

Ernest Fourneau

Heilmittel der organischen Chemie und ihre Herstellung

Ins Deutsche übertragen von
Michael Tennenbaum



Mit 24 Abbildungen

Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH 1927

Alfred Lemcke

ISBN 978-3-663-03094-2 ISBN 978-3-663-04283-9 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-663-04283-9

Alle Rechte vorbehalten
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1927

Zum Geleit.

Es ist sehr zu begrüßen, daß durch dieses Werk weitere Kreise der deutschen Wissenschaft mit der Gedankenwelt eines Mannes vertraut werden, der mit außerordentlichem Erfolg auf den Grenzgebieten der organischen Chemie, Biologie und Pharmakologie tätig ist.

Die völlig undogmatische Darstellung chemischer Probleme, die fortwährend in der Physiologie wurzelt, verleiht der Lektüre des Buches einen ganz besonderen Reiz. Es ist eins der ganz wenigen Bücher, aus denen ein Geist spricht, der in der Lage ist, das Trennende der einzelnen Wissensgebiete zu überbrücken.

Das Buch wurde von Fourneau ursprünglich für den Unterricht von Anfängern entworfen, und es ist in der Tat für diese von sehr großem Wert. So soll es selbstverständlich nicht ein gelehrtes Handbuch sein, aus welchem man sich für jedes Darstellungsverfahren Rat holen kann; hierzu ist es schon wegen seines geringen Umfanges nicht geeignet.

Es leistet indessen mehr, da es den Schüler lehrt, das Prinzipielle in der pharmazeutischen Chemie zu erkennen, indem es die Herstellung der chemischen Verbindungen nicht als Selbstzweck behandelt, sondern die von der Biologie für die pharmazeutische Forschung vorgeschriebenen Wege weist.

Aus diesem Grunde ist das Buch ebenso interessant auch für denjenigen, der von der Medizin oder Biologie her an die pharmazeutische Chemie herantritt; auch diesem bietet es reiche Anregung und Belehrung. Es ist besonders bemerkenswert, wie der Verfasser es versteht, Kapitel wie z. B. das des Lecithins so interessant zu gestalten, daß auch derjenige, der nicht gerade wegen eigener Arbeiten speziell daran interessiert ist, mit Genuß sich dem Studium eines so schwierigen Gebietes widmet. Dasselbe gilt auch für andere Kapitel.

Es sei noch hervorgehoben, daß ganz besonders der Mediziner, der von Tag zu Tag mehr die Bedeutung der Chemie für seine Wissenschaft erkennt, dagegen bei der Bewältigung chemischer Tatsachen durch manches gestört wird, was ihm erst nach unnötig eingehender Belehrung von Nutzen wird, in diesem Buche ständig mit der Biologie in Kontakt bleibt und kaum jemals das Gefühl hat, sich mit einem ihm fremden Wissensgebiet zu befassen.

Das vorliegende Buch ist nicht eine der üblichen wortgetreuen Übersetzungen, sondern der Übersetzer war hier zugleich auch ein geistiger Mit- und Nacharbeiter, der sich in die Absichten des Verfassers in hervorragender Weise einzufühlen verstand und durch manche Ergänzung — ich weise nur auf die von ihm verfaßten Nachträge hin — das Buch dem modernsten Stand der Wissenschaft anzupassen bemüht war. So verdient auch der Übersetzer für seine sorgfältige Arbeit den ganz besonderen Dank der Fachgenossen.

Möchte das Buch in einer Zeit weitgetriebener Spezialisierung dazu beitragen, die Empfindung für das Gemeinsame der Wissenschaften zu fördern!

Das ist mein Wunsch, den ich ihm zum Geleit mitgebe.

Berlin, im Frühjahr 1927.

Professor Dr. Adolf Bickel,

Vorsteher der experimentell-biologischen Abteilung
des Pathologischen Instituts der Friedrich-Wilhelm-
Universität in Berlin.

Vorwort des Übersetzers.

Herr Professor Fourneau, der Vorstand der Abteilung für therapeutische Chemie im Institut Pasteur, Mitglied der Akademie für Medizin, und früherer Direktor der Laboratorien der Firma Poulenc Frères, hat mir freundlicherweise die Übertragung seines Werkes ins Deutsche überlassen, und ich hoffe, daß es mir gelungen ist, der besonderen Note des Werkes gerecht zu werden. Mit Zustimmung von Herrn Professor Fourneau ist eine Anzahl von Änderungen sowie Ergänzungen und Zusätze, insbesondere unter Berücksichtigung neuerer Arbeiten, vorgenommen, sowie eine Reihe von Literaturzitaten angebracht worden. Die von mir in den Nachträgen angeführte Bibliographie, die sich in einem bescheidenen Rahmen hält, hat lediglich den Zweck, als Wegweiser für die Originalliteratur zu dienen.

Bei der Übertragung habe ich mich neben dem französischen Original auch der im Jahre 1925 erschienenen, von Herrn W. H. Sylvester besorgten, verbesserten englischen Auflage des Buches bedient.

Im physiologischen Teil wurde ich liebenswürdigerweise von Herrn Dr. C. van Eweyk und Herrn Dr. H. Nicolai, im chemischen von Herrn Dr. A. Kufferath und beim Lesen der Korrekturen von Herrn cand. phil. R. Ammon und von meiner Frau aufs beste unterstützt. Ihnen allen, vor allem aber Herrn Professor Dr. A. Bickel, der die Vorrede zur deutschen Auflage verfaßt hat, sei an dieser Stelle aufrichtig gedankt.

Berlin, im Mai 1927.

Michael Tennenbaum.

Inhaltsverzeichnis.

I. Theoretischer Teil.

	Seite
1. Vorlesung: Guajacol und Phenacetin	1— 8
Guajacol. o-Nitrophenol. Nitroanisol. Methylierung des Brenzcatechins.	
2. Vorlesung: Guajacol und Phenacetin (Fortsetzung).	9— 17
Über die Verwendung des Guajacols. Derivate des Guajacols. Phenacetin. p-Nitrophenol. Nitrophenetol. Phenetidin. p-Aminophenol.	
3. Vorlesung: Antipyretika. Chinin. Salicylsäure	18— 40
4. Vorlesung: Darstellung des Antipyrins. Pyramidon	41— 48
5. Vorlesung: Hypnotika	49— 65
Einteilung. Beziehung zwischen der Wirkung der Hyp- notika und ihrer chemischen Zusammensetzung. Theorie der Wirkung der Hypnotika.	
6. Vorlesung: Lokalanästhetika	66— 83
7. Vorlesung: Antiseptika	84— 97
8. Vorlesung: Organische Verbindungen des Arsens	98—128
Aliphatische Verbindungen. Verbindungen der aroma- tischen Reihe. Chemotherapie der Trypanosomenerkran- kungen und der Spirillosen. Konstitution und Heilwirkung. Darstellungsmethoden.	
9. Vorlesung: Organische Verbindungen des Quecksilbers	129—138
10. Vorlesung: Adrenalin	139—161
Chemische Zusammensetzung. Synthese des Adrenalins. Beziehung zwischen der chemischen Zusammensetzung und der sympathomimetischen Wirkung. Natürliche und synthetische adrenalinverwandte Substanzen.	
11. Vorlesung: Phosphatide	162—182
Einteilung. Lecithin. Kephalin. Sphingomyelin. Lysocithin.	
12. Vorlesung: Nucleinsäuren	183—191
Geschichtliches. Die verschiedenen Arten der Nuclein- säuren. Hefenucleinsäure. Thymonucleinsäuren. Nucleoside.	
13. Vorlesung: Alkaloide	192—204
Definition. Extraktion. Chemische Eigenschaften. Oxy- dation. Die Hofmannsche Reaktion.	
14. Vorlesung: Allgemeine Bemerkungen über pharmazeu- tische Präparate. Abbau und Ausscheidung im Organismus	205—211

II. Praktischer Teil.

	Seite
Über das Aufstellen von Apparaten. Ratschläge für Anfänger	212—224
Guajacol und einige Derivate	225—230
o-Nitrophenol. Methyljodid. o-Nitroanisol. o-Anisidin. Guajacol. Guajacolcarbonat. o-Guajacolsulfosaures Kalium.	
Phenacetin	231—238
p-Nitrophenol. p-Nitrophenetol. p-Phenetidin. Acetyl- p-phenetidin (Phenacetin). Äthylbromid. Acetylchlorid. Essigsäureanhydrid. o- und p-Nitrobrombenzol. p-Phene- tolazophenol. p-Azophenetol. p-Aminophenol. Acetyl- p-aminophenol.	
Acetanilid (Antifebrin)	238—240
Nitrobenzol. Anilin. Acetanilid.	
Antipyrin	240—241
Phenylhydrazin. Phenylmethylpyrazolon. Phenyl-dimethyl- pyrazolon (Antipyrin).	
Acetylsalicylsäure (Aspirin)	242—243
Salicylsäure. Acetylierung mit Essigsäureanhydrid oder mit Acetylchlorid.	
Stovain	243—253
Chloraceton. Monomethylanilin. Dimethylanilin. Nitroso- dimethylanilin. Dimethylamin. Methyläthylchlormethyl- carbinol (nach Grignard). Methyläthyl-dimethylamino- methylcarbinol. Brombenzol. Benzoesäure (nach Sandmeyer und nach Grignard). Benzoylchlorid. Stovain.	
p-Aminobenzoesäureäthylester	253—255
p-Nitrotoluol. p-Nitrobenzoesäure. p-Aminobenzoesäure. Anästhesin.	
Quietol	255—257
Chloroxyisobuttersäure. Chloroxyisobuttersäureäthyl- und -propylester. Dimethylaminoxysobuttersäurepropylester. Quietol.	
Acetophenon (Hypnon). Nach Friedel und Crafts	257—258
α -Bromisovalerylharnstoff (Bromural)	258—260
Isovaleriansäure. Isovalerylchlorid. Isovalerylbromid. Bromisovalerylchlorid und -bromid. Bromural.	
Diäthylbarbitursäure (Veronal) und Bromdiäthylacetyl- harnstoff (Adalin)	260—264
Malonester. Monoäthylmalonester. Diäthylmalonester. Diäthylmalonylharnstoff (Veronal). Diäthylmalonsäure. Diäthylelessigsäure. Diäthylacetylbromid. Bromdiäthyl- acetylbromid. Diäthylacetylchlorid. Bromdiäthylacetyl- chlorid. Bromdiäthylacetylharnstoff (Adalin).	
Adrenalin aus den Nebennieren des Pferdes	264—265

	Seite
Adrenalinsynthese nach Stolz (teilweise)	265—266
Chloracetobrenzcatechin. Methylaminoacetobrenzcatechin.	
Einige organische Quecksilberverbindungen	266—269
„Mercuribenzoessäure“. Nitrophenoxymercuriacetat. Mercuridinitrodioxydiphenyl. Mercuridiaminodioxydiphenyl.	
Organische Arsenverbindungen (Salvarsan)	269—271
Arsanilsäure. p-Oxyphenylarsinsäure. 3-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure. Diaminodioxyparsenobenzol (Salvarsan).	
Tyramin	271—274
Benzylcyanid. p-Nitrobenzylcyanid. p-Aminobenzylcyanid. p-Oxybenzylcyanid. Tyramin (p-Oxyphenyläthylamin).	
Calciumglycerophosphat	274—275
Lecithin aus Eigelb. Alkoholyse von Lecithin	275—276
Nucleinsäure aus Hefe und Kalbsthymus	277
Alkaloide und Glucoside	278—282
Bestimmung des Nikotingehalts im Tabak. Gewinnung von Atropin. Oxydation von Chinin. Darstellung von Diacetylmorphin. Digitalin aus Digitalis.	
Salzsaures Betain (Acidol)	282—285
Monochloressigsäure. Chloressigsäureäthylester. Trimethylamin. Salzsaures Betain.	
Zimtsaures Natrium (Hetol)	285—287
Benzaldehyd. Benzylidenaceton. Zimtsäure.	
Allylthioharnstoff (Thiosinamin)	287—288
Allyljodid. Allylsenföhl. Thiosinamin.	
Parajodanisol	289
Anhang: Zur Chemotherapie der Infektionskrankheiten	290
Nachträge	314—325
Namenregister	326—329
Sachregister	330—336
Berichtigungen	336

I. Theoretischer Teil.

Erste Vorlesung.

Guajacol und Phenacetin.

Allgemeines.

Wir beschäftigen uns zuerst mit der Herstellung von *Guajacol* und *Phenacetin*.

Im Prinzip hängen die beiden Fabrikationszweige miteinander zusammen, da hierbei als Ausgangsmaterialien die beiden Nitrophenole benutzt werden, welche aus der Nitrierung des Phenols hervorgehen: *Ortho-* und *Paranitrophenol*.

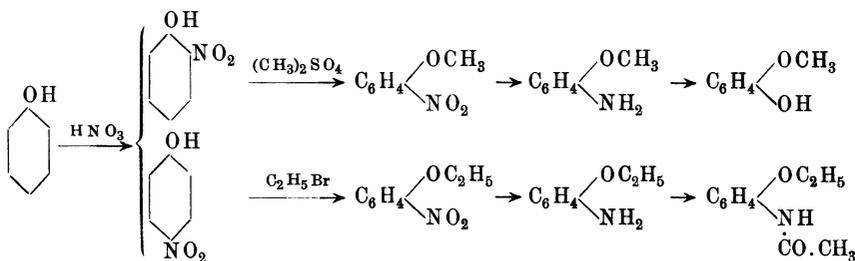
Ausgehend von *Orthonitrophenol* gelangt man zu Guajacol durch:

1. Umwandlung in *Nitroanisol* mittels methylierender Agenzien
2. Reduktion des Nitroanisols zu *o-Anisidin*.
3. Diazotierung des Anisidins mittels Natriumnitrit in schwefelsaurer Lösung.
4. Umwandlung des diazotierten Produktes in *Guajacol* durch Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure oder Kupfersulfat.

Aus *Paranitrophenol* wird Phenacetin in folgender Weise hergestellt:

1. Umwandlung in *Paranitrophenetol* durch Behandlung mit Äthylierungsmitteln.
2. Reduktion des Nitrophenetols zu *Phenetidin*.
3. Acetylierung des Phenetidins zu *Phenacetin*.

Diese Reaktionen werden folgendermaßen formuliert:



In dieser Weise wird in der Praxis zum Teil noch gearbeitet. Berücksichtigt man allerdings, daß vor dem Kriege der Preis pro Kilo Guajacol nur 8 bis 10 \mathcal{M} , pro Kilo Phenacetin sogar nur 5,60 bis 6,40 \mathcal{M} betragen hat, so mußten, wollte man bei der Fabrikation nicht mit Verlust arbeiten, die Ausbeuten bei jeder Operation besonders günstig ausfallen.

Bereits beim Nitrieren des Phenols ist die Ausbeute, wie man auch vorgehen mag, niemals quantitativ.

So erhält man aus einem Kilogramm Phenol im Laboratorium je 500 g Ortho- und Paranitrophenol, anstatt 1470 g entsprechend der Theorie. Wenngleich die Methylierung des o-Nitrophenols, seitdem das Dimethylsulfat ein industrielles Erzeugnis geworden ist, mit guter Ausbeute in der Kälte durchgeführt werden kann, so begegnet man gewissen Schwierigkeiten bei der Zersetzung des diazotierten Anisidins. Abgesehen von zwei patentierten Verfahren, die, falls man sie buchstäblich befolgt, nur mittelmäßige Ausbeuten geben, ist das letzte Fabrikationsstadium des Guajacols in seinen Einzelheiten geheim geblieben. Es wurde daher nach Aufindung und Verwertung anderer Methoden, als die oben bezeichnete zur Darstellung verschiedener, der Fabrikation von Guajacol und Phenacetin dienender Produkte, gesucht, was außerdem durch den patentrechtlichen Schutz der anfänglich benutzten und im Besitze ihrer Erfinder verbliebenen Methoden geboten war.

Wir befassen uns zunächst mit Guajacol.

Guajacol.

Wie wir bereits wissen, sind hier die verschiedenen Fabrikationsstufen: *o-Nitrophenol*, *o-Nitroanisol* und *o-Anisidin*.

Befassen wir uns nunmehr mit den Verfahren, die zu diesen Produkten führen; wir werden dann sehen, wie man unmittelbar durch Methylierung von Brenzcatechin zu Guajacol gelangen kann.

Ohne auf die Nitrierung von Phenol näher einzugehen, seien hier einige Methoden der Gewinnung von o-Nitrophenol erwähnt.

Darstellung von o-Nitrophenol. Durch Behandlung des o-Nitroanilins mit Kali erhält man unmittelbar das o-Nitrophenol.

Es handelt sich also um die Darstellung des o-Nitroanilins, welches von den drei Isomeren am schwersten zu gewinnen ist. Wir gelangen dazu auf zwei Wegen:

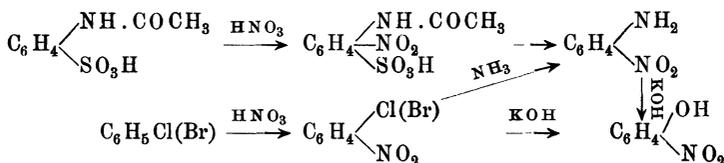
1. Aus der Acetylsulfanilsäure, welche sich zum großen Teil in der Orthostellung zur Acetyl-Aminogruppe nitrieren läßt,

kann durch Nitrierung und nachfolgendes Erhitzen mit Mineralsäuren das o-Nitroanilin in Freiheit gesetzt werden.

In der Praxis braucht die Acetylsulfanilsäure nicht isoliert zu werden. Man erhitzt 50 g Acetanilid mit 150 g rauchender Schwefelsäure, die 20 Proz. Anhydrid enthält, im Laufe einer halben Stunde auf 100°. Nach weiterem Zusatz von 92proz. Schwefelsäure und Abkühlung werden 37 g einer 63proz. Salpetersäure zugegeben. Das Ganze wird in 140 ccm Wasser geschüttelt und eine halbe Stunde zum Sieden erhitzt zwecks Abspaltung der Acetyl- und Sulfogruppe. Durch allmähliche Zugabe von Wasser erfolgt die Abscheidung von o-Nitroanilin von einem bestimmten Wasserquantum ab in fast reinem Zustande.

2. Durch Behandlung von o-Chlornitrobenzol mit Ammoniak unter Druck, wodurch es in o-Nitroanilin umgewandelt wird.

o-Nitrophenol entsteht außer durch Erhitzen von o-Nitroanilin mit Kali auch aus o-Dinitrobenzol oder Chlor- (Brom-) Nitrobenzol, die sich unter Verlust der Nitrogruppe bzw. des Halogens in o-Nitrophenol verwandeln, was durch folgende Gleichungen erläutert wird:



Nitrierungsregeln. Eine kurze Abschweifung erscheint angebracht, um uns mit diesen Reaktionen, die ein allgemeines theoretisches Interesse haben, vertraut zu machen.

Erinnern wir uns zunächst an die Nitrierungsregeln: Bei Anwesenheit der Gruppen $\cdot\text{CH}_3$, $\cdot\text{CH}_2\text{R}$, $\cdot\text{CH}_2\text{Cl}$, $\cdot\text{Cl}$, $\cdot\text{Br}$, $\cdot\text{I}$, $\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{OR}$, $\cdot\text{NHCOR}$ und anderer erfolgt der Eintritt der Nitrogruppe in die Ortho- und Parastellung, dagegen bestimmen die Gruppen $\cdot\text{CHO}$, $\cdot\text{COOH}(\text{R})$, $\cdot\text{COR}$, $\cdot\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $\cdot\text{NR}_2$, $\cdot\text{CCl}_3$ und $\cdot\text{NO}_2$ die Nitrierung in der Metastellung.

Man erhält aus diesem Grunde beim Nitrieren von Chlor- und Brombenzol die o- und p-Derivate, und zwar im Verhältnis von 1 ortho zu 2 para, wenn in der Kälte gearbeitet wird, während in der Wärme die Orthoverbindung sich reichlicher bildet.

Der Preis von Chlorbenzol, das ein Großfabrikationsprodukt ist, übersteigt bei einem Chlorpreise von einigen Pfennigen pro

Kilo kaum das Doppelte des Benzolpreises¹⁾. Bei der leicht ausführbaren Nitrierung können auch die Herstellungskosten des in dieser Weise erhaltenen o- und p-Chlornitrobenzols gleichfalls sehr niedrig gehalten werden, so daß dieselben zu den meist benutzten und vorteilhaftesten Ausgangsstoffen gehören.

Man wird fragen, warum nicht das leicht herstellbare Nitrobenzol chloriert wird. Nach der von uns oben aufgestellten Regel ist es so zu erklären, daß die Chlorierung (oder Bromierung) von Nitrobenzol prinzipiell in der Metastellung erfolgt.

Das weitere Nitrieren des Nitrobenzols wird also fast ausschließlich das Metaderivat ergeben. Man begegnet dennoch in den Mutterlaugen der Großfabrikation der o- bzw. p-Verbindung als Nebenprodukt, die in das o- bzw. p-Nitrophenol umgewandelt werden kann.

Dieses Beispiel zeigt deutlich, wie schwer sich früher der Kampf um die Gestehungskosten mit den großen Farbenfabriken gestaltete, die ihre sonst wertlosen Rückstände in pharmazeutische Produkte umwandeln konnten, deren Herstellungskosten dagegen, sollten sie speziell fabriziert werden, hoch waren.

Es genügt schließlich, die älteren Katalogpreise für m-Dinitrobenzol und seine Isomeren zu vergleichen, um sofort über die Schwierigkeit in der Darstellung dieser letzteren unterrichtet zu sein. So betrug der Preis für die Metaverbindung 1,60 \mathcal{M} , bei seinen Isomeren dagegen 304 \mathcal{M} pro Kilo.

Wir kehren nunmehr zu den Bildungsreaktionen von Nitrophenolen zurück, die, wie schon erwähnt, von allgemeinem Interesse sind.

Reaktionsfähigkeit des Halogens und der Nitrogruppen, die sich an demselben Benzolkern befinden. In monosubstituierten Derivaten des Benzols befindet sich das Halogen und die Nitrogruppe in sehr fester Bindung, die auch gegen am energischsten wirkende Reagenzien ohne gleichzeitige Einwirkung von Katalysatoren, wie Magnesium oder Kupfer, widerstandsfähig ist. Die Einführung einer weiteren Nitrogruppe verändert vollständig die Reaktionsfähigkeit des Halogens und der Nitrogruppe, so daß im o- oder p-Chlornitrobenzol das Chlor und im o- oder p-Dinitrobenzol die Nitrogruppen bei Einwirkung von NH_3 , Ätznatron oder Natriummethylat mehr oder weniger leicht durch NH_2 , OCH_3 , OH (wie in der Fettreihe) substituiert werden können. Ferner kann durch Einführung von Nitrogruppen in den Kern die Be-

¹⁾ Vorkriegspreise.

weglichkeit des Halogens so erhöht werden, daß sich das Chlortrinitrobenzol (Pikrylchlorid) wie ein echtes Säurechlorid verhält.

Die beiden dabei bemerkenswerten Umstände seien hier erwähnt:

1. Die Beweglichkeit kommt nur bei den o- und p-Derivaten vor; m-Chlornitrobenzol und m-Dinitrobenzol sind gegenüber der Einwirkung von Alkali oder Ammoniak äußerst widerstandsfähig¹⁾.

2. Im Gegensatz zu den Reaktionen der Fettreihe, insbesondere zur Grignardschen Reaktion, ist hier am beweglichsten Chlor, dann Brom und endlich Jod.

Andere Darstellungsmethoden des Nitrophenols. Es blieben noch zwei interessante Methoden, ausgehend von Nitrobenzol zu erwähnen. Dieselben sind patentiert worden, doch ist es fraglich, ob die erstere häufig benutzt wurde, da sie zu ernststen Explosionen Anlaß gibt.

Man erhält das o-Nitrophenol durch Erhitzen von Nitrobenzol mit getrocknetem und fein gepulvertem Ätzkali auf 70°. 20 g Nitrobenzol ergeben auf diese Weise 6 g Nitrophenol; 10 g Nitrobenzol erhält man zurück.

Nach dem zweiten Verfahren wird Benzol bei Anwesenheit eines Quecksilbersalzes nitriert. 400 g Benzol, 50 g Quecksilbernitrat und 625 g Salpetersäure vom spez. Gew. 1,39 ergeben 200 g o-Nitrophenol.

Nitroanisol. Betrachten wir nunmehr die Herstellung von o-Nitroanisol ohne Nitrophenol als Zwischenprodukt.

Man erhält es beim Erhitzen von o-Dinitrobenzol, o-Chlor- oder o-Bromnitrobenzol mit Natriummethylat in methylalkoholischer Lösung.

Wir verweilen nicht länger bei diesen Reaktionen, da sie ja den bereits erwähnten völlig analog sind, lediglich mit dem Unterschiede, daß hier statt Ätznatron Natriummethylat genommen wird.

Es bliebe noch die Darstellung von Nitroanisol durch Nitrieren des Anisols zu besprechen, die nach den erwähnten Nitrierungsregeln ein Gemisch von p- und o-Anisol liefert. Während aber das erstere in bedeutendem Umfange, und zwar nicht nur für die Fabrikation von Guajacol, sondern auch für diejenige von

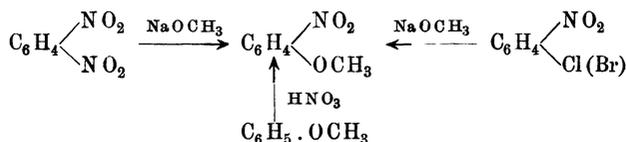
¹⁾ Es handelt sich hier wiederum um eins der zahlreichen Beispiele für die engen Beziehungen der Ortho- und Parastellung zueinander und um die besondere Lage, die die Metastellung einnimmt. Diese Beziehungen lassen sich aus der Kekulé'schen Benzolformel mit ihren drei doppelten Bindungen schwerlich erklären.

Dianisidin gebraucht wird, besteht für das p-Isomere kein Absatzgebiet. Ein Prozeß, der uns gestatten würde, fast ausschließlich zu o-Nitroanisol zu gelangen, wäre daher von größtem Interesse.

Ein solches Verfahren wird wohl im Laboratorium ausgeübt, dagegen ist es fraglich, ob es in größerem Umfange in der Industrie angewandt wird.

Zu diesem Zweck läßt man Acetylnitrat (aus 100proz. Salpetersäure mit Essigsäureanhydrid, Darstellung s. S. 228) auf gut gekühltes Anisol einwirken und erhält so 90 Proz. der theoretischen Ausbeute an o-Nitroanisol.

Die besprochenen Reaktionen lassen sich durch folgende Gleichungen ausdrücken:



Um zu Guajacol zu gelangen, muß das Nitroanisol zu Anisidin reduziert, dieses diazotiert und die Diazoverbindung zerlegt werden.

Die **Reduktion** des Nitroanisols bietet keine Schwierigkeiten; sie kann nach allen denjenigen Methoden geschehen, die zur Darstellung von Anilin führen. Dagegen erfordert das **Diazotieren** des Anisidins sowie die nachfolgenden Operationen, die zu Guajacol führen, die größte Sorgfalt und Aufmerksamkeit. In den meisten Fällen genügt Erhitzen mit Wasser, um ein Diazoniumsalz in das entsprechende Phenol umzuwandeln, manchmal aber bedarf es dazu viel höherer Temperaturen.

Dieser Fall liegt beim diazotierten Anisidin vor.

Um die Temperatur wirksam zu erhöhen und gleichzeitig zum Schutz gegen Umlagerungen, erhitzt man den Diazokörper in 60proz. Schwefelsäure, die mit Natriumsulfat gesättigt ist. Als beste Methode hat sich jedoch die Benutzung von Kupfersulfat in konzentrierter Lösung bewährt, da ja das Kupfer auf alle Reaktionen der Diazokörper katalytisch einwirkt. Die Einzelheiten dieses Prozesses werden im zweiten, praktischen Teil dieses Werkes mitgeteilt werden.

Methylierung des Brenzcatechins. Außer dem bereits beschriebenen Verfahren zur Darstellung von Guajacol, mit Anisidin als Zwischenprodukt, existiert noch ein anderes, welches in der Theorie einfacher verläuft, und auf welches man zuerst stoßen

sollte. Es besteht in der Methylierung des Brenzcatechins, dessen Methyläther bekanntlich das Guajacol ist.

Die Methylierung erfolgt hierbei leicht, zu leicht sogar, da die Reaktion bei Guajacol nicht stehen bleibt, sondern bis zur Bildung des Dimethyläthers oder Veratrols fortschreitet. Arbeitet man mit den theoretisch vorgeschriebenen Mengen des Brenzcatechins und des Methylierungsmittels, so betragen die Ausbeutezahlen in Prozenten:

Guajacol	20
Veratrol	45
Wiedergewonnenes Brenzcatechin	40

Man hat infolgedessen versucht, das Veratrol zu entmethylieren, und es wurden auch mehrere diesbezügliche Verfahren geschützt. In einigen von ihnen vollzieht sich die Entmethylierung des Veratrols durch Erhitzen mit Ätznatron oder Chlor- bzw. Bromwasserstoffsäure auf hohe Temperatur im Autoklaven, in anderen wird das Veratrol mit Aluminiumchlorid behandelt.

Auch hier handelt es sich um ein Gleichgewicht; die Entmethylierung überschreitet zum Teil die Guajacol- und erreicht die Brenzcatechinstufe, zumindest dann, wenn man die Patentangaben befolgt. Da jedoch einige Guajacolfabriken nach diesem Verfahren arbeiten, muß angenommen werden, daß sie über gewisse Mittel verfügen, welche die Methylierung oder Entmethylierung praktisch gestalten.

Wir bringen zum Schluß der Guajacolbetrachtung noch eine kurze Übersicht über die verschiedenen Gewinnungsmethoden des **Brenzcatechins**, und zwar:

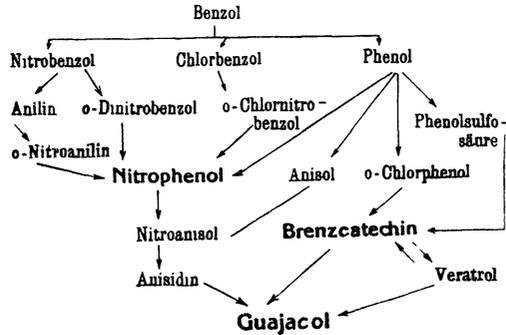
1. Schmelzen von **o-Benzoldisulfosäure** mit Ätznatron. Das Verfahren ist nicht sehr praktisch wegen der schwierigen Herstellung von o-Benzoldisulfosäure und der Bildung von größeren Mengen Resorcin beim Schmelzen mit Soda.

2. Schmelzen von **Phenol-mono-, -di- und -trisulfosäure** mit Ätznatron.

In den beiden letzteren Fällen entsteht Brenzcatechin-mono- bzw. -disulfosäure, deren Sulfogruppen durch Wasserdampf abgespalten werden.

3. Erhitzen von **o-Chlorphenol**, welches mit größter Leichtigkeit durch Chlorieren von Phenol erhalten wird, mit Ätznatron. Dieses Verfahren ist wahrscheinlich am vorteilhaftesten. Nach dem D. R. P. Nr. 269544 werden 26 g o-Chlorphenol mit 130 ccm einer 5 n-Natronlauge und einer Spur Kupfersulfat auf 190° erhitzt. Die Ausbeute beträgt 83 Proz. der Theorie.

Wir haben nun die wichtigsten Methoden beschrieben, die zur Gewinnung von Guajacol führen und sämtlich in der Industrie anwendbar sind. Im Laboratorium wollen wir uns jedoch auf die am meisten charakteristischen beschränken, von welchen die eine das Phenol, die andere das Brombenzol zum Ausgangsstoff hat. Im zweiten Teil dieses Werkes soll die erste Methode ausführlich, die zweite in großen Zügen beschrieben werden.



Zweite Vorlesung.

Guajacol und Phenacetin.

(Fortsetzung.)

Verwendung des Guajacols. Seine Derivate. Das Guajacol ist Gegenstand einer ausgedehnten Fabrikation. Es wird zur Darstellung von Vanillin benutzt; auch in der Medizin wird es zur Behandlung der Lungenschwindsucht viel gebraucht.

Das Guajacol bildet einen wichtigen Bestandteil des Kreosots, worin es sich in Mischung mit anderen Phenolen, insbesondere mit Methylguajacol (oder Kreosol) vorfindet¹⁾.

Die Verwendung von Kreosot, das anscheinend besonders in Frankreich in den Jahren 1885 bis 1889 sehr verbreitet gewesen ist, ging derjenigen von Guajacol voraus. Man verabreichte das Kreosot in Form von kreosothaltigem Lebertran oder Wein und vor allem als Pillen, die außerdem noch Jodoform und Tolubalsam enthielten.

Seine Einführung im Jahre 1887 und Verbreitung in Deutschland verdankt das Kreosot Sommerbrodt. Es gelang sodann Béhal und Choay²⁾, zum ersten Male kristallisiertes Guajacol zu erhalten. Seitdem hat es wegen seines bedeutend weniger unangenehmen Geruchs und seiner absoluten Reinheit zum Teil das Kreosot ersetzen können, übrigens, wie es scheint, ohne eine hinreichende therapeutische Begründung.

Auf welche Weise Kreosot und Guajacol bei der Lungenschwindsucht wirken, ist nicht bekannt; man weiß nicht einmal,

¹⁾ Die neuesten Forschungen haben ergeben, daß das Kreosot hauptsächlich aus einer Mischung von Kresolen (20 bis 24 Proz. Guajacol, 30 bis 34 Proz. Kreosol, 40 Proz. Kresol) besteht (Farbenfabriken vorm. F. Bayer). In Fällen, in denen — wohlverstanden nach der Hypothese — Kreosot eine Heilwirkung entfalten soll, müßten die Guajacolderivate im weiten Umfange durch solche des Kresols ersetzt werden.

Unter dem Namen *Kresival* wurde von den Farbenfabriken vorm. F. Bayer ein Gemisch von Sulfoderivaten des Kresols in Form von Calciumsalzen in den Handel gebracht.

²⁾ Compt. rend. 116, 197, 1893.

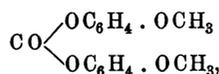
ob sie überhaupt wirksam sind. Das Guajacol ist zwar ein Antiseptikum, jedoch ist es nicht möglich, eine solche Menge davon in den Organismus einzuführen, daß seine Konzentration im Blut und in den Geweben ausreichen würde, um die Tuberkelbazillen abzutöten. Auch geht, wie bei allen Phenolen, ein großer Teil dieser Substanz im Organismus durch die Bindung an Schwefelsäure und Glukuronsäure ohne jede antiseptische Wirkung verloren.

Übrigens verneinen viele bedeutende Spezialisten der Krankheiten der Atmungsorgane mit oder ohne Berechtigung die Wirksamkeit des Guajacols. Für sie besteht die Behandlung der Tuberkulose in fast ausschließlich hygienischen Maßnahmen: frischer Luft, guter Verpflegung, körperlicher und seelischer Ruhe, kleinen Dosen Calciumcarbonat und -phosphat und, um das am Abend auftretende Fieber zu unterdrücken, einem Antipyretikum.

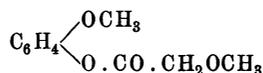
Die Wirkung des Guajacols, zumindest auf die Prozesse im Magen und im Darm, darf dennoch nicht unterschätzt werden; es ist möglich, daß es auch in einem gewissen Grade die Sekretion und besonders die Expektoration begünstigt. Eine nicht zu intensive Behandlung mit Guajacol wirkt bei beginnender Tuberkulose günstig; die Kranken fühlen sich im allgemeinen unter seiner Einwirkung wohler und essen mit größerem Appetit.

