

tralkörper, welche bei der Verseifung Säuren liefern, aber stets ungleich mehr Unverseifbares, vermutlich Kohlenwasserstoffe, entstanden durch pyrogene Zersetzung von Neutralfett, vgl. K a ß l e r<sup>196)</sup>.

#### Technisches.

Zum Denaturieren von Fetten für die Zwecke der Seifenfabrikation ist basisches Krystallviolett geeignet<sup>197)</sup>. Aus einem zusammenfassenden Vortrag von J. L e w k o w i t s c h<sup>198)</sup> über die Ölsäure-reduktion sei folgendes erwähnt. Das Stearolacton von S h u k o f f<sup>57)</sup> hat den Vorteil, daß seine Mischungen mit Paraffin den berechneten Schmelzpunkt zeigen. Das Verfahren der Standard Oil Co.<sup>57)</sup> gibt bei zweimaliger Operation 80—90% Ausbeute, aber die erhaltene Oxystearinsäure läßt sich nicht mit Paraffin mischen. Das Verfahren von H e m p t i n n e<sup>61)</sup> hat den Nachteil einer geringen Ausbeute. Der aussichtsreichste Weg ist jedenfalls die Reduktionsmethode S a b a t i e r - S e n d e r e n s. Nach dieser arbeitet auch P h. S c h w ö r e r<sup>199)</sup>. Die Reduktion erfolgt durch Wasserstoff und überhitzten Wasserdampf bei 250—270°, als Katalysator dient mit Nickel imprägnierter Asbest. G. I m b e r t<sup>200)</sup> will die Ölsäure durch Behandeln mit Chlor und unterchlorigsaurem Natrium unter Druck und nachherige Verseifung in Dioxystearinsäure,  $C_{17}H_{33}(OH)_2(COOH)_2$ , überführen. Das Stearinsäureamid soll nunmehr billiger hergestellt werden, so daß seiner Verwendung zur Leimung von Papier<sup>140)</sup> nichts mehr im Wege steht<sup>201)</sup>.

E d. G r a e f e<sup>202)</sup> hat Versuche über die Verwendung des Alkohols zum Opakmachen des Kerzenparaffins angestellt. Alkohol kann das Stearin nicht ersetzen. Auf einen zusammenfassenden Artikel über das Trübwerden der Öle und seine Beseitigung sei verwiesen<sup>203)</sup>. Die Verwendung der Fullererde als Bleichmittel nimmt immer größere Dimensionen an, doch gehen die Meinungen über die Güte der verschiedenen Sorten (amerikanische, englische, bayrische, schlesische) sehr auseinander. Der Prozeß ist nach A. L ö b<sup>204)</sup> teilweise ein chemischer. Extrahiert man die Fullererde, welche den Farbstoff aufgenommen hat, mit einem Fettlösungsmittel, so erhält man ein sehr helles Fett. Extrahiert man nunmehr mit Alkohol, so geht der Farbstoff in Lösung und ist nach Beseitigung des Alkohols auch im Fett wieder löslich. Nach einer anderen Ansicht<sup>205)</sup> ist die Wirkung rein physikalisch, der wirksame Bestandteil ist ein kolloidales, wasserhaltiges Aluminiumsilicat, und es ließen sich nach entsprechender Behandlung wahrscheinlich auch gewöhnliche Tone als Bleicherden verwenden.

<sup>196)</sup> Bericht für 1903, diese Z. **17**, 810 (1904).

<sup>197)</sup> Chem. Revue **15**, 261.

<sup>198)</sup> Seifensiederztg. **35**, 752.

<sup>199)</sup> D. R. P. 199 909; diese Z. **21**, 1852 (1908).

<sup>200)</sup> Amer. Pat. 901 905; Chem.-Ztg. Rep. **32**, 626.

<sup>201)</sup> W. H e r z b e r g, Chem.-Ztg. Rep. **32**, 347.

<sup>202)</sup> Seifensiederztg. **35**, 275.

<sup>203)</sup> Seifensiederztg. **35**, 533; diese Z. **21**, 2378 (1908).

<sup>204)</sup> Cem. Revue **15**, 80; diese Z. **21**, 1326.

<sup>205)</sup> Chem. Revue **15**, 287.

## Jahresbericht über die Neuerungen und Fortschritte der pharmazeutischen Chemie im Jahre 1908.

Von F. FLURY.

(Eingeg. d. 6./3. 1909.)

Die wissenschaftliche Bearbeitung der für die Arzneikunde vornehmlich in Betracht kommenden chemischen Verbindungen und der Rohstoffe der belebten Natur im verflossenen Berichtsjahre läßt deutlich erkennen, daß neben der rein chemischen Erforschung der natürlichen Drogen und ihrer Zubereitungen mehr und mehr die biologische Betrachtungsweise in den Vordergrund tritt. Der Feststellung der chemischen Reinheit der Arzneimittel stellt sich die Prüfung auf den physiologischen Wirkungswert als Kriterium für die medizinische Verwendbarkeit an die Seite, so daß die einseitige Bevorzugung des als wirksames Prinzip der Droge betrachteten chemischen Inhaltsstoffes etwas beeinträchtigt wird. Das seit einiger Zeit in den Hintergrund gedrängte Studium der Pharmakognosie und die in engem Zusammenhang damit stehende Bearbeitung der sog. galenischen Präparate sind im letzten Jahre wieder mehr zu ihrem Recht gekommen. Einen breiten Raum nehmen ferner ein die zahlreichen Bearbeitungen des Gebietes der Serumforschung und der tierischen Organpräparate und die durch die E h r l i c h s c h e Schule auf dem neu geschaffenen Felde der Chemotherapie erschlossenen wissenschaftlichen Ergebnisse synthetischer, pharmakologischer und therapeutischer Art, zunächst allerdings nur bei den bis jetzt in Angriff genommenen Gruppen des Arsens und Quecksilbers.

