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).

zum Absetzen beiseite gestellt; hierbei scheiden sich fast immer noch einige Tropfen wässeriger Flüssigkeit ab. Von diesen wird die Aetherlösung durch ein trockenes Filter vorsichtig abgegossen und das aufgesammelte Filtrat auf einer nicht zu grossen Uhrschale, von 8 bis 10 cm Durchmesser, bei ganz gelinder Wärme auf dem warmen Wasserbade eingedunstet. Die letzten Tropfen der Aetherlösung lässt man freiwillig verdunsten. Bleiben hierbei stark riechende Oeltröpfchen zurück, so müssen dieselben auf Coniin und Nikotin untersucht werden. Liegt keines dieser flüchtigen Alkaloide vor, so verflüchtigt man das durch die Verdunstung des Aethers entstandene Wasser vollständig durch ganz gelindes Erwärmen der Schale auf dem Wasserbade; ist das Wasser verdampft, so nimmt man die Schale vom Wasserbade weg. Ein längeres Erhitzen der Schale empfiehlt sich nicht, weil sonst die Aetherrückstände nur verschmieren können. Der Verdunstungsrückstand des aus der alkalischen Flüssigkeit gewonnenen Aetherauszuges kann alle Alkaloide, ausgenommen Apomorphin, Morphin und Narceïn, enthalten und ist besonders auf die folgenden Stoffe zu untersuchen:

Coniin	Physostigmin
Nikotin	Kodeïn
Anilin	Narkotin
Veratrin	Hydrastin
Strychnin	Pilocarpin
Brucin	Chinin
Atropin	Koffeïn
Scopolamin	Antipyrin
Kokaïn	Pyramidon.

Von dem Verdunstungsrückstande des Aetherauszuges bestimmt man das Aussehen, eventuell durch mikroskopische Untersuchungen, und den Geschmack, weil man hieraus in vielen Fällen einen gewissen Aufschluss darüber gewinnt, welches oder welche Alkaloide voraussichtlich vorhanden sind; auf diese Stoffe wird dann in erster Linie geprüft. Aus der ätherischen Lösung bleiben die Alkaloide meist wie folgt zurück:

Strychnin:	in feinen, sehr stark bitter schmeckenden Nadeln.
Brucin:	meist als weisses, amorphes Pulver, von stark bitterem Geschmacke.
Veratrin:	meist amorph, pulverig, von brennend scharfem Geschmacke.
Atropin und Chinin:	als harzige, klebrige, selten krystallinisch oder pulverig werdende Firnisse.
Kodeïn:	dicker, zäher, farbloser Firniss, der nach einiger Zeit, besonders beim Umrühren mit einem Glasstabe, fest und häufig krystallinisch wird.

Koffeïn:	lange, seidenglänzende Nadeln, die häufig konzentrisch gruppiert sind und schwach bitter schmecken.
Antipyrin:	allmählich, besonders beim Umrühren krystallinisch werdender, syrupöser Rückstand von milde bitterem Geschmacke, in Wasser sehr leicht löslich [1]).
Pyramidon:	meist feine Krystallnädelchen, schwach bitter schmeckend, in Wasser leicht löslich.

Hinterlässt der Aetherauszug beim Eindunsten nur einen sehr geringen Rückstand, der zudem nicht bitter schmeckt, so liegt häufig kein eigentliches Alkaloid vor; ein solcher Rückstand kann aus Fett, harziger Substanz oder auch aus Spuren stickstoffhaltiger Stoffe (aus Peptonen und Spaltungsprodukten derselben? aus Kreatinin?) bestehen. Aus Leichenteilen, auch aus ganz frischen, die also noch nicht in Verwesung übergegangen sind, erhält man an dieser Stelle einen Aetherauszug, der selbst bei sorgfältigstem Arbeiten fast immer einen geringen Verdunstungsrückstand liefert, auch wenn Alkaloide nicht vorhanden sind. Will man ganz sicher gehen, dass kein Alkaloid vorliegt, so löst man einen Teil des Aetherrückstandes in Wasser unter Zusatz eines Tröpfchens verdünnter Salzsäure, verteilt diese, nötigenfalls filtrierte Lösung auf mehrere Uhrschälchen und untersucht sie mit verschiedenen der allgemeinen Alkaloidreagentien, wie mit Quecksilberchlorid-, Jod-Jodkalium-, Quecksilberjodidjodkalium-, Pikrinsäure-, Gerbsäurelösung etc. Entstehen hierbei keine deutlichen, charakteristischen Niederschläge, so ist auch kein Alkaloid vorhanden. Es empfiehlt sich übrigens, immer, diese Vorprüfung auf Alkaloide auszuführen, wozu man ja nur einen kleinen Teil des Verdunstungsrückstandes nötig hat, da ja die allgemeinen Alkaloidreagentien selbst noch Spuren von Alkaloiden anzeigen.

Um bei toxikologischen Untersuchungen einen Irrtum oder ein Uebersehen von einem Giftstoff möglichst auszuschliessen, löse ich den Verdunstungsrückstand des Aetherauszuges, falls er sehr gering ist, in einigen ccm stark verdünnter Salzsäure (von etwa 1 % HCl) auf, dunste diese Lösung auf dem Wasserbade ein, nehme den Rückstand in wenig Wasser auf und spritze diese Lösung mit Hilfe einer Pravaszschen Spritze in den Lymphsack eines kleineren, aber munteren Frosches ein. Treten bei dem Frosche im Laufe mehrerer Stunden keinerlei

---

[1]) Die meisten freien Alkaloide sind in kaltem Wasser nur wenig löslich. — Diejenigen Alkaloide, welche man auf rein chemischem Wege nicht sicher nachweisen kann, die also keine eindeutigen chemischen Identitätsreaktionen haben, eignen sich nicht gut zu Uebungsbeispielen, weil sonst beim Anfänger leicht die irrige Vorstellung erweckt werden kann, als ob man immer auf Grund derartig ungenügender Reaktionen auch im Ernstfalle bei toxikologischen Untersuchungen den eindeutigen Nachweis der betreffenden Alkaloide auf rein chemischem Wege führen könnte.

Vergiftungserscheinungen auf, so kann man bestimmt angeben, dass der Verdunstungsrückstand des Aetherauszuges eines von den stärker giftig wirkenden Alkaloiden nicht enthalten hat.

Für die speziellen Alkaloidreaktionen verteilt man den erhaltenen Aetherrückstand mit Hilfe eines scharfen Platin- oder Nickelspatels oder eines feinen sauberen Taschenmessers auf mehrere Uhrschälchen; oder man löst den erhaltenen Rückstand nochmals in wenig heissem Alkohol auf, verteilt diese, eventuell filtrierte Lösung auf verschiedene Uhrschälchen und lässt sie bei gelinder Wärme darauf eindunsten. R. Mauch[1]) löst den erhaltenen Verdunstungsrückstand des Aetherauszuges in 75%iger Chloralhydratlösung auf und führt mit der so erhaltenen Lösung die Reaktionen auf Alkaloide aus. (Nähere Angaben hierüber sind im fünften Hauptabschnitt des Buches zu finden.)

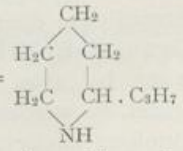
Die Reinigung des Alkaloidrückstandes.

Sind die Alkaloide mit schmierigen, harzigen oder fettigen Stoffen stark verunreinigt, so können manche spezielle Reaktionen der Alkaloide entweder ganz ausbleiben oder nur undeutlich eintreten. In einem solchen Falle muss man den erhaltenen Alkaloidrückstand nach einem der beiden folgenden Verfahren von den Verunreinigungen zu befreien suchen.

1. Man durchrührt den Aetherrückstand kalt mit salzsäurehaltigem Wasser, filtriert ungelöst bleibende Stoffe (Fett und harzartige Stoffe) ab, versetzt das Filtrat mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion und schüttelt mit Aether gut aus. Dieser Aetherauszug hinterlässt beim Eindunsten die Alkaloide meist in einem ziemlich reinen Zustande.

2. Oder man löst den Aetherrückstand in heissem Amylalkohol auf, schüttelt diese Lösung mit einigen ccm stark verdünnter Schwefelsäure aus und trennt die beiden Flüssigkeitsschichten in einem Scheidetrichter. Der Amylalkohol hält hierbei die schmierigen und färbenden Verunreinigungen zurück, während das Alkaloid als schwefelsaures Salz in die wässrige Flüssigkeit übergeht. Die letztere wird mit Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt, und mit Aether ausgeschüttelt. — Das zuletzt angegebene Reinigungsverfahren empfiehlt sich besonders bei einem stark gefärbten Alkaloidrückstande.

Coniin.

Coniin, α-Normal-Propylpiperidin, $C_8H_{16}NH$ =  , findet sich

neben *n*-Methylconiin, Conhydrin, γ-Conicein und Pseudoconhydrin in allen Teilen der Schierlingspflanze (Conium maculatum) und bildet eine farblose, ölige, sehr giftige Flüssigkeit, die an der Luft unter Gelb- oder Braunfärbung

[1]) Richard Mauch (Mitteilungen aus dem Institut des Herrn Prof. Dr. E. Schaer in Strassburg). Festgabe des Deutschen Apotheker-Vereins, Strassburg 1907.

teilweise verharzt. Coniin ist in kaltem Wasser ziemlich schwer, jedoch noch leichter löslich als in heissem Wasser; mit Alkohol, Aether, Chloroform und Benzol lässt es sich in jedem Verhältnisse klar mischen. Sein Geruch ist unangenehm betäubend, erinnert an den Geruch von Mäuseharn und ist weit stärker als der des Nikotins. Das natürlich vorkommende Coniin ist rechtsdrehend; $[\alpha]_D = +18{,}3^0$. — Coniin ist eine ziemlich starke Base; es gibt beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid ein Acetylconiin:

$$\begin{array}{r|l} C_8H_{16}N & H \\ CH_3 . CO . & O . CO . CH_3 \end{array} = C_8H_{16}N . CO . CH_3 + CH_3 . COOH;$$

beim Schütteln mit Benzoylchlorid und Natronlauge Benzoylconiin:

$$\begin{array}{r|l} C_8H_{16}N & H \\ C_6H_5 . CO & Cl \end{array} + \begin{array}{l} OH \\ Na \end{array} = C_8H_{16}N . CO . C_6H_5 + NaCl + H_2O$$

und mit salpetriger Säure ein Nitrosoconiin:

$$\begin{array}{r|l} C_8H_{16}N & H \\ NO & OH \end{array} = C_8H_{16}N - NO + H_2O.$$

Durch diese Reaktionen gibt sich Coniin als eine sekundäre Base zu erkennen.

Reaktionen des Coniins.

Von den allgemeinen Alkaloidreagentien zeichnen sich durch grosse Empfindlichkeit für Coniin aus: Jod-Jodkalium (1:8000), Phosphormolybdänsäure (1:5000), Quecksilberjodidjodkalium (1:8000) und Wismutjodidjodkalium (1:5000). — Gold- und Platinchlorid fällen nur konzentriertere Coniinlösungen (konzentrierter als 1:100) aus, während sie bei Nikotinlösungen selbst in der Verdünnung 1:10000 bezw. 1:5000 noch Niederschläge hervorbringen. — Bei Vorhandensein von Coniin zeigt der Verdunstungsrückstand der ätherischen Lösung den charakteristischen Geruch des Coniins. Man führt dann die beiden folgenden Reaktionen aus:

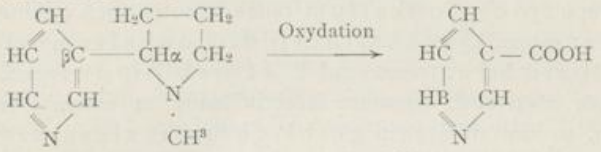
1. Löst man in einem Reagensglase ein Tröpfchen Coniin unter Umschütteln gerade in soviel kaltem Wasser auf, als zur Herstellung einer klaren Lösung erforderlich ist und erhitzt diese gelinde, so trübt sie sich milchig weiss, da das Coniin in kaltem Wasser löslicher ist als in heissem. Die in der Wärme trübe gewordene Coniinlösung wird beim Abkühlen wieder klar. Man prüfe ferner die auf Coniin zu prüfende wässerige Lösung mit rotem Lackmuspapier: Coniinlösungen reagieren alkalisch.

2. Lässt man eine Spur Coniin mit 1 oder 2 Tröpfchen Salzsäure in einem Uhrschälchen oder auf einem Objektträger eindunsten, so bleibt salzsaures Coniin, $C_8H_{16}NH . HCl$, zurück; wird dieses unmittelbar nach dem Eindunsten bei etwa 200facher Vergrösserung unter dem Mikroskope betrachtet, so werden farblose oder schwach gelb gefärbte, nadel- bis säulenförmige, häufig zu Drusen sternförmig gruppierte Krystalle sichtbar, die das Farbenspiel der das Licht doppelt brechenden Substanzen zeigen.

Nikotin. Nikotin, $C_{10}H_{14}N_2$, bildet eine farblose, an der Luft bald gelb und braun werdende, mit der Zeit vollständig verharzende, hygroskopische Flüssigkeit, die mit Wasser in jedem Verhältnisse mischbar ist (Unterschied von Coniin), und die auch von Alkohol, Aether, Amylalkohol, Benzol und Petroläther leicht gelöst wird. Aether entzieht der

wässerigen Lösung das Nikotin. Es schmeckt scharf brennend und besitzt einen starken, besonders beim Erwärmen hervortretenden Tabaksgeruch. Im chemisch reinen Zustande soll Nikotin fast geruchlos sein und den Tabaksgeruch erst bei längerer Berührung mit der Luft wieder annehmen. Das natürlich vorkommende Nikotin ist optisch aktiv und zwar linksdrehend, $[\alpha]_D = -161{,}55^0$, während die Nikotinsalze rechtsdrehend sind.

Konstitution. Nikotin ist eine ziemlich starke zweisäurige, bitertiäre Base, die mit einem und mit zwei Aequivalenten Säure zum Teil gut krystallisierende Salze bildet. Als bitertiäre Base verbindet sich Nikotin mit zwei Mol. Methyljodid [1]) zu einem Dijodmethylat, $C_{16}H_{14}N_2 . 2CH_3J$. Dass Nikotin ein in β-Stellung substituiertes Pyridin ist, geht aus seinem Verhalten bei der Oxydation durch Salpetersäure, Chromsäure oder Kaliumpermanganat hervor, wobei β-Pyridinmonokarbonsäure = Nikotinsäure entsteht:

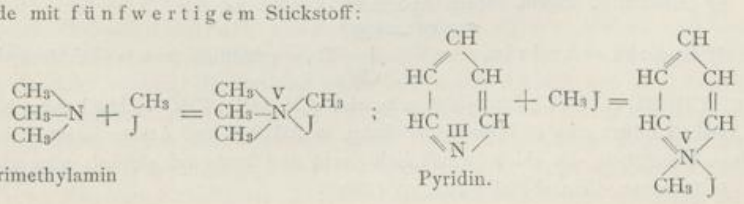


Diese von Pinner seinerzeit aufgestellte Nikotinformel wurde einige Jahre später durch die von Amé Pietet ausgeführte Synthese des Nikotins bestätigt.