Derivate des Guajacols. Die Reizwirkung von Phenol auf die Schleimhäute tritt natürlich auch beim Guajacol auf; andererseits ist sein Geruch und Geschmack, ohne besonders unangenehm zu sein, auf die Dauer nicht ohne Belästigung für die Kranken. Man hat mehrfach versucht, diese Nachteile zu umgehen und zwar meist mittels Veresterung der Hydroxylgruppe. Die Esterifizierung hatte noch den Zweck, die Einwirkung des Guajacols erst im Darm vor sich gehen zu lassen. Man hat auch unternommen, es zwecks besserer Verwendung in der Pharmazie leichter löslich zu machen. Einige Guajacolderivate, insbesondere das Guajacolcarbonat und das Kalium sulfogujacolicum (*Thiocol*), haben eine große wirtschaftliche Bedeutung erlangt. Diese beiden Verbindungen sind besonders typische Vertreter der bisher erwähnten zwei Klassen der Guajacolabkömmlinge; es existiert jedoch noch eine große Anzahl anderer, und es ist interessant, sich durch eine möglichst große Zahl von Beispielen einen, wenn auch flüchtigen Einblick in die schöpferische Tätigkeit der Hersteller zu verschaffen.

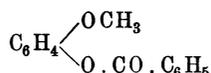
Von den unlöslichen Guajacolderivaten wird das Guajacolcarbonat oder *Duotal*,



durch Einwirkung von Phosgen auf Guajacol in Natronlauge hergestellt. *Monotal* ist der Methylglykolsäureester des Guajacols:



Benzosol ist Benzoylguajacol (Guajacolbenzoat):

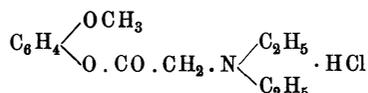


Die Darstellung dieser beiden Körper ist aus ihren Formeln ersichtlich.

Man kann noch anführen: Valerianester oder *Geosot*, *Guajacololeat*; Guajacolphosphit oder *Guajacolphosphal*.

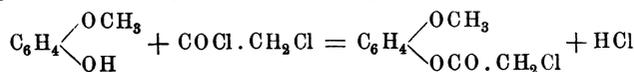
Zu den wichtigsten löslichen Derivaten gehören: *Guajasanol* und *Thiocol*.

Guajasanol, das salzsaure Diäthylaminoacetylguajacol,

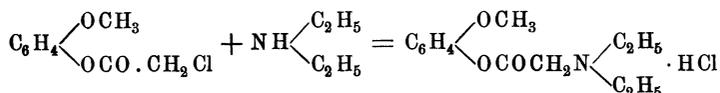


wurde von Einhorn zuerst dargestellt. Diese Darstellungsweise erwies sich als ein Spezialfall einer allgemein brauchbaren Methode zur Erhöhung der Löslichkeit bestimmter organischer Verbindungen; auf diese Weise konnten verschiedene Amino-derivate gewonnen werden¹⁾.

Zu diesem Zweck bedarf es einer Einwirkung von Chloracetylchlorid oder noch besser von Chloressigsäure auf das Guajacol in Gegenwart von Pyridin und Phosphortrichlorid:



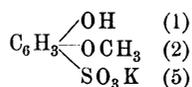
Man erhält so das Chloracetylguajacol, welches mit Diäthylamin in der Kälte behandelt wird:



Das *Guajasanol*, welches als Hydrochlorid in Wasser löslich ist, wird aus der wäßrigen Lösung durch Carbonat gefällt. Es ist kaum giftig und wird, wohl infolge des hohen Preises, wenig gebraucht.

¹⁾ Einhorn und Heinz, M. med. Woch. 1900, 11. Arch. d. Pharm. 240, 631, 1902.

Das *Thiocol* gehört zugleich mit dem Carbonat zu den am meisten benutzten Guajacolderivaten. Es ist das Kaliumsalz des o-Sulfogujacols:



Man erhält es durch Behandeln des Guajacols mit der gleichen Gewichtsmenge konzentrierter Schwefelsäure bei einer Temperatur nicht über 80°, da sonst das p-Isomere entsteht.

Das Reaktionsprodukt wird in Wasser gelöst und mit Bariumcarbonat neutralisiert. Die filtrierte Lösung, welche das Bariumsalz des Sulfogujacols enthält, wird mit Kaliumcarbonat versetzt, bis keine Fällung mehr entsteht. Durch Eindampfen der filtrierten Lösung erhält man Thiocol.

Thiocol ist vollständig wasserlöslich. Im Organismus wird es nicht zersetzt und hat keinerlei Wirkung als Antiseptikum, da es das Guajacol nicht regeneriert. Theoretisch dürfte es auch ohne die geringste Wirksamkeit sein; dennoch gehört es zu den Mitteln, die am meisten gekauft werden.

Phenacetin.

Wir haben bereits mehrere Herstellungsstufen des Phenacetins an Hand eines Fabrikationsprozesses besprochen und wollen sie uns kurz ins Gedächtnis zurückrufen.

Das p-Nitrophenol wird in p-Nitrophenetol verwandelt, durch Reduktion entsteht daraus das Phenetidin, durch Acetylieren des Phenetidins erhält man sodann das Phenacetin.

Wie beim Guajacol zählen wir auch hier die Verfahren auf, die zu diesen verschiedenen Substanzen führen; wir werden uns jedoch kürzer fassen können, da sich ja die Reaktionen, welche zu den Derivaten des o-Nitrophenols führen, auch zum großen Teil auf die Abkömmlinge des p-Nitrophenols anwenden lassen.

p-Nitrophenol erhält man durch Erhitzen des p-Nitroanilins mit Natronlauge, wobei die NH₂-Gruppe durch OH ersetzt wird.

p-Nitroanilin, das ein Industrieprodukt ist, erhält man leicht durch Nitrieren des Acetanilids und nachheriges Verseifen des Acetylnitranilins mit Soda.

Chlor- und Bromnitrobenzol, mit Ätznatron erhitzt, liefern gleichfalls p-Nitrophenol.

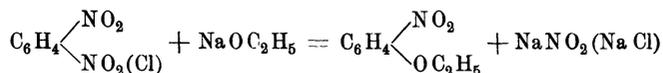
Die bei der Nitrierung von Chlorbenzol entstehenden beiden Isomeren (ortho und para) verwandeln sich durch Behandlung mit

Ätznatron in o- bzw. p-Nitrophenol. Es ist jedoch nicht notwendig, die beiden Chlornitrobenzole voneinander zu trennen, um zu den entsprechenden Nitrophenolen zu gelangen, da sich die letzteren, wie wir gesehen haben, mittels Wasserdampf leicht voneinander trennen lassen.

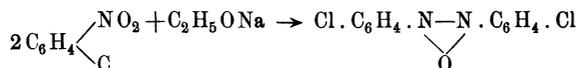
p-Nitrophenol entsteht auch aus p-Nitranilin durch Diazotieren. Die schwefelsaure Lösung wird zu diesem Zweck mit Natriumnitrit erhitzt, wobei sich unter Stickstoffentwicklung das Nitrophenol abscheidet.

Nitrophenetol. Zur Herstellung des Nitrophenetols können gleichfalls einige von den Methoden zur Darstellung von Nitroanisol verwendet werden, sie sind indessen weniger vorteilhaft.

Sowohl das p-Dinitrobenzol als auch das p-Chlornitrobenzol geben beim Erhitzen mit Natriumäthylat das Nitrophenetol:

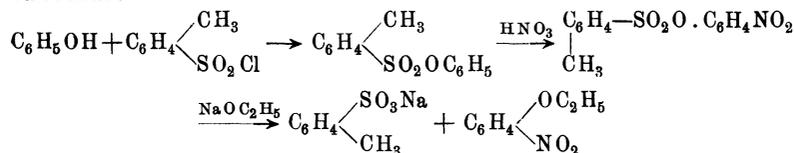


Es entsteht jedoch bei Verwendung von Chlornitrobenzol wegen der reduzierenden Wirkung des Natriumäthylats, das sich dabei in Acetat umwandelt, eine bedeutende Menge Dichlorazoxybenzol:



Man erhält Nitrophenetol auch nach einer anderen, patentierten Methode, die sehr interessant ist.

Durch Nitrieren des in der p-Stellung phenylierten Sulfoluols, welches durch Einwirkung von Phenolnatrium auf das Chlorid der Toluolsulfosäure erhalten wird, resultiert die p-Nitrophenyltoluolsulfosäure; diese letztere liefert bei Behandlung mit Natriumäthylat das Nitrophenetol unter Rückbildung von Toluolsulfosäure:



Phenetidin. Außer der Reduktion von Nitrophenetol bestehen noch mannigfache Darstellungsmethoden von Phenetidid, die sich auf folgende zwei zurückführen lassen:

1. Äthylierung des p-Aminophenols oder vielmehr seiner Acetyl- oder Benzylidenderivate.

2. Äthylierung und dann Reduktion des p-Oxyazobenzols (Oxy-p-äthoxyazobenzol), welches durch Kupplung von diazotiertem Anilin (oder Phenetidin) mit Phenol erhalten wurde.

Im ersten Fall muß p-Aminophenol dargestellt werden.

p-Aminophenol wird in der Technik vielfach benutzt, und wir wollen daher hier die wichtigsten Fabrikationsverfahren erwähnen; das einfachste besteht in der Reduktion des Nitrophenols durch Schwefelnatrium, Zinn und Salzsäure, Eisen und Salzsäure, Zinkstaub und Ätznatron, Natriumhydrosulfit oder Ferrosulfat und Ammoniak.

Eine von Wislicenus angegebene Reduktionsweise, die jetzt im Gebrauch ist, besteht in der Einwirkung von **Aluminiumamalgam**. Zur Herstellung dieses letzteren behandelt man Aluminiumspäne bis zur heftigen Wasserstoffentwicklung mit Ätznatron. Man wäscht sodann rasch das Aluminium ab und taucht es einige Minuten lang in eine Lösung von 5proz. Sublimat. Darauf wird es nacheinander mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen.

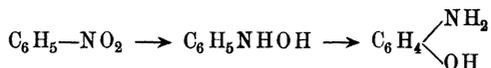
Um das Nitrophenol zu reduzieren, wird es in 50proz. Alkohol gelöst, eine Stunde in der Kälte mit seinem halben Gewicht an Aluminiumamalgam geschüttelt, filtriert und in einem Kohlensäurestrom eingedunstet¹⁾. Dieses Verfahren ist für alle besonders veränderlichen Stoffe zu empfehlen, die in einem neutralen Medium reduziert werden sollen.

p-Aminophenol kann auch direkt aus Nitrobenzol erhalten werden, mittels zweier in der Technik benutzten Verfahren, die ein gewisses theoretisches Interesse beanspruchen.

Es ist dies:

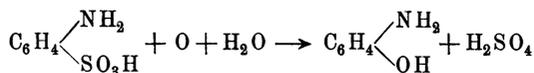
1. Die elektrolytische Reduktion von Nitrobenzol an Platinelektroden in konzentrierter Schwefelsäure.
2. Die Reduktion mit Zink und konzentrierter Schwefelsäure.

Hierbei treten zwei ziemlich unerwartete Reaktionen ein: Wie man annimmt, entsteht dabei zunächst Phenylhydroxylamin, das sich sodann in p-Aminophenol umlagert:

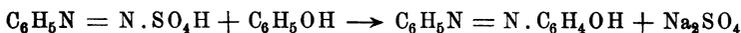


¹⁾ Eisenoxydul ist auch ein ausgezeichnetes Reduktionsmittel für das Nitrophenol.

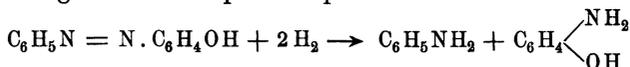
p-Aminophenol kann auch erhalten werden durch Oxydation der Sulfanilsäure mit Mangansuperoxyd und Schwefelsäure:



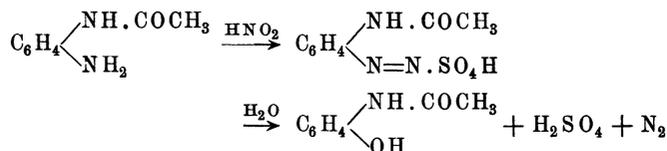
Beim Kuppeln von Diazobenzol(-sulfat) und Phenol in alkalischer Lösung entsteht quantitativ *Oxyazobenzol* (Benzolazophenol):



durch Reduktion mit Natriumhydrosulfit entsteht daraus unter Rückbildung von Anilin p-Aminophenol:

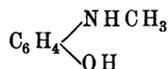


Endlich liefert das Acetyl-p-phenylendiamin beim Diazotieren das Acetyl-p-aminophenol:



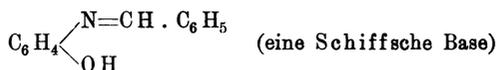
Wir sind nun im Besitz einer Anzahl von Verfahren zur Herstellung des p-Aminophenols.

Die Verwendung des p-Aminophenols ist eine vielseitige. Außer bei der Fabrikation von Phenacetin wird es zum Braunfärben von Pelzwerk gebraucht und in der Photographie als Entwickler unter der Bezeichnung *Rodinal* verwendet. Zwei seiner Abkömmlinge: das Oxyphenylglycin, bekannt unter dem Namen *Glycin*, sowie das am Stickstoff methylierte Derivat, das *Metol*, werden gleichfalls als photographische Entwickler benutzt:

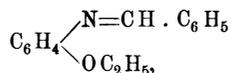


Phenetidin. Aus p-Aminophenol entsteht durch Äthylieren der Hydroxylgruppe das Phenetidin; man kann jedoch das freie Aminophenol nicht direkt äthylieren, weil in diesem Falle auch die Aminogruppe angegriffen werden könnte. Diese Gruppe muß deshalb vorher geschützt werden.

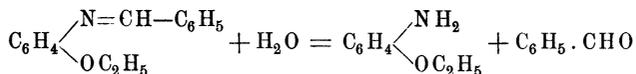
Man gelangt dazu entweder durch Acetylierung oder durch Kondensation mit Benzaldehyd in schwach alkalischer Lösung. Die letztere verläuft quantitativ und ergibt das *Benzylidenaminophenol*:



Dieser Körper ist gegenüber schwachen Alkalien widerstandsfähig, und kann in einer alkoholisch-alkalischen Lösung durch Bromäthyl äthylirt werden. Das Reaktionsprodukt, *Benzylidenamino-phenetol*,

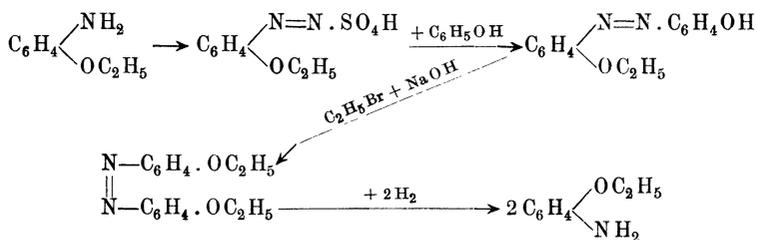


spaltet beim Erhitzen mit verdünnter Salzsäure Benzaldehyd ab unter Bildung von Phenetidid:



Die zuletzt besprochene Methode ist die eleganteste von allen, da, abgesehen von einer gewissen Menge Phenetidid, die immer wieder erscheint, nur Phenol und Äthylchlorid benutzt werden.

Das Phenetidid wird in verdünnter schwefelsaurer Lösung mit Natriumnitrit diazotiert und in eine Lösung von Phenol, die Soda im Überschuß enthält, gegeben. Das entstandene Äthyl-dioxyazobenzol (p-Phenetolazophenol) gibt beim Äthyliren mit Bromäthyl das *Diäthyl-dioxyazobenzol*, welches durch Reduktion zwei Moleküle Phenetidid liefert. Während das eine acetyliert wird, um zu Phenacetin zu gelangen, kehrt das andere in den Kreislauf zurück:



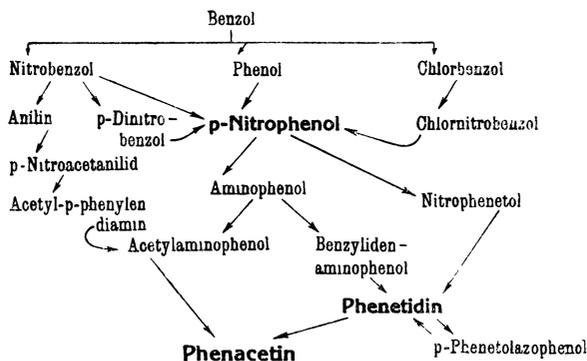
Diese Kupplung von Diazoverbindungen mit Phenolen ist äußerst wichtig für die Farbstoffindustrie; sie ist übrigens auch von großem theoretischen Interesse.

Zwei Regeln sind dabei zu beachten:

1. Die Kupplung findet nur statt, wenn die o- oder p-Stellung zu der OH-Gruppe frei ist.
2. Die Kupplung geschieht immer in *para*, wenn diese Stellung frei, und nur dann in *ortho*, wenn die p-Stellung besetzt ist.

Über die letzte Fabrikationsstufe des Phenacetins — die **Acetylierung** — ist nichts besonderes zu erwähnen. Sie vollzieht

sich quantitativ, wenn das Phenetidin in wässriger Lösung mit Essigsäureanhydrid geschüttelt wird, oder, wenn man es mit Essigsäure in einem passenden Gefäß zum Sieden bringt und zwar so, daß das bei der Reaktion entstehende Wasser abdestillieren kann:



Dritte Vorlesung.

Antipyretika.

Die Pharmakologen erklären den Einfluß der Antipyretika auf die Temperatur des Fiebernden durch deren Einwirkung auf die thermoregulierenden Zentren.

Wo liegen diese Zentren und in welcher Weise werden sie beeinflußt?

Man weiß es nicht genau. Spricht man von den regulierenden Zentren der animalischen Wärme, so meint man wohl nicht die Lokalisierung der regulierenden Funktion im anatomischen Sinne, sondern einen Zusammenschluß von Systemen, die demselben Zwecke zustreben. Man hat alle Ursache anzunehmen, daß solche Systeme existieren, da ja Warmblüter (Homoiotherme) unabhängig von den äußeren Bedingungen, denen sie ausgesetzt sind, eine annähernd gleichmäßige Temperatur bewahren, während die Temperatur von Kaltblütern (Poikilotherme) sich nach der ihrer Umgebung richtet.

Die Temperatur kann, wie wir noch sehen werden, durch Einwirkung auf bestimmte Teile des Hirnes, von welchen der physiologische Mechanismus der Thermoregulation bei den Homoiothermen abhängt, beeinflußt werden.

Der physiologische Mechanismus der Regulierung der animalischen Wärme ist sehr verwickelt; am besten erforscht ist der Teil, der mit den Blutgefäßen zusammenhängt. Die Haut mit ihrem ganzen Netzwerk von Kapillargefäßen ist ein ausgezeichnete Wärmeleiter. Wegen dieser Leitfähigkeit wird eine durch Abkühlung der Außenluft verursachte Temperaturerniedrigung rasch durch Verengung der peripheren Gefäße aufgehoben, die sich sogar auf die nicht betroffenen Körperteile ausdehnt.

Die an der Peripherie kreisende Blutmenge wird dadurch vermindert, und das Blut gelangt weniger abgekühlt zum Herzen. Andererseits bleibt die gesamte Blutmenge dieselbe, und die Zirkulation in den großen Organen und im Verdauungstraktus, der Bildungsstätte großer Wärmemengen, wird stärker. Das Tempe-

raturgleichgewicht könnte so zum Teil durch die bloße Vermittlerrolle des Blutes erklärt werden. Es gibt jedoch auch andere Möglichkeiten. Unter der Einwirkung von Kälte verlaufen die Oxydationsprozesse bei den meisten Warmblütern intensiver; es wird mehr verbrannt, was experimentell aus der ausgeschiedenen Kohlensäuremenge geschlossen werden kann. Jeder weiß, daß man in der Kälte einen starken Hunger fühlt, und daß sich vor allem ein Bedürfnis nach Nahrung von größtem Verbrennungswert einstellt.

Der Kampf gegen die Hitze geschieht durch einen umgekehrten Mechanismus: die Abkühlung des Blutes wird infolge Erweiterung der Hautkapillaren und einer dadurch verursachten intensiven Zirkulation an der Körperoberfläche und Verdunstung von Schweiß gefördert. Bei einem normalen Individuum wird die Temperatur durch die Tätigkeit der Nervenzentren geregelt, die, aller Wahrscheinlichkeit nach, im Mittelhirn lokalisiert sind. In pathologischen Fällen, bei infektiösem Fieber usw., wird angenommen, daß die regulierenden Zentren durch toxische albuminoide Substanzen, die vom Protoplasma und den infizierenden Agenzien selbst stammen, erregt werden.

Man kann bei Tieren eine experimentelle Hyperthermie durch Injektion von Albumin oder Bakterien in die Venen, oder durch eine thermische oder elektrische Reizung gewisser Hirnteile hervorrufen, insbesondere bei Hunden und Kaninchen durch einen Stich in die Gegend des *corpus striatum*¹⁾. Wood wies wohl als erster auf die Existenz von Cerebralzonen hin, die speziell für die Thermoregulation in Frage kommen. Seine Forschungen wurden durch Richet, Aronsohn und andere bestätigt. Aus den Arbeiten dieser Physiologen ergibt sich, daß eine Verletzung der vorderen, dem *corpus striatum* benachbarten Partie des Gehirns eine plötzliche Temperaturerniedrigung nach sich zieht, der fast unmittelbar eine Hyperthermie folgt, die 2° übersteigen kann.

Diesen sogenannten Wärmestich führt man mit Hilfe eines feinen Trokars oder eines besonderen Thermokauters aus. Es würde den Rahmen dieser Vorlesung überschreiten, wenn wir auf alle Kontroversen eingehen würden, die die Versuche über die thermoregulierenden Zentren ausgelöst haben. Die jüngsten Arbeiten von Isenschmidt schreiben dem *tuber cinereum*, d. h. einer der Hypophyse benachbarten Stelle des Großhirns eine große Bedeutung

¹⁾ Eine Gruppe von Nervenzellen, die an der Hirnbasis liegt.

zu, jedoch muß das sympathische Nervensystem gleichfalls eine Rolle spielen, hauptsächlich in den thermischen Erscheinungen chemischer Art, und es wird jetzt zugegeben, daß sich die physikalische Thermoregulation speziell unter dem Einfluß der Halspartie des Rückenmarks befindet. Hormone scheinen die Verbindung zwischen diesen beiden Systemen zu vermitteln.

Für das pharmakologische Studium der Antipyretika ist der Stich in die Nähe des *corpus striatum* eine Operation von größter Bedeutung, die wir nach der sehr interessanten Dissertation von Sanchis Banus (*Contribucion al estudio de los Antipyreticos*, Valencia 1918, S. 32) in wenigen Worten beschreiben werden. Ein Kaninchen wird festgebunden, wobei man den Kopf zunächst freiläßt. Nach erfolgter Anästhesie (durch Äther) wird auch der Kopf befestigt. Das Tier wird an der Kopfhaut rasiert und der rasierte Teil mit Jodtinktur bestrichen. Eine sorgfältige Antisepsis ist unerlässlich. Man macht den Einschnitt in die Weichteile bis zum Knochen, beginnend in der Nähe der Nasenlöcher, ein wenig vor der Augenlinie bis zur Protuberantia occipitalis externa, die beim Kaninchen besonders vorspringt; mit Hilfe von Pinzetten hält man die Ränder des Einschnittes geöffnet, sodann schiebt man mit einem Elevatorium das Periost zur Seite, so daß die Knochennähte sichtbar werden. Von besonderer Wichtigkeit ist es, die Verbindung der Stirnscheitelbeinnäht mit derjenigen, welche sie in einem rechten Winkel in Höhe des Ohrenansatzes kreuzt, deutlich hervortreten zu lassen. An der Kreuzungsstelle mit der Frontoparietalnaht wird trepaniert. Ein Kronenbohrer von 6 mm Durchmesser ist dazu ausreichend. Die Knochendicke beträgt hier etwa 1,5 mm. Nach sorgfältiger Ausführung dieser Operation entblößt man die Oberfläche der harten Hirnhaut (*dura mater*). Die anfangs starke Blutung aus der Diploe des Schädelknochens wird durch kurze Tamponade gestillt. Falls die Wunde zu lange blutet, liegt dies an einem technischen Fehler. Nachdem jetzt die Hirnhäute sichtbar geworden sind, sticht man mit einer sterilen Nadel in die Mitte der geöffneten Stelle ein. Die *dura mater* bietet einen leichten Widerstand, den man vorsichtig überwinden muß, um nicht zu weit in das Gehirn vorzudringen. Die Punktion wird mit einer nicht vertikal gerichteten, sondern leicht nach vorn geneigten Nadel, deren Spitze folglich nach hinten zeigt, vollzogen. Man dringt etwa 5 bis 6 mm tief ein und führt sodann die Spitze etwas nach vorn, um ein genügend großes Gebiet des Wärmesentrums zu treffen. Sodann wird die Haut vernäht. Die Narkose wird

darauf unterbrochen und das Tier bei einer Temperatur von 20° gehalten.

Der Wärmestich oder der Stich in das *corpus striatum* ist nicht das einzige Mittel, um ein künstliches Fieber hervorzurufen; man gelangt auch zu einem gleich guten Resultat durch eine einfache Injektion bestimmter abgetöteter Bakterien.

Dank dieser Methoden konnten die Antipyretika experimentell studiert werden, da die Intensität der Temperaturniedrigung, die man nach der Injektion eines Antipyretikums bei einem Tier mit pathologischer oder künstlicher Hyperthermie beobachten kann, mit der eines normalen Tieres kaum zu vergleichen ist.

Wie wir soeben gesehen haben, wirken die Antipyretika *im Fieberzustand*, sei es experimentellen oder infektiösen Ursprungs, auf die *Temperatur mit einer viel größeren Intensität* als im normalen Zustande.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Antipyretika auf die gereizten Wärmezentren im Sinne einer Regulierung ihrer Funktion einwirken. Eine ihrer komplizierten Wirkungen ist die Dilatation der peripheren Blutgefäße, die eine große Menge Blut an die Körperoberfläche gelangen läßt, wodurch es einer intensiven Abkühlung unterworfen wird. Zugleich wirken sie auf die sensiblen Zentren und die Vasomotoren des Hirnes und verursachen Narkose und Analgesie.

Daneben wirken alle bekannten Antipyretika in einigem Umfang auch narkotisierend und analgetisch. Bei einigen, z. B. *Lactophenin* und *Phenacetin*, ist die hypnotische Wirkung sehr intensiv; bei anderen, z. B. *Cryogenin*, werden alle anderen Wirkungen von der antipyretischen so stark übertroffen, daß diese allein in Erscheinung tritt. Diese drei physiologischen Eigenschaften der Antipyretika sind indessen nicht untrennbar miteinander verknüpft; durch eine Änderung der chemischen Beschaffenheit kann, wie wir an einigen Beispielen sehen werden, die eine oder die andere Eigenschaft auf Kosten der beiden übrigen stärker hervortreten.

Ein interessantes Problem der Pharmakodynamik ist der Übergang vom Antipyretikum zum reinen Narkotikum durch fortschreitende Änderung der chemischen Konstitution in bestimmter Richtung.

Durch diese einführenden Bemerkungen soll uns insbesondere ein Gegenstand dieser Vorlesung verständlicher gemacht werden, nämlich die Frage nach der systematischen Änderung in der chemischen Zusammensetzung eines Körpers im Zusammenhang

mit seinen antipyretischen Eigenschaften. Ferner wollen wir erfahren, in welchen Gruppen von Verbindungen Antipyretika auftreten, welche Radikale die größten Wirkungen besitzen und schließlich, wie solche Verbindungen hergestellt werden.

Diese Fragen wollen wir jetzt beantworten.

Man sieht zunächst, daß, im Gegensatz zur Mehrzahl der Hypnotika, die Antipyretika der zyklischen Reihe angehören.

Damit soll nicht gesagt werden, daß man in der Fettreihe keine Stoffe mit antipyretischen und analgetischen Eigenschaften findet. Theodor Curtius z. B. hat gefunden, daß Pyrazolone ohne einen aromatischen Kern ebensogut auf die Temperatur einwirken wie das Antipyrin; auch kennt man einige Aminoalkoholderivate der Fettreihe, welche die Temperatur erniedrigen (Fourneau).

Indessen kann in praxi kein Körper der Fettreihe mit den drei großen Antipyretika Antipyrin, Phenacetin und Aspirin in Konkurrenz treten. Im übrigen konnte von Filehne an einem Beispiel der Pyrazolone selbst gezeigt werden, daß deren Wirkung, solange kein aromatischer Kern im Molekül vorhanden war, schwach blieb.

Man kann daher den aromatischen Kern als spezifisch wirksam betrachten und sagen, daß im allgemeinen alle *oxydierbaren Benzolverbindungen* und ihre leicht hydrolysierbaren Derivate im gewissen Grade Antipyretika sind.

Das Wirksamkeitsmaximum wird erreicht bei allen den Körpern, welche beim Durchgang durch den Organismus in *p-Aminophenol* übergehen.

Eine zweite Beobachtung, die man machen kann, ist, daß die Antipyretika aus verhältnismäßig einfach gebauten Komponenten erhalten werden: Anilin, Phenylhydrazin, Phenol, Aminophenol. Bei einigen, wie bei *Salophen*, ist allerdings das Molekulargewicht ziemlich hoch; sie werden jedoch im Organismus rasch hydrolysiert, und durch diese Hydrolyse werden sie überhaupt erst wirksam.

Die beiden wichtigen Ausgangsstoffe, von denen sich alle Antipyretika ableiten, sind **Anilin** und **Phenol**. Aus Anilin entstehen: Phenylhydrazin, Chinolin, Hydrochinolin; aus Phenol: Salicylsäure; aus beiden: Aminophenole und Oxychinoline.

Diese verschiedenen Zwischenprodukte führen schließlich durch sehr einfache Umsetzungen sowohl zu bekannten Antipyretika als auch zu solchen, die nur eine vorübergehende Verwendung erlangten. Aus Anilin entsteht Acetanilid; aus Phenylhydrazin

Antipyrin, *Pyramidon* und *Cryogenin*. Paraaminophenol liefert *Phenacetin*; Phenol *Antodyn* und Salicylsäure *Aspirin*. Ihre Beziehungen zueinander ersieht man aus folgender Tabelle:

		Acetanilid					
Benzol	{	Anilin	{	Phenylhydrazin	{	<i>Cryogenin</i>	
						<i>Antipyrin</i>	
						<i>Pyramidon</i>	
		Phenol	{	p-Aminophenol	{	<i>Phenacetin</i>	
						Salicylsäure	<i>Aspirin</i>
						Phenoxyglycerin	<i>Antodyn</i>

Die drei großen Antipyretika: *Antipyrin*, *Aspirin* und *Phenacetin* sind in ihrer praktischen Bedeutung allen anderen überlegen. Es folgen unmittelbar: *Pyramidon* und *Lactophenin* und in den letzten Jahren *Cryogenin*, welches sich von allen dem Typus eines reinen Antipyretikums am meisten nähert, und das infolge seiner Milde und seiner Wirkungsdauer in der Therapie eine bedeutende Stellung einnimmt.

Es verdient erwähnt zu werden, daß im allgemeinen der zuerst auf den Markt gebrachte Körper einer neuentdeckten Serie von Verbindungen fast immer auch der am meisten benutzte bleibt. Es ist ersichtlich, daß diese Tatsache nicht ausschließlich dem Umstande zuzuschreiben ist, daß das beste Produkt zuerst gefunden wird. Hierbei spielen unter anderen kaufmännische Geschicklichkeit, wohlfeiler Preis und Reklame eine Rolle. Mitunter bedarf es auch einer größeren Anstrengung, ein bekanntes Produkt durch ein anderes aus derselben Gattung zu ersetzen, als einen neuen Körper einer bisher unbenutzten Gruppe zu lancieren.

Diese Überlegungen hinderten weder Chemiker noch Pharmakologen, mit Unterstützung bedeutender chemischer Fabriken, eine große Anzahl von Abkömmlingen bereits bekannter Produkte auszudenken, noch große chemische Firmen, dieselben zu verwerten; meistens scheiterten jedoch solche Versuche, weil gewöhnlich die Vorzüge einer neuen Substanz von demjenigen, der an ihr interessiert war, maßlos übertrieben wurden.

Wir könnten uns infolgedessen mit dem ausschließlichen Studium der hauptsächlichsten antipyretischen Arzneimittel begnügen. Es besteht jedoch aus oben erwähnten Gründen ein Interesse für das Kennenlernen der größtmöglichen Auswahl der versuchten Kombinationen oder wenigstens aller derjenigen, welche eine, wenn auch nur vorübergehende, Anwendung in der Therapie gefunden haben. Tatsächlich hat eine jede von ihnen irgend-

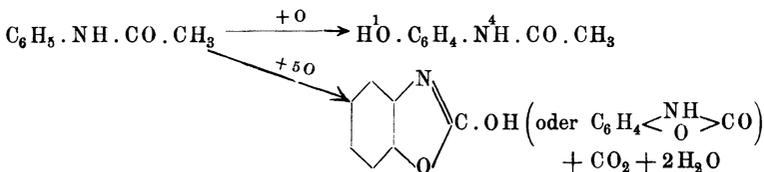
welche Eigentümlichkeiten, Vorzüge oder Fehler. Die ersteren schienen die Hoffnungen ihrer Erfinder zu rechtfertigen, die letzteren zeigen, was vermieden werden soll.

Durch systematisches Sammeln aller, auch der kleinsten Einzelheiten, wird man imstande sein, Gesetzmäßigkeiten in der Therapie aufzustellen.

Wir wollen daher eine Übersicht über die verschiedenen aromatischen Substanzen geben, die als Antipyretika benutzt oder angepriesen worden sind und beginnen bei den Derivaten des Anilins.

Antipyretische Derivate des Anilins. Anilin wirkt auf das Nervensystem durch Erniedrigung der Temperatur und eine nachfolgende Narkose. Es ist jedoch sehr giftig, und hauptsächlich seine Einwirkung auf die roten Blutkörperchen schließt seine Verwendung aus. Unter seinem Einfluß wandelt sich das Hämoglobin in Methämoglobin um, eine Mischung von Hämoglobin und Sauerstoff, die zu stabil ist, als daß sie für die Atmung in den Geweben in Frage käme. Die tödliche Dosis beträgt pro Kilogramm Körpergewicht 5 mg; sie wirkt sehr rasch.

Die Blockierung der Aminogruppe bewirkt eine bedeutende Herabsetzung der giftigen Eigenschaften des Anilins. Das Acetanilid oder *Antifebrin* reagiert wie Anilin, aber in einer viel mildereren Weise. Seine Wirksamkeit wird durch die nach und nach erfolgende Hydrolyse in Anilin und Essigsäure bedingt, und so gibt es nie, abgesehen von ganz starken Dosen, genügend freies Anilin, um ernste Zwischenfälle hervorzurufen. Andererseits führt diese Beständigkeit zu der wichtigen Konsequenz, daß das Antifebrin beim Durchgang durch den Organismus zum Teil eine Oxydation im Kern erleidet und sich in das viel weniger giftige Acetyl-*p*-aminophenol verwandelt. Zugleich entstehen freies *p*-Aminophenol und Oxycarbanil, die von der Oxydation des Benzolkerns und auch von der Acetylgruppe herrühren, unter Austritt von Kohlendioxyd:



p-Aminophenol und Oxycarbanil werden schließlich in Verbindung mit Glucuron- oder Schwefelsäure ausgeschieden.

Den ersten großen Erfolg auf dem medizinischen Gebiete verdankt die chemisch-synthetischen Industrie dem Acetanilid. Man hat nachher versucht, den Acetylrest durch andere Säureradikale zu ersetzen, doch ohne jeden praktischen Erfolg. Formanilid, C_6H_5NHCOH , z. B. wirkt sehr giftig, da es sich im Organismus außerordentlich rasch hydrolysiert. Im Gegensatz dazu sind die höheren Homologen der Essigsäure weniger löslich als das Acetanilid, daher weniger giftig, aber auch weniger wirksam. Die Beziehung von Wirksamkeit zu Giftigkeit bleibt konstant.

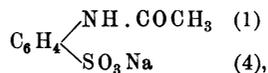
Wir sehen also an diesem Beispiel, daß hier das zuerst herausgebrachte Heilmittel das beste seiner Reihe war.

