

Reagenzien zum Nachweis des Arsens mittels der Methode von Marsh auch in gerichtlich-chemischen Fällen benutzen. Sie ist bei der im Laboratorium allgemein üblichen Ausführung verhältnismäßig wenig empfindlich und läßt das Arsen erst dann erkennen, wenn seine Menge in der betreffenden Probe etwa 0,01 mg beträgt. In diesem Falle bildet sich ein ganz schwacher Hauch eines Arsenspiegels. Die minimalen Arsenmengen, die noch in den „arsenfreien“ Reagenzien vorhanden sind, entziehen sich hierbei dem Nachweis vollständig. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Prüfung der Arzneimittel auf Arsen mit Zinnchlorlörösung (Bettendorfs Reagens), dessen Empfindlichkeitsgrenze ebenfalls bei etwa 0,01 mg Arsen liegt. Sollte für den Nachweis der bei einzelnen Arzneimitteln zugelassenen Fremdstoffmengen kein brauchbares direktes Verfahren ermittelt werden können, so bleibt immer noch der Weg gangbar, die Arzneistofflösungen vor Ausführung der Reaktion entsprechend zu verdünnen.

Bei dieser Gelegenheit muß darauf hingewiesen werden, daß es infolge der gegenwärtig sehr hohen Preise der Arzneimittel und Reagenzien dringend wünschenswert ist, solche Untersuchungsverfahren vorzuschreiben, bei denen der Verbrauch an Materialien möglichst gering ist. Den sogenannten Mikromethoden sollte bei genügender Brauchbarkeit stets der Vorzug gegeben werden. Arbeiten in dieser Richtung liegen bereits vor.

Schließlich sei noch erwähnt, daß die Normung der Arzneimittel nur dann in befriedigender Weise durchgeführt werden kann, wenn bei gewissen wichtigen und chemisch noch ganz ungenügend definierten Arzneimitteln, wie z. B. Digitalis-, Strophantus- und Mutterkornpräparaten, die chemische bzw. mikroskopische Untersuchung durch Prüfung der physiologischen Wirksamkeit (pharmakologische Wertbestimmung) mit Hilfe des Tierexperimentes ergänzt wird. Das günstige Ergebnis der in dieser Richtung schon seit einer Reihe von Jahren ausgeführten Untersuchungen macht es wahrscheinlich, daß sich zuverlässige Prüfungsmethoden finden lassen werden.

#### Zusammenfassung.

1. Es empfiehlt sich, an Stelle der im Handel jetzt üblichen Bezeichnungen für den Reinheitsgrad der Chemikalien (roh, technisch rein, gereinigt, chemisch rein, ganz rein, zur Analyse, zur Analyse mit Garantie) die Art und Menge der verunreinigenden Fremdstoffe anzugeben und hierbei den Begriff der „Reinheitsstufen“ zu benutzen.
2. Der Grundsatz, daß es unwissenschaftlich und unwirtschaftlich ist, ein chemisches Präparat von größerem Reinheitsgrade zu benutzen, als es für den betreffenden Zweck erforderlich ist, gilt auch für den Gebrauch der Arzneimittel. Infolgedessen hat das in den meisten Arzneibüchern zum Ausdruck gebrachte Bestreben keine Berechtigung, bei den Arzneistoffen im allgemeinen den technisch erreichbaren größten Reinheitsgrad vorzuschreiben. Hierfür soll lediglich der Verwendungszweck maßgebend sein.
3. Es ist wünschenswert, daß sich die Anforderungen der Arzneibücher neben der Festsetzung des Reinheitsgrades der Präparate mehr als bisher auf deren chemische Zusammensetzung, Zustandsform, Verteilungsgrad, Altersveränderungen und sonstige Eigenschaften erstreckt. Dies kann durch die Normung der Arzneimittel geschehen.
4. Ein genormtes Arzneimittel ist ein Arzneimittel, das hinsichtlich seiner Beschaffenheit (chemische Zusammensetzung, Zustandsform, Verteilungsgrad, Gehalt an wirksamen Bestandteilen, Reinheitsgrad, Veränderungen beim Aufbewahren und sonstige Eigenschaften) den seinem Verwendungszweck angepaßten Anforderungen — Normen — entspricht. Die Normung muß alles das umfassen, was für die Erzielung der maximalen therapeutischen Wirkung und für die Ausnützung eines Arzneimittels wesentlich ist.