Physiologische Wirkung. Nikotin ist eines der heftigsten Gifte, das an Stärke der Giftigkeit und Schnelligkeit der Wirkung kaum der Blausäure nachsteht. Es scheint, als ob Nikotin ein Gift für alle Tierklassen wäre. Die Resorption desselben erfolgt von der Zunge, vom Auge und vom Mastdarm aus schon in wenigen Sekunden, vom Magen aus etwas langsamer; auch von der äusseren Haut aus ist eine Resorption des Nikotins möglich. Die Ausscheidung erfolgt durch die Lunge und die Niere. Im konzentrierten Zustande besitzt Nikotin eine örtlich reizende Wirkung, wenn es auch nicht eigentlich ätzend wirkt, und wenn auch bei Darreichung tödlicher Mengen per os die Entzündung der Magenschleimhaut wegen der Schnelligkeit des Verlaufs der Vergiftung sich nicht immer vorfindet. Ferner kommt dem Nikotin eine zentrale, nach kurzer Reizung lähmende Wirkung auf Gehirn und Rückenmark und endlich eine resorptive Wirkung auf verschiedene Organe, wie Herz, Auge, Darmtraktus, zu. Sehr wahrscheinlich werden alle Teile des Gehirns, die Medulla oblongata und das Rückenmark von der Giftwirkung ergriffen. Nach Huchard verursacht Nikotin einen allgemeinen Gefässkrampf, der auch bei chronischer Nikotinvergiftung noch auftritt. Bei der letzteren

---

[1]) In dem Methyljodid — wie auch in anderen Alkylhaloiden — besitzen wir ein ausgezeichnetes Mittel, um die tertiäre Natur einer Stickstoffbase zu erkennen. Wie das Trimethylamin geben auch tertiäre zyklische Amine, wie Pyridin und Chinolin solche Jodmethylate, das sind Ammoniumjodide mit fünfwertigem Stickstoff:



— chronische Tabakvergiftung — treten neben Störungen des allgemeinen Wohlbefindens und neben Herzstörungen sehr häufig Augenstörungen auf. — Bei akuter Nikotinvergiftung erfolgt der Tod durch Lähmung des Atemzentrums; auch eine Einwirkung auf das Herz ist stets vorhanden, wenn sie auch nicht zum Tode führt.

Reaktionen des Nikotins.

Nikotin lässt sich aus wässerig-alkalischer Lösung mit Aether oder niedrig siedendem Petroläther ausschütteln und bleibt dann beim freiwilligen Eindunsten derartiger Lösungen als ölige Flüssigkeit von Tabaksgeruch und stark alkalischer Reaktion zurück. — Durch die allgemeinen Alkaloidreagentien wird es noch in grösserer Verdünnung ausgefällt als Coniin. Phosphormolybdänsäure und Wismutjodidjodkalium fällen Nikotin noch in einer Verdünnung von 1:40000, Quecksilberjodidjodkalium bei 1:15000, Goldchlorid bei 1:10000 und Platinchlorid 1:5000.

1. Lässt man eine salzsaure Nikotinlösung in einem Uhrschälchen eindunsten, so hinterbleibt ein gelblicher, firnissartiger Rückstand, der auch bei mikroskopischer Untersuchung völlig amorph erscheint (Unterschied von salzsaurem Coniin) und der erst bei längerem Stehenlassen über Schwefelsäure im Exsikkator undeutlich krystallinische Struktur annimmt.

2. Roussinsche Krystalle. Lässt man die Lösung einer Spur Nikotin in Aether mit dem gleichen Volumen einer ätherischen Jodlösung in einem trockenen Probierrohre verschlossen stehen, so trübt sich die Mischung alsbald, oder es scheidet sich ein braunroter, harziger Niederschlag aus, der allmählich krystallinisch wird. Im Laufe kürzerer oder längerer Zeit bilden sich in der ätherischen Lösung lange, rubinrot gefärbte, im reflektierten Lichte dunkelblau schillernde Krystallnadeln: Roussinsche Krystalle. — Mit altem, stark verharztem Nikotin erhält man die Roussinschen Krystalle in der Regel nicht mehr.

3. Melzersche Reaktion[1]). Erhitzt man einen Tropfen Nikotin mit 2—3 ccm Epichlorhydrin[2]) zum Sieden, so färbt sich das Gemisch deutlich rot. — Coniin gibt unter denselben Bedingungen keine Färbung.

4. Schindelmeisersche Reaktion[3]). Versetzt man unverharztes Nikotin erst mit einem Tropfen ameisensäurefreier Formaldehydlösung, dann mit einem Tropfen konzentrierter Salpetersäure,

---

[1]) Zeitschr. d. allgem. österr. Apotheker-Vereins 54, 65.

[2]) Epichlorhydrin, $\begin{array}{l} CH_2Cl - CH \diagdown \\ \quad\quad\quad\quad | \quad\quad O \\ \quad\quad\quad\quad CH_2 \diagup \end{array}$, erhältlich aus α-Dichlorhydrin, $CH_2Cl . CH(OH) . CH_2Cl$ oder β-Dichlorhydrin, $CH_2(OH) . CHCl . CH_2Cl$ mit 1 Molekül Aetzkali bildet eine in Wasser unlösliche, in Alkohol und Aether leicht lösliche, farblose Flüssigkeit, die chloroformähnlich riecht und brennend süsslich schmeckt.

[3]) Pharmac. Central-Halle 40, 703 (1899).

so färbt sich das Gemisch intensiv rosarot. — Lässt man das Gemisch von Nikotin und Formaldehyd erst einige Stunden stehen, so bildet sich ein fester Rückstand, der mit einem Tropfen Salpetersäure die Färbung noch schöner zeigt. Man nehme recht wenig Formaldehyd, weil sich sonst die Lösung nach einiger Zeit grün färbt und verpufft.

Trimethylamin, Piperidin, Pyridin, Pikolin, Chinolin und Anilin geben unter diesen Umständen keine Färbung. Extrakte aus faulendem Pferdefleisch und den Eingeweiden von Tieren, welche mit Arsen oder Quecksilber vergiftet worden waren, gaben die beschriebene Reaktion nicht, wenigstens dann nicht, als die Extrakte dieser Kadaverteile nach dem Verfahren von Stas-Otto verarbeitet wurden.

5. Physiologischer Versuch. Handelt es sich um den Nachweis sehr kleiner Mengen Nikotin, so wird man neben dem chemischen auch den physiologischen Nachweis führen müssen, der am Frosch schon bei sehr kleinen Dosen Nikotin ein sehr charakteristisches Vergiftungsbild, nämlich erst Reizung, dann Lähmung des Gehirns und der Atemmuskeln und scheinbare Kurarisierung (tetanische Konvulsionen) ergibt. Man studiere erst die Giftwirkung mit reinem Nikotin. Auch der Versuch am Froschherzen — zeitweiser diastolischer Stillstand — ist sehr charakteristisch.

Anilin.

Anilin, $C_6H_5NH_2$ (vergl. die Angaben von S. 41), bleibt beim Eindunsten des Aetherauszuges der wässerig-alkalischen Flüssigkeit in Form von gelb, rötlich oder bräunlich gefärbten Oeltröpfchen zurück. Diese löst man unter tüchtigem Umschütteln in Wasser auf, und prüft die erhaltene Lösung nach S. 41 auf einen Gehalt an Anilin. Eine weitere Probe besteht darin, dass man einige der erhaltenen Oeltröpfchen, nicht die wässerige Lösung, in einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure löst und wenig Kaliumbichromatlösung zufügt. Bei Vorhandensein von Anilin entsteht eine vorübergehende blaue Färbung.

Veratrin.

Das reine offizinelle Veratrin besteht aus einem sehr innigen Gemisch zweier isomeren Alkaloide von der Zusammensetzung $C_{32}H_{49}NO_9$, nämlich aus dem in Wasser nahezu unlöslichen, aber krystallisierbaren Cevadin, auch krystallisiertes Veratrin genannt, und dem in Wasser löslichen, amorphen Veratridin = wasserlösliches Veratrin. Schon geringe Mengen des krystallisierbaren Alkaloids genügen, um das Veratridin wasserunlöslich zu machen, und andererseits verhindert das letztere das Krystallisieren des Cevadins. Es gelingt daher nicht, die krystallisierbare Base durch Umkrystallisieren des offizinellen Veratrins aus Alkohol oder einem anderen Lösungsmittel zu isolieren, noch das wasserlösliche Alkaloid durch einfaches Ausziehen mit Wasser daraus zu gewinnen.

Darstellung des krystallisierten und des wasserlöslichen Veratrins aus dem offizinellen Veratrin nach E. Schmidt. Man löst das offizinelle Präparat in einem Becherglase in starkem Alkohol auf, erwärmt die Lösung auf 60—70°, fügt soviel warmes Wasser zu, bis eine dauernde Trübung sich einstellt, beseitigt die letztere durch sehr wenig Alkokol und lässt die Lösung bei 60—70° sehr langsam verdunsten. Schon nach kurzer Zeit scheidet sich ein weisses Krystallmehl aus, das abgesaugt, mit wenig verdünntem Alkohol ausgewaschen und schliesslich aus heissem Alkohol umkrystallisiert wird: krystallisiertes Veratrin. — Die vom Krystallmehl getrennte Flüssigkeit liefert, erst mit wenig Alkohol

bis zur vollständigen Klärung versetzt, dann abermals bei 60—70° eingedunstet, eine weitere Krystallabscheidung. Durch öfteres Wiederholen dieser Manipulation gelingt es, etwa $^1/_3$ vom angewendeten Veratrin in Krystalle zu verwandeln. Dampft man schliesslich das Filtrat von der ausgeschiedenen krystallisierten Base bei der angegebenen Temperatur soweit ein, bis der Geruch nach Alkohol nicht mehr wahrzunehmen ist, so scheidet sich eine beträchtliche Menge von harzartiger Masse aus — ein Gemenge der beiden Alkaloide — und im wässerigen Filtrat von dieser befindet sich das Veratridin in Lösung und kann daraus durch rasches Verdunstenlassen im Vacuum über Schwefelsäure gewonnen werden.

Eigenschaften des offizinellen Veratrins. Das reine offizielle Präparat bildet ein weisses, amorphes, nur unter dem Mikroskope krystallinisch erscheinendes Pulver, das brennend scharf schmeckt und dessen Staub sehr stark zum Niesen reizt. An Wasser, auch siedendes, gibt Veratrin nur sehr wenig ab, immerhin reagiert der wässerige Auszug schwach alkalisch. Es ist ferner ziemlich leicht löslich in Alkohol (1 : 4), Aether (1 : 10), Chloroform (1 : 2), sowie in Benzol und in Amylalkohol. Alle diese Lösungen reagieren stark alkalisch. Das offizielle Veratrin schmilzt bei 150—155° zu einer gelblichen Flüssigkeit, welche zu einer durchscheinenden, harzartigen Masse erstarrt. Aus seiner ätherischen Lösung hinterbleibt es als ein weisses, amorphes Pulver. — Veratrin lässt sich aus schwach saurer Lösung durch Aether in sehr geringer, durch Chloroform und Amylalkohol in erheblicherer Menge ausschütteln. — Die mit salzsäurehaltigem Wasser hergestellte Lösung des Veratrins wird noch in einer Verdünnung von 1 : 5000 durch Phosphormolybdänsäure, Jod-Jodkalium, Gerbsäure und Quecksilberjodid-Jodkalium ausgefällt. — Goldchlorid, Platinchlorid und Pikrinsäure zeigen das Alkaloid bei dieser Verdünnung nicht mehr an.

Konstitution. Durch Hydrolyse, nämlich durch Kochen mit gesättigtem Barytwasser oder mit alkoholischer Kalilauge, wird krystallisiertes Veratrin (Cevadin) in Angelikasäure und Cevin gespalten:

$$\underset{\text{Cevadin}}{C_{32}H_{49}NO_9} + H_2O = \underset{\text{Angelikasäure}}{C_5H_8O_2}\,^{1)} + \underset{\text{Cevin.}}{C_{27}H_{43}NO_8}.$$

M. Freund[2]) hat nachgewiesen, dass Cevadin nur eine Acetyl- oder Benzolgruppe aufnimmt, Cevin dagegen zwei, entsprechend der folgenden Formeln:

$$\underset{\text{Cevadin}}{C_{27}H_{41}NO_6\left\langle\begin{matrix}O\,.\,C_5H_7O\\OH\end{matrix}\right.} \longrightarrow \underset{\text{Cevin.}}{C_{27}H_{41}NO_6\left\langle\begin{matrix}OH\\OH\end{matrix}\right.}$$

$$\downarrow \qquad\qquad \downarrow$$

$$\underset{\text{Acetylcevadin}}{C_{27}H_{41}NO_6\left\langle\begin{matrix}O\,.\,C_5H_7O\\O\,.\,CO\,.\,CH_3\end{matrix}\right.} \qquad \underset{\text{Diacetylcevin.}}{C_{27}H_{41}NO_6\left\langle\begin{matrix}O\,.\,CO\,.\,CH_3\\O\,.\,CO\,.\,CH_3\end{matrix}\right.}$$

Nach M. Freund wird Cevin durch Wasserstoffsuperoxyd in das um 1 At. Sauerstoff reichere, schön krystallisierende Cevinoxyd $C_{27}H_{43}NO_9$ übergeführt, das in die Klasse der Aminoxyde $R \equiv \overset{V}{N} = O$ gehören dürfte, denn es lässt sich mit schwefliger Säure leicht in Cevin zurückverwandeln.

---

[1]) Angelikasäure (I) und Tiglinsäure (II) sind stereoisomere Säuren:

$$\text{I.}\quad \begin{matrix}CH_3\,.\,C\,.\,H\\ \|\\ CH_3\,.\,C\,.\,COOH\end{matrix}\quad ; \quad \text{II.}\quad \begin{matrix}H\,.\,C\,.\,CH_3\\ \|\\ CH_3\,.\,C\,.\,COOH.\end{matrix}$$

[2]) Berichte d. Deutsch. chem. Ges. 37, 1946 (1904).

Reaktionen des Veratrins.

1. Uebergiesst man eine Spur Veratrin mit 3 bis 4 Tröpfchen konzentrierter Schwefelsäure, so färbt es sich gelb und geht beim Umrühren mit gleicher Farbe in Lösung; diese Färbung geht allmählich in Orange, dann in Blutrot und bei längerem Stehen — 1/4 bis 1/2 Stunde — in Kirschrot über. Ganz gelindes Erwärmen über sehr kleiner Flamme beschleunigt diesen Farbenwechsel sehr; die Lösung des Veratrins in der konzentrierten Schwefelsäure färbt sich dann sofort schön kirschrot.