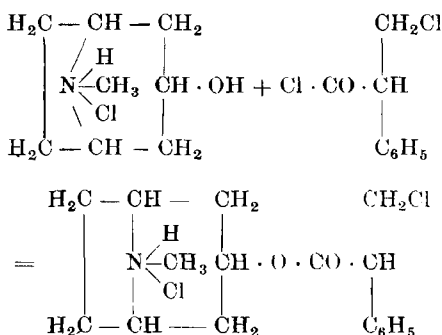
Durch die regelmäßigen Referate über pharmazeutische Chemie und verwandte Gebiete der angewandten Chemie, sowie durch die Jahresberichte über die Fortschritte dieser Wissenszweige mußte die vorliegende Zusammenstellung in bezug auf ihre Vollständigkeit eine entsprechende Einschränkung erfahren.

### I. Alkaloide.

Eine wesentliche Förderung hat die Synthese des Atropins durch die Arbeiten von R. W o l f f e n s t e i n und L. M a m l o c k<sup>1)</sup> erfahren. L a d e n b u r g baute 1883 das Alkaloid aus seinen Spaltungsprodukten, dem Tropin und der Tropasäure, durch Kondensation mittels verd. Salzsäure wieder auf. Da nach dem L a d e n b u r g s c h e n Verfahren nur eine unbefriedigende Ausbeute erzielt wird, ist dasselbe für die praktische Verwendung wenig empfehlenswert. Die Verf. haben nun für die Kondensation von Tropasäure mit Tropin ein glatt verlaufendes Verfahren gefunden, das auch zur Darstellung anderer Tropeine geeignet ist. Bei den zahlreichen Versuchen, die besagte Kondensation mit Hilfe des Chlorids der Tropasäure, einer  $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -oxypropionsäure, zu erzielen, erfolgte meist lediglich eine Verseifung des Chlorids oder die Bildung eines Umwandlungsproduktes, des Tropids, das durch Kondensation von je zwei Molekülen Tropasäurechlorid unter Abspaltung von zwei Molekülen Salzsäure entsteht. Zur Vermeidung dieser

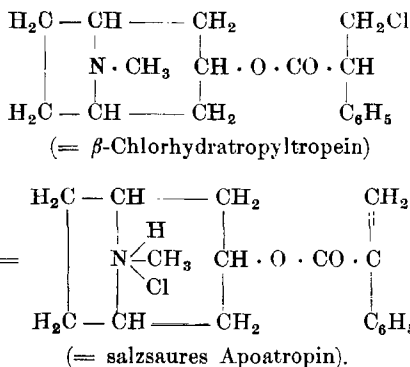
<sup>1)</sup> Berl. Berichte **41**, 723 (1908).

unerwünschten Kondensation wurde in der Folge der Versuch mit einem Tropasäurechlorid ausgeführt, bei welchem das alkoholische Hydroxyl, oder der Hydroxylwasserstoff durch andere Atome oder Atomgruppen ersetzt war. Zu diesem Zwecke wurde zunächst das Chlorid der  $\beta$ -Chlorhydratropasäure ( $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -chlorpropionsäure) in Angriff genommen, und in der Tat ließ sich dieses Chlorid mit salzsaurem Tropin außerordentlich leicht im Sinne folgender Gleichung kondensieren:



Nun handelte es sich darum, das Chloratom dieses  $\beta$ -Chlorhydratropyltropeins wieder durch Hydroxyl zu ersetzen. Zunächst wurde aus dem so erhaltenen salzsauren Salz die freie Base dargestellt, wobei eine sehr merkwürdige Reaktion eintrat. Die freie Base schied sich in öligler Form ab und wurde in Äther aufgenommen. Beim Verdunsten der ätherischen Lösung wurde jedoch statt der erwarteten Base ein fester, salzartiger Körper erhalten, der sich als salzsaures Apotropin erwies.

Beim Verdunsten der Lösung findet also eine intramolekulare Umlagerung statt, indem aus dem Chlorhydratropasäuremolekül unter Umwandlung in das Molekül der Atropasäure ein Molekül Chlorwasserstoff abgespalten wird, das sich dann unter Salzbildung an das Stickstoffatom des Tropinkerns anlagert. Ein ganz analoger Reaktionsverlauf ließ sich auch bei dem entsprechenden Bromderivat feststellen.



Wie durch die leichte Umlagerung vorauszusehen war, gelang der zur Umwandlung in Atropin erforderliche Ersatz des Halogens durch Hydroxyl auf diese Weise nicht. Auch die Verwendung des Jodderivates führte nicht zu der in Aussicht genommenen Atropinsynthese, doch wurden die Versuche bei Zuhilfenahme der Acetylverbindung mit

überraschendem Erfolge gekrönt. Beim Ausgang von einer acetylierten Tropasäure gelang sowohl die Kondensation mit dem Tropein (zum Acetyl-atropin), wie die darauffolgende Wiederabspaltung der Acetylgruppe unter Regenerierung des Hydroxyls und Bildung von Atropin in einer Reihe außerordentlich glatt verlaufender Reaktionen. Die endgültige Eliminierung des Acetyls aus dem salzsauren Acetyl-atropin erfolgte in überaus einfacher Weise beim Stehenlassen der sauren wässrigen Lösung von selbst unter Wiederherstellung des alkoholischen Hydroxyls der Tropasäure, ohne daß gleichzeitig eine Spaltung in Tropasäure und Tropein erfolgt wäre. Das synthetische Atropin erwies sich in seinen chemischen und physiologischen Reaktionen (durch Hervorrufung von Mydriasis) mit dem natürlichen Atropin völlig identisch, in optischer Beziehung war es inaktiv zum Unterschied vom natürlichen Produkt, das in der Regel durch geringe Verunreinigung mit Hyoscyamin schwach links dreht. Nach Versuchen von Lewin stehen die oben angeführten Halogensubstitutionsprodukte dem Atropin in physiologischer Beziehung qualitativ sehr nahe; wie dieses rufen sie eine Erweiterung der Pupille hervor, doch bestehen hinsichtlich der Dauer und Stärke dieser Wirkung deutliche Unterschiede.