Im Vergleich zum Acetanilid verhalten sich die drei isomeren **Acetoluide** verschieden im Organismus. Die Orthoverbindung erleidet eine ähnliche Veränderung wie Acetanilid und gibt $CH_3 \cdot C_6H_5 \begin{matrix} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{matrix} C.OH$, ist aber ohne Einwirkung auf die Körpertemperatur, auch nicht das Paraisomere, welches sich in p-Acetylaminophenol umsetzt.

Im Gegensatz dazu wirkt das Metaisomere deutlich auf die Temperatur ein, unbeschadet dessen, daß es Acetylaminobenzoesäure liefert. In diesem Falle ist es schwer, eine Beziehung zwischen der antipyretischen Wirksamkeit und der chemischen Konstitution festzustellen.

Durch Kombination von Anilin und Säuren kann eine andere Art von Verbindungen mit einer freien Säuregruppe wie bei **Phenylglykokoll** oder Phenylglycin, $C_6H_5 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$, dargestellt werden. Ihre Darstellung geschieht durch Behandlung von Anilin mit Chloressigsäure; diese Verbindung ist ein wichtiges Zwischenprodukt bei der Herstellung von Indigo. Alle in dieser Art gewonnenen Körper sind jedoch unwirksam.

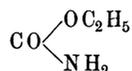
Man kann wohl die allgemeine Regel aufstellen, daß durch Einführung eines Säureradikals in ein Molekül seine Giftigkeit bedeutend vermindert und sein physiologisches Verhalten gänzlich verändert wird. So verhält es sich unter anderen mit einem anderen Anilinderivat, dem acetylsulfanilsauren Natrium oder *Cosaprin*,



das gar keine antipyretische Wirksamkeit hatte und bald aufgegeben wurde.

Eine besondere Klasse von Aminoderivaten bilden die **Urethane**; es sind Ester der Carbaminsäure.

Die Verbindung von der Formel



ist das Äthylurethan oder das eigentliche *Urethan*. Sein Phenyl-derivat, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$, heißt *Euphorin*. Es ist wenig toxisch und wirkt wie Acetanilid, ist aber, ebenso wie *Exalgin*, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)\text{CO} \cdot \text{CH}_3$, das seinerzeit Erfolg hatte, durch *Phenacetin* verdrängt worden, mit dem wir uns jetzt befassen wollen.

Es sei hier jedoch im Zusammenhang mit *Exalgin* erwähnt, daß die Methylierung der Aminogruppe die Giftigkeit des Acetanilids bedeutend steigert. Wir werden gelegentlich der chemotherapeutischen Arbeiten über das Arsen die ungünstige, sehr merkwürdige Beeinflussung kennenlernen, die eine einfache Methylierung von Aminoderivaten des Arsens verursacht.

Wir haben gesagt, daß Anilin und seine Derivate beim Passieren des Körpers zum großen Teil zu Aminophenolen oxydiert werden; sie werden auf diese Weise in Produkte verwandelt, die weniger giftig wirken und deren antipyretische Eigenschaften genau dieselben bleiben wie beim Anilin. Indessen verdanken wir nicht dieser Beobachtung die Entdeckung des **Phenacetins**, sondern Überlegungen mehr praktischer Art, die übrigens recht interessant sind.

Im Jahre 1887, kurz nach der Entdeckung der therapeutischen Eigenschaften des Acetanilids, faßte Duisberg, der damalige Laboratoriumschef der Elberfelder Farbenfabriken, vorm. F. Bayer & Co., den Gedanken, 30 t p-Nitrophenol, welche sich bei der Herstellung von Dianisidin als störendes und nutzloses Nebenprodukt angesammelt hatten, in ein pharmazeutisches Produkt umzuwandeln. p-Aminophenol, obgleich weniger toxisch als Anilin, hat eine ziemlich starke Wirkung auf die roten Blutkörperchen. Wie beim Acetanilid war die erste Etappe der Herstellung von Phenacetin das Acetyl-p-aminophenol. Dieses ist aber auch für die roten Blutkörperchen giftig und erfüllte daher die auf dasselbe gesetzten Hoffnungen nicht, obgleich es im Vergleich mit p-Aminophenol ein Fortschritt war. Die Äthylierung der OH-Gruppe führte endlich zu dem gewünschten Resultat.

Methoxyacetanilid ist bereits dem freien Phenol sehr überlegen, ohne Wirkung auf die roten Blutkörperchen und ein viel stärkeres Antipyretikum und Narkotikum; jedoch besitzt die Äthoxyverbindung das Maximum an antipyretischen, narkotischen

und analgetischen Eigenschaften und eine geringere Giftigkeit als seine niederen Homologen.

In dieser Weise gelang es Duisberg und Hinsberg, in verhältnismäßig kurz dauernden Versuchen, das *Phenacetin* zu entdecken und so einen ganz bedeutenden Industriezweig zu begründen.

Wir wollen jetzt die zahlreichen Abkömmlinge des Phenacetins betrachten.

Als ein einfaches Derivat von einem Aminophenol enthält auch Phenacetin zwei Gruppen, die für die Substitution besonders geeignet sind; man kann sich daher vorstellen, daß von den durch den Erfolg des Phenacetins und Antipyrins angespornten Chemikern eine große Anzahl von Derivaten dargestellt worden ist.

Von all den vielen neuentstandenen Körpern sind nur zwei übriggeblieben: *Lactophenin* und *Salophen*, alle anderen sind vergessen oder spielen eine geringe Rolle.

Zwei von diesen, *Phenokoll* und *Dulcin*, verdienen jedoch eine Erwähnung: das erste, weil es eine chininartige Wirkung selbst auf die Erreger von Infektionsfiebern zu haben scheint, und weil seine ausgesprochene antiseptische Wirkung es zum Ausgangspunkt für chemotherapeutische Studien machen könnte, das zweite wegen seines außerordentlich süßen Geschmacks.

Wie beim Anilin führte auch hier der Ersatz des Acetylrestes durch niedere oder höhere Homologe zu keinem interessanten Produkt. Sogar das Formylderivat ist gänzlich verschieden vom Phenacetin und besitzt eine nur sehr schwach ausgeprägte antipyretische Eigenschaft, dagegen eine depressive Wirkung auf das Rückenmark, so daß es als der beste Antagonist von Strychnin gelten kann.

Die Derivate der Oxy Säuren besitzen dagegen eine größere Bedeutung.

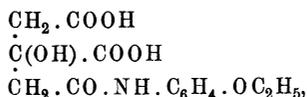
Das Lactophenetidin oder *Lactophenin* ist nach Phenacetin das gebräuchlichste Arzneimittel dieser Gruppe.

Infolge seiner freien Hydroxylgruppe ist es in Wasser leichter löslich als Phenacetin; es ist weniger antipyretisch und stärker analgetisch und hypnotisch. Auf Grund seiner leichteren hydrolytischen Spaltbarkeit — einer Eigenschaft, die für Derivate der Oxy Säuren charakteristisch ist —, wirkt es etwas rascher.

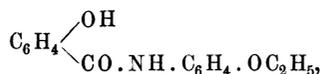
Man stellt es durch Erhitzen von Phenetidilactat auf 170 bis 180° oder durch Erhitzen von Phenetidin mit Milchsäureäthylester dar.

Wird an Stelle von Milchsäure Glycerinsäure, die zwei Hydroxylgruppen enthält, eingeführt, so zeigt das erhaltene Produkt keine antipyretischen Eigenschaften mehr.

Das Citrylphenetidid oder *Apolysin*,



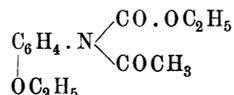
enthält zwei freie Carboxylgruppen und ist fast ohne jede Wirkung. Schließlich wurde noch Salicylphenetidid,



dargestellt (nicht zu verwechseln mit *Salophen*), das im Organismus nicht hydrolysierbar und daher nicht wirksam ist.

Es folgen nun die Derivate des Urethans, z. B.:

hermodin, Acetylphenetididurethan,

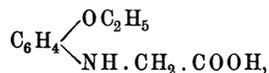


ein ungefährliches Mittel, welches noch benutzt wird.

Wir besprechen nunmehr die verschiedenen Versuche, welche unternommen worden sind, um die Löslichkeit des Phenacetins zu erhöhen.

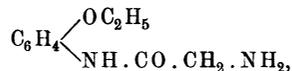
Die Verfahren bleiben immer die gleichen; Einführung von sauren —, Amino—, Glykokollgruppen usw.

Es sind zwei Arten von Glykokollderivaten dargestellt worden. Die erste Gruppe repräsentiert das Äthoxyphenylglykokoll,



welches ohne physiologische Wirksamkeit ist.

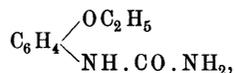
Der Vertreter der zweiten Gruppe, das Aminoacetylphenetidid oder *Phenokoll*,



von welchem schon die Rede war, ist ein brauchbares Arzneimittel. Phenokollbase kristallisiert mit 1 Mol. Wasser in Gestalt weißer, verfilzter Nadeln aus, welche wasserhaltig bei 95°, wasserfrei bei 100,5° schmelzen und in heißem Wasser leicht löslich sind. Das salzsaure Phenokoll bildet farblose Nadeln oder Würfel, die sich in 16 Tln. Wasser von 15° mit neutraler Reaktion lösen. Phenokoll

kann in Form seiner freien Base oder als Salz verabreicht werden. Im letzteren Falle wirkt es rascher als Phenacetin. Sein Salicyl-derivat ist das *Salokoll*.

Dulcin oder p-Äthoxyphenylharnstoff,



ist 250 mal süßer als Zucker und wird nur als Ersatz für Saccharin benutzt.

Viele andere Versuche sind unternommen worden um, ausgehend von Phenetidin, zu nützlichen Derivaten zu gelangen, insbesondere durch Kombination mit Aldehyden; sie blieben jedoch ohne praktisches Ergebnis. Dasselbe läßt sich auch über die Versuche sagen, die sich mit dem Ersatz des Wasserstoffs der Phenolgruppe des Aminophenols durch ein anderes Radikal wie das Äthyl befaßt haben. So wurden Acetylanisidin, p-Amyloxyacetanilid, p-Propyloxyacetanilid dargestellt.

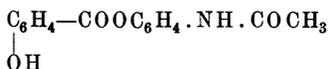
Vor kurzem wurden die Derivate des Glykols von der Art R.NH.CH₂.CH₂OH geschützt, jedoch liegen bisher keine Ergebnisse der klinischen Untersuchung vor.

Auf alle obigen Fälle können folgende Regeln angewandt werden:

1. Die Methyl-derivate sind am giftigsten; die Äthyl-derivate am meisten narkotisch.

2. In den homologen Reihen sinkt die Wirksamkeit mit dem Steigen des Molekulargewichts.

Man stellte schließlich eine Anzahl von Estern des p-Aminophenols, vom Typus des Benzoylacetylaminophenols, dar. Das einzige von ihnen in der Heilkunde noch gebrauchte Mittel ist wohl das *Salophen*, Salicylsäureacetylamino-4-phenylester:



Diese Verbindung kann auch als ein Salol und zwar Acetyl-p-aminosalol betrachtet werden; als Derivat der Salicylsäure wird sie später besprochen werden.

Zum Schluß sei über die Aminophenole noch folgendes mitgeteilt:

1. Die o- und m-Isomeren sind giftiger als die Paraverbindungen.

2. Unter den Derivaten des Aminophenols haben nur diejenigen antipyretische Eigenschaften, welche im Organismus p-Aminophenol oder seine einfachen Derivate liefern.

3. Bei der Resorption der Antipyretika der Aminophenolreihe treten Substanzen im Harn auf, welche die *Indophenolreaktion* geben.

Man setzt dem Harn einige Tropfen NaNO_2 -Lösung und etwas Salzsäure zu und gießt die Mischung in überschüssiges verdünntes Alkali. Es entsteht eine intensive Rotfärbung, welche durch Zusatz von Säureüberschuß ins Blauviolette übergeht. Wenn bei Verwendung eines Derivats des p-Aminophenols die Reaktion negativ ausfällt, so kann man im allgemeinen daraus schließen, daß es keine antipyretischen Eigenschaften besitzt.

Die Aminophenole bilden eine neutrale Gruppe zwischen den Aminen und dem Phenol. Aus diesem Grunde beschreiben wir sie vor dem Phenol.

Derivate des Phenols. Unter den Derivaten des Phenols wurde, abgesehen von der Salicylsäure, nur der Glycerinäther als Antipyretikum und Analgetikum unter dem Namen *Antodyn*,



benutzt. Es ist ein Antipyretikum mit deutlich analgetischer und hypnotischer Wirkung, löslich in Wasser und fast ohne giftige Eigenschaften. Man kann seine Wirksamkeit noch nicht beurteilen; da es sich jedoch um einen ganz einfachen Körper in einer für die Antipyretika völlig neuen Bahn handelt, so ist es möglich, daß man davon nützliche Derivate wird darstellen können.

Kürzlich hat eine deutsche Firma (Farbenfabriken, vorm. F. Bayer & Co.) die Urethanverbindung des Phenylglycerins,



und des Phenylglykols,



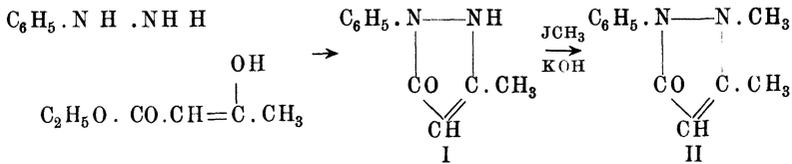
eine andere das Acetylaminoantodyn sich schützen lassen, und diese Mittel werden vielleicht eines Tages auf dem chemischen Markte erscheinen.

Pyrazolonderivate. Durch Behandlung von Anilin in verdünnter Mineralsäure mit Natriumnitrit erhält man Diazobenzol. Durch Reduktion entsteht daraus das Phenylhydrazin. (Emil Fischer, 1875.)

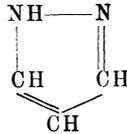
Phenylhydrazin ist ein heftiges Gift, welches die roten Blutkörperchen noch energischer zerstört als Anilin. Alle Versuche, die zur Herabminderung der Giftigkeit unternommen wurden, sind gescheitert.

Mit Acetessigester erhitzt, gibt Phenylhydrazin das Phenylmethylpyrazolon (I). Durch nachfolgende Methylierung desselben

am Stickstoff erhält man Phenyldimethylpyrazolon (II) oder *Antipyrin*:



Diese Verbindungen sind Derivate des **Pyrazols**,



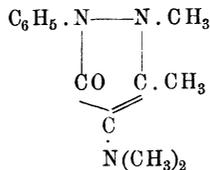
Im nächsten Kapitel werden wir die Darstellung von Antipyrin und seiner Derivate ausführlich besprechen; jetzt wollen wir uns nur mit seiner therapeutischen Verwendung befassen.

Das Antipyrin galt zunächst als ein reines Antipyretikum. Erst mehrere Jahre später erkannten Germain Sée und Gley seine Eigenschaft als ausgezeichnetes Analgetikum, was zu seinem außerordentlichen Erfolge führte, und welchem Umstände es auch in Frankreich die Bezeichnung *Analgesin* verdankt.

Über Antipyrin, seine Derivate und über Pyrazolone im allgemeinen ist pharmakodynamisch viel gearbeitet worden. Es ist jedoch überflüssig, sich mit diesen Arbeiten zu beschäftigen, da sie ja in der Frage, inwiefern chemische Veränderungen die Wirkung von Antipyrin beeinflussen, keine Klärung bringen. In der Tat sind nicht einmal die Formeln von Antipyrin, seiner Isomeren und Derivate mit Sicherheit bekannt.

Außer dem *Pyramidon*, *Salipyrin* und *Melubrin* vermochte sich kein anderes Derivat des Antipyrins durchzusetzen.

Pyramidon oder *Amidopyrin* ist Dimethylaminoantipyrin; man erhält es durch Methylieren von Aminoantipyrin. Es ist giftiger und wirksamer als Antipyrin selbst. Seine Formel ist



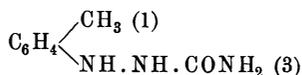
Melubrin, ein Kondensationsprodukt von Aminoantipyrin und oxymethylsulfosaurem Natrium, ist in Wasser leicht löslich.

Nunmehr wären noch die **Phenylsemicarbazide** zu erwähnen, von denen zwei Repräsentanten im Gebrauch sind: *Cryogenin* und *Maretin*.

Cryogenin ist Phenylsemicarbazid ¹⁾:



Maretin ist m-Tolylsemicarbazid:



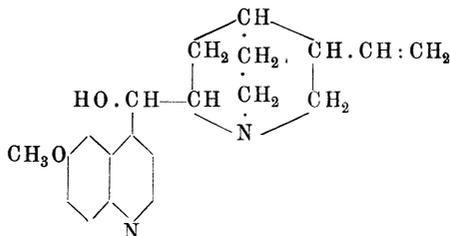
Das Lumière'sche *Cryogenin* ist ein sehr gutes Mittel, dessen antipyretische Wirkung langsam eintritt und ohne Nebenerscheinungen lange anhält.

Alle die Heilmittel, von denen bisher die Rede war, wirken auf die Symptome des Fiebers. Chinin und Salicylsäure wirken andererseits unmittelbar auf die Erreger gewisser Krankheiten: Chinin auf die Malaria und Salicylsäure auf den akuten Gelenkrheumatismus.

Chinin.

Bereits seit 50 Jahren ist die Wirkung des Chinins auf Paramäcien einer Heuinfusion bekannt. In einer Verdünnung von $\frac{1}{400}$ werden sie sofort getötet, in einer solchen von $\frac{1}{2000}$ unbeweglich gemacht. (Bioch. Zeitschr. f. med. Wiss. 1867, S. 310.) Trotzdem war es erst im Jahre 1880, nach der berühmten Entdeckung von Laveran, möglich, die Wirkung des Chinins auf die Infektionserreger der Malaria systematisch zu studieren.

Nach den neuesten Arbeiten hat Chinin folgende Formel:



Es ist also ein Aminoalkohol und enthält neben Chinolin noch einen Kern von besonderer Struktur, den man als eine Vereinigung von zwei Piperidinkernen betrachten kann. Es enthält außerdem eine Methoxygruppe in der Chinolinhälfte des Moleküls. Das Phenol, dessen Methylester Chinin ist, heißt *Cuprein*.

¹⁾ Cryogenin war als m-Benzamidosemicarbazid beschrieben worden, jedoch zeigte eine neue analytische Nachprüfung (Fourneau, priv. Mitteilung), daß es sich lediglich um Phenylsemicarbazid, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{NH}\cdot\text{NH}\cdot\text{CONH}_2$, handelt.

Die Untersuchungen können hier nach zwei Richtungen geschehen; erstens kann, ausgehend vom Chinin, die Wirkung durch Änderung seiner Eigenschaften in bekannter Weise verstärkt werden; zweitens kann vom Chinolin ausgegangen werden, das durch Einführung von Substituenten wirksamere Verbindungen liefert. Beide Wege sind beschritten worden.

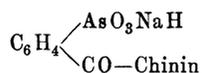
Bevor man den Erreger der Malaria kannte, beschäftigte man sich hauptsächlich mit dem Problem der Herstellung von leicht löslichen Chininsalzen oder mit ihrer Entbitterung.

Größere Löslichkeit als die des Sulfats wird durch Benutzung anderer Salze erreicht, z. B. durch das Hydrochlorid in Gegenwart von Urethan, oder noch besser durch das Formiat, das noch jetzt in Frankreich viel benutzt wird. Geschmacklosigkeit erzielt man durch Herstellung von unlöslichen Chininsalzen. Die Chininbase selbst ist sehr wenig löslich und fast ohne Geschmack, so daß man sie sehr gut verwenden könnte. Das am meisten gebrauchte Produkt ist jedoch *Euchinin* oder Chininkohlensäureester, der durch Behandlung von Chinin mit Chlorkohlensäureäthylester bei Gegenwart von Benzol dargestellt wird. Man erhält so das salzsaure Euchinin, welches dann durch Ammoniak gefällt wird.

Die Euchininbase hat fast keinen Geschmack, ihre Salze sind jedoch sehr bitter.

Chinincarbonat oder *Aristochin*, das durch Einwirkung von Phosgen auf Chinin erhalten wird, ist gleichfalls nicht bitter.

Bisher ist nur ein einziges Derivat des Chinins bekannt, das in Wasser löslich, neutral und ohne Geschmack ist, es ist das *Arsenobenzoylchinin* (Oechslin):



Seitdem die therapeutischen Methoden exakter geworden sind, wurde Chinin unter einem anderen Gesichtspunkt erforscht, und zwar versuchte man sein antiseptisches Vermögen zu steigern, damit es nicht nur bei Malaria, sondern auch bei bakteriellen Infektionen Anwendung finden kann.

Die von Morgenroth¹⁾ vor einigen Jahren in dieser Richtung unternommenen Versuche führten zu *Optochin* oder Äthylhydrocuprein. Bereits Grimaux²⁾ stellte Homologe des Chinins (das Äthyl- und das Propylhomologe) dar, die viel wirksamer als Chinin sind. Leider kommt natürliches Cuprein nur in sehr geringen

¹⁾ B. Pharm. 29, 233.

²⁾ Journ. de Chim. 1891, S. 2125.

Mengen vor, und man kann auch nicht durch eine einfache Entmethylierung des Chinins dazu gelangen, da in diesem Falle, wie es scheint, ein Isomeres des Cupreins, das Apochinin, entsteht.

Bei der Reduktion des Chinins lagert sich Wasserstoff an die Doppelbindung an, und man erhält Hydrochinin. Dieses Derivat verliert ebenso leicht wie Chinin selbst die Methylgruppe durch Erhitzen mit 20 proz. Salzsäure auf 150°, ohne in das Isomere überzugehen und liefert so Hydrocuprein. Schließlich geht das mit Natrium und Äthylbromid behandelte Hydrocuprein in Äthylhydrocuprein, das *Optochin*, über.

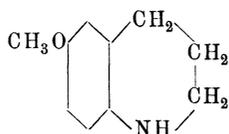
Optochin reagiert auf Pneumokokken, jedoch läßt sich darüber noch nichts Abschließendes aussagen¹⁾.

Andere Derivate sind: Amylhydrocuprein oder *Eucupin* und Isooctylhydrocuprein oder *Vuzin*. Letzteres ist ein starkes Antiseptikum und wurde während des Krieges in Deutschland viel bei der Behandlung von Wunden benutzt. Es hat die Eigenschaft, auf die Mikroben sogar bei Gegenwart von Körperflüssigkeiten mit derselben Intensität wie in physiologischer Kochsalzlösung zu wirken.

In einer weiteren Versuchsreihe ging man vom Chinotoxin aus, welches als das dem Chinin entsprechende Keton zu betrachten ist. Durch den Übergang von der Alkohol- zur Carbonylgruppe wird die antiseptische Wirkung bedeutend verstärkt.

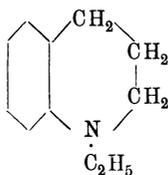
Bei der zweiten Methode zur therapeutischen Erforschung des Chinins geht man von einem einfachen Kern aus, an den nach und nach kompliziertere Gruppen und Ketten angelagert werden.

Das Problem, Chinin durch einfachere Körper der Chinolinreihe zu ersetzen, entstand gleich zu Beginn der synthetischen Darstellung von Arzneimitteln. Gelang es dabei in gewissem Grade, gute Antipyretika zu entdecken, so hatten die so erhaltenen Körper keine Wirkung auf den Erreger der Malaria. Unter den Verbindungen, die auf diese Weise entdeckt wurden und auch ärztliche Verwendung gefunden haben, wäre zu nennen: Tetrahydroparachinanisol (p-Methoxytetrahydrochinolin oder *Thallin*):

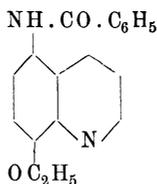


¹⁾ Es scheint, als ob Optochin die Hoffnungen nicht ganz erfüllt hätte; seine Benutzung rief Sehstörungen hervor (wie beim Atoxyl).

Kairolin-A, saures schwefelsaures N-Äthyltetrahydrochinolin:



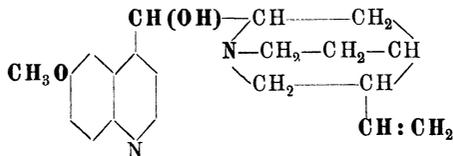
Kairin-A, salzsaures N-Äthyl-o-oxytetrahydrochinolin und *Analgen* (Benzanalgen), 1-Äthoxy-4-benzoylaminochinolin:



die, wie man sieht, in nahen Beziehungen zum Phenacetin stehen. Diese Körper sind aufgegeben worden, jedoch wurde vor kurzem von Kaufmann, einem Schüler von Pictet, eine Reihe von Patenten auf Aldehydderivate des Chinolins genommen, die als Ausgangssubstanzen für Alkohole der Chinolinreihe dienen und eine neue Orientierung in der therapeutischen Chemie der Chinoline anzuzeigen scheinen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß im Chinin, abgesehen von Substitutionen im Kern, vier Gruppen bestehen, die einer chemischen Umsetzung zugänglich sind:

Die Äthylengruppe,
die Methoxylgruppe,
die sekundäre alkoholische Gruppe und
die Aminogruppe:



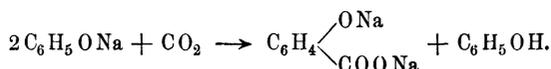
Bei der Erforschung des Optochins bezogen sich die Änderungen des Chininmoleküls auf die Äthylen-, Äthoxyl- und auf die alkoholische Gruppe.

Zahlreiche Veränderungen wären noch möglich; jedoch erfordern chemotherapeutische Forschungen viel Zeit, und man kann nicht sogleich auf Erfolge rechnen.

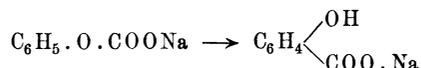
Salicylsäure ¹⁾.

Wir wenden uns nunmehr der Salicylsäure und ihren Derivaten zu. *o*-Oxybenzoesäure oder Salicylsäure wurde bei der Oxydation von Salicylaldehyd von Piria entdeckt (1838). Eine Synthese, welche für die chemische Industrie von großer Bedeutung wurde und nach der mit gewissen Einschränkungen noch heute gearbeitet wird, hat Kolbe im Jahre 1877 verwirklicht ²⁾.

Die Darstellung der Salicylsäure geschieht nach Kolbe durch Erhitzen von Phenolnatrium in einem CO₂-Strom bei 180 bis 200°, wobei nur die Hälfte des Phenols umgewandelt wird:



Nach einer wertvollen Verbesserung von R. Schmitt [1885] ³⁾ wird trocknes Phenolnatrium im Autoklaven unter Kühlung und unter Druck mit CO₂ gesättigt und hierauf das zunächst gebildete phenylkohlen-saure Natrium ⁴⁾ durch Erhitzen auf 120 bis 130° in salicylsaures Natrium übergeführt. Unter diesen Bedingungen verläuft die Reaktion vollständig in der Richtung:



Durch Behandlung des salicylsauren Natriums mit verdünnten Mineralsäuren kann Salicylsäure in Freiheit gesetzt werden.

Im Betrieb wird sie durch Destillation in großen, einige Meter hohen Behältern, worin pro Tag einige Tonnen Salicylsäure sublimiert werden können, gereinigt.

Diese Einrichtungen sind sehr kostspielig, und es ist daher schwierig, bei den besonders niedrig gehaltenen Preisen für Salicylsäure mit den Fabriken, die bereits ihre gesamte Einrichtung amortisiert haben, zu konkurrieren.

Auf andere Methoden zur Gewinnung der Salicylsäure wie die des Diazotierens der Anthranilsäure soll hier nicht näher eingegangen werden; sie sind in der Praxis nie benutzt worden.

¹⁾ Siehe praktischen Teil.

²⁾ Journ. f. prakt. Chem. [2] **10**, 89, 1874.

³⁾ Ebenda [2] **31**, 397, 1885.

⁴⁾ Nach neueren Untersuchungen soll das Phenolnatrium bei höheren Temperaturen CO₂ addieren unter direkter Bildung von Phenolnatrium-*o*-carbonsäure (s. Tijmstra Bz., Ber. **38**, 1375, 1905; **39**, 14, 1906).

Folgendes sei noch hervorgehoben: Wenn anstatt Phenolnatrium Phenolkalium benutzt wird, entsteht an Stelle der Salicylsäure (o-Oxybenzoesäure) das p-oxybenzoesaure Kalium¹⁾.

Die Methode von Kolbe, modifiziert durch Schmitt, ist sonach die beste, und es sind kaum noch Verbesserungen, abgesehen von Vereinfachungen bei der Darstellung des Na-Phenolats, an ihr möglich. Es scheint nach einem in den letzten Jahren patentierten Verfahren, als ob man die Herstellung von Natriumphenolat vermeiden könnte durch Einwirkung von CO₂ auf eine Mischung von Phenol und Kaliumcarbonat.

Die Wirkung der Salicylsäure. Salicylsäure verhindert das Keimwachstum noch in einer Verdünnung von 1:1000 und hält die Hefegärung in Mengen von 1:10000 auf. Sie verstärkt die antiseptischen Eigenschaften von Zucker und Kochsalz; in einer Konzentration von 5:10000 kann sie 3 bis 4 Tage lang die Milchgerinnung aufhalten.

Die Salicylsäure tritt in das Blut in Form ihres Natriumsalzes ein und kristallisiert lange darin ohne spezielle Affinität zu einem bestimmten Organ. Diese Tatsache charakterisiert sie am besten. Salicylsäure vermindert bedeutend die Zuckerausscheidung bei Diabetikern. Ihr Zusatz zu einer frisch bereiteten Lösung von Harnsäure in Natriumcarbonat verhindert die Ausscheidung von Natriumurat und auch sonst wirkt sie auf Urate lösend. Alle diese Eigenschaften erklären ihre mannigfache Verwendung. Die interessanteste Wirkung übt die Salicylsäure auf den akuten Gelenkrheumatismus aus. Diese Wirkung ist noch nicht geklärt aus dem Grunde, weil man den Erreger der Krankheit nicht kennt, in dem man ein Bakterium und nicht ein Protozoon vermutet.

Man könnte an eine bakterizide Wirkung denken, es gibt jedoch kaum Heilmittel, die spezifisch antibakteriell wirken; einwandfrei sind sie bisher nicht bekannt. Da die Salicylsäure nicht zu den starken Antiseptika gehört und das Natriumsalicylat noch schwächer wirkt, muß angenommen werden, daß sich im Organismus Additions- oder Spaltungsprodukte der Salicylsäure bilden, die auf den Krankheitserreger eine spezifische Wirkung ausüben. Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre folgende: Das salicylsaure Natrium zirkuliert im Blute und wird durch die Kohlensäure nicht zerstört, da sich dieselbe unter keinem genügenden Druck befindet. In den Infektionsherden dagegen, wo die Oxydation eine sehr intensive ist, ist auch der Druck der

¹⁾ Erst beim Erhitzen über 150°.

Anm. d. Übers.

Kohlensäure ein sehr starker und übersteigt drei- bis viermal denjenigen des normalen Blutes. Diese Konzentration genügt vielleicht, um Salicylsäure in Freiheit zu setzen, wodurch eine stärkere Wirkung auf den Infektionsherd erfolgen kann¹⁾.

Eine Tatsache, die vielleicht eines Tages dazu verhelfen wird, eine Erklärung für die Wirkung der Salicylsäure zu finden, ist die, daß das Natriumsalicylat imstande ist, Fettmembranen zu passieren, zwar in kleinen Mengen, jedoch deutlich, und sich so in gewissem Grade wie ein Hypnotikum verhält.

Endlich muß noch eine charakteristische Eigenschaft der Salicylsäure hervorgehoben werden. Von den drei Isomeren der Oxybenzoesäure wirkt nur die Salicylsäure auf den Rheumatismus, sie ist auch von den drei Isomeren am stärksten dissoziiert. Während die Dissoziationskonstante beim Natriumsalicylat 0,102 beträgt, ist dieselbe bei der m-Verbindung 0,00862 und 0,00286 bei der p-Verbindung. Im Vergleich damit zeigt das benzoesaure Natrium den Wert 0,006.

Derivate der Salicylsäure. Die Salicylsäure hat eine ausgesprochene Ätzwirkung, die sich nach dem Einnehmen durch Übelkeit, Appetitlosigkeit usw. kundgibt. Natriumsalicylat, das zum Teil im Magen gespalten wird, kann zu ähnlichen Symptomen führen. Aus diesem Grunde kann die Entdeckung von Substanzen, wie *Salol*, *Salophen*, *Aspirin* usw., die die Salicylsäure ausschließlich im Darm freimachen, als ein großer Fortschritt betrachtet werden.

Wir wollen nunmehr eine kurze Übersicht dieser Körper geben.

Salol ist der Phenolester der Salicylsäure. Im Magen wird er nicht verseift, dagegen erfolgt seine Hydrolyse mit Leichtigkeit durch die Galle oder den Pankreassaft. Seine Herstellung geschieht durch Erhitzen von 2 Mol Salicylsäure und 2 Mol Phenol mit 1 Mol POCl_3 auf 120°. Im Betrieb wird Phosphoroxychlorid durch das viel billigere Phosgen ersetzt, welches man unter Druck mit einem Gemisch von Natriumsalicylat und Phenolnatrium erhitzt²⁾.

Salol entsteht auch beim Erhitzen von Salicylsäure auf 180 bis 240°; dabei spaltet sich ein Molekül Salicylsäure unter Abgabe von CO_2 in Phenol, durch welches das zweite Molekül verestert wird³⁾.

¹⁾ Die Arbeiten von Sörensen, Rona-Michaelis, Clark u. a. über die Pufferwirkung und über die Konstanz der Wasserstoffionenkonzentration im Blute, lassen für die Erklärung der Wirkung der Salicylsäure und ihrer Derivate auf den gesunden oder kranken Organismus andere Möglichkeiten offen.

Anm. d. Übers.

²⁾ D. R. P. 38 973 und 39 184.

³⁾ D. R. P. 62 276.

Betol ist Salicylsäure- β -Naphtholester.

Ein Salolderivat, von dem bereits die Rede war, ist *Salophen*; man erhält es durch Behandlung von Acetyl-Aminophenol mit Salicylsäure in Gegenwart von Benzol und POCl_3 .

*Aspirin*¹⁾ ist seit langem bekannt und wurde von Gebhardt fast zugleich mit Acetanilid entdeckt. Erst viel später jedoch kam man auf den Gedanken, dasselbe statt Salicylsäure zu benutzen. Vor allem ist es ein vorzüglich wirkendes analgetisches Antipyretikum.

Bei Tieren, an denen der Wärmestich ausgeführt wurde, führt das Aspirin schon in kleinen Dosen zu einer bedeutenderen Temperaturerniedrigung als die stärksten Antipyretika und ist in seiner Wirkung unvergleichlich aktiver als die Salicylsäure. Diese Erscheinung ist noch unaufgeklärt und steht im Widerspruch zu der Tatsache, daß in vitro Aspirin sehr leicht in Salicyl- und Essigsäure hydrolysiert wird.

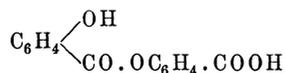
Aspirin wird hergestellt durch Erhitzen von Salicylsäure mit Essigsäureanhydrid auf 170° oder durch Behandlung mit Acetylchlorid in Gegenwart von Pyridin.

Kein anderes Derivat des Aspirins vermochte es zu ersetzen, ausgenommen in der letzten Zeit sein Natrium- und Calciumsalz.

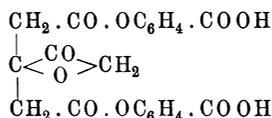
Andere Ester der Salicylsäure lassen sich in zwei Gruppen einteilen: in solche, die in fester Form innerlich gebraucht werden, und in flüssige, die infolge ihrer Eigenschaft, durch die Haut in die Blutbahn einzudringen, als Einreibung benutzt werden.

