

855 a

117.

Beiträge

zum

gerichtlich - chemischen Nachweis einiger neuerer Arzneimittel.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten medicinischen Facultät
der Kaiserlichen Universität zu Jurjew (Dorpat)

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Melchior Leuzinger.

Ordentliche Opponenten:

Priv.-Doc. Mag. N. Kromer. Prof. Dr. R. Kobert. Prof. Dr. G. Dragendorff.

Jurjew.

Druck von C. Mattiesen.

1894.



Печатано съ разрѣшеніа Медицинскаго факультета
Императорскаго Юрьевскаго Университета.

Юрьевъ, 20 Октября 1894 г.

№ 735.

Деканъ : С. Васильевъ.

D 123394

Meinen Eltern.

Allen meinen akademischen Lehrern sage ich an dieser Stelle aufrichtigen Dank für meine wissenschaftliche Ausbildung.

Insbesondere fühle ich mich Herrn Prof. Dr. G. D r a g e n d o r f f zu tiefem Dank verpflichtet, nicht nur für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit, sondern in höherem Grade für das freundliche Wohlwollen, das er mir bereits in meiner Studienzeit stets entgegengebracht hat.

Ferner bitte ich Herrn Dr. Th. T i l i n g, Director der Irrenanstalt Rothenberg bei Riga, sowie Herrn Dr. J. W e s t e r m a n n ebendasselbst, für die ausgiebige wissenschaftliche Belehrung und die vielfältigen Beweise der Güte, die mir als Assistentenarzt an genannter Anstalt zu Theil geworden, den Ausdruck meiner besonderen Erkenntlichkeit entgegennehmen zu wollen.

Meinem Freunde Privatdocent Mag. N. K r o - m e r danke ich für das freundliche Interesse, das er bei Ausführung dieser Arbeit stets gezeigt.

Gleichwie der Begriff und die Bedeutung der organischen Chemie seit dem Jahre 1828, in welchem Wöhler die künstliche Darstellung des Harnstoffs lehrte und damit die bis dahin gültige Lehre von einer Bildung der Körper unter Einfluss einer im Organismus innewohnenden Lebenskraft stürzte, eine Umgestaltung erfuhr, so hat auch die Einführung der auf synthetischem Wege gewonnenen organischen Körper eine Aenderung auf dem Gebiete der Therapie bewirkt. Seitdem im Jahre 1820 von Pelletier und Caventou¹⁾ zuerst das Chinin aus der Chinarinde isolirt worden, hierauf bald als Fiebermittel par excellence gepriesen, als solches bis vor wenigen Jahren ausschliesslich die Herrschaft behauptete, hat es nicht an Versuchen gefehlt, das bis vor Kurzem sehr theure Medicament auf künstlichem Wege darzustellen. Wenn nun auch diese Versuche bisher zu keinem befriedigenden Resultate geführt und in Folge der Preiserniedrigung des Chinins an praktischem Interesse verlieren mussten, so haben dennoch die Arbeiten zahlreicher Forscher zur Aufklärung der Constitution des Chinins bemerkenswerthes Material zu Tage gefördert. Ein wichtiger Fingerzeig war besonders durch die Entdeckung gewonnen worden, dass durch die

1) Pelletier u. Caventou. Annal. chem. (2) 15, 291, 337.

Oxydation des Chinins Producte erhalten wurden, welche unzweifelhaft als Chinblinderivate angesprochen werden mussten. Der somit aufgefundene Zusammenhang zwischen Chinin und Chinolin wurde Veranlassung, auch das Letztere hinsichtlich seiner Wirkung auf den Organismus zu prüfen. Donat stellte zuerst die antiseptische Eigenschaft des Chinolins fest; O. Fischer that dann einen bemerkenswerthen Schritt vorwärts und führte unter dem Namen „Kairin“ einen Chinolinabkömmling als Ersatzmittel des Chinins ein. Ermunterung zu weiteren Forschungen gab die von Knorr von so grossem medicinischen Erfolge gekrönte Entdeckung des Antipyrins.

Auf dem nun einmal gebahnten Wege erfolgte die synthetische Darstellung eines ganzen Heeres von neuen Arzneimitteln. Besonders in den letzten Jahren hat sich in den chemischen Fabriken in dieser Richtung eine fieberhafte Thätigkeit entwickelt; allein im Jahre 1893 sind über Hundert neue Mittel empfohlen. Es kann nicht geleugnet werden, dass zur Zeit noch ein Bedürfniss nach neuen Arzneimitteln vorhanden ist, da es Krankheiten giebt, gegen die mit den bisher gebräuchlichen therapeutischen Mitteln ziemlich aussichtslos gekämpft worden ist. Es muss nun aber die traurige Thatsache constatirt werden, dass sich unter den neuen chemischen Errungenschaften manches weniger Gediogene findet, dass viel Ueberflüssiges dargestellt wird, dass für bewährte Mittel Ersatzmittel gesucht werden, die häufig nicht nur minder wirksam sind, sondern den Kranken geradezu zum Schaden gereichen können. Letzteres ist um so erklärlicher, als einzelne von den neueren Mitteln nicht auf Grund einer exacten, pharmakologischen und klinischen Prüfung ihre Verbreitung finden, sondern der praktische Arzt in Folge

reclamehafter Veröffentlichungen gewissermaassen zu Versuchen veranlasst wird, die Apotheker aber gezwungen werden, die betreffenden Mittel anzuschaffen und dem Publicum zugänglich zu machen. Haben sich die Letzteren dann als unwirksam erwiesen oder haben sich bei ihrer Anwendung gar verderbliche Nebenwirkungen gezeigt, so werden sie bei Seite geworfen und gerathen in Vergessenheit; der Arzt ist dabei um eine Erfahrung reicher geworden, für den Apotheker bedeutet es einen materiellen Verlust; den grössten Schaden hat mitunter der Patient davon. Die heutige Strömung in der Chemie wird am besten charakterisirt durch folgende Worte des Professors A. Tschirch¹⁾: „Die Perspective, die sich uns aufge- than hat, ist eine glänzende! Wir stehen erst am Anfang, und dieser Anfang ist schon verwirrend. Der kühn vor- anstürmenden Chemie kann die Medicin nicht folgen. Die wenigsten der „in den Arzneischatz eingeführten“ und (natürlich besonders warm von den Fabrikanten) empfohlenen Mittel sind bisher auch nur oberflächlich geprüft worden. Es wäre gut, wenn dem Strome neuerer Arzneimittel, der sich über die Apotheken ergossen hat, Einhalt geboten werden könnte, damit man das, was man hat, erst einmal sorgfältig prüfe und das Brauchbare von dem Ballast scheidet. In der Hast, immer neue Mittel an den Markt zu werfen, liegt etwas Ungesundes, und die Medicin kann der Chemie nicht mehr dankbar sein. Man fängt an sich vor ihr zu fürchten“.

Werfen wir einen Blick auf die grosse Zahl neuerer Arzneimittel, so finden wir unter ihnen nicht nur viele rela-

¹⁾ A. Tschirch. Vortrag gehalten im Berner Apothekerverein am 20. April 1894.

tiv einfache chemische Körper mit klingenden, hochtrabenden Namen, wie Euphorin, Exalgin, Aristol etc., sondern auch Arzneistoffe, die ein einfaches Gemenge verschiedener Körper darstellen, so z. B. das Migränin, Antiseptin, Phenosalyl, Antinervin, Resorbin und andere¹⁾.

Häufig sind die Namen für die betreffenden Verbindungen unglücklich gewählt, z. B. Analgen, Analgesin, Hypnol, Hypnon, Euphorin, Europhen, Methonal, Methy-lal, Saliphen, Salophen etc., so dass dadurch zu den traurigsten Folgen führende Verwechslungen entstehen können.

Berücksichtigen wir die toxische Seite einzelner neuerer Arzneimittel, so existirt bereits eine ziemlich umfangreiche Litteratur über dieselbe²⁾.

Da es nicht ausgeschlossen ist, dass die gegenwärtig Jedem zugänglichen neueren Arzneimittel Gegenstand gerichtlich-chemischer Untersuchung werden können, so schien es erwünscht, dieselben nach dieser Richtung hin einer Prüfung zu unterziehen. Der Aufforderung des Herrn Professors Dr. G. Dragendorff folgend, habe ich demnach eine Reihe neuerer Arzneimittel auf ihr Verhalten gegen Lösungsmittel, wie sie bei der Untersuchung von Objecten in gerichtlich-chemischen Fällen auf Alkaloide, Glycoside und Bitterstoffe angewandt werden, geprüft und zum Nachweis verwendbare Reactionen für sie zu ermitteln gesucht.

1) Vergl. Pharm. Centralhalle 1894, p. 184—185; Zeitschrift des allgem. österreich. Apoth.-Ver. 1894 Nr. 27, p. 602—604.

2) Siehe in Kober t's Lehrbuch der Intoxicationen. Stuttgart 1893; Litteraturangaben über Sulfonal, p. 591; Pyrodin, Antithermin Orthin p. 486; Salol p. 231; Pyridin p. 625; Chinolin p. 643—644; Kairin p. 502.

Die Isolirungsmethode, deren ich mich bei Ausführung vorliegender Arbeiten für die einzelnen Arzneimittel bediente, war die von Dragendorff¹⁾ angegebene. Zu dem Zweck wurde, wenn die Ausschüttelung aus wässriger Flüssigkeit ausgeführt werden sollte, eine genau abgewogene Menge des zu prüfenden Arzneimittels in ca. 50 ccm. destillirten Wassers gebracht, die Lösung mit 10 Tropfen einer 1 : 5 verdünnten reinen Schwefelsäure angesäuert und hierauf mit Petroläther, Benzol, Chloroform nacheinander geschüttelt; die rückständige Flüssigkeit wurde alsdann mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaction versetzt und auf's Neue mit Petroläther, Benzol, Chloroform und ausserdem mit Amylalkohol behandelt. Des Schütteln mit den einzelnen Isolirungsflüssigkeiten wurde meistens 15 Minuten lang fortgesetzt und die Mischung hierauf behufs Abtrennung in eine Bürette mit Glashahn gebracht. Nach einiger Uebung gelingt es leicht die wässrige Schicht von der Ausschüttelungsflüssigkeit bis auf einige Tropfen zu trennen, und um letztere von den anhaftenden Spuren der ersteren zu befreien, genügte ein Filtriren durch ein trockenes Filter. Das Verdunsten der Lösungen geschah in parallelwandigen Glasschälchen und bei möglichst niederer Temperatur. Die zu diesen Versuchen verwandten Lösungen wurden von mir, wie folgt, geprüft. Zur Gewinnung eines bei 50—60° C. siedenden Petroläthers wurde das käufliche Product destillirt und die zwischen genannten Temperaturintervallen siedenden Antheile aufgefangen.

1) Dragendorff, G., Ermittlung von Giften. Göttingen 1888, pag. 110.

Das Benzol wie Chloroform waren aus der chemischen Fabrik von C. A. F. Kahlbaum, Berlin, bezogen; ersteres besass einen Siedepunkt von $80-82^{\circ}$ C. und war etwas thiophenhaltig (Coniferin in einigen Tropfen absoluten Alkohols gelöst gab in Verbindung mit genanntem Benzol und Schwefelsäure Blaufärbung; die gleiche Färbung entstand im Benzol auf Zusatz von Isatin und concentrirter Schwefelsäure); der Thiophengehalt des Benzols übte, wie ich mich durch Versuche mit reinem Benzol überzeugte, auf die Isolirung der Stoffe keinen nachtheiligen Einfluss aus. Das Chloroform siedete zwischen $60-62^{\circ}$ C. und besass neutrale Reaction. Der Amylalkohol wurde aus dem käuflichen Producte umdestillirt und die zwischen 130 bis 133° C. siedenden Antheile verwandt.

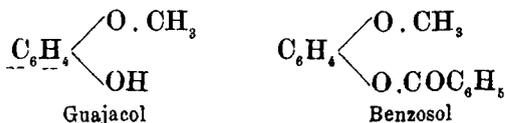
Um das Verhalten der von mir untersuchten Arzneimittel gegen genannte Ausschüttelungsflüssigkeiten bei Gegenwart von Blut- und Harnbestandtheilen zu prüfen, wurde in der Weise verfahren, dass eine gewogene Menge des Mittels mit Blut oder Harn gemischt, mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, 24 Stunden bei einer Temperatur von $25-30^{\circ}$ C. digerirt wurde. Hierauf wurde zu den Mischungen, um die vorhandenen Eiweissstoffe und Salze zu fällen, das dreifache Volumen 96% Alkohols zugefügt und nach abermaliger 24 stündiger Digestion vom gebildetem Bodensatz abfiltrirt. Der Alkohol wurde alsdann auf dem Wasserbade fast vollständig verflüchtigt und mit der rückständigen wässrigen Flüssigkeit die Ausschüttelungen angestellt. Ich bemerke noch, dass ich in den meisten Fällen den mit Schwefelsäure angesäuerten und mit dem Untersuchungsobject versehenen Harn auch direct, d. h. mit Umgehung der Alkoholfällung, ausgeschüttelt habe und übereinstimmende Resultate erzielte.

Die in vorliegender Arbeit ausgeführten Reactionen wurden meistens auf Uhrschildchen ausgeführt, wobei folgender Modus eingehalten wurde: Zuerst wurden die Reactionen für die betreffende Substanz ermittelt und dann dieselben nochmals mit den, aus den Ausschüttelungsflüssigkeiten erhaltenen Verdunstungsrückständen geprüft. Die Empfindlichkeitsgrenze wurde nur für diejenigen Reactionen bestimmt, die sich schon bei der qualitativen Prüfung als besonders scharf und characteristisch zeigten. Zu diesem Zwecke wurde eine gewogene Menge des betreffenden Untersuchungsobjectes in Alkohol gelöst, diese Lösung mit einer $\frac{1}{100}$ theiligen Pipette auf Uhrgläser vertheilt und verdunstet.

Nach diesen einleitenden Bemerkungen gehen wir nunmehr zur Besprechung der einzelnen Arzneimittel über.

Guajacolbenzoat, Benzosol, Benzoylguajacol, Guajacolum benzoicum.

Das Benzosol ist oder Brenzcatechin-monomethyläther, dessen Hydroxylwasserstoff durch die Benzoylgruppe ersetzt ist.



Als das wirksame Princip des Kreosots wird das Guajacol betrachtet; man war daher bestrebt diesen Bestandtheil des Kreosots zu isoliren und zu therapeutischen Zwecken zu verwenden. Das Guajacol besitzt aber

local reizende Wirkung und einen schlechten Geschmack, Eigenschaften, die durch Bongartz¹⁾ dadurch beseitigt wurden, dass er das Guajacol in den entsprechenden Benzoesäureäther überführte. Letzterer wird durch den Magensaft langsam verseift und die ätzende Wirkung wird dadurch bedeutend eingeschränkt.

Zur Darstellung wird Guajacol in Guajacolkalium übergeführt und dieses durch Erwärmen mit Benzoylchlorid auf dem Wasserbade in Benzoylguajacol verwandelt, welches durch Umkrystallisiren aus Alkohol gereinigt wird.

Das Benzosol ist fast unlöslich in Wasser, leicht löslich in Aether und Chloroform, sowie in heissem Alkohol. Es bildet farblose Krystalle, schmilzt bei 50° C. und ist in reinem Zustande geruch- und geschmacklos. Durch alkoholische Kalilauge wird das Benzosol in Guajacolkalium und Kaliumbenzoat gespalten.

Was die Zerlegung im Organismus betrifft, so kann das Guajacol bereits nach einer halben Stunde im Harn und Speichel nachgewiesen werden; die Benzoësäure wird grösstentheils als solche, theils als Hippursäure ausgeschieden. Nach Einnahme von Benzosol entsteht ein leichter Guajacolgeschmack, welcher bald vorübergeht; die beste Form ist nach Walzer²⁾ diejenige von Pastillen mit Cacao und Zucker oder mit Zusatz von Pfeffermünzöl. Das Benzosol wird an Stelle des Guajacols und Kreosots angewandt; unangenehme Nebenwirkungen sind bei mittleren Dosen nicht vorhanden, wovon ich Gelegenheit

1) Süddeutsche Apotheker-Zeitung 1890. 172. Ref. Pharm. Centralh. 1890. 427.