Fröhdes und Erdmanns Reagons rufen ähnliche Farbenerscheinungen hervor wie die konzentrierte Schwefelsäure.

2. Konzentrierte Salzsäure. Erwärmt man die mit 1 bis 2 ccm kalter konzentrierter Salzsäure bereitete farblose Lösung des Veratrins in einem Probierröhrchen im kochenden Wasserbade 10 bis 15 Minuten lang, so färbt sie sich schön kirschrot. Die Färbung hält sich selbst mehrere Tage und tritt mit 0,2 mg Veratrin noch deutlich ein.

3. Konzentrierte Salpetersäure löst Veratrin mit gelber Farbe auf.

4. Die Weppensche Probe. Verreibt man 1 Teil Veratrin mit etwa 5 Teilen fein pulverisiertem Rohrzucker und fügt dann einige Tropfen konzentrierte Schwefelsäure hinzu, so färbt sich die Mischung erst gelb und nach einiger Zeit vom Rande her grasgrün, später blau. Beim Anhauchen der Mischung tritt dieser Farbenwechsel schneller ein. Ein zu grosser Ueberschuss von Rohrzucker muss vermieden werden.

Nach E. Laves[1]) kann der Rohrzucker bei dieser Probe durch eine wässerige Furfurollösung ersetzt werden: Man mischt 3—4 Tropfen einer 1%igen, wässerigen Furfurollösung mit 1 ccm konzentrierter Schwefelsäure und bringt 3 bis 5 Tropfen von dieser Mischung in der Weise mit der auf Veratrin zu prüfenden Substanz zusammen, dass diese nur am Rande mit dem Furfurol-Schwefelsäuregemisch in Berührung kommt. Bei Vorhandensein von Veratrin zieht sich von der Substanz aus ein dunkler Streifen in die Flüssigkeit, der am Ausgangspunkte blau neben blauviolett, in der Verlängerung grün gefärbt erscheint. Beim Mischen mit einem Glasstäbchen färbt sich die ganze Flüssigkeit dunkelgrün und nach einiger Zeit blau und schliesslich violett. Ganz gelindes Erwärmen begünstigt diesen Farbenwechsel.

5. Grandeausche Reaktion. Die gelbe Lösung des Veratrins in konzentrierter Schwefelsäure färbt sich bei sofortigem Zusatz von ein bis zwei Tröpfchen Bromwasser alsbald purpurfarben. — Die Färbung ist nahezu die gleiche, welche die Lösung des Alkaloids in konzentrierter Schwefelsäure allein bei längerem Stehen oder rasch bei gelindem Erwärmen annimmt.

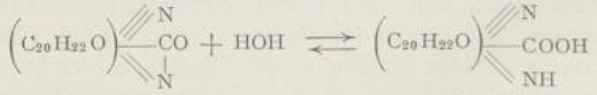
---

[1]) Pharmazeutische Zeitung 37, 338.

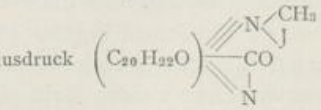
6. Vitalische Reaktion. Dampft man in einem Porzellanschälchen eine Lösung des Veratrins in wenig rauchender Salpetersäure auf dem Wasserbade zur Trockene ein, so hinterbleibt ein gelblich gefärbter Rückstand, der sich, nach dem Erkalten mit alkoholischer Kalilauge befeuchtet, orangerot oder rotviolett färbt und der beim Umrühren mit der gleichen Farbe in Lösung geht. —

Atropin, Hyoscyamin, Skopolamin sowie Strychnin verhalten sich bei der Vitalischen Reaktion sehr ähnlich.

Strychnin. Strychnin, $C_{21}H_{22}N_2O_2$, findet sich, von Bruzin begleitet, in grösserer Menge hauptsächlich in den Brechnüssen, den Samen von Nuxvomica, und den Ignatiusbohnen, und zwar sind diese beiden Strychnosalkaloide in den ersteren in einer Menge von 2,93—3,14 %, in den letzteren zu 3,11—3,22 % enthalten. Die freie Strychninbase bildet farblose, glänzende Säulen des rhombischen Systems, die bei 268° schmelzen und sich in 6600 Teilen kaltem und in 2500 Teilen heissem Wasser zu alkalisch reagierenden, sehr stark bitter schmeckenden Flüssigkeiten lösen. In absolutem Alkohol und in absolutem Aether ist Strychnin so gut wie unlöslich, während es von 160 Teilen kaltem und 12 Teilen siedendem Weingeist (von 90 Vol. Proz.) gelöst wird; ebenso wird es von käuflichem Aether und von Benzol gelöst; bei weitem am leichtesten aber von Chloroform, bei 15° von 6 Teilen Der bittere Geschmack einer wässerigen Strychninlösung wird selbst noch in einer Verdünnung von 1 : 600 000 deutlich wahrgenommen. — Strychnin ist eine einsäurige Base, die sich mit einem Aeq. Säure zu meist gut krystallisierenden, stark bitter schmeckenden, sehr giftig wirkenden Salzen vereinigt. Das bekannteste, auch arzneilich angewandte Strychninsalz ist das salpetersaure Strychnin, $C_{21}H_{22}NO_2N . HNO_3$. — Dass Strychnin eine einsäurige, tertiäre Base ist, geht daraus hervor, dass es sich mit einem Molekül eines Alkylhaloids vereinigt, z. B. mit Methyljodid zu dem Strychninjodmethylat, $C_{21}H_{22}NO_2N . CH_3J$. — Mit Natriummethylat, C_2H_5ONa, in alkoholischer Lösung, geht Strychnin in Strychninsäure über, die nach ihrem Verhalten eine Iminokarbonsäure sein muss; beim Kochen ihrer mineralsauren Lösungen geht die Strychninsäure unter Verlust von 1 Mol. Wasser wieder in Strychnin über. Auf Grund dieses Verhaltens hält Tafel das Strychnin für das innere Anhydrid der Strychninsäure, und zwar mit einer säureamidartigen Gruppe:



Strychnin — Strychninsäure.

Unter Zugrundelegung der Tafelschen Strychninformel kommt dann dem Strychninjodmethylat der Ausdruck  zu.

Physiologische Wirkung. Strychnin erhöht die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, des verlängerten Marks und des Gehirns. Schon die kleinsten Reize, besonders akustische, optische und taktile Reize können bei grösseren Strychnindosen heftige Reflexe auslösen. Ist die Strychnindose gross genug, so kann jeder dieser Reize Krampfanfälle zur Folge haben. Sehr grosse Dosen von Strychnin rufen beim Frosch und Warmblüter kurareartige Lähmung der Enden der motorischen

Nerven hervor. Die Herzmuskulatur kann beeinflusst werden. Auf Leukozyten ist Strychnin insofern nicht ohne Einwirkung, als es deren Bewegungsfähigkeit vermindert, sie also starr macht. — Auch auf das Protoplasma von Pflanzen wirkt das Gift ein; wenigstens wird das Protoplasma der Mimosa pudica durch Strychnin in dem Sinne beeinflusst, dass die bewegbaren Organe dieser Pflanze ihre Elastizität und Biegsamkeit verlieren. — Die Ausscheidung des Strychnins aus dem Organismus erfolgt, abgesehen von Speichel, Galle und Milch, hauptsächlich durch den Harn, und zwar beim Menschen im unverändertem Zustande. Die Ausscheidung beginnt schon in der ersten Stunde, wird nach zwei Tagen gering, endet aber viel später. Die Gesamtmenge des durch den Harn unverändert ausgeschiedenen Strychnins ist in kleinen Dosen prozentisch geringer als bei grösseren Dosen, bei welchen 70—75 % des Strychnins unzerstört bleiben. In Leber, Niere, Gehirn und Rückenmark kann das Strychnin unverändert aufgespeichert werden. Vergl. R. Kobert, Intoxikationen.

Nachweis und Reaktionen des Strychnins.

Kali-, Natronlauge, Ammoniak und Alkalikarbonate fällen aus den wässerigen Lösungen der Strychninsalze die freie Strychninbase in Form eines weissen, krystallisierten Niederschlags:

$$(C_{21}H_{22}N_2O_2 \left| \begin{matrix} H \\ HO \end{matrix} \right| \begin{matrix} NO_3 \\ Na \end{matrix}) = C_{21}H_{22}N_2O_2 + H_2O + NO_3Na.$$

Strychnin lässt sich aus einer wässerig-alkalischen Flüssigkeit mit Aether ausschütteln und scheidet sich dann beim Eindunsten der ätherischen Lösung häufig in feinen Krystallnädelchen aus; am leichtesten geht es in Chloroform über, das Strychnin erheblich leichter löst als Aether. — Die Strychninsalzlösungen geben mit den meisten der allgemeinen Alkaloidreagentien, auch noch bei starker Verdünnung, Niederschläge. Gerbsäure, Quecksilberjodidjodkalium, und Phosphorwolframsäure geben weisse Goldchlorid und Phosphormolybdänsäure gelbe Niederschläge, während Jod-Jodkalium eine braune Fällung gibt. Den Verdunstungsrückstand der ätherischen Lösung hat man für die Reaktionen mit den allgemeinen Alkaloidreagentien erst in sehr stark verdünnter Salzsäure zu lösen.

Konzentrierte Schwefelsäure, Erdmanns und Fröhdes Reagens lösen ganz reines, brucinfreies Strychnin ohne Färbung auf.

Konzentrierte Salpetersäure löst Strychnin mit gelblicher Farbe. Kaliumdichromat fällt aus Strychninsalzlösungen Strychnindichromat, $(C_{21}H_{22}N_2O_2)_2 . H_2Cr_2O_7$, als gelben, aus feinen Krystallnadeln bestehenden Niederschlag, der beim Umkrystallisieren aus heissem Wasser organgegelbe, glänzende Nadeln liefert.

Ferricyankalium fällt aus Strychninsalzlösungen goldgelbes, krystallinisches Ferricyanstrychnin, $(C_{21}H_{22}N_2O_2)_3 . H_3Fe(CN)_6 + 6H_2O$.

Spezielle Reaktionen.

1. Löst man in einem Uhrschälchen wenig Strychnin in 2 oder 3 Tröpfchen konzentrierter Schwefelsäure auf, fügt ein Stückchen

Kaliumdichromat hinzu und drückt dieses mit Hilfe eines Glasstabes fest auf die Glaswand an, so fliessen intensiv blau und blauviolett gefärbte Streifen vom Kaliumdichromat ab, wenn man das Uhrschälchen vorsichtig hin- und herbewegt. Durchrührt man dann das Gemisch mit einem Glasstabe, so färbt es sich vorübergehend schön blau oder blauviolett.

Man kann den Versuch auch in der Weise ausführen, dass man auf die Lösung des Strychnins in der konzentrierten Schwefelsäure einige Körnchen grob gepulvertes Kaliumdichromat streut und mit einem Glasstäbchen umrührt. Die blaue bis blauviolette Farbenreaktion tritt hierbei sehr schön auf. — Die blaue Färbung ist nicht lange haltbar; sie geht alsbald in Rot und schliesslich in ein schmutziges Grün über [1]).

Strychninchromat und Strychninferricyanid geben diese Probe sehr schön. Will man einen erhaltenen Verdunstungsrückstand der ätherischen Lösung durch Ueberführung in das Chromat auf einen etwaigen Strychningehalt prüfen, so übergiesst man den Rückstand mit einer sehr stark verdünnten Kaliumdichromatlösung, lässt diese einige Minuten einwirken, giesst sie dann ab, spült mit wenig kaltem Wasser nach, lässt gut abtropfen und führt den noch feuchten Chromatrückstand mit Hilfe eines Glasstabes durch wenig konzentrierte Schwefelsäure. Bei Vorhandensein von Strychnin treten jetzt blaue und violette Streifen auf. — Man kann auch den in der angegebenen Weise hergestellten Chromatrückstand direkt mit einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure befeuchten.

Mandelins Reagens [2]), also Vanadinschwefelsäure, gibt diese Strychninprobe sehr schön, und zwar hält sich die blaue oder violette Färbung, die das Reagens mit Strychnin gibt, länger als beim Aufstellen der Probe mit Kaliumdichromat. Schliesslich geht die Färbung in Orangerot über.

An Stelle des Kaliumdichromats können auch andere Oxydationsmittel, wie Kaliumpermanganat, Bleisuperoxyd, Braunstein, Ferricyankalium (s. oben), Ceroxyduloxyd und Vanadinsäure (Mandelins Reagens) verwendet werden. Nicht aber kann Salpeter oder Salpetersäure genommen werden; diese verhindern sogar die beschriebene Strychninprobe; salpetersaures Strychnin gibt daher die Probe nicht.

2. Physiologischer Strychninnachweis. Man löst den fraglichen Verdunstungsrückstand, der aus der ätherischen Lösung zurückgeblieben ist, in einigen ccm sehr stark verdünnter Salzsäure, dunstet die filtrierte Lösung auf dem Wasserbade zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in etwa 1 ccm Wasser auf und spritzt diese Lösung in den Lymphsack eines kräftigen Frosches ein. Man setzt

---

1) Nach Tafel, Liebigs Ann. d. Chemie **268**, 233 (1892), soll die beschriebene Farbenreaktion für viele Anilide charakteristisch sein und durch die Gruppe $-CO-N=$ bedingt werden.

2) Vergl. den Abschnitt »Die Bereitung der Reagentien«.

dann den Frosch in ein grösseres Becherglas, das man nur lose bedeckt. Falls Strychnin vorhanden ist, treten beim Frosch Vergiftungserscheinungen auf, und zwar je nach der Menge Strychnin schon nach wenigen Minuten oder erst nach etwa 1/2 Stunde. Strychnin steigert die Reflexerregbarkeit nicht für alle Arten von Reiz, sondern nur die für taktile, für optische und besonders für akustische Reize. Jeder dieser Reize kann, falls die Strychnindose gross genug ist, Krampfanfälle, selbst Tetanus, zur Folge haben. Berührt man beispielsweise das Becherglas in dem sich der »Strychninfrosch« befindet, ganz leise, so genügt schon dieser schwache akustische Reiz, um einen Krampfanfall auszulösen.

Nachweis des Strychnins neben Brucin.

Liegen mehr als Spuren von Brucin vor, so verhindern diese den Nachweis des Strychnins mit Schwefelsäure und Kaliumbichromat. Mit dem Mandelinschen Reagens tritt die Strychninprobe neben Brucin unter Umständen mehr oder weniger deutlich ein. — Oder man versetzt die Lösung des Aetherrückstandes, der brucinhaltig befunden wurde, in wenig konzentrierter Schwefelsäure erst mit einer Spur Salpetersäure — Rotfärbung zeigt Brucin an —, fügt dann, nachdem die Gelbfärbung eingetreten ist, ein Körnchen Kaliumpermanganat hinzu und rührt um. Bei Vorhandensein von Strychnin färbt sich das Gemisch blau oder rotviolett.

Festes Kaliumpermanganat gibt, mit konzentrierter Schwefelsäure allein verrührt, eine dunkelgrüne, in dünneren Schichten eine gelbgrüne Lösung, die am Rande mit der Zeit eine rote bis violette Färbung annimmt.

