gegebene Verfahren ebenfalls wesentlich abgekürzt werden. In einem solchen Falle wird das betreffende Untersuchungsmaterial, nötigenfalls mit wässeriger Weinsäurelösung angesäuert, in einer flachen Schale auf dem Wasserbade eingedunstet, der Rückstand mit absolutem Alkohol gut durchrührt und abfiltriert. Das Filtrat wird wiederum auf dem Wssserbade eingedunstet und der hierbei bleibende Rückstand in lauwarmem Wasser gelöst. Die so erhaltene wässerige, weinsaure Lösung wird, falls es nötig ist, durch ein Filter gegossen und nach dem Verfahren von Stas-Otto untersucht.

Verfahren von Stas-Otto.

A. Die Untersuchung des Aetherauszuges der wässerigen, weinsauren Lösung.

(Vergl. die **tabellarische Uebersicht von II**, S. 119.)

Die nach den obigen Angaben (S. 53—55) hergestellte wässerige, weinsauere Lösung schüttelt man in einem Scheidetrichter mit nicht ganz der gleichen Menge Aether tüchtig aus und trennt dann die Aetherschicht von der wässerigen Flüssigkeit. Die letztere zieht man noch ein zweites und drittes Mal mit neuen Mengen Aether aus, um die aus sauerer Lösung in Aether übergehenden Stoffe möglichst vollständig in dieses Lösungsmittel überzuführen. Die sämtlichen Aetherauszüge vereinigt man und lässt sie in einer trockenen Kochflasche 1 bis 2 Stunden ruhig absetzen, wobei sich meist noch einige Tropfen wässeriger Flüssigkeit abscheiden. Die durch ein trockenes Filter abgegossene Aetherlösung lässt man auf einer nicht zu grossen Uhrschale, von etwa 8 bis 10 cm Durchmesser, bei gelinder Wärme auf einem vorher erwärmten Wasserbade (Flamme auslöschen!) langsam eindunsten und untersucht einen Rückstand, der hierbei bleibt, nach den weiter unten gemachten Angaben. Man arbeitet am besten in der Weise, dass man die Uhrschale auf das warme Wasserbad stellt und den filtrierten Aetherauszug in dem Masse darauf tropfen lässt, als der Aether verdunstet. Auf diese Weise kann man selbst eine grössere Menge Aetherlösung auf einer verhältnismässig kleinen Uhrschale verdunsten, was den Vorteil hat, dass der, meist geringe Verdunstungsrückstand für die einzelnen Reaktionen leichter und vollständiger von der Schale losgelöst werden kann, als wenn er auf einer grossen Uhrschale verteilt ist.

Ein aus dem Aetherauszuge bleibender Rückstand ist auf die folgenden Stoffe zu untersuchen:

Pikrotoxin	Acetanilid
Colchicin	Phenacetin
Pikrinsäure	Antipyrin
Koffeïn	Salicylsäure

Veronal.

Auch wenn diese Stoffe nicht zugegen sind, erhält man beim Eindunsten des filtrierten Aetherauszuges meist einen mehr oder weniger

bedeutenden schmierigen Rückstand, der Weinsäure und Milchsäure, aber auch fettige, harzige und färbende Substanzen enthalten kann. Wenigstens trifft dies für die Untersuchung von Leichenteilen zu. Auch manche Metallsalze, insbesondere Quecksilbercyanid[1]) und Quecksilberchlorid gehen aus der wässerigen Lösung in Aether über.

Von dem Aetherrückstande bestimmt man zunächst das Aussehen, auch bei mikroskopischer Untersuchung, und den Geschmack, weil man hieraus oft mit grosser Sicherheit sowohl auf das Vorhandensein, als auch anderseits auf die Abwesenheit bestimmter Stoffe schliessen kann. Ein stark bitter schmeckender Rückstand muss besonders auf Pikrotoxin und Colchicin und, falls er intensiv gelb gefärbt ist, auch auf Pikrinsäure eingehender geprüft werden. Veronal ist farblos und schmeckt angenehm bitter. Schmeckt ein Rückstand nicht oder nur sehr schwach bitter, so kann man schon zum voraus mit einem hohen Grade von Wahrscheinlichkeit angeben, dass die genannten Stoffe nicht vorhanden sind. Man wird dann den erhaltenen Rückstand aus dem Aetherauszuge in erster Linie auf Acetanilid, Antipyrin, Koffeïn, Phenacetin und Salicylsäure untersuchen.

Aus der ätherischen Lösung bleiben beim Eindunsten des Lösungsmittels die Stoffe von A wie folgt zurück:

Pikrotoxin: meist als ein dicker, allmählich fest und krystallinisch werdender Syrup, der stark bitter schmeckt.

Colchicin: gelb gefärbter, amorpher, nicht krystallisierender, anhaltend bitter schmeckender Rückstand, der in Wasser mit gelblicher Farbe löslich ist; die Gelbfärbung nimmt auf Zusatz einiger Tropfen verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure an Intensität zu.

Pikrinsäure: stark gelb gefärbter, bitter schmeckender, meist syrupförmiger, aber allmählich fest und krystallinisch werdender Rückstand, der mit Wasser gelbe Lösungen gibt, die sich aber mit Salzsäure oder Schwefelsäure nicht stärker färben.

Acetanilid: Blättchen oder flache Nadeln von nicht bitterem, aber schwach brennendem Geschmacke.

Phenacetin: Blättchen und Nädelchen, ohne Geruch und ohne Geschmack.

---

[1]) Quecksilbercyanid geht aus weinsaurer, nicht zu verdünnter Lösung zum Teil in Aether über; z. B. werden durch Aether aus 100 ccm einer 0,1%igen Quecksilbercyanidlösung nachweisbare Mengen des Cyanids ausgeschüttelt; die Extraktion ist aber keine vollständige, denn die nach fünfmaliger Ausschüttelung mit Aether bleibende wässerige Flüssigkeit gibt noch starke Quecksilberreaktion. Aus einer 0,01%igen Lösung entzieht Aether keine Spur Quecksilbercyanid. — Zum Nachweise des Cyanids versetzt man den Aetherrückstand mit Schwefelammonium: Quecksilbersulfid wird gefällt, und die abfiltrierte Flüssigkeit enthält Rhodanammonium. (Siehe unter Blausäure.)

Antipyrin: Syrup, selten krystallinisch, von milde bitterem Geschmacke, in Wasser sehr leicht löslich.

Koffeïn: Häufig strahlig gruppierte, glänzende, schwach bitter schmeckende Nadeln.

Salicylsäure: Krystallnadeln von süsslich-saurem, kratzendem Geschmacke.

Veronal: Krystallnädelchen von angenehm bitterem Geschmacke.

Pikrotoxin.

Pikrotoxin, $C_{30}H_{34}O_{13}$, der giftige Bestandteil der Kokkelskörner, der Früchte von Menispermum Cocculus, krystallisiert aus heissem Wasser in langen, farblosen, bei 199—200° schmelzenden Nadeln, die in kaltem Wasser ziemlich schwer, in kochendem Wasser sowie in Alkohol erheblich leichter löslich sind; von Aether wird es nur wenig, von Chloroform, Annylalkohol und Eisessig aber reichlich gelöst. Die alkoholische Lösung reagiert neutral und ist linksdrehend. Pikrotoxin schmeckt stark bitter. — Von Säuren wird es nicht reichlicher gelöst als von reinem Wasser, wohl aber von Kalilauge, Natronlauge und wässeriger Ammoniakflüssigkeit, und zwar zu nicht krystallisierenden, unbeständigen, salzartigen Verbindungen. Starken Basen gegenüber verhält sich also das Pikrotoxin wie eine schwache Säure. Pikrotoxin wird schon durch Kochen mit der 20fachen Menge Benzol in Pikrotoxinin und Pikrotin gespalten, wobei das erstere in Lösung geht, während das Pikrotin fast vollständig ungelöst bleibt:

$$C_{30}H_{34}O_{13} = C_{15}H_{16}O_6 + C_{15}H_{18}O_7.$$

Pikrotoxin Pikrotoxinin Pikrotin

Noch leichter erfolgt die Spaltung durch Chloroform.

Werden umgekehrt Pikrotoxinin und Pikrotin in molekularem Verhältnisse in heissem Wasser gelöst, so krystallisiert beim Erkalten wieder Pikrotoxin aus. — Wird Pikrotoxin direkt oder in wässeriger oder ätherischer Lösung mit Brom behandelt, so wird es zunächst ebenfalls in Pikrotoxinin und Pikrotin gespalten, nur wird das erstere sofort in Monobrompikrotoxinin, $C_{15}H_{15}BrO_6$, verwandelt, während das letztere fast unverändert bleibt. Mit Zinkstaub und Essigsäure kann das in Wasser schwer lösliche Monobrompikrotoxinin zu Pikrotoxinin reduziert werden. Pikrotoxinin wirkt stark giftig, während Pikrotin nahezu ungiftig ist. Pikrotoxin ist ein starkes Krampfgift, das in seiner Wirkung zwischen Cikutoxin und Strychnin steht.

