

3. Die häufigste Veränderung ist die Methylierung; das Mittel hierzu ist höchstwahrscheinlich der Formaldehyd, welcher in den grünen Teilen der Pflanzen entsteht.

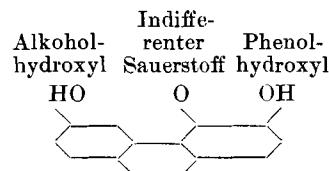
4. Die Alkalioide, welche einen Pyrrolidin- oder Indolkern enthalten, röhren von einem partiellen Abbau der Eiweißkörper her.

5. Dasselbe trifft für diejenigen Alkalioide zu, welche einen Pyridin-, Piperidin- oder Chinolinring enthalten.

Diese Ringe dürfen jedoch nicht als ursprüngliche, im Eiweißmolekül präexistierende Gebilde angesehen werden, sondern entstehen durch nachträgliche Umformung des durch die Pflanze methylierten Pyrrol- oder Indolkernes.

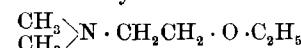
Die Frage nach der Konstitution der 3 wichtigsten Opiumalkaloide ist durch die Arbeiten von Knorr<sup>2)</sup> und einer Reihe von Mitarbeitern in der letzten Zeit um ein beträchtliches gefördert worden, wobei die Anschauungen von Schorr, Vongerichten und Freund über die Morphinfrage in ihren wesentlichen Punkten eine Bestätigung gefunden haben. Die Tatsache, daß das Codeinon bei der Spaltung ein Methyl-diacyltriptychophenanthren gibt, das sich in ein Trioxymethylphenanthren überführen läßt, das sowohl aus dem Thebaol als auch auf synthetischem Wege darstellbar ist, hat den Beweis geliefert, daß die Alkalioide Morphin, Codein und Thebaein als Akbommlinge eines Trioxypheanthrens aufgefaßt werden müssen. Die Natur der 3 Sauerstoffatome des Morphins ist heute

klargelegt, auf Grund des experimentellen Materials entsprechen die Funktionen derselben dem folgenden Schema:



Die einzige offene Frage ist nur noch die endgültige Feststellung der Haftstellen eines ringförmigen Seitenkomplexes —  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$  — welcher als Äthanolmethylamin aus dem Codeinon und Thebain abgelöst werden kann. Zur Klärung dieser Verhältnisse, sowie zur Entscheidung über die Art und Weise der Bindung dieses Komplexes wurden neue Spaltungen des Methylmorphimethins und Thebains<sup>3)</sup> unter veränderten Versuchsbedingungen ausgeführt, welche eine Base  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}$ , den Dimethylaminoäthyläther  $(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$ , lieferten. Auch die Muttersubstanz jenes neuen Spaltungsproduktes, der bis jetzt unbekannte Aminoäthyläther:  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , konnte ebenso wie das Methyllderivat synthetisch dargestellt werden.

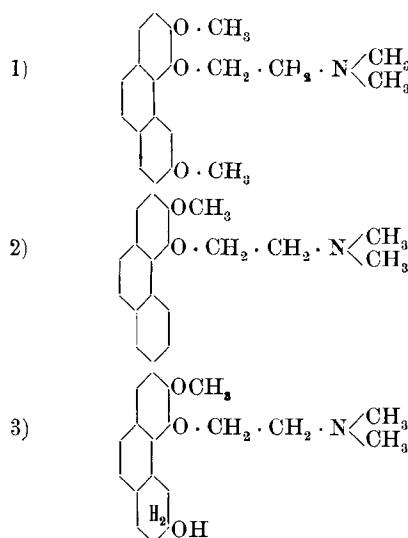
Um nun zu entscheiden, ob im Methylmorphimethin der Komplex direkt oder durch Vermittlung von Sauerstoff am Phenanthrenkern haftet, wurden synthetische Basen aus Methylmorphol und Thebaol hergestellt und ihr Verhalten gegen die das Methylmorphimethin spaltenden Reagenzien geprüft. Die Oxazinhypothese, nach welcher man seit 16 Jahren im Morphin einen Oxazinring angenommen hatte, war durch die experimentellen Ergebnisse der letzten Zeit mehr und mehr hinfällig geworden, nachdem sich durch den von Hoffmann durchgeführten Abbau des Naphtalanmorpholins ebenso wie durch die Erkenntnis der engen Beziehungen zwischen Morphin und Thebain, die durch die Bearbeitung des Codeinons vermittelt worden war, neue Gesichtspunkte eröffnet hatten, zu denen sich zuletzt noch die von Knorr durchgeführte Herausschaltung des -CCN-Komplexes in Form des Dimethylaminoäthyläthers



gesellt; denn durch diese neuen Spaltungsreaktionen wurde es wahrscheinlich, daß die Alkoholbasen gar nicht als primäre Spaltungsprodukte angesehen werden dürfen, sondern daß sie erst sekundär durch Anlagerung von Essigsäure an primär entstehende Vinylbasen in Form ihrer Essigester hervorgehen. Die Darstellungsmethode der neu aufgefundenen Aminoäther bot nun Knorr ein willkommenes Hilfsmittel, um die erhaltenen Spaltungsprodukte des Thebains und des Methylmorphimethins durch ätherartige Verknüpfung wieder zu vereinigen, wodurch er leicht aus den Natriumsalzen des Thebaols und Methylmorphols mit Chloräthyldimethylamin die entsprechenden Phenanthroläther, also gewissermaßen synthetische Alkalioide erhielt, welche folgenden Formeln (1 und 2) entsprechen:

