

Zeitschrift: Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft =
Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles = Atti della
Società Elvetica di Scienze Naturali

Herausgeber: Schweizerische Naturforschende Gesellschaft

Band: 136 (1956)

Vereinsnachrichten: Sektion für Pharmazie

Autor: [s.n.]

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 13.04.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

16. Sektion für Pharmazie

Sitzung der Schweizerischen Gesellschaft für Pharmazie

Samstag und Sonntag, 22. und 23. September 1956

Präsident: Prof. Dr. K. MEYER (Basel)

1. H. LEHMANN (Basel). – *Tweens als Lösungsvermittler in der Rezeptur.*

2. I. TSCHUDI-STEINER (Basel). – *Identifizierung einiger Sulfonamide auf fluoreszenz-mikroskopischem Wege.*

3. A. MIRIMANOFF et M. BÉGUIN (Genève). – *Dosage de quelques sulfamidés dans des comprimés.*

Le travail qui fait l'objet de la présente communication a été effectué pour la Commission fédérale de la Pharmacopée.

Le problème à résoudre est le suivant: Appliquer aux comprimés le dosage prévu par le 2^e supplément pour les substances pures. Il s'agit d'un dosage argentométrique.

Les sulfamidés étudiés sont: la sulfadimidine, le sulfathiazol, et le phtalylsulfathiazol.

Le mode opératoire est celui du 2^e supplément, à un détail près. En effet, selon ce supplément, on fait une solution ammoniacale du sulfamidé à doser. Dans le cas de comprimés, à cause de l'excipient, on n'obtient pas une solution limpide, mais une suspension. L'expérience a montré qu'il faut prélever les 25 cc nécessaires au dosage après vigoureuse agitation. Si l'on filtre ou décante, on a des résultats trop faibles et moins constants.

Influence de l'excipient: Seuls l'acide stéarique et ses sels solubles réagissent avec le nitrate d'argent dans les conditions décrites. Il faut donc les éliminer.

Nous avons essayé une première méthode d'*extraction par partage entre deux phases non miscibles*: on dissout le sulfamidé en milieu acide, grâce à sa fonction amine primaire. Cela ne convient donc pas pour le phtalylsulfathiazol. L'acide stéarique préexistant ou libéré de ses sels est extrait à l'éther, qu'on lave à l'eau acidulée. Les fractions aqueuses sont titrées après neutralisation.

Pour les mélanges de substances pures, les résultats sont satisfaisants. L'erreur maximum est de $\pm 0,3\%$. Malheureusement, dans les comprimés, certains excipients favorisent la formation d'émulsions souvent très stables, qui faussent les résultats (Erreurs de -2 à -4%).

Par la suite, nous avons essayé d'éliminer l'anion stéarique par *précipitation par les cations Zn, Mg, Pb, et Ba*. Le Zn et le Mg sont inutilisables, par formation d'hydroxydes en milieu ammoniacal. Avec le Pb, les sulfamidés donnent des sels solubles à des valeurs de pH trop acides pour permettre le dosage au nitrate d'argent. Avec le cation Ba, les sulfamidés ne donnent pas de sels insolubles, et le stéarate précipite. Comme réactif, nous avons choisi le *nitrate de Ba*. L'expérience montre qu'il faut employer un grand excès de ce nitrate pour que la réaction soit complète: 10 g pour 100 ml de solution, ce qui correspond à une solution presque saturée.

Dans le cas de l'acide stéarique seul (c.-à-d. en absence de sulfamidé et d'excipient), et malgré l'excès de nitrate de Ba, l'erreur augmente avec la quantité d'acide présent. Elle passe de la valeur de 0,30% pour 0,01 g d'acide stéarique à la valeur de 1,8% pour 0,10 g de ce même acide. Toutefois, elle est beaucoup plus faible en présence de sulfamidé (+0,1 à +0,4% pour 0,10 g d'acide stéarique et 1 g de sulfadimidine par exemple). Ce phénomène, explicable par un déplacement des équilibres de dissociation des sels, rend la méthode utilisable. La preuve en a été faite en dosant des comprimés préparés au laboratoire et des comprimés de l'industrie. *En conclusion*, nous dirons que la méthode argentométrique du 2^e supplément pour la sulfadimidine, le sulfathiazol et le phtalylsulfathiazol peut être appliquée à des comprimés, à condition d'opérer en présence de nitrate de baryum.

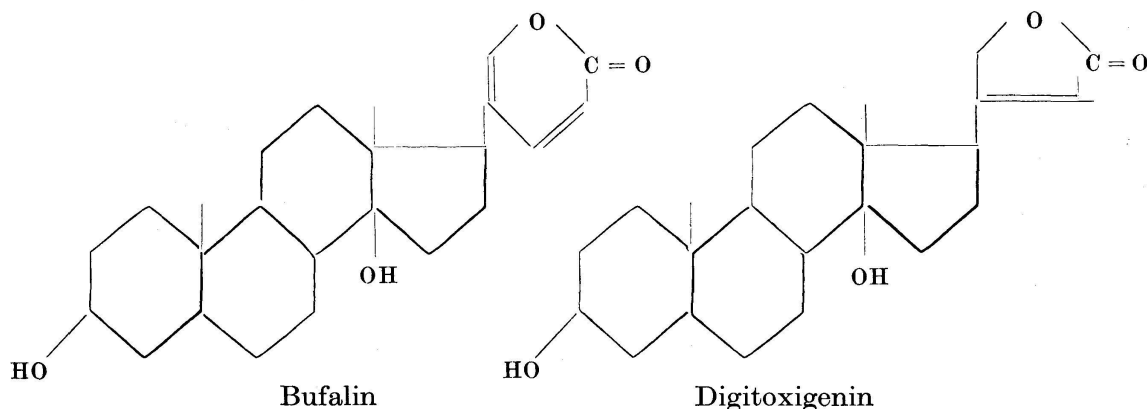
4. K. SCHAUB (Basel). — *Über den Fließtest des Kommentars z. Ph. Helv. V, Suppl. I und II z. Normung des Arabisch-Gummi-Tragant-Schleims für die Emulsio Paraffini liquidi.*

5. H. SPENGLER (Bern). — *Chirurgisches Nahtmaterial und Prüfung von Catgut.*

6. K. MEYER und R. BOLLIGER. — *Isolierung und Identifizierung der Steroide des Giftsekretes der Berberkröte (Bufo mauretanicus L.).*