Nach R. Meyer und P. Bruger[1]) ist Pikrotoxin keine atomistisch konstituierte chemische Verbindung, sondern ein Komplex der beiden, in bestimmtem, aber nicht molekularen Verhältnis zusammenkrystallisierenden Verbindungen Pikrotin und Pikrotoxinin.

Reaktionen des Pikrotoxins.

1. Probe mit Fehlingscher Lösung. Löst man in einer engeren Probierröhre Pikrotoxin in 10—20 Tropfen sehr stark verdünnter Natronlauge, fügt einige Tropfen Fehlingsche Lösung[2]) hinzu und erwärmt vorsichtig, ohne umzuschütteln, mit ganz kleiner Flamme, so trübt sich das Gemisch, und es scheidet sich allmählich ein gelbroter oder roter Niederschlag von Kupferoxydul aus. — Löst sich der Verdampfungsrückstand von der Aetherlösung — von dem man nicht zu

[1]) Berichte d. Deutsch. chem. Ges. 31, 2958 (1898).

[2]) Die für diese Reaktion verwendete Fehlingsche Lösung darf nicht schon beim Erhitzen für sich Kuperoxydul abscheiden!

wenig nehme — in der verdünnten Natronlauge nicht vollkommen klar auf, so giesse man die Lösung durch ein angefeuchtetes Filterchen und untersuche das klare Filtrat mit der Fehlingschen Lösung.

2. Probe mit ammoniakalischer Silberlösung. Pikrotoxin reduziert beim Kochen eine mit überschüssigem Ammoniak versetzte Silbernitratlösung unter Bildung eines schwarzen Niederschlags von metallischem Silber; sind nur Spuren von Pikrotoxin vorhanden, so tritt nur eine bräunliche Färbung auf.

3. Uebergiesst man Pikrotoxin in einem Porzellanschälchen mit wenig konzentrierter Schwefelsäure, so färbt es sich orangerot und geht beim Umrühren mit rötlichgelber oder gelber Farbe in Lösung. Lässt man in diese Lösung einen Tropfen einer Kaliumdichromatlösung hineinfallen, so umrändert sich der Tropfen schön rotbraun, und das ganze Gemisch nimmt infolge Vermischung der beiden Flüssigkeiten alsbald eine schmutzigbraune Färbung an, die schliesslich, bei längerem Stehen, in Grün übergeht.

Erhält man bei dieser Probe nur die grüne Färbung, so beweist diese nichts, denn es gibt viele organische Substanzen, welche Chromsäure zu Chromoxyd reduzieren.

4. Reaktion von Melzer[1]). Uebergiesst man in einem Uhrschälchen Pikrotoxin mit 1 bis 2 Tropfen einer Mischung aus Benzaldehyd und absolutem Alkohol und gibt vorsichtig 1 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure zu, so färbt sich das Pikrotoxin deutlich rot. Bewegt man dann das Schälchen hin und her, so ziehen sich vom Pikrotoxin aus rote Streifen durch die Flüssigkeit.

Man verwende für diese Probe eine frisch bereitete, 20%ige Lösung von Benzaldehyd in absolutem Alkohol; da nämlich Benzaldehyd schon mit Schwefelsäure allein eine gelbbraune Färbung gibt, verdünnt man ersteren mit Alkohol, um diese mehr oder weniger störende Färbung möglichst abzuschwächen. Alsdann erscheint das Gemisch hellgelb gefärbt, so dass sich in ihm die dunkelroten Farbentöne, welche das Pikrotoxin hervorruft, sehr schön abheben. Die rote Färbung des Pikrotoxins ist wenig beständig; sie geht vom Rande aus allmählich in ein Blassrot oder Violett über. — H. Kreis[2]) hat gefunden, dass Cholestearin und die Phytostearine mit dem Melzerschen Reagens ähnliche Färbungen geben wie das Pikrotoxin.

5. Reaktion von Langley. Mischt man Pikrotoxin mit etwa der dreifachen Menge Salpeter und durchfeuchtet das Gemisch mit konzentrierter Schwefelsäure, so tritt auf Zusatz von überschüssiger konzentrierter Natronlauge eine intensive Rotfärbung auf. — Man befeuchte das Pikrotoxin-Salpetergemisch mit möglichst wenig konzentrierter Schwefelsäure.

Nachweis des Pikrotoxins im Bier.

Nach vorausgegangener Neutralisation mit gebrannter Magnesia dampft man 500 ccm oder mehr des fraglichen Biers auf dem Wasserbade zum Syrup ein, digeriert diesen mit dem vier- bis fünffachen Volumen Alkohol, verdunstet den alkoholischen Auszug, löst den Rückstand in heissem Wasser auf, filtriert durch ein an-

[1]) Zeitschrift f. analytische Chemie 37, 351 und 747 (1898).

[2]) Chemiker-Zeitung 33, 21 (1899).

gefeuchtetes Filter und schüttelt das Filtrat, nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure, wiederholt mit Aether, besser mit Chloroform aus. Der Verdunstungsrückstand des Chloroform- oder Aetherauszügs wird, falls er noch zu sehr verunreinigt ist, nochmals mit heissem Wasser aufgenommen, die Lösung filtriert, abermals eingedunstet, oder mit Chloroform oder Aether ausgeschüttelt. Das schliesslich resultierende Pikrotoxin kann man zu seiner weiteren Reinigung in warmem Wasser lösen, die Lösung mit reinem Bleiacetat ausfällen und das Filtrat mit Schwefelwasserstoff von Blei befreien. Die von ausgeschiedenem Schwefelblei abfiltrierte wässerige Lösung liefert beim Eindunsten oder Ausschütteln mit Aether oder Chloroform nahezu reines Pikrotoxin. Ausser den oben angegebenen Reaktionen dient zur Erkennung des Pikrotoxins sein stark bitterer Geschmack, sowie seine grosse Krystallisierungsfähigkeit.

Colchicin.

Colchicin, $C_{22}H_{25}NO_6$, ein in allen Teilen der Herbstzeitlose, Colchicum autumnale, sich vorfindendes Alkaloid, bildet ein gelbliches, amorphes, sehr stark bitter schmeckendes, giftiges Pulver, das sich in Wasser, Alkohol und Chloroform leicht, in Aether und Benzol weniger leicht und in Petroläther fast gar nicht löst. Die gelblich gefärbten Lösungen des Colchicins besitzt nur sehr schwach basische Eigenschaften; Colchicin lässt sich infolgedessen aus seiner wässerigen, weinsauren Lösung mit Aether, besser mit Chloroform ausschütteln. Nicht aber kann es der sauren Lösung mit Benzol oder Petroläther entzogen werden. Beim Eindunsten der Lösungen in Chloroform oder Aether hinterbleibt Colchicin als eine gelbliche, harz- oder firnissartige Masse von klebriger Beschaffenheit. — Beim Kochen mit schwefelsäurehaltigem Wasser wird Colchicin in Colchiceïn und Methylalkohol gespalten. Die gleiche Spaltung erfolgt, wenn das Alkaloid mit 60 Teilen 1%iger Salzsäure 1½ bis 2 Stunden gekocht wird:

$$\underset{\text{Colchicin}}{C_{22}H_{25}NO_6} + H_2O = \underset{\text{Colchiceïn}}{C_{21}H_{23}NO_6} + \underset{\text{Methylalkohol.}}{CH_3 . OH.}$$

Umgekehrt entsteht aus Colchiceïn beim Erhitzen mit Natriummethylat und Methyljodid auf 100° wieder Colchicin. Aus dem Colchiceïn werden durch Jodwasserstoffsäure drei Moleküle Methyljodid abgespalten. Colchiceïn und somit auch Colchicin enthalten also drei Methoxylgruppen. — Durch Erhitzen mit starker Salzsäure geht das Colchiceïn unter Abspaltung von Essigsäure in Trimethylcolchicinsäure über; durch dieses Verhalten ist im Colchiceïn und Colchicin eine Acetylgruppe (CH_3CO) nachgewiesen. Die Formel des Colchicins, d. i. des Methylcolchiceïns, lässt sich demnach in der folgenden Weise auflösen:

$$(CH_3O)_3\,C_{15}H_9 < \begin{matrix} NH . CO . CH_3 \\ COOCH_3 \end{matrix} .$$

Reaktionen des Colchicins.

Die wässerigen Colchicinlösungen, und besonders die Lösungen des Colchicins in verdünnten Mineralsäuren sind gelbgefärbt. Zeigt der Verdunstungsrückstand der Aetherlösung dieses Verhalten nicht, so wird auch Colchicin nicht zugegen sein.

1. Gerbsäurelösung fällt aus den nicht zu verdünnten, wässerigen Colchicinlösungen einen weissen, flockigen Niederschlag. Selbstverständlich ist diese Probe für Colchicin nicht charakteristisch.