<sup>2)</sup> Berl. Berichte 37, 3494ff.

<sup>3)</sup> Berl. Berichte 38, 3143ff.

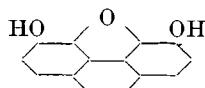


Die Formel 3) würde auf Grund der Oxazin-hypothese dem Methylmorphimethin zukommen. Eine experimentelle Untersuchung zeigte jedoch, daß unter anderem besonders in dem Grade der Festigkeit, mit der der Komplex



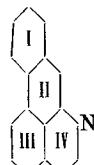
an dem stickstofffreien Teile haftet, sich ganz erhebliche und charakteristische Unterschiede bei dem Verhalten der synthetischen Basen im Vergleich mit dem Methylmorphimethin bemerkbar machen, wodurch ein gewichtiger Beweis geliefert ist, daß die Bindung des Komplexes im Methylmorphimethin nicht die gleiche sein kann wie bei den vorliegenden Phenanthroläthern, also nicht durch einen Äthersauerstoff vermittelt werden kann. Die Annahme eines Oxazinringes im Morphin und Thebain hat sich somit als unhaltbar erwiesen, und es bleibt kein Zweifel mehr übrig, daß der indifferente Sauerstoff nur noch als Glied eines Furanringes, eine Mesobrücke zwischen den Stellen 4 und 5 des Phenanthrenkernes bildend, angenommen werden muß. Knorr faßt die wichtigsten Ergebnisse der seitherigen Arbeiten kurz etwa in folgenden Sätzen zusammen:

1. Die 3 Morphinalkaloide sind Abkömmlinge des 3,6-Dioxyphenanthrylenoxydes,



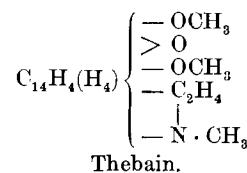
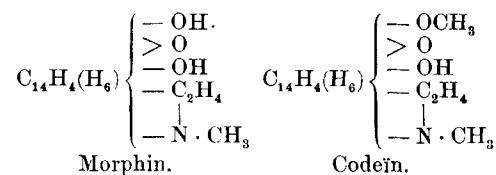
Im Codein ist eines der beiden Hydroxyle, im Thebain sind beide methyliert.

2. An diese drei Kerne ist der zweiwertige Komplex  $-\text{C}_2\text{H}_4\text{N-CH}_3$  als vierter Seitenring wahrscheinlich nach Art der Papaverinformel in Form des Skeletts



angegliedert.

3. Der Phenanthrenkern ist im Thebain tetrahydriert, im Morphin und Codein hexahydriert. Auf Grund des experimentellen Materials lassen sich die drei Formeln, zum Teil aufgelöst, folgendermaßen darstellen, wobei die in Klammern gesetzten Wasserstoffe die Hydrierungsstufe der einzelnen Alkalioide erkennen lassen:



Die Ansicht Knorrs fand nicht nur durch die Forschungen Vongerichten über das Morpholin<sup>4)</sup>, ein wichtiges stickstofffreies Spaltungsprodukt des Morphins, sondern auch durch die eingehenden Versuche von Freund über die Einwirkung von Grignardlösungen auf Thebain<sup>5)</sup> ihre Bestätigung.

M. Freund<sup>6)</sup> fand bei seinen Arbeiten über Papaverinbasen, als er vom Papaveraldin ausgehend zu einem dem Hydrohydrastinin resp. Hydrocotarnin analogen Produkte zu gelangen hoffte, als Produkt der elektrolytischen Reduktion des Papaveraldins eine dem Tetrahydropapaverin isomere Base, welcher er den Namen Isotetrahydropapaverin beilegte. Die neue Base zeigte bei der physiologischen Prüfung starke lokal-anästhesierende Wirkung.