Soweit es sich um chemische Präparate handelt, soll die Normung von Chemikern und ärztlichen Sachverständigen unter besonderer Mitwirkung von Vertretern der chemischen Industrie erfolgen.

5. Ein analytisches Verfahren zur Prüfung des Reinheitsgrades eines Arzneimittels soll die Anwesenheit von Verunreinigungen erst dann erkennen lassen, wenn der durch die Normung festgelegte Höchstgehalt an Fremdstoffen erreicht ist.

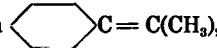
Aus Sparsamkeitsgründen sollen nur solche Untersuchungsverfahren zur Anwendung kommen, bei denen der Verbrauch an Untersuchungsmaterial und Reagenzien möglichst gering ist. Die Verwendung der sogenannten Mikromethoden soll tunlichst gefördert werden.

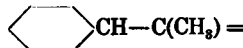

Pharmazeutisches Institut und Laboratorium für angewandte Chemie an der Universität München, am Pfingstfest 1923.


## Über das Caryophyllen.

Von ERNST DEUSSEN.

Laborat. f. angewandte Chemie u. Pharmazie der Universität Leipzig.

Aus meinen Untersuchungen über Caryophyllen, die ich in den Jahren 1907—14 in Gemeinschaft mit den Herren A. Lewinsohn, Loesche, Klemm, Ziem, Vielitz, Eger (†) und K. Meyer ausführte, ergab sich zunächst, daß dieser bicyclische Kohlenwasserstoff, wie er im Nelkenöle vorkommt, aus einem Gemische zweier Isomeren besteht, nämlich aus dem inaktiven  $\alpha$ -Caryophyllen und dem linksdrehenden  $\beta$ -Caryophyllen; durch fraktionierte Destillation ist das Gemisch nur unvollkommen zu zerlegen. In recht reiner Form ist das  $\alpha$ -Caryophyllen im Hopfenblütenöle enthalten, nur etwa 5 %  $\beta$ -Caryophyllen (oder  $\gamma$ -Caryophyllen) waren nachweisbar. Das Sesquiterpen des Hopfenöles war seit langem bekannt unter dem Namen Humulen, bis es uns gelang, den Kohlenwasserstoff mit  $\alpha$ -Caryophyllen zu identifizieren. Gut definierte Verbindungen des  $\alpha$ -Caryophyllens sind unter anderem das  $\alpha$ -Nitrosochlorid (Schmelzp. 177°) und  $\alpha$ -Nitrosat (Schmelzpunkt 161°). Der  $\beta$ -Caryophyllenreihe gehört beispielsweise das nach vielen Richtungen hin interessante  $\beta$ -Nitrosit (Schmelzp. 115°) an; es besteht aus schön blaugefärbten Kristallen, die das außerordentlich hohe spezifische Drehungsvermögen  $[\alpha]_D = +1666^\circ$  (in Ligroinlösung) zeigen. Zum Nachweis des  $\alpha$ -Caryophyllens im Hopfenöle wurden das  $\alpha$ -Nitrosochlorid und  $\alpha$ -Nitrosat dargestellt. Aus dem über Natrium destillierten sesquiterpenhaltigen Hauptfraktionen des Hopfenöles erhielten wir in einer Ausbeute von 80—108 %  $\alpha$ -Caryophyllennitrosochlorid. Da der  $\alpha$ -Kohlenwasserstoff in recht reiner Form im Hopfenöle vorkommt — zum Unterschiede vom Nelkenöle —, so ließ sich nach der Schreinerschen Vorschrift für  $\beta$ -Nitrosit ein schön blaugefärbtes  $\alpha$ -Caryophyllennitrosit (Schmelzp. 