Die herzaktiven Substanzen im Krötengift, Bufogenine genannt, weisen nicht nur in pharmakologischer Beziehung eine große Ähnlichkeit mit den pflanzlichen Herzgiftsteroiden der Digitalisreihe auf, sondern sind mit diesen auch in bezug auf ihren chemischen Aufbau außerordentlich nahe verwandt. Dies ist schon lange vermutet worden, konnte aber erst vor wenigen Jahren¹ durch Abbauprobe an einer Reihe von Bufogeninen, die aus der chinesischen Krötengiftdroge Ch'an Su in größerer Menge isoliert worden waren, exakt bewiesen werden: die Bufogenine unterscheiden sich von den Aglykonen der Digitalisreihe

nur dadurch, daß die Steroidseitenkette, der Lactonring, um 1 C-Atom erweitert ist, wie aus der Gegenüberstellung der Strukturformeln des Paares Bufalin: Digitoxigenin deutlich ersichtlich ist:



Aus dem Vergleich der pharmakologischen Wirkungen solcher Paare ergibt sich, daß der sechsgliedrige Lactonring, der auch das charakteristische Merkmal der pflanzlichen Aglykone des sogenannten Scillatyps darstellt, die Toxizität um ein Vielfaches erhöht.

Im Bestreben, weitere solche Bufogenine aufzufinden und neue, u. U. ergiebigere Quellen für verschiedene in ihrer Konstitution noch nicht aufgeklärte herzwirksame Krötengifte zu eruieren, haben wir uns der Untersuchung des Giftsekretes der Berberkröte *B. mauretanicus*, die noch nicht eingehend untersucht worden war, zugewandt.

Da uns nur wenig Rohgift zur Verfügung stand, haben wir zunächst versucht, mit Hilfe der Papierchromatographie Einblick in die Zusammensetzung dieses Materials zu gewinnen. Wir fanden hierfür die beiden folgenden Systeme, die Modifikationen der von *Zaffaroni* und Mitarbeitern² benützten Methode zur Analyse von Nebennierenrindenhormonen darstellen, als geeignet:

1. Ruhende Phase: Propylenglykol-Wasser 4:1
 Mobile Phase: Benzol-Chloroform 1:1
2. Ruhende Phase: Formamid
 Mobile Phase: Benzol-Chloroform 6:4

Für die Sichtbarmachung der gewanderten Substanzen wurden die Papierstreifen mit einer 20%igen Antimontrichloridlösung (Chloroform) besprüht und hierauf im Trockenkasten auf 80–90° erhitzt. Mobile wie ruhende Phase müssen aber vorher durch Verdampfen im Vakuum-trockenschrank völlig entfernt werden. Die so erzielten Flecken sind größtenteils verschieden gefärbt und zeigen außerdem im ultravioletten Licht noch zusätzliche Fluoreszenzfarben, was neben den R_F -Werten noch weitere Kriterien zur genauen Identifizierung der Bufogenine schafft.

¹ *K. Meyer*, *Helv.*, 32, 1993 (1949) und frühere Mitt.

² *A. Zaffaroni*, *R. B. Burton* und *E. H. Keutmann*, *Science* 111, 6 (1950); *iidem* *J. biol. Chemistry* 188, 763 (1951).

Mit Hilfe des geschilderten Verfahrens ließen sich im Giftsekret der Berberkröte die folgenden 5 Bufogenine nachweisen: Resibufogenin, Bufalin, Marinobufagin, Bufotalinin und Hellebrigenin. Diese Befunde ließen sich noch durch die präparative Aufarbeitung einer größeren Giftmenge in allen Punkten bestätigen, wobei sich auch der folgende ungefähre prozentuale Gehalt der einzelnen Bufogenine (bezogen auf das rohe, trockene Parotissekret) ermitteln ließ: Resibufogenin 11%, Bufalin 2%, Marinobufagin 0,3%, Bufotalinin 0,1% und Hellebrigenin 0,1%

Die ausführliche Arbeit erscheint in den *Helvetica Chimica Acta*.

7. A. KATZ (Basel). — *Über die Drehungsbeiträge einiger funktioneller Gruppen in herzwirksamen Glykosiden und Aglykonen sowie Bemerkungen zur Klyne'schen Glykosidregel.*

8. H. KLÄUI (Basel). — *Kunststoffe als Tablettenüberzüge.*

9. K. MÜNDEL, MARIANNE HERZOG und W. FÜLLER (Basel). — *Vaselin-Paraffinöl-Mischungen als Augensalben Grundlagen.*

Wegen der großen Empfindlichkeit der Augenschleimhäute können die modernen Salbenbasen mit Schleimstoffen, Kunststoffen und oberflächenaktiven O/W-Emulgatoren bis jetzt noch nicht zu den in praxi unbedenklich anwendbaren Augensalben Grundlagen gezählt werden. Ziemlich weiche Mischungen aus Vaseline und flüssigem Paraffin gehören trotz aller Fortschritte auf dem Salbengebiet immer noch zu den bewährten ophthalmologischen Grundlagen. Normen für die «Konsistenz» oder, genauer ausgedrückt, für die rheologischen Eigenschaften solcher Vaseline-Paraffinöl-Mischungen bestehen keine. Aus der praktischen Erfahrung heraus wurden in einer Reihe von Versuchen folgende Normen abgegrenzt:

Tropfpunkt nach Ubbelohde: $38^{\circ} \pm 1^{\circ}$

Penetrationswerte im USP-Penetrometer bei
20° mit einem 50-g-Kegel anstelle des
150-g-Kegels 180–200 Zehntels-mm

Quasiviskositätswerte η_0 bei 20°, bestimmt im
Brookfield-Viscometer HAF, mit dem
Helipath-Stand unter Verwendung der
Spindel TD bei 2 rpm: $40-80 \cdot 10^4 \text{cP}$.

Jede Vaselinelieferung, die für Augensalben verwendet werden soll, ist in einem Reihenversuch mit abgestuften Zusätzen von Paraffinum subliquidum oder perliquidum darauf zu prüfen, welches Mischungsverhältnis eine Grundlage mit den oben erwähnten genormten Eigenschaften ergibt.