2. Konzentrierte Salpetersäure von 1,4 spez. Gew. löst Colchicin mit schmutzigvioletter Farbe auf, die beim Umrühren

alsbald in Braunrot und schliesslich in Gelb übergeht. Versetzt man die gelb gewordene Lösung mit verdünnter Natron- oder Kalilauge bis zur alkalischen Reaktion, so färbt sie sich schön orangegelb oder orangerot.

3. Konzentrierte Schwefelsäure löst Colchicin mit intensiv gelber Farbe auf; fügt man zu dieser Lösung einen Tropfen Salpetersäure, so färbt sie sich grün, blau, violett und schliesslich blassgelb. Ist die letztere Färbung eingetreten, so ruft auch hier überschüssige Kalilauge eine orangerote Färbung hervor. Erdmanns Reagens löst Colchicin mit blauer bis violetter Farbe.

4. Konzentrierte Salzsäure löst Colchicin mit intensiv gelber Farbe auf; versetzt man diese Lösung mit 2 Tröpfchen Eisenchloridlösung und kocht sie dann in einem Probierröhrchen 2 bis 3 Minuten, so färbt sie sich dunkler und nimmt beim Erkalten, besonders aber beim Verdünnen mit etwa der gleichen Menge Wasser, eine schön grüne oder mehr olivgrüne Färbung an. Schüttelt man alsdann mit einigen Tropfen Chloroform aus, so färbt sich dieses gelbbraun oder granatrot, während die wässerige Flüssigkeit ihre grüne Färbung beibehält. — Reaktion von Zeisel.

Reinigung des Colchicins vom Verdunstungsrückstande des Aether- oder Chloroformauszuges.

Um das Colchicin aus dem gelb gefärbten Verdunstungsrückstande möglichst rein zu erhalten, zieht man diesen mit warmem Wasser aus, schüttelt die erkaltete, filtrierte Flüssigkeit erst mit Petroläther, der nur fettige, harzige und färbende Verunreinigungen, aber kein Colchicin aufnimmt, und alsdann mit Chloroform aus. — Oder man fällt das Colchicin aus der wässerigen, nicht zu verdünnten Lösung mit Gerbsäure, wäscht den abfiltrierten Niederschlag mit kaltem Wasser aus, mischt ihn noch feucht mit frisch gefälltem, ausgewaschenem Bleihydroxyd und zieht die eingetrocknete und gepulverte Masse mit Chloroform aus. — Letzteres hinterlässt dann beim Eindunsten das Colchicin im nahezu reinen Zustande, nämlich als gelbe, firnissartige Masse.

Pikrinsäure, 2, 4, 6-Trinitrophenol, $C_6H_2(NO_2)_3OH$, krystallisiert aus Wasser in hellgelben Blättern, aus Aether in zitronengelben, rhombischen Säulen, schmilzt bei 122,5 °, ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich, wird aber von heissem Wasser, sowie von Alkohol, Aether und Benzol reichlich gelöst. Die wässerige Lösung der Pikrinsäure reagiert sauer, schmeckt sehr stark bitter und färbt tierische Faser echt gelb. Bei Vorhandensein von Pikrinsäure ist das Untersuchungsmaterial gelb oder gelbgrün gefärbt.

Wirkung und Ausscheidung. Pikrinsäure ist ein ziemlich stark wirkendes Gift; innerlich eingenommen, bewirkt sie eine auffallende Gelbfärbung erst der Konjunktiva, dann der gesamten Haut, eine Erscheinung, die man als Pikrinsäureikterus zu bezeichnen pflegt. — Wie die meisten Nitrokörper

zersetzt auch die Pikrinsäure und ihre Salze die roten Blutkörperchen unter Bildung von Methämoglobin. Pikrinsäure ist also ein Blutgift, ferner ein Krampfgift, indem sie durch Reizung des Zentralnervensystems Krämpfe hervorruft. Eine dritte Wirkung beruht darauf, dass die Pikrinsäure in saurer Lösung ein starkes Fällungsvermögen für Eiweiss besitzt, was sich besonders in denjenigen Organen des Körpers, wo saure Reaktion auftritt, nämlich im Magen und in der Niere, durch nekrotische Gewebsveränderungen bemerkbar macht. Im Organismus wird Pikrinsäure zu Pikraminsäure, $C_6H_2(NO_2)_2(NH_2)OH$, reduziert, die weniger Eiweiss fällend wirkt. Der Körper entgiftet sich also dadurch, dass er die Pikrinsäure umwandelt. — Infolge der Bildung der Pikraminsäure ist der Harn bei Pikrinsäurevergiftung hochrot gefärbt. Ein Teil der Pikrinsäure geht unverändert in den Harn über. Die Ausscheidung erfolgt langsam; bei einem in der Literatur beschriebenen Fall (vgl. R. Kobert, Intoxikationen) dauerte die Ausscheidung im Harn sechs Tage, nachdem 1 g Pikrinsäure auf einmal eingenommen wurde. Der Harn war rubinrot gefärbt, klar, sauer, frei von Eiweiss und Gallenbestandteilen. Auch im Kot liess sich Pikrinsäure reichlich nachweisen.

Nachweis der Pikrinsäure.

Bei Gegenwart von Pikrinsäure ist das Untersuchungsmaterial mehr oder weniger gelb oder gelbgrün gefärbt; auch die wässerigen und alkoholischen Auszüge sowie die Aetherlösung zeigen die gleiche Färbung. — Sind irgend welche Leichenteile, Organe, zu untersuchen, so kocht man sie nach dem Zerkleinern mehrere Stunden unter Rückfluss mit salzsäurehaltigem Alkohol aus, um die Eiweissverbindungen der Pikrinsäure möglichst vollständig zu zersetzen und die Säure in Lösung zu bringen. Die abfiltrierten alkoholischen Auszüge werden auf dem Wasserbade eingedampft, die gelb, gelbgrün oder manchmal auch gelbrot oder rotbraun gefärbten Rückstände mit warmem Wasser behandelt und die Auszüge abfiltriert. Das Filtrat wird entweder direkt auf Pikrinsäure geprüft, oder es wird in der üblichen Weise mit nicht zu geringen Mengen Aether wiederholt ausgeschüttelt. Im Verdunstungsrückstand dieses Aetherauszuges sucht man die Pikrinsäure durch die folgenden Reaktionen nachzuweisen.

1. Isopurpursäurereaktion. Erwärmt man eine wässerige Pikrinsäurelösung mit einigen Tropfen gesättigter, wässeriger Cyankaliumlösung (1 : 2) gelinde auf 50—60°, so färbt sie sich durch gebildetes isopurpursaures Kalium tief rot. — Die Lösung von 1 ccm Pikrinsäure in 5 ccm Wasser, also Verdünnung 1 : 5000, lässt hierbei noch eine starke Rotfärbung erkennen.

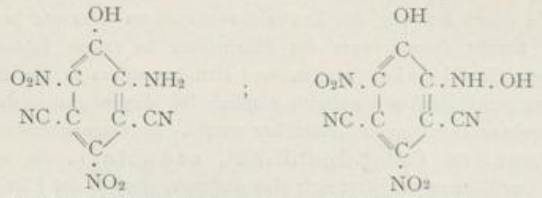
Bei dieser Probe entsteht das Kaliumsalz der Isopurpursäure, die als freie Säure nicht existiert. Nietzki und Petri[1]) halten die Isopurpursäure, $C_8H_3O_8N_5$, für eine Dicyanpikraminsäure = 5-Oxy-6Amino-2,4-Dinitroisophtalsäurenitril, während sie von Borsche[2]) als ein Dicyandinitro-oxy-β-Phenylhydroxylamin aufgefasst wird:

---

[1]) Berichte d. Deutsch. chem. Ges. 33, 1788 (1900).

[2]) Berichte d. Deutsch. chem. Ges. 33, 2719, 2995 (1900).

Konstitutionsformeln der Isopurpursäure.

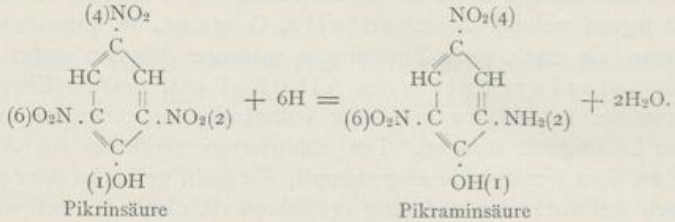


Nach Nietzki-Petri. Nach Borsche.

2. Pikraminsäurereaktion. α) Erwärmt man eine Pikrinsäurelösung mit je 2 bis 3 Tropfen Natronlauge und Traubenzuckerlösung, so färbt sie sich dunkelrot. Ein Ueberschuss von Natronlauge muss vermieden werden, weil diese mit Traubenzuckerlösung allein eine ähnliche Färbung hervorrufen könnte.