Die interessante Beobachtung einer intramolekularen Salzsäureabspaltung bei dem Übergange der soeben erwähnten Tropeine in Salze des Apotropins veranlaßten R. Wolfenstein in Gemeinschaft mit Johannes Rolfe<sup>2)</sup> zum Studium der Frage, ob es sich infolge besonders günstiger Atomgruppierung um einen einzelnen Fall handle, oder ob ganz allgemein halogensubstituierte Alkaminester mit tertiärer Aminogruppe diesen Vorgang zeigen. Zum Entscheid dieser Frage gelangten Tropeine zur Untersuchung, die statt der komplizierten Chlorhydratropasäure die Halogenderivate zweier einfacher Fettsäuren, der Propionsäure und der normalen Buttersäure, enthielten. Durch die Heranziehung dieser einfachen Verbindungen wurde außerdem noch der Vorteil erreicht, daß sich dabei die Wirkung der  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Stellung des Halogenatoms auf die Halogenwasserstoffabspaltung leicht überblicken ließ. Über die wesentlichen Ergebnisse dieser Untersuchungen ist zu berichten, daß hier eine Reaktion von allgemeiner Gültigkeit vorliegt, daß aber die Leichtigkeit, mit der die Abspaltung der Halogenwasserstoffsäure vor sich geht, von der Stellung des Halogenatoms wesentlich beeinflußt wird, am leichtesten zeigte sie sich bei der  $\beta$ -Stellung, viel weniger leicht dagegen bei der  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Stellung. Die schon von einer Reihe von Forschern beobachtete stark basische Wirkung der in den Alkalinen enthaltenen tertiären Aminogruppe und ihr eigentümlicher Einfluß auf das Halogen dieser Verbindungen, insbesondere die durch Alkali bewirkte Halogenabspaltung, ließ sich auch hier ebenso wie bei früheren Untersuchungen über die Einwirkung von Alkalien auf halogensubstituierte Fettsäuren beobachten und als allgemein gültige Regel bestätigen.

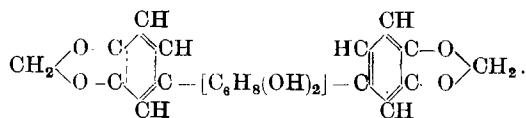
H. Schulze<sup>3)</sup> berichtet über die Oxy-

<sup>2)</sup> Berl. Berichte **41**, 733 (1908).

<sup>3)</sup> Ar. d. Pharmacie **246**, 281 (1908).

aktionsprodukte des Aconins. Die Arbeiten bilden die Fortsetzung der Untersuchungen über das Aconitin aus Aconitum Napellus, bei welchen das Aconin als Produkt der Hydrolyse des erstgenannten Alkaloides erhalten worden war. Bei der Oxydation wurde eine Base der Formel  $C_{24}H_{36}NO_8$  isoliert, die beim Behandeln mit Acetylchlorid ein Tetraacetylderivat lieferte. Nach der Feststellung, daß im Molekül drei Methoxylgruppen vorhanden sind, ist somit die Funktion von 7 Sauerstoffatomen aufgeklärt, während für das achte nach den analogen Beobachtungen beim Aconin, das trotz seines Gehaltes an fünf alkoholischen Hydroxylgruppen nur vier Acetylreste aufnimmt, auch bei dem oxydierten Produkt die Form eines Hydroxyls als wahrscheinlich angenommen werden muß. Die neue Base scheint durch die Oxydation eine tiefgreifende Veränderung des Moleküls erlitten zu haben, da sie im Gegensatz zum Aconin ungesättigter Natur ist und mit Jodmethyl leicht reagiert. Neben der Base wurde eine weitere Verbindung isoliert, der sowohl basische wie saure Eigenschaften zukommen. Aus den nahen Beziehungen dieses Körpers zum erstgenannten Produkt scheint hervorzugehen, daß die beiden Derivate zueinander im Verhältnis von Säure zum zugehörigen Alkohole stehen.

Die Untersuchung des Cubebins von E. Mamei<sup>4)</sup> ergab, daß die widersprechenden Angaben in der Literatur auf die Bearbeitung ungenügend gereinigter Präparate zurückgeführt werden können. Nach den von Weidel erhaltenen Resultaten ist die Existenz von zwei Piperonylkernen im Molekül erwiesen, da bei der Kalischmelze reichlich Brenzcatechinsäure gebildet wurde. Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat erhielt Pomeranz Piperonysäure, außerdem konnte er die Gegenwart einer alkoholischen Hydroxylgruppe nachweisen. Nach den Untersuchungen von Mamei kommt jedoch dem Cubebin nicht die Pomeranzsche Formel  $C_{10}H_{10}O_3$  zu, sondern die verdoppelte Formel, und zwar stellt Mamei für das Cubebin die folgende Formel auf, in der noch die Konstitution des Komplexes  $C_6H_8(OH)_2$  aufzuklären erübrigt:



Mit Kaliumpermanganat wurden die von Pomeranz beschriebenen Produkte, mit Salpetersäure jedoch nur Nitrocubebin erhalten, Chromsäure lieferte nur harzartige Verbindungen, gegen Reduktionsmittel erwies sich das Cubebin beständig.

Als weiteren Beitrag in der Reihe der Mitteilungen über das Morphin bringen L. Knorr und H. Hörlein<sup>5)</sup> das Resultat ihrer Untersuchungen über die Produkte der Hydrolyse des  $\alpha$ - und  $\beta$ -Chlorokodids. Nach älteren Erfahrungen läßt sich das Alkoholradikal im Kodein leicht durch Halogen ersetzen. Durch Einwirkung von konz.