2) Pharmaceutische Centralhalle. 1891. 359.

hatte mich zu überzeugen. Piatkowski und Korczynski wollen günstige Resultate bei Darreichung des Mittels gegen Diabetes mellitus erzielt haben. Palma¹⁾ konnte jedoch weder ein Schwinden noch eine Veränderung der Zuckerausscheidung beobachten, sondern fand, dass das Mittel häufig in der ersten Zeit Durchfall hervorruft und dass es bei körperlich heruntergekommenen Patienten nicht ohne Gefahr ist. Von einem Fall von Benzosolvergiftung berichtet v. Jaksch²⁾. Bei der Behandlung des Diabetes trat bei einem Patienten, der 2,5 g Benzosol pro die erhalten hatte, Diarrhoe ein, Ikterus, Zeichen von Herzschwäche und eine stetig zunehmende Pulsfrequenz; eine diabetische, urämische und cholämische Intoxication konnte ausgeschlossen werden, die chemische Untersuchung des Harnes, in dem es zu einer enormen Steigerung der Ausscheidung der gepaarten Schwefelsäuren gekommen war, wies aber direct auf das Benzosol hin. A. Jolles³⁾ warnt davor einen Harn, der die Guajacolreaction giebt, polarimetrisch auf Zucker zu prüfen; Verfasser fand, dass das Benzosol, obgleich es an sich optisch inactiv ist, beim Passieren des menschlichen Organismus einen im Harn auftretenden, linksdrehenden Körper bildet, der unter Umständen die durch 1% Zucker bewirkte Rechtsdrehung verdecken kann. — Das Benzosol kann durch wiederholte Petrolätherausschüttelungen aus der sauren wässerigen Lösung vollständig gewonnen werden; auch nach Ausschüttelung aus Harn und Blut

1) Berliner klinische Wochenschrift 1894, 1117.

2) R. v. Jaksch. Berliner klinische Wochenschrift 30. 201 bis 204. 27/2. 1893.

3) Adolph Jolles. Wiener medicinische Presse 1893. Nr. 9.

mit Petroläther erhält man gute Reactionen. Der Verdunstungsrückstand ist krystallinisch.

Zum chemischen Nachweis des Körpers giebt J. Bongartz¹⁾ folgende Anhaltspunkte:

Beim Benzosol darf mit concentrirter Schwefelsäure selbst bei längerem Stehen nur eine hellgelbe Färbung eintreten. Ausserdem ist der Schmelzpunkt maassgebend, der nicht unter 44° C. sein darf (zum Unterschied vom Salol). Der Schmelzpunkt des Benzosols war von Bongartz und B. Fischer auf 44—45° C. angegeben worden; nach und nach ist das Präparat von den chemischen Fabriken reiner geliefert worden und dementsprechend ist auch der Schmelzpunkt ein höherer geworden. H. Thoms²⁾ hat aus dem krystallisirten Guajacol ein Benzosol dargestellt, das erst bei 59° C. schmilzt. Zum Nachweis des Benzosols kann auch der dem reinen Guajacol eigenthümliche Geruch, welcher beim Verseifen des Präparats mit der anderthalbfachen Menge officineller Kalilauge und Alkohol auftritt, berücksichtigt werden.

Eine sehr characteristische Unterscheidungsreaction für Salol und Benzosol, welche für letzteres als Identitätsreaction angewandt werden kann, beruht in dem Verhalten beider Verbindungen gegen concentrirte Schwefelsäure bei Gegenwart von Acetondämpfen oder mit Alkohol verdünntem Aceton. Während Salol nur Gelbfärbung erzeugt, tritt bei Benzosol eine prachtvolle kirschrothe bis purpurrothe Färbung auf (noch bei Mengen von 1 mgr

1) J. Bongartz. Pharmaceutische Zeitung. 1891, 36. 370.

2) H. Thoms. Pharmaceutische Centralhalle. 34. 220—21 (6/4. 1893, Pharm. Ges. Berlin).

nachweisbar). Unterstützt wird der Nachweis durch folgende Reactionen :

Froehde's Reagens löst anfangs violett und roth, dann tritt Blaufärbung ein und zuletzt wird die Mischung grün (äusserste Grenze 1:60000). Die mit concentrirter Schwefelsäure behandelte Substanz giebt mit einem Tropfen Eisenchlorid violette, grüne und blaue Streifen.

Vanadinschwefelsäure wird grün gefärbt; wird das Reagens aber zu einer Schwefelsäurelösung gesetzt, erhält man violette, grüne und blaue Streifen (bei 1:90000).

Im Schwefelsäuregemisch erzeugt eine Spur Salpetersäure Orange, Grün;

Kaliumnitrit Grün, Violett, Gelb;

mit Alkohol verdünntes Amylnitrit Grünfärbung;

Rohrzucker oder Traubenzucker hochrothe Färbung.

Um die Menge der Substanz zu ermitteln, welche durch Petroläther aus der mit verdünnter Schwefelsäure angesäuerten wässrigen Flüssigkeit isolirt wird, wurde folgendes Verfahren eingeschlagen :

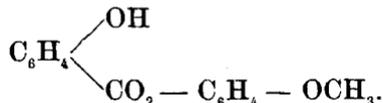
0,078 g Benzosol wurden in 40 ccm destillirten Wassers, welche vorher mit 10 Tropfen einer, im Verhältniss 1:5, verdünnten Schwefelsäure angesäuert waren, gebracht und mit Petroläther geschüttelt. Der abgehobene Petroläther wurde durch ein trockenes Filter in ein, vorher bei 100° C. getrocknetes, parallelwandiges Glaschälchen von bekanntem Gewicht filtrirt und bei mässiger Wärme verdunstet.

Der Verdunstungsrückstand betrug 0,0642 g Substanz. Nach nochmaligem Schütteln mit Petroläther wurden 0,011 g isolirt. Mithin betrug die gesammte Menge 0,0752 g oder 96,4%. Es muss noch bemerkt

werden, dass die Verdunstungsrückstände im Exsiccator (Schwefelsäure und Kalk) so lange getrocknet wurden, bis sie ein constantes Gewicht zeigten.

Guajacolsalol, Guajacolsalicylat, Guajacolum salicylicum.

Das Guajacolsalol ist im Jahre 1890 durch die chemische Fabrik Dr. v. Heyden's Nachfolger in den Handel gebracht. Es wird dargestellt, indem man Phosphoroxychlorid auf ein Gemisch von Guajacolnatrium und Natriumsalicylat einwirken lässt. Die Constitutionsformel des Guajacolsalicylats ist:



Weisser, krystallinischer Körper, geschmack- und geruchlos, fast unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol, Aether, Chloroform. Schmelzpunkt bei 65° C. Die Bedeutung des Mittels liegt in seinen antiseptischen Eigenschaften. Durch die Untersuchungen von *Bovet*¹⁾ wurde bewiesen, dass die Verbindung sowohl im Darmkanal als auch in Fäulnisgemengen in ihre beiden Componenten gespalten wird; es eignet sich deshalb das Präparat als Desinfectionsmittel des Darmes; ferner wird es, wie die übrigen Guajacolpräparate, bei Phtisikern angewandt.

1) Bericht von E. Merck. Jan. 1891.

Das Guajacolsalol geht, nach der Dragendorff'schen Methode behandelt, aus der sauren wässrigen Lösung in Petroläther über und es wird die Extraction durch dieses Lösungsmittel vollständig erreicht. Bei den Ausschüttelungen aus Harn und Blut ist der Erfolg derselbe. Der Verdunstungsrückstand besteht aus schönen nadelförmigen Krystallen. Zum Nachweis des Körpers mögen folgende Reactionen dienen:

In alkoholischer Lösung tritt auf geringen Zusatz von Eisenchlorid Violettfärbung ein.

Die alkoholische Lösung wird durch concentrirte Schwefelsäure hellroth gefärbt, bei grösserem Zusatz von Schwefelsäure schwindet die Röthung wieder.

Bei Behandlung der Schwefelsäuremischung mit Kaliumnitrit erscheinen anfänglich grüne, dann blaue Streifen, die allmählich roth werden; nach einiger Zeit ist die ganze Mischung weinroth (Empfindlichkeitsgrenze 1 : 60000).

Die mit concentrirter Schwefelsäure versetzte alkoholische Lösung giebt auf Zusatz einer Spur Salpetersäure eine grüne, später in Violett übergehende Färbung, die zuletzt weinroth wird.

Vanadinschwefelsäure, auf die Trockensubstanz gebracht, löst mit grüner Farbe, die in eine schwarz-blaue über geht; die alkoholische Lösung verleiht der Vanadinschwefelsäure Grünfärbung; letztere wird nach kurzer Zeit mattblau (äusserste Grenze 1 : 180000).

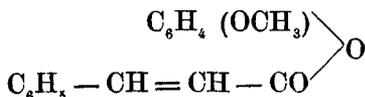
Wird die alkoholische Lösung mit Schwefelsäure behandelt und mit einer Spur in Alkohol verdünnten Amylnitrits versetzt, so tritt vorübergehend ein röthlicher Farbenton auf und dann bleibende Grünfärbung.

Die Trockensubstanz giebt mit Froehde's Reagens violette Streifen, die sehr bald einem prachtvollen Smaragdgrün Platz machen (noch bei 1:80000 nachweisbar).

Die Schwefelsäuremischung wird durch Acetondämpfe oder mit durch Alkohol verdünntem Aceton hochroth (bei 1:7200).

Zur quantitativen Bestimmung der Ausschüttelungsmenge wurden 0,063 g Substanz genommen; isolirt wurden davon durch Petroläther aus saurer wässriger Lösung 0,058 oder 92,06 %.

Styrakol, Guajacolcinnamat, Cinnamylguajacol, Guajacolum cinnamylicum.



Die Firma Knoll & Co. hat das Präparat in den Handel gebracht. Die Darstellung geschieht durch Mischen moleculärer Mengen von Guajacol und Cinnamylehlorid bei gewöhnlicher Temperatur und nachfolgendem Erwärmen des Gemisches auf dem Wasserbade. Das Reactionproduct wird aus siedendem Alkohol umkrystallisirt¹⁾.

Farblose, in Wasser fast unlösliche Krystallnadeln, welche bei 130° C. schmelzen.

In die Therapie ist das Mittel seiner antiseptischen Eigenschaften wegen eingeführt worden. Es soll die

1) Therapeutische Monatshefte 1892. 139.

Fähigkeit haben Fäulniss und Gährungsvorgänge zu hemmen und wird deshalb bei der Wundbehandlung und bei Geschwüren angewandt, ferner innerlich bei chronischem Blasenkatarrh und Gonorrhoe, bei Magen- und Darmkatarrhen. Ich selbst habe das Mittel einige Mal angewandt, muss mich aber einer Kritik enthalten und will nur bemerken, dass etwa 15 Stunden nach Einnahme von 0,5 g Styrakol jedes Mal eine bald vorübergehende Uebelkeit auftrat. Das Styrakol ist vor Allem für die Behandlung der Tuberculose empfohlen worden. Ueber die Behandlung tuberculöser Prozesse mit Zimmtsäure und über die Ergebnisse der Behandlung, welche letztere sehr günstige sind, hat Professor A. Landerer¹⁾ Arbeiten veröffentlicht. Es lag daher der Gedanke nahe die Zimmtsäure mit dem Guajacol, dem wirksamen Bestandtheil des Kreosots, in Verbindung zu bringen und so die Wirkung zu verstärken. Die Versuche über das Mittel sind aber noch nicht abgeschlossen.

Was den Nachweis des Benzoylguajacols betrifft, so werden nur Spuren aus der saurenwässrigen Lösung vom Petroläther aufgenommen, die grösste Menge geht aus saurer wässriger Lösung in Benzol über; der Verdunstungsrückstand ist krystallinisch. Auch bei den Versuchen mit Harn und Blut erhält man nur aus der Benzolausschüttelung gute Reactionen. Die Menge der Substanz, die durch Ausschütteln gewonnen werden kann, beträgt 91,2 %.

Das Styrakol wird von reiner concentrirter Schwefelsäure mit eigelber Farbe gelöst.

1) A. Landerer. Therapeutische Monatshefte 1892. Nr. 5. 259.

Die Trockensubstanz ruft in Vanadinschwefelsäure violette, grüne und braune Streifen hervor, bald darauf wird die Mischung chocoladenfarbig. Froehde's Reagens giebt violette und grüne Zonen, nach einiger Zeit ist die Lösung olivengrün. Die Schwefelsäuremischung giebt mit einer Spur Salpetersäure Orangefärbung; mit etwas Kaliumnitrit violette und grüne Zonen; mit Acetondampf oder mit durch Alkohol verdünntem Aceton Orangefärbung mit violetten Streifen. Versetzt man die Substanz mit Natronlauge und fügt einige Körnchen Kalium hypermanganicum hinzu, so erhält man bei gelindem Erwärmen Geruch nach Bittermandelöl. (Erst bei 0,05 g nachweisbar).

Um das Styrakol oder dessen Zersetzungsproducte im Harn nach innerlichem Gebrauch nachzuweisen, wurden einem Patienten zwei Mal je 0,5 g des Mittels gereicht. Das Tagesquantum des Harns wurde, da im vorliegenden Falle auf Guajacol als einen flüchtigen Körper Rücksicht genommen werden musste, ohne vorhergegangene Behandlung mit Alkohol, mit einigen Tropfen Schwefelsäure angesäuert und hierauf mit Petroläther geschüttelt. Der Letztere hinterliess beim Verdunsten einen öligen Rückstand, der deutlichen Guajacolgeruch hatte und die Reactionen des flüssigen, sogenannten „absolut reinen“ Guajacols zeigte.

Durch Schütteln des Harns mit Benzol konnte aufs Neue, aber nur eine relativ kleine Menge, Guajacol nachgewiesen werden.

Der Nachweis von Zimmtsäure (Bittermandelgeruch bei Behandlung mit Natronlauge und Kaliumhypermanganat) gelang nicht.

Es ist vielleicht nicht überflüssig im Anschluss an

das Styrakol die Farbenreactionen des Guajacols zu besprechen. Wir haben, seit es A. Béhal und E. Choay¹⁾ gelungen ist auf synthetischem Wege Guajacol krystallinisch zu erhalten, zwischen diesem chemisch reinen, krystallisirten und dem bisher käuflichen, sogenannten „absolut reinen“ Guajacol zu unterscheiden. Letzteres, welches bei gewöhnlicher Temperatur flüssig ist, enthält nach Béhal und Choay meist nur 50 % Guajacol und sonst namentlich Kreosol und andere Phenole. H. Thoms²⁾ giebt folgende Identitätsreactionen für das synthetische krystallisirte Guajacol.

10 ccm einer 1 % alkoholischen Lösung werden durch einen Tropfen Eisenchloridlösung sofort smaragdgrün gefärbt, durch einen Tropfen einer zehnfach verdünnten Eisenchloridlösung zuerst blau und dann smaragdgrün.

Wässrige Guajacollösung, mit einigen Tropfen Salzsäure und darauf mit einigen Tropfen einer wässrigen Lösung von Kalium hypermanganicum versetzt, färbt sich kirschroth, dann bräunlichroth.

Reines Guajacol soll sich in reiner concentrirter Schwefelsäure farblos lösen — nicht purpurfarbig (Marfori) erst oder gelb (Bongartz).

Mir stand auf synthetischem Wege krystallisirtes Guajacol von der chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt, zur Verfügung, ausserdem flüssiges, sogenanntes „absolut reines“ Guajacol von Mercklin und Lösekann. Ersteres giebt folgende Färbungen:

1) Compt. rend. 1893 pag. 197; Chemiker-Zeitung 1893. Repert. S. 39. Nr. 4; Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft. Ref. 26. 154.

2) Pharmaceut. Centralhalle 34. 220—221. [6/4. Pharm. Gesellsch. Berlin] 1893.

Mit Froehde's Reagens schöne grüne und violette Streifen, zuletzt ist die Mischung blaugrün.

Mit Vanadinschwefelsäure blaue, grüne, violette Streifen.

Die Schwefelsäuremischung erzeugt mit einer Spur Kaliumnitrit violette und grüne Zonen, mit Ammoniummolybdat schöne blaue und violette, mit Eisenchlorid grüne, blaue, violette Streifen.

Millon's Reagens löst roth, beim Erhitzen Braunfärbung.

Versetzt man die Substanz mit einem Gemisch von selensaurem Kali in conc. reiner Schwefelsäure (im Verhältniss 1,0 auf 140,0), so erhält man Grünfärbung (bei Styrakol Gelbfärbung).

Reine concentrirte Schwefelsäure löst farblos.

Das sogenannte „absolut, reine“ flüssige Guajacol von Mercklin und Lösekann wird von conc. reiner Schwefelsäure mit gelber Farbe gelöst, sehr schnell tritt Purpurrothfärbung ein; durch Acetondampf wird die Färbung noch intensiver. Mit Froehde's Reagens bewirkt flüssiges Guajacol violette und grüne Zonen; nach 2—3 Minuten ist die Mischung schön violett, noch später bildet sich ein gelber Rand.

Vanadinschwefelsäure löst olivengrün.

Mit Schwefelsäure und einer Spur von Salpetersäure tiefbraune Färbung, später rothbraun werdend; bei Anwendung von mehr Salpetersäure orange. Schwefelsäure, in der selensaures Kali gelöst ist (1,0:140,0), bewirkt schmutzig braungrüne Färbung, die bald schön violett wird.

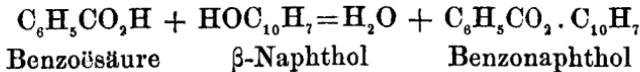
Millon's Reagens löst rothbraun (Styrakol bleibt ungelöst).