β) Oder man erwärmt die Pikrinsäurelösung mit einigen Tropfen Natronlauge und Schwefelammonium, wobei sie sich ebenfalls rot färbt.

In beiden Fällen (α und β) wird die Pikrinsäure zu Pikraminsäure, dem 4,6-Dinitro-2-Aminophenol, reduziert.



Pikrinsäure Pikraminsäure

Die Pikraminsäurereaktion wird durch Beimengungen von Fett und anderen Verunreinigungen stark beeinträchtigt.

3. Färbeversuch. Man bringt in die auf Pikrinsäure zu prüfende Lösung je einen Faden weisser Wolle oder Seide und Baumwolle, lässt die Fäden einige Stunden, 6—12 Stunden und länger, darin liegen, nimmt sie dann heraus und spült sie mit Wasser gut aus. Bei Vorhandensein von Pikrinsäure ist nur der Woll- oder Seidenfaden, nicht aber der Baumwollfaden gelb gefärbt. Pikrinsäure färbt nur tierische Faser, nicht aber pflanzliche, also auch nicht Baumwolle.

Bei einer Verdünnung der Pikrinsäurelösung von 1 : 100 000 färbt sich Wolle noch deutlich gelb.

4. Versetzt man eine wässerige Pikrinsäurelösung mit einigen Tropfen einer ammoniakalischen Kupfersulfatlösung — mit überschüssigem Ammoniak versetzte Kupfersulfatlösung —, so entsteht ein gelbgrüner, aus nadelförmigen, hexagonalen, das Licht polarisierenden Kryställchen bestehender Niederschlag. 8 ccm einer Pikrinsäurelösung, welche 1 mg Pikrinsäure gelöst enthält, gibt noch einen solchen Niederschlag.

Acetanilid.

Acetanilid, $C_6H_5 . NH . CO . CH_3$, krystallisiert aus Wasser in farblosen, glänzenden Blättchen, die geruchlos und von schwach brennendem Geschmacke sind, und die bei 113—114° schmelzen. Es löst sich in 230 Teilen kaltem, in etwa 22 Teilen siedendem Wasser, sowie in 3,5 Teilen Weingeist. In Aether und noch mehr in Chloroform ist es leicht löslich. Alle diese Lösungen des Acetanilids reagieren neutral. — Beim Kochen mit Kalilauge (I) wie auch mit rauchender Salzsäure (II) wird Acetanilid in die Komponenten gespalten:

$$\text{I.}\quad C_6H_5 . NH . \underset{(H|OK)}{|CO . CH_3} = C_6H_5 . NH_2 + CH_3 . COOK.$$

$$\text{II.}\quad HCl + C_6H_5 . NH \underset{(H|OH)}{|CO . CH_3} = C_6H_5 . \overset{V}{N}H_2 . HCl + CH_3 . COOH.$$

Wirkung. Acetanilid besitzt als Abkömmling des Anilins giftige Eigenschaften, die freilich im Vergleich zur Muttersubstanz erheblich abgeschwächt sind. R. Kobert berichtet in seinen »Intoxikationen« über verschiedene, freilich nicht tödlich verlaufende Vergiftungen mit Acetanilid. Bei einem Studenten, der das Mittel kaffeelöffelvollweise genommen hatte, kam es zu Benommenheit, Angst, stärkster Cyanose und Kleinwerden des Pulses. Trotz Abführmittel und Analeptika (erregende Mittel) blieb für mehrere Tage grosse Mattigkeit zurück. — Bei einem Manne, welcher 2 Tage hintereinander je 2,0 g Antifebrin genommen hatte, kam fast das gleiche Vergiftungsbild zustande.

Darstellung. Anilin und Eisessig werden unter Rückfluss mehrere Stunden lang gekocht:

$$\begin{matrix} C_6H_5 . NH|H \\ CH_3 . CO|OH \end{matrix} = H_2O + C_6H_5 . NH . CO . CH_3.$$

Reaktionen des Acetanilids.

Acetanilid lässt sich aus wässeriger, saurer Lösung vollständig mit Aether oder Chloroform ausschütteln.

1. Indophenolprobe. Wird Acetanilid in einem Probierröhrchen mit etwa 4 ccm rauchender Salzsäure tüchtig gekocht und auf wenige Tropfen (etwa 10 Tropfen) eingedampft, dann nach dem Erkalten mit etwa 4 ccm gesättigtem Karbolwasser versetzt, so ruft Chlorkalklösung, tropfenweise zugesetzt, eine schmutzige rotviolette Färbung hervor, die beim Umschütteln meist an Intensität zunimmt. Schichtet man vorsichtig Ammoniakflüssigkeit darüber, so färbt sich die obere Schicht schön und beständig indigoblau. Die indigoblaue Färbung ist nur in Verbindung mit der zuerst auftretenden rotvioletten Färbung für Acetanilid charakteristisch, da sich ja das Gemisch von wässeriger Phenollösung und einer Hypochloritlösung, schon für sich allein, mit Ammoniak blau färbt (vgl. Karbolsäure).

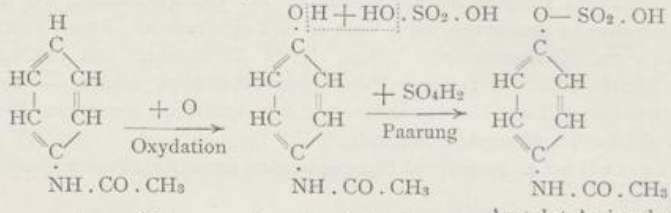
Phenacetin gibt ebenfalls die Indophenolprobe.

2. Isonitrilprobe. Wird Acetanilid mit 5 bis 6 ccm alkoholischer Kalilauge tüchtig gekocht, dann nach dem Abkühlen mit 2 bis 3 Tröpfchen Chloroform versetzt und nochmals erhitzt, so macht sich der widerliche Geruch des Phenylisonitrils bemerkbar. — Kalilauge spaltet das Acetanilid in Anilin und essigsaures Kalium (s. Gleichung I oben); das erstere gibt dann mit dem Chloroform Phenylisonitril.

3. Abspaltung von Anilin und Nachweis desselben. Man kocht das Acetanilid wie bei Probe 2 einige Minuten tüchtig mit alkoholischer Kalilauge, verdünnt mit Wasser, schüttelt das Anilin mit wenig Aether aus, lässt die Aetherlösung eindunsten und weist in der wässerigen Lösung des öligen Rückstandes das Anilin nach, und zwar mit Chlorkalklösung und mittels der Isonitrilprobe.

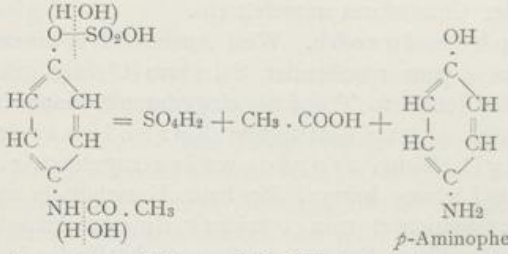
Untersuchung des Acetanilidharns [1]).

Unverändertes Acetanilid findet sich selbst nach grossen Dosen höchstens in Spuren im Harn vor. Es wird zum allergrössten Teil im menschlichen Organismus im Benzolkern oxydiert und dadurch in acetyliertes *p*-Aminophenol umgewandelt, das sich, wie fast alle Phenole, mit Schwefelsäure zu einer Aetherschwefelsäure, der Acetyl-*p*-Aminophenolschwefelsäure, paart, die als Alkalisalz mit dem Harn ausgeschieden wird:



Acetanilid — Acetyl-*p*-Aminophenol — Acetyl-*p*-Aminophenolschwefelsäure.

Zum Teil wird auch eine gepaarte Glukuronsäure des Acetyl-*p*-Aminophenols gebildet. — Diese gepaarten Verbindungen geben beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure *p*-Aminophenol, das die oben angeführte Indophenolprobe gibt.



p-Aminophenol.

Kocht man einen »Acetanilidharn« einige Minuten mit konzentrierter Salzsäure, so gibt er meist die Indophenolprobe. Sicher gelingt der Nachweis, wenn man aus dem Harne das *p*-Aminophenol selbst darstellt. Zu diesem Zweck kocht man eine grössere Menge des betreffenden Harns (300—500 ccm) mit etwa 10 ccm konzentrierter Salzsäure einige Minuten lang, übersättigt hierauf mit Natriumkarbonat und schüttelt nach dem Erkalten wiederholt mit grösseren Mengen Aether aus. Der Aether hinterlässt beim Abdestillieren oder Verdunsten das *p*-Aminophenol meistens als ein rötlich bis bräunlich gefärbtes Oel, dessen Lösungen in Wasser die Indophenolprobe sehr schön gibt.