Salzsäure erhielten Matthiessen und Wright<sup>6)</sup> ein amorphes, nicht näher untersuchtes Chlorokodid, Vongerichten erhielt mit Phosphor-pentachlorid ein krystallisiertes Produkt, und durch analoge Reaktionen wurden später von Schryver und Lees<sup>7)</sup> das Chloromorphid aus dem Morphin mit Hilfe von Phosphortrichlorid und das Bromomorphid und Bromokodid durch Einwirkung von Phosphortribromid oder Bromwasserstoffsäure auf Morphin und Kodein dargestellt. Durch Einwirkung flüssiger wasserfreier Salzsäure wurde von Pschorr und Vogther<sup>8)</sup> das von Schryver und Lees beschriebene Chloromorphid ( $\alpha$ -Verbindung) erhalten, das jedoch nicht identisch mit dem von L. Ach und Steinbock<sup>9)</sup> beim Erwärmen von Morphin mit rauchender Salzsäure gewonnenen  $\beta$ -Chloromorphid ist. Ein dem  $\alpha$ -Chlorokodid Vongerichtens isomeres  $\alpha$ -Chlorokodid haben nunmehr Knorr und Hörlein aufgefunden, so daß wir jetzt sechs verschiedene Halogenderivate des Morphins und Kodeins kennen, die sich in Schmelzpunkt und Drehungsvermögen wesentlich voneinander unterscheiden. Der Ersatz der Halogenatome gegen Hydroxyl — also die Rückbildung zum Alkaloid — erfolgt in allen diesen Verbindungen sehr leicht. Da das Alkoholradikal im Morphin und Kodein an einem asymmetrischen Kohlenstoffatom haftet, war beim Ersatz solcher Hydroxyle durch Halogenatome und umgekehrt bei der Hydrolyse das Auftreten von Isomeren zu erwarten, da in ähnlichen Fällen Konfigurationsänderungen nicht selten sind. Bei der Ausführung beider Hydrolysen mit größeren Substanzmengen ergab sich nun das merkwürdige Resultat, daß in beiden Fällen die gleichen Produkte, nur in verschiedenen Mengenverhältnissen entstanden. Sowohl aus dem  $\alpha$ -Chlorokodid, wie der isomeren  $\beta$ -Verbindung wurde ein Gemenge von Pseudokodein, Allopseudokodein ( $\beta$ -Isokodein) und Isokodein erhalten, während es in keinem Falle glückte, Morphin oder Kodein unter den Hydrolyseprodukten nachzuweisen.

Die von L. Knorr und F. Raabe mitgeteilten Beobachtungen über die Beziehung des Pseudoapokodeins zum Apomorphin, wonach ersteres ähnlich wie beim Verhältnis des Kodeins zum Morphin ein Methyläther des Apomorphins ist, sind bereits in dieser Z.<sup>10)</sup> berichtet worden.

Über die Oxydation des Strychnins und Brucins mit Permanganat in Acetonlösung, wobei Hermann Leuchs<sup>11)</sup> schön krystallisierte einheitliche Verbindungen, die Brucinon- und Strychninonsäure und die entsprechenden um zwei Wasserstoffatome reicheren Dihydro-säuren erhielt, ist in dieser Z.<sup>12)</sup> schon berichtet worden. Der Vorteil der neuen Oxydationsmethode besteht darin, daß sie die Verarbeitung der freien Alkaloide und die Anwendung einer beliebig niedrigen Temperatur gestattet. Von Bedeutung ist

<sup>6)</sup> Liebigs Ann. Suppl. 7, 371 (1870).

<sup>7)</sup> Liebigs Ann. 210, 105 (1881).

<sup>8)</sup> J. chem. soc. 77, II, 1029 (1900).

<sup>9)</sup> Berl. Berichte 39, 3130 (1906).

<sup>10)</sup> Diese Z. 21, 2506 Ref. (1908).

<sup>11)</sup> Berl. Berichte 41, 1711 (1908).

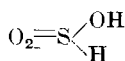
<sup>12)</sup> Diese Z. 21, 2323 Ref. (1908).

<sup>4)</sup> Gaz. chim. ital. 37, 483, durch Chem. Zentralbl.

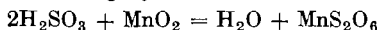
<sup>5)</sup> Berl. Berichte 41, 969 (1908).

ferner, daß die sauren Oxydationsprodukte als unlösliche Kaliumsalze ausfallen und dadurch der weiteren Einwirkung des Oxydationsmittels entzogen werden. Auf diese Weise dürften sich, wie beim Strychnin und Brucin, auch bei der Oxydation anderer Alkaloide manche Mißerfolge beheben lassen, die ihre Ursache darin haben, daß die entstehenden Oxydationsprodukte bei größerer Empfindlichkeit gegen oxydierende Agenzien schnell zerstört werden und dadurch der Beobachtung und Isolierung entgehen.

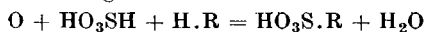
Bei der Oxydation des Strychnins nach der Permanganat-Aceton-Methode machten H. Leuchs und W. Schneider<sup>13)</sup> Beobachtungen, die sie veranlaßten, das Verhalten des Alkaloids gegen schweflige Säure und Braunstein zu untersuchen. Beim Erwärmen von Strychninsulfidlösung mit Braunstein unter Durchleiten von Schwefeldioxyd wurden Krystallnadeln erhalten, die von Leuchs als ein Strychninmonosulfosäure angehörig erkannt wurden. Ebenso wie Schwefeldioxyd und Braunstein in Wasser nicht einfach nach der Gleichung  $\text{SO}_2 + \text{MnO}_2 = \text{MnSO}_4$  reagieren, sondern aus zwei Molekülen der schwefligen Säure in der unsymmetrischen Formel



die beiden direkt am Schwefelatom haftenden Wasserstoffatome wegoxydiert werden:



(Mangandithionat), so kann nach der Ansicht oben genannter Forscher ein analoger Vorgang auch zwischen einem Molekül schwefliger Säure und einem Molekül einer organischen Substanz, die leicht wegoxydierbaren Wasserstoff enthält, stattfinden. Nach dieser Auffassung muß dann nach der Gleichung



eine Sulfosäure des organischen Körpers entstehen. Nach diesen Beobachtungen scheinen die als Strychninsulfosäuren bezeichneten amorphen Substanzen, wie sie von verschiedenen Forschern erhalten worden sind, mehr oder weniger unreine Gemenge zweifelhafter Natur zu sein. Während die reine Sulfosäure die bekannte Bichromatreaktion sehr schön gibt, fehlt sie den seither als Sulfosäuren oder deren Salze bezeichneten Verbindungen.