Zu den festen Derivaten gehören:

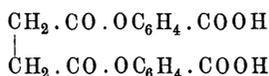
Diplosal oder Salicylosalicylsäure,



Novaspirin oder Disalicylsäureester der Methylenanhydronitroneisäure,

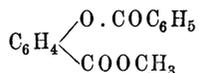


Diaspirin oder Succinylsalicylsäure,

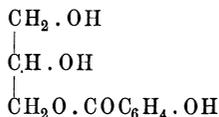


¹⁾ Siehe praktischen Teil.

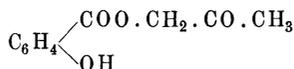
Benzosalin oder Methylbenzoylsalicylat,



Glycosal oder Monosalicylsäure-Glycerinester,



Salacetol oder Salicylacetyl,



Die flüssigen Derivate sind ebenfalls sehr zahlreich: sie müssen leicht durch die Haut diffundieren, dürfen nicht reizen und keinen unangenehmen und lang anhaltenden Geruch hinterlassen.

Am längsten bekannt ist Methylsalicylat, dessen Geruch aber sehr stark ist.

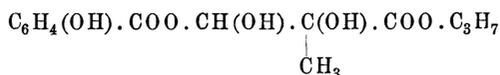
Amylsalicylat wird unter dem Namen *Ulmaren* vertrieben.

Unter den in der letzten Zeit benutzten Derivaten scheinen *Spirosal* und *Algolan* sich am besten zu bewähren.

Spirosal ist Glykolmonosalicylat:

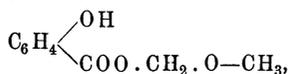


Algolan ist der Salicylsäureester des Propyldioxyisobutyrate:



Wir erwähnen noch:

Mesotan, Methoxymethylester der Salicylsäure,



das eine starke Reizwirkung besitzt,

Salen, ein Gemisch von Methyl- und Äthylglykolsäureester der Salicylsäure,



Salit, Bornylsalicylat, usw.

Vierte Vorlesung.

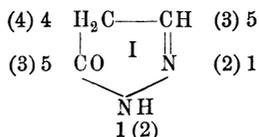
Darstellung des Antipyrins.

Das Antipyrin wird im Prinzip durch Kondensieren von Phenylhydrazin mit Acetessigester und Methylieren des entstandenen Produktes dargestellt. In der Praxis ist die Darstellung jedoch nicht so leicht, und man muß, um sie erfolgreich durchzuführen, die Theorie vollständig beherrschen.

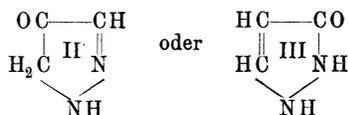
Das Gebiet der Pyrazolone gehört übrigens wegen der Mannigfaltigkeit der Reaktionen und der molekularen Umlagerungen zu einem der interessantesten der organischen Chemie und ist ein Werk ausgezeichneter Forscher, unter denen vor allem Knorr und Michaelis genannt werden müssen.

Es ist ziemlich schwierig, unter dem didaktischen Gesichtspunkt alle Reaktionen wiederzugeben, so mannigfaltig sind sie; wir wollen nur diejenigen herausgreifen, die von unmittelbarem Interesse für die Fabrikation der Antipyretika sind.

Das einfachste Pyrazolon ist ein Ketoderivat des Pyrazols von der Formel:



Sauerstoff kann außerdem noch eine von zwei Stellungen besetzen ¹⁾:

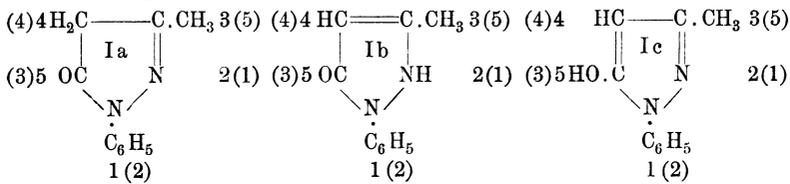


Die Bezifferung der verschiedenen Atome im Ringe erfolgt ausgehend von einem Stickstoffatom, dem man die Nummer 1 gibt, auf dem Wege über das zweite Stickstoffatom.

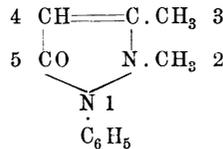
Das Stickstoffatom, an dem Substitutionen erfolgen können, wird immer mit 1 bezeichnet. Wir werden uns nur mit den 5(3)-Pyrazolonen beschäftigen, zu denen Antipyrin gehört.

¹⁾ Über den Bindungswechsel vgl. Meyer-Jacobsohn, Bd. II³, S. 378 ff. Anm. d. Übers.

Die Muttersubstanz des Antipyrens, das 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon, kann gleichzeitig im Sinne der drei desmotropen Formen reagieren ¹⁾:



Antipyren besitzt als das 1-Phenyl- 2, 3-Dimethyl-5-pyrazolon eine Struktur, die sich von der Formel Ib herleitet:



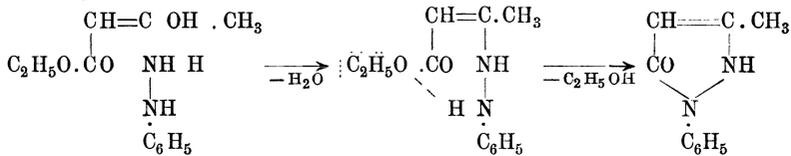
Es kann in mehreren Formen reagieren, je nach der Stellung der Methylgruppen, des Sauerstoffs, der Doppelbindungen ²⁾; wir wollen uns, obgleich es von großem Interesse wäre, damit nicht beschäftigen, sondern Schritt für Schritt die Fabrikation des Antipyrens verfolgen ³⁾.

Zuerst kondensieren wir Phenylhydrazin mit Acetessigester ohne Anwendung eines Lösungsmittels oder in einem neutralen Medium.

Diese Reaktion findet in zwei Phasen statt; die erste verläuft unter Wasser-, die andere unter Alkoholabspaltung. Während die erste in der Kälte erfolgt, findet die zweite besonders in der Wärme statt.

Der Acetessigester kann theoretisch in zwei Formen reagieren, in der Enol- oder in der Ketoform ⁴⁾:

a) Enolform :

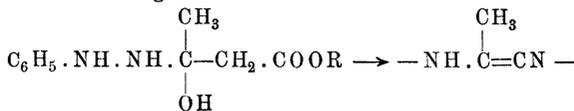


¹⁾ Siehe Knorr, Ber. 28, 706, 1895.

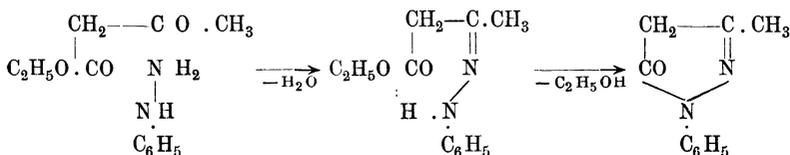
²⁾ Siehe insbesondere über Valenzverschiebungen beim Antipyren Knorr, Ann. 293, 39, 1896. Anm. d. Übers.

³⁾ Siehe L. Knorr, Ber. 16, 2597, 1883; 17, 549, 2037, 1884; Ann. 238, 147, 1887; vgl. auch D. R. P. 26429.

⁴⁾ Möglicherweise verläuft die Reaktion unter Bildung eines Additionsproduktes mit nachträglichem Wasserverlust:

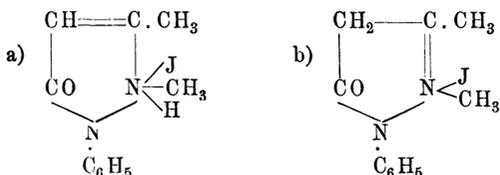


b) Ketoform :



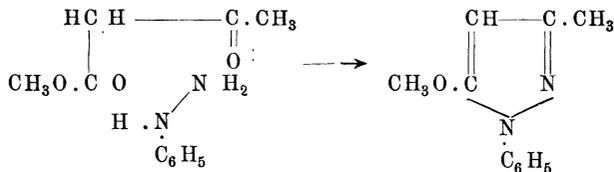
In der zweiten Phase erfolgt unter Austritt von Alkohol die Bildung von Phenylmethylpyrazolon.

Durch Einwirkung von Jodmethyl können je nach der angewandten Formel folgende Produkte entstehen:



Mit Ätznatron entsteht daraus Antipyrin, dessen Bildung sich aus der Formel a) leicht herleiten läßt; die Anwendung der zweiten Formel macht indessen eine Verschiebung der Doppelbindung erforderlich. Die Bildung von Antipyrin läßt sich folglich besser erklären, wenn man von der Annahme der Enolform¹⁾ des Acetessigesters ausgeht.

Diese Bildung findet statt beim Kondensieren des Acetessigesters und des Phenylhydrazins ohne Anwendung eines Lösungsmittels oder in einem neutralen Medium. Im sauren Medium nimmt die Reaktion nicht denselben Verlauf, zumindest nicht in der zweiten Phase. So z. B. bildet sich, ausgehend vom Methyl-ester der Acetessigsäure, das Methoxymethylpyrazol:

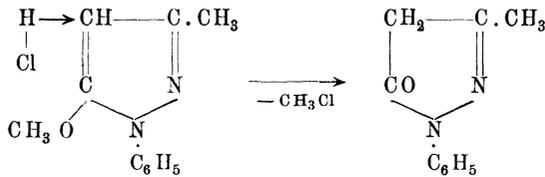


Die Kondensation erfolgt hier durch Abgabe von zwei Molekülen Wasser.

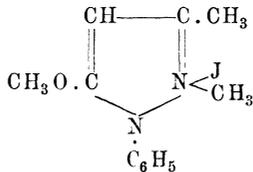
Wird dieses Derivat mit HCl erhitzt, so verliert es eine Methylgruppe als CH₃Cl und gibt Phenylmethylpyrazolon, das

¹⁾ Siehe S. 42.

mit demjenigen identisch ist, welches im neutralen Lösungsmittel entsteht:



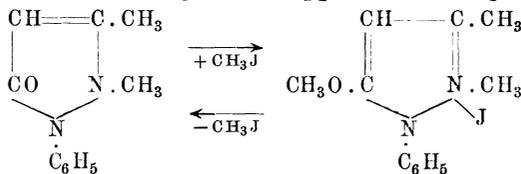
Durch Einwirkung von Jodmethyl auf Methoxy-pyrazol entsteht eine Additionsverbindung:



Phenylmethoxypyrazolmethyljodid

das sich auch dann bildet, wenn Antipyrin in der Wärme mit Jodmethyl behandelt wird.

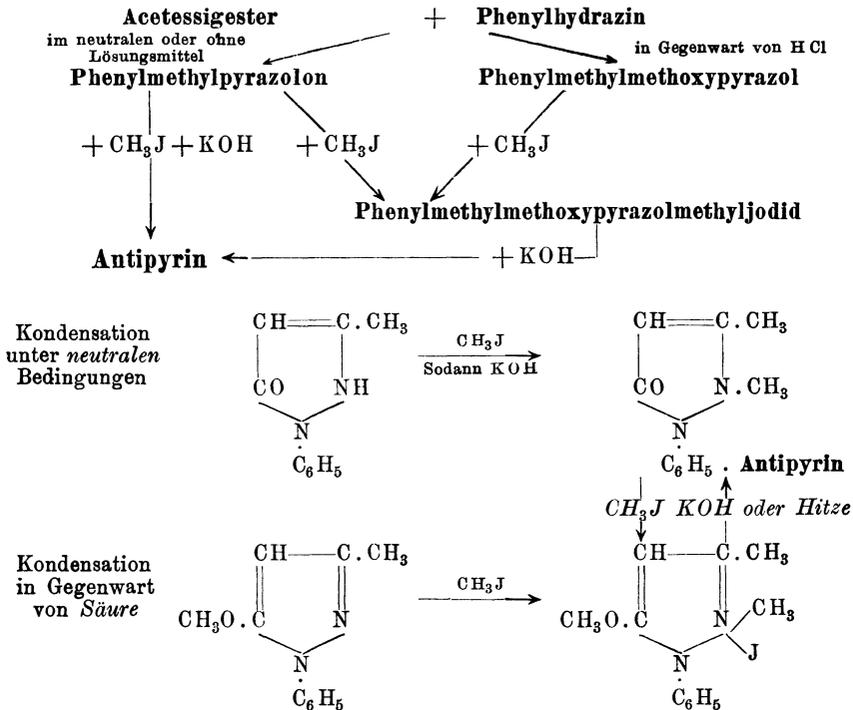
Dies ist eine der interessantesten Reaktionen, die ein sehr labiles Gleichgewicht des Pyrazolringes beweist. Es entstehen dabei durch Verschiebung einer doppelten Bindung zwei neue:



Der erhaltene Körper ist ein quaternäres Ammoniumjodid. Gewöhnlich sind solche Jodide Alkalien gegenüber sehr stabil; so kann, um ein Beispiel zu nennen, das Tetramethylammoniumjodid, $(\text{CH}_3)_4\text{NJ}$, mit konzentrierter Kalilauge unzersetzt erhitzt werden. Im Gegenteil, die entsprechende Base, das Tetramethylammoniumhydroxyd, verdrängt das Kalium aus seinen Salzen. Um die quaternären Ammoniumjodide zu zersetzen, müssen sie mit feuchtem Silberoxyd behandelt werden. Die quaternären Jodmethyl-derivate des Antipyrins verhalten sich dagegen anders und verlieren beim Erhitzen mit verdünntem Alkali bis zum Sieden das Jodmethyl unter Rückbildung von Antipyrin. Es ist sogar nicht einmal Natronlauge notwendig; das Erhitzen der Substanz allein genügt, um Methyljodid abzuspalten.

Man kann folglich, um zu Antipyrin zu gelangen, die Kondensation von Phenylhydrazin mit Acetessigester sowohl im neutralen als auch im sauren Medium vornehmen.

Alles bisher Gesagte kann in folgenden Tabellen zusammengefaßt werden:



Da das Phenylmethylpyrazolon und Phenylmethylmethoxy-pyrazol Zwischenprodukte der Antipyrinfabrikation sind, ist es notwendig, ihre wesentlichen Eigenschaften kennenzulernen.

Das Phenylmethylmethoxy-pyrazol kristallisiert aus Ligroin in dicken, farblosen Täfelchen, die bei 38,5° schmelzen, in Säuren löslich und in Alkali unlöslich sind. Phenylmethylpyrazolon, aus Alkohol oder Wasser umkristallisiert, schmilzt bei 127°; es ist unlöslich in Äther und wenig löslich in kaltem Wasser, dagegen löst es sich sowohl in Säuren als auch in Alkalien und bildet charakteristische Salze mit einigen Schwermetallen, insbesondere mit Silber, mit welchem es ein saures Salz von der Formel $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON}_2 \cdot \text{Ag} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON}_2$ gibt.

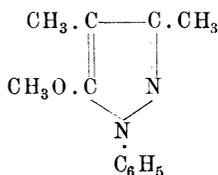
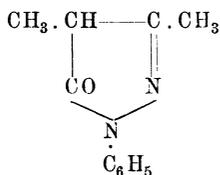
Phenylmethylpyrazolon scheint sich bei mehreren Reaktionen so zu verhalten, als ob es eine Enolverbindung wäre, andere Reaktionen wieder lassen sich besser durch die Ketoform erklären. Dieses Verhalten ist dem des Acetessigesters völlig analog. So ist die Kondensation von Phenylmethylpyrazolon mit Aldehyden

nur durch seine Ketoformel erklärbar, dagegen läßt sich die Bildung des Antipyryns durch Methylierung und die Löslichkeit des Phenylmethylpyrazolons in Alkali besser durch die Enolformel erklären.

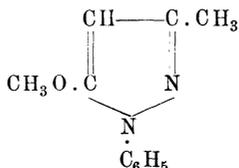
Wir wollen nunmehr die zweite Fabrikationsstufe des Antipyryns etwas eingehender betrachten.

Methylierung. Durch Einwirkung von Methyljodid auf Phenylmethylpyrazolon erhält man Antipyrynhydrojodid, das nachträglich durch Alkali in Antipyryrin umgewandelt wird. Wenn jedoch, wie es bei gewöhnlichen Methylierungen häufig geschieht, in Gegenwart von Natronlauge gearbeitet wird, geht die Methylierung viel weiter und verläuft in anderer Richtung; man erhält schließlich als Reaktionsprodukt ein Gemisch von sechs Verbindungen, davon zwei Dimethylderivate (darunter Antipyryrin) und drei Trimethylderivate.

Es ist unnötig, die Formeln aller dieser Körper anzugeben; nur zwei sollen davon angeführt werden, um zu zeigen, wie verwickelt dieses Problem ist:



Wird zum Methylieren das Diazomethan in methylalkoholischer Lösung benutzt, so erhält man ausschließlich das Methoxyderivat:

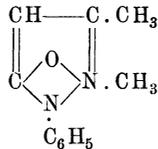


dasselbe Produkt liefert auch das Dimethylsulfat in Gegenwart von Natriummethylat; verläuft dagegen die Reaktion in Gegenwart von Natronlauge und *wäbrigem* Methylalkohol, so erhält man Antipyryrin.

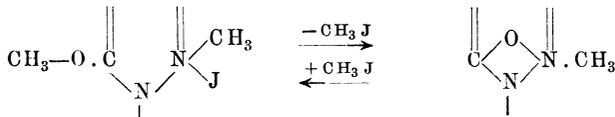
Alle diese Mitteilungen geben nur einen geringen Teil der über die Pyrazolone gemachten Beobachtungen wieder. Der Betriebschemiker muß mit der Chemie der Pyrazolone vollkommen vertraut sein, da selbst geringfügige Versehen große Werte vernichten können. Aus dem bisher Gesagten ist leicht zu ersehen, welche schlimmen Folgen eine Methylierung von Phenylmethylpyrazolon

in Gegenwart von Ätznatron oder im Falle einer Kondensation von Phenylhydrazin mit Acetessigester in Gegenwart von Säure haben muß.

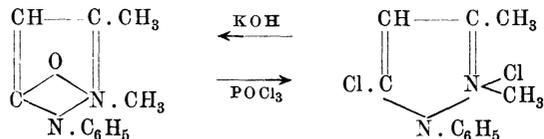
In der dritten Vorlesung wurde betont, daß die Diskussion über die Formel von Antipyrin noch nicht abgeschlossen ist. So verteidigt in der Tat Michaelis eine spezielle Formel — die Phenolbetainformel¹⁾:



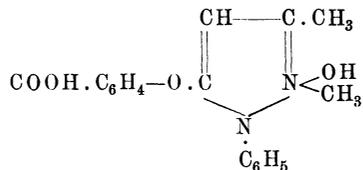
welche besser als die Ketoformel die Mehrzahl der Antipyrinreaktionen erklärt, vor allem seine enorme Löslichkeit im Vergleich mit der Unlöslichkeit des Phenylmethylpyrazolons, was bei Annahme einer quaternären Ammoniumgruppe im Molekül durchaus verständlich ist. Zweitens wird sowohl das Methylieren von Antipyrin als auch umgekehrt die Spaltung dieses Produktes durch einfaches Erhitzen durch diese Formel leichter verständlich:



desgleichen die Wirkung von POCl_3 :



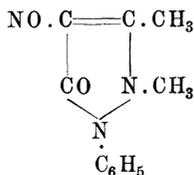
Eins der am meisten gebrauchten Derivate des Antipyrins, das *Salipyrin*, ist kein gewöhnlicher Ester; aus Gründen, die hier nicht näher erörtert werden sollen, wird angenommen, daß es sich um einen Äther der Salicylsäure handelt:



Antipyrin liefert leicht Substitutionsprodukte mit Br , J , HNO_2 , Hg und Aldehyden. Es enthält ein sehr bewegliches Wasserstoffatom.

¹⁾ Ann. **320**, 45, 1902; **331**, 197, 1904; siehe dagegen Knorr, Ann. **328**, 78, 1903.

Nitrosoantipyryn :



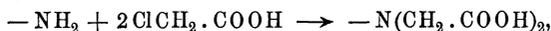
ist das erste Zwischenprodukt bei der Fabrikation von *Pyramidon* (Dimethylaminoantipyryn) und *Melubrin* (phenyldimethylpyrazolonaminomethansulfosaures Natrium).

Die bei der Reaktion mit Formaldehyd resultierende Verbindung Methylendiantipyryn dient zur Bestimmung von Antipyryn, ebenso wie das Jodderivat. Durch Kombination von Antipyryn mit Trichloracetaldehyd (Chloral) entsteht ein Hypnotikum, das *Hypnal*.

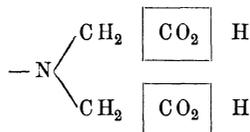
Pyramidon. Pyramidon wird erhalten durch Reduktion von Nitrosoantipyryn mit Zink und Natriumbisulfit, oder noch besser nur mit Natriumbisulfit. In diesem Falle entsteht die Aminosulfoverbindung und daraus durch Behandlung mit Dimethylsulfat unmittelbar Pyramidon. Benutzt man Aminoantipyryn als Zwischenprodukt, so wird dasselbe als eine Doppelverbindung mit Benzaldehyd isoliert¹⁾, die in Wasser unlöslich ist und leicht in reinem Zustand erhalten werden kann.

Das Methylieren von Aminoantipyryn kann entweder durch Brom- oder Jodmethyl, oder aber, was noch besser ist, durch Dimethylsulfat erfolgen. Diese Methylierungsverfahren geben mitunter eine schlechte Ausbeute, da als Nebenprodukt quaternäre Ammoniumsalze entstehen. Man suchte daher nach Verfahren, die ein quantitatives Methylieren ermöglichten.

Ein gutes Verfahren ist das folgende: Durch Behandlung mit Chloressigsäure entsteht aus Aminoantipyryn die Aminoantipyryndiessigsäure:



die im Autoklaven mit Salzsäure auf 120° erhitzt wird. Dabei geht die Säure unter Verlust von zwei CO₂-Gruppen in Pyramidon über:



¹⁾ Diese Verbindung ist so unlöslich, daß darauf eine von Tiffeneau angegebene Bestimmungsmethode für Benzaldehyd beruht.

Fünfte Vorlesung.

Hypnotika.

Einteilung. Nach dem jetzigen Stand der Dinge erscheint eine Einteilung der Hypnotika sehr wichtig; denn nur so gelangt man zu einer Übersicht über die Forschungen auf diesem Gebiet und zu der Möglichkeit, die Gesetzmäßigkeiten zu erfassen, welche die Zusammenhänge zwischen den hypnotischen Eigenschaften und der chemischen Zusammensetzung beherrschen.

Man teilt die Hypnotika gewöhnlich ein:

1. in Verbindungen mit Aldehyd- oder Ketogruppen,
2. in solche mit Halogengruppen,
3. in Verbindungen, die Alkylreste enthalten.

Diese von Fraenkel in seinem bekannten Werk angegebene Einteilung¹⁾ scheint nicht ausreichend zu sein, da sie den Nachteil hat, zu wenig genau und zugleich zu wenig biegsam zu sein. Nach ihr muß man das Chloral zugleich in die erste und in die zweite Gruppe setzen, ferner die einfachen Amide von den halogenisierten trennen usw.

Wie wir weiter sehen werden, ist die hypnotische Wirksamkeit in erster Linie auf besondere physikalische Eigenschaften zurückzuführen, die Körpern mit sonst sehr verschiedenen Eigenschaften gemeinsam sein können. Man kann demnach den Hypnotika in ganz verschiedenen Gruppen von organischen Verbindungen begegnen, vorausgesetzt, daß folgende Bedingungen erfüllt werden:

1. Sie dürfen keine oder nur schwach saure oder basische Gruppen enthalten²⁾.
2. Sie müssen eine gewisse Beständigkeit besitzen.
3. Sie dürfen nicht allzu leicht in Wasser löslich sein, im anderen Falle müssen sie in Äther oder Öl in stärkerem Grade löslich sein als in Wasser²⁾. Die Hypno-

¹⁾ Die Arzneimittelsynthese. 5. Aufl. Berlin 1921.

²⁾ Veronal und Luminal, die in Alkalien löslich sind, sind keine echten Säuren.

tika leiten sich, im Gegensatz zu den Antipyretika, vor allem aus der Fettreihe her; dies ist darauf zurückzuführen, daß die zuerst entdeckten Hypnotika dieser Reihe angehörten und die späteren Forschungen in der gleichen Richtung weitergingen.

Führt man in ein Schlafmittel der aliphatischen Reihe aromatische Gruppen ein, so bemerkt man häufig eine Verstärkung hypnotischer Eigenschaften. Es liegt demnach der Gedanke nahe, daß auch unter Verbindungen der aromatischen Reihe sich Hypnotika befinden, und es gelang in der Tat, Schlafmittel der aromatischen Reihe zu gewinnen, die ähnlich stark wirken wie die aliphatischen Mittel: Luminal, Hypnon und Nirvanol.

Zur sinngemäßen Einteilung der Hypnotika empfiehlt es sich zunächst, chemisch verwandte, zu natürlichen Gruppen geordnete Körper gemeinsam zu betrachten und sie nach der Stärke ihrer Wirkung einzuordnen (Skala der narkotischen Potenz). Dabei wird sich der Einfluß der chemischen Konstitution auf den Wirkungsgrad von selbst ergeben. Ferner empfiehlt es sich, noch vor einer solchen Gruppierung die Hypnotika nach physiologischen Gesichtspunkten in zwei große Klassen einzuteilen und zwischen den **Narkotika** und den **Schlafmitteln** (Hypnotika im engeren Sinne) zu unterscheiden.

Die **Narkotika** führen einen Zustand herbei, in welchem Schmerz nicht mehr empfunden wird und spontane Bewegungen sowie ein großer Teil, jedoch nicht alle Reflexbewegungen, aufgehoben sind. Lebenswichtige Funktionen, wie die Atembewegungen und die Vasomotorentätigkeit, dürfen durch ein brauchbares Narkotikum nicht erkennbar beeinträchtigt werden.

Man teilt sie in zwei Untergruppen ein: in flüchtige Narkotika (Inhalationsanästhetika), die in Form von Inhalationen angewandt werden und in solche, die nicht flüchtig sind. Die Inhalationsanästhetika, deren typischer Vertreter *Chloroform* ist, bewirken nach der Einatmung rasch den oben gekennzeichneten Zustand der Narkose, die bald aufhört, wenn die Einatmung des Mittels ausgesetzt wird. Nach einem anfänglichen Erregungszustand beginnt der Patient den Zusammenhang mit der Umgebung zu verlieren, die Bewegungen hören auf, sogar bestimmte Reflexe, dagegen setzt die Gefühllosigkeit fast sofort ein und ist beinahe vollkommen, selbst wenn noch ein Schimmer des Bewußtseins vorhanden ist. Das Atemzentrum und das Vaguszentrum werden merklich erst dann beeinträchtigt, wenn die Hirnrinde längst außer Funktion gesetzt ist.

Die Repräsentanten der zweiten Untergruppe sind *Morphin* und *Skopolamin*. Morphin nimmt einen besonderen Platz ein, da es fast ausschließlich schmerzstillend wirkt, und seine hypnotische Eigenschaft erst bei Dosen, die gefährlich wirken können, erscheint. Es ist insofern hypnotisch, als es den Schmerz, eine der Ursachen der Schlaflosigkeit, beseitigt; ist die letztere jedoch auf eine andere Ursache zurückzuführen, so ist Morphin nicht immer wirksam.

Skopolamin wirkt vor allem auf die motorischen Zentren; es ergänzt somit die Wirkung des Morphins und der Hypnotika.

Hypnotika im engeren Sinne, die Schlafmittel, sind gewöhnlich feste Körper, seltener Flüssigkeiten, die peroral verabfolgt werden; sie wirken im Prinzip genau so wie die Inhalationsanästhetika, nur mit dem Unterschied, daß man bei ihrer Dosierung beachten muß, daß nur das erste Stadium der Narkose, nämlich Schmerzlosigkeit und Beeinträchtigung der wichtigsten motorischen Funktionen eintritt. Dies ist aus dem Grunde absolut erforderlich, weil man bei diesen nicht, wie bei den Inhalationsanästhetika durch Entzug des Mittels die Narkose unterbrechen kann.

Abseits steht wieder das Morphium, welches Schmerzlosigkeit schon in Dosen bewirkt, die nur selten eine Beeinträchtigung des Bewußtseins zur Folge haben.

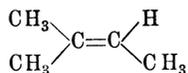
Die Wirkungen des Morphins einerseits und der Hypnotika andererseits sind also wesentlich voneinander verschieden und fangen erst dann an sich zu begegnen, wenn die Träger dieser Wirkungen in gefährlichen Dosen angewandt werden.

Kohlenwasserstoffe. Fast alle Kohlenwasserstoffe der Fettreihe mit einem nicht allzu hohen Molekulargewicht sind Hypnotika und gehören zu der Gruppe der Narkotika als Inhalationsanästhetika. Alle diejenigen, deren Siedepunkt zwischen 25 und 50° liegt, können angewandt werden, so vom n-Pentan (Siedepunkt bei 36°) aufwärts bis zu den verzweigten Hexanen wie $\beta\beta'$ -Dimethylbutan (Trimethyläthylmethan), welches bei 49° siedet (Schleich).

Es werden natürlich nicht alle benutzt, da auch der Preis berücksichtigt werden muß; würden Äther und Chloroform jedoch unbekannt geblieben sein, dann wären Grenzkohlenwasserstoffe an ihre Stelle getreten.

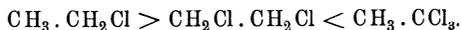
Die Äthylenkohlenwasserstoffe besitzen eine sehr viel größere Wirksamkeit, und Äthylen selber ist auch ein starkes Narkoti-

kum¹⁾. Die bekannteste Verbindung dieser Reihe ist das *Pental* oder Trimethyläthylen:



das aus Amylalkohol durch Wasserabspaltung mit Zinkchlorid erhalten wird. Es siedet bei 36°, d. h. höher als das entsprechende Pentan (Siedep. 30,5°). Bekanntlich besteht die allgemeine Regel, daß Äthylenkohlenwasserstoffe der Fettreihe höher siedend als die entsprechenden gesättigten Kohlenwasserstoffe, im Gegensatz zu ihren Derivaten.

Halogenderivate der Kohlenwasserstoffe. Hier begegnen wir dem am meisten benutzten Inhalationsanästhetikum, Chloroform, ferner Äthylbromid und Äthylchlorid, die eine immer größere Verwendung finden. Alle Chlor- und Bromderivate mit dem Siedepunkt zwischen 20 und 50° sind Inhalationsnarkotika. Man hat behauptet, daß diejenigen mit einer *ungeraden* Zahl von Chloratomen stärker wirksam sind als die anderen; so z. B. soll Chloräthyl stärker als Äthylenchlorid und dieses schwächer als das Methylchloroform wirken:



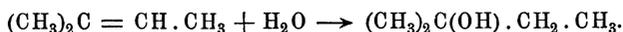
Diese Verallgemeinerung scheint jedoch nicht ganz exakt zu sein, da sie nicht einem Umstand Rechnung trägt, der gleichfalls von Wichtigkeit ist, und zwar der Stellung der Halogenatome in bezug auf den Kohlenstoff; so ist in Wirklichkeit Äthylidenchlorid, $\text{CH}_2 \cdot \text{CHCl}_2$, mit zwei Chloratomen am selben Kohlenstoff, wirksamer als Chloräthyl oder Äthylenchlorid.

Fast alle Halogenderivate, die den oben erwähnten Grenzen der Flüchtigkeit entsprechen, wurden in der Praxis angewandt, so in England das *Methylchlorid*, CH_2Cl_2 , in Frankreich das *Methylchloroform*, in Deutschland das Acetylenchlorid oder *Dioform*, $\text{CHCl}:\text{CHCl}$, jedoch keins von diesen hatte einen bleibenden Erfolg.

Alkohole. Die tertiären Alkohole sind bei weitem die wirksamsten Schlafmittel; einer davon, das Dimethyläthylcarbinol oder Amylenhydrat, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH}) \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, wird noch viel gebraucht. Das Triäthylcarbinol mit 7 C im Molekül ist noch aktiver; dasselbe besitzt jedoch schon in kleinen Dosen eine stark erregende Wirkung und ist außerdem nicht leicht herzustellen, während Amylen-

¹⁾ Auch das Acetylen ist ein wertvolles Inhalationsanästhetikum.

hydrat durch Anlagern von Wasser an das Pental bequem erhalten wird:

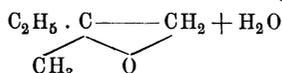


Die **Glykole** sind weniger hypnotisch wirksam als die Alkohole mit gleicher Kohlenstoffzahl; wird jedoch ihr Molekulargewicht vergrößert und besitzen sie insbesondere mindestens eine tertiäre Hydroxylgruppe, so erhalten sie starke hypnotische Eigenschaften, deren Intensität bei gleichzeitiger Anwesenheit von zwei tertiären Hydroxylgruppen am größten wird. Man kann das so ausdrücken, daß die hypnotischen Eigenschaften mit zunehmender Löslichkeit des Hypnotikums in Äther immer stärker werden.

Ein gutes Hypnotikum, das jedoch wegen seines hohen Preises keine Verwendung gefunden hat, ist das Amylenglykol oder Oxydimethyläthylcarbinol, $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{C}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2\text{OH}$, welches durch Be-

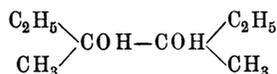


handlung des entsprechenden Derivats des Äthylenoxyds mit Wasser:

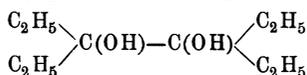


erhalten wird. Das dem Äthylenoxyd entsprechende Chlorhydrin ist bekanntlich ein Zwischenprodukt bei der Herstellung von Stovain.

Die stärkste Wirksamkeit besitzen indessen die **Pinakone**, und zweifellos wird der eine oder der andere Vertreter oder ein Derivat in der Therapie Verwendung finden, sobald vorteilhaftere Gewinnungsmethoden gefunden worden sind, was wohl nicht mehr lange dauern wird. Das Methyläthylpinakon (Dimethyldiäthyläthylenglykol),

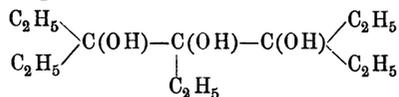


ist genau so wirksam wie das Amylenhydrat; die stärkste Wirksamkeit scheint Diäthylpinakon, mit C_{10} im Molekül



zu haben.

Die bisher untersuchten Glycerine (Trihydroalkohole, Triole) sind nicht hypnotisch. Hypnotika könnte man zweifellos erhalten durch Darstellung von dreiwertigen Alkoholen mit der Alkoholgruppe in der sekundären, tertiären oder verzweigten Lage. So wäre z. B. ein Körper



den man durch Einwirkung von Äthylmagnesiumbromid auf Mesoxalester, $\text{CO}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$, erhalten könnte, für die Forschung von Interesse.

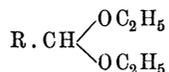
Halogenderivate der Alkohole. Man kann bereits im allgemeinen feststellen, daß, je löslicher die Ausgangssubstanz in Wasser und unlöslicher sie in Äther ist, um so mehr das Molekulargewicht erhöht werden muß, um zu einem Körper mit hypnotischen Eigenschaften zu gelangen. Dies kann ebenso gut durch Erhöhung des Molekulargewichts wie auch durch Einführung von Halogen oder verzweigten Ketten erreicht werden. So z. B. sind die Halogenderivate des Glycerins und seiner Homologen Hypnotika, dagegen nicht die Ausgangsalkohole selbst.

Die von den Alkoholderivaten am meisten benutzte Verbindung ist das *Isopral*, $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_3$, das durch Einwirkung von Methylmagnesiumjodid auf Chloral erhalten wird und zugleich mit Stovain zu den ersten mit Hilfe der Grignard-schen Reaktion für industrielle Zwecke dargestellten Präparaten gehört.

Voluntol, Trichloräthanol, $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OH}$, wird durch Reduktion des Chlorals dargestellt (Farbenfabriken, vorm. Fr. Bayer & Co.); es ist ein mildes, ungiftiges Hypnotikum.