10. E. KÜHNI, A. LINDER und K. STEIGER (Zürich). — *Untersuchungen über die Zerfallbarkeitsprüfungen von Tabletten.*

11. L. ANKER und M. VUILLEUMIER (Bern). — *Prüfung und Wertbestimmung der in die schweizerische Pharmakopöe aufgenommenen Tetracycline.*

12. H. FLÜCK und W. HOFMANN (Zürich). — *Über den Einfluß der Lagerung und des Packmaterials auf Folium Menthae.*

Bei der Lagerung bieten unter den verschiedenen Arzneimitteln die Drogen neben gewissen galenischen Präparaten am meisten Angriffspunkte für einen Abbau der darin enthaltenen Wirkstoffe. Dies ergibt sich daraus, daß die trockenen Drogen infolge ihrer sehr komplizierten Struktur, infolge ihres Gehaltes an Fermenten und infolge eines relativ hohen Wassergehaltes schon in sich die Möglichkeit des Abbaues der Wirkstoffe schließen. Überdies sind sie wiederum wegen ihrer Struktur den Umweltseinflüssen, vor allem dem Luftsauerstoff, aber auch der Luftfeuchtigkeit leichter zugänglich. Während der Lagerung werden die Umweltseinflüsse zunächst durch die Zellstruktur und besonders durch das Packmaterial, in dem die Drogen gelagert werden, gedämpft.

Wir haben versucht, am Pfefferminzblatt den Einfluß der verschiedenen Umweltfaktoren und der verschiedenen Packmaterialien während einer einjährigen Lagerung zu untersuchen.

Das Ausmaß der *Angreifbarkeit* der Wirkstoffe ist z. T. bedingt durch deren anatomische Lokalisation in der Droge. Bei Folium Menthae sitzt das ätherische Öl in den auf den Epidermen stehenden Labiatendrüsenhaaren. Der Raum, in dem sich das Öl findet, ist nach außen durch eine lipophile Cuticula und nach innen durch eine schmale Front von zellulosischen Membranen begrenzt. An sich ist der Ölräum wasserarm und enthält, soweit unsere heutigen Kenntnisse dies zu beurteilen erlauben, sehr wenig Fermente. Das Öl ist wie alle ätherischen Öle empfindlich gegen Strahlung (Verharzung), Temperatur (Verdunstung und Verharzung), Sauerstoff (Oxydation) und Wasser (Spaltung der Ester). Von den genannten Abbaufaktoren vermag der Sauerstoff durch die intakte Cuticula nur schwer einzudringen, hat jedoch von der Zelluloseseite eine Zutrittsmöglichkeit. Für das Licht sind die Absorptionsverhältnisse der Cuticula noch wenig bekannt. Die Absorption bei den Öldrüsen von Mentha kann aber nicht sehr hoch sein, da die Cuticula nur ca. $0,5 \mu$ dick ist. Wir wissen immerhin, daß Epidermen mit dicker Cuticula bis 75% des sichtbaren Lichtes zu absorbieren vermögen. Die starke Lichtabsorption und -diffusion im Innern des Blattes ist für die Beeinflussung des peripher gelegenen Öles praktisch bedeutungslos. Wasser vermag durch die zellulosische Seite in beschränktem Ausmaß in den Ölräum einzudringen, doch sind niemals größere Wassermengen

in Drüsenhaaren von trockenen Drogen gefunden worden. Die Temperatur dringt ziemlich unbehindert durch die Cuticula ein, und die Cuticula erlaubt wegen ihrer Lipophilie ein leichtes Verdunsten des ätherischen Öles. Unsere Versuche ergeben die folgenden Resultate:

a) *Strahlung*. Nach Lagerung unter selektiven Filtern ergaben sich die folgenden Verluste gegenüber dem ursprünglichen Ölgehalt: rot 600 $m\mu$ 33% (9 Monate), grün 500–600 $m\mu$ 31,5% (9 Monate), blaugrün 490–540 $m\mu$ 50% (9 Monate), blau 430–485 $m\mu$ 58,8% (8 Monate), UV 315–400 $m\mu$ 58% (6 Monate).

Die Resultate zeigen eindeutig, daß der Ölverlust mit abnehmender Wellenlänge stark ansteigt.

b) *Luftfeuchtigkeit*. Die verschiedenen Feuchtigkeitsgehalte wurden mit Schwefelsäure-Wasser-Mischungen hergestellt und ergaben folgende Resultate: 10% rel. Feuchtigkeit 9%, 33% rel. Feuchtigkeit 9%, 60% rel. Feuchtigkeit 27,2%, 100% rel. Feuchtigkeit 86,3%.

Es zeigt sich, daß bis zu einem Wassergehalt von etwa 50% der feuchtigkeitsbedingte Abbau nicht stark in Rechnung fällt, daß aber bei hohen Feuchtigkeitsgehalten der Verlust sehr rasch eintritt.

Die Drogen wurden durch vorheriges Besprengen mit Phenylmercuriborat vor Pilzbefall geschützt.

c) Bei der Lagerung bei verschiedenen *Temperaturen* betragen die Verluste im Kühlschrank ungefähr gleich viel wie bei Zimmertemperatur, was auch zum Teil auf die feuchte Atmosphäre im Kühlschrank zurückzuführen ist. Bei 35° treten bereits starke Verluste auf. Wir möchten ferner noch auf die großen Verluste im Plastikbeutel hinweisen, worauf wir im nächsten Abschnitt zu sprechen kommen werden.

Der *Einfluß der Packmaterialien* wurde bei Zimmertemperatur in einem hellen Raum untersucht. Die über 11 bzw. 12 Monate sich erstreckende Lagerung zeigte zunächst einen relativ guten Erhaltungsgrad in verschiedenen Papiersäcken (Verluste zwischen 16 und 20%), ferner in grünen Cellophanbeuteln. Farblose Cellophanbeutel ergaben höhere Verluste (ca. 25%). In ähnlicher Größenordnung waren die Verluste in braunen Schraubdeckel- und Glasstöpselgläsern. Weitaus am schlechtesten war der Erhaltungsgrad in Beuteln aus Polyäthylenfolie und erreichte hier Verluste bis 43%. Wir führen diesen letzten Verlust auf die hohe Lipophilie der Plastikmaterialien zurück und konnten in der Tat etwa zwei Fünftel des vermißten Öles aus dem Plastikbeutel durch Destillation zurückgewinnen.

Die *Brechungsindices*, die Haftfestigkeit und Geruch und Geschmack der isolierten Öle waren nach der Lagerung nur sehr wenig verändert. Eine einzige Ausnahme in bezug auf den Geruch und den Geschmack machten die bei 100% relativer Feuchtigkeit gelagerten Drogen, deren Öle einen unangenehmen und muffigen Geruch und Geschmack aufweisen.