Bei der oxydierenden Spaltung der Isopapaverinumbasen hatte Decker<sup>7)</sup> neben Veratrylaldehyd stickstoffhaltige Basen erhalten, welche als am Stickstoff alkylierte Dimethoxylisochinolone angesprochen wurden, ohne daß jedoch ein strikter Beweis für die Richtigkeit der gebrauchten Formeln geliefert werden konnte. Nachdem nun unterdessen Schorr aus dem Methyldimethoxylisochinolon das Benzylidemethoxylisoquinolon gewonnen hatte, war ein Körper aufgefunden worden, der sich vom Papaverin nur durch den Mindergehalt von 2 Methylgruppen unterscheidet, und so hatte die Frage eine befriedigende Aufklärung gefunden. Die Richtigkeit der früher aufgestellten Formeln konnte nachträglich Decker durch die Synthese der betreffenden Isochinolone<sup>8)</sup> bestätigen. Durch Erhitzen von Dimethoxylisoquinolon mit Benzylchlorid im Rohr wurde z. B. das N-Benzylidemethoxylisoquinolon erhalten, welches in jeder Hinsicht mit dem früher aus dem Benzylpapaverin gewonnenen Präparat übereinstimmte.

<sup>4)</sup> Berl. Berichte 38, 1851.

<sup>5)</sup> Berl. Berichte 38, 3235.

<sup>6)</sup> Berl. Berichte 37, 3321.

<sup>7)</sup> Berl. Berichte 37, 520.

<sup>8)</sup> Berl. Berichte 38, 1739.

Das von P s c h o r r dargestellte Codeinbrommethylyat  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot BrCH_3$ , unter dem Namen E u c o d i n in den Handel gebracht, zeigt wie das Codein narkotische Eigenschaften, aber ohne dessen Krampfwirkung zu besitzen, weshalb es mit sehr gutem Erfolg gegen den Hustenreiz der Phthisiker Anwendung gefunden hat. Bei dem Eucodin wurde die Erfahrung von neuem bestätigt, daß viele Alkalioide bei der Überführung der tertiären Base in die quartäre, z. B. durch Methylierung, eine Schwächung ihrer giftigen Eigenschaften erfahren. Die Darstellung, welche der Firma J. D. R i e d e l patentamtlich geschützt ist, geht nicht vom Codein, sondern vom Morphin direkt aus, welches in alkalischer Lösung mit 2 Mol. Brommethyl behandelt wird.

Auch über das S p a r t e i n , das Alkaloid von Spartium scoparium, welches bei Affektionen des Herzmuskelgewebes und bei Erschöpfungszuständen des Herzens medizinische Verwendung findet, liegen wieder einige neuere Arbeiten vor. Spezielle Untersuchungen von A h r e n s<sup>9)</sup> hatten ergeben, daß das Alkaloid,  $C_{18}H_{26}N_2$ , eine ungesättigte Base ist, die sich zu einer sekundären Base, dem Dihydrospartein  $C_{15}H_{28}N_2$  reduzieren läßt, daß ferner eines der beiden Stickstoffatome an eine Methylgruppe gebunden ist, und endlich daß durch Einwirkung verschiedener Oxydationsmittel eine Reihe von Oxydationsprodukten erhalten werden können. Neuere Arbeiten konnten jedoch eine Bestätigung der zwei ersten Punkte nicht erbringen. Nach den Anschauungen von W a c k e r n a g e l und W o l f - f e n s t e i n<sup>10)</sup> ergibt sich für die Konstitution des Spartains das folgende Bild: Im Spartein liegt ein gesättigtes System mit 2 bitertiären Stickstoffatomen vor, von denen eines in einem Piperidinring, das andere in einem Pyrrolidinring enthalten sein muß. Da nach der Formel mindestens 4 Ringe vorliegen müssen, und bei dem Verhalten bei der Oxydation das Vorhandensein eines aromatischen Ringes ausgeschlossen ist, so kommt dem Sparteinmolekül sicherlich ein bicyklisches gesättigtes Ring- system zu, eine Anschauung, die in jüngster Zeit auch W i l l s t ä t t e r<sup>11)</sup> und S e m m l e r<sup>12)</sup> vertreten haben. Der Vermutung der beiden Forscher, daß dieses System als ein Methylendinortropan aufzufassen sei, stehen jedoch die Ergebnisse neuerer Arbeiten von W i l l s t ä t t e r und M a r x<sup>13)</sup> über die Oxydation von Spartein entgegen. Dieselben gelangten durch Oxydation in stark schwefelsaurer Lösung mit Chromsäure zu drei Hauptprodukten der Reaktion 1) einer schön kristallisierenden Verbindung S p a r t y r i n ,  $C_{18}H_{24}N_2$ , welche trotz der Isomerie mit dem Dehydrospartein von A h r e n s nicht mit diesem identisch ist. Es ist merkwürdigerweise eine ungesättigte Base. 2) wurde eine Base  $C_{15}H_{24}ON_2$  erhalten, welche sich mit dem von A h r e n s beschriebenen O x y s p a r t e i n identisch erwies; wegen ihrer Isomerie mit dem Lupanin bietet sie besonderes Interesse, da in der

<sup>9)</sup> Berl. Berichte **24**, 1095; **25**, 3607; **26**, 3035; **30**, 195.