Die interessanten Isomerieverhältnisse des Ephedrins wurden auch im vergangenen Jahre weiter verfolgt. Die von E. Schmidt<sup>14)</sup> gemachte Beobachtung, daß das Ephedrin  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$  sich durch Behandlung mit Salzsäure in das isomere Pseudoephedrin verwandeln läßt, veranlaßte Schmidt zu weiterer Erforschung des hierbei stattfindenden Umlagerungsmechanismus. Da bereits früher bemerkt wurde, daß eine vollständige Umwandlung nicht stattfindet, auch wenn man das unveränderte Ephedrinsalz der erneuten Einwirkung der Salzsäure aussetzt, lag die Vermutung nahe, daß bei diesem Prozesse ein Gleichgewichtszustand eintritt, ähnlich wie dies bei den umkehrbaren Reaktionen der Fall ist. Hieraus ergab sich die weitere Folgerung, daß im Falle der Richtigkeit dieser

Annahme auch die umgekehrte Verwandlung des Pseudoephedrins in Ephedrin durchführbar sein müsse. Das Experiment ergab die Richtigkeit dieser Vermutung. E. Schmidt folgert aus diesem Befund, daß die beiden Basen nicht mehr als Strukturisomere, sondern als geometrisch isomere Verbindungen aufzufassen sein dürften.

J. Gadamer<sup>15)</sup> wendet sich in einer vorwiegend theoretischen Erörterung über die Isomerie von Ephedrin und Pseudoephedrin gegen die von H. Emde<sup>16)</sup> veröffentlichte Studie über diesen Gegenstand. Emde hatte in der Formulierung der zwei Basen einen Fall von ungleichhälftiger Asymmetrie angenommen. Gadamer teilt die Auffassung Emdes über die gemeinsame Konstitutionsformel für die beiden Basen, ist aber im Gegensatz zu Emde der Meinung, daß nicht das Stickstoff-Kohlenstoffatom, sondern dasjenige, welches die alkoholische Hydroxylgruppe enthält, der Racemisierung anheimfällt, wofür übrigens auch zahlreiche Analogien bei ähnlichen Umlagerungen optisch aktiver Körper sprechen. Für die Richtigkeit der Gadamer'schen Auffassung sprechen schließlich noch die Beobachtungen an Thioharnstoffen, die von ihm aus den Ephedrinen mit Phenylsenföhl und Schwefelkohlenstoff erhalten wurden.

In den Knollen der chinesischen Corydalis ambigua, die sich in dem Äußeren und in dem Alkaloidgehalt sehr wesentlich von den Knollen der Corydalis cava unterscheiden, wurden von K. Makoshi<sup>17)</sup> zwei Basen aufgefunden, die bisher bei der deutschen Knolle nicht beobachtet wurden, das Protopin und das Dehydrocorydalin. Da es von Interesse war, zu ermitteln, ob das für die Papaveraceen typische Alkaloid Protopin auch in den heimischen Fumariaceen vorkomme, unternahm E. Schmidt<sup>18)</sup> die nähere Prüfung der gelb gefärbten alkaloidartigen Verbindungen der Knollen von Corydalis cava, die man bis jetzt nur als unreines Berberin angesehen hatte. Bei den Versuchen gelang es ohne Schwierigkeit, das Dehydrocorydalin zu isolieren, hingegen wurde das Protopin nicht mit genügender Sicherheit nachgewiesen.

Über das aus dem Samen von Solanum tuberosum extrahierte Solanin arbeitete A. Colombano<sup>19)</sup>. Nach seinen Beobachtungen ist das aus Samen und Blüten gewonnene Solanin identisch, jedoch erwies sich das aus S. sodomaeum gewonnene Produkt sowohl in Zusammensetzung als in den Reaktionen von dem Solanin des Handels verschieden. Auch die aus beiden Basen hergestellten Solanidine erwiesen sich als nicht identisch, so daß die Verschiedenheit der beiden Verbindungen nach der Anschauung Colombanos auch kaum durch stereochemische Formeln erklärt werden kann.

<sup>15)</sup> Ar. d. Pharmacie **246**, 566 (1908); diese Z. **22**, 110 (1909).

<sup>16)</sup> Ar. d. Pharmacie **245**, 662 (1907); diese Z. **21**, 697 (1908).

<sup>17)</sup> Ar. d. Pharmacie **246**, 381 (1908); diese Z. **21**, 2174 (1908).

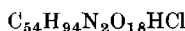
<sup>18)</sup> Ar. d. Pharmacie **246**, 575 (1908); diese Z. **22**, 110 (1909), wo statt erst genannte letzter genannte zu lesen ist.

<sup>19)</sup> Atti Accad. Linc. **16**, 683; durch Chem. Zentralbl.

<sup>13)</sup> Berl. Berichte **41**, 4393 (1908).

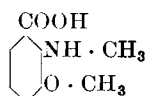
<sup>14)</sup> Ar. d. Pharmacie **246**, 210 (1908)

Auch das Solanin aus den Blüten von *S. tuberosum* entsprach der Formel  $C_{32}H_{51}O_{11}N$  des käuflichen Solanins, während das Solanin aus *S. sodomaeum* ein Chlorhydrat der Zusammensetzung

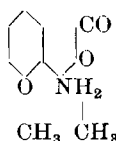


bildete. Das Chlorhydrat ist wie die freie Base linksdrehend.