116°) darstellen; die Inaktivität wurde durch Anwendung einer Beckmannschen Spektrallampe mit Knallgaszuführung sicher nachgewiesen. Wurde die Mutterlauge von der Darstellung dieses Nitrosits — nach entsprechender Reinigung — wieder mit salpetriger Säure behandelt, so wurden weitere Mengen dieser blauen Verbindung erhalten (insgesamt 40%). Die Ausbeute der Mutterlauge an  $\alpha$ -Nitrosochlorid betrug 80 %. Anders verhält sich hierbei das  $\beta$ -Caryophyllen, das durch salpetrige Säure leicht in das stellungsisomere  $\gamma$ -Caryophyllen umgewandelt wird. Dieser  $\gamma$ -Kohlenwasserstoff, zuerst als Isocaryophyllen von mir bezeichnet, ist dadurch gekennzeichnet, daß er ein Dichlorhydrat liefert, das mit dem aus  $\beta$ -Caryophyllen darstellbaren identisch ist; auch sonst lassen sich Isomeren zwischen den beiden Kohlenwasserstoffen feststellen. Aus unseren Beobachtungen geht hervor, daß  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Caryophyllen gegen Einwirkung von Säuren beständiger sind als der  $\beta$ -Kohlenwasserstoff; vom  $\gamma$ -Caryophyllen wissen wir, daß seine Beständigkeit gegen Säuren nur eine beschränkte ist. Die Regeneration des Kohlenwasserstoffes aus dem Caryophyllendihydrochlorid,  $C_{15}H_{22} \cdot 2HCl$ , nach Semmler u. Mayer<sup>1)</sup> führt zu einem wenig reinen Produkte, das schätzungsweise zu einem Viertel aus  $\gamma$ -Caryophyllen besteht;  $\beta$ -Caryophyllen läßt sich bis jetzt noch nicht regenerieren. Um vieles reiner bekommt man den  $\gamma$ -Kohlenwasserstoff, wenn man das blaue  $\beta$ -Caryophyllennitrosit mit Alkohol erhitzt.  $\gamma$ -Caryophyllen enthält im Gegensatz zu dem  $\alpha$ - und  $\beta$ -Kohlenwasserstoffen keine Doppelbindung mit tertiär gebundenen Kohlenstoffatomen, was für die Konstitution der drei Kohlenwasserstoffe von Wichtigkeit ist.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Caryophyllen sind noch dadurch charakterisiert, daß von den beiden Doppelbindungen, die jedes Molekül aufweist, die eine, und zwar die mit den tertiär gebundenen Kohlenstoffatomen durch Anlagerung von Nitrosylchlorid oder Stickstofftrioxyd abgesättigt wird, während die andere erhalten bleibt. Da  $\beta$ - und  $\gamma$ -Caryophyllen identische Dichlorhydrate liefern, nahm ich zur Erklärung dieser Tatsache 1911<sup>2)</sup> folgende Atomgruppierungen an: für  $\beta$ -Caryophyllen   $C = C(CH_3)_2$ ,

und für  $\gamma$ -Caryophyllen   $CH - C(CH_3) = CH_2$ . Wie man sich leicht überzeugen kann, entstehen durch Anlagerung von Chlorwasserstoff identische Chlorhydrate. Daraus folgt, daß in beiden Kohlenwasserstoffen die Lage der zweiten Doppelbindung die gleiche ist. Semmler<sup>3)</sup> formuliert die Seitenkette folgendermaßen: für das Caryophyllen mit dem sogenannten Terpinolentyp   $C - C - CH = C(CH_3)_2$ ,

und für das mit dem Limonentyp   $CH - CH_2 - C(CH_3) = CH_2$ . Auch hier entstehen durch Anlagerung von  $2HCl$  identische Dichlorhydrate.