Sicher erkennt man Strychnin selbt neben viel Brucin, wenn man in der gleichen Weise wie bei der quantitativen Bestimmung der beiden Alkaloide verfährt. Zu dem Zweck löst man den brucinhaltigen Alkaloidrückstand in etwa 2 ccm verdünnter Schwefelsäure auf, fügt 2 Tropfen konzentrierte Salpetersäure zu und lässt das Gemisch 4 Stunden stehen. Nun macht man mit Natronlauge stark alkalisch und schüttelt mit Aether tüchtig aus. Beim Eindunsten der Aetherlösung bleibt brucinfreies oder nahezu brucinfreies Strychnin zurück, das die Strychninproben mit Schwefelsäure und Kaliumbichromat und mit Mandelins Reagens sehr schön gibt.

Brucin.

Brucin, $C_{23}H_{26}N_2O_4$, krystallisiert in wasserhellen, monoklinen Prismen oder in glänzenden Blättchen; aus Wasser krystallisiert es entweder mit 4 oder 2 Mol. aus Alkohol mit 2 Mol. Krystallwasser. Es schmilzt nur wenige Grade über 100° in seinem Krystallwasser, während der Schmelzpunkt der wasserfreien Base bei 178° liegt. Brucin ist in Wasser und in Alkohol leichter löslich als Strychnin und bleibt deshalb in den Mutterlaugen von der Strychnindarstellung gelöst. Auch die Löslichkeit des Brucins in Aether ist grösser als die des Strychnins. Die Brucinlösungen schmecken stark bitter und reagieren alkalisch. Von Benzol, besonders aber von Chloroform und Amylalkohol wird Brucin reichlich gelöst. Im Unterschiede zum Strychnin bleibt Brucin aus seiner Aetherlösung beim Eindunsten in der Regel amorph zurück.

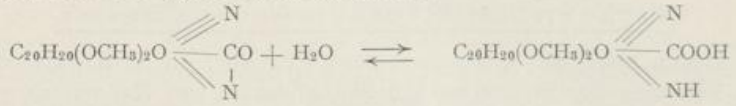
Brucin ist eine einsäurige, tertiäre Base und bildet als solche mit je 1 Mol. eines Alkyljodids Additionsprodukte, z. B. mit Methyljodid das Brucinjodmethylat, $C_{23}H_{26}NO_4N \cdot CH_3J$. Mit 1 Aequivalent Säure gibt Brucin zum Teil krystallisierende Salze; das salpetersaure Brucin,

$$C_{23}H_{26}N_2O_4 \cdot HNO_3 \cdot 2H_2O,$$

krystallisiert in vierseitigen Prismen.

Mit Hilfe der Zeiselschen Methode liessen sich im Brucin zwei Methoxyle, (CH_3O) -gruppen, nachweisen.

Durch Erhitzen des Brucins mit Natrium und Alkohol in verschlossener Flasche auf 80°, bis alles Brucin gelöst ist, entsteht Brucinsäure, $C_{23}H_{28}N_2O_5 \cdot H_2O$, die eine Iminogruppe (NH) im Molekül enthält, da sie ein Nitrosamin bildet. Die Beziehungen des Brucins zur Brucinsäure lassen sich nach Tafel und Moufang[1]) durch das folgende Schema ausdrücken:



Brucin Brucinsäure.

Brucinsäure wird schon beim Kochen mit Wasser in Brucin zurückverwandelt. Brucinsäure verhält sich demnach zu Brucin genau so wie Strychninsäure zu Strychnin.

Nachweis des Brucins.

Brucin lässt sich aus wässerig-alkalischer Flüssigkeit mit Aether, wie auch mit Benzol oder Chloroform ausschütteln und bleibt beim Eindunsten des Aetherauszuges meist amorph zurück. — Von den allgemeinen Alkaloidreagentien zeichnen sich gegen Brucin durch eine grössere Empfindlichkeit aus: Jod-Jodkalium (1:50000), Quecksilberjodid-Jodkalium (1:30000), Goldchlorid (1:20000), Wismutjodid-Jodkalium (1:5000), Phosphormolybdänsäure, Gerbsäure (1:2000) und Platinchlorid (1:1000).

1. Konzentrierte Salpetersäure löst Brucin und seine Salze mit blutroter Farbe, die alsbald in Rotgelb und schliesslich in Gelb übergeht. Versetzt man die gelbrot oder gelb gewordene Lösung in einem Probierröhrchen tropfenweise mit verdünnter Zinnchlorürlösung, so nimmt sie eine schöne Violettfärbung an. Erwärmt man nun die Lösung, so kommt in der Regel die rotgelbe Färbung wieder zum Vorschein, um auf erneuten Zusatz von wenig Zinnchlorürlösung wieder prächtig violett zu werden. Diese Probe tritt umso schöner ein, je weniger Salpetersäure man ursprünglich zum Lösen des Brucins genommen hat.

Statt der Zinnchlorürlösung kann auch farbloses Schwefelammonium verwandt werden.

2. Nach R. Mauch verläuft diese Reaktion ausserordentlich schön, wenn man in der folgenden Weise arbeitet: Man versetzt in einem Probierröhrchen zirka 0,5 ccm der Lösung des Brucins in 60 %iger

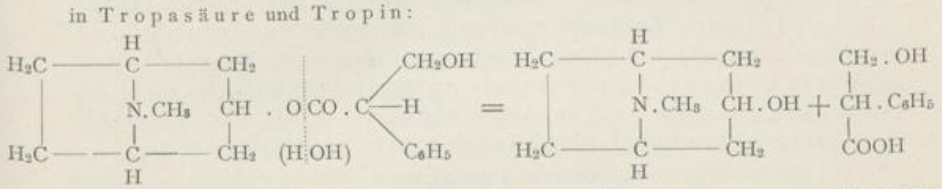
[1]) Liebigs Annal. d. Chemie 304, 28 (1899).

Chloralhydratlösung mit sehr wenig verdünnter Salpetersäure, mischt gut und schichtet dieses Gemisch auf das dreifache Volumen konzentrierter Schwefelsäure; es tritt sofort eine gelbrote bis tiefrote Zone auf. Ist die obere Schicht nach einiger Zeit gelb geworden, so schichtet man mit Hilfe einer Pipette vorsichtig wenig verdünnte Zinnchlorürlösung[1]) darüber. Hierbei tritt zwischen den beiden oberen Schichten eine prachtvoll violett gefärbte Zone auf, die an Stärke zunimmt, wenn man das Röhrchen leicht hin- und herbewegt.

Atropin.

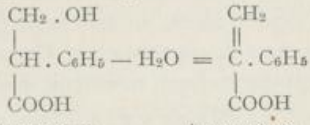
Atropin, $C_{17}H_{23}NO_3$, krystallisiert in glänzenden, spiessigen, bei 115° schmelzenden Nadeln, die von 600 Teilen Wasser, von 50 Teilen Aether und von 3,5 Teilen Chloroform gelöst werden; auch von Alkohol, Amylalkohol und Benzol wird es gelöst. Die wässerige Lösung des Alkaloids reagiert alkalisch und besitzt einen lange anhaltenden unangenehm bitteren Geschmack. Im Unterschiede zum optisch-aktiven Hyoscyamin ist Atropin inaktiv.

Konstitution. Beim Erhitzen mit Salzsäure auf 120—130° zerfällt Atropin in Tropasäure und Tropin:



Atropin Tropin Tropasäure.

Wird das Alkaloid mit Barytwasser gekocht, so entsteht statt der Tropasäure die um 1 Mol. Wasser ärmere Atropasäure:



Tropasäure Atropasäure.

Da die Konstitution von Tropin und Tropasäure durch Auf- und Abbau ermittelt ist, ist auch diejenige des Atropins gegeben. Der Stickstoff im Atropin ist tertiär gebunden. — Hyoscyamin ist stereoisomer mit Atropin; beim Erhitzen des ersteren unter Luftabschluss auf 110°, oder beim blossen Stehenlassen in alkoholischer Lösung unter Zusatz einiger Tropfen Alkalilauge wird Hyoscyamin in das inaktive Atropin umgewandelt. Höchst wahrscheinlich ist Atropin die racemische Form, während Hyoscyamin die linksdrehende Modifikation dieser isomeren Basen vorstellt. Für Hyoscyamin ist $[\alpha]_D = -20{,}97°$. Gegen allgemeine Alkaloidreagentien und gegen konzentrierte Schwefelsäure beim Erhitzen verhält sich Hyoscyamin wie Atropin; auch gibt es wie dieses die Vitalische Reaktion (s. unten).

Fäulnis. Nach Untersuchungen von Ipsen[2]) ist Atropin gegen Fäulnis sehr widerstandsfähig; es gelang, das Alkaloid, das in einer Menge von 0,03 g als Sulfat in je 300 ccm Blut, Harn und Bier oder als reines Atropin in

---

[1]) Bereitet durch Auflösen von 1 Teil Zinnchlorür in 9 Teilen Salzsäure (sp. Gew. 1,12).

[2]) Vierteljahrsschrift f. ger. Medizin und öffentl. Sanitätswesen 31, 308.

300 ccm Blut zersetzenden Einflüssen ausgesetzt war, noch nach 2 Jahren nachzuweisen.

Reaktionen des Atropins.

Atropin kann aus einer mit Natronlauge oder Sodalösung alkalisch gemachten Flüssigkeit mit Aether, Benzol und Chloroform ausgeschüttelt werden. Hat man bei einer toxikologischen Untersuchung speziell auf Atropin zu fahnden, so sucht man es aus der mit Natriumkarbonat alkalisch gemachten wässerigen Flüssigkeit mit Chloroform auszuschütteln, weil dieses das Alkaloid erheblich leichter löst als Aether. Mit dem erhaltenen Rückstand, der meistens nicht krystallinisch erhalten wird, führt man die folgenden Proben aus.

1. Vitalische Reaktion. Man dunstet den Rückstand in einem Porzellanschälchen mit 4 bis 5 Tropfen rauchender Salpetersäure auf dem Wasserbade zur Trockne ein; bei Gegenwart von Atropin bleibt ein gelblich gefärbter Rückstand, der sich mit einigen Tropfen alkoholischer Kalilauge vorübergehend schön violett färbt. — Hyoscyamin und Skopolamin geben ebenfalls die Vitalische Atropinreaktion. Strychnin und Veratrin verhalten sich ähnlich. Nur bei Abwesenheit dieser beiden Alkaloide ist somit die Vitalische Reaktion charakteristisch für die Atropaalkaloide.

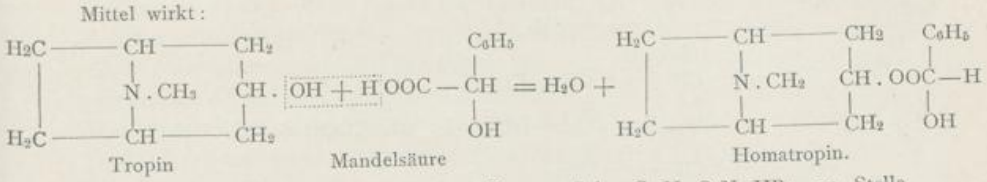
2. Erhitzt man in einem trocknen Reagensgläschen wenig Atropin bis zum Auftreten weisser Nebel, so macht sich ein angenehmer Geruch bemerkbar; versetzt man hierauf mit 1 ccm konzentrierter Schwefelsäure, erwärmt bis zur Bräunung der Säure und verdünnt sofort mit etwa 2 ccm Wasser, so tritt während des Aufschäumens ein intensiver, süsslicher und honigähnlicher Geruch auf; diese früher einzig bekannte Atropinprobe gelingt noch mit 0,01 g Atropin.

3. Physiologischer Nachweis. Die sehr charakteristische Wirkung des Atropins auf die Pupille des Auges kann weiter zum Nachweise des Atropins benutzt werden. Die Erweiterung der Pupille tritt noch durch einen Tropfen einer sehr stark verdünnten Atropinlösung ein (1:130000). Will man mit dem Aetherrückstande diesen Versuch ausführen, so löst man ein Teilchen desselben in 4 bis 5 Tropfen einer sehr verdünnten Schwefelsäure auf und bringt 1 Tropfen dieser Lösung in das eine Auge eines Hunds oder einer Katze. Die Erweiterung der Pupille hält oft viele Stunden an. Die grösste Vorsicht bei der Ausführung dieses Versuchs ist geboten, falls man mit dem Auge des Menschen operiert.

Von den allgemeinen Alkaloidreagentien zeichnen sich die folgenden durch Empfindlichkeit für Atropin aus: Jodjodkalium, Phosphormolybdänsäure (1:10000), Goldchlorid, Phosphorwolframsäure, Quecksilberjodidjodkalium, Wismutjodidjodkalium. — Pikrinsäure fällt aus nicht zu verdünnten Atropinsalzlösungen gelbe Blättchen von Atropinpikrat und Platinchlorid monokline Prismen.

Homatropin.

Homatropin ist der Tropinester der Phenylglykolsäure oder Mandelsäure; sein salzsaures Salz wird durch Erhitzen eines Gemenges von Tropin, Mandelsäure und Salzsäure erhalten, wobei die letztere Säure als wasserabspaltendes Mittel wirkt:



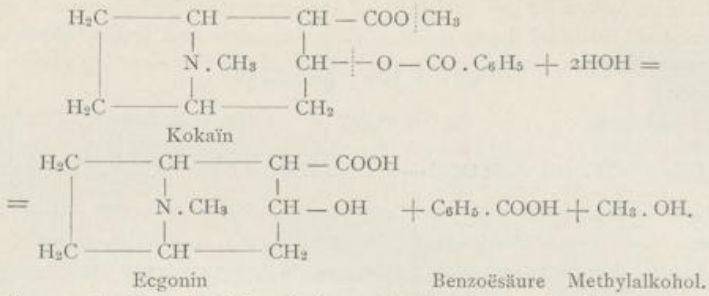
Homatropin wird als bromwasserstoffsaures Salz, $C_{16}H_{21}O_3N.HBr$, an Stelle des Atropins arzneilich verwendet, da seine Wirkung auf die Pupille etwa so stark ist wie die des natürlichen Alkaloids, aber den Vorteil hat, weit rascher, nämlich in 12 bis 24 Stunden, zu verschwinden, während die Atropinwirkung oftmals 8 Tage lang anhält. Auch seine Giftigkeit ist geringer als die des Atropins. Homatropin ist eine starke tertiäre Base, die mit Säuren neutral reagierende Salze bildet. Homatropin gibt die Vitalische Probe. Homatropin schmilzt bei 92—96°, Hyoscyamin bei 108° und Atropin bei 115,5°.