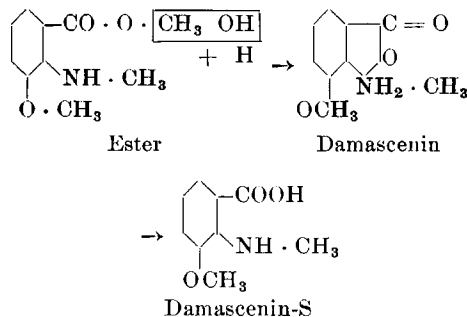
Mit den Alkaloiden der *Nigella*-arten beschäftigte sich O. Keller<sup>20</sup>). Die *Nigella* gehört zu den Ranunculaceen, die zu den alkaloidreichsten Pflanzenfamilien zählen, es sei nur der Hydrastis-, Aconitum- und Delphiniumarten gedacht. Bei den Versuchen zeigte sich, daß mit dem Vorkommen von nennenswerten Alkaloidmengen nur in den Samen von *N. damascena* und *aristata* gerechnet werden konnte. Aus *N. aristata* wurden das bereits früher in *N. damascena* festgestellte Damascenin und weiter eine neue Base der Formel  $C_{10}H_{13}NO_3$ , die als Methyl Damascenin bezeichnet wurde, isoliert. In seinem Verhalten gegen Jodmethyl und salpetrige Säure stellt sich das Methylderivat der Muttersubstanz an die Seite und ist wie diese eine sekundäre Base. Spätere Untersuchungen ergaben, daß nicht ein einfaches Methylderivat, sondern ein Methylester vorlag. Das Damascenin geht in eine Carbonsäure über, das sog. Damascenin-S, das nach den bisherigen Ergebnissen der Oxydation und Spaltung, wobei o-Amidophenol und o-Methylanisidin erhalten wurden, als ein Benzolderivat der Formel



aufzufassen ist. Bezüglich der Stellung der Carboxylgruppe ergab sich, daß sich die Säure von der Methylanthranilsäure ableitet, worauf unter anderem schon die beobachteten Fluoreszenzerscheinungen, der Geruch und die Eigenschaft, Farbstoffe zu bilden, hinwiesen. Die Richtigkeit der Strukturformel ergibt sich aus den gebildeten Spaltungsprodukten o-Methylanisidin, Metaoxybenzoesäure und o-Amidooxybenzoesäure ohne weiteres. Das damit isomere Damascenin faßt Keller als eine Betainform dieser Säure auf, da in anderer Weise die Isomerie und der Übergang der Base in die Säure nicht gut zu erklären ist. Die Formel des Damascenins muß dann die folgende sein:



Als Beweis für diese Annahme und als Illustration für die Art der gegenseitigen Beeinflussung der benachbarten Gruppen  $\text{NH} \cdot \text{CH}_3$  und  $\text{COOH}$  wird die Spaltung des Methylesters angeführt, die je nach den Bedingungen die Base allein oder ein Gemisch der Base und Säure liefert, indem intermediär Ringschluß eintritt.



Mit der Base des Goldregens, *Cytisus Laburnum*, dem Cytisin, beschäftigte sich Emil Maab<sup>21</sup>). Aus dem Verhalten des Cytisins gegen Methyljodid, Essigsäureanhydrid und salpetrige Säure geht hervor, daß eins der beiden Stickstoffatome ein sekundäres ist, während das andere vermutlich in tertiärer Bindung im Molekül haftet. Auf Grund dieser Tatsachen vermutete Maab, daß das Cytisin auch mit Schwefelkohlenstoff eine Verbindung eingehen und ein Dithiocarbinat bilden würde, und unternahm die Untersuchung über die Einwirkung von Schwefelkohlenstoff auf Cytisin. Hierbei wurde ein schneeweißes Pulver erhalten, das Maab als Cytisinyldithiocarbinsaures Cytisin entsprechend der Formel



ansprach. Die Verbindung wird schon in der Kälte durch Salzsäure in Schwefelkohlenstoff und in salzsaures Cytisin gespalten. Schwermetallsalze erzeugen in ihren Lösungen verschieden gefärbte Niederschläge, in feuchtem Zustande zersetzt es sich leicht unter Braunfärbung. Das Cytisin läßt sich weiter nach der Schotten-Baumannschen Methode glatt benzoylieren. Das anfangs ölige Benzoylcytisin verwandelt sich bei längerem Stehen unter Äther in derbe prismatische Krystalle. Weitere Untersuchungen, besonders über die Oxydationsprodukte, sind im Gange.

Nach den Untersuchungen von Ph. Wagner<sup>22</sup>) über das schwefelhaltige Alkaloid Cheirolin, wohl die erste in Drogen aufgefundene schwefelhaltige Base, scheinen in vielen Cruciferenarten ähnliche Verbindungen, wenn auch in geringer Menge vorhanden zu sein, und die Schwefelreaktion mancher ätherischer Öle ist wohl der Gegenwart solcher Basen zuzuschreiben. Zur Gewinnung des Cheirolins werden die Samen des Goldlacks, *Cheiranthus Cheiri*, benutzt, die Base bildet farblose Prismen der Zusammensetzung  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}_2$ . Nach der pharmakologischen Prüfung durch Schmiedeberg steht fest, daß das Cheirolin antipyretisch und dem Chinin ähnlich wirkt. Durch Quecksilberoxyd wird es verd. wässrige Lösung entschweifelt, und es entsteht das Cheirol. Das von Wagner beschriebene Cheirolin ist mit dem von Reeb hergestellten Cheirin, einer schwefelfreien Base, nicht identisch.

Über die giftigen Bestandteile der *Rhus vernix* (*Rhus venenata*), des Gifts umachs, berichten

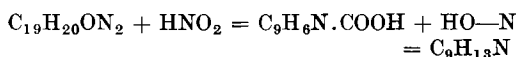
<sup>21</sup>) Berl. Berichte **41**, 1635 (1908); diese Z. **21**, 2147 (1908).

<sup>22</sup>) Chem.-Ztg. **32**, 76; durch Chem. Zentralbl.

<sup>20</sup>) Ar. d. Pharmacie **246**, 1 (1908).

Stevens und Warren<sup>23)</sup>. Neben großen Mengen ungiftiger Harze wurden zwei stickstoffhaltige Öle isoliert, denen in hohem Maße giftige Eigenschaften zukommen. Die Natur dieser Öle ist nicht weiter aufgeklärt worden.