<sup>1)</sup> Ber. 43, 3451 [1910].

<sup>2)</sup> Ann. 388, 155 [1912].

<sup>3)</sup> Ber. 44, 3657 [1911].

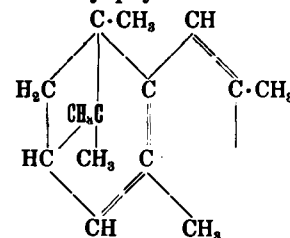
Die Konfiguration der skizzierten Seitenketten legte den Gedanken nahe, Beobachtungen, die Bruni und Tornani<sup>4)</sup> und Albiano<sup>5)</sup> bei aromatischen Verbindungen mit einer Allyl- oder Propenylgruppe in der Seitenkette machten, beim Caryophyllen anzuwenden. Bruni u. Tornani fanden, daß Methylisoeugenol, Isosafrol u. a. mit der Propenylgruppe  $-\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{CH}_3$  durch Pikrinsäure in ätherischer, alkoholischer oder Benzollösung in charakteristische Pikrate übergehen, während Methyleugenol, Safrol u. a., die eine Allylgruppe  $-\text{CH}_2\cdot\text{CH}:\text{CH}_2$  besitzen, keine Anlagerung von Pikrinsäure geben. Albiano untersuchte das Verhalten von Allyl- und Propenylverbindungen gegen Mercuriacetat; so gibt z. B. Safrol bei Zimmertemperatur Acetomercuriadditionsverbindungen  $\text{R}-\text{C}_3\text{H}_5\cdot\text{Hg}(\text{OH})\text{CH}_3\text{COO}$ , Isosafrol dagegen mit einer Propenylgruppe im Molekül ein Glykol  $\text{R}-\text{C}_3\text{H}_5(\text{OH})_2$  ( $\text{R}=\text{Safrol- oder Isosafrolradikal}$ ). Daß Schimmel & Cie.<sup>6)</sup> im Anschluß an Albiano's Versuche eine Quecksilberadditionsverbindung des Camphens darstellten, die in wässriger Aufschwemmung durch Schwefelwasserstoff leicht in die Komponenten zerfiel, mag im Hinblick auf die verschiedene Beständigkeit solcher Quecksilberprodukte erwähnt werden.

Versuche, Pikrinsäure oder o-Nitrophenol, gelöst in verschiedenen Lösungsmitteln, an Caryophyllen anzulagern, waren erfolglos; weder gut rektifiziertes Caryophyllen aus Nelkenöl (also ein Gemisch von  $\beta$ - und  $\alpha$ -Caryophyllen) noch  $\gamma$ -Caryophyllen lieferten Pikrate. Hingegen gelang es, wohldefinierte Quecksilberadditionsverbindungen darzustellen, die von Interesse zu sein scheinen.