13. H. FLÜCK, A. HEGGLIN und R. SCHIB (Zürich). — *Tagesperiodizität des Gehaltes an Alkaloiden und an ätherischem Öl.*

Der jeweilige Gehalt an Wirkstoffen in Arzneipflanzen ist das Resultat aus dem Aufbau und Abbau (bzw. Verlust) dieser Stoffe in den vorangegangenen Zeiträumen. Es ist daher anzunehmen, daß dieser Gehalt sowohl innerhalb eines Tages als auch während der ontogenetischen Entwicklung der Pflanze von wechselnder Größenordnung sein wird. Die Untersuchungen bezwecken, dieses Problem an zwei Gruppen von Arzneipflanzen zu klären.

Die täglichen Schwankungen im Wirkstoffgehalt sind von doppelter Bedeutung, zunächst für die Gewinnung von hochwertigen Drogen und damit auch für die Klärung der physiologischen Rolle der Wirkstoffe. Es liegen bereits eine Anzahl Untersuchungen über Pflanzen mit verschiedenartigen Wirkstoffen vor, die aber zu teilweise widersprechenden Resultaten geführt haben. Diese Widersprüche können im Verhalten von einzelnen Spezies selbst begründet sein, haben jedoch oft ihre Ursache in einer ungenügenden Methodik.

Neben Unsicherheiten in der Bestimmungsmethode selbst sind es vor allem die Bezugsgrößen, die für die Resultate von grundlegender Bedeutung sind. Der Drogenanbauer wird das Trockengewicht als Bezugsgröße wählen, da er sich nur für den Marktwert der Droge interessiert. Das Trockengewicht schwankt indessen im Verlaufe eines Tages in erheblichem Ausmaß infolge Aufbaus und Abtransports der Assimilate und kann die Werte der absolut vorhandenen Mengen der Wirkstoffe umkehren. Das Frischgewicht eignet sich für die Untersuchung von Tagesschwankungen schlecht wegen des anhaftenden Taus oder allfälliger Regenfälle. Zudem unterliegt es ebenfalls Schwankungen. Die wohl stabilste Größe innerhalb eines 24-Stunden-Zyklus stellt der Gehalt an Rohfaser dar, den wir auch als wesentliche Bezugsgröße gewählt haben. Ebenfalls brauchbar können der Asche- oder Kalziumgehalt sein, wenn auch hier der Anteil an Fremdasche schwer zu ermitteln ist.

Die Proben müssen so entnommen werden, daß ontogenetische Unterschiede vermieden werden, d. h. es müssen z. B. Blätter gleicher Insertionshöhe oder Pflanzen gleichen Alters verwendet werden. Die Proben müssen so oft entnommen werden, daß genügende Fixpunkte für die Aufstellung einer Kurve erhalten werden. Wir haben in der Regel in vierstündigen Intervallen die Proben entnommen.

Für Alkaloidpflanzen haben wir mit Hemberg *Datura stramonium* und mit Hegglin *Datura innoxia* in Untersuchung gezogen und folgende Resultate erhalten:

Bei *Datura stramonium* tritt das Maximum des Alkaloidgehaltes der Blätter in den frühen Morgenstunden ein, und es erreicht sein Minimum zur Nachtzeit. Dieses Verhalten ergibt sich sowohl bei Zugrundelegung der Rohfaser als auch des Trockengewichtes als Bezugsgröße. Die Wurzeln zeigen im wesentlichen eine kleinere Schwankung, jedoch ein reziprokes Verhalten der Maxima und Minima, indem hier die Maxima

am späten Nachmittag auftreten. Für die Blätter wurden noch der Gesamt-N, der Eiweiß-N, der lösliche N, der Amino-N und der Ammoniak-N untersucht, um eventuelle Beziehungen der Gehalte der einzelnen Stickstoff-Fractionen zu den Alkaloidgehalten aufzuklären. Es konnten keine solchen gesicherten Beziehungen gefunden werden.

In *Datura innoxia* trat in den Blättern in drei vollständigen Tageszyklen das Maximum ebenfalls am frühen Morgen und das Minimum abends oder zur Nachtzeit auf. Die Alkaloidgehalte der Wurzeln waren nur bei einem Tageszyklus klar reziprok zu den Gehalten der Blätter, während in den beiden andern Zyklen das Verhältnis einmal gleichmäßig und einmal praktisch indifferent gefunden wurde. Die Alkaloidgehalte der Stengel liegen in der Regel zwischen den Gehalten der Blätter und jenen der Wurzeln; doch können über eventuelle Wanderungen der Alkaloide aus diesen Untersuchungen noch keine definitiven Schlüsse gezogen werden.

Der Skopolaminanteil im Gesamtalkaloidkomplex ist ebenfalls signifikanten Schwankungen innerhalb eines 24-Stunden-Zyklus unterworfen, und zwar in dem Sinne, daß mit zunehmendem Gesamtalkaloidgehalt auch der prozentuale Skopolaminanteil zunimmt.

Bei den ätherischen Ölen, die Fräulein *Schib* untersucht hat, spielen die Lokalisation der Ölbehälter und die Flüchtigkeit der einzelnen Öle eine sehr erhebliche Rolle in der Bilanzbildung von Aufbau und Verlust. In vier Untersuchungsreihen an *Salvia officinalis*, bei denen in drei Reihen das ganze Material jeweils vom gleichen Stock stammte und in einer vierten Reihe eine große Zahl Keimpflanzen untersucht wurden, konnten klare und signifikante Tagesschwankungen nachgewiesen werden. Die Maxima traten jeweils zwischen 12 und 15 Uhr und die Minima zwischen 23 Uhr und den frühen Morgenstunden auf. Die Unterschiede zwischen Maximum und Minimum betragen 34 bis 45%, im Durchschnitt 39%. Die Gehaltsmaxima fallen einigermaßen mit den Temperaturmaxima des Tages zusammen. Bei *Pinus silvestris*, von dem ebenfalls vier Tageszyklen mit vierstündigen Intervallen untersucht wurden, sind die gefundenen Schwankungen so klein, daß wir sie nicht als gesichert bezeichnen möchten, auch wenn dies nach der statistischen Auswertung erlaubt wäre. Immerhin bemerken wir, daß auch hier die Maxima am frühen Nachmittag aufgetreten sind. Der Grund, warum bei *Pinus* praktisch keine Unterschiede und bei *Salvia* große Unterschiede gefunden worden sind, dürfte wenigstens teilweise in der Lokalisation der Wirkstoffbehälter zu suchen sein. Die Schwankungen für beide Ätherisch-Öl-Pflanzen verlaufen gleichsinnig bei Zugrundelegung der Rohfaser des Frischgewichtes und des Trockengewichtes, wenn auch natürlich das Ausmaß der Schwankungen bei den einzelnen Bezugsgrößen ein verschiedenartiges ist.