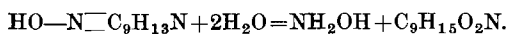
In einem weiteren Beitrag zur Kenntnis der Chinaalkaloide berichtet Paul Rabe<sup>24)</sup> über den Fortschritt seiner Arbeiten über das Cinchonin. Gelegentlich der Oxydation des Cinchonins zu einer um zwei Wasserstoffatome ärmeren Base hatte er die Vermutung ausgesprochen, die beiden Verbindungen stünden zueinander in dem Verhältnis von Alkohol zu Keton. Nicht allein diese Vermutung hat sich bestätigt, sondern die Erforschung der Struktur des Cinchonins ist um ein wesentliches Stück gefördert, nach Rabes Ansicht sogar zum Abschluß gebracht worden. Seinen Darlegungen ist zu entnehmen, daß das Cinchonin — der Name für dieses Oxydationsprodukt wurde in Analogie mit dem Tropinon von Willstätter und dem Kodeinon von Knorr gewählt — den amphoteren Charakter einer Base und einer Säure besitzt. Außerdem zeigt es die Erscheinung der Keto-Enolautomerie, durch welche Mannigfaltigkeit sich die Untersuchung zu einer sehr reizvollen gestaltete. Demzufolge löst sich das Cinchonin in Säuren und Alkalien, ferner geht es als Keton in ein Oxim und als Enol in ein Benzoylderivat über. Bei der vorsichtigen Reduktion der Ketobase läßt sich ein geringer Teil des Ketons in das Cinchonin zurückverwandeln, so daß sich der Abbau der Ketobase ohne weiteres auf das Cinchonin selbst übertragen läßt. Bei der Einwirkung von salpetriger Säure in Form ihres Amylesters zerfällt das Cinchonin nach der Gleichung



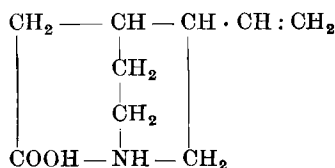
glatt in Cinchoninsäure und ein Oxim, so daß sich die Erkenntnis ergibt, daß im Cinchonin neben dem Carbonyl ein tertiäres Wasserstoffatom stehen muß:



Was nun das bei der Spaltung entstandene Oxim betrifft, so enthält dasselbe noch das tertiäre Stickstoffatom aus dem zweiten Bruchstück des Moleküls und liefert bei der Hydrolyse neben Hydroxylamin eine bekannte Verbindung, das Merochinin:



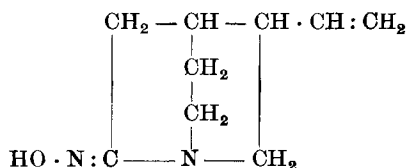
Bei der Verwertung der gemachten neuen Beobachtungen gelangte Rabe zu folgender Kette von Schlüssen: Das Merochinin, das wichtigste Bruchstück der Chinabasen, besitzt nach den Arbeiten von Skraup und Königs die Formel



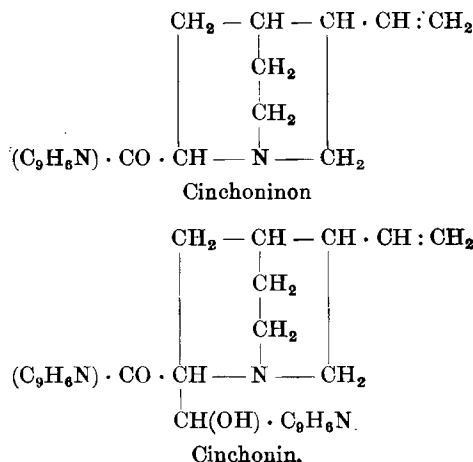
<sup>23)</sup> Am. J. Pharm. **79**, 499; durch Chem. Zentralbl.

<sup>24)</sup> Berl. Berichte **41**, 62 (1908).

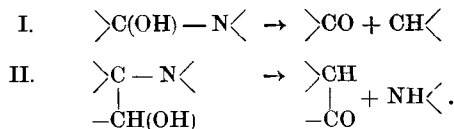
Die Eigenschaften der oben genannten Oximido-Verbindung und des aus ihr hervorgehenden Merochinins lassen keinen Zweifel, daß sie ein inneres Amidoxim von folgender Formel



darstellt und nach dem Vorschlag von Königs als ein  $\alpha$ -Oximido- $\beta$ -vinylchinoclidin zu bezeichnen ist. Mithin ist die Herauscheidung des in der „anderen Hälfte“ angenommenen bicyclischen Systems mit sog. Brückenbindung gelungen. Wenn man weiter die Entstehungsweise des Amidoxims berücksichtigt, kommt man für das Cinchonin und für das Cinchonin zu folgenden Formeln:



Durch die Rabesche Beweisführung erhalten die Arbeiten von Königs, v. Miller und Rhode eine einwandfreie Deutung. Zu erwähnen bleibt noch, daß bei der Umlagerung des Cinchonins in die Toxinbase zwei Möglichkeiten in Betracht kamen, entweder eine solche im Sinne des Schemas I nach v. Miller und Rhode oder entsprechend den bei der Bearbeitung von Hydrastin, Narkotin und Morphin gesammelten Erfahrungen nach Schema II:

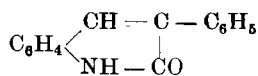


Das Experiment hat zugunsten der zweiten Möglichkeit entschieden. Die auf obige Weise von Rabe abgeleitete Cinchoninformel ist die nämliche, die sowohl von Rhode und Antonaz, sowie von Bernhart und Ibele zur Diskussion gestellt worden war.

In weiterer Verfolgung seiner Arbeiten über  $\beta$ -phenylierte Abkömmlinge des Chinolins gelangte H. Hübner<sup>25)</sup> zu einer Anzahl von leicht erhältlichen Kondensationsprodukten, von denen

<sup>25)</sup> Berl. Berichte **41**, 482 (1908).