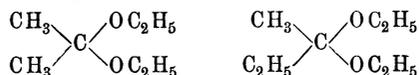
Ein Derivat des tertiären Alkohols, das *Chloreton*, $\text{CCl}_3 \cdot \text{C}(\text{OH}) : (\text{CH}_3)_2$, wird durch Einwirkung von Chloroform auf Aceton gewonnen und wirkt stärker als Isopral. Es kann auch dargestellt werden aus Methylmagnesiumbromid und Trichloressigsäureester.

Äther. Die Äthergruppe enthält ein Inhalationsanästhetikum, das noch mehr als Chloroform außerordentlich häufig zu Narkosen benutzt wird, den Äther (Diäthyläther, Schwefeläther), $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$. Die Äthergruppe gehört zu den physiologisch aktivsten und verstärkt besonders die Wirkungen der entsprechenden Alkohole in erstaunlichem Maße. Auch hier wird durch die Preisfrage die Anwendung begrenzt, man könnte sonst an Stelle von Äther auch den Methyläthyläther oder Methylpropyläther benutzen. Zu dieser Gruppe gehören auch Acetale und Ester der Orthoameisensäure. Acetale sind Äther des (hypothetischen) Glykols mit zwei Alkoholgruppen am selben Kohlenstoffatom:



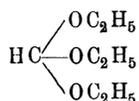
Fast alle zeigen sie hypnotische Eigenschaften; diejenigen, welche von den Ketonen stammen, gehören zu den besten uns bekannten Hypnotika.

Diese Tatsachen, welche zu den früheren Darlegungen in einem gewissen Widerspruch stehen, sind das Resultat der in der jüngsten Zeit durchgeführten Untersuchungen von Brissemoret über zwei Verbindungen von den Formeln:



Orthoameisensäureester sind Abkömmlinge der hypothetischen Orthoameisensäure, $\text{CH}(\text{OH})_3$; man kann sie auch als Äther des einfachsten dreiwertigen Alkohols mit drei alkoholischen Gruppen an demselben Kohlenstoffatom betrachten.

Orthoameisensäureäthylester, *Äthon*,



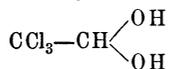
wird als Beruhigungsmittel beim Keuchhusten und als leichtes Hypnotikum verwendet. (Brissemoret, Chevalier.)

Aldehyde. Durch Oxydation der primären Alkoholgruppe wird die hypnotische Eigenschaft bedeutend gesteigert, wenn die Oxydation beim Aldehyd stehen bleibt, was aus dem Vergleich von Äthylalkohol mit Acetaldehyd hervorgeht. Die Aldehyde haben jedoch noch andere, unangenehme Eigenschaften: in kleinen Dosen verursachen sie Reizerscheinungen, während sie in größeren das Atemzentrum lähmen. Diese letzteren Eigenschaften sind bei den polymeren Aldehyden sehr abgeschwächt; daher wird z. B. Paraldehyd heute noch manchmal benutzt.

Die Halogenderivate der Aldehyde wirken außerordentlich erregend und giftig, wenn sie ein Atom Halogen enthalten. Von einem bestimmten Halogengehalt an erlangen die Verbindungen die Fähigkeit zur Bildung von wasserlöslichen Hydraten, die ohne Geruch und jetzt viel weniger erregend sind.

Diese Hydrate können auch als Dialkohole mit zwei an demselben Kohlenstoff gebundenen Hydroxylgruppen betrachtet werden.

Die bekannteste Verbindung dieser Reihe ist *Chloralhydrat*:



das erste synthetisch dargestellte Narkotikum, das lange nach seiner Entdeckung durch Liebig¹⁾ von Liebreich (1869) in die Pharmazie eingeführt worden ist, und zwar von letzterem auf Grund

¹⁾ Ann. 1, 189, 1832; die richtige Formel stammt von Dumas; siehe Ann. de chimie 56, 123, 1834.

der Überlegung, daß Chloral, welches leicht in Chloroform übergeht, im Organismus eine Quelle für Bildung von Chloroform sein könnte. Diese Überlegung war zwar falsch, man verdankt ihr jedoch die Entdeckung der physiologischen Eigenschaften des Chlorals.

Chloral hat einen sehr unangenehmen Geschmack und reizt den Ösophagus. Da es mit fast allen organischen Verbindungen reagiert, kann man sich leicht die große Anzahl hergestellter Chloralverbindungen vorstellen, so wurden Kombinationen mit Zucker, Alkoholen, Amiden, Antipyrin usw. versucht. Nur drei von ihnen werden jetzt noch gebraucht, nämlich *Dormiol*, eine Kombination von Chloral mit tertiärem Amylalkohol — ein ausgezeichnetes Präparat; *Hypnal*, die schon erwähnte Verbindung mit Antipyrin und α -Chloralose. Sie wird nur wenig für Menschen benutzt, ist jedoch das beste von den bekannten nichtflüchtigen Narkotika für Tiere, welche bei Operationen tiefe Narkosen gefahrlos für dieselben auszuführen erlaubt. Man erhält sie neben der β -Chloralose durch Einwirkung von Glucose auf Chloral. Sie ist durch Heffter¹⁾, Richet und Hanriot²⁾ erforscht und arzneilich empfohlen worden.

Andere Chloralderivate hatten nur eine kurze Lebensdauer, so unter anderen ein Polymeres des Chlorals, das *Viferral*, sodann Chloralamid, Chloraloxim, Chloralurethan, $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{NH}\cdot\text{COOC}_2\text{H}_5$ und andere.

Ein Homologes des Chlorals, nämlich Butylchloralhydrat, $\text{CH}_2\cdot\text{CHCl}\cdot\text{CCl}_2\cdot\text{CH}(\text{OH})_2$, wird in Verbindung mit Pyramidon unter dem Namen *Trigemin* oder *Asciatin* benutzt. Diese Verbindung von Butylchloral und Pyramidon ist ein gut charakterisierter kristalliner Körper, während das Chloral selbst nur mit Antipyrin, nicht aber mit Pyramidon eine Verbindung eingeht.

Ketone. Die Oxydation sekundärer Alkohole führt zu Ketonen. Von Methyläthylketon aufwärts sind alle Ketone in verschiedenem Grade Narkotika. Man stellt jetzt selbst gemischte Ketone leicht nach der Methode von Senderens her, indem man Fettsäuren oder deren Gemische über erhitztes Thoriumoxyd leitet. Es ist wahrscheinlich, daß höhere Glieder dieser Reihe, die bisher nur wenig untersucht worden sind, bald Gegenstand ausgedehnter Untersuchungen sein werden.

Das einfachste Keton der aromatischen Reihe ist das Acetophenon oder *Hypnon*³⁾; es wird seit langem benutzt und genießt noch heute, besonders in Italien, eine gewisse Popularität.

¹⁾ Ber. 22, 1050, 1899.

²⁾ Ebenda 26, 98 (Ref.), 1893; ebenda 27, 12, 471 (Ref.), 1894.

³⁾ Siehe praktischer Teil.

Die monohalogensubstituierten Ketone üben gleich den entsprechenden Aldehydderivaten eine starke Reizwirkung aus. Bei Zunahme der Anzahl von Chloratomen erhält man, wie bei Aldehyden, leicht feste, geruchlose und nicht sehr unangenehm schmeckende Hydrate. Während man bei Monochloraceton mit einer der unangenehmsten Substanzen in der Chemie zu tun hat, ist das Trichloracetonhydrat, $\text{CCl}_3 \cdot \text{C}(\text{OH})_2 \cdot \text{CH}_3$, fest und fast geruchlos. Natürlich ist es stark hypnotisch.

Säuren. Die letzte Oxydationsstufe eines primären Alkohols ist eine Säure. Säuren besitzen, wie hoch auch ihr Molekulargewicht oder die Anzahl der Chloratome im Molekül sein mag, keine hypnotischen Eigenschaften, wohl aber ihre Ester und ihre Amide.

Ester. Die Mehrzahl von Estern der Fettsäuren bis zu C_6 sind Hypnotika, wurden aber, außer den Estern der Valeriansäure, nicht angewandt; unter letzteren wird der Borneolester oder *Bornyval* am meisten geschätzt. Es ist ein mildes Hypnotikum, ein Sedativum, das in der Baldrianwurzel vorkommt. *Validol* ist Mentholvalerianat.

Amide. Einen besonderen Platz nehmen die Amide ein, da man in dieser Gruppe vielen Verbindungen begegnet, die fast alle zu den neueren Schlafmitteln gehören wie *Veronal*, *Adalin* und andere mehr.

Einfache Amide, Homologe des Acetamids, besitzen sehr schwach hypnotische Eigenschaften. In der Pharmazie benutzt man nur das Valeriansäurediäthylamid, *Valyl*. In der aromatischen Reihe ist der hypnotische Charakter der Amide stärker ausgeprägt. Die Amide der halogensubstituierten Säuren sind viel wirksamer, besonders wenn sie sich von Säuren mit verzweigten Kohlenstoffketten ableiten.

Wir könnten daher folgende Einteilung dieser Gruppe vornehmen:

Acetamid und seine Homologen . . .	keine oder nur geringe Wirkung
Benzamid und Homologe	Schlafmittel
Halogenisierte Homologe des Acetamids	„

Die hypnotische Wirkung erscheint bereits bei Bromacetamid und erreicht ihr Maximum bei Diäthylbromacetamid oder *Neuronal*.

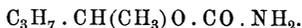
Die stärksten hypnotischen Eigenschaften besitzen endlich die Acylderivate des Harnstoffs und die Urethane. Von den ersteren seien hier genannt: *Bromural*¹⁾ (α -Brom-iso-valerylharnstoff), *Adalin*¹⁾ (Bromdiäthylacetylharnstoff) und *Abasin* (Acetyladaline).

¹⁾ Siehe praktischen Teil.

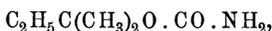
Urethane sind Ester der Carbaminsäure; so z. B. hat Äthylurethan die Formel:



Sie gehören zu den besten und ungefährlichsten unter den bekannten Schlafmitteln. Von denen, welche in Verbindung mit primären Alkoholen auftreten, wird nur das *Urethan* ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCONH}_2$) benutzt. Die Urethane der sekundären Alkohole sind weit wirksamer; ein Vertreter dieser Gruppe ist das *Hedonal* oder das Urethan des Methylpropylcarbinols:

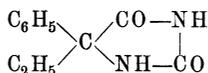


Es ist auch gelungen, Urethane mit tertiären Alkoholgruppen darzustellen; so ist z. B. *Aponal*,

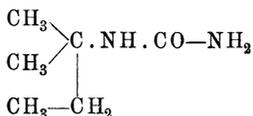


ein Urethan des tertiären Amylalkohols.

Der Harnstoff, Carbamid, $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$, ist selbst nicht hypnotisch, dagegen besitzen viele seiner Homologen deutliche, manchmal sehr stark ausgesprochene hypnotische Eigenschaften, insbesondere bei Derivaten, die am Stickstoff mehrfach substituiert sind¹⁾. Eins der neuesten Schlafmittel dieser Klasse ist das Äthylphenylhydantoin oder *Nirvanol*:



Der Amylharnstoff

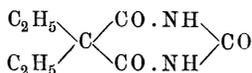


scheint ein ausgezeichnetes Hypnotikum zu sein, ist jedoch ziemlich schwierig herzustellen.

Der Heptylharnstoff, $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{C} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$, welcher von Triäthylcarbinol abstammt, ist gleichfalls stark hypnotisch.

In der Veronalreihe, der Gruppe der Ureide, werden die Derivate der Dialkyl- oder der Arylalkylmalonsäure am meisten geschätzt. *Veronal*²⁾, *Luminal*, *Proponal*¹⁾, *Dial* und *Soneryl* gehören zu dieser Reihe.

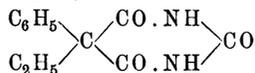
Veronal ist Diäthylmalonylharnstoff:



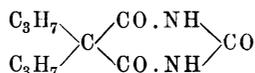
¹⁾ Lumière und Perrin haben kürzlich gefunden, daß gewisse Derivate des Homophthalimids, die Dialkylhomophthalimide, Schlafmittel sind.

²⁾ Siehe praktischen Teil.

Luminal (*Gardenal*, *Phenylbarbital*) ist Äthylphenylmalonylharnstoff, welcher bei Epilepsie viel benutzt wird:



Dial ist Diallylmalonylharnstoff, *Proponal* ist Dipropylmalonylharnstoff:



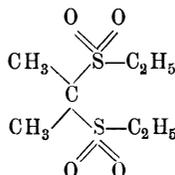
Soneryl (*Tiffeneau*) ist Äthylbutylmalonylharnstoff.

Unter den organischen Basen und Säuren sind bisher keine Schlafmittel gefunden worden; dagegen finden sich unter den Verbindungen (Amiden), die aus Kombinationen dieser beiden Gruppen entstehen, zahlreiche Schlafmittel.

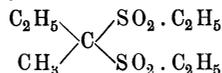
Wie wir bereits gesehen haben, begegnet man in fast allen natürlichen Gruppen der Fettreihe: Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Aldehyden, Ketonen, Amiden, Estern, Äthern, Aminen mit Ausnahme von Säuren und Basen Verbindungen mit hypnotischen Eigenschaften, wobei auch eine Kombination der beiden letzten Gruppen zu Verbindungen mit hypnotischen Eigenschaften führen kann.

Sulfonal. Es muß noch eine Gruppe betrachtet werden, die zu keiner der oben angeführten gehört, nämlich die der Sulfone, deren Hauptvertreter *Sulfonal* ist. Auf den ersten Blick ähneln sie den Estern — aber doch nur scheinbar. In den Sulfonen ist der Schwefel an zwei Kohlenstoffatome gekettet und außerdem noch an zwei Atome Sauerstoff gebunden; er ist also sechswertig. Die einzige Gruppe, mit der man die Sulfone vergleichen könnte, wäre die der Ketone.

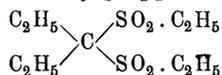
*Sulfonal*¹⁾ ist Diäthylsulfondimethylmethan:



Trional oder Diäthylsulfonmethyläthylmethan:

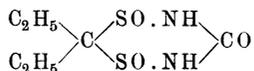


Tetronal enthält nur Äthylgruppen:



¹⁾ Siehe Baumann, Kast, Ber. 19, 2808, 1886; Arch. 1888, S. 511.

Bei diesen Verbindungen besteht eine große strukturelle Ähnlichkeit mit Adalin und Veronal; man kann aber nicht von Sulfonal direkt zu einem sulfonierten Veronal von der Art:



gelangen, dagegen wäre es vielleicht möglich, den Körper auf einem anderen Wege zu erhalten.

Es ist wohl kaum nötig, zu betonen, daß das Gebiet der Schlafmittel noch viel Raum für künftige Forschungen bietet.

Beziehungen zwischen der Wirkung der Hypnotika und ihrer chemischen Zusammensetzung.

Die bisher angegebene, vom praktischen Standpunkt aus sehr wichtige, rein chemische Einteilung der Hypnotika (Schlafmittel), bedarf einer Ergänzung, denn diese Substanzen sind dazu bestimmt, eine Heilwirkung zu entfalten, und es ist für den Chemiker, der sich mit pharmazeutischen Problemen beschäftigt, von großer Wichtigkeit, die modernen Theorien über die Wirkungen von Arzneimitteln kennenzulernen.

Die Narkose ist, wie bereits erwähnt, ein Zustand, der durch Substanzen hervorgerufen wird, denen insbesondere ein ganz bestimmter Verteilungskoeffizient zwischen Fett und Wasser zukommt.

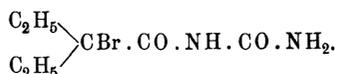
Wenn man aus der Strukturformel eines Körpers seine sämtlichen physikalischen Eigenschaften ersehen könnte, wäre es ein Leichtes, eine Substanz mit optimalen Eigenschaften darzustellen. Leider sind wir dazu noch nicht imstande, und wir müssen uns daher darauf beschränken, uns an Hand einiger besonders gut bekannter Beispiele mit der Wirkungsweise der Schlafmittel bekannt zu machen.

So konnte weder die Wirkung von Veronal noch die von Bromural oder Sulfonal vorausgesagt werden. Doch können wir, da wir jetzt diese Eigenschaften kennen, in gewissem Grade analoge physiologische Eigenschaften bei den benachbarten Körpern vermuten.

Bevor wir die Theorie von Overton über die Wirkung der Hypnotika darlegen, wollen wir eine Übersicht über einige pharmakodynamische Untersuchungen geben, welche als typisch für Arbeiten dieser Art anzusehen sind.

Als Beispiel nehmen wir die Ureide der bromierten Säuren, deren typische Vertreter Bromural und Adalin sind.

Adalin ist ein Derivat der Isocaprone Säure mit einem Brom in der α -Stellung zum Carboxyl, und mit zwei Äthylgruppen am selben Kohlenstoff:



Die wirksame Dosis beträgt bei Hunden 0,3 g pro Kilogramm Körpergewicht. Seine Löslichkeit in Wasser ist 0,15 Proz. bei 37°, in Öl 2,39 Proz. bei derselben Temperatur. Es war interessant festzustellen, ob die Isomeren der α -Bromcaprone Säure gleichfalls Schlafmittel sind. Tiffeneau und Ardely studierten die Eigenschaften der Ureide des α -Bromderivats der normalen Caprone Säure. Ihre Löslichkeit ist in Wasser sehr gering, nämlich 0,033 Proz., und der Verteilungskoeffizient ist 0,1. Dieser Körper hat keine hypnotischen Eigenschaften.

Van Eckout untersuchte die Derivate der Valeriansäure und kam zu denselben Ergebnissen wie Tiffeneau und Ardely. Danach ist α -Brom-n-valerylharnstoff kein Hypnotikum, α -Brom-iso-valerylharnstoff wirkt bekanntlich hypnotisch, es ist Bromural; der Methyl- α -bromäthylacetylharnstoff ist noch stärker wirksam. Der Teilungskoeffizient (Öl/Wasser) beträgt für diese drei Verbindungen 0,64, 1,33 und 1,90.

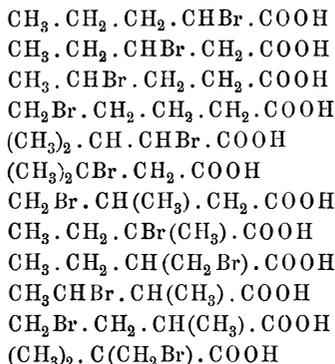
Oberhalb von C_6 sind nur wenige Versuche gemacht worden. So fand man, daß das Ureid der Monobrom-n-laurinsäure fast unlöslich und physiologisch unwirksam ist (Tiffeneau). Die C_5 - und C_6 -Reihe wäre noch zum großen Teil näher zu erforschen.

Wie man aus diesen Versuchen schließen kann, kann die Gruppe $\cdot\text{CHBr} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ allein nicht aktiv sein. „Es mag sein, daß eine Gruppe hypnotische Eigenschaften hat; jedoch äußern sich diese nur dann, wenn gewisse Löslichkeitsbedingungen erfüllt sind, welche vor allem von der Kohlenstoffkette abhängen, die es der fraglichen Substanz gestattet, mit Leichtigkeit und in genügender Menge bis in die zentrale Nervenzelle vorzudringen“ (Tiffeneau).

Es soll noch erwähnt werden, daß Brom keine spezifische Wirkung besitzt, da man dasselbe durch Chlor oder Jod ersetzen kann. Wäre in der Tat das Brom (im allgemeinen das Halogen) wesentlich, so würden die Produkte, in denen sie am meisten enthalten sind, d. h. die bromierten Ureide von niedrigem Molekulargewicht, am besten wirken. Wir haben aber gesehen, daß unterhalb von C_6 jede Wirkung aufhört.

Schließlich bleiben diese Versuche, so interessant sie auch sein mögen, unvollständig. Es würde wahrscheinlich zu wertvolleren Schlußfolgerungen führen, bei einer Säure, z. B. der Valeriansäure, alle Monobromisomeren, deren mögliche Zahl 12 beträgt, zu erforschen. Wer eine solche Arbeit übernimmt, würde sich sowohl um die Therapie als auch um die Chemie dieser Körper sehr verdient machen. Man hat zwar gerade bei dieser Säure die Wirkungen verschiedener Isomeren untersucht, weiß aber so gut wie nichts über die verschiedenen bromsubstituierten Valeriansäuren; soweit bekannt, ist nicht einmal die β -Bromvaleriansäure untersucht worden.

Nachstehend seien die Monobromderivate der Valeriansäuren genannt, ohne auf die optisch aktiven Modifikationen einzugehen:



Bei einer solchen Arbeit müßte man:

1. Die Körper darstellen.
2. Ein sehr sorgfältiges Studium ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften wie Löslichkeit in Wasser und verschiedenen anderen Lösungsmitteln, besonders Fetten, vornehmen. Ferner müßte man die Stabilität des Bromatoms gegenüber Wasser, verdünnten Alkalien usw. bei den einzelnen Körpern vergleichen.
3. Den Verteilungskoeffizienten zwischen Öl und Wasser feststellen.
4. Die Ausscheidung durch den Urin verfolgen.
5. Die Verteilung von Brom im Organismus untersuchen, wobei hauptsächlich auf Blut und Zentralnervensystem zu achten wäre.
6. Die hypnotische Wirkung an Säugetieren (Hund und Katze), an Fischen und Kaulquappen prüfen.

Theorie der Wirkung der Hypnotika¹⁾. Wir kommen nunmehr zu den Theorien, die aufgestellt worden sind, um die Wirkung der Hypnotika zu erklären. Hierbei sind zwei Punkte zu berücksichtigen:

1. Das Eindringen des Hypnotikums in das Innere der Nervenzelle.
2. Die Gründe, aus welchen Hypnotika, einmal in die Nervenzellen eingeführt, die Narkose verursachen.

Nur auf die erste dieser beiden Fragen konnte eine befriedigende Antwort gefunden werden.

Die unmittelbare Wirkung der Hypnotika, d. h. ihr Eindringen in die Nervenzellen, scheint an gewisse physikalische Eigenschaften geknüpft zu sein, während die chemischen im engeren Sinne keine Rolle spielen. Diese Wirkung hängt mit der Löslichkeit in Fetten zusammen.

Diese Beziehung bildet die Grundlage der Theorie von Overton und Meyer, die diese beiden Forscher unabhängig voneinander aufgestellt haben, und welche sich auf zahlreiche Experimente stützt. Man kann sie folgendermaßen formulieren:

1. Jede beliebige chemisch indifferente Substanz, die in Lipoiden löslich ist, muß auf das lebende Protoplasma narkotisch wirken, vorausgesetzt, daß sie in einer bestimmten molekularen Konzentration in die Zell-Lipoide eingedrungen ist.

2. Die Wirkung wird in erster Linie am intensivsten in den Zellen einsetzen, welche viel und für die Zellenfunktion wichtiges Lipoid enthalten.

3. Die Intensität der narkotischen Wirkung wird abhängen: einerseits von der physikalischen Affinität der fraglichen Substanzen zu den Lipoiden und andererseits von ihrer Affinität zu den anderen Zellbestandteilen, insbesondere zu Wasser. Man kann die Intensität daher durch ihren Teilungskoeffizienten ausdrücken, welcher die Verteilung der Substanz in einer Emulsion von Wasser und Fett angibt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Narkotika das Protoplasma paralisieren, wenn sie in genügenden Mengen eindringen können. Der Lipoidreichtum der Nervenzellen und die Eigenschaft der Lipoide, Hypnotika zu absorbieren, lassen einen engen Zusammenhang zwischen der Narkose und der Löslichkeit in Fetten möglich erscheinen.

¹⁾ Eine kritische Zusammenstellung der neuesten Ergebnisse s. Kochmann, Theorie der Narkose (Heffters Handbuch der exp. Pharmakologie, Band 1), ferner Hans Winterstein, Die Narkose in ihrer Bedeutung für die allgemeine Physiologie. 2. Aufl. Springer, Berlin. Der Übersetzer.

Man hat versucht, rein physikalische Unterschiede zwischen den einzelnen Hypnotika mittels Dialyse durch künstliche Fettmembranen festzustellen und darauf eine Untersuchungsmethode zu begründen. Sie führten zu sehr wichtigen, interessanten Ergebnissen: Versucht man Salze durch Membranen aus Ricinus-Kollodium zu dialysieren, so kann man feststellen, daß bei einem Gehalt von mehr als 2,5 Proz. Ricinusöl die Salze nicht mehr diffundieren; unterhalb 2 Proz. passieren sie die Membran mit Leichtigkeit. Die Grenze der Permeabilität liegt also zwischen 2 und 2 $\frac{1}{2}$ Proz.¹⁾

Werden nunmehr die Salze durch Arzneimittel ersetzt, so findet man, daß die einzigen dialysierbaren Arzneimittel die Hypnotika sind. Sogar solche Stoffe wie Antipyrin und Aspirin gehen nicht durch, während Veronal, Sulfonal, Trional usw. diffundieren, die einen leichter als die anderen, jedoch alle ohne Ausnahme.

Zur Ausführung des Versuches gibt man in ein kleines Säckchen von 3proz. Ricinus-Kollodium 10 ccm einer gesättigten Lösung eines Hypnotikums und taucht das Säckchen in ein Reagenzrohr, welches 50 ccm Wasser enthält, und zwar so, daß die Flüssigkeitshöhe außen und innen die gleiche bleibt. Nach 36 Stunden bestimmt man dann die Menge des Hypnotikums in der umgebenden Flüssigkeit.

Aus einer Lösung von

Hedonal mit	0,086 g	in 10 ccm	sind herausdiffundiert . . .	0,0524 g
Veronal	„ 0,081 g	„ „ „	„ . . .	0,041 g
Sulfonal	„ 0,025 g	„ „ „	„ . . .	0,0074 g
Aponal	„ 0,050 g	„ „ „	„ . . .	0,022 g
Neuronal	„ 0,10 g	„ „ „	„ . . .	0,025 g

Man ersieht, ohne aus diesen Untersuchungen irgendwelche Schlüsse bezüglich der hypnotischen Wirkung auf den Organismus ziehen zu können, eine auffallende Übereinstimmung zwischen diesen Ergebnissen und den Resultaten von Overton²⁾ und Meyer³⁾ bezüglich der Verteilung der Hypnotika in einem Fett-Wasser-System. Der Teilungskoeffizient ist nicht das einfache Verhältnis zwischen der Löslichkeit in Wasser und Fetten. Man erhält und definiert ihn in folgender Weise: Eine Lösung des Hypnotikums in Wasser von einem bestimmten Gehalt, z. B. 2proz., wird mit demselben Volumen Öl einige Stunden geschüttelt. Man läßt absetzen und bestimmt den im Wasser verbliebenen

¹⁾ Die zum Kollodium zuzusetzende Menge an Ricinusöl wird zweifellos mit der Beschaffenheit des Öles und der Dicke der Membran variieren.

²⁾ Vierteljahrsschr. d. Naturf. Ges. in Zürich **40**, 1, 1895; **44**, 83, 1899.

³⁾ Arch. f. exp. Pathol. **42**, 109, 1899.

Anteil. Nehmen wir in unserem Falle 0,2 Proz. an. Für 1000 Tle. erhält man

$$\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}} = \frac{20-2}{2} = 9.$$

Einzelheiten sind im Buche von Overton enthalten¹⁾.

Die Forschungen von Overton, die zu den umfassendsten auf dem Gebiet der Hypnotika gehören, führten ihn zur Aufstellung bestimmter Regeln, die wir mit wenigen Worten bei der Klassifikation der Hypnotika erwähnt haben, und auf die wir hier nicht näher eingehen wollen. Ein Punkt sei jedoch noch hervorgehoben:

Vergleicht man zwei isomere Ester, wie z. B. Amylacetat und Äthylvalerianat, so kann beobachtet werden, daß der zweite viel hypnotischer als der erste ist, und daß diese Verschiedenheit der Differenz in ihrem physikalischen Verhalten entspricht. Das Eindringen der Hypnotika ins Innere der Zelle findet folglich in der Hypothese von Overton und Meyer, sowie in den exakten Versuchen, die daraufhin gemacht worden sind, eine genügende Stütze²⁾. Über den Wirkungsmechanismus im Kontakt mit der phosphatid- und lipoidhaltigen Zelle selbst sind eine große Anzahl von Erklärungen gegeben worden, von denen keine völlig befriedigend war.

Es sind indessen einige richtige Beobachtungen gemacht worden, und wir wollen zumindest eine davon erwähnen, ohne jedoch aus ihr einen bündigen Schluß zu ziehen.

Gewisse basische Farbstoffe, wie Methylenblau, geben durch Reduktion farblose Leukobasen; nun hat Ehrlich beobachtet, daß nach einer Injektion von Methylenblau das Hirn von gesunden Tieren sich nicht färbte, wahrscheinlich infolge der Bildung von Leukobasen. Im Gegensatz dazu färbt sich die Großhirnrinde der durch Äther narkotisierten Tiere deutlich blau. Zweifellos hängt das so zusammen, daß im ersten Falle die Nervenzellen Sitz einer sehr lebhaften Oxydation sind und infolgedessen ein großes Reduktionsvermögen besitzen, während im letzteren Falle in den Zellen eine geringe Sauerstoffkonzentration vorhanden und auch das Reduktionsvermögen vermindert ist.

¹⁾ Studien über Narkose (Jena 1901), S. 62.

²⁾ Nach Traube gehört beim Eindringen von Hypnotika in die Zellen die Oberflächenaktivität zu den wichtigsten Faktoren. Näheres s. H. Freundlich, Kapillarchemie. Leipzig, Akad. Verlagsanstalt.

Sechste Vorlesung.

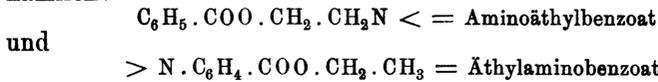
Lokalanästhetika.

Wenige Gebiete der therapeutischen Chemie sind von verschiedenen Forschern mit so großem Erfolge bearbeitet worden als das der Lokalanästhetika. Nicht nur, daß die genaue chemische Zusammensetzung des Cocains in allen ihren Einzelheiten mit Sicherheit bestimmt wurde, deren Bestätigung durch eine nachfolgende Synthese dieses Alkaloids erbracht werden konnte; es wurde überdies eine Anzahl von synthetisch dargestellten Substanzen, die durch die Genialität der Chemiker erdacht und in allen ihren Teilen aus einfachen Bausteinen zusammengesetzt worden sind, als Konkurrenten des Cocains herausgebracht; sie hätten das Cocain vollständig verdrängt, wenn nicht der ungesetzliche Verbrauch bestände, dem sich das kommerzielle Interesse hauptsächlich zuwendet.

In ihrer großen Mehrzahl sind Lokalanästhetika Derivate von Aminoalkoholen oder genauer von Verbindungen mit mindestens einer Amino- und einer Hydroxyl- (alkoholische oder phenolische) Gruppe, denen sie ihre Eigenschaften verdanken, denn im Molekül können daneben auch andere Gruppen ohne ausgesprochenen Charakter auftreten, z. B. die eines Esters bei Cocain.

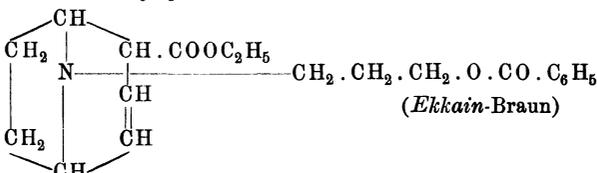
Damit die anästhesierende Eigenschaft zustande kommt, erscheint es notwendig, die alkoholische Gruppe durch eine Säure zu verestern. Bisher handelte es sich dabei fast immer um Benzoe- oder Aminobenzoesäure, und man kann sagen, daß Benzoesäureester aller Aminoalkohole mehr oder minder starke Anästhetika sind. Wir werden noch sehen, daß das Benzoylradikal keine spezifischen Eigenschaften besitzt; dennoch scheint es für das Zustandekommen eines Anästhetikums am wertvollsten zu sein. Gewisse spezielle Lokalanästhetika, wie *Orthoform*, die vor allem auf die offene Epidermis einwirken, besitzen gleichfalls eine Ester- und eine Aminogruppe; doch ist diese letztere nicht an einen Alkylrest (in der Seitenkette) gebunden, sondern befindet sich

am Benzolkern. Es ist klar, daß tatsächlich eine Isomerie dieser Art möglich ist, und zwar sind hier zwei Isomere vorhanden, nämlich:



Andere wieder sind Derivate von Phenoläthern, z. B. *Acoïn*, *Holocain*. In der jüngsten Zeit wurde in Amerika Benzylalkohol eingeführt.

Man unterscheidet demnach zumindest folgende Gruppen:

1. $C_6H_5 \cdot COO \cdot CH \dots \dots N < \begin{matrix} R \\ R \end{matrix}$ (Tropacocain, *Stovain*)
2. $\begin{matrix} R \\ R \end{matrix} > N \cdot C_6H_4 \cdot COO \cdot CH_2 \dots \dots$ (*Anästhesin*)
3. $C_6H_5 \cdot COOCH(COOCH_3) \dots N < \begin{matrix} R \\ R \end{matrix}$ (*Cocain*)
4. $> N \cdot C_6H_4 \cdot COO \cdot CH \dots \dots N < \begin{matrix} R \\ R \end{matrix}$ (*Novocain*)
5. $R \cdot C \begin{matrix} \diagup N - C_6H_4 \cdot OR \\ \diagdown NH \cdot C_6H_4 \cdot OR \end{matrix}$ (*Acoïn*)
6.  (*Ekkain-Braun*)
7. $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot OH \dots \dots$ (Benzylalkohol)

Wir erwähnen noch das Aminopyridin, um zu zeigen, welche verschiedenen chemischen Gruppen die anästhetisierenden Eigenschaften bedingen.

Außer diesen gut definierten Verbindungsklassen kennt man unter den natürlichen Alkaloiden noch Anästhetika von unbekannter Zusammensetzung, wie Ibogain, Coryanthin, Yohimbin, so daß man hier nicht feststellen kann, welcher Gruppe sie ihre Eigenschaften verdanken.

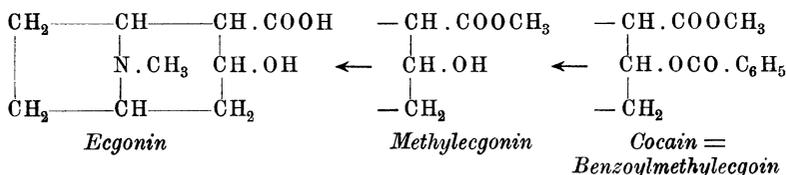
Wir werden nach und nach diese verschiedenen Kategorien von Substanzen kennenlernen, insbesondere das Tropacocain, die Eucaine und schließlich das Cocain selbst — den typischen Vertreter der Lokalanästhetika und Gegenstand wichtiger Forschungen, von denen wir zumindest das Wesentlichste kennenlernen müssen.

Cocain¹⁾. Das Cocain ist von Niemann im Jahre 1860 isoliert und vor allem von Lossen, Einhorn, Ladenburg und Mer-

¹⁾ Literatur s. R. Wolfenstein, Pflanzenalkaloide, Berlin (J. Springer), S. 166 ff.

ling untersucht worden; jedoch hat erst Willstätter durch seine wichtigen Forschungen endgültig seine Zusammensetzung geklärt.

Das Cocain besitzt eine durch Benzoesäure veresterte Alkoholgruppe. Tatsächlich spaltet Cocain durch Behandlung mit Salzsäure in methylalkoholischer Lösung Benzoesäure als Methylbenzoat ab und liefert den Methylester einer Aminoxyssäure. Diese Säure ist das *Ecgonin*:



Das Cocain besitzt eine zweite benachbarte Estergruppe, COOCH_3 ; beim Behandeln mit einer wäßrigen Lösung von Salzsäure erfolgt nicht nur eine Hydrolyse des Benzoylradikals, sondern auch die Abspaltung von Methylalkohol, wobei direkt die Säure mit einer Amino- und einer Hydroxylgruppe — das *Ecgonin* — gebildet wird.

Das Cocain enthält eine tertiäre Aminogruppe, denn bei Behandlung mit Jodmethyl lagert es nur ein Molekül desselben an.