14. W. BEUTTNER und K. STEIGER (Zürich). — *Über die Beeinflussung pharmazeutischer Produkte bei der Trocknung in einem kleindimensionierten Zerstäubungstrockner.*

15. H. MÜHLEMANN (Bern). – *Die Abgabe von Arzneistoffen aus verschiedenen Suppositoriengrundmassen.*

16. F. LÜDY-TENGER (Burgdorf) und **L. ROSENTHALER** (Bern). – *Kaliumfällungsmittel als Alkaloidreagentien.*

Die Untersuchung, über die hier berichtet wird, bezweckte in erster Linie weiteres Material zu beschaffen über die Analogie zwischen *Kalium-* und *Alkaloid-Fällungsmitteln*, auf welche der eine von uns (L.R.) bereits 1923 hingewiesen hat. Dabei war zu erwarten, daß sich unter den neuen Alkaloidfällungen sicher auch solche befanden, die sich zur *mikrochemischen Identifizierung von Alkaloiden* heranziehen lassen. Schließlich sollte noch versucht werden, ob die eine oder andere der neuen Alkaloidverbindungen so schwer löslich ist, daß sich darauf eine Alkaloidbestimmung begründen läßt. Zu diesem Zweck war es nötig, die Empfindlichkeit der neuen Reaktionen zu bestimmen.

Als Reagentien kamen zur Anwendung:

1. Natrium-Uranyl-chromat
2. Natrium-Calcium-ferrocyanid
3. Dipikrylamin-Natrium
4. Perchlorsäure
5. Silber-Natrium-Kobalt-nitrit
6. 2,4-Dinitronaphthol-7-sulfosäure (Flaviansäure)
7. Tetraphenylbornatrium (Kalignost)
8. 2,4-Dinitro-1,6-dinitrosobenzol (Furoxan)
9. 2-Naphthylamin-6,8-disulfosäure

Zur Untersuchung zogen wir 37 der bekanntesten Pflanzenalkaloide sowie einige synthetische Basen, nämlich Antistin, Bradosol, Dromoran, Gantrisin, Parpanit, Priscol, Prostigmin (Hydrobromid und Methylsulfonat) und Regitin heran¹, alle in 1%igen Lösungen.

45 dieser Basen (= 405 Reaktionen) ergaben 193 deutliche Fällungen (= 47,65%), davon 54 Kristallbildungen (= 27,9% der Fällungen). Wir werden die Einzelheiten in übersichtlicher Form veröffentlichen. Werden die basischen Stoffe nach «Verwandtschaften» geordnet, dann ergibt sich eine interessante Tabelle, welche den Gedanken nahe legt, es könnten offensichtlich Beziehungen bestehen zwischen der Struktur der basischen Stoffe und ihrer Neigung, Fällungen zu bilden:

Reagens Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Gruppe 1									
Brucinum	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Strychninum	+	+	+	+	+	+	+	+	—

¹ Den Firmen Ciba AG, Geigy AG und Hoffmann-La Roche AG, alle in Basel, welche unsere Versuche durch Überlassen von Reinsubstanzmustern unterstützten, sei auch an dieser Stelle bestens gedankt.

Gruppe 2

Atropinum	—	—	+	—	—	—	+	—	—
Homatropinum	—	—	+	—	—	—	—	—	—
Hyoscyaminum	—	—	+	—	—	—	—	—	—
Scopolaminum	—	—	+	—	—	—	+	—	—

Gruppe 3

Apomorphinum	—	—	+	—	+	—	+	—	+
Codeinum	—	—	+	—	—	—	—	—	—
Morphinum	—	+	+	—	—	—	—	—	—
Narcotinum	+	+	+	—	—	+	—	—	—
Papaverinum	—	—	+	+	+	+	+	+	+

Gruppe 4

Berberinum	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hydrastininum	—	—	+	—	—	+	—	—	—
Hydrastinum	+	+	+	—	—	+	—	+	+

Gruppe 5

Chinidinum	—	—	+	—	+	+	+	+	+
Chininum	+	+	+	—	+	+	+	+	+
Cinchonidinum	—	—	+	—	+	+	+	+	+
Cinchoninum	—	—	+	—	+	+	+	+	+

Gruppe 6

Coffeinum	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Theobrominum	—	—	—	—	—	—	+	+	—
Theophyllinum	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Gruppe 7

Physostigminum	—	—	+	—	—	—	+	—	—
Pilocarpinum	—	—	+	—	+	—	+	—	—

Gruppe 8

Antistinum	+	—	+	+	+	+	+	+	+
Priscolum	—	—	+	—	+	+	+	—	—
Regitinum	+	—	+	+	+	+	+	+	+

Zu mikrochemischen Identifizierungen könnten folgende Fällungen geeignet sein:

Reagens Nr. Basische Stoffe

- 1 Berberin, Brucin, Strychnin
- 2 Berberin, Morphin, Narcotin, Spartein, Strychnin
- 3 —
- 4 Berberin, Brucin, Cocain, Papaverin, Strychnin, Tropacocain
- 5 Berberin, Brucin, Papaverin, Strychnin; Antistin, Regitin
- 6 Berberin, Brucin, Cinchonin, Hydrastinin, Nicotin, Strychnin, Tropacocain; Antistin
- 7 Arecolin, Colchicin, Nicotin; Prostigmin
- 8 Berberin, Strychnin, Tropacocain; Gantrisin
- 9 Berberin, Brucin; Antistin, Bradosol

Zu quantitativen Bestimmungen ist Kalignost bereits von *J. Dürst* und *O. Acklin* herangezogen worden. Die andern, von uns benützten Alkaloidfällungsmittel eignen sich für quantitative Bestimmungen nicht. Was die Analogie der *Kalium-* und *Alkaloid-*Fällungsmittel betrifft, so hat auch diese Untersuchung ergeben, daß die Kalium fällenden Reagentien mit vielen basischen Stoffen Fällungen geben, wenn auch mit sehr verschiedener Empfindlichkeit.