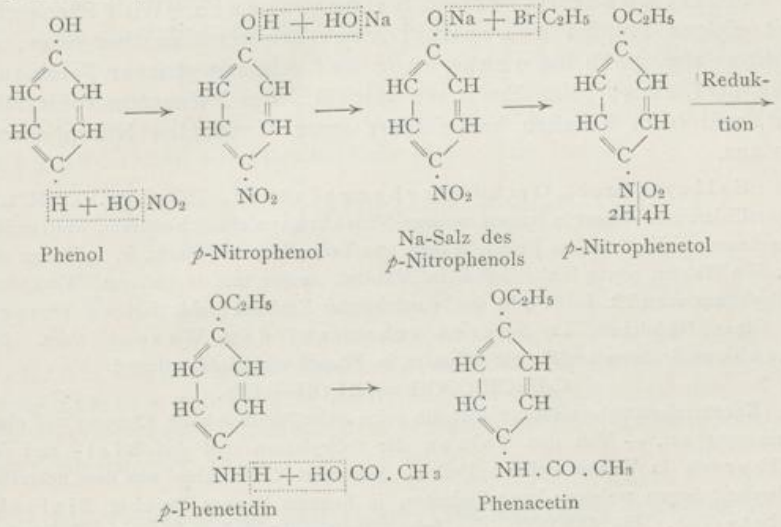
---

[1]) Um das Verhalten des Acetanilids im menschlichen Organismus kennen zu lernen, nehme man an einem Abend im Verlaufe von drei Stunden zweimal je 0,3 g Acetanilid innerlich ein und untersuche den, in den darauf folgenden 12 Stunden gelassenen Harn in der angegebenen Weise.

Phenacetin.

Phenacetin, *p*-Acetphenetidin, $C_2H_5O . C_6H_4 . NH . CO . CH_3$ (1,4), bildet farblose, glänzende, geruch- und geschmacklose, bei 134—135° schmelzende Krystallblättchen. Es löst sich in etwa 1400 Teilen kaltem Wasser, in etwa 70 Teilen siedendem Wasser, sowie in 16 Teilen Alkohol. Von Aether und Chloroform wird es reichlich gelöst. Seine Lösungen reagieren neutral. — Von Schwefelsäure wird es ohne Färbung gelöst. Im Unterschiede zum nahe verwandten Acetanilid gibt Phenacetin die Isonitrilprobe nicht.

Darstellung. Krystallisiertes Phenol wird durch Eintragen in abgekühlte verdünnte Salpetersäure (sp. Gew. 1,11) in ein Gemenge von ortho- und para-Nitrophenol übergeführt, von welchen nur das erstere mit Wasserdämpfen übergeht; das zurückbleibende para-Nitrophenol wird mit Natronlauge in sein Natriumsalz und dieses mit Aethylbromid in *p*-Nitrophenetol übergeführt. Letzteres wird mit naszierendem Wasserstoff, nämlich mit Zinn und Salzsäure, zu *p*-Aminophenetol = *p*-Phenetidin reduziert, das schliesslich beim Kochen mit Eisessig in sein Acetylderivat, das Acet*p*-Phenetidin = Phenacetin übergeht:



Reaktionen des Phenacetins.

Phenacetin geht aus wässeriger, weinsaurer Lösung vollständig in Aether und in Chloroform über.

1. Kocht man Phenacetin einige Minuten mit etwa 3 ccm konzentrierter Salzsäure, verdünnt dann mit 10 ccm Wasser und filtriert nach dem Erkalten ab, so nimmt das Filtrat auf Zusatz einiger Tropfen Chromsäurelösung allmählich eine rubinrote Färbung an. — Statt der Chromsäure kann auch starkes Chlorwasser verwendet werden.

2. Indophenolprobe. Phenacetin, in der gleichen Weise wie Acetanilid (vergl. dieses) behandelt, gibt sehr schön die Indophenolprobe. Statt der Chlorkalklösung kann für die Herstellung des Indophenols als Oxydationsmittel auch starkes Chlorwasser oder eine 3%ige Chromsäurelösung Verwendung finden.

3. Die Salpetersäureproben von W. Autenrieth - O. Hinsberg[1]).

a) Mit verdünnter Salpetersäure. Erhitzt man Phenacetin mit einigen ccm verdünnter Salpetersäure (mit 10 bis 12 % NO_3H) zum Sieden, so geht es mit intensiv gelber oder orangeroter Farbe in Lösung; falls diese Lösung hinreichend konzentriert ist, krystallisiert das entstandene Mononitrophenacetin, $C_6H_3(NO_2)(OC_2H_5)(NHCOCH_3)$[2]), beim Erkalten in langen, gelben, bei 103° schmelzenden Nadeln aus. — Diese Reaktion ist empfindlich und auch charakteristisch für Phenacetin, besonders wenn es gelingt, das Nitrophenacetin in Krystallen zu erhalten, von welchen dann der Schmelzpunkt bestimmt werden kann. Die Probe kann auch zur Unterscheidung des Phenacetins vom Acetanilid und Antipyrin verwendet werden, welche beim Erwärmen mit verdünnter Salpetersäure farblose Lösungen geben.

b) Mit konzentrierter Salpetersäure. Wird Phenacetin mit einigen Tropfen konzentrierter Salpetersäure übergossen, so färbt es sich gelb bis orangerot und geht mit gleicher Farbe zum Teil in Lösung; beim Erwärmen löst sich das Phenacetin vollständig auf, und beim Erkalten krystallisiert unter Umständen Nitrophenacetin aus.

Salicylsäure. Salicylsäure, Ortho-Oxybenzoësäure, $HO.C_6H_4.COOH(1,2)$, krystallisiert aus Wasser in langen, weissen Nädelchen von süsslich-saurem, kratzendem Geschmacke; die Säure ist löslich in etwa 500 Teilen kaltem Wasser, in 15 Teilen siedendem Wasser, sowie leicht löslich in Alkohol, Aether und in heissem Chloroform. Salicylsäure schmilzt bei 157°; bei vorsichtigem Erhitzen sublimiert sie unzersetzt in feinen Nädelchen, in Spuren schon auf dem Wasserbade. Bei raschem Erhitzen zerfällt sie teilweise in Phenol und Kohlendioxyd:

$$C_6H_4(OH)COOH = C_6H_5OH + CO_2.$$

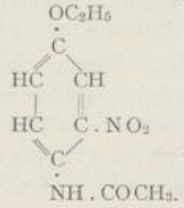
Konzentrierte Schwefelsäure löst die reine Salicylsäure ohne Färbung und ohne Zersetzung auf. — Von den Salzen der Salicylsäure sind das Blei- und das Silbersalz in Wasser schwer löslich. Bleiacetat fällt daher aus den neutralen Salicylatlösungen weisses, krystallinisches, in heissem Wasser lösliches Bleisalicylat, $(HO.C_6H_4.COO)_2Pb$, das beim Erkalten der heissen Lösung unverändert auskrystallisiert. Silbernitrat fällt weisses Silbersalicylat.

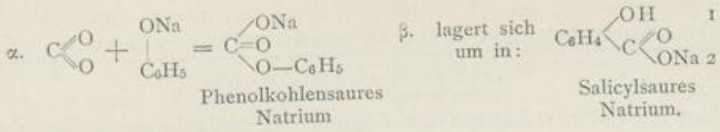
Darstellung nach R. Schmitt. Trockenes Phenolnatrium wird in einem Autoklaven unter Abkühlen und Druck mit Kohlendioxyd gesättigt (α) und das hierbei entstehende phenolkohlensaure Natrium durch Erhitzen auf 120—130° in das isomere salicylsaure Natrium übergeführt (β):

---

[1]) Archiv d. Pharmazie Bd. 229, 456 (1891).

[2]) Die Konstitutionsformel des Mononitrophenacetins ist die folgende:





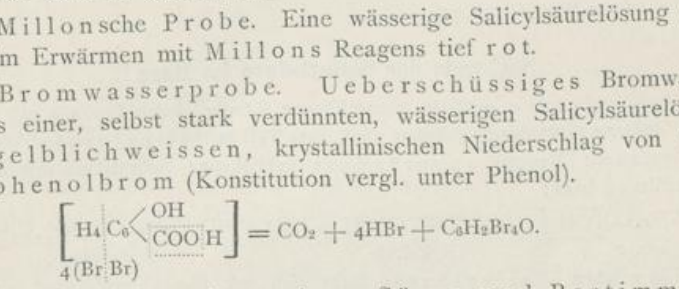
Reaktionen der Salicylsäure.

1. Eisenchloridprobe. Die wässerige Lösung der Salicylsäure und ihrer Salze wird durch einige Tropfen Eisenchloridlösung blauviolett, in starker Verdünnung mehr rotviolett gefärbt. Auf Zusatz von Salzsäure geht das Violett in Gelb über. Ein Ueberschuss des Reagens beeinträchtigt die Empfindlichkeit der Probe.

Bei Anwesenheit von Mineralsäuren, Alkalilaugen oder Alkalikarbonat bleibt die Reaktion aus.