Wir sehen aus Obigem, dass die Reactionen des sogenannten „absolut reinen“ Guajacols mit denjenigen des auf synthetischem Wege hergestellten, krystallisirten Guajacols nicht übereinstimmen.

Als gutes Unterscheidungsmerkmal zwischen diesen beiden Handelsproducten können die durch selensaures Kali erzielten Farbenreactionen dienen.

Benzonaphtholum, Naphthylbenzoat, Benzoësäure-Naphtholäther.

Benzonaphthol wird durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf β -Naphthol in der Wärme dargestellt.



Das Reactionsproduct wird mit verdünnter Natronlauge gewaschen und aus siedendem Alkohol umkrystallisirt.

Das Benzonaphthol krystallisirt in langen Nadeln, ist geschmacklos und geruchlos und in Wasser sehr schwer löslich; der Schmelzpunkt liegt bei 110° C. Das β -Naphthol, welches wegen seiner stark antiseptischen Wirkung ein brauchbares Arzneimittel ist, aber den Nachtheil hat, innerlich starkes Brennen hervorzurufen, wurde von Yvon und Berlioz¹⁾ durch dessen Benzoylverbindung ersetzt, welche ebenso antiseptisch wirkt und keine unangenehmen Nebenerscheinungen zeigt. Ver-

1) Pharmaceut. Post. 1891, 29/XI Nr. 48; Wiener medicin. Blätter 1891, 805; Journal de Pharmacie et de Chimie 1891, Nr. 11, 479—485.

suche an Thieren, die von Gilbert angestellt wurden, lehrten, dass Benzonaphthol ohne Gefahr selbst in grossen Dosen, 10 g per Kilogramm, verabreicht werden kann. In allen Fällen zeigte sich starke Diurese. Die Versuche an Menschen gaben ausgezeichnete Erfolge. Die Anwendung des Benzonaphthols an Stelle des β -Naphthols empfiehlt sich in allen Fällen, wo man mit der antiseptischen Behandlung des Darmes gleichzeitig Diurese verbinden will. Ueber die gährungshemmende Wirkung des Mittels spricht sich auch Ewald¹⁾ günstig aus. Durch Kochen mit Kalilauge wird das Benzonaphthol in Benzoësäure und β -Naphthol gespalten und es entsteht Blaufärbung (freies β -Naphthol). Im Darmtractus zersetzt sich das Präparat ebenfalls in seine Bestandtheile. Das β -Naphthol verbleibt im Darm, die Benzoësäure wird, theilweise in Hippursäure übergeführt, durch den Harn ausgeschieden.

Das Benzonaphthol kann aus der sauren wässrigen Lösung isolirt werden und zwar wird es nach mehrmaligem Schütteln vom Petrolaether vollständig aufgenommen. Der Verdunstungsrückstand ist krystallinisch. Erkannt werden kann das Benzonaphthol an folgenden Reactionen:

Wird die Substanz in alkoholischer Natronlauge gelöst und mit einem Tropfen Chloroform versetzt, so tritt erst nach dem Erhitzen Blaufärbung ein; entsteht sofort Blaufärbung, so ist das ein Beweis, dass das Präparat nicht rein ist, sondern freies Naphthol enthält. Der Nachweis von freiem Naphthol kann auch dadurch erbracht werden, dass man eine heisse Lösung in Spiritus mit gleichem Volumen Salpetersäure verdünnt und einige

1) Deutsche Medicin. Wochenschrift 1893, 5/10, Nr. 40.

Tropfen saurer Quecksilbernitratlösung hinzusetzt; ist freies Naphthol vorhanden, tritt kirschrothe Färbung auf.

Benzonaphthol wird von reiner concentrirter Schwefelsäure gelb gelöst, beim Erhitzen bildet sich Violettfärbung mit starker grüner Fluorescenz. Die Schwefelsäurelösung giebt mit:

a) Vanadinschwefelsäure eine violette Färbung, welche einer rothen, hierauf blauen Färbung Platz macht (bei 1:30000);

b) Froehde's Reagens Violettfärbung (noch bei 1:20000);

c) Chloralhydrat anfangs eine grünliche Färbung, die sehr bald in Orange übergeht (Empfindlichkeitsgrenze 1:60000);

d) Bromalhydrat Orangefärbung;

e) Einige Körnchen Kaliumnitrit eine Violettfärbung, die in Roth und Blau nach einiger Zeit übergeht;

f) Wenig Salpeter oder einigen Tropfen conc. Salpetersäure versetzt eine schwarz-braune Färbung;

g) Einer wässerigen Lösung von Ammoniummolybdat eine blau-violette Färbung, die bald roth, hierauf grün und zuletzt vorwiegend blau wird (1:60000);

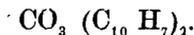
h) Einer Spur Eisenchlorid eine violette, dann rothe Färbung, die noch bei 1:30000 nachweisbar ist;

i) Rohrzucker Rothviolett-färbung.

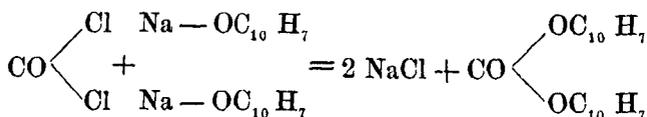
k) Traubenzucker gleichfalls Violettfärbung, die nach einiger Zeit blau wird;

l) Einer 20 % alkoholischen Acetonlösung versetzt eine eigelbe Färbung;

m) Furfurolwasser eine Purpurfärbung, die nach einiger Zeit in's Violette spielt (1:1000);

β -Naphtholcarbonat, Kohlensäure- β -Naphthylester.

Wird durch Einwirkung von Kohlenoxychlorid auf β -Naphtholnatrium erhalten:



In atlasglänzenden Blättchen krystallisirender, bei 176° schmelzender Körper; in Wasser fast unlöslich, in heissem Alkohol löslich.

Das Naphtholcarbonat soll an Stelle des β -Naphthols als Darmantisepticum Verwendung finden, da es weniger reizend wirkt als letzteres. Im Darmkanal findet eine Spaltung in die Componenten statt.

Das Präparat ist von der chemischen Fabrik a. Actien, vorm. E. Schering in den Handel gebracht (Juli 1892).

Das Naphtholcarbonat kann aus der sauren wässrigen Lösung durch Ausschütteln mit Petroläther gewonnen werden; der Verdunstungsrückstand, welcher krystallinisch ist, ist aber nur gering; die bei Weitem grösste Menge geht aus saurer wässriger Lösung in Benzol über, was auch durch die Versuche mit Harn und Blut bestätigt wird; nach Ausschüttelung aus beiden letzteren Flüssigkeiten erhält man scharfe und gute Reactionen.

Wird die Substanz mit alkoholischer Natronlauge gekocht, die Lösung mit Wasser verdünnt und mit etwas Chloroform versetzt, so erhält man Grün-blaufärbung, die nach einer Minute in Gelb übergeht. Wird Naphtholcarbonat mit alkoholischer Natronlauge erwärmt, so erhält man schöne violette Fluorescenz. Wird die Trocken-

substanz in heisser concentrirter Schwefelsäure gelöst, so erhält man bei Zusatz einiger Reagentien Farbenerscheinungen, nämlich:

a) Mit Furfurolwasser intensive Rosa-rothfärbung;
 b) Vanadinschwefelsäure Hellviolett, sofort in Rothbraun übergehend.

c) Mit Froehde's Reagens Violett färbung, die bald darauf schwarz-blau wird; wird zu letzterer ein Tropfen Wasser hinzugefügt; so entsteht Grünfärbung.

d) Mit etwas Salpeter oder Salpetersäure eigelb.

e) Eine Spur Kaliumnitrit erzeugt Violett färbung, die durch einen Tropfen Wasser in Braunroth übergeht.

f) Ein Körnchen Rohrzucker ruft nach gelindem Erwärmen Grünfärbung hervor.

g) Mit Galactose braun; erhitzt man, so entsteht Olivengrünfärbung.

h) Mit einem Körnchen Chloralhydrat schmutzig gelbbraun mit prachtvoller grüner Fluorescenz.

i) Traubenzucker giebt carmoisinrothe und grüne Zonen; nach einiger Zeit olivengrüne Mischung, die nach dem Erhitzen prachtvoll smaragdgrün wird.

Wird zu einer Schwefelsäuremischung etwas Jodoform hinzugethan, so tritt nach dem Erhitzen der Mischung schwache Grünfärbung ein mit intensiv grüner Fluorescenz.

**Betol¹⁾. Naphthalol. Naphthosalol. Salinaphthol.
 Salicylsäure- β -Naphthyläther.**



Das Betol ist wie das Salol ein Derivat der Salicylsäure; im ersteren ist ein H-Atom der Salicylsäure durch den

1) Kobert. Therapeutische Monatshefte Nr. 15; 1887.

Naphthylrest $C_{10}H_7$ — im letzteren durch den Phenylrest C_6H_5 — ersetzt. Das Betol, das von Nencki zuerst dargestellt worden ist, wird in der chemischen Fabrik Dr. v. Heyden's Nachfolger auf folgende Weise gewonnen: Ein Gemisch von β -Naphtholnatrium und Natriumsalicylat wird mit Phosphoroxychlorid erhitzt; das Reactionsproduct wird durch Wasser vom Chlornatrium und Natriumphosphat befreit und durch Umkrystallisiren aus Alkohol gereinigt.

Das Betol bildet ein weisses, aus glänzenden Krystallen bestehendes Präparat, das in kaltem und heissem Wasser fast unlöslich ist, schwer löslich in kaltem, leicht löslich in siedendem Alkohol, in Benzol und Aether.

Das Betol ist ein recht beständiger Körper; eine Spaltung in seine Componenten erfolgt erst bei Einwirkung concentrirter Säuren oder Alkalien in der Hitze. Diese schwere Spaltbarkeit ist nach Sahli¹⁾ ein grosser Nachtheil des Betols dem Salol gegenüber. Wie das Salol (von Lépine experimentell bewiesen) so wird auch das Betol von dem alkalisch reagirenden Pankreassaft gespalten, und dieser Eigenthümlichkeit verdanken beide Körper ihre Anwendung bei Darmkrankheiten. Während Nencki für Phenolsalol nur eine Zersetzung durch das Pankreas annahm, zeigte Kobert²⁾, dass das Betol auch von den Fermenten der Dünndarmschleimhaut und von den obersten Theilen der Dickdarmschleimhaut gespalten wird.

1) Therapeutische Monatshefte. 1887. Mai, Juni.

2) Deutsche Medicinische Wochenschrift. 1887. 13. 539; Therapeutische Monatshefte 5. 164. 1887.

Die Ausscheidung erfolgt durch den Harn als Salicylsäure und als Naphthylschwefelsäure.

Kobert¹⁾ empfiehlt das Betol bei Gelenkrheumatismus, bei den verschiedenen Formen von Gährung und Fäulniss im Darm, bei Blasenkatarrhen, besonders bei der gonorrhöischen Cystitis mit alkalischer Zersetzung des Harns; die Dosis beträgt vier mal täglich je 0,3 bis 0,5 g; aber selbst bei Verordnung von 10,0 g pro die traten keine störenden Nebenerscheinungen auf. Während das durch Spaltung des Salols im Darm hervorgehende Phenol ein sehr giftiger Körper ist, wird das β -Naphthol recht gut vertragen. Kobert warnt daher dringend vor einem Gebrauch des Salols in grossen Dosen.

Was den chemischen Nachweis des Betols betrifft, so ist derselbe mit den in der Litteratur beschriebenen Reactionen unschwer zu führen.

Durch Ausschüttelung aus saurer wässriger Lösung lässt sich mit Petroläther alles Betol gewinnen. Der Verdunstungsrückstand ist krystallinisch. Der Nachweis aus Harn und Blut gelingt ohne Schwierigkeit.

Betol löst sich in reiner concentrirter Schwefelsäure citronengelb; wird eine Spur Salpetersäure hinzugesetzt, so bildet sich eine olivengrünbraune Färbung (Salol giebt diese Farbenercheinung nicht).

Kocht man Betol einige Zeit mit concentrirter Kalilauge, setzt Chloroform hinzu und lässt stehen, so tritt schöne Blaufärbung auf (Raupenstrauch²⁾). 2 ccm Schwefelsäure, geschüttelt mit 0,2 g Betol und

1) Therapeutische Monatshefte 1888. 220.

2) Pharmaceut. Jahresbericht 1888. 298.

0,1 g Chlorhydrat, geben ein trübes, mehr braunrothes Gemisch (Flückiger¹⁾).

Löste ich die Substanz in conc. Schwefelsäure und setzte einen Krystall Chloralhydrat hinzu, erhielt ich Orangefärbung, die allmählich in Rothviolett und schliesslich in Roth überging, dabei grün fluorescirend (noch bei 1:1500 nachweisbar).

Salpetersäure wird nicht gefärbt, doch scheiden sich bei Siedehitze rothe Tropfen oder Flocken ab. Wenn man der Schwefelsäure Natriumnitrit zugiebt, so wird durch Betol röthlich braune Färbung hervorgerufen (Flückiger). Durch Erwärmen dieser Mischung Violettfärbung. Charakteristisch scheint mir folgende Reaction zu sein:

Wird Betol mit Schwefelsäure erhitzt, bis leichte Grünfärbung erfolgt, und nach dem Erkalten der Lösung Kaliumnitrit hinzugesetzt, so entsteht eine blutrothe Mischung und es bilden sich Farbenringe beim Stehenlassen; die Peripherie wird rosa, innerhalb derselben finden wir einen gelben Ring, das Centrum bleibt roth.

Ein Tropfen Furfurolwasser erzeugt in 6 Tropfen concentrirter Schwefelsäure in der etwas Betol gelöst ist, Rosa, dann Roth ins Violette spielend, zuletzt prachtvolle Violettfärbung (Empfindlichkeitsgrenze bei 1:12,000).

Die alkoholische Lösung wird mit einem Tropfen stark verdünnter Eisenchloridlösung violett. Erwärmt man die mit concentrirter Schwefelsäure gelöste Substanz, nach Zusatz einer Spur Jodoform, so tritt nach dem Erkalten Grünfärbung auf.

1) Flückiger, Reactionen. Berlin 1892, pag. 21.

Eine Schwefelsäurelösung von Betol giebt:

a) Mit Vanadinschwefelsäure noch bei 0,00005 g grüne und blaue Streifen, bei mehr Substanz sind auch violette Streifen vorhanden ;

b) Mit Bromalhydrat anfangs ziegelrothe, dann violette Färbung ;

c) Mit einem Körnchen Rohrzucker Roth in Violett übergehend ;

d) Mit Traubenzucker schmutzig violette Färbung, später grün werdend ;

e) Auf Zusatz von Galactose Violettfärbung ;

f) Mit Eisenchlorid violette, später rothbraune Färbung.

Es wurde einem Patienten 0,5 g Betol innerlich gegeben und der Harn mit Petroläther ausgeschüttelt; der Verdunstungsrückstand gab Reactionen der Salicylsäure und des Naphthols.

Da neuerdings auch der Salicylsäure- α -Naphthylester, Alphonol genannt, in die Therapie Eingang gefunden hat, ist es von practischem Interesse auf die Unterscheidungsreactionen des β -Naphthol vom α -Naphthol einzugehen.

β -Naphthol erkennt man durch die Chloroformprobe von Lustgarten (Grenze der Empfindlichkeit 0,016 g). α -Naphthol giebt, in 15-procentiger alkoholischer Lösung mit wenig Zucker und dann mit 2 Theilen concentrirter Schwefelsäure versetzt, beim Umschütteln eine tief violette Färbung¹⁾.

0,2 g β -Naphthol, 0,2 g Sublimat, 0,1 g Natriumnitrat, mit 10 ccm Wasser bei Wasserbadwärme zusammengeschüttelt, geben eine amorphe, rothbraune Verbin-

1) Dragendorff, G. Ermittlung von Giften. Göttingen, 1888, p. 56.

dung; α -Naphthol liefert bei gleicher Behandlung eine viel geringere Menge eines scharlachrothen Absatzes¹⁾.

α -Naphthol giebt mit einem Tropfen einer Lösung, die aus 1 Th. Kaliumdichromat, 10 Th. Wasser und 1 Th. concentrirter Salpetersäure besteht, sofort einen schwarzen Niederschlag, β -Naphthol nicht (Aymonier). Eine andere Unterscheidungsreaction giebt Richardson²⁾ an:

Man löst etwa 0,05 g Sulfanilsäure in etwas Wasser, dem man 5 ccm Normal-Natronlauge zugesetzt hat; hierauf fügt man 5 ccm Normalschwefelsäure und 0,02 Natriumnitrit zu. Andererseits löst man 0,04 g des Naphthols mit Hilfe einiger Tropfen (0,5 ccm) Normal-Natronlauge in Wasser und setzt dieser Lösung die diazotirte Sulfanilsäure zu; mit α -Naphthol wird die Flüssigkeit dunkelblutroth gefärbt; mit β -Naphthol entsteht nur eine röthlichgelbe Färbung. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass man die gebildeten Farbstoffe mit verdünnter Schwefelsäure behandelt. Der aus α -Naphthol erhaltene Farbstoff wird dabei dunkelbraun, der aus β -Naphthol bleibt völlig unverändert.