Eine Verwechslung des offizinellen Homatropinhydrobromids mit Atropin- und Hyoscyaminhydrobromid lässt sich erkennen, wenn man eine kleine Menge des fraglichen Präparates in einem Probierröhrchen mit wenig Chloroform übergiesst und gelinde erwärmt. Während die beiden zuletzt angeführten bromwasserstoffsauren Salze sich in Chloroform in jedem Verhältnisse lösen, ist Homatropinhydrobromid darin fast unlöslich. — Oder man löst das fragliche Salz in wenig Wasser, setzt die Base mit Sodalösung in Freiheit und schüttelt sie mit Aether aus. Die mit Potasche entwässerte Aetherlösung hinterlässt das Alkaloid bei langsamem Eindunsten an einem lauwarmem Orte in Krystallen, von welchen nach dem Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure der Schmelzpunkt bestimmt wird (s. oben).

Kokaïn.

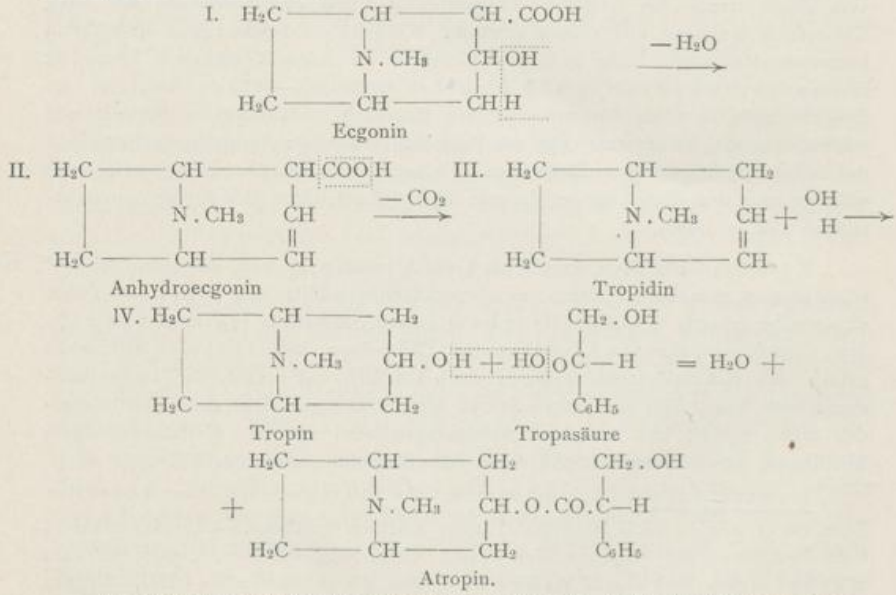
Kokaïn, $C_{17}H_{21}NO_4$, krystallisiert aus Alkohol in grossen, farblosen, bei 98° schmelzenden, monoklinen Säulen; es schmeckt schwach bitter und ruft auf der Zunge eine vorübergehende Gefühllosigkeit hervor. Kokaïn ist in Wasser schwer löslich (1 : 700), wird aber von Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol und Essigäther leicht gelöst. Die Kokaïnlösungen reagieren stark alkalisch und drehen die Polarisationsebene nach links. Von verdünnten Säuren wird Kokaïn zu, meist gut krystallisierenden Salzen gelöst; aus derartigen Salzlösungen wird die freie Kokaïnbase durch Alkalilauge, durch Ammoniak und durch Alkalikarbonate wieder gefällt.

Konstitution. Kokaïn ist eine einsäurige, und zwar tertiäre Base, da es ein Molekül Methyljodid unter Addition aufnimmt. — Da das Alkaloid beim Destillieren mit Aetzbaryt Methylamin, $CH_3.NH_2$, abspaltet, enthält es ein Methyl am Stickstoff gebunden, also die Gruppe $= N - CH_3$. Kokaïn ist ferner der Methylester einer Säure und gleichzeitig das Benzoylderivat eines Alkohols, denn beim Kochen mit Wasser zerfällt es in Benzoylecgonin und Methylalkohol. Ersetzt man hierbei das Wasser durch Mineralsäuren oder durch Aetzbaryt oder durch die Alkalien, so erhält man durch weitergehende Spaltung des primär gebildeten Benzoylecgonin Ecgonin, Benzoësäure und Methylalkohol; legt man hierbei die von Willstätter aufgestellte Kokaïnformel zugrunde, so findet diese Spaltung in der folgenden Gleichung ihren Ausdruck:



Ecgonin (I) geht beim Kochen mit Phosphoroxychlorid unter Abspaltung von 1 Mol. Wasser in Anhydroecgonin (II) über, das beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure auf 280° unter Abgabe von Kohlendioxyd in Tropidin (III) übergeführt wird. Aus Tropidin erhält man durch Kochen mit Alkalilauge unter Aufnahme von 1 Mol. Wasser Tropin (IV), das ist das basische Spaltungsprodukt des Atropins. Wird Tropin mit Tropasäure und verdünnter Salzsäure eingedampft, so entsteht Atropin (V).

Somit lässt sich das Alkaloid Kokaïn in das Alkaloid Atropin überführen:



Verhalten im tierischen Organismus. Nach Versuchen an Kaninchen und an Hunden werden vom Hund nur etwa 5 % des Kokaïns durch die Nieren als solches ausgeschieden und vom Kaninchen überhaupt nichts. Da der Harn dieser Tiere auch kein Ecgonin enthielt, ist zu vermuten, dass Kokaïn im tierischen Organismus weitgehend zersetzt wird. Das gleiche erfolgt im menschlichen Organismus. — In Leichenteilen lässt sich Kokaïn nach Hans Proells[1]) höchstens nach 14 Tagen noch nachweisen; im lebenden Organismus soll es rasch in Ecgonin übergeführt werden.

[1]) Apotheker-Zeitung 16, 779, 788.

Nachweis des Kokaïns.

Kokaïn lässt sich aus wässerig-alkalischer Flüssigkeit mit Aether, Chloroform und Benzol ausschütteln. — Von den meisten allgemeinen Alkaloidreagentien werden Kokaïnsalzlösung, selbst noch in starker Verdünnung ausgefällt; durch grössere Empfindlichkeit für Kokaïn zeichnen sich aus: Jodjodkalium, Phosphormolybdän-, Wolframsäure, Quecksilberjodidjodkalium, Wismutjodidjodkalium, Gold-, Platinchlorid, sowie Pikrinsäure.

Reine konzentrierte Schwefelsäure, konzentrierte Salpetersäure, Erdmanns Reagens, Fröhdes und Mandelins Reagens (Vanadinschwefelsäure) lösen Kokaïn ohne Färbung auf.

Spezielle Reaktionen.

1. Eine nicht zu verdünnte, wässerige Kakaïnsalzlösung gibt mit 1 bis 2 Tropfen Kalilauge eine weisse, milchige Trübung, aus der sich zunächst harzige Oeltröpfchen, später feine Krystallnadeln von freiem Kokaïn (Schmp. 98°) abscheiden:

$$[C_{17}N_{21}O_4N \begin{matrix} H \\ HO \end{matrix} \Big| \begin{matrix} Cl \\ K \end{matrix}]^{1)} = C_{17}H_{21}O_4N + H_2O + KCl.$$

Den Verdunstungsrückstand des Aetherauszuges der wässerig-alkalischen Flüssigkeit löse man erst in einigen Tröpfchen verdünnter Salzsäure auf, füge tropfenweise Kalilauge im Ueberschusse hinzu und kühle das Gemisch gut ab, am besten durch Einstellen in Eis. Man muss hierbei bestrebt sein, das Kokaïn in dem Grade der Reinheit zu erhalten, dass sein Schmelzpunkt nach dem Trocknen bestimmt werden kann.

Im übrigen ist diese Reaktion für Kokaïn nicht charakteristisch, da ja die meisten Alkaloide aus ihren Salzlösungen durch überschüssige Kalilauge gefällt werden.

2. Gesättigte Kaliumpermanganatlösung fällt aus einer konzentrierten, wässerigen Kokaïnsalzlösung violett gefärbtes, krystallinisches Kokaïnpermanganat. Liegt freie Kokaïnbase vor — Verdunstungsrückstand der Aetherlösung —, so löse man diesen in einigen Tröpfchen verdünnter Salzsäure auf, verdunste die Lösung auf dem Wasserbade, nehme den Rückstand in möglichst wenig Wasser auf und prüfe mit der Permanganatlösung.

3. Versetzt man eine nicht zu verdünnte Kokaïnsalzlösung tropfenweise mit 5%iger Chromsäure- oder entsprechend konzentrierter Kaliumdichromatlösung, so verursacht jeder einfallende Tropfen einen Niederschlag, der sich beim Umschütteln sofort wieder löst; fügt

---

[1]) Aus konzentrierter wässeriger Lösung krystallisiert salzsaures Kokaïn mit 2 Molekülen Wasser in feinen Prismen, die ihr Wasser sehr leicht abgeben. Das aus Alkohol krystallisierte Salz ist wasserfrei und nach der Formel $C_{17}H_{21}O_4N . HCl$ zusammengesetzt; dieses wasserfreie Salz ist das offizinelle.

man alsdann zu der klaren Lösung etwa 1 ccm konzentrierte Salzsäure, so scheidet sich ein orangefarbener, mehr oder weniger krystallinischer Niederschag aus.

4. Nachweis der Benzoylgruppe im Kokaïn. Für diesen Nachweis sind mindestens 0,2 g Kokaïn erforderlich. — Man erwärmt das Kokaïn in einem Probierröhrchen einige Minuten mit etwa 2 ccm konzentrierter Schwefelsäure im kochenden Wasserbade; fügt man nach dem Erkalten unter Abkühlen tropfenweise Wasser hinzu, so erfolgt eine weisse, krystallinische Abscheidung von Benzoësäure, welche nach dem Trocknen durch Sublimation oder bei genügender Menge, durch Bestimmung des Schmelzpunktes (120°) als solche erkannt wird. — Man kann auch die Benzoësäure mit Aether ausschütteln; erhitzt man dann den Aetherrückstand mit etwa 1 ccm absolutem Alkohol und der gleichen Menge konzentrierter Schwefelsäure, so tritt der charakteristische Geruch des Benzoësäureäthylesters, $C_6H_5COOC_2H_5$, auf.

5. Nitroprussidnatriumreaktion (C. Reichard)[1]. Versetzt man eine Kokaïnsalzlösung, welche im ccm mindestens 4 mg Kokaïn enthält, tropfenweise mit einer konzentrierten Nitroprussidnatriumlösung, so tritt sofort Trübung ein, die, wie die mikroskopische Untersuchung zeigt, aus wohlausgebildeten, rötlichen Kryställchen besteht. Wird die Flüssigkeit mit den Kryställchen erwärmt, so lösen sich letztere auf und scheiden sich bei starkem Abkühlen wieder aus. — Morphin gibt diese Probe nicht.

6. Resorcin-Schwefelsäure. (M. Goeldner)[2]. Man mischt in einem Porzellanschälchen eine Spur (etwa 0,005 g) reines Resorcin, $C_6H_4(OH)_2(1,3)$, mit 5 bis 6 Tropfen reiner konzentrierter Schwefelsäure; bringt man zu dieser, meist schwach gelblich gewordenen Lösung, etwa 0,02 g salzsaures Kokaïn, so tritt eine ziemlich heftige Reaktion ein, in deren Verlauf die Flüssigkeit allmählich eine kornblumenblaue, beim Alkalisieren mit Natronlauge in Hellrosa übergehende Färbung annimmt.

7. Physiologischer Nachweis. Man löse die in Frage kommende Substanz — Verdunstungsrückstand des Aetherauszuges von der wässerig-alkalischen Flüssigkeit — in einigen Tröpfchen verdünnter Salzsäure auf, dunste die Lösung auf dem Wasserbade zur Trockne ein und bringe einen Tropfen der wässerigen Lösung des Rückstandes auf die Zunge. Bei Vorhandensein von Kokaïn macht sich auf der Zunge eine vorübergehende Gefühllosigkeit bemerkbar. —

Nach R. Kobert (Intoxikationen) benutze man zur physiologischen Identifizierung des Kokaïns kleinere Frösche, die genügend

---

[1]) C. Reichard, Chemiker-Zeitung Bd. **28**, 299 (1904). — Pharmazeutische Zeitung 1904, Nr. 29. — Pharmazeutische Zentralhalle **45**, 645 (1904).

[2]) Pharmaz. Zeit. f. Russland **28**, 489 und Zeitschr. f. analyt. Chemie **40**, 820 (1901).

empfindlich sind. Man beobachte die Pupillen — Erweiterung und Starre der Pupillen, Erweiterung der Lidspalte — sowie die Erregbarkeit des Nervensystems. Einige Kontrolltiere vergifte man zum Vergleiche mit analogen Dosen von salzsaurem Kokaïn.

Physostigmin.

Physostigmin, auch Eserin genannt, $C_{15}H_{21}N_3O_2$, findet sich in den Kalabarbohnen, den Samen von Physostigma venenosum, und krystallisiert aus Benzol beim freiwilligen Verdunstenlassen in grossen, bei 105° schmelzenden, anscheinend rhombischen Krystallen. Es ist nur wenig löslich in Wasser, aber leicht löslich in Alkohol, Aether, Benzol und Chloroform. Die Physostigminlösungen reagieren stark alkalisch, sind fast geschmacklos und linksdrehend. Physostigmin ist eine starke, einsäurige, tertiäre Base, die mit Säuren nur schwer krystallisierbare, zersetzliche Salze bildet. Die Lösungen des Alkaloids, namentlich die sauren und alkalischen, färben sich durch Belichtung und beim Erwärmen rot. Wegen dieser leichten Zersetzlichkeit des Physostigmins ist bei seiner Isolierung der Zutritt von Licht, Luft, sowie höhere Temperatur zu vermeiden. Auch freie Mineralsäuren und ätzende Alkalien müssen möglichst ausgeschlossen werden.

Nachweis des Physostigmins.

Konzentrierte Schwefelsäure und konzentrierte Salpetersäure lösen Physostigmin mit gelber, alsbald in Olivengrün übergehender Färbung. — Mit rauchender Salpetersäure auf dem Wasserbade eingedampft, liefert Physostigmin einen, am Rande grün gefärbten Rückstand, der in Wasser, Alkohol und Schwefelsäure mit grüner Farbe löslich ist.

Spezielle Reaktionen.

1. Verdunstet man wenig eines Physostigminsalzes mit Ammoniak auf dem Wasserbade zur Trockene, so hinterbleibt ein mehr oder weniger blau gefärbter Rückstand; war nur sehr wenig Alkaloid vorhanden, so ist dieser Rückstand grünlich gefärbt. Der blaue Rückstand gibt mit Alkohol eine blaugefärbte Lösung, die beim Ansäuern mit verdünnter Mineralsäure oder mit Essigsäure eine rote Farbe und starke Fluoreszenz zeigt. Die blaue, alkalische Lösung zeigt im Spektrum in Rot, die rote, saure Lösung in Gelb je einen Absorptionsstreifen.

Der beim Eindunsten mit Ammoniak bleibende blaue Rückstand wird von 1 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure mit grüner Farbe gelöst, die dann beim Verdünnen mit Alkohol in Rot übergeht; lässt man den Alkohol verdunsten, so kommt wieder die ursprüngliche grüne Färbung zum Vorschein.