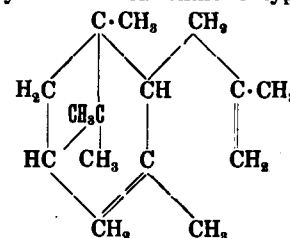
Läßt man bei Zimmertemperatur Mercurisalze in wässriger Lösung auf gut gereinigtes Caryophyllen aus Nelkenöl einwirken, so beobachtet man, daß das Mercurichlorid mit dem Kohlenwasserstoff nicht reagiert, dagegen Mercurosulfat in verdünnter schwefelsaurer Lösung und besonders Mercuriacetat. Die Einwirkung von Mercuriacetat untersuchte auf meine Veranlassung eingehend Herr E. Ober<sup>7)</sup>. Seine Versuchsbedingungen lehnten sich in einigen Punkten an die von Manchot<sup>8)</sup> an. Benutzt wurde gut gereinigtes Caryophyllen (aus Nelkenöl), von dem er 10 g mit 160 ccm einer 10 % igen frisch bereiteten Mercuriacetatlösung mehrere Stunden lang schüttelte. Herr Ober fand, daß bei dieser Operation wie bei den nachfolgenden die Versuchstemperatur möglichst niedrig zu halten ist. Wendet man bei der Einwirkung von Mercuriacetat auf Caryophyllen Temperaturen unter  $0^\circ$  an, so tritt die Anlagerung des Mercuriacetats an den Kohlenwasserstoff sehr glatt ein; es bildet sich in diesem Falle eine weiße, lockere Verbindung, die gegen Temperaturerhöhung sehr empfindlich ist. Die erhaltene feste oder zähflüssige Quecksilberverbindung wurde in alkoholischer Lösung mit Chlorkalium, Bromkalium und Jodkalium umgesetzt. Die Analysen dieser Quecksilberhalogenverbindungen wiesen einwandfrei auf die Formel  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}-\text{Hg}(\text{OH})-\text{Halogen}$ . Das Jodprodukt, das ebenso wie das Chlor- und Bromprodukt farblos ist, zeichnet sich durch gutes Kristallisationsvermögen aus. Molekulargewichtsbestimmungen in Benzol nach der Beckmannschen Gefrierpunktmethode zeigten beim Chlorprodukt einfache Molekulargröße. Sowohl die Halogenquecksilberprodukte als auch das zuerst entstehende Additionsprodukt von Mercuriacetat,  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}-\text{Hg}(\text{OH})-\text{CH}_3\text{COO}$  (?), geben nicht die üblichen Quecksilberjonenreaktionen; erst nach Behandlung mit verdünnter Schwefel- oder Salzsäure ist das Quecksilber durch Schwefelwasserstoff oder Schwefelammon nachweisbar. Nach Versuchen von Herrn Ober wird durch die Einwirkung von Mercuriacetat auf Caryophyllen eine Trennung in die isomeren  $\alpha$ - und  $\beta$ -Caryophyllen nicht herbeigeführt. Vielmehr findet, wie weitere Versuche zeigten, bei Anwendung von 1 Mol. Mercuriacetat auf 1 Mol. Kohlenwasserstoff eine glatte Addition statt, sofern die Reaktionstemperatur unterhalb  $0^\circ$  gehalten wird. Hieraus ergibt sich, daß sowohl  $\beta$ - wie  $\alpha$ -Caryophyllen befähigt ist, Quecksilber in der angegebenen Weise zu addieren und vermutlich an eine der beiden Doppelbindungen, ferner aber auch, daß die erhaltenen Halogenquecksilberadditionsverbindungen Gemische zweier Isomeren sein müssen, genau so, wie wir ein aktives und inaktives Caryophyllennitrosit kennen. Nicht unerwähnt will ich lassen, daß auch ein cyanhaltiges Mercuriadditionsprodukt durch Umsetzung mit Cyankalium darstellbar ist, ausgezeichnet durch seine große Löslichkeit in Äther und Fällbarkeit durch Ligroin. Alles dieses harret noch der gründlichen Bearbeitung.

Wie Vesterberg bei der Abietinsäure und Ruzicka<sup>9)</sup> bei Mono- und Sesquiterpenen, besonders Cadinen, so wandte Herr Ober beim

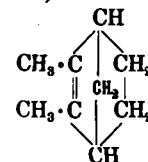
Caryophyllen gepulverten Schwefel als Dehydrierungsmittel an, um einen Einblick in die Konstitution des Moleküls zu erlangen. Es entstand hierbei ein Gemisch verschiedener, teilweise kohlenstoffärmerer Kohlenwasserstoffe von der Zusammensetzung  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}$ , (tricyclisch),  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}$  (?) und  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}$ ; Additionsprodukte mit Pikrinsäure oder Trinitroresorcin wie sie nach Ruzicka für die Naphthalinkohlenwasserstoffe Cadalin und Eudalin charakteristisch sind, wurden nicht erhalten. Das Verhalten des Caryophyllens gegen Schwefel spricht nicht dafür, daß ihm ein Naphthalinskelett zugrunde liegt. Semmler<sup>10)</sup> nimmt auf Grund seiner Ozonisierungsversuche für die beiden aktiven Caryophyllene (der  $\beta$ - und  $\gamma$ -Verbindung nach meiner Bezeichnungsweise) folgende Konstitution an: für das Caryophyllen mit dem Terpinolentyp