<sup>10)</sup> Berl. Berichte **37**, 3238.

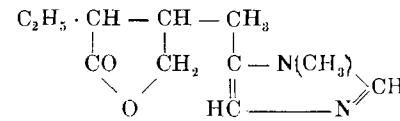
<sup>11)</sup> Berl. Berichte **37**, 2351.

<sup>12)</sup> Berl. Berichte **37**, 2428.

<sup>13)</sup> Berl. Berichte **38**, 1772.

gelben Lupine sich neben den Lupaninen auch das Spartein vorfindet. Es lag also nahe, Beziehungen zwischen beiden Basen aufzusuchen, um dadurch Anhaltspunkte für die Sparteinfrage zu gewinnen, und in der Tat zeigte ein Vergleich große Ähnlichkeit der Basen im chemischen Habitus. 3) wurde noch eine Verbindung  $C_{15}H_{24}O_2N_2$ , welche weder basisch reagierte, noch saure Funktion aufwies, über deren Natur aber bis jetzt kein klares Bild gewonnen werden konnte, isoliert.

Die Chemie des P i l o c a r p i n s ist durch die Untersuchungen P i n n e r s<sup>14)</sup> über die sich vom Pilocarpin ableitenden Säuren weiter geklärt worden, indem das Verhalten der bei der Einwirkung von Brom bei Gegenwart von Wasser auf Pilocarpin erhältlichen Säuren  $C_{10}H_{16}O_4N_2Br$ , der Bromcarpinsäure und der Dibrom-isocarpoësäure  $C_{11}H_{14}O_4N_2Br_2$  sowie der durch Einwirkung von Chromsäure auf Pilocarpin entstehenden Pilocarpoesäure  $C_{11}H_{16}O_4N_2$  eingehend studiert wurde. Die von P e t i t und P o l o n o w s k y erkannte Tatsache, daß sich das Pilocarpin durch Schmelzen seines Chlorhydrates in Isopilocarpin überführen läßt, konnte P i n n e r auch bei den vom Pilocarpin abgeleiteten Säuren feststellen, so wurde aus der Pilocarpoesäure durch Erhitzen eine isomere Säure, die I s o p i l o c a r p o e s ä u r e , erhalten. Der bereits früher von P i n n e r erbrachte Nachweis, daß das Pilocarpin ein Glyoxalinderivat, höchstwahrscheinlich von folgender Konstitution,



ist, fand in dem Verhalten der Pilocarpinsäuren neuerdings eine Bestätigung, denn tatsächlich konnten isomere Verbindungen aus Pilocarpin und Iso-pilocarpin stets nur dann erhalten werden, wenn die Glyoxalingruppe erhalten blieb. Speziell von pharmazeutischem Interesse dürfte die Auffindung eines dritten Isomeren des Pilocarpins sein, welches beim längeren Erhitzen des normalen Pilocarpins auf 230° entsteht und sich in seinen Eigenschaften wesentlich vom Pilocarpin und Isopilocarpin unterscheidet. Im Gegensatz zu diesen ist es unlöslich in Chloroform und spaltet beim Erhitzen mit starken Basen überraschender Weise nur ein Stickstoffatom als Methylamin ab und liefert stickstoffhaltige Säuren, während die 2 Isomeren beide Stickstoffatome gleichzeitig abgeben, wodurch dann naturgemäß stickstofffreie Säuren entstehen. In freiem Zustande kommt dem neuen Isomeren, dem „M e t a p i l o c a r p i n“, nicht die Formel  $C_{11}H_{16}O_2N_2$ , sondern  $C_{11}H_{18}O_3N_2 = C_{11}H_{16}O_2N_2 + H_2O$  zu. Voraussichtlich bietet diese eigentümliche Veränderung des Pilocarpins die Handhabe zur endgültigen Erkenntnis der in dieser Körperklasse herrschenden ungewöhnlichen Konstitutionsverhältnisse.

Durch Behandeln des S t r y c h n i n s und B r u c i n s mit Wasserstoffperoxyd konnten P i c t e t und M a t t i s s o n<sup>15)</sup> eine Reihe von Oxydationsprodukten teils basischer, teils saurer

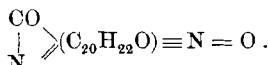
<sup>14)</sup> Berl. Berichte **38**, 1510. 2560.

<sup>15)</sup> Berl. Berichte **38**, 2782.