2. Bildung von Rubreserin, $C_{13}H_{16}N_2O_2$. Schüttelt man eine wässerige Physostigminsalzlösung mit überschüssiger Kali- oder Natronlauge längere Zeit, so entsteht der rote Farbstoff Rubreserin, der sich in roten Nadeln ausscheidet und bei weitergehender Oxydation grünlichblau wird, indem Eserinblau entsteht.

An Stelle der Alkalilauge kann auch Barytwasser genommen werden; hierbei entsteht zunächst eine weisse Fällung, die sich beim Schütteln, unter Umständen schon in der Kälte, sicher aber beim Aufkochen unter Schütteln alsbald rot färbt.

3. Physiologischer Nachweis. Sehr charakteristisch für Physostigmin ist die stark pupillenverkleinernde Wirkung des Alkaloids. Der Versuch wird am besten am Auge einer Katze ausgeführt; die Pupillenverkleinerung ist noch bei 0,1 mg Physostigmin wahrzunehmen.

Kodeïn. Kodeïn, Methylmorphin, $C_{17}H_{18}(CH_3)NO_3$, krystallisiert aus Wasser oder wasserhaltigem Aether in farblosen, durchsichtigen, oft sehr grossen Oktaëdern, die in Wasser ziemlich leicht löslich sind; 1 Teil Kodeïn wird bei 15° von 80 Teilen, bei 100° von 15 Teilen Wasser gelöst. Durch diese verhältnismässig grosse Löslichkeit in Wasser unterscheidet sich das Kodeïn von den meisten andern Alkaloiden, z. B. vom Morphin. — Auch Alkohol, Aether, Amylalkohol, Chloroform und Benzol lösen das Kodeïn reichlich auf, während es in Petroläther nahezu unlöslich ist. Die wässerige Kodeïnlösung reagiert stark alkalisch und schmeckt wie diejenige seiner Salze, stark bitter. — Reines Kodeïn reduziert Jodsäure nicht und ruft in einer Mischung von Ferricyankalium und Eisenchloridlösung nicht sofort eine blaue Färbung oder einen blauen Niederschlag hervor. Auch mit Eisenchloridlösung allein färbt sich eine reine Kodeïnlösung nicht blau. (Unterschied von Morphin.) Von den allgemeinen Alkaloidreagentien fällen besonders Phosphormolybdänsäure, Jodjodkalium, Kaliumwismutjodid und Kaliumquecksilberjodid auch sehr stark verdünnte Kodeïnlösung aus. — Gerbsäure, Pikrinsäure, Gold- und Platinchlorid sind dem Kodeïn gegenüber weniger empfindlich.

Reaktionen des Kodeïns.

1. Konzentrierte Schwefelsäure löst reines Kodeïn ohne Färbung auf; bei mehrtägigem Stehenlassen einer solchen Lösung in der Kälte, wie auch bei gelindem Erwärmen färbt sie sich rötlich oder bläulichviolett. — Erhitzt man die Lösung des Kodeïns in konzentrierter Schwefelsäure auf etwa 150°, so färbt sie sich nach dem Erkalten mit einem Tropfen konzentrierter Salpetersäure tief rot.

2. Salpetersäure von 25% HNO_3 löst Kodeïn unter Bildung von Nitrokodeïn, $C_{18}H_{20}(NO_2)NO_3$, mit gelber, alsbald in Rot übergehender Farbe. — Konzentrierte Salpetersäure löst Kodeïn mit rotbrauner Farbe auf.

3. Verreibt man in einem Uhrschälchen wenig Kodeïn mit der dreibis vierfachen Menge an fein gepulvertem arsensaurem Kalium, AsO_4KH_2, und mit einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure und erwärmt alsdann über kleiner Flamme ganz gelinde, so färbt sich das Gemisch tiefblau oder, falls weniger reines Kodeïn vorgelegen hat, mehr blauviolett. Auf Zusatz von Wasser oder Natronlauge geht die blaue Farbe in Orangegelb über. — Ein Ueberschuss an arsensaurem Kalium beeinträchtigt diese Probe nicht.

Statt des arsensauren Kaliums kann auch eine Spur Eisenchlorid genommen werden. Nach Vorschrift des »Arzneibuchs f. d. Deutsche Reich« soll zur Erkennung des Kodeïns im Codeïnum phosphoricum eine Schwefelsäure verwandt werden, welche in 10 ccm einen Tropfen offizinelle Eisenchloridlösung enthält.

4. Fröhdes Reagens löst Kodeïn mit gelblicher, alsbald in Grün und schliesslich in Blau übergehenden Farbe; gelindes Erwärmen der Lösung über ganz kleiner Flamme beschleunigt diesen Farbenwechsel.

Nach R. Mauch erwärmt man 2 bis 3 Tropfen der Kodeïnchlorallösung mit 1 Tropfen »Fröhde«, wobei schliesslich eine intensive Blaufärbung zustande kommt.

5. Formalinschwefelsäure[1]) löst Kodeïn erst mit rötlichviolettter Farbe, die dann in Blauviolett übergeht. Diese Färbung hält lange an; das Spektrum zeigt eine Auslöschung von Orange und Gelb.

6. Erwärmt man die Lösung von Kodeïn in wenig konzentrierter Schwefelsäure mit einem Tröpfchen Zuckersyrup ganz gelinde, so färbt sie sich purpurrot. Ein Ueberschuss an Zuckersyrup ist zu vermeiden. — Oder man löst das Kodeïn in einem Probierröhrchen in ca. 5 Tropfen 50 bis 60 %iger Chloralhydratlösung auf, mischt einen Tropfen Zuckersyrup darunter und unterschichtet 1 bis 2 ccm konzentrierter Schwefelsäure; es entsteht eine recht haltbare, karminrot gefärbte Ringzone, welche beim Stehen an Intensität zunimmt. Schüttelt man sofort nach dem Unterschichten der Schwefelsäure tüchtig durch, so färbt sich die ganze Flüssigkeit rot, macht aber meistens nach einiger Zeit einer mehr rotbraunen Färbung Platz.

7. Pellagrische Reaktion. Kodeïn gibt diese Reaktion gerade so schön wie Morphin. Man löst das Kodeïn in konzentrierter Salzsäure unter Zugabe von 3 bis 4 Tröpfchen konzentrierter Schwefelsäure auf, verdampft die Salzsäure auf dem Wasserbade und erhitzt dann noch 1/4 Stunde lang; den schmutzigrot oder violett gefärbten Rückstand löst man in 2 bis 3 ccm Wasser auf, fügt einige Tropfen Salzsäure hinzu und neutralisiert mit Natriumbikarbonat. Jetzt lässt man 2 bis 3 Tropfen alkoholische Jodlösung vorsichtig zutropfen und schüttelt einige Minuten tüchtig durch. Eine hierbei auftretende smaragdgrüne Färbung der Lösung zeigt das Kodeïn an. Schüttelt man die grüne Lösung mit Aether aus, so färbt sich dieser rot, während die wässerige Flüssigkeit ihre grüne Farbe behält. — Diese Reaktion ist eine Probe des Apomorphins, das aus dem Kodeïn unter dem Einflusse der Mineralsäure entsteht:

$$\underset{\text{Kodeïn}}{C_{17}H_{18}(CH_3)NO_3} + HCl = \underset{\text{Apomorphin.}}{C_{17}H_{17}NO_2} + CH_3Cl + H_2O.$$

8. Selenigsäure-Schwefelsäure[2]) löst Kodeïn mit blauer, rasch smaragdgrün, später dauernd olivengrün werdender Farbe (Mecke).

Narkotin.

Narkotin, $C_{22}H_{23}NO_7$, krystallisiert in glänzenden Prismen oder in büschelförmig vereinigten Nadeln, die in kaltem Wasser fast unlöslich sind, sich aber in siedendem Alkohol und in Chloroform leicht lösen. Beim Erkalten der alkoholischen Lösung scheidet sich Narkotin fast vollständig wieder ab. Es wird ferner bei 15° von 170 Teilen Aether, von 31 Teilen Essigäther und von 22 Teilen Benzol gelöst. Die Narkotinlösungen zeigen keine alkalische Reaktion und keinen bitteren Geschmack, wodurch sich Narkotin von den anderen Opiumalkaloiden wesentlich unterscheidet. — Die Salze des Narkotins krystallisieren nicht,

[1]) Vergl. »Die Bereitung der Reagentien«.

[2]) Vergl. »Die Bereitung der Reagentien«.

sind nur wenig beständig und ihre Lösungen reagieren sauer. Diejenigen Salze welche mit flüchtigen Säuren hergestellt sind, zersetzen sich beim Eindampfen ihrer Lösungen unter Abscheidung von Narkotin. Aus der salzsauren Lösung des Alkaloids fällt Natriumacetat, freies Narkotin aus.

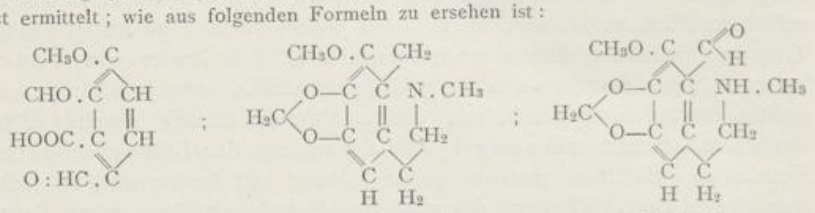
Konstitution. Narkotin ist eine einsäurige und zwar tertiäre Base, die sich als solche mit einem Molekül Methyljodid zu dem Narkotinmethyljodid, $C_{22}H_{23}O_7N \cdot CH_3J$, vereinigt. Diese Vereinigung erfolgt schon bei gewöhnlicher Temperatur, wird aber durch Erwärmen beschleunigt. Jodwasserstoffsäure spaltet aus Narkotin drei Methylgruppen als Jodmethyl ab; Narkotin muss daher drei Methoxyle, $3(OCH_3)$ -Gruppen im Moleküle enthalten. — Durch Erhitzen mit Wasser auf 140° oder mit verdünnter Schwefelsäure oder auch mit Barytwasser wird Narkotin in die stickstofffreie Opiansäure und das basische, also stickstoffhaltige Hydrokotarnin hydrolytisch gespalten:

$$\underset{\text{Narkotin}}{C_{22}H_{23}NO_7} + H_2O = \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Hydrokotarnin.}}{C_{12}H_{15}NO_3}.$$

Durch oxydative Spaltung, also bei der Behandlung des Narkotins mit Oxydationsmitteln wie mit Salpetersäure, Braunstein und Schwefelsäure, Bleisuperoxyd, Eisenchlorid, erhält man neben Opiansäure das Kotarnin:

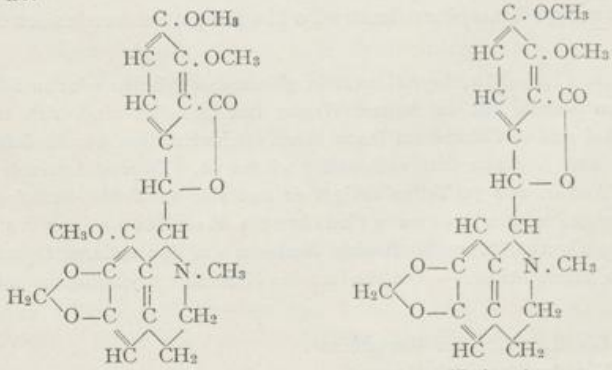
$$\underset{\text{Narkotin}}{C_{22}H_{23}NO_7} + (H_2O + O) = \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Kotarnin.}}{C_{12}H_{15}NO_4}.$$

Aus diesen Spaltungen des Alkaloids geht hervor, dass das Narkotin aus zwei Atomkomplexen, einem stickstofffreien und einem stickstoffhaltigen Komplex, zusammengesetet ist. Die chemische Konstitution der Spaltungsstücke des Narkotins ist ermittelt; wie aus folgenden Formeln zu ersehen ist:



Opiansäure ; Hydrokotarnin ; Kotarnin.

Auf Grund ihrer Forschungsergebnisse haben Roser und Freund für Narkotin eine Konstitutionsformel aufgestellt, die sie für völlig aufgeklärt halten. Narkotin ist darnach ein ganzes Analogon zum Hydrastin, nämlich ein methoxyliertes Hydrastin, wie aus den untenstehenden Formeln zu ersehen ist:



Narkotin Hydrastin.

Nachweis des Narkotins.

Infolge der schwach basischen Natur des Narkotins kann es aus der wässerig-weinsauren Lösung mit Chloroform vollständig ausgeschüttelt werden. Durch dieses Verhalten lässt sich Narkotin von den anderen Opiumalkaloiden, sowie auch von anderen Alkaloiden trennen. Selbstverständlich geht Narkotin auch aus der wässerig-alkalischen Flüssigkeit in Aether und in Chloroform über. Beim Eindunsten der ätherischen Lösung bleibt es meist als eine nur wenig gefärbte, firnissartige Masse zurück, die bei längerem Stehen strahlig-krystallinisch erstarrt. — Salzsaure und schwefelsaure Narkotinlösungen werden von Jod-Jodkalium, Phosphormolybdänsäure, Quecksilberjodid- und Wismutjodidjodkalium selbst noch in grösserer Verdünnung (1 : 5000) ausgefällt.

Spezielle Reaktionen.

1. Konzentrierte Schwefelsäure löst Narkotin beim Umrühren mit grünlich gelber Farbe, die allmählich in Rotgelb und schliesslich, nach einigen Tagen, in Himbeerrot übergeht.

2. Verdünnte Schwefelsäure. Dunstet man in einem Porzellanschälchen die Lösung des Narkotins in verdünnter Schwefelsäure (1 : 5) auf dem Wasserbade oder über einer ganz kleinen Flamme ein, so färbt sie sich rotgelb, dann bei stärkerem Erhitzen karmoisinrot, und wenn die Säure zu verdampfen beginnt, treten vom Rande aus blauviolette Streifen auf und die ganze Flüssigkeit färbt sich schliesslich schmutzig rotviolett. (Reaktion von Dragendorff.) Die gleichen Farbenerscheinungen kann man beobachten, wenn man die gelb gewordene Lösung des Narkotins in konzentrierter Schwefelsäure sehr vorsichtig erhitzt.

3. Fröhdes Reagens löst Narkotin mit grünlicher Farbe auf; das konzentriertere Fröhdesche Reagens bedingt, besonders bei gelindem Erwärmen, alsbald einen Farbenwechsel von Grün in Kirschrot. Diese Färbung ist ziemlich lange haltbar.

4. Reaktion von Couerbe. Löst man Narkotin in kalter konzentrierter Schwefelsäure und fügt nach 1 bis 2 Stunden eine Spur Salpetersäure zu, so färbt sich das Gemisch rot, und zwar wird die Färbung mit der Zeit schöner und intensiver.