Es verdient noch hervorgehoben zu werden, daß im Gegensatz dazu typische *Natrium-*Reagentien, wie Uranylacetat oder Dioxyweinsäure, gegen unsere basischen Stoffe völlig negativ sich verhielten, mit einer einzigen Ausnahme, dem Berberin, welches offensichtlich große Neigungen zu kristallinen Fällungen zeigt.

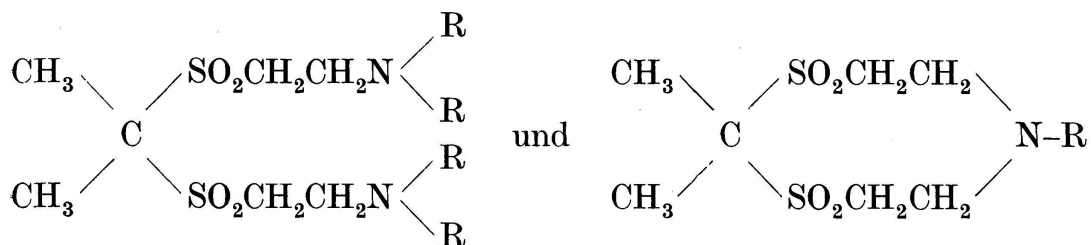
Zusammenfassung: Es wurden 37 Pflanzenalkaloide und 8 synthetische Basen mit 9 der bekanntesten Kalium-Fällungsmittel geprüft. Es wurde festgestellt, daß von diesen ca. 400 Reaktionen in 193 Fällen (47,7%) sich Fällungen ergaben, worunter 28% kristalline. Unter diesen Kristallbildungen sind einige geeignet, um als *zusätzliches, mikrochemisches Hilfsmittel* zu dienen bei der Identifikation dieser basischen Stoffe. Zu quantitativen Bestimmungen eignet sich nur Kalignost, über das bereits eine Arbeit vorliegt.

Im Gegensatz zu diesen Fällungen mit *Kalium-*Fällungsmitteln zeigte sich, daß *Natrium-*Reagentien (Uranylacetat oder Dioxyweinsäure) *keine Fällungen geben*, mit einziger Ausnahme von Berberinsulfat mit Uranylacetat.

17. J. BÜCHI, M. PROST, TH. KUHN, J. TRACHSEL und H. FÜEG. —
Arzneimittelsynthetische Studien an Sulfonen und Disulfonen.

Einleitend wird ein Überblick über die Forschungsrichtungen in der Arzneimittelsynthese gegeben, um darauf hinzuweisen, wie an Stelle der zweckgerichteten Forschung mit ihrer wahllosen Synthese zahlreicher neuer chemischer Verbindungen die Grundlagenforschung treten muß, welche sich mit den Beziehungen zwischen der chemischen Struktur, den physikalisch-chemischen Eigenschaften und der Wirkung befaßt. Als wichtige Arbeitshypothese hat sich die Auffassung über die Wirkstoffrezeptorbindung erwiesen, welche bestimmte Anforderungen an den Bau und die Reaktionsfähigkeit der Wirkstoffmoleküle ableiten läßt. Diese grundlegenden Ansichten waren der Ausgangspunkt zu den arzneimittelsynthetischen Studien der Autoren, welche sich zur Aufgabe stellten, den Einfluß des Ersatzes der Carbonylgruppe bei verschiedenen Analgetica durch die Sulfongruppe zu untersuchen. Die Sulfon-Derivate der Dolantine und Ketobemidone erwiesen sich als wirksam (M. Prost), desgleichen ihre N-Tosyl-Derivate. Damit war der Beweis erbracht, daß auch nichtbasische Verbindungen eine analgetische Wirkung ausüben vermögen. Die Herstellung und die Untersuchung einiger 4-Alkoxybenzolsulfonsäure-piperidide führten zum gleichen Resultat (Th. Kuhn). Die Eliminierung des basischen Alkylrestes im Amidon hatte den Verlust

der Wirkung zur Folge (J. Trachsel). Bei den Disulfonen der Sulfonalreihe lassen sich die Alkylreste nur unter Wirkungsverlust durch aromatische Funktionen ersetzen (J. Büchi). Die Einführung basischer Reste in die Sulfonale führte zu den Stoffklassen



Di-(dialkylamino)-sulfonale

Cyclische Amino-sulfonale

Lediglich die Piperidinoverbindung übt eine geringe analgetische Wirkung aus. Hypnotische und spasmolytische Effekte fehlen völlig (H. Füeg). Diese Untersuchungen zeigen, daß nur die systematische Überprüfung des Einflusses der einzelnen reaktiven Funktionen Anhaltspunkte über die Zusammenhänge zwischen der chemischen Struktur und der Wirkung ergeben kann.

18. J. BÜCHI und S. RÖSLI (Zürich). – *Zur Reinheitsprüfung und Gehaltsbestimmung der Antihistaminika.*

Eine kurze Einleitung führte über die neueren Erkenntnisse der Physiologie und Pathologie des Histamins zu den Antihistaminika, deren Konstitution, Wirkung, Nebenwirkungen (Antiparkinsonmittel, Neuroplegika) und Wirkungsmechanismus.

Der Darlegung des Chemismus der Stoffe wurden die in die engere Wahl zur Aufnahme in die Ph. H. VI vorgeschlagenen Substanzen zugrunde gelegt: Diphenhydraminhydrochlorid (Benadryl), Antazolinhydrochlorid (Antistin), Tripelennaminhydrochlorid (Pyribenzamin), Mepyraminmaleat (Neo-Antergan), Promethazinhydrochlorid (Phenergan), Chlorpromazinhydrochlorid (Largactil).

Die *Sinnenprüfungen* wurden kurz dargelegt. Die *chemische Identifizierung und Differenzierung* der Substanzen hat, infolge Mangels an spezifischen chemisch funktionellen Gruppen durch eine geeignete Kombination von zwei bis drei weniger spezifischen Reaktionen zu geschehen. Es wurde darauf hingewiesen, daß und weshalb *Mikroreaktionen* für Pharmakopöe-Zwecke ungeeignet sind, was sowohl für die Identifizierung, ganz besonders aber für die Reinheitsprüfungen gilt, bei denen die Mikroreaktionen den semiquantitativen Charakter der offizinellen Reinheitskriterien nicht erreichen.