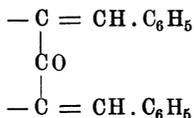
An das Stickstoffatom des Cocains ist nur eine Methylgruppe gebunden, da die Substanz bei Behandlung mit gewissen Oxydationsmitteln nur eine Methylgruppe verliert und in das *Norcocain* übergeht; außerdem wird bei einer Entmethylierung mit Jodwasserstoffsäure nur eine Methylgruppe abgespalten.

Nun mußte noch die Natur des heterozyklischen Kerns und die Lage der einzelnen Gruppen ermittelt werden, und dies war der Gegenstand der glänzenden Untersuchungen von Willstätter, welche hier nur in ihren Hauptzügen wiedergegeben werden können.

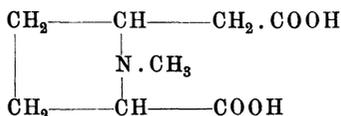
Bei der Oxydation des *Ecgonins* mit Chromsäure entsteht ein Aminoketon, das *Tropinon*; folglich ist die Hydroxylgruppe sekundärer Natur. Dieses interessante Ergebnis weist noch auf die Beziehungen zwischen Cocain und Atropin hin, da ja auch das *Tropin*, die Base des Atropins, durch eine schonende Oxydation zu *Tropinon* führt. Diese Beziehung zeigt sich auch darin, daß das *Ecgonin* oder vielmehr sein Dehydratationsprodukt, das *Anhydroecgonin*, beim Erhitzen mit Salzsäure auf 280° unter Verlust von Kohlensäure in das *Tropidin* oder Anhydrotropin, ein Dehydratationsprodukt von *Tropin*, übergeht.

Die Ermittlung der chemischen Konstitution von *Tropin* war ein großer Schritt auf dem Wege zum Cocain. — Wir wollen uns nunmehr wieder mit *Tropinon* befassen.

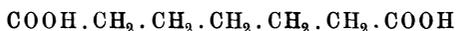
Im *Tropinon* befindet sich die *Ketogruppe* zwischen zwei *Methylengruppen*; behandelt man es nämlich mit HNO_2 , so erhält man ein *Dinitrosoderivat*; durch *Kondensation* mit *Benzaldehyd* entsteht eine *Dibenzylidenverbindung*:



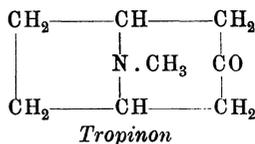
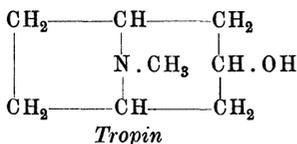
Tropinon enthält einen *Ring* mit *sieben Kohlenstoffatomen*; es ist ein *Derivat des Cycloheptans*, denn durch *Oxydation* entsteht daraus *Tropinsäure*:



Wird die mit *Methyljodid* behandelte, veresterte *Tropinsäure* einem *Abbau* im Sinne der erschöpfenden *Methylierung* nach *Hofmann* unterworfen, so entsteht eine ungesättigte *Pentadien-dicarbonsäure*, welche durch *Reduktion* in die normale *Pimelinsäure*, identisch mit der *synthetisch erhaltenen*, übergeht:

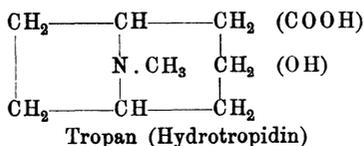


Alle diese *Reaktionen* können nur durch folgende *Formeln* erklärt werden:



Ecgonin besitzt also denselben Kern wie *Tropin*, und seine *Hydroxylgruppe* befindet sich an derselben Stelle wie bei der letzteren Base. Es bliebe nur noch die *Bestimmung* der Lage der *Carboxylgruppe* übrig, welche indessen schon durch die *Überführung* in *Tropinsäure* fixiert wird; in dieser letzteren, einem *Derivat des Methylpyrrolidins*, kann sich die *Carboxylgruppe* nicht in dem *Pyrrolidinkern* befinden, da ja sonst die *Tropinsäure* drei *Säuregruppen* anstatt zwei enthalten müßte. Sie ist schließlich auch nicht an dasselbe *Kohlenstoffatom* wie das *Hydroxyl* gebunden; denn ein solches *Ecgonin* mit einer *Carboxyl- und Hydroxylgruppe* an demselben *Kohlenstoff*, von *Willstätter* synthetisch dargestellt, ist vom natürlichen *Ecgonin* sehr verschieden.

Ecgonin ist demnach Tropanolcarbonsäure:



Willstätter gelang, ausgehend von Suberon, die Synthese von optisch inaktivem Cocain, was entscheidend für seine Zusammensetzung im Sinne eines Derivats des Cycloheptans spricht¹⁾.

Tropacocain. Im Jahre 1891 fand Giesel in den Blättern des Cocaumes auf Java geringe Mengen eines Alkaloids, welches er Tropacocain nannte. Liebermann, der diese Substanz sorgfältig studierte, fand, daß ihre Bruttoformel mit der des Benzoyltropins identisch war, und daß sie durch Hydrolyse Benzoesäure und eine Base, die dem Tropin isomer war, das *Pseudotropin*, gab. Wir verdanken die Kenntnis dieser Isomerie Willstätter, welcher nachwies, daß es sich dabei um zwei Formen: *cis* und *trans* desselben optisch aktiven Aminoalkohols handelt.

Bei der Oxydation mit Beckmanns Reagens (Chromsäure in Eisessig) entsteht aus dem Tropin und Pseudotropin dasselbe Keton: Tropinon. Ferner erhielt man bei der Reduktion von Tropinon entweder Tropin oder Pseudotropin, je nach der angewandten Methode. Weiter wurde das mit Natriumamylat in amyalkoholischer Lösung erhitzte Tropin in das Pseudotropin umgewandelt. Pseudotropin ist mithin die beständige Form des Tropins. Beide Basen lassen sich benzoyleieren; das Pseudotropin liefert dabei eine Verbindung, die mit dem natürlich vorkommenden Tropacocain, einem starken Anästhetikum, identisch ist.

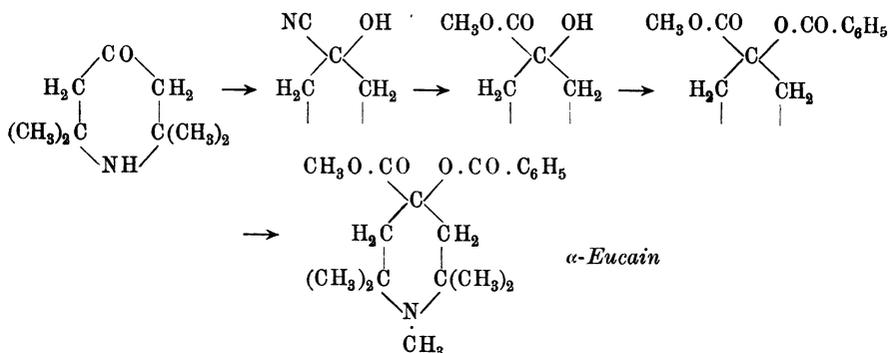
Das Benzoylderivat des Tropins scheint weniger anästhetisch und stärker toxisch zu sein; man müßte dies jedoch jetzt, da man die Lokalanästhetika besser kennt, nachprüfen.

Die Tropinabkömmlinge besitzen indessen mydriatische Eigenschaften, die denen des Pseudotropins fehlen. Diese Eigenschaften sind am stärksten bei dem Mandelsäureester des Tropins, *Homatropin*, entwickelt.

Eucaine. Aus dem vorstehenden Beispiel ersieht man den Einfluß der Stereoisomerie auf die physiologischen Eigenschaften. Die Auswirkung einer ähnlichen Isomerie finden wir in der Gruppe der Eucaine.

¹⁾ Siehe *Annalen der Chemie* **434**, 111, 1923 (Willstätter, Wolfers und Mäder).

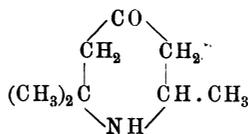
α -Eucaïn ist insofern ein Cocain, als es eine Aminogruppe, ferner eine durch Benzoesäure esterifizierte Hydroxylgruppe und eine saure, durch Methylalkohol veresterte Carboxylgruppe besitzt. Es leitet sich von Triacetonamin, einem Kondensationsprodukt des Ammoniaks mit Aceton, ab. Durch Behandlung mit Cyanwasserstoffsäure entsteht aus dem Triacetonamin das entsprechende Cyanhydrin, welches sodann durch methylalkoholische Salzsäure gleichzeitig hydrolysiert und esterifiziert wird. Die Hydroxylgruppe wird sonach benzyliert und die Iminogruppe methyliert. Diese Reaktionen vollziehen sich folgendermaßen:



Das Molekül des α -Eucaïns ist symmetrisch und kann infolgedessen keine stereoisomeren Formen bilden. Man sieht in der Tat auf den ersten Blick, daß sowohl die Carbomethoxy- als auch die Benzoylgruppe (unabhängig von ihrer Lage im Ringe, d. h. gleichgültig ob oben oder unten) immer durch vier symmetrisch gelegene Methylgruppen flankiert wird.

Es gibt also kein α -Eucaïn, welches dem Pseudotropin entsprechen würde¹⁾.

Wird im Triacetonamin eine von den CH₃-Gruppen durch ein Wasserstoffatom ersetzt, so wird die Symmetrie des Moleküls zerstört. Diese Verbindung ist Vinylacetonamin, ein Produkt der Kondensation von Diacetonamin mit Acetaldehyd (Heintz):



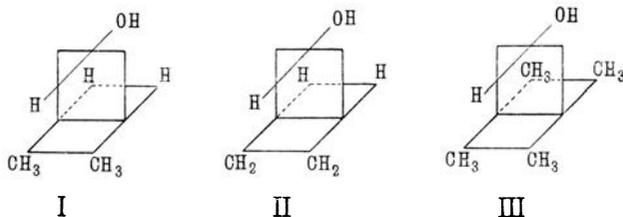
¹⁾ Es sei hier gleich erwähnt, daß das Cocain in verschiedenen stereochemischen Formen auftreten kann, und daß nichts dagegen spricht, daß natürliches Cocain zur Pseudotropinreihe gehört, trotzdem seine mydriatischen Eigenschaften eher auf eine Verwandtschaft mit Tropin hinweisen. (Vgl. dagegen Willstätter u. a., loc. cit.)

Der diesem Keton entsprechende Alkohol (Alkamin) kann theoretisch auf zwei Wegen gewonnen werden: entweder durch Reduktion von Vinyldiacetonamin (Emil Fischer) oder durch Behandlung des Amins, 2, 2, 6-Trimethyl-4-aminopiperidins, mit salpetriger Säure, $R.NH_2 \rightarrow R.OH$ (Harries).

Die nach den beiden Methoden erhaltenen Alkamine sind nicht identisch. Das bei der Reduktion des Ketons entstandene ist ein Gemisch, das sich in zwei Isomere zerlegen läßt, mit dem Schmelzpunkt von 138° bzw. 168° ; nur das letztere ist mit dem auf dem Wege über das Amin von Harries erhaltenen identisch. Es gelang Harries bei seinen weiteren Forschungen durch Behandlung mit Natriumamylat in amyalkoholischer Lösung den bei 168° schmelzenden Aminoalkohol in denjenigen mit dem Schmelzpunkt von 138° umzuwandeln, analog zu dem von Willstätter angegebenen Übergang von Tropin zu Pseudotropin.

Diesen chemischen Analogien entsprechend verhalten sich auch die physiologischen Eigenschaften. Das Benzoylderivat der beständigen Form ist ein starkes Anästhetikum ohne mydriatische Eigenschaften; es ist das β -*Eucaïn*. Andererseits besitzen die Derivate der unbeständigen Form mydriatische Eigenschaften, insbesondere das an Stickstoff methylierte Phenylglykolderivat, das unter dem Namen *Euphtalmin* bekannt ist.

Die folgenden Diagramme lassen leicht die Gründe erkennen, warum das Triacetonalkamin (III) keine Stereoisomere haben kann, wohingegen dies bei Tropin (II) und Vinyldiacetonalkamin (I) möglich ist:



Man sieht, daß in Fig. III der Platzwechsel von OH und H keine Veränderung in der Struktur nach sich zieht¹⁾.

Stovain²⁾. Die glänzenden Arbeiten, welche zur Synthese der Eucaine führten, bezweckten die Auffindung von Anästhetika, die sich den beiden Naturprodukten, dem Cocain und Tropicocain,

¹⁾ Durch diese Diagramme soll die Lagerung der Gruppen im Raume angegeben werden. Der Studierende kann sich durch Anfertigung von Modellen aus Kork und Draht das Studium der Stereochemie sehr erleichtern.

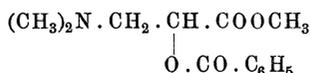
²⁾ Siehe praktischen Teil.

möglichst nähern sollten. Die Entdeckung des *Stovains* durch E. Fourneau erfolgte auf Grund von Betrachtungen ganz anderer Art. Fourneau überlegte, daß es möglich wäre, verschiedene Gruppen, die für Cocain und Tropacocain charakteristisch sind, an ein einfacheres Gebilde als den Piperidinkern zu binden, der ausgesprochen giftig und dessen Einfluß als „Anästhesiophor“ kein entscheidender ist, da ja mehrere Anästhetika bekannt sind, die sich nicht von ihm ableiten.

Die Untersuchungen von Fourneau umfaßten daher einfachere Oxyaminosäuren und Aminoalkohole mit tertiären Aminogruppen. Das einfachste Glied der ersten Reihe ist die Dimethylaminomilchsäure:



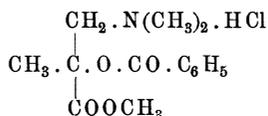
Sie besitzt, wie man sieht, alle für das Ecgonin charakteristischen Gruppen, und so kann das Benzoylderivat ihres Methylesters



als ein auf die einfachste Form gebrachtes Cocain betrachtet werden.

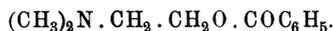
Dieser Körper wurde infolge gewisser technischer Schwierigkeiten nicht dargestellt; überdies wurde im Laufe der Untersuchungen über Anästhetika gefunden, daß eine Substanz, in der viel saure Gruppen in der Nachbarschaft einer Aminogruppe angehäuft sind, zur Injektion nicht geeignet ist.

Nichtsdestoweniger wurde das nächst höhere Homologe, da es ein großes theoretisches Interesse besitzt, dargestellt; es ist das N-dimethylderivat der Aminooxyisobuttersäure, das leicht herzustellen ist, wenn man mit Dimethylaminoaceton ebenso verfährt wie mit Triacetonamin bei der Eucainsynthese. Der salzsaure benzoylierte Dimethylaminooxyisobuttersäuremethyl ester,



ist ein starkes, wenig giftiges Anästhetikum, das jedoch zu sehr erregend auf die Gewebe wirkt. Die Gruppe der Oxyaminosäuren wurde daher vorläufig verlassen.

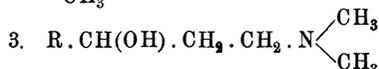
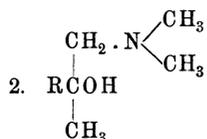
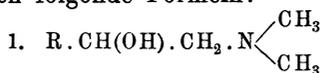
Die einfachste, dem Tropacocain im obigen Sinne entsprechende Verbindung wäre das Dimethylaminoäthylbenzoat:



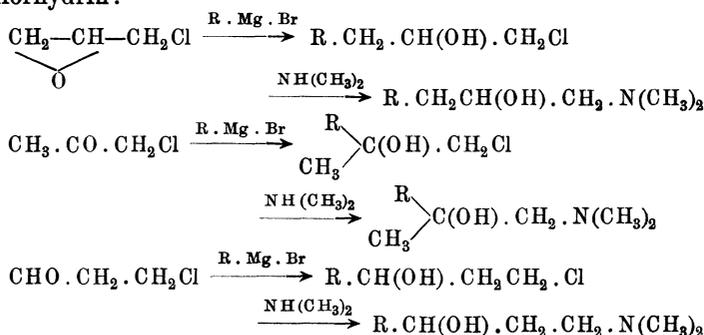
Dieser bereits bekannte Körper ist sehr schwach anästhetisch; die Darstellung seiner Homologen zwecks eines systematischen

Stodiums galt früher als sehr schwierig. Die Aminoalkohole waren in der Tat wenig untersuchte Verbindungen: man kannte von ihnen nur einige Vertreter der Fettreihe und noch weniger die der aromatischen Reihe. Mit Hilfe der Grignardschen Reaktion konnte später eine große Anzahl homologer Reihen hergestellt werden, von denen mehrere durch Fourneau untersucht worden sind.

Die drei Typen von Aminoalkoholen, deren Darstellung durch die Anwendung der Grignardschen Reaktion auf (1.) Epichlorhydrin, (2.) Chloraceton und (3.) β -Chlorpropionaldehyd ermöglicht wurde, haben folgende Formeln:

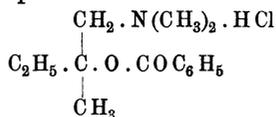


Man stellt sie dar durch Einwirkung von sekundärem Amin auf Chlorhydrin:



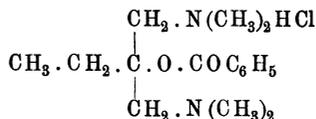
Die erste dieser Reaktionen findet in der Fettreihe nicht statt. Von den beiden übrigen wählte Fourneau die erstere, da zu jener Zeit Akrolein noch schwer zu beschaffen war; aber auch später konnte er bei der Untersuchung beider Gruppen feststellen, daß seine Wahl richtig war.

Mithin gehört **Stovain** zu der Reihe der Aminoderivate eines tertiären Alkohols. Es ist der salzsaure Benzoesäureester des Äthylidimethylaminopropanols:



Seine Darstellungsmethode wird im praktischen Teil dieses Werkes genauer beschrieben werden.

Alypin (Fritz Hofmann):

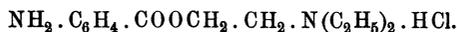


ist Dimethylaminostovain. Es ist ziemlich giftig und wird fast nicht mehr benutzt. Es wird, ausgehend von Dichloraceton, durch dieselben Operationen dargestellt, die zur Gewinnung von Stovain aus Monochloraceton führen.

Anästhesin und die Orthoforme, Nirvanin, Novocain. Alle diese Anästhetika gehören zu derselben chemischen Familie; es sind Derivate der Aminbenzoesäure.

*Anästhesin*¹⁾ (Bing und Kobert) ist p-Aminbenzoesäure-äthylester; man verarbeitet es fast ausschließlich zu Pastillen, die bei Erkrankungen des Halses und des Rachens viel gebraucht werden. *Scuroform* ist n-Butyl-p-aminbenzoesäureester.

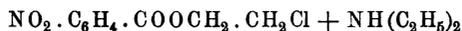
Novocain (Stolz) ist das Hydrochlorid des p-Aminbenzoesäure-diäthylaminoäthylesters:



Während der entsprechende Ester der Benzoesäure kein Anästhetikum im gewöhnlichen Sinne darstellt, ist sein Amino-derivat, *Novocain*, in ausgesprochener Weise wirksam. Dennoch wird das Novocain nie allein benutzt, da es zu leicht diffundiert, sondern immer zusammen mit Adrenalin verabreicht, wodurch eine Gefäßkontraktion zustande kommt und das Anästhetikum in der Nähe der Injektionsstelle zurückgehalten wird.

Das Novocain wurde unter einer sehr großen Anzahl von Estern der m- und p-Aminbenzoesäuren mit Aminoalkoholen ausgewählt. Es kann auf mehreren Wegen dargestellt werden, so durch

1. Behandlung des Chloräthylesters der p-Nitrobenzoesäure mit Diäthylamin:



und nachfolgender Reduktion der Nitrogruppe. Diese Methode ist ungünstig, da die Substitution von Cl durch $\text{NH} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ von einer

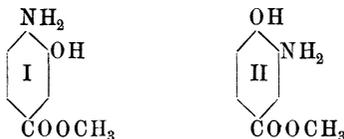
¹⁾ Siehe praktischen Teil.

teilweisen Abspaltung der Nitrobenzoylgruppe begleitet wird, die als Diäthylnitrobenzamid erscheint.

2. Erhitzen von Anästhesin mit Diäthylaminoäthylalkohol.

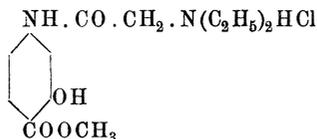
3. Veresterung des Diäthylaminoäthylalkohols durch Behandlung mit p-Nitrobenzoylchlorid und nachfolgender Reduktion des entstandenen Produktes.

Orthoforme sind Ester der Aminoxybenzoesäuren. Das ältere Orthoform ist p-Amino-m-oxybenzoesäuremethylester (I), das neue — *Orthoform neu* — ist m-Amino-p-oxybenzoesäuremethylester (II):

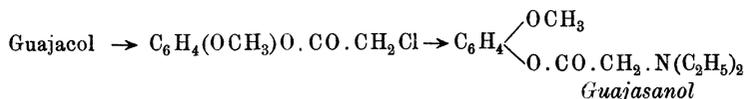
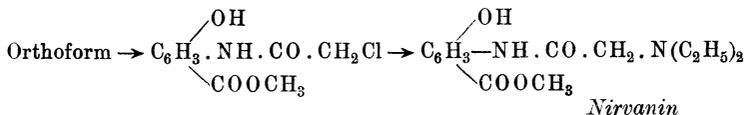


Die Orthoforme reagieren nur auf die bloßgelegten Nervenoberflächen. Man benutzt sie nur als Base, und zwar in Pulverform oder als Salbe zur Behandlung von Geschwüren, Wunden, Rissen usw. Orthoformsalze reagieren stark lackmussauer; man hat versucht, diesen Mangel durch den Ersatz der am Benzolkern befindlichen Aminogruppe durch eine an ein aliphatisches Radikal gebundene zu beheben (Einhorn).

Nirvanin ist das Hydrochlorid des Diäthylglykokoll-p-amino-oxybenzoesäuremethylesters:



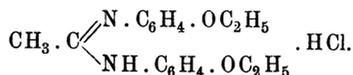
Die Methode der Gewinnung von Nirvanin aus Orthoform wird im allgemeinen viel angewandt; sie besteht in der Einwirkung des Chloracetylchlorids auf aromatische Amine oder Phenole mit nachherigem Ersatz des Chlors durch einen Aminorest:



Holocain. Holocain gehört zu einer Gruppe von Körpern, die von den bisher besprochenen, welche in geringerem oder

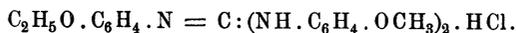
höherem Maße als Aminoalkohole betrachtet werden können, ganz verschieden sind, dennoch besteht eine gewisse Ähnlichkeit zwischen den beiden Gruppen. Holocain ist ein Derivat des Aminophenols, dessen Hydroxylgruppe im Gegensatz zu den bisher betrachteten Körpern nicht benzyliert, sondern alkyliert ist; es ist mit anderen Worten ein Phenoläther, ein Derivat des Phenetidins. Dieser Körper ist nicht der einzige Äther des Aminophenols mit anästhesierenden Eigenschaften; Chinin ist ein anderes Beispiel dafür, und möglicherweise gehören alle Äther der Aminophenole zu den Anästhetika.

Die Herstellung von Holocain geschieht durch eine Kondensation von Phenetidin und Phenacetin in Gegenwart von Phosphortrichlorid. Seine Formel ist



Es ist ein starkes Anästhetikum, rasch wirkend, aber giftiger als Cocain und wird deshalb kaum mehr benutzt.

Zu derselben Klasse gehört *Acoïn*; es ist das salzsaure Dip-anisylmonophenetylguanidin:



Zu seiner Darstellung geht man vom Dianisylthioharnstoff (-thiocarbamid) aus, welcher mit Phenetidin in Gegenwart eines Desulfurators behandelt wird (Goldschmidt).

Acoïn ist, obwohl gleich stark als Anästhetikum, weniger giftig als Cocain; es wirkt auf das Gewebe erregend und ist sehr wenig löslich.

Wir erwähnen noch *Apothesin*, den Zimtsäureester des Diäthylaminopropylalkohols:



und *Benzylalkohol*, der zuerst in Amerika eingeführt wurde (Macht), jedoch keine große Verwendung zu finden scheint, da er das Gewebe reizt.

Ekkain. Dieses jüngst von v. Braun¹⁾ herausgebrachte Anästhetikum ist ein Derivat des Ecgonidins; es scheint ein Fünftel der Toxizität des Cocains zu besitzen und stärker als dieses zu wirken. In dieser neuen Reihe nimmt die Wirksamkeit mit Zunahme des Molekulargewichts der aliphatischen, am Stickstoffatom befindlichen Gruppe nach und nach ab.

¹⁾ Ber. 51, 251, 1918.

Theoretische Betrachtungen.

Konstitution und Wirkung der Lokalanästhetika.

Nachdem wir die chemische Beschaffenheit der Lokalanästhetika so ausführlich behandelt haben, wie es der Rahmen dieses Buches erlaubt, wenden wir uns den Bedingungen zu, welche ihre wesentlichen physiologischen Eigenschaften bestimmen.

Bei Cocain, welches wir zunächst betrachten wollen, sehen wir, daß der Ersatz des am Stickstoff befindlichen Methylrestes durch Wasserstoff keinen nennenswerten Einfluß hat; im β -Eucaïn ist überhaupt kein Methyl am Stickstoff vorhanden.

Es ist manchmal, wenn es sich um Anästhetika handelt, vorteilhaft, von Aminoalkoholen mit tertiärer Aminogruppe auszugehen, da hier die Benzoylierung der Hydroxylgruppe leichter erfolgt und keine Gefahr der Mitbenzoylierung der Aminogruppe besteht.

Wird Cocain einer Hydrolyse unterworfen, die unter Abspaltung der Methylgruppe und Bildung von Benzoyllecgonin vor sich geht, so verschwindet die anästhesierende Wirkung nach der allgemeinen Regel, daß Körper mit sauren Gruppen keine ausgeprägten physiologischen Eigenschaften besitzen und im allgemeinen wenig giftig sind. Ein typisches Beispiel hierfür ist das Tyrosin, $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$, welches selbst ungiftig, dessen Methylester jedoch ein starkes Gift ist. Der Ersatz der Methyl- durch eine andere Alkylgruppe scheint von keiner bemerkenswerten Änderung begleitet zu sein; indessen sind die Untersuchungen in dieser Hinsicht nicht sehr weit gediehen: die aromatischen Radikale z. B. sind noch nicht untersucht.

Ist überdies die Anwesenheit der Carbomethoxygruppe wirklich notwendig? Anscheinend nicht, da ja viele Anästhetika sie nicht enthalten. Bedenkt man außerdem, daß das Cocain toxischer als das Tropacocain ist, so würde man annehmen können, daß die Carbomethoxygruppe nachteilig wirkt. Nun ist aber das Cocain nicht ein Derivat des *Pseudo*-Tropins, sondern des Tropins (wenigstens nach seinen mydriatischen Eigenschaften), auch so könnte seine Giftigkeit erklärt werden. Andererseits konnte in all den seltenen Fällen, in welchen ein Vergleich zweier eng benachbarter Lokalanästhetika möglich war, wobei sich das eine aus dem anderen durch Ersatz von CH_3 durch COOCH_3 herleitete, festgestellt werden, daß dasjenige mit der

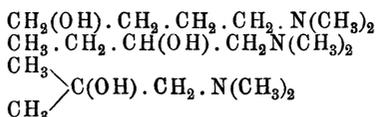
Carbomethoxygruppe viel weniger giftig war als das andere (Fourneau). Es handelt sich um folgende zwei Beispiele:



Es wäre folglich nicht gerechtfertigt, die Aminoxyssäuren als Ausgangssubstanzen für die Untersuchungen auf dem Gebiet der Lokalanästhetika gänzlich auszuschalten; diese Beobachtung weist im Gegenteil darauf hin, daß man ihnen eine besondere Beachtung schenken sollte.

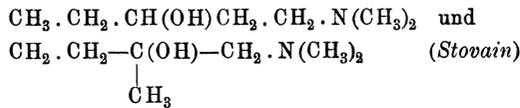
Wir wollen uns nunmehr mit einer sehr wichtigen Frage befassen. Wesentlich für die Bildung eines Anästhetikums ist die Veresterung der Hydroxylgruppe der Substanz; weder ein freier Aminoalkohol noch ein Ester einer Aminoxyssäure liefert ein Anästhetikum. Die esterbildende Säure braucht aber keineswegs Benzoesäure zu sein; wir haben bereits gesehen, daß die Anlagerung von Aminobenzoessäure statt Benzoesäure zu noch wirksameren Produkten führt. Man kann Benzoesäure — bisher freilich ohne besondere Vorteile — durch irgend eines ihres Homologen der aromatischen Reihe ersetzen; es scheint indessen, als ob Zimtsäure das anästhetische Vermögen erhöht. Was den Ersatz des aromatischen Säureesters durch einen aliphatischen Rest betrifft, so sind nicht genügend Beobachtungen vorhanden, um zu einer Schlußfolgerung zu gelangen. Von einem bestimmten Molekulargewicht ab sind die Derivate der Fettsäuren Anästhetika (Fourneau). Die Hydrobenzoessäure, welche in Wirklichkeit zu den aliphatischen Säuren gehört, liefert stark anästhetisch wirkende Ester (Untersuchungen von Madinaveitia, Cano und Ranedo).

Von großer Bedeutung ist die Natur der Alkylgruppen. Man hat nur wenige Derivate der primären Alkohole untersucht. Sie sind schwer darstellbar, und es existiert nur eine allgemeine Darstellungsmethode, die auf der Reduktion von Estern der Dialkylaminoderivate der Fettsäuren beruht (Gault). Novocain ist das einzige Beispiel eines Derivats eines primären Alkohols¹⁾; dasselbe ist nur wenig anästhetisch, aber ein Vergleich ist nicht möglich, da es keine Isomeren hat. Es müßten die Derivate des Butylalkohols verglichen werden, wobei mindestens drei Isomere erhalten werden können:



¹⁾ Siehe die Bemerkung am Ende der Vorlesung.

Es ist nur ein Fall bekannt, in welchem zwei Isomere miteinander verglichen worden sind (Launoy und Fuyimori). Es handelt sich um Benzoylderivate von folgenden Aminoalkoholen:



Bei diesen Untersuchungen wurde gefunden, daß das Derivat des tertiären Alkohols zugleich giftiger und wirksamer ist als das des sekundären. Dabei muß aber betont werden, daß der Versuch sicher wertvollere Resultate gezeitigt hätte, wenn die Hydroxyl- und Aminogruppe in beiden Fällen benachbart gewesen wären.

Die gegenseitige Stellung der beiden Gruppen ist sicherlich von Bedeutung, denn sie ist nicht ohne Einfluß auf die physikalischen und chemischen Eigenschaften; während die Salze des Benzylesters der β -Aminoalkohole lackmussauer reagieren, sind diejenigen der Aminoalkohole mit weiter entfernten Gruppen genau neutral. Dies ist eine wenig bekannte Tatsache, welche bei der Aufstellung der chemischen Konstitution von gewissen Alkaloiden von praktischer Bedeutung sein kann. So hätte man zu Beginn der Arbeiten über Cocain und Tropicocain feststellen können, daß die alkoholischen Gruppen in bezug auf die Aminogruppen nicht benachbart waren, und daß im Gegensatz dazu die benachbarte Stellung dieser Gruppen bei Ephedrin auftrat. Es wäre daher bei der Erforschung neuer Lokalanästhetika von Interesse, die Herstellung von γ -Aminoalkoholen hauptsächlich ins Auge zu fassen. Demnach würde die initiale Reizung beim Einträufeln ins Auge, und der vorübergehende Schmerz, der bei der subkutanen Injektion der β -Derivate auftritt, nicht auf Konto dieser geringen Azidität zu setzen sein, da ja die beiden von Launoy studierten Isomeren (s. oben) — wir wollen nur dieses Beispiel nennen — genau dieselben Unzuträglichkeiten aufweisen. Die ätzende Wirkung auf das Gewebe und die Reizwirkung aufs Auge hängen sicherlich von den Eigenschaften der freien Base ab, da diese ja sofort durch Blut oder Tränenflüssigkeit in Freiheit gesetzt wird. Wie die verschiedene gegenseitige Entfernung von zwei aktiven Gruppen auf das anästhesierende Vermögen wirkt, wissen wir noch nicht.

Es soll nunmehr versucht werden, zu den noch ungelösten Problemen der Lokalanästhetika Stellung zu nehmen.

Über die noch ungelösten Probleme der Lokalanästhetika.

Die Eigenschaften, die ein gutes Anästhetikum besitzen muß.

Wir haben bereits in dieser Vorlesung auf die noch unerforschten Probleme hingewiesen und kommen nochmals darauf zurück unter Angabe einiger Richtlinien, deren Befolgung bei den Untersuchungen auf diesem Gebiet von Interesse sein könnte.

1. Variieren der zu veresternden Säure; wenn nötig, Vergleichen von optisch aktiven Derivaten derselben Säure untereinander.
2. Studium der Aminooxysäuren im Vergleich mit den entsprechenden Aminoalkoholen.
3. Erforschung der Derivate von aromatischen Alkoholen.
4. Studium der Isomeren desselben Aminoalkohols; z. B. Vergleich der Eigenschaften der Isomeren des Aminoalkohols der C₆-Reihe, deren Zahl ohne die optischen Isomeren 9 beträgt.
5. Vergleich von optischen Isomeren desselben Aminoalkohols.

Diese Art der Untersuchung wäre von größter Bedeutung; bisher ist jedoch in dieser Richtung noch nichts geschehen.

Man wird jedoch fragen: Was bezweckt diese Art der Untersuchungen? Besitzen wir nicht ausgezeichnete Anästhetika, und ist es nicht zu schwierig, bessere herzustellen? Die Antwort auf diese Frage lautet, daß dies wohl möglich wäre, daß aber ein *ideales* Anästhetikum noch nicht existiert.

Ein solches Anästhetikum müßte

1. leicht löslich in Wasser,
2. sterilisierbar durch Hitze in wäßriger Lösung,
3. fast geschmacklos,
4. nicht sehr giftig sein,
5. beim Einträufeln ins Auge oder beim Einspritzen unter die Haut kein Brennen verursachen,
6. eine stark anästhesierende Wirkung haben, die zugleich intensiv und anhaltend, aber nicht heftig sein sollte,

7. die Nervenfasern auch bei längerer Einwirkung nicht reizen und schädigen und ohne Nachwirkungen ausgeschieden werden,
8. eine vasokonstriktorische Wirkung haben und die Regionen, mit denen es in Berührung kommt, blutleer machen,
9. billig sein,
10. mit Schwermetallsalzen (Quecksilber) keine Fällungen geben.

Alle diese Bedingungen, ausgenommen 4. und 10., werden durch Cocain erfüllt. Die anderen, am meisten benutzten Anästhetika, wie Stovain und Novocain, kommen der Bedingung 4 nahe, welche in Wirklichkeit die wichtigste ist; keins von ihnen jedoch erfüllt alle die anderen Bedingungen.

Danach müßte also das ideale Anästhetikum noch entdeckt werden. Man könnte indessen fragen, warum eine bestimmte Substanz ein Anästhetikum ist; diese Frage ist nicht leicht zu beantworten.