Alphol, Salicylsäure- α -Naphthylester.

Maximovicz berichtet in der Prager medicinischen Wochenschrift, dass das α -Naphthol eine 3mal stärkere bacterientödtende Kraft besitzt und dabei 3mal ungiftiger ist als β -Naphthol. Er giebt das Mittel beim Abdominal-

1) Flückiger, Reactionen, Berlin 1892. pag. 96.

2) Ref. Pharmac. Centralhalle 1892. 205.

typhus und bei Dysenterie in Dosen von 0,5 bis 1,0 g. Die Salicylsäureverbindung des α -Naphthols, das Alpol, ist im vorigen Jahre auch bei Cholerakranken angewandt worden. Hueppe¹⁾ findet das Mittel den Kommabacillen gegenüber nicht sehr wirksam.

Was die Abscheidung des Alphols betrifft, so geht dasselbe wie Betol, aus der sauren wässrigen Lösung in Petroläther über. Verdunstungsrückstand krystallinisch. Die im Harn und Blut vorkommenden Stoffe beeinträchtigen die Reactionen nicht.

Alpol wird von reiner concentrirter Schwefelsäure mit gelber Farbe gelöst (1:60000).

Wird Alpol in conc. Schwefelsäure gelöst und mit einer Spur Kaliumnitrit versetzt, so entsteht prachttvolle Smaragdgrünfärbung (noch bei 1:120000 nachweisbar) (Betol giebt Braunrothfärbung); nimmt man statt Kaliumnitrit Salpetersäure, erhält man Blaufärbung, die sofort einer Grünfärbung Platz macht; die grüne Mischung umgiebt sich mit einem ziegelrothen Hof; nach 5 Minuten brauner Farbenton. (Empfindlichkeitsgrenze 1:120000; bei so geringen Mengen von Anbeginn Grünfärbung)*).

1) Hueppe. Die Choleraepidemie in Hamburg. Berliner Klinische Wochenschrift 1893 Nr. 4 bis 7.

*) Alpol kann wegen der Empfindlichkeit, mit der es, in reiner concentrirter Schwefelsäure gelöst, auf die minimalsten Quantitäten von Salpetersäure und salpetrige Säure einwirkt, als gutes Reagens zum Nachweis der Letzteren benutzt werden. Man erhält auch eine vorzügliche Zonenreaction, wenn man folgendes Verfahren einschlägt:

Man löst Alpol in Alkohol (1%) und setzt von der Lösung einige Tropfen zu der zu untersuchenden Flüssigkeit, die dadurch milchig getrübt wird; unterschichtet man jetzt vorsichtig mit reiner concentrirter Schwefelsäure, so dass sich beide Flüssigkeiten nicht mischen, so ent-

Statt Salpetersäure kann Salpeter benutzt werden, wodurch ebenfalls Grünfärbung der Lösung erzielt wird.

Vanadinschwefelsäure wird durch Alphol intensiv grün, schnell olivengrün werdend, 2—3 Tropfen Wasser machen die Mischung rothbraun.

Froehde's Reagens wird ebenfalls intensiv grün (1:80000).

Alphol, mit alkoholischer Natronlauge und Chloroform versetzt, erzeugt nach dem Erwärmen Blaufärbung.

Ammoniumsulfuranat (Auflösung von 1,0 g uransauren Ammons in 20 ccm reiner concentrirter Schwefelsäure) löst schön smaragdgrün, durch Erwärmen graubraun (zum Unterschiede von Betol, das Graubraunfärbung hervorruft); letztere Färbung geht durch Erhitzen in Blauviolett über. Die alkoholische Lösung wird mit einem Tropfen verdünnten Eisenchlorids violett (äusserste Grenze 1:2000). Wird Alphol mit concentrirter Schwefelsäure und etwas Jodoform erhitzt, so erhält man grüne Fluorescenz. Die Lösung der Substanz in conc. Schwefelsäure giebt:

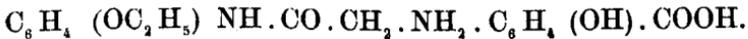
- a) Mit einem Tropfen Furfurolwasser prachtvolle Purpur- bis Violettfärbung (1:60000);
- b) Mit Eisenchloridlösung smaragdgrüne, dann olivengrüne, zuletzt schmutzig gelbgrüne Färbung (1:20000);
- c) Durch Einwirkung von Acetondämpfen Orange-färbung;

steht an der Berührungsstelle bei Vorhandensein der geringsten Spuren von Salpetersäure oder salpetriger Säure ein schöner grüner Ring. Diese Zonenreaction übertrifft diejenige des Brucins auf Salpetersäure und salpetrige Säure an Schärfe fast um das Doppelte.

d) Bei Zusatz von einem Körnchen Rohrzucker violette, bei auffallendem Licht prachtvoll kirschrothe Färbung; letztere wird durch 2 bis 3 Tropfen Ammoniak blau und zeigt violette Fluorescenz (1:10000);

e und f) Mit Galactose oder Traubenzucker Violett-färbung.

Salocoll, Phenocollum salicylicum.



Da mir obiges Präparat nicht zur Verfügung stand, stellte ich es her, indem ich Phenocollum hydrochloricum (vorm. E. Schering) in Wasser löste und mit einer äquivalenten Menge Natrium salicylicum crystallisatum purissimum, ebenfalls in Wasser gelöst, zusammenbrachte. Das Phenocollum salicylicum schied sich aus und nachdem es auf ein Filtrum gebracht war, wurde durch Waschen mit kleinen Mengen Wassers das Chlornatrium entfernt, dann das Präparat im Exsiccator getrocknet.

Das Salocoll ist schwerer löslich als das salzsaure Salz; aus heissem Wasser, worin es leicht löslich ist, krystallisirt es in langen prismatischen Nadeln, die von süßlichem Geschmack sind.

Das Bestreben, das Phenacetin in eine leichter lösliche Form zu bringen, führte zur Darstellung des Phenocolls. Ueber die Wirkung des letzteren sind zahlreiche Untersuchungen angestellt worden, welche sehr günstige Resultate gaben. K o b e r t¹⁾ zeigte, dass das Phenocoll

1) Deutsche Medicinische Wochenschrift. Nr. 15. 1891, pag. 521.

ein zuverlässiges Antipyreticum ist, welches in Dosen von 1 g die Fiebertemperatur um fast 2° herabsetzt, ohne dass unangenehme Erscheinungen auftreten; das Blut wird nicht geschädigt, wie das die meisten Fiebermittel thun. Zu ähnlichen Schlüssen gelangten Balzer¹⁾ und Schmidt²⁾ auf Grund ihrer Versuche. Ersterer fand, dass die Stickstoffausscheidung bei Gesunden in hohem Grade gesteigert wird. Nach Cohnheim³⁾ hat das Mittel als Antineuralgicum geringeren Werth. — Das Salocoll vereinigt in sich die Eigenschaften des Phenocolls und der Salicylsäure.

Es ist kein beständiger Körper sondern wird durch Mineralsäuren sehr leicht zersetzt; schon die geringe Menge von verdünnter Schwefelsäure, die man zum Ansäuern der wässrigen Lösung anwendet, ist im Stande eine Spaltung herbeizuführen. Das wird ersichtlich bei der Ausschüttelung mit den einzelnen Lösungsmitteln. Während man aus der sauren wässrigen Lösung durch Ausschütteln mit Petroläther, Benzol und Chloroform nur Salicylsäure erhält, gewinnt man aus der ammoniakalischen Lösung nur Phenocoll, und zwar aus den Verdunstungsrückständen des Petroläthers und Benzols, aber auch des Chloroforms; am reichlichsten aus Benzol. Dass hier nicht Salocoll, sondern Phenocoll vorlag, war aus der mikroskopischen Prüfung der Krystallform ersichtlich. Das Salocoll krystallisirt in langen prismatischen Gebilden, während im Verdunstungsrückstande der alkalischen Ausschüttelung ausschliesslich lange Nadeln (für Phenocoll

1) Therapeutische Monatshefte, 6. 289—292. Zürich. 1892.

2) Pharmaceut. Zeitung, 36. 585—586. 19/9. Berlin. Ref. Chem. Centralbl. 1891. Bd. I p. 766.

3) Therapeutische Monatshefte, 6. 15.—19. Jan. 1892. Berlin.

characteristisch) beobachtet werden konnten. Ferner mag, um dem Vorwurf zu begegnen, dass das Salocoll ein Gemenge von Salicylsäure und Phenocoll sei, hervorgehoben werden, dass die untersuchte Substanz beim Schütteln der wässrigen Lösung mit Petroläther keine Veränderung erlitt, während im entgegengesetzten Falle beim Verdunsten des Letzteren Salicylsäure nachbleiben musste. Die grössten Salicylsäuremengen erhält man aus den Verdunstungsrückständen des Benzols aus saurer Ausschüttelung. Es wurden von mir mehrere Controllversuche auch mit Harn und Blutmischung ausgeführt, die alle dasselbe Resultat hatten.

Der Nachweis des Salocolls gelingt durch folgende Reactionen:

In alkoholischer und wässriger Lösung mit Eisenchlorid Violettfärbung (Grenze bei 1:80000). Mit Kupfersulfat keine Grünfärbung (wie bei Salicylsäure). Die Schwefelsäurelösung des Salocolls ergibt:

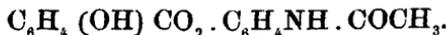
- a) Mit Vanadinschwefelsäure roth, gelb, grün, blau;
- b) Mit einem Körnchen Salpeter rothe Färbung, die in Orange übergeht und zuletzt gelbgrün wird;
- c) Auf Zusatz von Kaliumnitrit Rothfärbung;
- d) Mit molybdänsaurem Ammon Orangefärbung, die grünlich und darauf blau wird;
- e) Mit Froehde's Reagens (auch bei Phenocoll) Orangefärbung (Salicylsäure färbt Froehde's Reagens dunkelviolet, nach einiger Zeit blau); es bilden sich nach ca. einer Stunde Farbenringe: zunächst ein äusserer grüner Ring, auf den nach innen ein himmelblauer folgt, das Centrum bleibt orange; zuletzt entsteht eine prachtvoll smaragdgrüne Mischung

und es scheiden sich nadelförmige, büschelförmig angeordnete Krystalle aus.

Bromwasser fällt noch in sehr verdünnter Lösung. Jodjodkalium fällt im Ueberschuss rothbraun; dieser Niederschlag ist noch nach 24 Stunden unverändert. Bromwasser im Ueberschuss giebt einen weissen Niederschlag; das Filtrat erzeugt mit Ammoniak versetzt braune Färbung; es scheiden sich deutlich nadelförmige Krystalle aus.

Nimmt man wässrige Salocollösung, mischt mit Phenol und überschichtet mit einer Lösung von unterchlorigsaurem Kali, so erhält man eine violette Zone, die nach einiger Zeit blau wird; mischt man Phenol mit unterchlorigsaurem Kali und setzt die Salocollösung hinzu, erhält man eine violette Zone; schüttelt man, so wird die Flüssigkeit violett, und nach einigen Minuten grün. Wird eine wässrige Salocollösung mit einer Lösung von unterchlorigsaurem Kali unterschichtet, so bildet sich eine rothe Zone, die auf Ueberschuss von unterchlorigsaurem Kali verschwindet und es entsteht nach Ueberschichtung mit Ammoniak eine Zone von orangerother Farbe.

**Salophen ¹⁾, Acetylparaamidophenolsalicylsäure-
ester, Salicylacetylparaamidophenol.**



Das Salophen stellt den Salicylsäureester des Acetylparaamidophenols vor; es ist also auch ein Salol, welches

1) Pharmaceut. Zeitung 1891. 36. 773—774. Ref. Pharm. Jahresbericht 1891. 408.

aber statt der giftigen Phenylgruppe die relativ ungiftige Gruppe des Acetylamidophenols besitzt¹⁾.

Die Darstellung erfolgt durch Eintragen von Phosphoroxchlorid in eine auf 170° C. erhitzte Mischung von Salicylsäure und Paranitrophenol und Reduction des Nitroesters mittelst Zinn und Salzsäure. Nach Zerlegung des gebildeten Chlorzinndoppelsalzes des Salicylsäureamidophenylesters wird letzterer durch Acetyliren in Acetylparaamidophenolsalicylsäureester übergeführt.

Das Präparat, welches 1891 von den Farbenfabriken vorm. Fr. Bayer & Co. in Elberfeld in den Handel gebracht wurde, bildet kleine, dünne, geruch- und geschmacklose, in kaltem Wasser fast unlösliche Blättchen, welche neutral reagiren. Schmelzpunkt bei 187—188° C.; Löslichkeit in Alkohol und Aether beträchtlich. Salophen verbrennt auf dem Platinbleche mit stark russender Flamme, ohne einen Rückstand zu hinterlassen. In ätzenden Alkalien löst es sich schon in der Kälte. Im Organismus erfolgt eine Spaltung des Salophens in Salicylsäure und Acetylparaamidophenol durch das Pankreasferment; im Harn können die Componenten nachgewiesen werden. Was die Wirkung des Präparats anbelangt, so liegen über dieselbe zahlreiche Untersuchungen vor. P. Huttmann²⁾, Fröhlich³⁾ und Andere empfehlen das Mittel für die Behandlung des acuten Gelenkrheumatismus an Stelle des Salols, vor dem es den Vorzug der Geschmacklosigkeit und der beträchtlich geringeren Giftigkeit hat. Nach W. Siebel⁴⁾ können Tagesgaben

1) Fortschritte der Medicin 1890. Nr. 12.

2) Berliner klinische Wochenschrift 1891. 52.

3) Wiener medicinische Wochenschrift 1892. 25/28.

4) Therapeutische Monatshefte 1892. 31.

von 8,0 g unbedenklich verabreicht werden; toxische Erscheinungen treten dabei nicht auf.

Caminer¹⁾ und Lutze²⁾ haben das Salophen auch bei Cephalalgie, Hemicranie und verwandten Neurosen mit Erfolg angewandt. — Nach Hitschmann³⁾ tritt häufig eine Ausscheidung des nicht gespaltenen Salophens durch die Haut auf; letztere ist mitunter, nach Verdunstung des durch Salophengebrauch erzeugten Schweißes, namentlich auf der Brust mit glitzernden Schuppen wie mit Diamantstaub übersät; Ausscheidung von Salicylsäure ist nicht beobachtet worden.

Das Salophen geht aus saurer wässriger Lösung vollständig in Benzol über; nach Verdunstung des Letzteren hinterbleibt ein krystallinischer Rückstand, der durch folgende Reactionen erkannt werden kann: Wird Salophen mit Natronlauge gekocht, so tritt sofort eine Bläuung der Flüssigkeit auf, welche bei fortgesetztem Kochen verschwindet, indem die Lösung eine gelbrothe Färbung annimmt; beim Erkalten, besser noch beim Schütteln der erkalteten Lösung, tritt eine dunkelblaue Färbung auf; durch Zusatz von Jodjodkaliumlösung, Bromwasser oder Chlorkalklösung wird die Flüssigkeit grün (Empfindlichkeitsgrenze 1:330).

Die alkoholische Lösung des Salophens bringt in Eisenchlorid eine gelbe Fällung hervor; wird dagegen Eisenchlorid zu einer Lösung des Salophens in Alkohol hinzugesetzt, so entsteht Violettfärbung (bei 1:15000); die wässrige Lösung reagirt nicht auf Eisenchlorid

1) Therapeutische Monatshefte, 1892, 10, pag. 519.

2) Therapeutische Monatshefte, 1893, Juli.

3) Wiener klinische Wochenschrift, 1892, 49.

Wird Salophen mit Salzsäure gekocht und nach dem Erkalten mit etwas verdünnter Phenollösung und einigen Tropfen filtrirter Chlorkalklösung behandelt, so erhält man eine rothe Flüssigkeit, die beim Uebersättigen mit Ammoniak blau wird (Indophenolreaction).

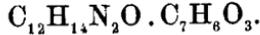
Die Anwesenheit der Acetylgruppe ergibt sich aus dem Geruch nach Essigäther, wenn man die Substanz mit concentrirter Schwefelsäure und Alkohol erwärmt.

Concentrirte Schwefelsäure löst farblos; wird die Lösung gekocht, so entsteht rothbraune Färbung. Eine Lösung von Salophen in Natronlauge wird durch einen Tropfen einer Chlorkalklösung violett, durch einen Ueberschuss von Chlorkalk prächtig smaragdgrün (bei 1:400). Erhitzt man eine Schwefelsäurelösung, bis eine leichte Bräunung eintritt, und setzt man nach dem Erkalten Bromwasser hinzu, so scheidet sich eine reichliche Menge von Krystallen aus. Die Schwefelsäuremischung wird durch einen Tropfen einer Lösung von Kaliumchromat grün. Beim Kochen mit Barythydrat erhält man Blaufärbung der Lösung.