Durch eine günstige Kombination von *Reinheitsprüfungen* kann der Zustand der Präparate ohne weiteres beurteilt und deren Qualität normiert werden. Hierzu gehören nebst den Sinnenprüfungen der Schmelzpunkt, die klare und farblose Löslichkeit in Wasser, die Normierung des pH wässriger Lösungen, die chemischen Reinheitsprü-

fungen, der Verbrennungsrückstand, die anhaftende Feuchtigkeit und der Gehalt.

Als *neue Reinheitskriterien* wurden die Liebessche Jodoformprobe, die Beilstein-Reaktion auf organisch gebundenes Halogen, die Prüfung auf Abwesenheit von Sulfid und mit konzentrierter Salpetersäure reagierenden Substanzen besprochen.

Von den vielen Möglichkeiten der *Gehaltsbestimmung* wurde auf die wasserfreie Titration mit Perchlorsäure in Eisessig mit Bezug auf theoretische Grundlagen wie praktische Durchführung eingegangen. Die Autoren sind zur Auffassung gelangt, daß es sich dabei um ein Verfahren handelt, das wegen seiner Zweckmäßigkeit, Zuverlässigkeit und Ökonomie als Standardmethode in die neue Pharmakopöe Eingang finden sollte.

19. A. STOLL, E. SEEBECK und D. STAUFFACHER (Basel). — *Neuere Untersuchungen über Baldrian.*

Aus den frischen Rhizomen und Wurzeln von *Valeriana officinalis* konnten unter Verwendung modernster Trennungsvorgänge verschiedene neue und zum Teil noch unbekanntes Substanzen isoliert werden.

Säuren: Aus der Fraktion der Säuren sind *Hesperitinsäure* (3-Hydroxy-4-methoxy-zimtsäure) und *Behensäure* erstmals isoliert worden. Ferner konnten noch zwei neue und unbekanntes Säuren gewonnen werden, die mit Valerensäure und Acetyl-valerenolsäure bezeichnet wurden.

Valerensäure vom Smp. 140–142° und $[\alpha]_D^{20} = -120^\circ$ (in Alkohol) ist eine α,β -ungesättigte Säure von der Bruttoformel $C_{15}H_{22}O_2$.

Acetyl-valerenolsäure, deren Methylester bei 0,05 Torr zwischen 118 und 121° destilliert, wird bei der alkalischen Hydrolyse in ein Mol Essigsäure und ein Mol Valerenolsäure gespalten. Valerenolsäure vom Smp. 171–172° und $[\alpha]_D^{20} = -93,8^\circ$ (in Alkohol) ist eine α,β -ungesättigte Säure von der Bruttoformel $C_{15}H_{22}O_2$.

Von den vier Säuren zeigt nur die Valerensäure eine eindeutige spasmolytische Wirkung auf den isolierten Kaninchendünndarm, die der des Papaverins ähnlich ist, dieses in seiner Wirkung aber um das Dreifache übertrifft. Sie besitzt ferner eine sedative Wirkung auf den Frosch, die zweimal so stark ist wie die einer gleich großen Dosis Nembutal und elfmal so wirksam wie Isovaleryl-borneol. Auf den Warmblüter übt sie indessen keine beruhigende Wirkung aus.

Kohlenwasserstoffe: Aus dem Neutralteil konnten unter anderem vier bicyclische, doppelt ungesättigte Kohlenwasserstoffe der Bruttoformel $C_{15}H_{24}$ gewonnen werden, die mit α -Valen, β -Valen, γ -Valen und δ -Valen bezeichnet wurden.

α -Valen (Kp₁₁ 104–105°, $[\alpha]_D^{20} = -19,0^\circ$ in Alkohol) und γ -Valen (Kp₁₁ 119–120°, $[\alpha]_D^{20} = -43^\circ$ in Alkohol) werden in der Siedehitze mit Jod nicht zu Guajazulen dehydriert. Beim γ -Valen tritt Isomerisierung

zu einem Kohlenwasserstoff $C_{15}H_{24}$ ein, der höher als das γ -Valen siedet und ein aromatisches Ringsystem enthält.

β -Valen (Kp₁₁ 113–114°, $[\alpha]_D^{20} = +62,4^\circ$ in Alkohol) und δ -Valen (Kp₁₁ 124–125°, $[\alpha]_D^{20} = +32,0^\circ$ in Alkohol) geben mit Eisessig und einer Spur Brom die für Proazulene charakteristische Farbreaktion. Beim Erhitzen mit Jod werden diese beiden Kohlenwasserstoffe zu Guajazulen dehydriert.

Ketone: Aus dem Neutralteil konnten mit Girard-Reagens T zwei unbekannte Ketone abgetrennt werden.

Valeranon (Kp₁₁ 155–156°, $[\alpha]_D^{20} = -40,7^\circ$ in Alkohol) ist ein bicyclisches, gesättigtes Keton von der Bruttoformel $C_{15}H_{26}O$. Es gibt ein kristallisiertes Semicarbazon vom Smp. 208–210° und ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Smp. 99–100°.

Valerenon, das beim Destillieren zum Teil verharzt, ist ein α, β -ungesättigtes bicyclisches Keton der Bruttoformel $C_{15}H_{22}O$. Es liefert ein kristallisiertes Semicarbazon vom Smp. 176–177° und ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Smp. 185–186°.

Alkohole: Aus den tiefsiedenden Fraktionen der Destillation wurde ein gesättigter Alkohol der Bruttoformel $C_{15}H_{26}O$, vom Smp. 102–103° und $[\alpha]_D^{20} = +18,6^\circ$ gewonnen, der mit *Maali-alkohol* identisch sein dürfte.

Aus den höher siedenden Fraktionen der Destillation konnte ein neuer Alkohol, *Valenol* genannt, isoliert werden. Valenol (Kp_{0,1} 86–87°, $[\alpha]_D^{20} = +30,2^\circ$ in Alkohol) ist ein dickflüssiger Alkohol von der Bruttoformel $C_{15}H_{26}O$. Er besitzt eine endständige Doppelbindung und wird durch Jod in der Siedehitze zu Guajazulen dehydriert. Beim Erwärmen mit Zinkstaub wird Valenol zu einem Kohlenwasserstoff $C_{15}H_{26}$ reduziert und beim Kochen mit 85-prozentiger Ameisensäure unter Abspaltung von Wasser in einen Kohlenwasserstoff, $C_{15}H_{24}$, übergeführt, der mit Iso- α -gurjunen identisch sein dürfte.