und für das Caryophyllen mit dem Limonentyp



Die Annahme eines Tetramethylenringes und eines Ringschlusses der aliphatischen Seitenkette würden es vielleicht erklären, warum der durch Dehydrierung mit Schwefel entstandene Kohlenwasserstoff  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}$  ein dem Cadalin,  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}$  (Cadinentypus) und dem Eudalin,  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}$  (Eudesmoltypus) analoges Pikrat nicht gab. Semmler läßt es auch unentschieden, welcher von den beiden Caryophyllentypen dem  $\beta$ - und welcher dem  $\gamma$ -Caryophyllen entspricht. Wie bekannt, gibt Terpinolen oder sein Acetat ein blaues Nitrosochlorid, da das Molekül tertiär-tertiär gebundene Kohlenstoffatome besitzt; diese Doppelbindung liegt aber in der Seitenkette  $>\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ , während sie im Semmlerschen Terp.-Caryophyllen im Ring liegt. Nun besitzt das Santen (Nor-Camphen),  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}$ , die Eigenschaft, ein blaues Nitrosochlorid und Nitrosit zu bilden<sup>11)</sup>. Da man für Santen die Konstitution



annimmt, bei der die tertiäre Doppelbindung im Ringe liegt, so dürfte auch die gleichgeartete Atomgruppierung im Semmlerschen Terp.-Caryophyllen befähigt sein, ein blaues Nitrosit zu bilden. Caryophyllen mit dem Terpinolentypus entspricht also dem  $\beta$ -Caryophyllen, das mit dem Limonentypus dem  $\gamma$ -Caryophyllen. Da  $\alpha$ -Caryophyllen gleichfalls ein blaues, aber inaktives Nitrosit liefert (Chapman's blaues Humusennitrosit), so muß auch in diesem Molekül eine Atomgruppierung mit tertiär-tertiär gebundenen C-Atomen angenommen werden.

Es sei mir noch gestattet, der „Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft“ für die zur Beschaffung von Ausgangsmaterialien bewilligten Mittel meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

## Über Alkyl- und Alpharylwanderung bei der Reduktion von Nitrobenzoylphenylhydrazonen.

Von GEORG LOCKEMANN.

Aus der chemischen Abteilung des Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ in Berlin.

Bei den gemeinsam mit O. Liesche<sup>1)</sup> ausgeführten Untersuchungen über die isomeren Äthyliden-phenylhydrazine war es gelungen, durch Einwirkung von Benzoylchlorid bei Gegenwart von völlig trockenem Pyridin ein Benzoylderivat darzustellen, das sich bei

<sup>10)</sup> Ber. 44, 3657 [1911]. <sup>11)</sup> Fr. Müller, Arch. d. Pharm. 258, 369 [1900].  
<sup>1)</sup> Otto Liesche: Beiträge zur Kenntnis der Phenylhydrazone des Acetaldehyds und des Acetons. Dissertation, Leipzig 1904. G. Lockemann und O. Liesche, Lieb. Annal. 342, 14 [1905].

<sup>4)</sup> Atti R. Accad. dei Lincei Roma (5) 13, II, 184 [1904]; Chem. Zentr.-Bl. 1904, II, 954.

<sup>5)</sup> Ber. 35, 2995 [1902] u. 42, 1502 [1909]; Ber. v. Schimmel & Cie. 1903, I, 84. <sup>6)</sup> Schimmels Ber. 1903, I, 85.

<sup>7)</sup> Inaug. Diss., Leipzig 1923.

<sup>8)</sup> Liebigs Ann. 421, 320 [1920].

<sup>9)</sup> Act. Helv. chim. 4, 505 [1921] und 5, 345 u. 923 [1922].