Schüttet man auf concentrirte Schwefelsäure einige Krystalle Kaliumchlorat und setzt hierauf einige Körnchen Salophen hinzu, so tritt Braunfärbung auf, wobei sich grüne Streifen in der Mischung zeigen.

Beim Ausschütteln aus Harn und Blut erhält man die genannten Reactionen deutlich. Die Menge Substanz, die durch Ausschüttelung aus saurer wässriger Lösung mit Benzol gewonnen wird, beträgt 88,53 %.

Tolysal ¹⁾, Tolypyrynsalicylat.



Das Tolysal, das aus der chemischen Fabrik J. D. Riedel, Berlin, stammt, ist ein in der Phenylgruppe in Parastellung methylirtes Antipyrin ²⁾, gebunden an Salicylsäure, also salicylsaures p-Tolyldimethylpyrazolon. Die Darstellung geschieht durch directe Vereinigung von Tolypyryrin und Salicylsäure. Farblose Krystalle von herbem Geschmack, die zwischen 101° und 102° C. schmelzen, sich in Wasser wenig lösen, von Alkohol und Essigäther sehr leicht aufgenommen werden.

Nach A. Hennig ³⁾ ist das Tolysal ein werthvolles Antirheumaticum und zuverlässiges Antipyreticum. Man giebt beim acuten Gelenkrheumatismus 3—6,0 g pro die in $\frac{1}{2}$ —1 stündlichen Intervallen; die antifebrile Wirkung tritt erst durch Verabreichung von 4—8 g pro die ein, dafür geht aber der Temperaturabfall bisweilen sogleich zur Norm über. Das Tolysal ist von unangenehmen Nebenwirkungen völlig frei, hat weder cumulirende Wirkung noch tritt Gewöhnung ein. Verfasser hebt ausserdem die antiseptischen und antifermentativen Eigenschaften des Mittels hervor. — Da das Tolysal seinem vorher erwähnten chemischen Charakter nach als salicylsaures Salz des Tolypyryns angesehen werden

1) Ref. Pharmac. Centralh. 1892. 33. 715; 1893. 34. 194.

2) J. D. Riedel. Tolypyryrin. Chemiker-Zeitung. 16. 1824. 3/12. 92. Berlin.

3) A. Hennig. Deutsche med. Wochenschrift. 1893. Nr. 8.

muss, so konnte erwartet werden, dass die zu den Ausschüttelungen angewandte Schwefelsäure dasselbe, analog den salicylsauren Salzen der anorganischen Basen, zersetzen würde, in der Weise nämlich, dass freie Salicylsäure und freies Tolypyrrin entstehen.

Die angestellten Versuche haben diese Voraussetzung gerechtfertigt. Ich erhielt beim Verdunsten der Petrolätherausschüttelung aus saurer Lösung krystallinische Rückstände, die hauptsächlich der Krystallform nach zu urtheilen, aus reiner Salicylsäure bestanden; beim Verdunsten des zur Ausschüttelung angewandten Benzols wurden Rückstände erhalten, die augenscheinlich ein Gemenge verschiedener Krystallisationen bildeten und die Reactionen der Salicylsäure und des Tolysals zeigten. Die wässrige Flüssigkeit wurde hierauf wiederholt mit Benzol geschüttelt, bis letzteres beim Verdampfen keinen Rückstand mehr erkennen liess. Nachdem alsdann Ammoniak bis zur alkalischen Reaction hinzugefügt worden war, wurde aus der Benzolausschüttelung eine geringe Menge eines krystallinischen Körpers erhalten, der ausschliesslich die Reaction des Tolypyrrins zeigte. Ich neige nach diesen Versuchen der Ansicht zu, dass die zur Ausschüttelung angewandte Schwefelsäure eine Zersetzung des Tolysals in freie Salicylsäure und Tolypyrrin bewirkt hat; dass aber letzteres dann weiter in das entsprechende schwefelsaure Salz verwandelt wurde, das aus der sauren Flüssigkeit durch Benzol nicht isolirt worden war. Erst, nachdem durch Ammoniak die Base in Freiheit gesetzt war, ging letztere in Benzol über.

Der Umstand, dass aus der sauren Benzolausschüttelung Tolysal und freie Salicylsäure erhalten wurde, lässt darauf schliessen, dass die Quantität der zugesetzten

Schwefelsäure nur eine partielle Umsetzung des Tolysals im vorher erwähnten Sinne herbeigeführt hat und sich somit in der sauren wässrigen Flüssigkeit freie Salicylsäure, Tolysal und schwefelsaures Tolypyryrin befanden. Die Ausschüttelungen aus Harn und Blut bestätigten die Versuche aus wässriger Lösung.

Von den Reactionen des Tolysals sind folgende beachtenswerth:

Die alkoholische und wässrige Lösung wird durch Zusatz von Eisenchlorid violett, durch conc. Schwefelsäure tritt Entfärbung ein. (Die wässrige Lösung des Tolypyryrins wird durch Eisenchlorid intensiv roth) Empfindlichkeitsgrenze 1:30000. Erhitzt man die Substanz mit 25-procentiger Salpetersäure, so wird die Flüssigkeit weinroth, durch Zusatz von Ammoniak geht die Färbung in eine hellgelbe über (diese Reaction gilt auch für Tolypyryrin und Antipyryrin).

Mit salpetriger Säure (Kaliumnitrit und Essigsäure oder 2—3 Tropfen rauchende Salpetersäure mit wenig arseniger Säure) färbt sich die wässrige Lösung des Tolysals grün (1:2000); erwärmt man die grüne Flüssigkeit und setzt rauchende Salpetersäure hinzu, so färbt sie sich blutroth und scheidet eine purpurfarbene Masse ab, die von Chloroform aufgenommen wird (Antipyryrin¹⁾, Tolypyryrin).

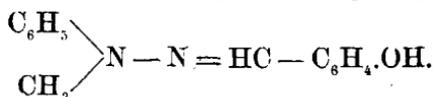
Vanadinschwefelsäure löst mit olivengrüner Farbe (1:60000). Die Schwefelsäurelösung der Substanz giebt mit einem Körnchen Kaliumnitrit Orangefärbung (auch bei Antipyryrin und Tolypyryrin), die durch einen Tropfen Ammoniak noch lebhafter hervortritt (äusserste Grenze

1) Siehe Dragendorff, G. Ermittlung von Giften, Göttingen, 1888, p. 285.

bei 1:2000). Jodjodkalium fällt aus wässriger Tolysal-
lösung rothgelben, in der Wärme oder durch Ammoniak
löslichen Niederschlag; Kaliumquecksilberjodid weiss-
gelben Niederschlag; Tannin weissen, Zinnchlorür und
ebenso Quecksilberchlorid weissen Niederschlag.

Wird die Substanz mit concentrirter Salpetersäure
auf dem Uhrschälchen erwärmt, so entsteht Blutroth-
färbung; wird die Flüssigkeit verdampft, so entsteht ein
blauer Rückstand (bei Antipyrin gelber Rückstand), der
durch Ammoniak gelb, durch Natronlauge braunroth
wird (1:3000).

Agathin ¹⁾. Salicylaldehyd-Methylphenylhydrazin.



Dieses Präparat wird durch die Farbwerke vorm.
Meister Lucius & Brüning, Höchst a. M. dargestellt.
Man lässt gleiche Molecüle von asymmetrischem Methyl-
phenylhydrazin und Salicylaldehyd auf einander einwir-
ken; die dadurch entstandene Verbindung wird durch
Umkristallisiren aus heissem Alkohol gereinigt (J. Roos).
Das Agathin bildet in reinem Zustande weisse Krystall-
blättchen vom Schmelzpunkt 74° C. Es ist in Wasser
unlöslich, löslich in Alkohol, Aether, Benzol. Durch
Kochen mit concentrirter Salzsäure wird es zersetzt.

Das Mittel wird von Rosenbaum als Antineu-
ralgicum empfohlen; die Darreichung geschieht in Dosen

1) Deutsche medicin. Zeitung 1892. p. 569. Ref. Pharm. Centralh.
1892. 383. Pharmaceut. Zeitung 1892. 414.

von 0,12–0,5 g 2 bis 3 mal täglich. Die Wirkung soll erst nach einigen Tagen, wenn im Ganzen 4–6 g gegeben worden sind, eintreten.

Durch Thierversuche wurde festgestellt, dass in Dosen, in welchen Phenylhydrazin sich als giftig erweist, Agathin unschädlich sei. Jedenfalls ist bei der Anwendung Vorsicht geboten; Hoppe-Seyler¹⁾ fand, dass das Phenylhydrazin ein sehr giftiger Körper ist, der unter Bildung von Methämoglobin eine Zersetzung des sauerstoffhaltigen Blutes hervorruft. Aehnlich wirken einige Hydrazinverbindungen²⁾, so das Antithermin (Lävulinsäure-Phenylhydrazin) und das gleich zu besprechende Pyrodin (Acetylphenylhydrazin); die Versuche über das Agathin sind noch nicht abgeschlossen.

Das Agathin kann aus der sauren wässrigen Lösung durch Petroläther isolirt werden; der krystallinische Verdunstungsrückstand weist aneinander gelegte Rhomben auf. Bei den Ausschüttelungen aus Blut und Harn gelingt der Nachweis des Körpers ebenso leicht wie aus wässriger Lösung.

Die Substanzmenge, die durch Isoliren mit Petroläther erzielt wird, beträgt 87,37 %. Das Agathin kann durch nachstehende Reactionen erkannt werden:

Reine concentrirte Schwefelsäure löst mit rothgelber Farbe; wird der Lösung eine Spur Salpetersäure zugefügt, so geht die Färbung durch Blau in Grün über (Empfindlichkeitsgrenze bei 1:20000).

1) Hoppe-Seyler, Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. 9. 1884. p. 380.

2) Siehe R. Kobert, Lehrbuch der Intoxicationen, Stuttgart 1893, pag. 485.

Die Schwefelsäurelösung des Agathins giebt mit folgenden Reagentien Färbungen:

Wasserstoffsuperoxyd (bei 1:240000) und Natrium-superoxyd (noch bei 1:500000) rufen Violettfärbung hervor; Froehde's Reagens (bei 1:60,000), Kaliumnitrit (bei 1:60,000), Vanadinschwefelsäure (1:150,000) geben ebenfalls Violettfärbung; desgleichen ein Körnchen Kaliumbichromat (noch bei 1:400,000); Resorcin giebt prachtvolle Orangefärbung (noch bei 1:100,000 nachweisbar); Brenzcatechin ruft Orangefärbung hervor, die hierauf in eine rothe Färbung übergeht; Pyrogallol erzeugt dieselbe Farbenreaction;

Orcin giebt nach einem Uebergange aus Orange Rothfärbung (1:20,000); wird aber Orcin in Salzsäure gelöst und eine Spur Agathin hinzugehan, so entsteht Rothfärbung, die durch Erwärmen noch intensiver wird.

Phloroglucin ruft in einer Salzsäurelösung des Agathins Orangefärbung hervor.

Wird die Substanz in conc. Schwefelsäure gelöst, so nimmt die Flüssigkeit mit einem Körnchen Thymol Purpurfärbung an (äusserste Grenze bei 1:300,000).

Ammoniumsulfuranat (1,0 Ammoniumuranat auf 20 cem conc. Schwefelsäure) löst mit blutrother Farbe; erwärmt man die Lösung, so treten smaragdgrüne Streifen auf.

Pyrodin, Hydracetin, Acetylphenylhydrazin, Acetylphenylhydrazid.



Das Pyrodin ist die Acetylverbindung des giftigen Phenylhydrazins¹⁾ und theilt mit letzterem die verderblichen Eigenschaften, vermöge seiner reducirenden Wirkung das sauerstoffhaltige Blut zu zersetzen und Methämoglobin zu bilden. Renvers, Oestreicher und Ziegler sahen schwere Intoxicationen nach dem Gebrauch von Pyrodin; auch der Entdecker des Mittels, Dr. Dreschfeld in Manchester, welcher dasselbe im Jahre 1888 als äusserst wirksames Antipyreticum empfohlen hatte, musste bald darauf vor der Anwendung desselben warnen.

P. Guttmann hat das Präparat innerlich als Antipyreticum und Antineuralgicum, äusserlich bei Psoriasis empfohlen. Die Dosis beträgt 0,05 g bis höchstens 0,2 g pro die.

Das Pyrodin, welches ein Analogon des Antifebrins ist, wird dargestellt, indem man Phenylhydrazin (2 Mol.) mit Essigsäureanhydrid (1 Mol.) vermischt und kurze Zeit auf 150° C. erhitzt. Das Reactionsproduct wird aus siedendem Wasser umkrystallisirt.

Das Präparat bildet farblose glänzende Krystalle, die ohne Geruch und Geschmack sind und bei 128—129° C. schmelzen. Es löst sich leicht in Wasser und Alkohol und wird beim Kochen mit concentrirter Salzsäure in Essigsäure und in salzsaures Phenylhydrazin gespalten.

1) K o b e r t, R., Lehrbuch der Intoxicationen 1893. Stuttgart p. 485; Litteraturangaben über Pyrodin, pag. 486.

Das Pyrodin lässt sich aus saurer wässriger Lösung durch Benzol und besser noch durch Chloroform ausschütteln; in Petroläther geht es nicht über. Der Verdunstungsrückstand ist krystallinisch. Die Menge, die durch Isolirung mit Chloroform gewonnen werden kann, beträgt 87,16%. Das Pyrodin giebt gute und zahlreiche Reactionen, welche durch die im Harn und Blut normal vorkommenden Stoffe in keiner Weise beeinträchtigt werden.

Pyrodin wird von reiner concentrirter Schwefelsäure farblos gelöst; wird sehr vorsichtig erwärmt, so nimmt die Lösung Rosafärbung an.

Die wässrige Lösung giebt mit einem Tropfen einer Eisenchloridlösung schöne Orangefärbung; durch Ammoniak im Ueberschuss wird die Flüssigkeit, nach einem Uebergang durch Grün, violett. Die Substanz wird von concentrirter Salpetersäure mit orangerother Farbe gelöst (Empfindlichkeit 1:30000).

Mit Erdmann's Reagens erhält man Orangefärbung, die durch einen Tropfen Ammoniak in Roth übergeht; ein Ueberschuss von Ammoniak entfärbt, ebenso Erwärmen der Lösung (bei 1:100000 nachweisbar). Durch Liebermann's Reagens entsteht prachtvolle Purpurfärbung, die auf Zusatz von Wasser verschwindet (noch bei 1:20000).

Vanadinschwefelsäure wird intensiv kirschroth (1:120000).

Mit Froehde's Reagens erhält man prachtvolle Orangefärbung, die durch Erwärmen in schönes Purpurroth, durch 2—3 Tropfen Wasser jedoch in schmutzig Gelbgrün übergeht (bei 1:60000).

Lässt man Pyrodin mit Millon's Reagens stehen,

so erfolgt nach einiger Zeit Blutrothfärbung, die noch nach 24 Stunden unverändert besteht.

Durch Lafon's Selenschwefelsäure schöne Carminrothfärbung; durch einen Tropfen Wasser tritt Entfärbung ein (äusserste Grenze bei 1:150000).

In einer Lösung von selensaurem Kali in conc. Schwefelsäure (1,0:140,0) ruft Pyrodin ebenfalls carminrothe Färbung hervor.

Ammoniumsulfuranat (1,0 Ammoniumuranat in 20 ccm. conc. Schwefelsäure) löst mit carminrother Farbe. Die Schwefelsäurelösung wird durch Wasserstoffsperoxyd prachtvoll carminroth; durch Erwärmen wird die Mischung grün (bei 1:4000); dieselbe Farbenreaction erhält man, wenn man statt Wasserstoffsperoxyd Natriumsperoxyd nimmt (bei 1:6000), Chlorwasser ruft dagegen Orange-färbung hervor (1:6000).

Löst man 0,001 g Substanz in 6 Tropfen conc. Schwefelsäure und setzt einen Tropfen einer Eisenchloridlösung hinzu, so erfolgt carminrothe Färbung, durch Zusatz von 2—3 Tropfen Eisenchlorid jedoch Orange-färbung der Lösung (1:30000).

Chromathaltige Schwefelsäure*) (0,02 g Cr_2O_3 , K_2 , 10 ccm Wasser und 30 g Schwefelsäure) wird durch ein Körnchen Pyrodin prachtvoll carminroth (Empfindlichkeit 1:60000).

Kalidichromat ruft in einer Schwefelsäuremischung der Substanz Himbeerfärbung hervor (bei 1:40000 nachweisbar).