2. Millonsche Probe. Eine wässerige Salicylsäurelösung färbt sich beim Erwärmen mit Millons Reagens tief rot.

3. Bromwasserprobe. Ueberschüssiges Bromwasser fällt aus einer, selbst stark verdünnten, wässerigen Salicylsäurelösung einen gelblichweissen, krystallinischen Niederschlag von Tribromphenolbrom (Konstitution vergl. unter Phenol).



4. Darstellung der reinen Säure und Bestimmung des Schmelzpunktes. Liegt nicht zu wenig Salicylsäure vor, so löst man den aus der Aetherlösung erhaltenen Rückstand in möglichst wenig heissem Wasser auf, schüttelt die heisse Lösung mit wenig Blutkohle und lässt sie nach dem Filtrieren krystallisieren. Von den ausgeschiedenen Krystallnadeln bestimmt man nach dem Trocknen den Schmelzpunkt (157 °).

Die Trennung der Salicylsäure von einfachen Phenolen.

Die unter 1 bis 3 aufgeführten Reaktionen beweisen nur dann das Vorhandensein von Salicylsäure, wenn einfache Phenole wie Karbolsäure und die Kresole nicht zugegen sind. Eine Trennung der Salicylsäure von den Phenolen kann aber erzielt werden, wenn man die in Frage kommende Substanz (Lösung, Gemisch etc.) mit kalter Natriumkarbonatlösung im Ueberschusse versetzt, und die hierbei unverändert gebliebenen Phenole mit Aether ausschüttelt. Die Salicylsäure findet sich dann als Natriumsalz in der wässerigen Lösung vor und kann nach dem Ansäuern mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure mit Aether ausgeschüttelt werden.

Ueber den Nachweis der Salicylsäure in Bier, Milch, Wein, Fruchtsäften, Fleisch, Fleischwaren u. dergl., sowie über **Maltol** vergleiche die betreffenden Angaben im fünften Hauptabschnitt des Buches.

Quantitative Bestimmung der Salicylsäure als Tribromphenolbrom.

Man fällt die wässerige Lösung der Salicylsäure in einer Glasstöpselflasche mit gesättigtem Bromwasser im Ueberschusse unter Umschütteln vollständig aus, so dass die über dem Niederschlage stehende Flüssigkeit rotbraun gefärbt ist und lässt, unter häufigem Umschütteln, 12—24 Stunden lang stehen. Den Niederschlag von Tribromphenolbrom sammelt man alsdann im gewogenen Goochtiegel und trocknet ihn im Vacuumexsikkator über Schwefelsäure bis zum konstanten Gewicht. Die dem erhaltenen Niederschlage entsprechende Menge Salicylsäure erfährt man durch den folgenden Ansatz:

$$\underset{(409{,}86)}{C_6H_2Br_4O} : \underset{(138{,}05)}{C_7H_6O_3} = \text{gefundene Menge Niederschlag}: x.$$

Nachweis der Salicylsäure im Harn [1]).

Salicylsäure geht im menschlichen Körper durch Paarung mit Glykokoll, das vom Organismus geliefert wird, zum Teil in Salicylursäure über, die nebst grösseren Mengen unverändert gebliebener Salicylsäure mit dem Harn ausgeschieden wird:

$$\underset{\text{Salicylsäure}}{HO.C_6H_4.CO\boxed{OH+H}} \underset{\text{Glykokoll}}{NH.CH_2.COOH} = H_2O + \underset{\text{Salicylursäure.}}{HO.C_6H_4.CO.NH.CH_2.COOH}$$

Ein solcher »Salicylharn« färbt sich mit Eisenchloridlösung violettblau. Salicylursäure gibt wie die Salicylsäure die Eisenchloridprobe. Zur Spaltung in ihre Komponenten muss die Salicylursäure etwa ½ Stunde mit rauchender Salzsäure unter Rückfluss erhitzt werden.

Will man die unverändert gebliebene Salicylsäure aus dem Harn abscheiden [1]), so schüttelt man eine grössere Menge Harn (500—1000 ccm) nach dem starken Ansäuern mit Salzsäure wiederholt mit Aether aus, trennt die Aetherschicht vom Harn in einem Scheidetrichter und schüttelt sie alsdann mit überschüssiger Natriumkarbonatlösung tüchtig durch, wodurch die Salicylsäure in die wässerige Flüssigkeit übergeht. Aus dieser wird nun durch Ansäuern mit Salzsäure die Salicylsäure wieder frei gemacht, dann mit Aether ausgeschüttelt, der beim Verdunsten die Säure, meist schon krystallisiert, zurücklässt. Zu ihrer weiteren Reinigung kann sie unter Zugabe von Tierkohle aus wenig heissem Wasser umkrystallisiert werden. Salicylsäure wird von allen Schleimhäuten rasch aufgenommen und rasch resorbiert. Für gewöhnlich beginnt die Ausscheidung durch den Harn in der ersten halben Stunde und ist nach 3 Tagen beendet.

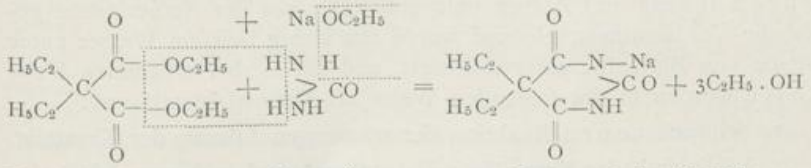
Veronal. Veronal, C-Diaethylbarbitursäure, C-Diaethylmalonylharnstoff, $C_8H_{12}O_3N_2$, wird aus heissem Wasser in grossen, farblosen, spiessartigen, bei 191° (korrigiert) schmelzenden Krystallen erhalten, die bei 20° in 146—147 Teilen, bei 100° in 15 Teilen Wasser löslich sind; auch von heissem Alkohol und von Aceton wird Veronal reichlich gelöst, während es in kaltem Aether ziemlich schwer löslich ist. Die wässerige Lösung des Veronals schmeckt bitter und reagiert auf empfindliches

[1]) Man nehme im Laufe von mehreren Stunden an einem Abend 1,5 g Natrium salicylicum ein und untersuche den in den darauf folgenden 12 Stunden gelassenen Harn in der oben beschriebenen Weise.

blaues Lackmuspapier ganz schwach sauer. — Veronal löst sich leicht in Alkalilaugen, Ammoniak, Kalk- und Barytwasser und fällt beim Ansäuern derartiger Lösungen, falls sie hinreichend konzentriert sind, wieder krystallinisch aus. Von den Salzen des Veronals krystallisiert das Natriumsalz, $C_8H_{11}O_3N_2Na$, am besten; man erhält es durch Auflösen des Veronals in der berechneten Menge karbonatfreier Natronlauge und Verdunstenlassen dieser Lösung unter Ausschluss von Kohlensäure, oder aber durch Zusatz von Alkohol bis zur Trübung. In beiden Fällen scheidet sich das Natriumsalz des Veronals in prächtigen, glänzenden Krystallen aus.

Darstellung nach E. Fischer und A. Dilthey[1]).

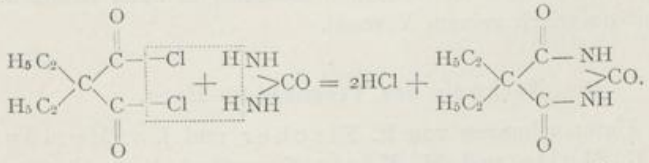
a. Aus Diaethylmalonsäureester durch Kondensation mit Harnstoff bei Gegenwart von Natriumäthylat:



Diaethylmalonsäure-ester — Harnstoff — Natriumsalz des Veronals.

Metallisches Natrium (32 Teile) wird in absolutem Alkohol (600 Teile) gelöst, nach dem Abkühlen Diaethylmalonsäureester (100 Teile) zugefügt und in diesem Gemisch fein gepulverter Harnstoff (40 Teile) unter Erwärmen gelöst. Man erhitzt nun im Autoklaven 4—5 Stunden auf 105—108°; schon in der Hitze fällt das Natriumsalz des Veronals als farblose, krystallinische Masse aus, die abgekühlt, abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und nach dem Lösen in Wasser durch konzentrierte Salzsäure zerlegt wird. Durch Umkrystallisieren des hierbei ausfallenden Veronals aus Wasser wird ein reines Präparat erhalten.

b. Aus Diaethylmalonylchlorid durch Kondensation mit Harnstoff:



Diaethylmalonylchlorid (3 Teile) wird mit fein gepulvertem, trockenem Harnstoff (2 Teile) 20 Stunden im Wasserbade erhitzt. Gegen Ende des Versuchs entweicht viel Salzsäure und es bleibt schliesslich eine feste Masse zurück, welche beim Umkrystallisieren aus heissem Wasser reines Veronal liefert. Die Ausbeute beträgt 70 % der Theorie.