Die Lokalanästhesie besteht in einer Verminderung oder lokalen Unterdrückung der Tätigkeit der sensiblen Nervenfasern; die motorischen Nerven dürfen nicht betroffen werden, auch nicht die Muskeln. Ein Lokalanästhetikum hat also eine ausgesprochene Affinität zu peripheren sensiblen Nerven und paralyisiert sie, ohne sie auf die Dauer zu reizen. Was geschieht beim Injizieren eines Lokalanästhetikums oder beim Einträufeln unter die Augenlider? Zunächst wird die Base in Freiheit gesetzt als Folge der Zersetzung des Salzes durch alkalische Flüssigkeiten des Organismus. Die Fixierung des Anästhetikums erfolgt als Base durch den Nerv, jedoch ist die genaue Natur dieses Prozesses nicht bekannt. Wahrscheinlich spielen auch hier die Lipide eine große Rolle, und es handelt sich um eine vorwiegend physikalische Wirkung (zumindest bei Beginn). Sicher ist, daß nach und nach das Anästhetikum dem Nerv durch Diffusionsvorgänge entzogen wird und daß derselbe seine normalen Funktionen allmählich wieder aufnimmt. Es scheint demnach, daß jede Substanz, die sich beim Injizieren im Gewebe, vorzugsweise in den Lipoiden auflösen wird, als Anästhetikum wirken kann. Dies trifft auf die Mehrzahl der Hypnotika zu, und sie sind alle in stärkerem oder schwächerem Maße Lokalanästhetika. Wir haben oben gesehen, daß Benzylalkohol diese Eigenschaft in hohem Grade besitzt. Dioxyphenoxypropan (Glycerinmonophenyläther) ist gleichfalls ein ziemlich starkes Anästhetikum, und alles läßt

darauf schließen, daß eine bedeutende Anzahl von bisher noch nicht untersuchten Substanzen sich ähnlich verhält.

Bemerkung: Von den jüngst aufgenommenen Präparaten sollen folgende erwähnt werden:

Butyn: $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2 \cdot \text{HCl}$ [oder H_2SO_4] ¹⁾,

Tutocain [Bayer] ²⁾: $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$ (1,4)
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{CH}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{HCl}$,

Psicain (Willstätter): Weinsaures d- ψ -Cocain [synthetisch] ³⁾.

¹⁾ Siehe Applied Chemistry Reports 1923, VIII, 159.

²⁾ Siehe Deutsche Medizinische Wochenschrift 1924, S. 539.

³⁾ Siehe Ann. 434, 111, 1923.

Siebente Vorlesung.

Antiseptika.

Das Problem der Antiseptika ist außerordentlich kompliziert, und es ist zurzeit unmöglich, es in befriedigender Weise zu behandeln. So wäre es zunächst notwendig, die chemische Natur des Zellinhaltes, die darin vorkommenden chemischen Reaktionen und physikalischen Umwandlungen und die Art kennenzulernen, in der sich die Zellelemente gegenüber Fremdkörpern, mit denen sie in Berührung kommen, verhalten.

Eine Zelle kann getötet werden, nicht nur deswegen, weil das Gleichgewicht der sie zusammensetzenden Bestandteile zerstört ist — wozu manchmal die geringste Einwirkung genügt —, sondern auch, weil sie im äußeren Milieu nicht alle für ihre Existenz wesentlichen Bestandteile der Nahrung findet. [Zink bei *Penicillium glaucum* (Raulin) und wahrscheinlich bei allen lebenden Organismen (Delezenne); ferner Arsen (Armand Gautier, Bertrand) und Kupfer (Maquenne, Fleurent).]

Hindert oder verlangsamt ein fehlendes notwendiges Element die Entwicklung der Zellen, so vermag die Anwesenheit gewisser Substanzen in dem äußeren Medium die Zellen zu töten. Es genügt hier, die berühmten Experimente von Nägeli an Algen und von Delezenne und Susanne Ledebt an Fischen zu erwähnen. Die Algen können in reinem destilliertem Wasser leben unter der Bedingung, daß dieses in Glasgefäßen destilliert wurde. Ging das Wasser durch eine Schlange oder einen Hahn aus Kupfer, so sterben die Algen, ohne daß es gelingt, auch nur die geringste Spur von Kupfer mittels der bekannten Methoden zu entdecken. Delezenne und Susanne Ledebt zeigten, daß dasselbe für Fische gilt. Elritzen sterben in gewöhnlichem destilliertem Wasser nach 2 bis 3 Stunden, im Gegensatz dazu leben sie in einem aus Glasgefäßen umdestilliertem Wasser mindestens 25 Tage. Merkwürdigerweise bleiben die Fische auch dann am

Leben, wenn man dem gewöhnlichen destillierten Wasser etwas Quellwasser zusetzt.

Sauton stellte weiter fest, daß beim Hineinlegen einer Silberfolie in eine frisch bereitete Kultur von Tuberkelbazillen sich diese nicht entwickeln konnte, obgleich in der filtrierten Flüssigkeit kein Silber nachgewiesen werden konnte.

Sogar der Luftsauerstoff, welcher zum Leben unerläßlich ist, wirkt in ganz schwachen Dosen giftig auf anaerobe Mikroben, wenn ein Übermaß über die außerordentlich geringe, ihnen zuträgliche Menge vorhanden ist; die Bakterien ziehen es vor, sich den Sauerstoff mit den ihnen eigentümlichen Mitteln zu verschaffen, welche eine genaue Regulierung der zu ihrer Entwicklung benötigten Menge gestatten.

Überdies können alle Folgerungen aus dem Studium der Vitamine und akzessorischen Bestandteile der Nahrung auf die Mikroorganismen ausgedehnt werden.

So betrachtet, erweitert sich der Begriff der Antiseptika; er erstreckt sich auf jede Substanz und auf jedes Medium, das für das Leben eines Bakteriums ungeeignet ist. *Im allgemeinen jedoch sind es vor allem die bakteriziden Substanzen, die gemeint sind, wenn von Antiseptika die Rede ist, d. h. von Substanzen, welche die Mikroben rasch töten.* Wir müßten eigentlich die Bezeichnung des Antiseptikums für alle Substanzen beibehalten, welche sich der Entwicklung von Keimen widersetzen, ohne sie notwendig zu töten und nur im Falle der raschen Zerstörung der Mikroben diese Substanzen als bakterizid bezeichnen. Wir werden jedoch, dem Gebrauch entsprechend, die beiden Bezeichnungen unterschiedslos benutzen.

Die Antiseptika und bakteriziden Stoffe findet man im Mineralreich, ferner unter den natürlich vorkommenden und den synthetischen organischen Körpern. Es muß zwischen den internen und externen Antiseptika unterschieden werden; die ersteren bilden die Grundlage der Chemotherapie der Infektionskrankheiten. Wir werden uns hier ausschließlich mit den externen Antiseptika befassen und zwar vorwiegend mit denen, welche nicht dem Mineralreich angehören.

Viele Antiseptika besitzen eine Affinität zu den Albuminen und Fetten, mit denen sie mehr oder weniger beständige Verbindungen eingehen, die im allgemeinen weniger reaktionsfähig als die Ausgangssubstanzen sind. Ihr antiseptisches Vermögen in wäßrigen oder schwach salzhaltigen Medien kann nicht mit demjenigen verglichen werden, welches sie in Gegenwart der kom-

plexen Körperflüssigkeiten besitzen. Aus dieser wichtigen Tatsache ergeben sich mehrere Schlußfolgerungen: In erster Linie ist es außerordentlich schwierig, auch mit den *in vitro* stärksten Antiseptika, auf dem Wege der intravenösen und intramuskulären Injektion (und noch mehr auf dem Verdauungswege) den ursächlichen Faktor einer Infektionskrankheit anzugreifen; zweitens ist es schwierig, selbst bei Behandlung von infizierten Wunden, eine wenn auch unvollkommene Antisepsis zu erzeugen und aufrechtzuerhalten; drittens war es, da die Antiseptika zumindest die gleiche Affinität zu den Zellen des Organismus wie zu den Mikroben besitzen, bisher unmöglich, eine vollständige Sterilisation zu erhalten, ohne in gewissem Grade das Leben der Zelle zu schädigen und ohne den Heilungsprozeß des Gewebes in ungünstigem Sinne zu beeinflussen. Was die Lösung des Problems noch schwieriger gestaltet, ist der Umstand, daß viele Mikroben, wenn sie der Einwirkung gewisser ungünstiger Einflüsse unterworfen sind, zu einer Umwandlung in ihre resistenteren Formen (Sporen) neigen. Überdies sind viele von ihnen in eine wachsartige Substanz gebettet und von Chitin umgeben, die sich ihrer Imprägnierung widersetzt, während die Zellen des Organismus im Gegensatz dazu weniger zähe, genauer gesagt, ohne Hülle sind. Wir wollen noch hinzufügen, daß sich Mikroben an Antiseptika gewöhnen können; manchmal passen sie sich sogar im Sinne einer Erhöhung ihres Stoffwechsels und ihrer Virulenz an¹⁾.

Wenn man von der Wirkung großer Dosen absieht, so ist der Einfluß der verschiedenen Antiseptika auf verschiedene Arten von Mikroorganismen uneinheitlich und häufig widerspruchsvoll. So können unter Umständen die Keime, ohne daß sie abgetötet worden sind, sich nicht vermehren oder aber sie verlieren die Eigenschaften, Sporen zu bilden. Behandelt man bestimmte Mikroben mit Kohle, so verlieren sie ihre Fähigkeit, Sporen zu bilden; gleichzeitig tritt eine Verminderung der Virulenz ein. Gewisse Mikroben verlieren ihre Fähigkeit, sich zu färben, andere ihre Beweglichkeit und andere wieder ihr fermentatives Vermögen.

Aus allen diesen Gründen ist es nicht erstaunlich, daß der Begriff der Antisepsis im Laufe des Krieges, der ja tatsächlich eine Möglichkeit zum Experimentieren bot wie nie zuvor, einigen Schwankungen unterworfen war. Vor allem wechselten die Meinungen über die Wirksamkeit, wobei diese von den einen voll-

¹⁾ Sogar in Sublimatlösungen, in einer 15proz. Soda- und einer 10proz. Schwefelsäurelösung können Schimmelpilze und Bakterien leben und sich entwickeln.

ständig abgelehnt, von den anderen übertrieben wurde, bis sich eine Meinung herausgebildet hat, die folgendermaßen wiedergegeben werden kann.

Beim Benutzen von Antiseptika sollte das möglichst vollständige Entfernen des kranken und stark infizierten Gewebes die Regel sein. In Fällen wie bei leichten, oberflächlichen Wunden, ferner bei alten lokalisierten Infektionen (Osteomyelitis) können die Antiseptika schon in kleinen Dosen stark wirksam sein.

Das ideale Antiseptikum harrt noch seiner Entdeckung; vielleicht müßte die Zahl der Antiseptika so groß sein wie die der Infektionserreger, da eine Substanz, welche als allgemein wirkendes Gift für die Mikroorganismen anzusprechen ist, auch auf alle anderen lebenden Zellen giftig wirkt. In allen Fällen wäre erforderlich, daß ein gutes Antiseptikum den Infektionserreger in den Tiefen des kranken Gewebes erreicht, ohne den gesunden Teil nachteilig zu beeinflussen und ohne unbedingt durch die Wunde selbst eingeführt werden zu müssen¹⁾.

Es müßte in Gegenwart von Körperflüssigkeiten ebenso gut, wenn nicht besser, als in wäßrigen Medien wirken. Es wäre nicht unmöglich, dies alles zu verwirklichen: gewisse Farbstoffe, wie Malachitgrün, Trypafavin und das Chininderivat Vuzin nähern sich dem zu erreichenden Ziele.

Jedoch werden zweifellos die bakteriologischen Mittel (Vaccine, Sera) besser als die chemischen zu den wirklich spezifischen Antiseptika führen, und man sollte schließlich von den Antiseptika nicht mehr verlangen, als sie erfüllen können; ihre Wirksamkeit geht nur bis zu einer gewissen Tiefe der Wunde, wird diese jedoch überschritten, so werden sie durch die Infektion sozusagen überflügelt.

Phenol und seine Derivate.

Als Lister die Antiseptika in die Chirurgie einführte, wurde das Phenol sehr populär; lange Zeit nach Lister wurde Phenol fast ausschließlich von seinen Schülern benutzt, insbesondere von Lucas Championnière, der diesem den größten Teil seiner Erfolge verdankte zu einer Zeit, wo man allgemein nicht an die Antiseptika glaubte. Es wird jetzt fast nicht mehr als Antiseptikum benutzt. Der Grund hierfür ist vor allem die inzwischen aufgekommene Asepsis und weiter die Einführung anderer Anti-

¹⁾ Man kann, ohne paradox zu sein, behaupten, daß das beste äußerliche Antiseptikum von innen nach außen dringen müßte.

septika. Benutzt wird es gegenwärtig noch in besonderen Fällen, so zum Sterilisieren der Instrumente, zur Aufbewahrung von Verbänden und zur allgemeinen Desinfektion.

Zu diesem letzteren Zwecke wird indessen Phenol durch seine nächst höheren Homologen, die Kresole, die nicht so giftig sind wie Phenol selbst, ersetzt. Von den drei Isomeren ist die Meta-Verbindung am wirksamsten. Die Kresole sind in Wasser wenig löslich; es ist daher schwierig, genügend starke Lösungen herzustellen. Außerdem kann das zur Desinfektion benutzte Kresol nur durch schwierige Waschprozeduren entfernt werden; es bedeutete daher einen Fortschritt, als es gelang, Kresole leichter löslich oder zumindest leicht emulgierbar zu machen.

Bereits vor mehreren Jahren gelang es einem Apotheker aus Bayonne, Leboeuf, Teere zu emulgieren, und er hat auf diese Weise ein Antiseptikum geschaffen, welches lange Zeit sehr viel benutzt wurde (*Coaltar saponiné Leboeuf*). Er benutzte zum Emulgieren Quillajarinde. Bei Kresolen verwendet man vor allem Ätznatron und verschiedene Seifen, so z. B. Harzseife (*Creolin Pearson*), kresotinsaures Natrium (*Solveol*), kresoxyessigsäures Natrium (*Kresin*), Natriumsulforicinat usw.

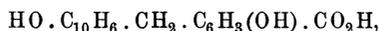
Die Lysole enthalten Phenole, in welchen Fett- oder Harzseifen kolloidal gelöst sind. Lysol ist nahe verwandt mit *Coaltar saponiné*, wird jedoch mit einer Leinölseife emulgiert.

Ein anderes Verfahren zum Löslichmachen von Phenolen besteht in der Einführung eines Säureradikals, worauf man dann das Natrium- oder ein anderes Salz dieser Verbindung darstellt. In der Weise versuchte man Phenol durch Salicylsäure zu ersetzen. Phenolsulfosäure ist unter dem Namen *Aseptol* bekannt. Verschiedene Salze (Zink, Quecksilber, Natrium usw.) der Dijod-p-phenolsulfosäure werden später beschrieben werden (*Sozodole*).

Es werden noch folgende Phenole benutzt: Thymol, Guajacol, Resorcin, Pyrogallol, Eugenol, Allylphenol (*Chavasot*) und die Naphthole. Die aktivsten unter den Homologen des Phenols sind die Xylenole, insbesondere die Metaverbindungen; sie werden jedoch nicht benutzt.

Von den beiden Naphtholen ist das α -Naphthol das giftigere. Das Natriumsalz des β -Naphthols (*Mikrocidin*) ist von Lucas Championnière empfohlen worden. Naphthol wird als Antiseptikum kaum gebraucht, ausgenommen zum Aufbewahren der Verbände und zu antiseptischen Lösungen und Salben in der dermatologischen Praxis.

Im Gegensatz dazu haben einige seiner Derivate vielfache Verwendungsmöglichkeiten gefunden. Ein starkes Antiseptikum, das vor allem in der Veterinärmedizin zur Behandlung von Herpes und Hunderäude benutzt wird, ist das *Epicarin*:



das Natriumsalz der β -Naphthol-o-oxy-m-toluylsäure.

Durch Reduktion von Naphtholen erhält man Tetrahydronaphthole. Das β -Derivat ist ein viel stärkeres Antiseptikum als das entsprechende Naphthol; man kennt es unter dem Namen *Tetralol*.

Substitutionsprodukte des Phenols. Unter den Substitutionsprodukten des Phenols gehören die Halogenderivate, insbesondere die des Naphthols zu den interessantesten. Ehrlich und Bechhold lieferten eine wichtige Arbeit über das antiseptische Vermögen dieser Halogenderivate. Sie fanden, daß die Wirksamkeit mit der Zahl der eingeführten Halogene im Molekül zunahm, daß die halogensubstituierten Kresole wirksamer sind als die entsprechenden Phenole, und daß das Wirkungsmaximum mit dem Tribromnaphthol erreicht zu sein schien, das *in vitro* als eins der stärksten Antiseptika bekannt ist. Manchmal hängt die antiseptische Wirkung von den Bakterienarten ab. Es besteht hier eine bemerkenswerte spezifische Einstellung, die Bechhold Halbspezifität nennt. So ist, um ein Beispiel zu nennen, das Dibromnaphthol aktiver als das Tribromnaphthol gegenüber *B. coli*, während auf Staphylokokken, Diphtheriebakterien usw. Tribromnaphthol stärker wirkt. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es in dieser Reihe keinen Körper gibt, der in bezug auf alle Mikroorganismen das gleiche antiseptische Vermögen besitzt.

Aus praktischen Gründen und vor allem wegen seines schwachen hämolytischen Vermögens (die Mono- und Dibromderivate wirken stark hämolytisch) wurde das Tribromnaphthol unter dem Namen *Providoform* in den Verkehr gebracht.

Mit Ausnahme des Salols werden die Phenolester hauptsächlich innerlich als Darmantiseptika benutzt, so Benzonaphthol, Betol usw. Unter den Phenoläthern wird nur Guajacol benutzt; seine Darstellung und Anwendung ist bereits in einer anderen Vorlesung besprochen worden.

In der Aminophenolreihe sind äußerliche Antiseptika unbekannt; es sollen jedoch noch einige kompliziert zusammengesetzte Harnstoffderivate von Aminonaphthol und Naphthylaminosulfosäure (Bayer 205) als sehr wirksam gegen Trypsanosomen

erwähnt werden¹⁾. Die genaue Zusammensetzung des „Bayer 205“ ist unbekannt²⁾.

Eine spezielle Gruppe in der Phenolreihe bilden die Oxychinoline; ihre beiden bekanntesten Repräsentanten sind *Chinosol* und *Oxychinaseptol*.

Das *Chinosol* wird durch Erhitzen von o-Aminophenol mit Natriumsulfat, Glycerin, Schwefelsäure und Nitrophenol dargestellt. Man erhält in dieser Weise 8-Oxychinolin, woraus das neutrale Sulfat gewonnen wird. Es ist ein mildes Antiseptikum, das schon in schwachen Dosen die Entwicklung des Schimmels verhindert und aus diesem Grunde zur Konservierung des Serums benutzt wird (Nicolle). *Oxychinaseptol* ist eine Verbindung von Phenolsulfosäure mit Oxychinolin.

Bevor wir zum Formalin übergehen, sollen die aromatischen Säuren mit einigen Worten erwähnt werden.

Benzoesäure wird als schwaches Antiseptikum vor allem zur Konservierung von Gemüse und Obst benutzt. Sein Homologes, die Phenylessigsäure, ist viel wirksamer, im übrigen steigt das antiseptische Vermögen mit der Zunahme des Molekulargewichts der Seitenkette, mindestens bis zur Phenylbuttersäure, jedoch werden, abgesehen von Benzoesäure, die anderen Säuren nicht benutzt. Die Benzoesäure wird auch vielfach als Benzylbenzoat unter dem Namen *Peruscabin* gebraucht. Dieser Ester ersetzt vorteilhaft den Perubalsam und ist in der Tat ebenso wirksam, wenig riechend und farblos. Im Handel befindet er sich auch in Rizinusöl gelöst (*Peruol*).

Salicylsäure ist bereits in einer früheren Vorlesung behandelt worden; wir brauchen sie deshalb hier nicht zu erwähnen.

Formalin. *Formalin* (eine etwa 35proz. Lösung von Formaldehyd) wird hauptsächlich zur Desinfektion von Räumen und dergleichen gebraucht, und zu diesem Zwecke bedient man sich verschiedener Apparate, welche die Lösung entweder zerstäuben, oder sie zum Sieden bringen; bequemer sind die Apparate, in denen Trioxymethylen (ein Polymeres des Formaldehyds) verflüchtigt wird.

Ein bequemes Mittel, um einen Raum ohne kostspielige Apparatur zu desinfizieren, besteht in dem Zusatz von Wasser zu einem Gemisch von Trioxymethylen und Bariumsuperoxyd (*Autan*) oder Trioxymethylen und Calciumhypochlorit (*Aldogen*) oder Calciumpermanganat.

¹⁾ D. R. P. 278122.

²⁾ Siehe Anmerkung am Ende der Vorlesung.

Die ätzenden Eigenschaften des Formaldehyds erforderten, um es innerlich verabreichen zu können, eine Kombination mit Stärke (*Amyloform*), Dextrin (*Dextroform*), Albumin usw., jedoch war keines dieser kombinierten Präparate erfolgreich. Von größerem Interesse ist das *Formicin*, ein Einwirkungsprodukt von Formalin auf Acetamid von der Formel

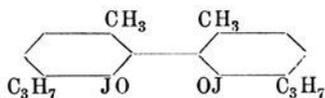


Formicin ist eine Flüssigkeit und wurde vor allem zur Sterilisierung chirurgischer Instrumente empfohlen.

Ein inneres Antiseptikum, hauptsächlich der Harnwege, das außerordentlich viel benutzt wird, ist das Hexamethylentetramin (*Urotropin*, *Urometin* usw.), welches hier nicht weiter besprochen werden soll.

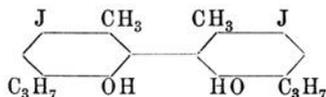
Halogenverbindungen. Jodoform und die Hypochlorite kennzeichnen diese Gruppe der Antiseptika. *Jodoform* wurde lange Zeit zur Trockenbehandlung von Wunden benutzt und ist bis heute noch nicht vollständig verdrängt worden, trotz seiner Nachteile: es ist teuer und hat einen unangenehmen Geruch; überdies ruft es, in größeren Mengen benutzt, Vergiftungserscheinungen hervor. Aus diesen Gründen gibt es wenig Gebiete, auf welchen sich der Scharfsinn der Chemiker stärker betätigt hat als hier. Die ersten Versuche bezweckten, den Geruch des Jodoforms zu verdecken, jedoch waren die erhaltenen Verbindungen entweder zu stabil und so im Vergleich zu Jodoform weniger vorteilhaft, oder sie waren nicht widerstandsfähig genug und wurden durch Wasser zu leicht zersetzt, d. h. anfänglich geruchlos, entwickelten sie alsbald den charakteristischen Geruch von Jodoform.

Als Beispiel dieser Verbindungen mag die Kombination von Jodoform mit Hexamethylentetramin oder mit Tannin (*Jodoformogen*) angeführt werden. Dieser Weg wurde alsbald aufgegeben, und man richtete die Aufmerksamkeit mehr darauf, Jod in andere Verbindungen einzuführen und so Präparate herzustellen, die fast geruchlos waren und Jod leicht in Freiheit setzten. Die bekannteste dieser Verbindungen ist *Aristol* (Dithymoldijodid), von seinen Entdeckern, Messinger und Wortman, folgendermaßen formuliert:



Diese Formel ist wenig wahrscheinlich; nach Bougault soll diese Verbindung einen Chinoncharakter haben, Moles y Marquina

jedoch gibt an, daß Aristol zwei Phenolgruppen enthält. In diesem Falle wäre das Dijoddithymol zu formulieren:



Sicherlich wird sich das Jod im Kern befinden. Wie dem auch sei, ist es zur antiseptischen Wirkung nicht absolut erforderlich, daß das Halogen in Freiheit gesetzt wird, und gegenwärtig ist Aristol eins der wertvollsten Ersatzmittel für Jodoform: es wird zugleich innerlich und äußerlich gebraucht¹⁾.

Zu derselben Gruppe gehören *Europhen* (Isobutyl-o-kresoljodid):



Losophan (Trijodkresol); *Nosophen* (Tetraiodphenolphthalein), das bei der Einwirkung von Chlorjod-Salzsäure auf eine alkalische Phenolphthaleinlösung erhalten wird, und *Jodol* [(Tetraiodpyrrol) Ciamician und Silber].

Isoform p-Jodoanisol, $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{JO}_2$, wird durch Oxydation von p-Jodanisol durch Kaliumpermanganat oder durch Chlor gewonnen. Das Jodoanisol ist explosiv; man benutzt es nur in Mischung mit dem gleichen Gewichtsteil Calciumphosphat.

Wir haben bereits die *Sozodole* erwähnt, eins von ihnen ist das Kaliumsalz der Dijodphenolsulfosäure; von ähnlicher Beschaffenheit ist das *Vioform* oder Chlorjodoxychinolin, *Jodofan* oder Joddioxybenzol-Formaldehyd²⁾, *Chrysein* (Mouneyrat), ein Jodderivat des Urotropins, usw.

Chlor. Chlor ist wegen seiner Billigkeit und als eins der stärksten bakterientötenden Mittel besonders für eine ausgedehnte Desinfektion (Massendesinfektion) geeignet, vor allem in Form von Alkalihypochloriten (*Eau de Javelle*, *Liqueur de Labarraque*) oder als Calciumhypochlorit (*Chlorkalk*). Konzentrierte Lösungen von Natriumhypochlorit sind ziemlich widerstandsfähig, aber zu giftig, während verdünnte Lösungen unbeständig sind. Dakin³⁾ hat sich viel mit den Beständigkeitsbedingungen der Hypochloritlösungen befaßt und auch die besten Bedingungen dafür angegeben. Dakins Lösung enthält 0,45 bis 0,50 Proz. Natriumhypochlorit, neutralisiert durch Borsäure. Während des Krieges wurde Dakins Lösung besonders in der deutschen und englischen

¹⁾ Die Darstellung ist von Moles y Marquina in *Anales de la Sociedad española de Física y Química* 1919 beschrieben.

²⁾ Nach Zernik soll Jodofan kein einheitlicher Körper sein. Der Übers.

³⁾ Einzelheiten s. *Applied Chemistry Reports* 1917, 2, 475.

Armee in großen Quantitäten benutzt, vor allem dank der verbesserten Darstellungsweise, welche von dem berühmten Chirurgen Carrel angegeben wurde.

Hypochloritlösungen lassen sich selbst in Gegenwart von Borsäure nicht lange konservieren. Daher versuchte Dakin, Verbindungen zu finden, welche als Chlorträger fungieren und bei Berührung mit Wunden das Chlor leicht in Freiheit setzen. Die Forschungen führten zur Darstellung des in Wasser löslichen *Chloramins T* und *Dichloramins T*, die in Wasser unlöslich sind. *Chloramin*¹⁾ *T* ist Natrium-p-toluolmonochlorsulfonamid, $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{Na} : \text{NCl}$. Man erhält es durch leichtes Erhitzen von 1 Mol. p-Toluolsulfamid mit einer 5proz. alkalischen Lösung von Natriumhypochlorit ($1\frac{1}{2}$ Mol.); zu dem Gemisch setzt man $\frac{1}{2}$ Mol. einer gesättigten Lösung von Chlornatrium zu. Das ausfallende Salz kristallisiert mit 3 Mol. Wasser, worin es leicht löslich ist. *Dichloramin T* bereitet man durch Sättigung eines Gemisches von 500 g p-Toluolsulfamid, 1 kg Natriumacetat und 1 kg Chloroform in 5 Liter Wasser mit Chlor. Dichloramin geht in das Chloroform über, von welchem es durch Destillation getrennt wird. Chloramin und seine Lösungen müssen im Dunkeln aufbewahrt werden. Dichloramin *T* ist in Wasser unlöslich und wird im Eucalyptusöl und in Chlorparaffinen (*Chlorcosan*) in 5- bis 10proz. Lösungen verwendet.

Andere Chlorderivate sind nicht genügend interessant, um erwähnt zu werden. Unter den Bromderivaten existiert nur, wie schon bereits angegeben, das Tribromnaphthol, welches in Deutschland unter dem Namen *Providoform* besonders im Kriege zur Behandlung der Wunden verwendet wurde, und eine Verbindung von Tribromphenol mit Wismut, *Xeroform*, die auch in beträchtlichem Umfang benutzt wird.

Schwefelverbindungen. Abgesehen von Ichthyol wurde fast keine von den zahlreichen, in Vorschlag gebrachten Schwefelverbindungen als Antiseptikum in der Therapie beibehalten. Nichtsdestoweniger besitzen gewisse schwefelhaltige ätherische Öle, wie das Senföl, starke antiseptische Eigenschaften. Dieses letztere bildet einen Bestandteil einer bekannten Spezialität, des *Aniodols*²⁾. Man kennt andererseits schon lange die antiseptischen Eigenschaften des Knoblauchöles, das früher gegen Tuberkulose (*Sejournet*) und Cholera und erst kürzlich gegen Grippe empfohlen

¹⁾ Dakins Chloramine *T*.

²⁾ Zusammensetzung: eine 1proz. Lösung von Trioxymethylen, mit Zusatz von Glycerin und etwas Sulfoeyanallyl. Anm. d. Übers.

wurde. Schließlich sind die ätherischen Öle der Cruciferen (Meerrettich, Kresse und Cochlearia) in vielen Mundantiseptika enthalten. Ein bekanntes Derivat des Senföles ist das *Thiosinamin* oder Allylthioharnstoff. Schließlich wurde unter dem Namen *Intramin*¹⁾ von Mac Donagh das Di-o-aminophenyldisulfid als Ersatz für Salvarsan empfohlen.

Die am meisten benutzte Schwefelverbindung ist jedoch das *Ichthyol*, welches bei der Destillation von schwefelhaltigem Bitumen animalischen Ursprungs erhalten wird. Dieses Bitumen findet sich in großen Mengen in Tirol. Die Öle werden mit Schwefelsäure behandelt und ergeben ein sulfoniertes Produkt, welches in Form seines Ammoniaksalzes angewendet wird.

Im Zusammenhang mit den oben bereits erwähnten ätherischen Ölen der Cruciferen wollen wir uns daran erinnern, daß auch andere, nicht schwefelhaltige ätherische Öle ausgesprochen bakterizide Eigenschaften besitzen und in allen möglichen Formen in der Hausmedizin vertreten sind. Es sind dies das Niaouliöl (*Gomenol*), Eucalyptusöl, Pfefferminz-, Zimt- und Nelkenöl. Ein Derivat des Menthols, des Hauptbestandteiles des Pfefferminzöls, nämlich sein Äthylglykolsäureester, ist das *Coryfin*, welches an Stelle von Menthol in Form von Pastillen oder Salben benutzt wird.

Wismutsalze. Wismutsalze werden hauptsächlich innerlich verabreicht, indessen haben einige unlösliche Verbindungen auch als antiseptische Pulver zur Behandlung von Wunden eine starke Verbreitung gefunden. Die Kombination mit Aristol hat das Jodoform fast verdrängt. Die bekannteste dieser Verbindungen ist das *Dermatol* (Bismuthum subgallatum), welches ein ausgezeichnetes Präparat ist. Eine Verbindung von Dermatol und Formaldehyd, Wismutmethylen-digallat, ist im Handel unter dem Namen *Bismal* bekannt²⁾.

Avrol ist ein Joddermatol. Man erhält es durch Behandlung von Gallussäure mit Wismutoxyjodid, oder besser durch Behandlung einer Lösung von Gallussäure und Jodkalium mit Wismuthydroxyd in Natriumacetat. Die Mischung wird erhitzt, bis der Niederschlag grünlich wird.

Wir nennen noch *Eudoxin* oder Wismuttetraiodphenolphthalein und *Xeroform*, von welchem bereits die Rede war.

Silberverbindungen. Fast alle gegenwärtig als innere oder äußere Antiseptika benutzten Silberverbindungen sind Kolloide,

¹⁾ Siehe Applied Chemistry Reports 1916, 1, 285.

²⁾ Die Arbeiten von Levaditi haben die große Bedeutung des Wismuts bei der Behandlung der Syphilis erwiesen (s. auch das Kapitel über die Chemotherapie).

die mit Albumosen oder Peptonen bereitet werden (von dem durch elektrische Zerstäubung hergestellten Elektrargol wollen wir hier absehen). Am bekanntesten ist das *Collargol*, das bis zu 90 Proz. Silber enthält und durch abwechselnde Einwirkung von Ätznatron und Silberoxyd auf Albumin dargestellt wird. Man setzt diesen Prozeß so lange fort, bis der Silbergehalt hoch genug ist. Ersatzpräparate enthalten im allgemeinen nicht über 70 Proz. Silber.

Die Darstellung von *Protargol* — *argentum proteinicum* — beruht auf einem anderen Prinzip¹⁾. Man erhält es, indem man Silbercaseinat in Wasser durch Pepton- oder Albumosenzusatz löst; letztere werden durch Erhitzen von Albumin mit Oxal- oder Schwefelsäure erhalten. Der organische Träger des Protargols ist also viel weniger hydrolytisch gespalten als derjenige, welcher als Basis für das Collargol benutzt wird. Protargol enthält 7 bis 8 Proz. Silber in maskierter Form; es hat eine ledergelbe Farbe, löst sich langsam in Wasser, durch Sieden wird es teilweise daraus gefällt.

Argyrol ist ein aus Gliadin bereitetes Silberpräparat; es enthält 30 Proz. Silber und gibt eine sehr dunkel gefärbte Lösung. Unter den Silberderivaten erwähnen wir noch *Albargin*, *Nargol* oder *argentum nucleinicum*, *Argolin*, *Novargun*, *Omorol*, *Aktol* und *Septakrol*, eine Verbindung von Silber mit Trypaflavin.

Farbstoffe. Viele Farbstoffe werden auf bestimmten Geweben auswählend fixiert, bekanntlich benutzt man sie auch zum Färben von Bakterien. Es lag natürlich der Gedanke nahe, daß durch diese Fixierung die Bakterien gleichzeitig geschädigt werden könnten. Jedoch besagt die Tatsache, daß die Bakterien auf einer Glasplatte gefärbt werden können, noch nicht, daß dasselbe im lebenden Organismus geschieht. In der Tat werden im Organismus die Farbstoffe in ihre ungefärbten Leukobasen umgewandelt, abgesehen von einigen speziellen Fällen, so beim Methylenblau, welches auswählend die Enden gewisser Nerven färbt. Dasselbe Methylenblau, das eine starke Einwirkung auf die Malariaerreger *in vitro* hat, färbt sie *in vivo* nicht und greift sie nicht an; im Gegensatz dazu färbt ein Derivat des Oxazins die Centrosomen oder Blepharoplasten von Trypanosomen *in vivo*.

Malachitgrün ist ein Farbstoff der Triphenylmethanreihe und zwar das Hydrochlorid des Tetramethyldiaminotriphenylcarbinols. Man erhält es durch Kondensation von 1 Mol. Benzaldehyd mit 2 Mol. Dimethylanilin in Gegenwart $1\frac{1}{3}$ Mol. Salzsäure. Man

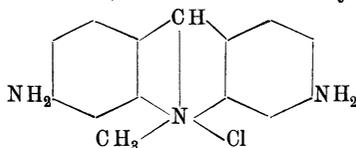
¹⁾ Vgl. D. R. P. 105 866.

oxydiert die Leukobase mit Bleisuperoxyd und fällt den Farbstoff als Chlorzinkdoppelsalz.

Malachitgrün wurde entweder allein oder in Verbindung mit Quecksilberchlorid während des Krieges benutzt und zwar hauptsächlich von den Engländern (Fildes). Die Quecksilberverbindung wird durch Vermischen der alkoholischen Lösungen von Malachitgrün und Sublimat erhalten. Die so gewonnene Lösung wird als solche benutzt und zur Behandlung von oberflächlichen Wunden und der Osteomyelitis gebraucht.

Das *Brillantgrün* ist ein dem Malachitgrün entsprechendes Tetraäthylderivat; es hat ein starkes bakterizides Vermögen und wurde hauptsächlich durch Browning benutzt.