*) Reagens, zuerst von Flückiger zum Strychninnachweis empfohlen; siehe F. A. Flückiger, Reactionen, 1892. Berlin. pag. 145.

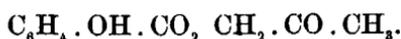
Pyrodin wird von verdünntem Alkohol mit grüner Farbe gelöst.

Durch Phosphormolybdänsäure entsteht in der wässrigen Lösung schöne Blaufärbung.

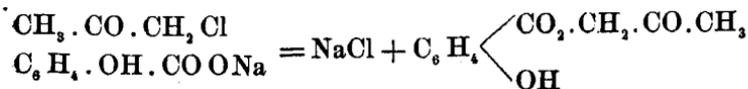
In Goldchloridlösung entsteht durch Pyrodin blaugrüne bis violette Färbung; an der Oberfläche zeigen sich metallisch glänzende Goldfitter¹⁾.

Chlorkalklösung erzeugt in der wässrigen Lösung des Pyrodins röthlichgelben Niederschlag.

Salacetol, Acetolsalicylsäureester.



Das Salacetol ist der Salicylsäureester des Acetonalkohols oder Acetols und wird durch Erhitzen von Monochloraceton mit Natriumsalicylat erhalten im Sinne folgender Gleichung:



Das Salacetol krystallisirt aus Alkohol in feinen, glänzenden, leichten Nadeln, in kaltem Wasser ist es fast unlöslich, schwer löslich in heissem Wasser und in Alkohol; leicht löslich dagegen in heissem Alkohol, in Aether, Schwefelkohlenstoff, Chloroform, Benzol und Petroläther. Der Schmelzpunkt liegt bei 71° C. Nach H. Helbing und T. Passmore²⁾ enthält das Salacetol 71,16 % Salicylsäure; verdünnte Alkalien, die man auf das Salacetol

1) B. Fischer. Die neueren Arzneimittel, 1894. Berlin. pag. 267.

2) Pharm. Zeitung 38. 621. London 93 Ref. Pharm. Centralh. 1893. p. 690; Ref. Chem. Centralbl. Bd. II p. 891. 1893.

einwirken lässt, spalten dasselbe leicht in Acetonalkohol und Salicylsäure.

Den Magen passirt das Salacetol ohne Zersetzung und zerfällt erst im Darm in seine Componenten. Salicylsäure erscheint bereits in den ersten Stunden nach Einnahme des Mittels im Harn.

Bourget¹⁾ empfiehlt das Mittel an Stelle des Salols²⁾, dessen gelegentliche Giftigkeit es nicht theilt, und wendet es als Antisepticum des Verdauungskanals sowie als Desinficiens der Harnwege an; Verfasser hält das Mittel besonders geeignet für die Kinderpraxis; man giebt es am besten in Ricinusöl gelöst. Bourget fand nach 24 Stunden im Harn eines 20-jährigen Mannes, der 2,0 g Salacetol in Pulverform erhalten hatte, 0,473 g Salicylsäure; gab er aber das Mittel in Ricinusöl gelöst, so erfolgte eine Ausscheidung von 0,723 g Salicylsäure in der nämlichen Zeit.

Das Salacetol wird aus saurer wässriger Lösung vom Petroläther aufgenommen und kann durch letzteren vollkommen ausgeschüttelt werden; der Verdunstungsrückstand, welcher krystallinisch ist, ergibt 89,7 % der Substanzmenge, die zur Ausschüttelung genommen wird.

Das Salacetol kann an folgenden Reactionen erkannt werden:

Froehde's Reagens löst mit violetter Farbe, die nach 10 Minuten röthlich wird (1 : 6000).—Vanadinschwefel-

1) Sem. méd. 1893, pag. 328; Corresp.-Blatt f. Schweiz. Aerzte 1893, Juni. Ref. E. Merck, Berl. 1894, p. 77. Schweiz. Wochenschr. f. Pharm. 31. 297—298. 4/8 93. Lausanne; Therapeut. Monatshefte 1893; December.

2) Hesselbach. Fortschr. der Medicin 1890. Nr. 12; Koberl. Therapeut. Monatsh. 1888. p. 220.

säure wird durch Salacetol smaragdgrün (noch bei 1:100000 nachweisbar). Die alkoholische Lösung wird durch Eisenchlorid violett; durch conc. Salzsäure tritt in der violetten Flüssigkeit Entfärbung ein (bei 1:30000).

Chromathaltige Schwefelsäure bewirkt Braunfärbung, die sofort in Grün übergeht. Wird Salacetol in verdünnter Natronlauge gelöst, so bewirkt es Reduction der Fehling'schen Lösung (Aceton und Alkohol thun das nicht). Ammoniumsulfuranat wird auf Zusatz der Substanz nach einiger Zeit rosa, beim Erwärmen violett.

Die Schwefelsäurelösung des Salacetols giebt mit Resorcin Orangefärbung (bei 1:15000); mit Ammoniummolybdat intensiv lazurblaue Färbung; mit einer Spur Kaliumnitrit prachtvolle Carmoisinrothfärbung (1:4000).

Methylsalol, Parakresotinsäure-Phenylester.



Dieses Präparat ist eine dem Salol homologe Verbindung, welche Gerber¹⁾ herstellte und welche von Demme in Bern Versuchen unterzogen wurde. Es soll an Stelle des Salols angewandt werden; jedoch ist über die Wirkungsweise des Mittels noch zu wenig veröffentlicht.

Das Methylsalol bildet farblose Nadeln, die in Wasser fast unlöslich, leicht löslich dagegen in heissem Alkohol, in Aether, Chloroform und Benzol sind.

Das Methylsalol kann nach der Dragendorff'schen Ausschüttelungsmethode aus der sauren wässrigen

1) Gerber. Schweiz. Wochenschr. f. Pharm. 1890, 127.

Lösung durch Petroläther erhalten werden; die Menge, die durch letzteres isolirt wird, beträgt 87,9 %.

Der Verdunstungsrückstand ist krystallinisch und kann durch folgende Reactionen identificirt werden:

Die alkoholische Lösung wird durch verdünntes Eisenchlorid violett gefärbt (Empfindlichkeitsgrenze bei 1:4000).

Salpetersäure ruft in concentrirter Schwefelsäure, in der Methylsalol gelöst ist, Orangefärbung hervor (1:5000).

Vanadinschwefelsäure erzeugt in der Schwefelsäurelösung der Substanz violette Streifen; bald darauf wird die Mischung dunkelolivengrün (noch bei 1:100000 nachweisbar).

Froehde's Reagens löst mit intensiv blauer Farbe, die nach einigen Minuten olivengrün wird (bei 1:60000).

Setzt man zu einer Schwefelsäurelösung der Substanz eine Spur einer Ammoniummolybdatlösung, so entsteht prachtvolle himmelblaue Färbung, die bei einem Ueberschuss von wässriger Ammoniummolybdatlösung wieder verschwindet (1:12000).

Erwärmt man eine Schwefelsäurelösung mit einigen Körnchen seleniger Säure, so entsteht Violettfärbung der Lösung; bei stärkerem Erhitzen tritt dunkle Rothbraunfärbung auf.

Ammoniumsulfuranat löst die Substanz nach einigen Minuten mit heller grünblauer Farbe.

Setzt man zu Methylsalol concentrirte Schwefelsäure, in der selensaures Kalium gelöst ist (im Verhältniss von 1,0 auf 140 ccm), so entsteht Gelbfärbung der Mischung, welche nach 15 Minuten einer schönen Grünfärbung Platz macht.

Wird Methylsalol in concentrirter Schwefelsäure auf dem Uhrsälchen gelöst, so tritt auf Zusatz eines Körnchens Kaliumnitrit Rothbraunfärbung auf, die nach ca. 3 Minuten einer prachtvollen smaragdgrünen Färbung weicht; letztere geht hierauf in eine schöne dunkelblaue Farbe über; nachdem sich dann ein zuerst rosarother, hierauf ziegelrother Rand gebildet, entsteht Violettfärbung der Mischung und zuletzt als Endstadium der Reaction, das etwa nach 15 Minuten erreicht ist, blutrothe Färbung, die auf Zusatz von einigen Tropfen Wasser noch schöner hervortritt (Empfindlichkeitsgrenze bei 1:3000).

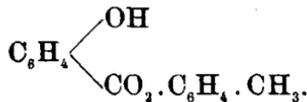
Zinnchlorür giebt in der wässrigen Methylsalollösung einen weisslichen Niederschlag. Eine alkoholische Lösung zeigt auf Zusatz von Wasser eine weisslich blaue Trübung (noch bei 1:12000).

Vorstehende Reactionen erleiden bei dem Nachweis der Rückstände aus der Harn- und Blutausschüttelung durch Stoffe des Blutes und Harns, wie sie in den beiden letzteren Flüssigkeiten vorkommen, keine Veränderung und büssen an Schärfe nichts ein.

Kresolsalole.

Meta-Kresalol, salicylsaurer Metakresyläther; Para-Kresalol, salicylsaurer Parakresyläther; Ortho-Kresalol, salicylsaurer Orthokresyläther.

Diese dem Salol hinsichtlich der Constitution, Wirkung und Spaltbarkeit vergleichbaren Kresalole haben die Formel



und werden durch Condensation von Salicylsäure mit resp. m-, p-, o-Kresol dargestellt.

Alle 3 Verbindungen bilden farblose Krystalle, die in Wasser unlöslich, in Alkohol und Aether löslich sind. Der Schmelzpunkt unterscheidet die 3 Präparate von einander; derselbe ist beim Meta-Kresalol bei 73—74° C., beim Para-Kresalol bei 39° C.; das Ortho-Kresalol schmilzt bereits bei 35° C. Was ihre Spaltbarkeit anbetrifft, so werden alle 3 Substanzen durch Kochen mit Natronlauge in ihre entsprechenden Componenten zerlegt; ebenso findet bei ihnen in demselben Sinne eine Spaltung im Darmcanal statt.

Die Kresalole sind in der kantonalen Krankenanstalt zu Aarau durch Bircher¹⁾ einer genauen Prüfung unterzogen worden. Derselbe kommt zum Resultat, dass das Meta- und Para-Kresalol bei der Wundbehandlung vorzügliche Dienste leisten, da sie ungiftig sind, die Secretion der Wunde beschränken und vor Jodoform den Vorzug einer fast völligen Geruchlosigkeit haben; das Ortho-Kresalol eignet sich seiner physikalischen Eigenschaften wegen weniger dazu. Neisse²⁾ empfiehlt das Mittel als Ersatz für das salicylsaure Natron, ferner als Antisepticum für den Darmkanal und die Harnwege; 6—8 g pro die können unbedenklich verordnet werden, da unangenehme Nebenwirkungen bei dieser Dosirung nicht eintreten.

Alle 3 Kresalole gehen aus der sauren wässrigen Lösung in Petroläther über, der Rückstand des Meta-

1) Schweiz. Wochenschrift f. Pharm. 1890, 295.

2) Pharmaceut. Post. 52. 1216—18. 20/9. 92.

Kresalols ist krystallinisch; derjenige des Para- und Ortho-Kresalols flüssig. Wird der Petroläther verdunstet, so muss darauf geachtet werden, dass dieses bei möglichst niedriger Temperatur geschieht, da die beiden letzteren Körper in der Hitze eine Zersetzung erleiden würden. Dass die bei gewöhnlicher Temperatur erhaltenen Rückstände flüssig sind, ist auf die grosse Hygroscopicität des Para- und Ortho-Kresalols zurückzuführen.

Die Menge Substanz, die isolirt werden kann, beträgt beim Meta-Kresalol — 97,6 %, beim Para-Kresalol 98,4 % und beim Ortho-Kresalol 98,8 %.

Die genannten 3 Präparate geben zum Theil gleiche, zum Theil von einander abweichende und dadurch zur Feststellung der Identität brauchbare Reactionen. Ein gemeinsames Kennzeichen ist folgendes:

Die alkoholische Lösung wird durch einen Tropfen einer verdünnten Eisenchloridlösung violett (noch bei 1 : 10000); durch Zusatz von concentrirter Salzsäure schwindet die Färbung.

Da die übrigen, nun zu besprechenden Reactionen bei den 3 Präparaten verschieden ausfallen, so wollen wir sie gesondert betrachten.

I. Meta-Kresalol.

Wird die Substanz in conc. Schwefelsäure gelöst und Vanadinschwefelsäure hinzugesetzt, so geht die Lösung nach einem Uebergang aus Blau in Smaragdgrün über; zuletzt tritt schmutzige Braunfärbung auf.

Schmilzt man die Substanz auf dem Uhrschildchen, versetzt sie mit Natronlauge (um eine Spaltung herbeizuführen) und erwärmt mit Ammoniak, so tritt beim Einwirken von Bromdämpfen Grünfärbung der Lösung auf,

die bald in Blaufärbung übergeht. Froehde's Reagens löst mit blauer Farbe, die sehr schnell einer dunklen Grünfärbung Platz macht; zuletzt wird die Lösung dunkelblaugrün bis schwarzblau.

II. Para-Kresalol.

Vanadinschwefelsäure ruft in einer Schwefelsäurelösung der Substanz Grünfärbung hervor, die schnell in eine blaue Färbung übergeht; zuletzt wird die Lösung rothviolett (äusserste Grenze bei 1:5000).

Die Schwefelsäurelösung des Para-Kresalols wird durch einen Tropfen Salpetersäure rothbraun, nach einigen Minuten kirschroth;

Durch ein Körnchen Salpeter entsteht eigelbe Färbung, allmählich in Orange übergehend;

Saures chromsaures Kali ruft Grünfärbung hervor;

Ein Körnchen Kaliumnitrit erzeugt in der Schwefelsäurelösung Rothbraunfärbung;

Froehde's Reagens giebt prachtvolle Blaufärbung, die nach 10 Minuten in Violett übergeht und noch später dunkel rothbraun wird (bei 1:6000).

III. Ortho-Kresalol.

In der Schwefelsäurelösung des Ortho-Kresalols entstehen durch Froehde's Reagens violette Streifen, die schnell blaugrün werden; nach 10 Minuten ist die Lösung prachtvoll smaragdgrün.

Ausserdem giebt die Schwefelsäurelösung der Substanz:

Mit Vanadinschwefelsäure olivengrüne Färbung, die bald grau wird;

Mit chromathaltiger Schwefelsäure Orangefärbung, die in olivengrün übergeht;

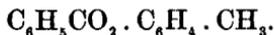
Mit einem Tropfen Salpetersäure hellgelbe Färbung, die prachtvoll tief grün wird und zuletzt orange; nimmt man statt Salpetersäure ein Körnchen Salpeter, so erhält man hellgelbe Färbung der Lösung, die nach einem Uebergang aus Olivengrün eigelb wird;

Auf Zusatz eines Körnchens Kaliumnitrit rothbraune, in Smaragdgrün übergehende Färbung; hierauf intensive Blaufärbung; es bildet sich ein rosarother Rand, welcher violett wird; nach einer halben Stunde ist die Mischung grauviolett und zuletzt braun;

Mit Furfurolwasser Orangefärbung, die nach einigen Minuten hellviolett wird.

Ich muss erwähnen, dass die Verdunstungsrückstände aus den Harn- und Blutausschüttelungen undeutliche Reactionen gaben, was wohl auf Beimengungen fettartiger Körper, wie sie meist beim Schütteln von Blut und Harn enthaltenden Flüssigkeiten durch Petroläther ausgezogen werden, zurückzuführen ist. Durch Schütteln mit Petroläther können letztere in diesem Falle nicht entfernt werden, da gerade durch dieses Lösungsmittel die Kresalole isolirt werden.

Benzoparakresol, Benzoësäure-p-Kresylester.



Das Benzoparakresol ist eine dem Benzonaphthol analoge Verbindung und wurde im vorigen Jahre von Pétit¹⁾ durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf das

1) Nouv. remèdes. 1893. Nr. 4. Ref. Pharm. Centralh. 1893. p. 152.

Natriumsalz des p- Kresols dargestellt. Der Körper bildet farblose, bei 70° bis 71° C. schmelzende Krystalle, welche in Wasser unlöslich, in Aether, Chloroform und heissem Alkohol leicht löslich sind.

Ueber die therapeutische Anwendung des Mittels ist noch wenig bekannt; dasselbe soll hervorragende antiseptische Eigenschaften haben.

Das Benzoparakresol kann wie die Kresalole aus der sauren wässrigen Lösung durch Ausschütteln mit Petroläther fast vollständig isolirt werden, wobei dasselbe krystallinisch hinterbleibt. Die Gesamtmenge der durch Petroläther ausziehbaren Substanz ergibt 75,4 %.

Das Benzoparakresol ist durch nachstehende Reactionen nachweisbar:

Mit Froehde's Reagens entsteht intensive Blaufärbung, die nach einigen Minuten in tiefes Grünblau übergeht und zuletzt chocoladenfarbig wird (1:30000). Vanadinschwefelsäure erzeugt rosaviolette Färbung, die sogleich einer rothbraunen Farbe weicht (1:20000).