Physiologisches Verhalten. Veronal wirkt auf das Blut nicht zersetzend ein und scheint bei den üblichen medizinalen Dosen (0,5—1 g) auch eine weitgehendere Wirkung auf das Herz nicht auszuüben. Kumulative Wirkung ist nur vereinzelt beobachtet worden. In grösseren Dosen kann aber Veronal unter Umständen schwere Vergiftungen mit tödlichem Ausgange hervorrufen. In Holzminden starb ein Mann, welchem irrtümlich 10 g Veronal innerlich eingegeben wurden.

---

[1]) Liebigs Annal. d. Chemie Bd. 335, 334 (1904).

Ferner sind zwei Fälle von Selbstmord mit Veronal bekannt geworden, und zwar der eine mit 11 g, der andere mit 15 g des Schlafmittels. Im zweiten Falle trat nach 15 Minuten Bewusstlosigkeit und Verengerung der Pupillen ein; Atropin erweiterte zwar die Pupillen wieder, nützte aber sonst nichts. Der Tod trat nach zwanzig Stunden ein.

Nachweis des Veronals bei toxikologischen Untersuchungen.

Aus verschiedenen Leichenteilen, nämlich aus Leber, Milz und Niere eines Mannes, der infolge Verwechslung zweier Arzneimittel an Stelle eines Bandwurmmittels (Kamala) Veronal erhalten hatte, konnten G. und H. Frerichs[1]) kleine Mengen von Veronal abscheiden; es wurde nach dem Verfahren von Stas-Otto der wässerigen, weinsauren Lösung mit Aether entzogen. Der aus der Aetherlösung gebliebene Verdunstungsrückstand wurde aus wenig heissem Wasser unter Zugabe von Blutkohle umkrystallisiert, und die hierbei erhaltenen Krystalle wurden in der folgenden Weise als Veronal identifiziert:

1. Schwach saure Reaktion der wässerigen Lösung der Krystalle.

2. Löslichkeit der Krystalle in Natronlauge und in Ammoniakflüssigkeit und Wiederfällbarkeit beim Ansäuern dieser Lösungen mit verdünnter Salzsäure.

3. Bestimmung des Schmelzpunktes der Krystalle zu 187 bis 188°. Auch ein Gemisch der fraglichen Krystalle mit reinem Veronal zeigte den gleichen Schmelzpunkt[2]).

4. Nachweis des Stickstoffs durch Zusammenschmelzen im trockenen Reagensglas mit metallischem Natrium und Prüfung der in Wasser gelösten, erkalteten Schmelze mit Hilfe der Berlinerblaureaktion auf einen Gehalt an Cyannatrium.

5. Sublimation im trockenen Reagensglas beim Erhitzen. Vergleiche mit notorisch reinem Veronal.

Nachweis des Veronals im Harn.

Nach Untersuchungen von E. Fischer und J. v. Mering[3]) sowie von B. Molle und H. Kleist[4]) verlässt Veronal zum allergrössten Teil den menschlichen Körper unverändert und findet sich zu 70—90 % im Harn vor. Bei toxikologischen Untersuchungen wird man daher das Veronal in erster Linie im Harn nachzuweisen haben. Zu dem Zweck wird eine grössere Menge des in Frage kom-

---

[1]) Archiv d. Pharmazie Bd. **244**, 86—90 (1906).

[2]) Ein Gemisch von zwei organischen Substanzen, welche zufällig den gleichen Schmelzpunkt haben, aber nicht identisch sind, schmilzt niedriger als jede der Substanzen für sich, während ein Gemisch identischer Stoffe selbstverständlich keine Schmelzpunktserniedrigung zeigt.

[3]) Die Therapie der Gegenwart **45**, 1904.

[4]) Archiv d. Pharmazie Bd. **242**, 401 (1904).

menden Harns auf dem Wasserbade[1]) auf ein kleineres Volumen, etwa auf $^1/_5$ des ursprünglichen, konzentriert, dann wird wiederholt mit relativ viel Aether ausgeschüttelt, da Veronal in diesem Lösungsmittel ziemlich schwer löslich ist. Der beim Abdestillieren des Aethers bleibende, meist stark dunkel gefärbte Rückstand wird in möglichst wenig heissem Wasser gelöst, die Lösung mit Blutkohle $^1/_4$ Stunde lang gekocht, dann wird abfiltriert. Beim Abkühlen des nahezu farblos gewordenen Filtrats mit Eis krystallisiert das Veronal in farblosen Nadeln (Schmp. 191°, korrigiert) aus.

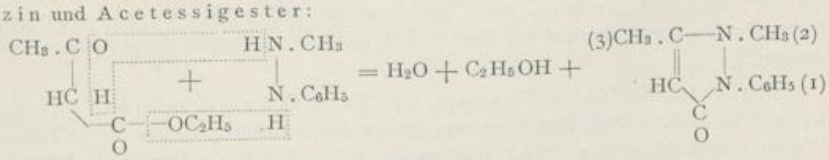
Nach Eingabe von 4 g Veronal innerhalb 2 Tagen hatten E. Fischer und v. Mering aus dem fünftägigen Harn 2,49 g Veronal = 62 % des angewandten Veronals wiedergewonnen. Dazu ist zu bemerken, dass die angegebene Methode nicht absolut quantitativ ist und auch die Ausscheidung des Veronals nach 5 Tagen noch nicht völlig beendet war. Die erhaltenen Krystalle sucht man in der oben angegebenen Weise als Veronalkrystalle näher zu charakterisieren.

Molle und Kleist fällen den Harn erst mit Bleiacetat vollständig aus, entfernen aus dem Filtrat das gelöste Blei mit Schwefelwasserstoff, kochen den letzteren weg, verdünnen den so vorbehandelten Harn mit Wasser auf das doppelte Volumen und kochen ihn mit Blutkohle. Das Filtrat wird dann auf dem Wasserbade auf ein kleineres Volumen eingedunstet, nach dem Erkalten mit Kolchsalz gesättigt und dreimal mit Aether ausgeschüttelt. Die filtrierte Aetherlösung hinterlässt beim Abdestillieren nahezu reines Veronal.

Antipyrin.

Antipyrin, 1-Phenyl-2,3-dimethyl-isopyrazolon, $C_{11}H_{12}ON_2$, bildet tafelförmige, schwach bitter schmeckende, bei 113° schmelzende, monokline Krystalle. 1 Teil Antipyrin wird von weniger als von 1 Teil kaltem Wasser, von etwa 1 Teil Alkohol, von 1 Teil Chloroform und von etwa 50 Teilen Aether gelöst. Die wässerigen Antipyrinlösungen reagieren neutral, obgleich Antipyrin als Base mit Säuren krystallisierende Salze bildet.

Darstellung. Direkt durch Erhitzen von β-Phenylmethylhydrazin und Acetessigester:



Nachweis des Antipyrins.

Selbst aus stark weinsaurer Lösung lassen sich geringe Mengen von Antipyrin mit Aether ausschütteln; bei weitem der grösste Teil des Antipyrins geht erst aus der wässerig-alkalischen Flüssigkeit in Aether, besser in Chloroform über. — Antipyrin unterscheidet sich von den meisten Alkaloiden durch seine grosse Löslichkeit in Wasser. — Zum Nachweis des Antipyrins löst man den Verdunstungsrückstand der Aetherlösung in wenig Wasser auf und prüft

[1]) Fischer-v. Mering lassen den Harn unter vermindertem Druck eindampfen.

die abfiltrierte Lösung in der folgenden Weise auf einen Gehalt an Antipyrin:

1. Eisenchloridprobe. 1 bis 2 Tropfen Eisenchloridlösung färben die Lösung tiefrot, falls sie antipyrinhaltig ist. Die Färbung ist noch wahrzunehmen bei einer Verdünnung der Antipyrinlösung von 1 : 100000.

2. Gerbsäureprobe. Gerbsäurelösung fällt bei einem Antipyringehalt der Lösung einen weissen Niederschlag aus.

3. Probe mit rauchender Salpetersäure. Fügt man zu der Lösung 1 bis 2 Tropfen rauchende Salpetersäure, so färbt sie sich bei Vorhandensein von Antipyrin grün; erhitzt man alsdann zum Sieden und fügt einen weiteren Tropfen rauchende Salpetersäure hinzu, so geht die grüne Farbe in Rot über. — 2 ccm einer Antipyrinlösung 1 : 200 geben diese Probe noch sehr deutlich.

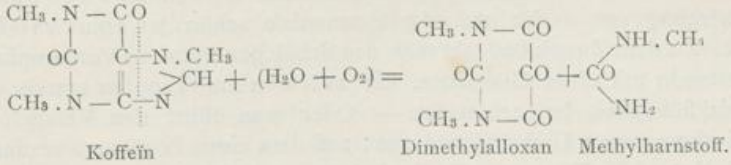
4. Nitrosoantipyrin. Versetzt man die Lösung mit einigen Tropfen Kaliumnitrit- oder Natriumnitritlösung und mit verdünnter Schwefelsäure, so färbt sie sich, falls sie antipyrinhaltig ist, grün oder blaugrün. — Statt der Schwefelsäure kann auch Essigsäure genommen werden, doch ist dann ein Erhitzen der Lösung erforderlich. Ist die Antipyrinlösung konzentriert gewesen, so scheiden sich nach einiger Zeit grüne Krystalle von Nitrosoantipyrin, $C_{11}H_{11}(NO)ON_2$, ab.