Die gleiche Färbung erhält man mit dem Erdmannschen Reagens.

5. Reaktion von A. Wangerin[1]). Werden auf einem Uhrschälchen 0,01 g Narkotin mit 20 Tropfen reiner konzentrierter Schwefelsäure und einem bis zwei Tropfen einprozentiger Rohrzuckerlösung eine Minute lang unter Umrühren auf dem kochenden Wasserbade erhitzt, so geht die anfangs grünlich-gelbe Lösung durch Gelb, Braungelb, Braun und Braunviolett in ein sehr schönes und intensives reines Blauviolett über.

[1]) Pharmazeutische Zeitung 48, 607 (1903).

Die Intensität der Färbung nimmt beim Stehen noch etwas zu, und es hält sich der blauviolette Farbenton einige Stunden unverändert.

Apomorphin, Atropin, Brucin, Chinin, Kodeïn, Koffeïn, Hydrastin, Morphin, Physostigmin, Pilocarpin und Strychnin geben bei der obigen Versuchsanordnung farblose oder fast farblose Lösungen; nur die Lösung des Morphins färbte sich bei längerem Stehen schwach rosa. Coniin und Nikotin färben sich schwach gelb, Narceïn kastanienbraun, Pikrotoxin lachsfarben bis mattrosa. Colchicin, Digitalin und Veratrin verhalten sich zu dem Reagens wie zu reiner konzentrierter Schwefelsäure ohne den geringen Zuckerzusatz.

Statt der Zuckerlösung kann man genau bei obiger Versuchsordnung einen bis zwei Tropfen einer 1%igen wässerigen Furfurollösung verwenden. Durch Gelb, Braun, Oliv und andere Uebergangsfarben tritt schliesslich ein tiefes, klares Dunkelblau auf. Beim Stehen nimmt die Farbenpracht noch zu, ganz allmählich findet innerhalb einiger Stunden ein Uebergang zu einem rein grünen Farbenton statt. Zum Nachweis von Spuren von Narkotin (0,001 g) verwende man die 1%ige Zuckerlösung.

6. Selenigsäure-Schwefelsäure löst Narkotin mit grünlich-stahlblauer, später kirschrot werdender Farbe. Beim Erhitzen tritt sofort die kirschrote Färbung auf.

Hydrastin.

Hydrastin, $C_{21}H_{21}NO_6$, findet sich neben Berberin, $C_{20}H_{17}NO_4$, und Kanadin, $C_{20}H_{21}NO_4$, in der Hydrastiswurzel, der Wurzel von Hydrastis canadensis, in einer Menge von $1^1/_2$% und mehr vor. Das aus dieser Wurzel dargestellte und arzneilich angewandte Fluidextrakt enthält 2 bis $2^1/_2$% Hydrastin.

Darstellung. Die Hydrastiswurzel wird mit essigsäurehaltigem Wasser heiss ausgezogen, der filtrierte Auszug zum dünnen Extrakt eingedampft und dieses mit dem dreifachen Volumen verdünnter Schwefelsäure (1 : 5) versetzt; hierbei scheidet sich fast alles Berberin als saures Sulfat, $C_{20}H_{17}NO_4.H_2SO_4$, in feinen gelben Krystallen aus. Aus der Mutterlauge vom Berberinsulfat fällt Ammoniak das Hydrastin, das durch Umkrystallisieren aus Essigäther oder Alkohol rein erhalten wird. — Hydrastin krystallisiert aus Alkohol in rhombischen, bei 132° schmelzenden Prismen, ist fast unlöslich in Wasser, aber leicht löslich in heissem Alkohol, Benzol und Chloroform, schmeckt bitter und gibt alkalisch reagierende Lösungen. Die Hydrastinlösungen sind optisch aktiv; in Chloroform ist Hydrastin linksdrehend, während seine Lösung in verdünnter Salzsäure rechtsdrehend ist.

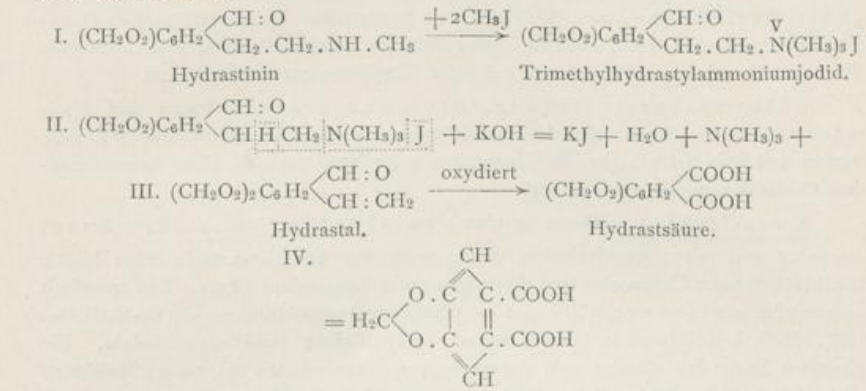
Konstitution. Die Konstitution des Hydrastins ist eine ganz analoge wie die des Narkotins (vergl. dieses); bei der Oxydation mit verdünnter Salpetersäure wird Hydrastin in Opiansäure und Hydrastinin gespalten:

$$\underset{\text{Hydrastin}}{C_{21}H_{21}NO_6} + (H_2O + O) = \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Hydrastinin.}}{C_{11}H_{13}NO_3}$$

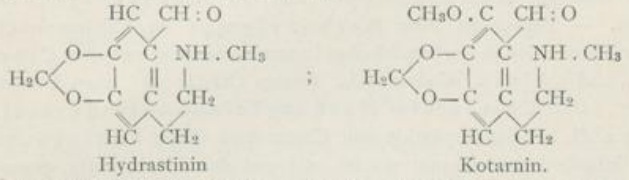
Hydrastin ist eine einsäurige Base, die sich durch ihr Verhalten gegen Jodalkyle als eine tertiäre Base kennzeichnet, z. B. mit Jodmethyl bildet es das in Nadeln krystallisierende Hydrastinmethyljodid, $C_{21}H_{21}NO_6.CH_3J$. Durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure nach der Methode von Zeisel können ihm zwei Methylgruppen entzogen werden. Hydrastin enthält daher zwei Methoxyle.

Da die chemische Natur der Opiansäure schon längst bekannt ist, so wendeten sich die weiteren Untersuchungen der Aufklärung des anderen Spaltungsstückes, des Hydrastinins, zu. — Die Konstitution des Hydrastinins wurde wie diejenige so mancher anderen Alkaloide durch erschöpfende Methylierung nach A.

W. Hofmann ermittelt. Hydrastinin (I) ist eine sekundäre Base, die beim Erhitzen mit überschüssigem Methyljodid neben jodwasserstoffsaurem Hydrastinin das Trimethylhydrastylammoniumjodid (II) bildet. Dieses Ammoniumjodid zerfällt beim Kochen mit Alkalien in Trimethylamin, Jodwasserstoff und das stickstofffreie Hydrastal (III); das letztere liefert bei der Oxydation die Hydrastsäure (IV), die als der Methylenäther der Normetahemipinsäure erkannt wurde:



Aus diesen und anderen Beziehungen geht hervor, dass das Kotarnin ein methoxyliertes Hydrastinin ist:



Hydrastinin Kotarnin.

In analoger Weise ist das Alkaloid Narkotin ein methoxyliertes Hydrastin (vergl. die Formeln von S. 98).

Reaktionen des Hydrastins.

1. Konzentrierte Schwefelsäure löst Hydrastin ohne Färbung auf; bei gelindem Erwärmen färbt sich die Lösung violett.

2. »Fröhde« löst Hydrastin mit grüner, ganz allmählich in Braun übergehender Farbe.

3. Vanadinschwefelsäure — Mandelins Reagens — löst Hydrastin mit rosenroter, alsbald in Orangerot übergehender Farbe, die allmählich verblasst.

4. Löst man Hydrastin in verdünnter Schwefelsäure und fügt tropfenweise unter tüchtigem Umschütteln sehr verdünnte Kaliumpermanganatlösung hinzu, so nimmt das Gemisch durch entstandenes Hydrastinin eine schöne blaue Fluoreszenz an.

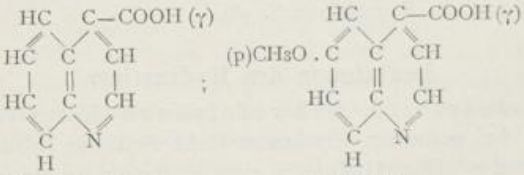
Aus dem Aetherauszuge der wässerig-alkalischen Flüssigkeit bleibt Hydrastin im krystallinischen Zustande zurück.

Chinin. Chinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, fällt aus seinen Salzlösungen auf Zusatz von Alkalilaugen, Alkalikarbonat oder Ammoniak amorph und wasserfrei aus; es geht

aber allmählich in den krystallinischen Zustand über und bildet dann ein Hydrat mit drei Mol. Krystallwasser. Auch andere Hydrate der freien Chininbase sind dargestellt. Das wasserfreie Chinin schmilzt bei 173 °, das Trihydrat bei 57 °. Beim Eindunsten seiner ätherischen Lösung bleibt Chinin in der Regel als eine harz- oder firnissartige, nicht krystallisierende Masse zurück. Chinin ist in etwa 2000 Teilen kaltem und 700 Teilen siedendem Wasser löslich, und wird von Alkohol, Aether und Chloroform reichlich gelöst. Die mit Hilfe von Schwefelsäure, Essigsäure sowie Weinsäure hergestellten Chininsalzlösungen fluoreszieren schön blau. Die mit Schwefelsäure bereitete Lösung zeigt noch eine deutlich wahrnehmbare Fluoreszenz bei einer Verdünnung von 1 : 100 000.

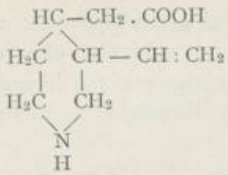
Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure und Jodwasserstoffsäure rufen in Chininlösungen keine Fluoreszenz hervor; diese Säuren und ihre Salze heben die Fluoreszenz sogar auf, wenn sie einer fluoreszierenden Chininlösung zugesetzt werden.

Konstitution. Chinin ist eine zweisäurige, bitertiäre Base, die mit 1 und mit 2 Aequivalenten Säure meist gut krystallisierende Salze bildet. Die beständigeren Chininsalze sind diejenigen mit 1 Aequivalent Säure. Das arzneilich angewandte salzsaure Chinin — Chininum hydrochloricum —, $C_{20}H_{24}N_2O_2 . HCl . 2H_2O$, krystallisiert in langen, zarten, büschelförmig vereinigten Nadeln. Die bitertiäre Natur des Chinins geht daraus hervor, dass es sich mit zwei Molekülen eines Alkyljodids additionell vereinigt, z. B. mit Methyljodid zum Chinindijodmethylat, $C_{20}H_{24}N_2O_2 . 2CH_3J$. — Chinin muss eine Hydroxylgruppe enthalten, da man ein Monobenzoyl- und ein Monoacetylchinin darstellen kann. — Ferner ist eine Methoxylgruppe im Chininmolekül nachgewiesen. Der Unterschied in der empirischen Zusammensetzung zwischen Cinchonin, $C_{19}H_{22}N_2O$, und Chinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, beträgt CH_2O; aus allen Untersuchungen geht hervor, dass Chinin ein Methoxylcinchonin darstellt. Cinchonin gibt z. B. bei der Oxydation mit Chromsäure Cinchoninsäure, welche als γ-Chinolinkarbonsäure erkannt wurde, während das Chinin unter denselben Bedingungen Chininsäure oder *p*-Methoxycinchoninsäure liefert:



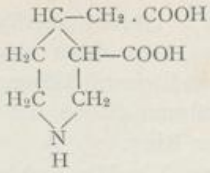
Cinchoninsäure Chininsäure.

Ausserdem entstehen aus den beiden Alkaloiden bei der Oxydation die stickstoffhaltigen Stoffe Merochinen, Cincholoiponsäure und Loiponsäure. Cinchonin und Chinin enthalten also zweifelsohne zwei stickstoffhaltige Kerne, von welchen der eine ein Chinolinkern ist; mit dem letzteren ist der zweite Kern in γ-Stellung verbunden, wie aus der Bildung der Cinchoninsäure und Chininsäure hervorgeht. — Merochinen, Cincholoiponsäure und Loiponsäure, welche bei der Chromsäureoxydation aus der sog. »zweiten Hälfte« des Cinchonin- und Chininmoleküls hervorgehen, bilden eine fortlaufende Reihe von Oxydationsstufen, indem das Merochinen zu Cincholoiponsäure und diese zu Loiponsäure oxydiert werden kann. Die folgenden Formeln stehen mit dem chemischen Verhalten dieser drei Verbindungen im besten Einklange:



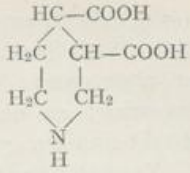
Merochinen

;



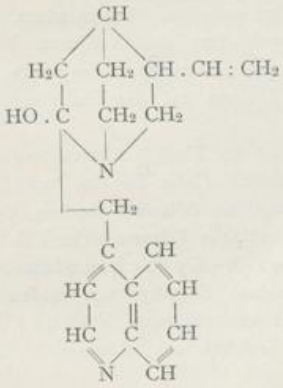
Cincholoiponsäure

;

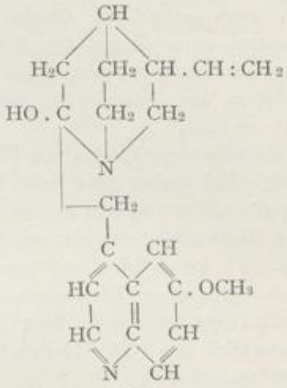


Loiponsäure.

W. Königs[1]) hat auf Grund der Ergebnisse seiner Untersuchungen sowie derjenigen von W. v. Miller und von Skraup für Cinchonin und Chinin die folgenden Konstitutionsformeln aufgestellt:



Cinchonin



Chinin.

Nachweis des Chinins.

Chinin lässt sich aus einer wässerig-alkalischen Flüssigkeit mit Aether, Benzol oder Chloroform ausschütteln. Aus der ätherischen Lösung bleibt Chinin als harzartiger, nicht krystallisierender Firniss zurück, in welchem das Alkaloid durch die folgenden Reaktionen erkannt wird:

1. Verdünnte Schwefelsäure löst den Rückstand mit schön blauer Fluoreszenz, falls er chininhaltig ist.

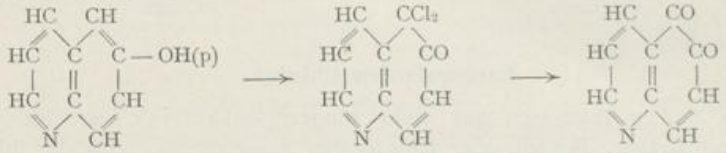
2. Thalleïochinprobe. Versetzt man eine Lösung von Chinin in wenig verdünnter Essigsäure mit 5 bis 10 Tropfen starkem Chlorwasser, so erhält man eine farblose, schwach blau fluoreszierende Lösung, die sich mit überschüssigem Ammoniak grün färbt; liegen grössere Mengen Chinin vor, so erhält man einen grünen Niederschlag, das Thalleïochin. Dieses wird stets als eine amorphe Substanz von unbestimmter Zusammensetzung erhalten, die in Alkohol und in Chloroform, nicht aber in Aether löslich ist. — E. Polacci führt die Thalleïochinprobe in der folgenden Weise aus: man erhitzt das Chinin, etwa 0,01 g, mit wenig Bleisuperoxyd, PbO_2,

[1]) W. Königs: »Ueber das Merochinen und über die Konstitution der Chinaalkaloide«, Ann. d. Chem. 347, 147 (1906).