In der Schwefelsäurelösung der Substanz geben:

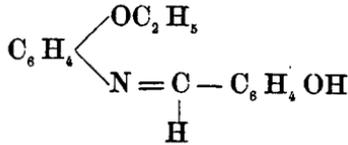
Kaliumnitrit dunkelrothbraune und hierauf intensiv kirschrothe Färbung (bei 1:6000);

Ein Tropfen Salpetersäure oder ein Körnchen Salpeter prachtvolle Orangefärbung (1:1000);

Lafon's Reagens beim Erwärmen tiefe Braunfärbung;

Ein Tropfen einer Lösung von molybdänsaurem Ammon grüne, blaue und violette Streifen, hierauf erfolgt schöne, lange anhaltende Blaufärbung; nach mehreren Stunden ist die Mischung olivengrün und es scheiden sich reichliche, lange nadelförmige Krystalle aus.

Malakin, Salicylaldehyd-Para-Phenetidin.



Dieses Präparat, welches von der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel in den Handel gebracht worden ist, wird durch Condensation des p-Phenetidins mit Salicylaldehyd erhalten. Das Malakin (von *μαλαρός*, mild) bildet kleine, hellgelbe, feine Nadeln, die bei 92° C. schmelzen; es ist in Wasser unlöslich, in kaltem Alkohol schwer, in heissem Alkohol leicht löslich.

Schwache Mineralsäuren zersetzen die Verbindung unter Bildung von Salicylaldehyd und p-Phenetidin; ebenso führt der Magensaft eine Spaltung herbei.

A. Jaquet¹⁾, welcher das Malakin pharmakologisch und therapeutisch geprüft hat, empfiehlt es beim acuten Gelenkrheumatismus an Stelle der Salicylpräparate, weil es ein sicher wirkendes Mittel sei, das keine unangenehmen Nebenwirkungen hervorrufe. Auch als Analgeticum und Antipyreticum soll es brauchbar sein. Die Ausführungen Jaquet's werden durch die Beobachtungen von Immermann in Basel bestätigt. Das Malakin wird beim Schütteln der durch verdünnte Schwefelsäure angesäuerten wässrigen Flüssigkeit mit Petroläther durch dieses Lösungsmittel reichlich aufgenommen; auch Benzol löst dasselbe. Die hierbei erhaltenen Rückstände sind krystallinisch und gelb gefärbt.

1) Corresp.-Blatt f. Schweiz. Aerzte 1893; 609. Ref. Pharm. Centralh. 1898, p. 598.

Das Malakin giebt folgende Reactionen :

Reine concentrirte Schwefelsäure löst mit citronengelber Farbe.

Die wässrige oder alkoholische Lösung giebt mit Eisenchlorid Violettfärbung.

Wird eine Lösung von Malakin in Salpetersäure langsam erwärmt, so tritt schöne Orangefärbung auf, die bei weiterem Erhitzen schwindet; verdampft man hierauf die Flüssigkeit, so entsteht Gelbfärbung derselben.

Wird Malakin mit Salzsäure gekocht, so giebt die Lösung auf Zusatz von 1 Tropfen eines Chromsäuregemisches weinrothe, mit einigen Tropfen Eisenchlorid aber rothviolette Färbung.

Die Substanz wird mit Salzsäure gekocht, mit Wasser verdünnt und nach dem Erkalten filtrirt; setzt man nun zum Filtrat einige Tropfen einer Chlorkalklösung, so entsteht in demselben ein violetter Niederschlag.

Wird Malakin mit Chlorwasser vorsichtig verdampft, so hinterbleibt ein violetter Rückstand, der durch concentrirte Salzsäure mit blauer Farbe gelöst wird.

Wird die Substanz mit Natronlauge gekocht und die Lösung mit einem Tropfen einer Chlorkalklösung versetzt, so entsteht Rothfärbung der Flüssigkeit.

Lactophenin, milchsaures Phenacetin.

Dieses Präparat wird von der chemischen Fabrik vormals Goldenberg, Germont & Co. in Winkel, Rheingau, dargestellt; es ist ein Phenacetin, in welchem

die an dem Ammoniakrest haftende Essigsäure durch Milchsäure ersetzt ist.

Nach H. Thoms¹⁾ bildet das Lactophenin farblose, schwach bitter schmeckende Krystalle, die sich in 500 Theilen Wassers von 15° und in 55 Theilen siedenden Wassers, sowie in 8,5 Theilen Weingeist von 15° lösen und einen Schmelzpunkt von 117,5—118° haben. In Aether und Petroläther ist der Körper schwer löslich. Das Lactophenin muss auf dem Platinbleche, ohne einen Rückstand zu hinterlassen, verbrennen und von concentrirter Schwefelsäure farblos gelöst werden.

Das Mittel ist ausser von Schmiedeberg und Anderen, besonders von R. v. Jaksch²⁾ geprüft worden. Letzterer hat im Februar dieses Jahres in Prag, wo gerade eine Typhusepidemie herrschte, zahlreiche Beobachtungen mit dem neuen Arzneimittel angestellt und kommt auf Grund seiner Erfolge zu dem Resultate, dass das Lactophenin zur Behandlung des Abdominaltyphus nur empfohlen werden kann. Neben prompter Temperaturerniedrigung wirkt das Mittel ungemein beruhigend auf Typhusranke; die Delirien schwinden, das Sensorium wird frei und die Patienten erfreuen sich ohne Ausnahme eines subjectiven Wohlbefindens, wie bei keiner anderen Behandlungsart des Typhus. Schädliche Wirkungen hat v. Jaksch von dem Mittel nicht gesehen; der Harn zeigt nach Gebrauch desselben Para-amidophenolreaction.

Das Lactophenin geht aus saurer wässriger Lösung in Benzol über und kann durch Letzteres durch wiederholte Ausschüttelungen erhalten werden. Die

1) S. Pharmaceut. Centralhalle 25. 357—58, 1894.

2) Centralblatt für innere Medicin 1894 Nr. 11.

durch Isolirung erhaltene Menge beträgt 67,9 %. Der Verdunstungsrückstand ist krystallinisch und zeigt die Reactionen des Lactophenins.

H. Thoms¹⁾ giebt zum Nachweis des Körpers folgende Mittel an die Hand:

Kocht man 0,1 g Lactophenin mit 1 ccm Salzsäure eine Minute lang, verdünnt die Lösung mit 10 ccm Wasser und filtrirt nach dem Erkalten, so nimmt die Flüssigkeit auf Zusatz von 3 Tropfen Chromsäurelösung eine rubinrothe Färbung an (Ritsert'sche Reaction für Phenacetin). Reibt man 0,3 g fein gepulvertes Lactophenin mit 2 ccm Salpetersäure, so färbt sich das Gemisch gelb. Man verdünnt nach einstündiger Einwirkung mit Wasser und wäscht auf einem Filter den Rückstand aus; beim Erwärmen desselben mit wenig alkoholischer Kalilauge entsteht alsdann eine dunkelgelbrothe Flüssigkeit, aus welcher sich beim Erkalten rothe Krystalle (von Ortho-Nitrophenetidin) vom Schmelzpunkte 110,5° ab scheiden.

0,1 g Lactophenin wird in 10 ccm heissen Wassers gelöst und die Flüssigkeit nach völligem Erkalten filtrirt. Im Filtrat ruft Bromwasser bis zur Gelbfärbung hinzugefügt, eine starke Trübung hervor, die auf Zusatz von viel Wasser wieder schwindet.

Von anderen Reactionen des Lactophenins sind folgende beachtenswerth:

Die durch Kochen mit Salzsäure erhaltene Lösung der Substanz wird auf Zusatz von stark verdünnter Carbonsäurelösung und einer Spur Chlorkalklösung roth;

1) H. Thoms: Zur Kenntniss des Lactophenins. Ber. der Pharmaceut. Gesellschaft. 4. Jahrg. 1894. p. 161—69.

die rothe Färbung der Flüssigkeit geht durch überschüssiges Ammoniak in eine blaue über (Indophenolreaction). Wird Lactophenin mit Salzsäure eine Minute gekocht und die Lösung mit Wasser verdünnt, so wird die erkaltete Flüssigkeit auf Zusatz von Wasserstoff-superoxyd röthlich, durch einige Tropfen Eisenchloridlösung aber weinroth.

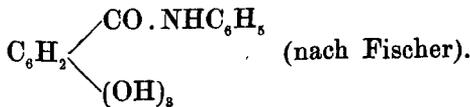
Wird Lactophenin mit concentrirter Salzsäure eine Minute gekocht und die Lösung durch Ammoniak etwas neutralisirt, so tritt auf Zusatz von einigen Tropfen sehr verdünnter Kairinlösung und einer Spur Kaliumnitritlösung in kurzer Zeit Blaufärbung der Flüssigkeit auf (Anilinreaction).

Werden Lactophenin mit Kaliumnitrit zusammengerieben und auf concentrirte Schwefelsäure gestreut, so entsteht eine dunkelviolette Lösung.

Versetzt man eine Schwefelsäurelösung der Substanz mit einer Spur Salpetersäure oder setzt ein Körnchen Salpeter hinzu, so tritt in der Lösung Rothfärbung auf, die in prachtvoller Orangefärbung übergeht.

Die Schwefelsäurelösung giebt auf Zusatz von Galactose bei mässigem Erwärmen blutrothe Färbung.

Gallanol, Gallanilid.



Das Gallanol ist das Anilid der Gallussäure und wird dargestellt, indem man Gallussäure mit einem Ueberschuss von Anilin 1 Stunde lang auf 150° C. erhitzt; das Reactionsproduct wird durch Behandeln mit Wasser,

das mit Salzsäure angesäuert ist, vom überschüssigen freien Anilin befreit und durch Umkrystallisiren aus wässrigem Alkohol gereinigt.

Das Präparat bildet farblose, leicht bitter schmeckende Krystalle, die in kaltem Wasser schwer löslich sind, leicht löslich dagegen in kochendem Wasser, in Alkohol und Aether. Alkalien lösen das Gallanol unter Braunbis Rothfärbung, jedoch ohne es merklich zu zersetzen.

Das Gallanol¹⁾ ist von C a z e n e u v e 1893 zur therapeutischen Verwendung an Stelle des Pyrogallols empfohlen worden. Das Präparat hat vor dem Letzteren den Vorzug, dass es ungiftig ist und, auf die Haut applicirt, nicht reizend wirkt; C a z e n e u v e und R o l l i n bedienen sich mit Erfolg des Mittels bei Psoriasis sowie bei acuten und chronischen Eczemen.

Das Gallanol kann aus der sauren wässrigen Lösung durch Ausschütteln mit Benzol erhalten werden, jedoch nur in verhältnissmässig geringer Menge, die Hauptmasse geht aus der ammoniakalischen Lösung in Amylalkohol über.

Zum Nachweis des Gallanols können folgende Reactionen dienen :

Die wässrige Lösung des Gallanols färbt sich auf Zusatz von Ammoniak roth (noch bei 1:300000); nimmt man statt Ammoniak Natronlauge, so erhält man noch bei 1:240000 Rothfärbung, durch eine Sodalösung bei 1:100000 mehr Braunrothfärbung. Concentrirte Salpetersäure löst mit gelber Farbe (bei 1:60000).

1) Lyon. méd. 1893. p. 507. Ref. E. Merck. Ber. 1894. 54. Revue de thérapéut. 1893. 214. Ref. Pharm. Centralh. 1893. 294.

Die wässrige Lösung wird auf Zusatz von Eisenchloridlösung blauschwarz (bei 1:40000); auf Zusatz von Kaliumnitritlösung entsteht Gelbfärbung, die beim Erhitzen in Orangefärbung übergeht und durch einige Tropfen Ammoniak weinroth wird. Beim Versetzen der wässrigen Lösung mit Baryhydrat entsteht ein grüner Niederschlag, der auf Zusatz von Salzsäure verschwindet (bei 1:5000). Die wässrige oder alkoholische Lösung wird auf Zusatz von Cyankaliumlösung schön rothviolett.

In der wässrigen Gallanollösung giebt Eisenvitriollösung Blaufärbung (bei 1:20000), Phosphormolybdänsäure schöne grüne, durch Zusatz von Ammoniak in tief Blau übergehende Färbung (bei 1:20,000), Chlorkalklösung Braunfärbung, die auf Zusatz von Ammoniak rothviolett wird; Chlorkalklösung ruft in salzsäurehaltiger Lösung der Substanz Violettfärbung hervor.

Werden von einer Lösung von vanadinsaurem Ammon in Wasser einige Tropfen zu einer wässrigen Gallanollösung gesetzt, so entsteht in letzterer schwarzblaue Färbung.

Wird die wässrige Lösung mit Chlorwasser versetzt und erhitzt, so nimmt sie eine mattrothe Farbe an, die durch einige Tropfen Ammoniak grün, durch einen Ueberschuss von Ammoniak rothviolett wird.

Liebermann's Reagens wird auf Gallanolzusatz orange (bei 1:60000).

Löst man die Substanz in Schwefelsäure und versetzt letztere mit einer Spur Ammoniummolybdatlösung, so tritt Blaufärbung auf, die schnell schmutzig grün wird (bei 1:10000).

Symphorole ¹⁾.

Mit diesem Namen werden die Salze der Caffeïnsulfosäure bezeichnet und zwar unterscheidet man:

Symphorol N, caffeïnsulfosaures Natron,
 $C_8H_9N_4O_2 \cdot SO_3Na$,

Symphorol L, caffeïnsulfosaures Lithium,
 $C_8H_9N_4O_2 \cdot SO_3Li$,

Symphorol S, caffeïnsulfosaures Strontium,
 $(C_8H_9N_4O_2 \cdot SO_3)_2 Sr$.

Alle 3 Präparate bilden farblose Krystalle, die ohne Geruch und von stark bitterem Geschmack sind. Das Natriumsalz ist in kaltem Wasser wenig löslich, leicht löslich in heissem; das Lithium- und Strontiumsalz werden von Wasser leicht aufgenommen.

Von den Erwägungen ausgehend, dass die gefässverengernde, blutdrucksteigernde Wirkung des Caffeïns die secretionsanregende Wirkung auf die Nierenepithelien beeinträchtigt, bezw. compensirt, führten Heinz und Liebrecht in das Caffeïn die Sulfogruppe ein, weil erfahrungsgemäss Körper mit intensiver Nervenwirkung letztere als sulfosaure Verbindungen verlieren. Aus diesem Gesichtspunkte wurde die Caffeïnsulfosäure, bezw. das Natriumsalz dargestellt. Die Untersuchung dieses Körpers bestätigte die Erwartungen.

Nach Heinz ²⁾ wirkt das caffeïnsulfosaure Natron kräftig diuretisch, ohne den Blutdruck zu beeinflussen

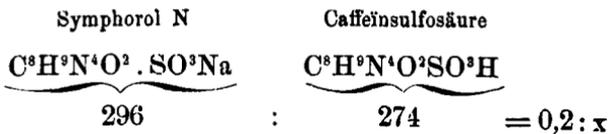
1) Heinz und Liebrecht, Berliner klinische Wochenschr. 1893. 1059.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1893. 1150. Nr. 45.

oder die Herzkraft zu schädigen und wird in Folge dessen bei den verschiedenen Formen von Wassersucht, bei Nierenkrankheiten und bei Fettherz zur Unterstützung der Oertel'schen Kur empfohlen. Das Lithiumsalz wird bei Gicht, das Strontiumsalz bei Nephritis angewandt.

Um das Verhalten der Sympherole gegen Lösungsmittel zu prüfen, wurden dieselben in Wasser gelöst und mit wenig Schwefelsäure angesäuert. Petroläther und Benzol hinterliessen beim Verdunsten minimale Rückstände, welche der Krystallform nach zu urtheilen, regenerirtes Caffeïn darstellten. Die Chloroformausschüttelung sowie die mit der ammoniakalischen Flüssigkeit angestellten Extraktionen lieferten negative Resultate.