Nachweis des Antipyrins im Harn.

Antipyrin geht zum Teil unverändert, zum Teil als Oxyantipyringlukuronsäure in den Harn über und kann darin meist direkt mit Eisenchloridlösung nachgewiesen werden. Ist der Harn stark gefärbt, so schüttele man eine grössere Menge desselben, nach Zusatz von Ammoniak oder Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion, mit Chloroform aus und prüfe den in Wasser gelösten Verdunstungsrückstand mit Eisenchloridlösung und mit rauchender Salpetersäure auf Antipyrin.

Koffeïn. Koffeïn, Kaffeïn, Theïn, 1,3,7-Trimethyl-2,6-Dioxypurin, $C_8H_{10}O_2N_4 . H_2O$, krystallisiert in weissen, glänzenden Nädelchen, welche mit 80 Teilen Wasser eine farblose, neutral reagierende, schwach bitter schmeckende Lösung geben; in heissem Wasser ist Koffeïn sehr leicht löslich (1 : 2); ferner wird es von etwa 50 Teilen Weingeist und von 9 Teilen Chloroform gelöst; in Aether ist es nur wenig löslich; aus heissem Wasser krystallisiert Koffeïn mit 1 Mol. Krystallwasser, das es zum Teil schon beim Liegen an der Luft, vollständig aber bei 100° verliert. In absolutem Alkohol, Benzol und Petroläther ist Koffeïn nur sehr wenig löslich. Es schmilzt bei 230°, beginnt jedoch wenig über 100° sich in geringer Menge zu verflüchtigen und bereits bei 180° ohne Rückstand in farblosen Nadeln zu sublimieren. Konzentrierte Schwefelsäure sowie konzentrierte Salpetersäure lösen Koffeïn ohne Färbung auf. Koffeïn ist eine sehr schwache Base, deren Salze durch Wasser zersetzt werden. Aus diesem Grunde lässt sich Koffeïn aus wässeriger, weinsaurer Lösung mit Aether, besser mit Chloroform, wenigstens zum Teil, ausschütteln. Die Beziehung des Koffeïns zur Harnsäure ersieht man besonders aus dem Verhalten dieser beiden Substanzen bei der

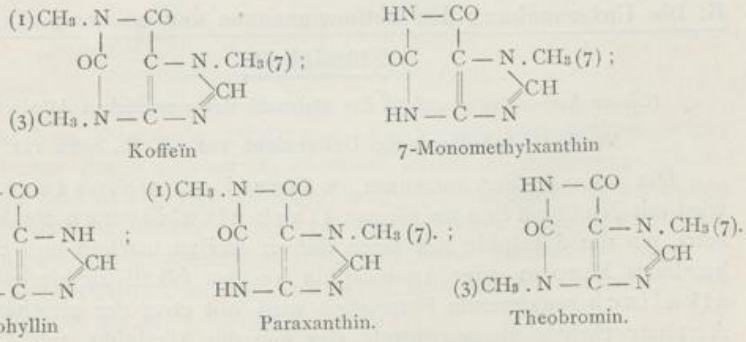
Oxydation mit chlorsaurem Kalium und Salzsäure; während Harnsäure hierbei in Alloxan und Harnstoff gespalten wird, gibt das Koffeïn Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff:



Schicksal des Koffeïns im menschlichen Stoffwechsel.

Nur ein sehr kleiner Teil des eingenommenen Koffeïns geht unverändert durch den Organismus hindurch und erscheint alsdann im Harn. Ein anderer Teil, nämlich etwa 10 % der eingenommenen Menge, findet sich als Abbauprodukte im Harn vor. Alles übrige Koffeïn dürfte in die normalen Endprodukte des menschlichen Stoffwechsels umgewandelt werden. Der grösste Teil des Stickstoffs des Koffeïns gelangt als Harnstoff zur Ausscheidung. Höchst bemerkenswert ist die Tatsache, dass die ersten Abbauprodukte des Koffeïns Di- und Monomethylxanthine sind, die also aus dem Koffeïn unter Abspaltung von Methylgruppen entstehen. Unter den letzteren ist es besonders das 7-Monomethylxanthin und unter den Dimethylxanthinen das Paraxanthin = 1,7-Dimethylxanthin, welche im Harn nach Eingabe von Koffeïn auftreten. Paraxanthin ist mit Theophyllin oder 1,3-Dimethylxanthin und mit Theobromin oder 3,7-Dimethylxanthin isomer.

Konstitutionsformeln von Koffeïn und seinen Abbauprodukten im tierischen Stoffwechsel:



Nachweis und Reaktionen des Koffeïns.

Aus der wässerigen, weinsauren Lösung gehen nur geringe Mengen Koffeïn in den Aether über; die grösste Menge des Alkaloids findet sich im Aetherauszuge der wässerig-alkalischen Flüssigkeit vor. Da es in Aether ziemlich schwer, in Chloroform erheblich leichter löslich ist, ist Koffeïn meist auch im Chloroformauszuge der mit Ammoniak alkalisch gemachten Lösung enthalten. Beim Eindunsten der beiden letzteren Auszüge bleibt Koffeïn in langen, glänzenden, konzentrisch gruppierten Nadeln zurück. — Beim Arbeiten nach dem Verfahren von Stas-Otto wird Koffeïn somit in allen drei Auszügen vorgefunden.

1. Wird Koffeïn in einem Schälchen mit einigen ccm gesättigtem Chlorwasser[1]) auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft, so hinterbleibt ein rotbrauner Rückstand, der sich bei sofortiger Einwirkung von sehr wenig Ammoniak schön purpurviolett färbt. Zu dem Zweck bedeckt man das Schälchen mit dem Verdampfungsrückstande mit einer Glasplatte, die mit einem Tropfen starker Ammoniakflüssigkeit befeuchtet ist. — Oder man führt den Versuch auf zwei abgepassten Uhrschälchen aus; auf dem einen Schälchen verdampft man die auf Koffeïn zu prüfende Substanz mit Chlorwasser zur Trockne und legt dann das Schälchen für kurze Zeit auf das andere Uhrglas, das einen Tropfen starkes Ammoniak enthält.

Auch Xanthin, Theobromin, das 1- und 7-Monomethylxanthin und das Paraxanthin geben diese Probe, die Murexidreaktion, besonders wenn man in der von E. Fischer[2]) angegebenen Weise folgendermassen arbeitet. Man kocht die zu prüfende Substanz im Reagensgläschen mit starkem Chlorwasser oder mit Salzsäure und wenig Kaliumchlorat, dampft dann die Flüssigkeit im Schälchen ein und befeuchtet den Rückstand mit Ammoniaklösung.

2. Gerbsäurelösung ruft in wässerigen Koffeïnlösungen starke, weisse Fällungen hervor, die sich im Ueberschusse des Fällungsmittels wieder leicht lösen. — Diese Probe ist selbstverständlich für Koffeïn nicht charakteristisch.

B. Die Untersuchung des Aetherauszuges der wässerig-alkalischen Flüssigkeit.

(Dieser Aetherauszug enthält die Mehrzahl der eigentlichen Alkaloide.)

Vergl. die **tabellarische Uebersicht von II. B.**, Seite 121.

Die vom Aether getrennte, wässerige, weinsaure Lösung wird mit Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt, um die Alkaloide aus ihren Salzen frei zu machen und etwa vorhandenes Morphin oder Apomorphin an das Alkali zu binden. Diese alkalisch reagierende Flüssigkeit wird mit etwa der gleichen Menge Aether tüchtig ausgeschüttelt, der nun die Alkaloide, mit Ausnahme von Apomorphin, Morphin und Narceïn, aufnimmt; der Aetherauszug wird alsdann in einem Scheidetrichter von der wässerigen Schicht getrennt. Die letztere wird mit einer neuen Menge Aether wiederum gründlich ausgeschüttelt; unter Umständen werden 3 bis 4 solcher Ausschüttelungen erforderlich sein. Die sämtlichen Aetherauszüge werden gemischt und in einer trockenen, nur lose verschlossenen Kochflasche 1—2 Stunden

[1]) Gesättigtes Chlorwasser wird jederzeit leicht in der Weise erhalten, dass man in einem Reagensglase chlorsaures Kalium mit mässig verdünnter Salzsäure erhitzt und das sich entwickelte Chlor in wenig Wasser einleitet.

[2]) Berichte der Deutsch. chem. Ges. 30, 2236 (1897).