Natur erhalten. Das erste Glied dieser neuen Verbindungen, das S t r y c h n i n o x y d , ist eine schön kristallisierte Verbindung der Formel

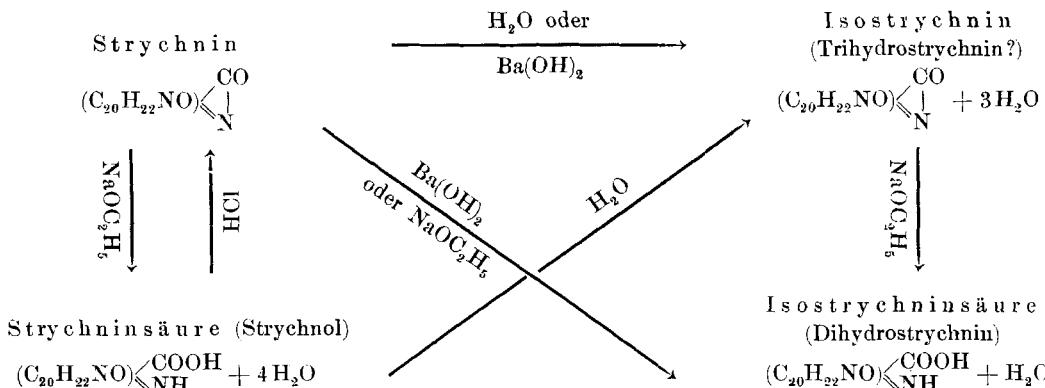


und gehört der Klasse der  $\text{A m i n o x y d e}$  an, die durch die gemeinsame Gruppe  $\equiv \text{N}=\text{O}$  charakterisiert sind. Unter Zugrundelegung der Tafelschen Strychninformel erhält das neue Derivat folgenden Ausdruck:



Es ist eine einsäurige Base von intensiv bitterem Geschmack, welche ihren Sauerstoff sehr leicht abspaltet und sich durch Reduktionsmittel in Strychnin zurückverwandeln lässt. Die krampferregende Wirkung des Strychmins zeigt sich stark abgeschwächt, während die paralysierende Wirkung intensiver hervortritt.

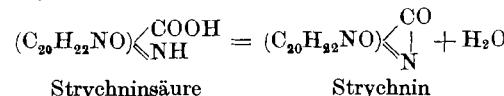
T a f e l<sup>16</sup>) erkannte zuerst die wahre Natur der Einwirkungsprodukte von Barytwasser und alkoholischem Natron auf S t r y c h n i n und ermöglichte dadurch erst einen Einblick in das Strychninmoleköl, indem er die Überführung der von ihm „S t r y c h n i n s ä u r e“ genannten Imidosäure



Das Isostrychnin ist eine optisch inaktive einsäurige Base, deren Giftigkeit, verglichen mit der des Strychnins, nur gering ist. Es ist anzunehmen, daß das Gift im Organismus rasch zerstört oder ausgeschieden wird. Demnach besteht also ein großer Unterschied zwischen Strychnin und Isostrychnin, welches mehr dem Curare ähnlich wirkt, so daß man es viel besser mit dem Brucin als dem Strychnin vergleichen kann. Strychnin-Brucin-Isostrychnin-Curare bilden eine fortlaufende Reihe, in welcher die krampferregende Wirkung vom ersten zum letzten Gliede abnimmt, während die die motorischen Nervenendigungen lähmende Wirkung in der gleichen Reihenfolge zunimmt.

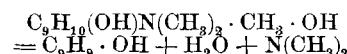
Die Einwirkung von Brom auf Strychnin wurde von H. Beckurts<sup>18)</sup> eingehend studiert, wobei er neben dem schon früher von ihm aufgefundenen bromwasserstoffsäuren Bromstrychnin  $C_{21}H_{21}BrN_2O_2$ , HBr zwei neue Bromederivate, ein Bromstrychnintribromid,  $C_{21}H_{21}BrN_2O_2Br_2$ , darzustellen vermochte.

$C_{20}H_{22}NO \cdot NH \cdot COOH$  in ihr Anhydrid, das Strychnin, lehrte.



Während diese Reaktion sich durch Erhitzen mit Mineralsäuren unschwer durchführen ließ, konnte bis jetzt durch Wasserabspaltung aus der isomeren Isostrychninsäure das dem Strychnin entsprechende Isostrychnin nicht erhalten werden. Dieses Isostrychnin erhielten nun B a c o v e s c u und P i c t e<sup>17)</sup> durch Erwärmen von Strychnin mit Wasser in zugeschmolzenen Röhren auf 160 bis 180°. Er bildet lange Nadeln und ist wahrscheinlich mit dem T r i h y d r o s t r y c h n i n identisch. Durch Kochen mit alkoholischer Natriumäthylat-lösung liefert es wieder die Isostrychninsäure, wodurch nach Analogie mit den Verhältnissen beim Strychnin der Nachweis erbracht ist, daß es sich wirklich um das innere Anhydrid der Isostrychninsäure handelt. Demzufolge kann der genetische Zusammenhang der verschiedenen Umwandlungsprodukte des Strychnins in folgender Weise veranschaulicht werden:

E. Schmid<sup>t19)</sup> berichtet in einer vorläufigen Mitteilung, um sich die Priorität gegen M. E. Fourneau zu wahren, über Versuche, die er in Gemeinschaft mit Flächer zur Synthese des Ephedrins, des Alkaloides von *Ephedra vulgaris*, das in letzter Zeit als wirksames Mydriaticum arzneiliche Verwendung gefunden hat, ausführte. Durch Methylierung des Ephedrins wird ein Methylephedrimmethyhydroxyd erhalten, welches nach der Formel



in Trimethylamin und einen ungesättigten Alkohol  $C_9H_9 \cdot OH$  gespalten wird. Da dieser Alkohol bei der Oxydation Benzaldehyd und Benzoësäure lieferte, erschien es nicht unwahrscheinlich, daß in ihm die Gruppe  $C_6H_5 \cdot C \cdot OH$  oder  $C_6H_5 \cdot CH \cdot OH$ - enthalten sein konnte. Zur Prüfung dieser Vermutung wurde eine mit dem Methylphephidiniummethylyhydroxyd isomere Base der Formel  $C_8H_5 \cdot CH \cdot OH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2 \cdot CH_2 \cdot OH$  dargestellt und näher untersucht, wobei sich auch in der Tat eine große Ähn-

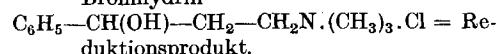
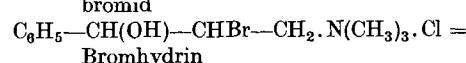
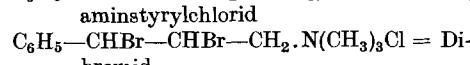
<sup>16)</sup> Liebigs Ann. 264, 33.

<sup>17)</sup> Berl. Berichte 38, 2787.

<sup>18)</sup> Ar. d. Pharmacie 243, 493.

<sup>19</sup>) Ar. d. Pharmacie 243, 72.

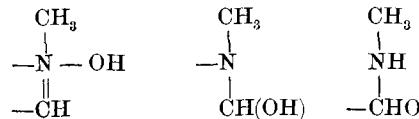
lichkeit mit den entsprechenden Abkömmlingen des Ephedrins und Pseudoephedrins zeigte, jedoch ließ sich wegen der Unterschiede von den natürlichen Basen in den optischen Eigenschaften, über welche zurzeit noch Untersuchungen im Gange sind, die Identität nicht feststellen. Als Ausgangsprodukt für die Gewinnung der fraglichen Base diente das Styrylchlorid,  $C_6H_5\text{---CH---CH---CH}_2\text{---N(CH}_3)_3\text{Cl}$  = Trimethylaminostyrylchlorid



Gelegentlich seiner Arbeiten über die Corydalisalkaloide untersuchte Gademer<sup>20)</sup> auch das dem Corydaline sehr nahestehende Berberin, eine quartäre Ammoniumbase, die in 2 verschiedenen Formen, einer normalen und einer Pseudoform aufzutreten vermag. Zum Unterschied von der echten Ammoniumbase, dem Berberininium hydroxyd, legte derselbe dem Pseudoberberin, welches den Charakter einer Aldehydbase, nämlich eines Aldehydamins, trägt, den Namen Berberinal bei. Da nun nach Decker aber außer der Aldehydformel auch eine Carbinolformel als möglich bezeichnet werden muß, bemühte sich Gademer, Beiträge zur Entscheidung über diese Frage zu erbringen, indem er eine Reihe quartärer Ammoniumbasen einer eingehenden Untersuchung unterzog; nachdem Roser beim Cottarinin und Freund bei dem Hydrastinin, bei denen ähnliche Verhältnisse vorliegen, ebenfalls eine Aldehydformel für diese Basen zur Erklärung für gewisse Reaktionen, z. B. Alkoholatbildung, angenommen hatten, prüfte Gademer das Verhalten mehrerer Kondensationsprodukte der Acrin- und Triphenylmethanreihe, welche ganz analoge Alkoholate zu bilden vermögen. Auf Grund seiner experimentellen Ergebnisse und der theoretischen Beweisführung kam er schließlich zur Ansicht, daß die Pseudoammoniumbasen sowohl in der Aldehyd- resp. Keton- als in der Carbinolformel reagieren können, wobei seine Anschauung eine wesentliche Stütze durch das Verhalten der Opianäsure erhält. Diese Säure reagiert in ihren Estern, welche nach ihrer Konstitution und Bildungsweise den Alkoholarten der Pseudoammoniumbasen sehr nahe entsprechen, in 2 tautomeren Formen, nämlich in der Aldehydform als Aldehydsäure oder in der Carbinolform. Demnach weisen die Pseudoammoniumbasen eine sehr eigenartige Tautomerie auf, die drei Isomere ermöglicht, welche folgenden drei Formeln entsprechen:

<sup>20)</sup> Ar. d. Pharmacie 243, 1.