Da es nicht ausgeschlossen war, dass das hierbei erhaltene Caffeïn durch Einwirkung der Mineralsäure auf Caffeïnsulfosäure entstanden, wurden, um die Menge der Letzteren zu bestimmen, 0,2 g Natronsalz in 50 ccm Wasser gelöst, mit 10 Tropfen einer 1 : 5 verdünnten Schwefelsäure angesäuert und nacheinander 3 Mal mit Benzol geschüttelt. Die vereinigten Flüssigkeiten lieferten beim Verdunsten im gewogenen Schälchen und nachherigem Trocknen bis zum constanten Gewicht 0,0085 g Rückstand. In der Annahme, dass dieses freies Caffeïn sei, wurde die dieser Quantität entsprechende Caffeïnsulfosäure nach folgenden stöchiometrischen Verhältnissen berechnet.



$$x = 0,1851 \text{ g Caffeïnsulfosäure.}$$

Um die Caffeïnmenge zu berechnen, welche der Caffeïnsulfosäure entspricht, wird folgende Gleichung angesetzt:



und da nach der ersten Gleichung 274 Th. Caffeïnsulfosäure 296 Th. Symphorol N entsprechen, so würden genannte 0,012 g Caffeïnsulfosäure 0,0129 g oder 6,45 % Symphorol gleichkommen, welche durch die Schwefelsäure eine Zersetzung erlitten hatten. Um die in der wässrigen Flüssigkeit hinterbliebene Caffeïnsulfosäure dem Nachweise zugänglich zu machen, wurde die Lösung mit starker Salzsäure einige Zeit erwärmt, worauf beim Schütteln der erkalteten Mischung mit Benzol Caffeïn in reichlichen Mengen nachgewiesen werden konnte. Dieses verschiedene Verhalten des Caffeïns und der Symphorole Lösungsmitteln gegenüber kann ein nicht zu unterschätzendes Mittel an die Hand geben, um beide in den Fällen, wo sie in Flüssigkeiten gemeinsam vorkommen, von einander zu unterscheiden.

Um etwa vorhandenes freies Caffeïn im Untersuchungspräparate nachzuweisen, wurden folgende Versuche angestellt. Erstens wurde fein zerriebenes Symphorol N. mit Benzol geschüttelt. Der hierbei erhaltene Verdunstungsrückstand bestand aus dendritisch verzweigten Krystallisationen, die durch Oxydation mit rauchender Salpetersäure die Gegenwart von Schwefelsäure erkennen liessen.

Aus einer wässrigen Lösung des Symphorol N.

wurden ebensolche Krystallisationen erhalten, während aus der mit Schwefelsture angesäuerten Lösung lange, nadelförmige, dem Caffein ähnliche Krystalle erhalten wurden, die zwar auch nach der Oxydation die Schwefelsäurereaction gaben, aber in bedeutend geringerem Maasse als die gleiche Quantität der aus der wässrigen Lösung erhaltenen Rückstände. Die wässrige Lösung der Symphorole wurde durch Chlorbaryum ebenfalls weisslich getrübt.

Es ist somit auf Grund dieser Versuche nicht ausgeschlossen, dass die Regeneration des Caffeins aus den caffainsulfosauren Salzen nicht allein durch Mineralsäure, sondern auch in geringerem Maasse durch Wasser erfolgt. Der Nachweis der Sulfogruppe bietet im gegebenen Falle wohl die Garantie für Gegenwart der Caffainsulfosäure, doch ist der mikroskopische Befund hier nicht ausser Acht zu lassen.

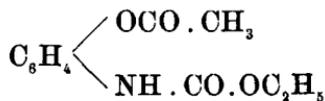
Im Anschluss hieran habe ich das Symphorol nach innerlicher Darreichung von zweimal je 0,75 g Symphorol versucht aus dem Harn zu isoliren. Der Verdunstungsrückstand aus der Benzolausschüttelung lieferte, mit verdünntem Ammoniak zusammengebracht, Rothfärbung. Ueber die chemische Natur dieses Körpers will ich mich vorläufig jeden Urtheils enthalten.

Die Reactionen der caffainsulfosauren Salze stimmen zum Theil mit denen des Caffeins überein. Lässt man caffainsulfosaures Natron mit Chlorwasser in der Wärme vorsichtig verdampfen, so hinterbleibt ein gelbrother Rückstand, welcher mit verdünntem Ammoniak eine prachtvoll purpurviolette Farbe annimmt; ein Ueberschuss von Ammoniak hebt die Reaction wieder auf. (Empfindlichkeit 1 : 120000).

Wird caffeinsulfosaures Natron mit rauchender Salpetersäure erwärmt und vorsichtig verdampft, so erhält man einen rothgelben Rückstand, welcher mit verdünntem Ammoniak rothviolette Färbung giebt. Diese beiden Reactionen treffen auch für das Caffeïn¹⁾ zu.

Silbernitrat ruft in der wässrigen Lösung der Symphorale keinen Niederschlag, sondern nur Opalescenz hervor; ebenso geben Palladiumchlorür, Quecksilberchlorid und Quecksilbercyanid keine Niederschläge wie beim Caffeïn; der letztere Umstand kann neben der verschiedenen Krystallform des Caffeïns und der Symphorole ein weiteres Unterscheidungsmerkmal der genannten Substanzen sein. Conf. p. 81 sub 3.

Neurodin²⁾, Acetyl-p-oxyphenylurethan.



Dieses neue Arzneimittel, das von der chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt, dargestellt wird, ist seiner antineuralgischen Eigenschaften wegen in die Therapie eingeführt worden.

Das Neurodin bildet farblose und geruchlose Krystalle, die sich in kaltem Wasser nur wenig, in siedendem Wasser im Verhältnisse von 1:140 lösen. Der Schmelzpunkt liegt bei 87° C.

1) Dragendorff, G., Ermittlung von Giften, 1888; 197 — 198.

2) E. Merck. Berichte, 1894, p. 68.

Das Präparat hat sich durch die zahlreichen Beobachtungen J. v. Mehring's¹⁾ als zuverlässiges Mittel gegen alle Arten von Neuralgien erwiesen; irgendwelche bedeutendere nachtheilige Nebenwirkungen wurden in keinem Falle gesehen.

Bei der Ausschüttelung des Neurodins aus saurer wässriger Lösung gehen Spuren in Petroläther über, die Hauptmenge findet sich aber im Verdunstungsrückstande des Benzols; derselbe ist krystallinisch und kann an folgenden Eigenschaften erkannt werden:

Froehde's Reagens wird durch Neurodin intensiv violett; nach 15 Minuten bildet sich ein grüngelber Rand, zuletzt ist die Mischung olivengrün (Empfindlichkeitsgrenze bei 1:60000).

Conc. Schwefelsäure, in der selensaures Kali im Verhältniss 1,0:140,0, gelöst ist, wird durch Zusatz von Neurodin gelb gefärbt (bei 1:20000); erhitzt man, so tritt nach einem Uebergange aus Grün tiefe Blaufärbung der Lösung ein, die zuletzt olivengrün wird.

Versetzt man eine Schwefelsäurelösung der Substanz mit einer Spur concentrirter Salpetersäure, so tritt schöne Orangefärbung mit grünen und rothen Streifen auf (äusserste Grenze bei 1:10000).

Die Schwefelsäurelösung erzeugt mit einem Tropfen einer Kaliumnitritlösung grüne und violette Streifen; nach einigen Minuten erfolgt eine braune Mischung (bei 1:12000).

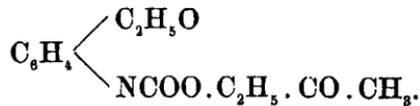
Die Gesamtmenge, die durch Benzol aus saurer Lösung isolirt werden kann, beträgt 93,27 %.

1) Therapeut. Monatshefte, 1893, p. 582.

Die Rückstände aus den Harn- und Blutausschüttelungen geben deutliche Reactionen.

Nach innerlicher Darreichung von 1,0 g Neurodin konnte nach 3 Stunden im Harn durch Froehde's wie Liebermann's Reagens dasselbe nachgewiesen werden.

Thermodin ¹⁾, Acetyl-p-Aethoxyphenylurethan.



Dieses Präparat wird wie das vorige von der chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt, dargestellt. Es bildet geruchlose Krystalle, die in kaltem Wasser fast unlöslich, in heissem Wasser schwer löslich sind; ihr Schmelzpunkt liegt bei 86—88° C.

J. v. Mehring ²⁾ empfiehlt das Mittel als ein sicher wirkendes Antipyreticum, das keinerlei unangenehme Nebenwirkungen hat. Er hat zahlreiche Versuche an Fiebernden angestellt und gefunden, dass die Temperatur, die bei den Kranken auf 39—40° C. gestiegen war, durch Darreichung von 0,5 g Thermodin durchschnittlich um 2,5° C. herabgedrückt wurde. In Dosen von 1,5 g wirkt das Mittel antineuralgisch, jedoch in geringerem Grade als Neurodin.

Das Thermodin wird aus der sauren wässrigen Lösung sowohl vom Petroläther als auch vom Benzol aufgenom-

1) E. Merck. Berichte, 1894, pag. 89.

2) Therapeutische Monatshefte, 1893, pag. 577.

men; es können 92,7 % isolirt werden. Der Verdunstungsrückstand ist krystallinisch und zeigt die Reactionen des Thermodins:

Froehde's Reagens löst die Substanz mit violetter Farbe; nach ca. 10 Minuten bilden sich auf dem Uhrschildchen Farbenringe, und zwar ein äusserer grüner Ring, auf den ein gelber folgt und nach innen von letzterem ein blauer, das Centrum ist violett; in einer späteren Phase der Reaction ist das Centrum gelbbraun und wird von einem violetten Ring umschlossen, den wiederum ein äusserer grüner umgiebt (bei 1:40000).

Die Schwefelsäurelösung des Thermodins wird auf Zusatz einer Spur Salpetersäure orange (bei 1:12000).

Liebermann's Reagens löst mit orangerother Farbe.

Wird die Substanz in concentrirter Salzsäure gelöst, so entsteht in der Lösung auf Zusatz eines Tropfens Salpetersäure ein gelber Niederschlag. Rohrzucker erzeugt in der Schwefelsäurelösung der Substanz rothviolette Färbung.

Analgen¹⁾, o-Aethoxy-ana-Monobenzoylamidochinolin, Benzanalgen.



Mit dem Namen „Analgen“ wurde früher die Acetylverbindung des o-Aethoxy-ana-Amidochinolins bezeichnet; dieselbe wurde aber fallen gelassen und der Name Analgen auf die Benzoylverbindung übertragen.

Die Darstellung des Präparates, das im Jahre 1892 durch Vis und Loebell²⁾ zur therapeutischen Anwen-

1) Pharmac. Jahresbericht, 1892, 488, 489.

2) Deutsche medicin. Wochenschrift. 1892. Nr. 44. p. 1005; Pharm. Zeitung, Berlin, 37, 695. 9./11. 92.

dung gekommen ist, geschieht durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf *o*-Aethoxy-*ana*-Amidochinolin, bezw. auf dessen salzsaures Salz in der Hitze.

Das Analgen, auch „Analgen Dr. Vis“ genannt, bildet weisse, geschmacklose Krystalle vom Schmelzpunkte 208° C. In Wasser ist es fast unlöslich, in heissem Alkohol leicht, in kaltem Alkohol schwer löslich. Die Verbindung ist basischer Natur und bildet mit Säuren Salze.

Nach Vis und Loebell spaltet sich das Analgen theilweise schon im Magen, hauptsächlich aber bei der nachfolgenden Resorption; nach $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde sind die Spaltungsprodukte bereits im Harn nachzuweisen. Das *o*-Aethoxy-*ana*-Amidochinolin ertheilt dem Harn nach Einnahme des Mittels eine rothe Farbe, die beim Versetzen mit Alkalien in Gelb umschlägt. Ein Drittel des *o*-Aethoxy-*ana*-Amidochinolins geht in den Harn über, der Rest wird im Organismus weiter gespalten.

Das Präparat wird auf Grund seiner antineuralgischen Eigenschaften in der Medicin angewandt; unangenehme Nebenwirkungen sind nicht beobachtet worden.

Das Analgen geht aus saurer und ammoniakalischer wässriger Lösung in Chloroform über, wird aber in Spuren auch aus der sauren und ammoniakalischen Benzol-ausschüttelung erhalten. Der Verdunstungsrückstand ist amorph.

Es sei noch auf folgendes interessante Verhalten des Analgens, wie es bei den Ausschüttelungen hervortritt, hingewiesen.

Versetzt man die wässrige Lösung mit verdünnter Schwefelsäure, so färbt sich die Flüssigkeit in Folge einer Verbindung des Analgens mit der Schwefelsäure grün. Dass dieses keine tieferegreifende Zersetzung ist, beweist

der Umstand, dass Chloroform, welches Analgen löst, mit Schwefelsäure geschüttelt an letztere das Analgen mit grüner Farbe abgiebt. Wird darauf zur schwefelsäurehaltigen Flüssigkeit Ammoniak oder kohlenstoffsaures Ammon hinzugefügt, so wird das Analgen weissflockig gefällt und von Chloroform unverändert aufgenommen; von letzterem Lösungsmittel, das ungefärbt ist, wird durch Schütteln mit Schwefelsäure das Analgen an dieses mit grüner Farbe abgegeben.

Die Reactionen des Analgens sind folgende: Concentrirte Schwefelsäure nimmt das Präparat mit gelber Farbe auf; beim Verdünnen mit Wasser scheidet sich ein citronengelber Niederschlag ab.

Die kalt gesättigte Lösung wird durch Eisenchlorid in der Kälte nur gelblich, beim Erwärmen braunroth gefärbt.

Concentrirte Salpetersäure löst mit gelber Farbe, die beim Erhitzen orange wird; nach dem Verdampfen der Flüssigkeit hinterbleibt ein orangerother Rückstand.

Wird Analgen mit Lafon's Reagens erwärmt, so tritt schöne Violettfärbung der Lösung ein, die durch einen Tropfen Wasser in Rothbraun übergeht.

Verdampft man Analgen mit Chlorwasser, so entsteht ein eigelber Rückstand.

Löst man im Reagensglase die Substanz mit Vanadinschwefelsäure, und giebt gleich Wasser hinzu, so tritt schöne Grünfärbung der Lösung ein.

Tabellarische Uebersicht

der nach der Dragendorff'schen Methode untersuchten Arzneimittel.

Aus saurer Flüssigkeit werden isolirt :			
Petroläther.	Benzol.	Chloroform.	
Guajacolbenzoat. Guajacolsalicylat. Guajacolcinnamat (Spuren). Benzonaphthol. β-Naphtholcarbonat(Spuren). Betol. Alphol. Agathin. Salacetol.	Salophen. Pyrodin. Guajacolcinnamat. Lactophenin. β - Naphtholcarbonat. Gallanol. Symphorol N,Li,Sr (nach vorherigem Kochen mit Salzsäure). Neurodin. Analgen (Spuren).	Pyrodin.	
Methylsalol. Ortho-Kresalol. Para-Kresalol. Meta-Kresalol. Benzoparakresol. Malakin. Thermodin. Salicylsäure (Salocoll) Salicylsäure (Tolysal).	Malakin. Thermodin. Salicylsäure (Salocoll). Tolysal + Salicylsäure.	Analgen.	
Aus ammoniakalischer Flüssigkeit werden isolirt :			
Petroläther.	Benzol.	Chloroform.	Amylalkohol.
Phenocoll (Salocoll).	Phenocoll(Salocoll) Tolypyrin (Tolysal) Analgen (Spuren).	Analgen.	Gallanol.

Werfen wir einen Blick auf vorstehende Tabelle, so finden wir,

1. Dass die von mir untersuchten neueren Arzneimittel grösstentheils durch Petroläther und Benzol aus ihren wässrigen, mit Schwefelsäure angesäuerten Lösungen unverändert isolirt werden können; eine Ausnahme machen Salocoll und Tolysal, welche eine Zersetzung in ihre Componenten erleiden;

2. Dass beim Nachweis der Salicylsäure in gerichtlich chemischen Untersuchungen in den Fällen, wo auf Tolysal und Salocoll gefahndet wird, die Gegenwart letztgenannter Körper wahrscheinlich wird;

3. Dass die Symphorole durch die angewandten Ausschüttelungsflüssigkeiten nicht vollständig isolirt werden, nach vorherigem Kochen mit Salzsäure aber in solchen Flüssigkeiten, die Symphorol enthalten, Caffein abgespalten wird, dessen Gegenwart leicht durch die bekannten Reactionen und die charakteristische Krystallform dargethan werden kann.

Berichtigungen:

Seite	13	Zeile	10	von unten	lies	„der“	statt	„eder“
„	27	„	16	„	„	„Einigen“	statt	„Einige“
„	27	„	11	„	„	„dat“	statt	„das“
„	41	„	4	„	„	„Fortschr. d. Med. 1892. Nr. 7“	statt	„— 1890 Nr. 12.“

Thesen.

1. Das Alphol (Salicylsäure - α -Naphthylester) ist ein sehr empfindliches Reagens auf Salpetersäure und salpetrige Säure.
 2. Bei den epileptiformen Anfällen der allgemeinen progressiven Paralyse der Irren ist das Chloralhydrat ein brauchbares Mittel.
 3. Das Neurodin ist kein zuverlässiges Antineuralgicum.
 4. Die besten Resultate bei der Behandlung des Erysipels werden durch absoluten Alkohol erzielt.
 5. Bei der progressiven Paralyse haben Quecksilberkuren auf die Einwirkung des Leidens einen verschlimmernden Einfluss.
 6. Der innerliche Gebrauch von Creolin „Pearson“ leistet in manchen Fällen von chronischen Unterschenkelgeschwüren gute Dienste.
 7. Durch eine fehlerhafte Erziehung der Kinder kann unter gewissen Umständen der Grund zu späterem Irresein gelegt werden.
-