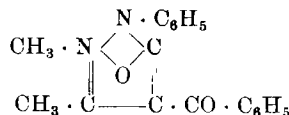
einige hier Erwähnung finden mögen. Beim Kochen einer Lösung des Hydrazids der  $\beta$ -Phenyleinchoninsäure mit Benzaldehyd in alkoholischer Lösung entsteht das Benzalhydrazid der  $\beta$ -Phenyleinchoninsäure. Mit Aceton gibt das Hydrazid der  $\beta$ -Phenyleinchoninsäure ein krystallisiertes Kondensationsprodukt. Das  $\beta$ -Phenylchinolin, das bis jetzt nur als nicht krystallisierendes Öl erhalten werden konnte, läßt sich in krystallinischer Form nach H ü b n e r durch Abspaltung von Kohlensäure aus der  $\beta$ -Phenyleinchoninsäure herstellen. Aus der Base wurden einige Derivate, wie das Pikrat, das Jodmethylat und das Jodäthylat, gewonnen. Aus dem  $\beta$ -Phenylchinolinjodmethylat wurde in geringer Ausbeute das  $\beta$ -Phenyl-N-methyl- $\alpha$ -chinolon nach der von K ö n i g s für das  $\alpha$ -Chinolon angegebenen Vorschrift erhalten. Die Gewinnung der  $\alpha$ -Oxy- $\beta$ -phenyleinchoninsäure ließ sich in Anlehnung an das Verfahren von C a m p s aus Isatin und Phenylessigsäureanhydrid glatt durchführen. Außer einigen Salzen stellte H ü b n e r ohne wesentliche Schwierigkeiten den Methylester, das Chlorid, Amid, Hydrazid und das Anilid her. Das  $\alpha$ -Oxyphenylchinolin ( $\beta$ -Phenylcarbostyryl) bildet sich beim Erhitzen der zugehörigen entsprechend substituierten Cinchoninsäure unter Abspaltung von Kohlensäure. Nach ihren Eigenschaften, insbesondere der fehlenden Löslichkeit in Ätzalkalien scheint die Verbindung als Ketoderivat von der Formel



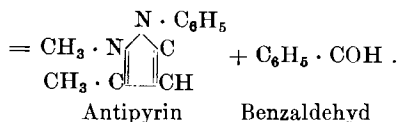
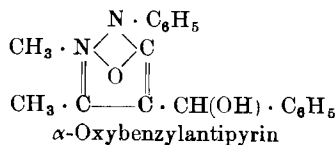
vorzuliegen. Schließlich werden noch Darstellung und Eigenschaften der  $\alpha$ -chlorsubstituierten Säure, des zugehörigen Amids und Chlorids und des Silber-salzes beschrieben.

Einen Weg zur Darstellung von Derivaten des Antipyrins und der Abkömmlinge vieler anderer Pyrine zeigen Michaelis und Engelhardt in einer Abhandlung über 4-Ketoverbindungen der Pyrine<sup>26)</sup>. In Verfolgung der Konsequenzen, die sich aus der von Michaelis und Schlecht<sup>27)</sup> aufgefundenen Darstellungsmethoden für Azoverbindungen des Antipyrins und Thiopyrins ergaben, suchten Verff., nach einer ähnlichen Methode, auch die Ketoverbindungen der Pyrine darzustellen, indem sie die ent-

sprechenden 4-Ketopyrazolone oder deren Chlorpyrazole mit Dimethylsulfat behandelten. Auf diese Weise wurden zunächst die 4-Benzoylderivate der Pyrine erhalten. Aus 4-Phenylmethylpyrazolon wurde in alkalischer Lösung mit Benzoylchlorid die 5-Benzoylverbindung erhalten, aus welcher durch weitere Benzoylierung das 1-Phenyl-3-methyl-4,5-dibenzoylpyrazolon dargestellt wurde. Aus dieser Verbindung ließ sich nach den Angaben von N e f<sup>28)</sup> durch Erhitzen mit alkoholischer Kalilauge das 4-Benzoylpyrazolon gewinnen. Dieses existiert in zwei isomeren Modifikationen. Beim Erhitzen mit Dimethylsulfat liefert es das 4-Benzoylantipyrin:



Dasselbe kondensiert sich als Keton leicht mit Hydrazinen und mit Hydroxylamin, dargestellt wurden das Phenylhydrazon und das Oxim. Bei der Reduktion mit Natriumamalgam liefert es ein Oxybenzylantipyrin, das beim Erwärmen mit verd. Salzsäure eine interessante Umlagerung zeigt. Unter Gelbfärbung und Entwicklung von intensivem Geruch nach Benzaldehyd geht es in salzsaures Benzylidenantipyrin über, das durch Kondensation der Spaltungsprodukte der Oxybenzylverbindung entsteht.



Die neuen Verbindungen zeigten bei der physiologischen Prüfung an Hunden keine auffallenden giftigen Eigenschaften. In ganz analoger Weise wurden außerdem das 4-Benzoylthiopyrin, -anilopyrin und -iminopyrin und einige ihrer charakteristischen Derivate erhalten. (Fortsetzung folgt.)

<sup>26)</sup> Berl. Berichte **41**, 2668 (1908).

<sup>27)</sup> Berl. Berichte **39**, 1954 (1906).

<sup>28)</sup> Liebigs Ann. **266**, 127.

## Referate.

### 1. 3. Pharmazeutische Chemie.

#### A. Tschirch. Aufgaben und Ziele der modernen Pharmakognosie. (Schweiz. Wochenschrift **47**, 109—118. 20./2. 1909. Zürich.)

Das Gebäude der Pharmakognosie, dessen Grundlagen von Flückiger gelegt worden sind, bedarf des Ausbaues. Das Gebiet der Pharmakogeographie erfordert Vertiefung und Erweiterung. Es sind pharmakogeographische Drogen-

reiche zu errichten. Es ist ferner das Studium der Pharmakoemporie und der Pharmakodiakosmie auszubauen. Unter ersterer versteht Verf. den Großhandel der Drogen, unter letzterer die Handelssorten und Verpackungen derselben. Zur Erweiterung der Aufgaben auf dem Gebiete der Pharmakobotanik gehört die Ausbildung der Entwicklungsgeschichte der Drogen. Besonders wichtig sind die Aufgaben auf dem Gebiete der Pharmakophysiologie. Verf.