Aus dem Destillationsrückstand konnte noch β -Sitosterin vom Smp. 141–142° und $[\alpha]_D^{20} = -37,5^\circ$ (in Alkohol) gewonnen werden.

Ester: Als Ester wurden *Acetyl-1-borneol*, *Acetyl-1-myrtlenol* und *Isovaleryl-1-myrtlenol* isoliert. Die beiden letzten Ester sind damit erstmals als Naturstoff isoliert worden, da das 1-Myrtlenol und dessen Ester bisher nur synthetisch zugänglich waren. Außerdem sind noch zwei sehr empfindliche Ester der Isovaleriansäure isoliert worden, die sich schon bei Zimmertemperatur unter Braunfärbung und Abspaltung von Isovaleriansäure zersetzen. Aus *Isovalerylester I* ($[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$ in Alkohol) und *Isovalerylester II* ($[\alpha]_D^{20} = +146^\circ$ in Alkohol) konnte nach der alkalischen Hydrolyse nur die Isovaleriansäure als Spaltprodukt gefaßt werden, während die zugehörigen Alkohole verharzten.

Phenol: In kleiner Menge ist noch eine phenolische Substanz vom Smp. 52–53° und der Bruttoformel $C_{13}H_{12}O$ isoliert worden, welche sich in Alkalien nicht löst, mit Eisenchlorid aber eine tief grüne Färbung gibt.

Von den sauerstoffhaltigen Verbindungen zeigt nur das Valenol eine starke spasmolytische, aber schwache sedative Wirkung. Die Ester sind indessen nur schwach spasmolytisch und schwach sedativ wirksam.

20. A. MIRIMANOFF et A. BOLLE (Genève). — *Action comparée de différents détergents sur la lyse et la survie d'E. Coli S.*

Parmi les nombreux détergents utilisés de nos jours, nous nous sommes proposé d'en choisir un certain nombre afin de les grouper selon leur action lytique, coagulante et bactéricide sur E. Coli S, tout en comparant également l'influence de KCN (en tant qu'inhibiteur du métabolisme bactérien) sur ces trois actions.

L'aspect visuel des suspensions d'E. Coli S après traitement par ces détergents avec ou sans KCN permet d'emblée de remarquer que parmi les détergents anioniques, seul le Duponol C (laurylsulfate de Na) présente une action lytique sur E. Coli à la concentration relativement élevée de 2‰, alors que les autres détergents anioniques étudiés restent indifférents. Les détergents cationiques et ampholytes sont agglutinants aux concentrations élevées, lytiques aux concentrations moyennes et permettent la croissance aux concentrations les plus faibles. La présence de KCN favorise la lyse. Cette dernière est suivie morphologiquement au microscope à contraste de phase.

Nous avons comparé de manière plus précise l'action des détergents cationiques sur E. Coli S en mesurant d'une part la densité optique de la culture, d'autre part la viabilité des cellules en fonction du temps et de la concentration en détergent. Nous en tirons les observations suivantes qui confirment les résultats donnés par l'aspect visuel des suspensions : les concentrations fortes produisent une augmentation de la densité optique (par coagulation du cytoplasme suivie d'agglutination des cellules) et une chute rapide du nombre de bactéries survivantes ; les concentrations moyennes produisent une lyse des cellules avec baisse de la densité optique et du nombre de cellules survivantes ; les concentrations faibles ne sont plus du tout toxiques pour E. Coli, la densité optique et la survie augmentent parallèlement.

L'influence de KCN (en tant qu'inhibiteur du métabolisme) paraît spécialement marquée dans le cas de la lyse par le Duponol C. Dans certains cas, cette dernière n'est rendue possible de façon immédiate qu'en présence de KCN, alors que dans le cas des détergents cationiques KCN n'est pas indispensable à la lyse, mais il l'accélère. L'état du métabolisme peut cependant intervenir également en présence des détergents cationiques si nous admettons que ces derniers agissent eux-mêmes comme inhibiteurs de métabolisme avant d'être lytiques, ce dont le Duponol serait incapable. Il ne serait cependant pas exclu de penser, par ailleurs, que le mode d'attaque des détergents cationiques, plus drastique que celui du Duponol, induise à lui seul l'intervention d'enzymes autolytiques entraînant la lyse, quel que soit l'état du métabolisme bactérien.

Les résultats de ce travail nous autorisent à proposer une classification nouvelle des détergents en trois grands groupes d'après leur action sur E. Coli S :

- a) détergents à action lytique cachée, faiblement bactéricides et non coagulants (ex: Duponol C)
- b) détergents à action mixte, fortement bactéricides, coagulants et lytiques (ex: détergents cationiques)
- c) détergents indifférents, faiblement bactéricides, ni coagulants ni lytiques (ex: Santomerse).

21. L. FAUCONNET et D. KUTTER (Lausanne). — *Evolution chez Digitalis lanata Ehrh. des teneurs en hétérosides cardiotoniques.*

Des séries d'analyses chromatographiques sur papier ont permis de connaître et de comparer les teneurs approximatives en divers hétérosides cardiotoniques qui caractérisent les étapes successives du développement de la Digitale laineuse.

Les auteurs ont analysé des graines au repos, des graines germées, des plantules de 14 jours, de 30 jours et de 3 mois, des feuilles de plantes de première année au cours de l'été et de l'automne, des racines au début de l'automne, puis des plantes de deuxième année, les feuilles du bourgeon au printemps, celles de la tige à divers niveaux au cours de la croissance, l'inflorescence en bouton, puis en fleurs.

Les graines contiennent à côté du Digitalinum verum, du désacétyllanatoside A, localisé dans l'albumen et les téguments, et au moins trois hétérosides inconnus, dont un se rattache à la série A et deux autres ont probablement une constitution voisine de celle du désacétyllanatoside B.

Le lanatoside A n'apparaît qu'au cours du deuxième mois du développement de la plantule, puis augmente en concentration dans les feuilles pendant les mois suivants.

A l'âge de six mois, au mois de septembre, la rosette de feuilles contient l'ensemble des hétérosides qu'on trouve dans une drogue du commerce récoltée et séchée dans de bonnes conditions. Les hétérosides de la série A sont les plus abondants et les plus nombreux (cinq, dont trois inconnus.); le lanatoside C est le seul représentant de sa série. De la série B le lanatoside est accompagné de Digitalinum verum. Les auteurs décèlent encore trois substances nouvelles dont la constitution est à l'étude.

Une publication détaillée paraîtra dans les «Pharm. Acta Helv.».