Echte Ammoniumbase Carbinolbase Aldehydbase



Das dem Corybulbin nahestehende Tarkoninmethylijodid  $C_{12}H_{12}NO_3J$  unterzog D. Brunns<sup>21)</sup> einer näheren Untersuchung. Das Tarkoninmethylijodid unterscheidet sich von dem Cottarinijodid nur durch einen Mindergehalt von 2 Wasserstoffatomen und ist für die Theorie der Pseudoammoniumbasen von Interesse, da es trotz seiner großen Verwandtschaft zu letzterem kaum noch die Fähigkeit hat, als ein Aldehyd zu reagieren, außerdem ermöglichen die Resultate der Studie über diese Verbindung einen Einblick in die Beziehungen zwischen dem Berberin und anderen gelbgefärbten Verbindungen und ihren farblosen Reduktionsprodukten. Ebenso wie das intensiv gelbgefärbte Berberin bei der Reduktion in das farblose Hydroberberin übergeht, so entstehen umgekehrt aus dem farblosen Canadin, dem Corydalin und dem Corybulbin durch Oxydation die gelb gefärbten Verbindungen Berberin, Dehydrocorydalin und Dehydrocorybulbin. Bei dem Dihydroberberin konnte nun einwandfrei der Nachweis erbracht werden, daß nur eine Doppelbindung zwischen C und C die chromophore Gruppe der Verbindung bilden kann.

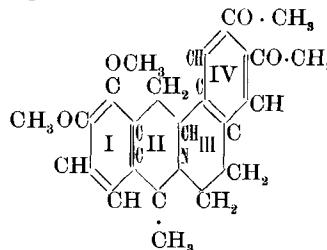
Gademer teilte in seiner ersten Mitteilung über die Corydalisalkaloide<sup>22)</sup> die bereits bekannten Basen und die von ihm neu aufgefundenen Alkalioide nach ihren basischen Eigenschaften und dem Verhalten gegen Jod in 3 Gruppen: Die erste — die Corydalingruppe — umfaßt die schwachen Basen Corydaline, das Corybulbin und das Isocorybulbin, die zweite — die Corycavingroupre — enthält die mittelstarken Basen Corycavine und Corycavamine, die dritte endlich — die Bulbocapningruppe — die relativ stärksten Basen, das Bulbocapnin, das Corydin und das Corytuberin. Wegen der engen Verwandtschaft der Corydalspflanzen zu den Papaveraceen bot die physiologische Untersuchung der Alkalioide hohes Interesse. Dieselbe wurde von Hans Meyer und Fr. Peters<sup>23)</sup> in Marburg vorgenommen und ergab insofern ein sehr interessantes Ergebnis, als sich nicht nur eine nahe Beziehung zu den Papaveraceenalkaloiden, sondern auch nach Analogie der chemischen Gruppen eine Verschiedenheit der pharmakologischen Wirkung zeigte. Mit Ausnahme des Corytuberins, welches eine Sonderstellung einnimmt, wirken sämtliche Alkalioide morphiumartig und zeigen eine spezifische Herzwirkung, die Corydalingruppe stellt ein Analogon zur Morphingruppe dar, während die Bulbocapningruppe sich eng an diejenigen des Codeins anreibt. Gemäß den 3 chemischen Gruppen unterscheiden sich die Basen auch physiologisch, nämlich die Corydalingruppe durch Lähmung des Rückenmarks, die Corycavingroupre durch Erregung motorischer Zentren, die Bulbocapningruppe endlich durch Steigerung der Reflexerregbarkeit.

<sup>21)</sup> Ar. d. Pharmacie 243, 57.

<sup>22)</sup> Ar. d. Pharmacie 240, 19.

<sup>23)</sup> Ar. d. Pharmacie 243.

Eine umfassende Experimentalstudie über die Konstitution des Corydalins, welche Gadamé in Gemeinschaft mit O. Haaß<sup>24)</sup> ausführte, endigte mit der Klarlegung der Konstitution, soweit dieselbe durch den Abbau ermittelt werden kann. Demnach ist dem Corydalin die folgende Formel zuzuschreiben, in welcher nur die Stellung der beiden Methylgruppen im Kern I noch definitiv festzulegen ist:



Im Laufe der Untersuchungen konnte außerdem die Existenz verschiedener isomerer Corydaline bewiesen werden, deren Eigenschaften eine große Übereinstimmung mit den Isomerieverhältnissen der Weinsäure erkennen lassen; so wurden bei der Reduktion des Dehydrocorydalins zwei isomere inaktive Corydaline erhalten, deren eines dem Typus der Traubensäure entspricht, während das andere der Meseweinsäure analog ist. Das letztere konnte in die zwei optischen Antipoden, das L- und D-Corydalin, zerlegt werden.