2 bis 3 ccm Wasser und 2 Tropfen verdünnter Schwefelsäure ganz allmählich zum Sieden; man lässt dann absitzen und schichtet über die klar abgegossene oder abfiltrierte Lösung vorsichtig 5 bis 6 Tropfen Ammoniak; an der Berührungsfläche der beiden Flüssigkeitsschichten entsteht nun ein grüner Ring.

Verhinderung der Thalleïochinprobe. Antipyrin wirkt störend auf die Thalleïochinprobe. Gemische 1%iger Lösungen von Chinin und Antipyrin geben schliesslich keine grüne, sondern eine sehr schöne rote Färbung. Die Wirkung des Antipyrins hört erst auf, wenn nur 0,25 Teile desselben auf 5 Teile Chinin kommen. — Auch Koffeïn verhindert das Zustandekommen der Thalleïochinprobe, wenn auf 2 Teile Chinin 3 Teile Koffeïn entfallen. Verschiedene andere Substanzen, unter diesen der Harnstoff, verhindern das Auftreten jedweder Färbung, während Atropin, Kokaïn, Kodeïn, Morphin, Pilocarpin, Strychnin, sowie Karbolsäure und Chloralhydrat einen störenden Einfluss auf die Thalleïochinprobe nicht ausüben.

Nach Untersuchungen von H. Führer[1]) ist die Thalleïochinreaktion an den *p*-Oxychinolinkomplex gebunden. Leitet man nämlich Chlor in eine mit Eis gekühlte Lösung von reinem *p*-Oxychinolinchlorhydrat, so fällt ein weisser, krystallinischer Niederschlag aus, der aus Petroläther in farblosen Prismen oder Tafeln vom Schmp. 58° krystallisiert und aus 5,5-Dichlor-6-Ketochinolin besteht. Die Lösungen dieses Dichlorketochinolins und seines Chlorhydrats werden durch Ammoniak rein grün oder blau gefärbt; hierbei entsteht nach Führer höchst wahrscheinlich das 5,6-Chinolinchinon, welches mit Ammoniak dieselbe Grünfärbung gibt.



p-Oxychinolin 5,5-Dichlor-6-Ketochinolin 5,6-Chinolinchinon.

3. Herapathitprobe. Man stelle sich eine Mischung her aus 30 Tropfen Essigsäure, 20 Tropfen absolutem Alkohol und 1 Tropfen verdünnter Schwefelsäure (20 % SO_4H_2). — Wird 0,01 g Chinin mit 20 Tropfen dieser Mischung zum Sieden erhitzt, dann ein Tropfen einer alkoholischen Jodlösung (1 : 10) oder zwei Tröpfchen $^1/_{10}$-*n*-Jodlösung hinzugesetzt, so scheiden sich alsbald, manchmal erst bei längerem Stehen, grüne, metallisch glänzende Krystallblättchen von sog. Herapathit aus. Der Herapathit hat die konstante Zusammensetzung $[4C_{20}H_{24}N_2O_2 . 3H_2SO_4 . 2HJ . 4J . 3H_2O]$; er lässt sich aus siedendem Alkohol umkrystallisieren. Im durchfallenden Lichte sind die Herapathitkryställchen blass olivengrün, im reflektierten Lichte dagegen schön kantharidengrün, metallisch glänzend.

Alkalilaugen, Ammoniak, schweflige Säure und Schwefelwasserstoff zersetzen den Herapathit. — A. Christensen empfiehlt, für die Herapathitprobe das folgende Reagens vorrätig zu halten: 1 Teil Jod + 1 Teil 50%ige Jodwasserstoffsäure + 0,8 Teile Schwefelsäure + 50 Teile 70%iger Alkohol. — Man versetze

[1]) Berichte d. Deutsch. chem. Ges. 38, 2713 (1905).

dann die auf Chinin zu prüfende alkoholische Lösung mit einigen Tropfen von diesem Reagens.

4. Chininprobe von Ed. Hirschsohn[1]). Eine neutrale Lösung von salzsaurem oder schwefelsaurem Chinin färbt sich, mit je 1 Tropfen 2 %igem Wasserstoffsuperoxyd und 10 %iger Kupfersulfatlösung versetzt, in der Siedehitze mehr oder weniger intensiv himbeerrot. Die Farbe geht bald durch Blauviolett in Blau und nach einiger Zeit in Grün über. Diese Chininprobe tritt noch bei einer Verdünnung von 1 : 10 000 mit deutlich rotvioletter Farbe ein.

Durch grössere Mengen Säure sowie Alkohol wird die Reaktion verhindert. Aloëlösungen verhalten sich bei dieser Probe ähnlich wie Chininlösungen.

Von den allgemeinen Alkaloidreagentien empfiehlt sich besonders das Wismutjodid-Jodkalium als Fällungsmittel für Chinin; in schwefelsauren Chininlösungen entstehen mit diesem Reagens intensiv gelbrot gefärbte Niederschläge, welche beim Schütteln mit Natronlauge, Ausziehen mit Aether und Verdunstenlassen der ätherischen Lösung das Chinin unverändert liefern. H. Thoms[2]) verwendet diese Reaktion zur quantitativen Abscheidung des Chinins aus Gemischen.

Koffeïn. Koffeïn (s. S. 72). Da Koffeïn eine schwache Base ist, geht ein, freilich nur sehr kleiner Teil aus der wässerig-weinsauren Lösung in Aether über; bei weitem die grössere Menge von vorhandenem Koffeïn lässt sich aus wässerig-alkalischer Flüssigkeit mit Aether ausschütteln; beim Eindunsten des Aetherauszuges bleibt Koffeïn in weissen, stark glänzenden, meist strahlig gruppierten Nädelchen zurück. Da Koffeïn in Aether ziemlich schwer löslich ist, schüttele man die wässerig-alkalische Flüssigkeit mit grösseren Mengen Aether aus. Ueber den Nachweis des Koffeïns vergl. die Angaben von S. 72.

Antipyrin. Antipyrin (s. S. 71). Die grösste Menge des Antipyrins geht aus der wässerig-alkalischen Flüssigkeit in Aether über; dieser Aetherauszug liefert meist ein viel reineres Antipyrin, häufig sogar Krystallblättchen, als derjenige der weinsauren, wässerigen Lösung. Antipyrin unterscheidet sich von den meisten Alkaloiden dadurch, dass es nur schwach bitter schmeckt und in Wasser sehr leicht löslich ist. — Zum Nachweise des Antipyrins löst man einen erhaltenen Verdunstungsrückstand aus der ätherischen Lösung in wenig Wasser und prüft die abfiltrierte Lösung, auf zwei Probierröhrchen verteilt, mit Eisenchloridlösung und mit rauchender Salpetersäure auf Antipyrin.

Nachweis des Antipyrins im Harn. Nach innerlicher Darreichung von Antipyrin ist der Harn intensiv gelb bis blutrot gefärbt. Antipyrin geht im tierischen Organismus zum Teil als Oxyantipyringlukuronsäure zum Teil unverändert in den Harn über und kann meist im Harn direkt mit

[1]) Pharmazeut. Zentral-Halle 43, 367 (1902).

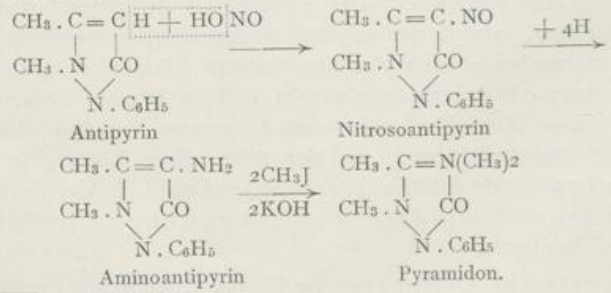
[2]) Berichte d. Deutsch. pharmaz. Ges. 16, 130 (1906).

Eisenchloridlösung nachgewiesen werden. Will man ganz sicher gehen, so versetzt man eine grössere Menge des fraglichen Harns mit Ammoniak im Ueberschusse, schüttelt mit Chloroform aus, dunstet den abfiltrierten Chloroformauszug ein, löst den bleibenden Rückstand in wenig Wasser auf und prüft die abfiltrierte Lösung mit Eisenchloridlösung und mit rauchender Salpetersäure auf Antipyrin.

Antipyrin wird leicht resorbiert; schon eine Stunde nach Einnahme von Antipyrin kann der Harn eine rötliche Farbe zeigen und die Eisenchloridreaktion geben. Die rote Farbe ist nach etwa 24 Stunden verschwunden, die Antipyrinausscheidung dauert aber noch fort, und es kann Antipyrin selbst noch nach 36 Stunden nachgewiesen werden. Zweckmässig überschichtet man den Harn mit einer stark verdünnten Eisenchloridlösung; ist der Harn antipyrinhaltig, so bildet sich ein roter Ring. — Nach Jonescu[1]) geht beim Menschen innerlich eingenommenes Antipyrin unverändert in den Harn über; nur zum geringen Teil, nämlich nach grossen Dosen, wird es, an Schwefelsäure gebunden, ausgeschieden. Eine Paarung mit Glukuronsäure[2]) (s. oben) tritt nach Jonescu im menschlichen Organismus nicht ein.

Pyramidon. Pyramidon oder 4-Dimethylaminoantipyrin, $C_{12}H_{17}N_3O$, wird in neuerer Zeit als fieber- und schmerzstillendes Arzneimittel vielfach gebraucht; es bildet ein fast geschmackloses, weisses, in Wasser leicht lösliches, krystallinisches, bei 108° schmelzendes Pulver. Die wässerige Lösung desselben reagiert neutral; aus weinsaurer Lösung geht es nur in Spuren in Aether über, lässt sich aber aus der wässerig-alkalischen Lösung durch Aether leicht und vollständig ausschütteln und bleibt dann beim Eindunsten des Lösungsmittels meist in feinen Nädelchen zurück. — In Alkohol, Aether, Chloroform und Benzol ist Pyramidon leicht löslich. Es unterscheidet sich vom Antipyrin durch sein kräftiges Reduktionsvermögen; z. B. reduziert es Goldchlorid schon in der Kälte, während Antipyrin und Tolypyrin mit Goldchlorid erst beim Kochen reagieren.

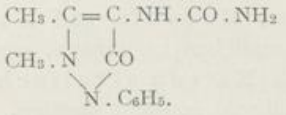
Darstellung. Antipyrin wird in konzentrierter essigsaurer Lösung durch Zufügen von Kaliumnitrit in das, grüne Krystalle bildende Nitrosoantipyrin übergeführt, das in alkoholischer Lösung mit Hilfe von Zinkstaub und Essigsäure zu Aminoantipyrin reduziert wird. Letzteres geht in methylalkoholischer Lösung, mit Methyljodid und Aetzkali behandelt, in Dimethylaminoantipyrin = Pyramidon über.



[1]) Berichte d. Deutsch. pharmaz. Ges. 16, 133 (1906).

[2]) Glukuronsäure, $C_6H_{10}O_7 = \begin{matrix} H \\ O \end{matrix}\!\!>\!C\,(CHOH)_4C\!<\!\!\begin{matrix} O \\ OH, \end{matrix}$ kann als ein Derivat der Glukose angesehen werden; sie findet sich vielleicht als gepaarte Säure, in geringer Menge im normalen Harn vor. Nach Einnahme von verschiedenen Alkoholen, Aldehyden, Ketonen, Phenolen (Chloralhydrat, Kampher

Verhalten im Organismus. Nach Einnahme von Pyramidon ist beim Menschen der Harn, bei neutraler oder schwach saurer Reaktion, meist hell purpurrot gefärbt und scheidet bei längerem Stehen ein aus roten Nädelchen bestehendes Sediment ab, das in Aether sowie in Chloroform, vor allem aber in Essigäther löslich ist. Jaffé[1]) erkannte diese Substanz als Rubazonsäure, ein Pyrazolonderivat. — Die Abscheidung der Rubazonsäure aus dem Harn erfolgt in der Weise, dass man den frisch entleerten und mit Salzsäure angesäuerten Harn in offenen Schalen stehen lässt, wobei sich die Säure in roten Flecken abscheidet. Die von der Rubazonsäure abfiltrierte saure Flüssigkeit färbt sich mit Eisenchlorid blauviolett und enthält die Hauptmenge des Umwandlungsproduktes des Pyramidons im tierischen Stoffwechsel, nämlich den krystallisierenden, bei etwa 245° schmelzenden Antipyrylharnstoff,



Reaktionen des Pyramidons.

1. Mit Eisenchloridlösung gibt Pyramidon eine blauviolette, bald ins Rotviolett übergehende und darauf verschwindende Färbung.

2. Eine Pyramidonlösung färbt sich mit einigen Tropfen rauchender Salpetersäure blau bis blauviolett.

3. Bromwasser bewirkt eine graue, in konzentrierten Pyramidonlösungen eine tintenartige Verfärbung.

4. Jodtinktur färbt eine wässerige Pyramidonlösung blau.

C. Die Untersuchung des Aetherauszuges und des Chloroformauszuges der mit Ammoniak alkalisch gemachten wässerigen Flüssigkeit.

α) Aetherauszug: Apomorphin und Spuren von Morphin[2]).

β) Chloroformauszug: Morphin und Narceïn.

Auch Antipyrin und Koffeïn[3]) können sich in diesem Auszuge noch vorfinden.

Die vom Aether getrennte, wässerige, alkalisch reagierende Flüssigkeit (s. S. 74) muss noch auf die unter α und β angeführten Stoffe geprüft werden. Apomorphin gibt sich schon dadurch

Phenol, Thymol, Menthol, Borneol) erfolgt im tierischen Organismus — manchmal nach vorangegangener Oxydation oder Reduktion — eine Paarung dieser Substanzen mit Glukuronsäure.

[1]) Berichte d. Deutsch. chem. Ges. 34, 2737 (1901) und 35, 2891 (1902).

[2]) Das frisch gefällte, noch amorphe Morphin geht in Spuren in Aether über.

[3]) Antipyrin und Koffeïn sind in Aether schwer, in Chloroform aber leicht löslich; sind diese beiden Stoffe aus der wässerig-alkalischen Flüssigkeit mit Aether nicht vollständig ausgeschüttelt worden, wie dies häufig vorkommt, so werden sie auch noch im Chloroformauszuge gefunden.