Das Berberin wird seit einiger Zeit als bitteres Tonicum in Form des Phosphates und Sulfates mit großem Erfolg bei Darmkatarrhen verwendet. Wegen seiner engen Beziehung zum Cotarnin und den Corydalisalkaloiden ist es häufig als leicht erhältliches Ausgangsmaterial für experimentelle Untersuchungen der genannten Basen verwendet worden. Mit Hilfe der in der organischen Synthese äußerst vielseitig anwendbaren Grignard-schen Reaktion wurden die Gruppen des Berberins und seiner Reduktionsprodukte, des Cotarnins und des nahe verwandten Hydrastinins um eine Anzahl von homologen Derivaten durch die ergebnisreichen Arbeiten von M. Freund<sup>25)</sup> bereichert. Die Annahme, daß die sowohl in dem aus Berberinsalzen dargestellten Berberinal als auch in dem Cotarnin und Hydrastin in vorhandene Aldehydgruppe mit Grignardschen Lösungen im Reaktion treten müsse, fand bei der praktischen Ausführung volle Bestätigung. Unter den erhaltenen Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, Phenyl-, Benzyl- und Naphtylverbindungen kommen die Benzylderivate den natürlichen Alkaloiden wie Papaverin, Laudanosin, am nächsten. Da das Studium der Einwirkung der Grignard-schen Lösungen auch auf die Derivate von Pyridin, Chinolin, Isochinolin, Acridin und ähnlichen Substanzen ausgedehnt werden soll, ist noch manches schöne Resultat auf dem Gebiet der Alkaloidsynthese zu erwarten.

Zur Aufklärung der in der Literatur verbreiteten irrtümlichen und sich oft widersprechenden Angaben über die Natur und die Verteilung der in einigen Solanaceen vorkommenden mydriatisch

wirkenden Alkalioide stellte E. Schmidt<sup>26)</sup> mit mehreren Schülern in umfassenden mit reichem analytischem Material versehenen Arbeiten eine Reihe von Untersuchungen an, deren Ergebnis eine klare Übersicht über die wichtigen Bestandteile der verschiedenen Stammpflanzen in bezug auf die Alkaloidverteilung in den einzelnen Organen gestattet. Insbesondere konnten die Pflanzen, welche als typische Hyoscyamin- oder Scopolamin-Pflanzen betrachtet werden müssen, schärfer charakterisiert werden. (Schluß folgt.)

## Über die Hydratation des Portlandzementes.

(Der Einfluß mehrerer Katalysatoren auf die Hydratationsgeschwindigkeit.)<sup>1)</sup>

Von Privatdozent Dr. P. ROHLAND.

Es ist eine für alle chemischen Reaktionen gültige Regel<sup>2)</sup>, daß bei Gegenwart von zwei oder mehreren Katalysatoren in bezug auf die Geschwindigkeiten, mit welchen erstere verlaufen, ihre Wirkung teils additiv ist, teils die Katalysatoren sich gegenseitig abschwächen — in manchen Fällen so, daß die schließliche Gesamtwirkung gleich Null ist —, und daß sie sich in ihrer Wirkung über die Summierung hinaus steigern können. Gerade bei den Hydratationsreaktionen lassen sich zahlreiche Beobachtungen nach dieser Richtung hin machen; von ihnen aber sind von hoher, technischer Wichtigkeit die Hydratationsreaktion des Calciumoxyds, des Calciumsulfats und des Portlandzements. Theoretisch kann jeder Stoff als Katalysator, sei es als positiver, sei es als negativer, bei irgend welcher chemischen Reaktion auftreten; bei den erwähnten drei Hydratationsreaktionen sind die „katalytischen“ Substanzen in ganz vorwiegender Weise Elektrolyte. Daraus hat sich dann auch eine zureichende Erklärung für die Beschleunigung und Verzögerung der Hydratationsgeschwindigkeit durch solche Stoffe ableiten lassen, welche darin besteht, daß diese Vorgänge eine Vergrößerung und Verringerung der Löslichkeit des sich hydratisierenden Stoffes als Ursachen erkennen lassen.

Auf Grundlage meiner Versuche möchte ich nunmehr einige Beispiele anführen, bei welchen die Hydratationsgeschwindigkeit der Portlandzemente durch die Gegenwart mehrerer Katalysatoren geändert, beschleunigt oder verzögert wird. Gerade diese Tatsachen werden zur Erklärung des sog. Umschlages der Abbindezeit des lagernden Zements, wie es schon vielfach beobachtet worden ist, herangezogen werden müssen. Allerdings wird die Mannigfaltigkeit der dabei in Frage kommenden katalytischen Substanzen eine nicht geringe sein können.

In welcher Weise positive Katalysatoren die Hydratationsgeschwindigkeit des Portland-

<sup>26)</sup> Ar. d. Pharmacie **243**, 303ff., Apothekerztg. 1905, 669.

<sup>1)</sup> Conf. P. Rohland über die Hydratation des Portland-Zements, diese Zeitschrift **16**, 44 (1903).

<sup>2)</sup> Z. physikal. Chem. **38**, 510 (1901).