Trypaflavin (Acriflavin) ist der am meisten benutzte Farbstoff und wird sich voraussichtlich in der Therapie behaupten. Er ist ein starkes Antiseptikum und besitzt die wertvolle Eigenschaft, in organischen Medien (Sera) noch besser als in Wasser zu wirken. *Trypaflavin* ist 3, 6-Diamino-N-methylacridiniumchlorid:



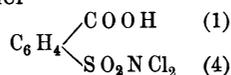
Man stellt es durch Erhitzen des Trimethylenanilins, $(C_6H_5 \cdot NCH_2)_3$, (Kondensationsprodukt des Formaldehyds mit Anilin), mit salzsaurem Anilin als Katalysator dar. Man erhält auf diese Weise das Methylendianilin [4, 4'-Diaminodiphenylmethan]¹⁾, welches durch ein Salpeterschwefelsäuregemisch in das 2, 2'-Dinitroderivat umgewandelt wird. Daraus erhält man durch Reduktion die Tetraaminverbindung, die mit 1 Mol. HCl auf 135 bis 140° erhitzt wird. Das so erhaltene Diaminoacridin (*Proflavin*) enthält nach Dakin bereits ausgeprägte antiseptische Eigenschaften, ist aber weniger aktiv als das Trypaflavin. Durch Behandeln mit Chlormethyl (nachdem die Aminogruppen geschützt worden sind) entsteht aus dem Proflavin das Trypaflavin. Trypaflavin wird in der Verdünnung von 1:1000 in physiologischer Kochsalzlösung benutzt. Um eine annähernde Vorstellung von der Stärke der Wirkung zu geben, führen wir an, daß eine Staphylokokkenkultur in defibriniertem Blut, welche 600 000 Keime in einem Tropfen enthält, in 8 Stunden durch eine 0,03 proz. Lösung von Trypaflavin steril gemacht wird, und daß die Lösung unter diesen Bedingungen unbeschränkt steril bleibt. Das Brillantgrün gibt keine vollständige

¹⁾ Benda, Ber. 45, 1787, 1912.

Sterilisierung, und die Anzahl der Mikroorganismen erreicht, nachdem sie sich zunächst bedeutend verringert hatte, nach 24 Stunden ihre ursprüngliche Höhe¹⁾.

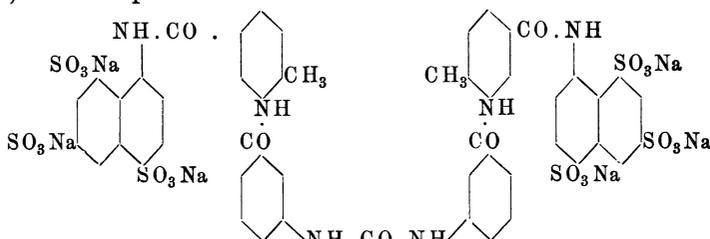
Außer zur Wundbehandlung werden die Antiseptika auch zur Desinfektion von Bazillenträgern benutzt. Während des Krieges wurde diese Desinfektion in großem Maßstab angewandt, entweder durch Zerstäubung der Antiseptika in geschlossenen Räumen, in welchen die Soldaten 10 bis 15 Minuten verweilen mußten, oder durch Lokalbehandlung der Nasenschleimhaut mit antiseptischen Lösungen. Diese Desinfektion ergab ausgezeichnete Resultate bei der Infektion mit *Meningokokken*, weniger gut waren die Resultate bei den *Diphtheriekeimen* und negativ bei den *Pneumokokken*. Es wurden verwendet: Chloramine T, Jod, Guajacol, Argylol usw. Mit Eucupin wurden bei der Behandlung von Pneumokokkeninfektionen gute Erfolge beobachtet.

Während des Krieges bestand die Notwendigkeit, Wohnräume usw. zu desinfizieren und Wasser zu sterilisieren. Zu dem letzteren Zwecke wurden Permanganat, Jodkalium und nicht zuletzt Natriumhypochlorit (*Eau de Javelle*) benutzt. Ein sehr interessantes Produkt zur Sterilisierung von Wasser ist das *Halazon* von Dakin. Es ist das der Sulfobenzoesäure entsprechende Derivat der Dichloramine T von der Formel



Es wird in Mischung mit Borax in Tablettenform gebraucht; 4 mg der aktiven Substanz genügen für 1 Liter Wasser.

Bemerkung zu *Bayer 205*: Neuerdings wurde von Fourneau, Tréfouël, Frau Tréfouël und Vallée (*Compt. rend.* 178, 675, 1924) das komplexe Carbamid von der Formel:



hergestellt und gezeigt, daß es die trypanoziden und anderen dem Bayer 205 zugeschriebenen Eigenschaften besitzt. (*Applied Chemistry Reports* VIII, 537, 1923; vgl. auch VI, 537, 1921.)

¹⁾ Rivanol, 2-äthoxy-6,9-diaminoacridin, gehört als neues, sehr wirksames Antiseptikum zu dieser Gruppe.

Achte Vorlesung.

Organische Verbindungen des Arsens.

a) Aliphatische Verbindungen.

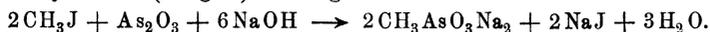
Die Arsenverbindungen der Fettreihe sollen, trotzdem sie vom chemischen Standpunkt aus von großem Interesse sind, hier nur in großen Zügen besprochen werden, da sie bisher nur eine untergeordnete Rolle bei der Behandlung der Infektionskrankheiten spielen, während im Gegensatz dazu Verbindungen der aromatischen Reihe für die äußerst erfolgreiche Entwicklung der chemotherapeutischen Forschung von grundlegender Bedeutung waren.

Die wichtigsten Heilmittel des Arsens der Fettreihe sind die **Kakodyl-** und die **Methylarsinverbindungen**.

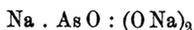
Die erste beschriebene organische Verbindung des Arsens war, wie es scheint, die Cadetsche rauchende Flüssigkeit, die im Jahre 1860 durch den Militärapotheker Louis Cadet beim Erhitzen von arseniger Säure mit Kaliumacetat entdeckt wurde. Diese Substanz hatte einen abstoßenden Geruch und entzündete sich an der Luft; sie wurde von Thénard und vor allem von Bunsen erforscht, wobei letzterer zeigte, daß die Cadetsche Flüssigkeit hauptsächlich aus einer Verbindung von Kohlenstoff, Wasserstoff, Arsen und Sauerstoff bestand und daß in ihr, wie beim Kaliumoxyd, der Sauerstoff durch andere nichtmetallische Elemente wie Schwefel, Jod, Chlor usw. ersetzbar ist. Die Arsenkohlenwasserstoffgruppe, $(\text{CH}_3)_2\text{As}$ —, welche sich auch bei den verschiedensten Reaktionen nicht veränderte, wurde von Berzeli us das **Kakodyl** genannt.

Die Cadetsche Flüssigkeit besteht zum größten Teil aus Kakodyloxyd, $(\text{CH}_3)_2\text{As} \cdot \text{O} \cdot \text{As}(\text{CH}_3)_2$, einer giftigen Substanz von widerlichem Geruch, welche sich an der Luft nicht entzündet; außerdem enthält sie etwas leicht oxydierbares freies Kakodyl,

Methylarsinsäure. Abgesehen von der Kakodylsäure, welche das einzige verwendete Derivat des Dimethylarsins ist, wird in der Therapie noch die Methylarsinsäure benutzt, die zur Reihe der Monomethylarsine gehört und in der nur eine CH_3 -Gruppe an das Arsen gebunden ist. [Das Dinatriumsalz dieser Säure ist *Arrhenil*, $\text{CH}_3\text{AsO}_3\text{Na}_2 + 6 \text{ aq}$]¹⁾. Diese Säure, $(\text{CH}_3)\text{AsO} \cdot (\text{OH})_2$, kann als Kakodylsäure betrachtet werden, in der eine CH_3 -Gruppe durch OH ersetzt worden ist. Man kann auch, wie wir später sehen werden, die Methylarsinsäure auf dem Wege über die Kakodylsäure darstellen. Technisch wird sie durch Methylieren von arseniger Säure gewonnen. Das Methylieren kann entweder mit Jodmethyl (Meyer) oder mit Dimethylsulfat (Auger) vollzogen werden nach der Formel:



Natriumarsenit kann entweder durch die Formel:

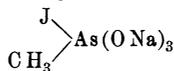


oder

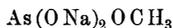


ausgedrückt werden, doch läßt sich die obige Reaktion besser durch die erste Formel erklären.

Die Annahme der zweiten Formel setzt entweder als Zwischenstufe eine Additionsverbindung



oder eine intramolekulare Umlagerung eines Äthers von der Formel voraus.



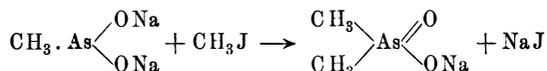
Diese Methode läßt sich auf die Homologen der Methylarsinsäure nicht anwenden; man muß in diesem Falle das Natriumarsenit durch Kaliumarsenit ersetzen, und selbst dann erhält man schlechte Ausbeuten (Dehn).

Wir wenden uns nunmehr den verschiedenen Reaktionen zu, mit deren Hilfe man von der Kakodylgruppe zur Methylarsin-Gruppe (und umgekehrt) gelangen kann, und richten unser Augenmerk auch auf die allgemeinen Reaktionen, welche neben den in der Industrie angewandten Methoden zu den aliphatischen Verbindungen des Arsens führen. Viele dieser Reaktionen können übrigens ebensogut in der aromatischen wie in der Fettreihe angewandt werden.

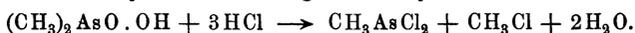
1. Beim Behandeln von Natriummethylarsinat in salzsaurer Lösung mit schwefliger Säure in Gegenwart einer Spur Jodkalium als Katalysator erhält man Methylarsindichlorid, CH_3AsCl_2 , das durch Zersetzung mit Ätznatron methylarsinsaures Natrium,

¹⁾ Gautier, Presse médicale 1902, 791 u. 824.

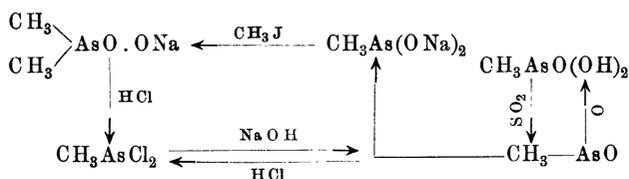
$\text{CH}_3\text{As}(\text{ONa})_2$ oder $\text{CH}_3\text{AsO} + 2\text{NaOH}$ ¹⁾, liefert; dasselbe geht durch Oxydation wieder in das Natriummethylarsinat über. Beim Behandeln mit Methyljodid liefert das methylarsinsäure Natrium Natriumkakodylat, eine Reaktion, völlig analog derjenigen, die vom Natriumarsenit zu Methylarsinat führt (Auger):



2. Andererseits verliert Kakodylsäure beim Erhitzen in einem Salzsäurestrom, am besten in Gegenwart von HgCl_2 , eine Methylgruppe als Methylchlorid und gibt Methylarsindichlorid:

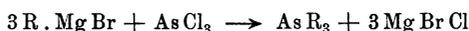


Dies sind die wichtigsten Reaktionen dieser Gruppe; sie können durch folgendes Schema dargestellt werden:



Andere Darstellungsmethoden sind folgende:

3. Durch Einwirkung von Alkylmagnesiumverbindungen auf Arsenrichlorid



werden Trialkylarsine, AsR_3 , gebildet, von welchen man zu $\begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R} \end{array} \text{AsCl}$, sodann zu $\begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R} \end{array} \text{AsCl}_2$ und eventuell zu $\text{R} \cdot \text{AsCl}_2$ gelangen kann.

4. Einwirkung von Alkyljodiden auf Kaliumarsenit (Dehn), da, wie wir bereits gesehen haben, bei Verwendung von Natriumarsenit keine Homologen von Arrhenal entstehen.

5. Einwirkung von Arsenrichlorid auf Quecksilberdiäthyl:



6. Die Methode von Cahours-Auger besteht in der Einwirkung von Alkyljodiden auf gepulvertes Arsen bei 160 bis 200° (Cahours) oder auf amorphes Arsen, welches durch Reduktion von Arsensäure mit unterphosphoriger Säure erhalten wird (Auger). In letzterem Falle findet die Reaktion in der Kälte statt. Man erhält in dieser Weise entweder die Tetraalkylarsoniumjodide oder die Hydrojodide des Methyl- und Dimethylarsins. Durch Ein-

¹⁾ J. A. Bertheim, Handbuch der organischen Arsenverbindungen S. 10 ff.

wirkung von CHJ_3 auf amorphes Arsen erhielt Auger z. B. ein Gemisch von Jodmethylarsin- und Jodkakodylverbindungen:



welche dann durch Salpetersäure oxydiert wurden nach der Formel



Was die therapeutische Anwendung der aliphatischen Arsenverbindungen anbelangt, so haben wir bereits gesagt, daß nur die Kakodylate und Methylarsinate bis in die jüngste Zeit in beträchtlicherem Umfang zur Behandlung der beginnenden Tuberkulose und als allgemeines Tonikum bei Hautkrankheiten, Malaria und anderen benutzt werden. In dieser Hinsicht entfalten sie eine bedeutende Wirkung [Arrhenal, Histogenol, Guajakolkakodylat usw.]¹⁾.

Bereits Bunsen und Kürschner lenkten die Aufmerksamkeit auf die Tatsache, daß Kakodylsäure fast unschädlich ist; es wurde auch verschiedentlich versucht, diese Säure therapeutisch zu verwenden; aber die Ehre, die organischen Arsenverbindungen in die Medizin eingeführt zu haben, kommt in Wahrheit Armand Gautier²⁾ zu.

b) Verbindungen der aromatischen Reihe.

Zur Behandlung der Malaria sind Methylarsinverbindungen empfohlen worden, jedoch ist es zweifelhaft, ob sie wirksam sind; sicherlich haben sie keine Wirkung auf Spirillen und Trypanosomen. Andererseits haben alle oder fast alle aromatischen Arsenverbindungen, denen wir uns jetzt zuwenden wollen, eine ausgesprochene Wirkung auf diese Krankheitserreger. Einige dieser Substanzen haben eine außerordentlich große Bedeutung erlangt und in der Tat wurde, seit Ehrlich seine Forschungen aufnahm, das ganze Gebiet der Arsenderivate eins der interessantesten der therapeutischen Chemie. Aus diesem Grunde sollen unsere Ausführungen so gründlich wie möglich sein, und wir wollen sie folgendermaßen einteilen:

Darstellungsmethoden.

Methoden zur Umwandlung von Derivaten des fünfwertigen Arsens (Arylarsinsäuren) in Verbindungen des dreiwertigen Arsens (Arsine, Arsinoxyde, Arsenoverbindungen usw.).

¹⁾ Es werden gleichwohl gewisse Verbindungen des Arsens benutzt, die sich von Säuren der Acetylenreihe ableiten, so z. B. Solarson, das Monoammoniumsalz der Heptinchlorarsinsäure, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4 \cdot \text{Cl} \cdot \text{C} = \text{CH} \cdot \text{AsO}(\text{OH})(\text{ONH}_4)$ usw., jedoch ist man über ihre Wirksamkeit als Heilmittel noch nicht genügend orientiert.

²⁾ Soc. de Thér., Nov. 1910.

Methoden zur Einführung neuer Substituenten in den aromatischen Kern.

Chemische und physikalische Eigenschaften der so erhaltenen Produkte.

Chemotherapie der organischen Arsenverbindungen.

Darstellungsmethoden. Diese können in zwei Hauptgruppen gegliedert werden:

1. In solche zur Gewinnung der Arylarsinsäuren, welche als Ausgangsmaterial zur Darstellung aller anderen Verbindungen dienen; es existieren hierfür drei Methoden:

I. Einwirkung von Arsensäure auf die aromatischen Amine:
Anilin, Toluidin, Nitroanilin usw.,

II. Einwirkung von Arsensäure auf Phenole,

III. Einwirkung von arseniger Säure auf Diazoverbindungen.

2. Methoden, welche direkt zu Derivaten des dreiwertigen Arsens führen, von welchen man dann mehr oder weniger leicht zu Derivaten des fünfwertigen Arsens gelangen kann. Diese Methoden gründen sich auf folgende Reaktionen:

IV. Einwirkung von Arsenrichlorid auf Quecksilberdiarylverbindungen,

V. Einwirkung von Arsenrichlorid auf Salze der Quecksilbermonoarylverbindungen,

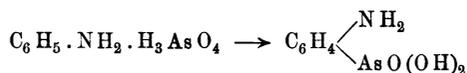
VI. Einwirkung von metallischem Natrium auf ein Gemisch von halogensubstituierten Benzolderivaten und Arsenrichlorid.

Die letzten drei Reaktionen unserer Tabelle ergeben Arylarsinchloride. Das im Falle VI erhaltene Produkt ist ein Gemisch von Arylarsin- und Diarylarsinchlorid.

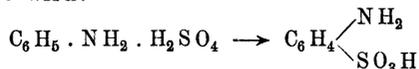
VII. Einwirkung von Arsenrichlorid auf Arylmagnesiumhalogenide. — Durch diese Methode entstehen ausschließlich Triarylarsine, aus welchen durch Erhitzen mit Arsenrichlorid die Chloride der Mono- und Diarylderivate gewonnen werden,

VIII. Einwirkung von Arsenrichlorid auf tertiäre aromatische Amine wie Dimethylanilin.

I. *Erhitzen der arsensauren aromatischen Amine.*



Diese Reaktion ist derjenigen analog, durch welche Sulfanilsäure gebildet wird:



In dieser Weise stellte Béchamp das erste aromatische Arsen-derivat, *Atoxyl*, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO} \cdot (\text{OH}) \cdot \text{ONa}$, dar. Die wesentlichsten Züge dieser Methode sind folgende:

Basisches Anilinarseniat, das leicht kristallinisch erhalten werden kann, wird in einem Kolben erhitzt, bis Anilin zu destillieren beginnt. (Abspaltung von 1 Mol Anilin.) Alsdann arbeitet man zur Beschleunigung der Destillation im Vakuum und bringt die Temperatur allmählich auf 190 bis 195°. Es destilliert Wasser mit ein wenig Anilin über und die Masse wird zäh und violett. Das Produkt wird in verdünnter Natriumcarbonatlösung gelöst, durch ein nasses Filter gegeben und das Atoxyl durch Salpetersäure gefällt.

Diese Methode ist im allgemeinen nicht auf Amine anwendbar, welche Nitro- oder Carboxylgruppen enthalten, obgleich p-Nitroanilin die entsprechende Arsinsäure mit großer Leichtigkeit gibt. Es soll hinzugefügt werden, daß das obige Produkt neben Arsanilsäure zum Teil Diaminodiphenylarsinsäure, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}(\text{OH}) \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$, enthält.

II. *Wirkung der Arsensäure auf Phenole.* Arsensäure reagiert mit Phenol unter Bildung von p-Oxyphenylarsinsäure, welche mit der aus Atoxyl erhaltenen identisch ist; dabei entsteht auch in geringen Mengen die o-Verbindung. Beim Nitrieren der p-Oxy-säure entsteht hauptsächlich die 3-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure, welche zur Herstellung von „606“ (Salvarsan) dient.

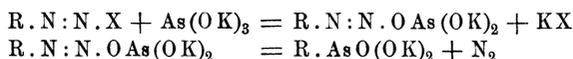
III. *Die Bartsche Methode*¹⁾ besteht in der Anwendung der Sandmeyerschen Reaktion auf die Darstellung von Arsinsäuren. Wie alle Methoden, denen diese Reaktion zugrunde liegt, ist auch die Bartsche Methode einer vielseitigen Verwendbarkeit fähig und ermöglicht die Darstellung einer bedeutenden Anzahl von aromatischen Arsenderivaten. Sie besteht in der Einwirkung von arseniger Säure, sei es in saurer oder besser noch in alkalischer Lösung auf die entsprechenden Diazoverbindungen. Die Reaktion wird durch Benutzung gewisser Katalysatoren wie Kupfer oder Kupfersalze gefördert.

Bart stellte unter anderen folgende Derivate dar: p-Bromphenylarsinsäure aus diazotiertem p-Bromanilin, 4-Acetylamino-phenylarsinsäure, Benzarsinsäure, Nitrooxyphenylarsinsäure usw.

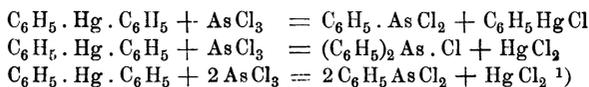
Die Reaktion kann auch auf Derivate von Arylarsinsäuren, z. B. die p-Nitrophenylarsinsäure, angewandt werden.

¹⁾ Auch geschrieben Barth.

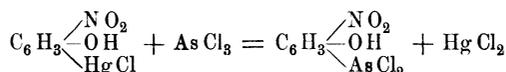
Die Bartsche Reaktion kann durch folgende Formeln erläutert werden:



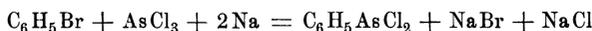
IV. Die Methode von Michaelis ist gleichfalls als eine allgemeine Methode anwendbar, doch wurde sie nur in beschränktem Umfang benutzt. Sie beruht auf Verwendung von Derivaten des Quecksilberdiphenyls als Ausgangsmaterial. Diese Substanzen verlieren bei Behandlung mit Arsentrichlorid ihr Quecksilber, sei es als Quecksilberchlorid oder als Monoarylquecksilberchlorid:



V. Die Roedersche Methode ist eine Modifikation der Methode von Michaelis, die um so interessanter ist, als sie auf Verwendung der Monoarylquecksilbersalze beruht, wie z. B. des $C_6H_5.Hg.Cl$. Leider ist sie in einer Anzahl von Fällen, insbesondere bei nitrierten Phenolen, nur auf Verbindungen mit Quecksilber in der p-Stellung anwendbar:

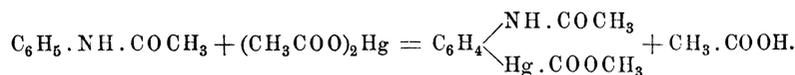


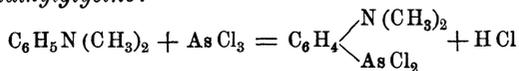
VI. Eine Methode, die ausgezeichnete Resultate in einfachen Fällen gibt, d. h. wenn sich keine Nitro- oder OH-Gruppen am Kern befinden, besteht in der Einwirkung von *metallischem Natrium* auf ein Gemisch von Arsentrichlorid und Halogenverbindungen des Benzols oder seiner Homologen oder von Verbindungen wie Phenoläther (Anisol):



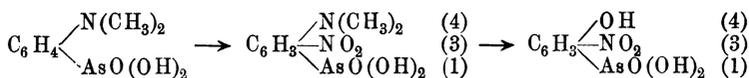
VII. Bei Anwendung der *Grignardschen Reaktion* können nur Triarylarsinverbindungen gewonnen werden. Diese Methode kann nur bei solchen Halogenderivaten angewandt werden, welche leicht Arylmagnesiumhalogenide geben; daher hat sie ein beschränktes Verwendungsgebiet.

¹⁾ Quecksilberdiarylverbindungen können auf dem Wege über Monoarylquecksilbersalze leicht erhalten werden, welche ihrerseits durch Einwirkung von Benzol oder seinen Derivaten auf Quecksilberacetat entstehen.



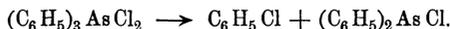
VIII. *Einwirkung von Arsenrichlorid auf Dialkylaniline und auf Phenylalkylglycine:*

Diese Methode ergibt eine fast quantitative Ausbeute. Sie gestattet mit Leichtigkeit z. B. die Darstellung von p-Dimethylaminophenylarsinsäure, welche ein wertvolles Zwischenprodukt für einige Arsenderivate liefert. Unter gewissen Bedingungen nitriert, bildet diese Säure eine 4-Dimethylamino-3-nitrophenylarsinsäure, die beim Erhitzen mit Ätzkali fast quantitativ in das entsprechende p-Oxyderivat umgewandelt wird.



Diese Verbindung kann zur Darstellung von „606“ verwendet werden [Oechslin]¹⁾.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß wir Methoden kennen, die zur direkten Gewinnung von Arsinsäuren, Aryl- oder Diarylarsinchloriden oder Triarylarsinen führen. Da jedoch die Arsinsäuren die Ausgangsstoffe für die Darstellung aller anderen Arsenderivate sind, so entsteht die Frage nach der Umwandlung der Arsine in diese Säuren. Monoarylarsinchloride (halogenide) behandelt man einfach mit Wasserstoffsuperoxyd in Gegenwart von Alkali. Andere Derivate müssen in der bereits beschriebenen Weise mit Arsenrichlorid erhitzt werden, wodurch sie mehr oder weniger leicht in Monoarylarsinchloride umgewandelt werden, oder man behandelt sie mit Chlor und erhitzt das erhaltene Produkt, z. B. Triphenylarsindichlorid, unter vermindertem Druck:



Reduktion der Arsinsäuregruppe. Arylarsinsäuren geben durch eine stufenweise Reduktion:

- A. Das entsprechende *Arsinoxyd*.
- B. Die entsprechende *Arseno*-Verbindung.
- C. Das *Arsin*, R. AsH₂.

¹⁾ Je nach den Bedingungen erfolgt hier die Bildung einer Dinitro- oder Nitroverbindung. Letztere, Methylnitrosaminophenylarsinsäure (ein Nitrosamin), liefert bei der Reduktion das entsprechende Hydrazin (Oechslin, Oechslin und Meyer):



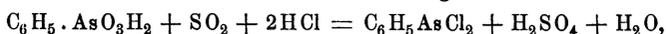
A. *Umwandlung von Arsinsäuren in Arsinoxyd.*

Diese Umwandlung kann entweder direkt oder auf dem Wege über das Arylarsinchlorid erfolgen; im letzteren Falle erhält man das Oxyd durch einfaches Behandeln mit verdünnter Natronlauge oder mit Natriumcarbonat. Einige dieser Methoden sind mit den in der Fettreihe angewandten identisch.

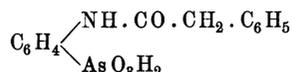
Man behandelt die betreffenden Arsinsäuren mit:

1. Schwefliger Säure in Gegenwart von wenig Jodwasserstoffsäure.

Beim Arbeiten in starksalzsaurer Lösung entsteht Arsindichlorid:



arbeitet man aber in neutraler Lösung, so erhält man Arsinoxyd. Als Beispiel kann die Umwandlung von Phenylacetamidophenylarsinsäure,

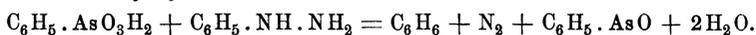


in das entsprechende Oxyd dienen.

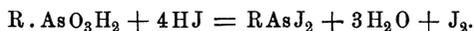
Durch ein Gemisch von Phenylacetamidophenylarsinsäure (79 g), Salzsäure vom spez. Gew. 1,12 (80 g) und $\frac{1}{2}$ ccm 48proz. Jodwasserstoffsäure leitet man einen Strom von SO_2 . Nach beendeter Reaktion wird der Niederschlag filtriert, mit Salzsäure gewaschen und das Arsinoxyd mittels Ammoniak in Freiheit gesetzt.

Durch diese Methode kann die Reduktion der Arsingruppe durchgeführt werden, ohne daß die vorhandenen Nitrogruppen angegriffen werden (so entsteht aus p-Nitrophenylarsinsäure das p-Nitrophenylarsinoxyd).

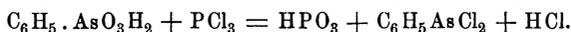
2. Phenylhydrazin:



3. Jodwasserstoffsäure:



4. Phosphortrichlorid in einer Lösung von Äthylacetat:

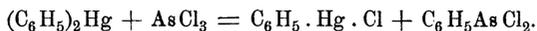


In dieser Weise gibt Dimethylaminophenylarsinsäure das Dimethylaminophenylarsinchlorid und Benzarsinsäure das Benzarsinchlorid.

5. Phosphoriger Säure; z. B. beim Erhitzen von Nitrophenylarsinsäure mit Wasser und mit kristallisierter phosphoriger Säure im geschlossenen Rohr auf 115° erhält man das entsprechende Arsinoxyd, welches sich in kristallinischer Form ausscheidet.

Wie wir bereits gesehen haben, kann man mit Hilfe einiger Methoden die Arsinchloridgruppe direkt in der Kern einführen; sie mögen hier kurz wiederholt werden:

I Einwirkung von Arsenrichlorid auf Quecksilberdiaryl:



II. Einwirkung von metallischem Natrium auf ein Gemisch von Chlorbenzol und Arsenrichlorid. Man erhält je nach den Arbeitsbedingungen eine gewisse Menge Diphenylarsinchlorid, welches durch Erhitzen mit mehr Arsenrichlorid in Phenylarsindichlorid umgewandelt wird.

III. Einwirkung von Arsenrichlorid auf Dialkylaniline und Alkylphenylglycine (Oechslin, Michaelis).

IV. Arsenverbindungen ($-As:As-$) — welche unter den Reduktionsprodukten von Arsinsäuren am leichtesten zu erhalten sind — können durch Behandlung mit Chlor in die entsprechenden Arsinchloride und darauf in die Oxyde umgewandelt werden, z. B. reagiert das Arsenobenzol mit 2 Mol. Chlor unter Bildung von Phenylarsindichlorid.

**B. Umwandlung der Arsinsäuren und Arsinoxyde
in Arsenverbindungen ($-As:As-$).**

Reduktion der Arsinoxydgruppe. Diese Reduktion ist leichter durchzuführen als die der entsprechenden Arsinsäuren. Im allgemeinen können dieselben Reagenzien angewandt werden, auch die Temperatur braucht nicht erhöht zu werden, die Zimmertemperatur genügt. Als reduzierende Agenzien kommen in Frage:

1. eine berechnete Menge Natriumhydrosulfit. Die Reduktion findet in der Kälte oder bei geringer Erwärmung statt;
2. Zinnchlorür in salzsaurer Lösung;
3. kristallisierte phosphorige Säure in methylalkoholischer Lösung;
4. Natriumamalgam. So wird beispielsweise Dimethylaminophenylarsinoxyd in alkoholischer Lösung mit einem großen Überschuß an 3proz. Natriumamalgam bei 40 bis 50° behandelt. Die Arsenverbindung scheidet sich aus und kann nach 12 Stunden abfiltriert werden.

Reduktion der Arsinsäuregruppe. Die hierzu nötigen Reagenzien sind:

1. Zinnchlorür und Salzsäure (heiß);
2. Jodwasserstoffsäure mit einem Katalysator;
3. kristallisierte phosphorige Säure (in der Wärme);
4. Zink und Natriumbisulfit;
5. Unterphosphorigsaures Natrium und Jodwasserstoffsäure.

So werden, um die Verbindung

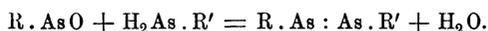


darzustellen, 60 g unterphosphorigsaures Natrium, 20 ccm Wasser, 100 g Salzsäure und 400 g Methylalkohol gemischt und zu der filtrierten Lösung 5 ccm einer 48proz. Jodwasserstoffsäure und darauf 75 g p-Oxyphenylaminoacetamidophenylarsinsäure, gelöst in einer Mischung gleicher Teile Methylalkohol (1000 ccm) und Salzsäure, gegeben. Das Ganze wird auf 35° erhitzt, wobei sich die salzsaure Arsenoverbindung ausscheidet. Sie wird abfiltriert, mit Methylalkohol gewaschen und durch Behandlung mit Ammoniak gespalten (Jacob, Heidelberger u. a.).

6. Natriumhydrosulfit, eins der für diesen Zweck best geeigneten Reduktionsmittel; ein Beispiel für seine Anwendung wird später angeführt werden.

Soll hier wie im Falle der Arsinoxyde die Arsinsäuregruppe reduziert werden, ohne die Nitrogruppen zu zerstören, so verwendet man kristallisierte, in Methyl- oder Äthylalkohol gelöste phosphorige Säure, Natriumamalgam oder Natriumhydrosulfit in berechneten Mengen. Auf diese Weise erhält man bei der Reduktion von 4-Oxy-3-nitrophenylarsinsäure mit phosphoriger Säure das Dioxydinitroarsenobenzol; wenn jedoch nach Ablauf dieses Reduktionsstadiums Jodkalium zugefügt wird, so beginnt die Reaktion von neuem, wobei die Nitrogruppen reduziert werden, so daß schließlich Salvarsan entsteht.

Durch die obigen Methoden werden nur symmetrische Arsenoverbindungen gewonnen. Unsymmetrische Derivate entstehen durch Einwirkung von Arsinen auf Arsinoxyde, wie z. B.:



C. Umwandlung von Arsinoxyden und Arsinsäuren in Arsine ($-\text{AsH}_2$).

Arsine werden fast ausschließlich durch Reduktion von Arsinsäuren mit Zinkamalgam und Salzsäure erhalten. Die meisten dieser Verbindungen sind mit Wasserdampf flüchtig und löslich in Äther (Kahn). Die Arsine sind gewöhnlich weniger giftig als die entsprechenden Arsenoverbindungen, doch haben sie ganz gleiche physiologische Wirkungen. Sie werden zu Arsenoverbindungen oxydiert, wenn man sie der Luft aussetzt.

Umwandlung vorhandener oder Einführung neuer Substituenten usw. Wenden wir uns nun der Frage zu, wie man vorhandene Gruppen umwandeln oder neue auf eine solche Weise

eingeführt werden kann, daß die Arsinsäuregruppe unberührt bleibt, so finden wir, daß die meisten der in der Chemie der aromatischen Verbindungen üblichen Methoden auch hier brauchbar sind; so können Nitrierungen, Reduktion der Nitrogruppen, Oxydation verschiedener Substituenten usw. im allgemeinen ganz glatt auf Arsinsäurederivate übertragen werden.

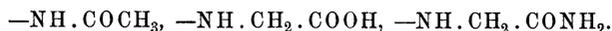
1. Die *Reduktion* von $-\text{NO}_2$ zu $-\text{NH}_2$ geschieht am besten durch Ferrosulfat und Ammoniak.

2. Der Ersatz der Amino- oder der $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe durch Hydroxyl in Nitroverbindungen ist leicht durch Behandlung mit Natrium- oder Kaliumhydroxyd zu bewerkstelligen, wenn sich die Nitrogruppe in o- oder p-Stellung zu der betreffenden Aminogruppe befindet. So ergibt 3-Nitro-4-dimethylaminophenylarsinsäure bei Behandlung mit Ätzkali 3-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure, aus welcher Salvarsan hergestellt werden kann (Oechslin).

3. $-\text{OH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{J}$, $-\text{CN}$ können durch die Sandmeyersche Reaktion an Stelle der Aminogruppe über die Diazoverbindung eingeführt werden.

4. Seitenketten können oxydiert werden; so gibt Tolyarsinsäure die Benzarsinsäure, Acetylaminotolyarsinsäure gibt Acetylaminobenzarsinsäure, aus welcher durch Entfernen der Acetylgruppe durch Hydrolyse, ferner durch Ersatz der Amidogruppe durch Hydroxyl mittels der Diazoreaktion Salicylarsinsäure erhalten werden kann.

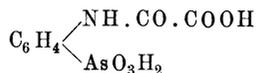
5. Ein oder beide Wasserstoffatome der Aminogruppe können durch Säureradikale ersetzt werden, so daß entweder Acetanilid- oder Phenylglycinverbindungen entstehen:



a) Der Körper vom Typus $\text{R} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ wird gebildet:

1. Durch Einwirkung von Säureanhydriden auf Aminoarsinverbindungen.
2. Durch Einwirkung von Anhydriden auf Aminoarsinsäuren in Gegenwart von Wasser.
3. Durch Einwirkung von Säurechloriden in Gegenwart von Pyridin, Ätznatron oder Soda, z. B. wird Atoxyyl auf diesem Wege in *Hectin* verwandelt.

Auch durch Erhitzen von Aminoarsinsäuren mit gewissen Estern zweibasischer Säuren werden Derivate gebildet, so z. B. entsteht mit Oxalsäureäthylester das Oxalylatoxyyl (Oxalyl-p-arsanilsäure):



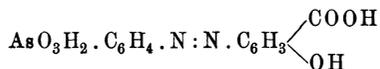
b) Die Verbindung vom Typus $R.NH.CH_2.COOH$ oder $R.NH.CH_2.CONH_2$. So z. B. wird Phenylglycinarsäure durch Erhitzen der entsprechenden Aminosäure in konzentrierter wäßriger Lösung mit Chloressigsäure in Gegenwart von 2 Mol. Ätznatron dargestellt.

c) Körper vom Typus $R.N = CH.R'$. Aminoarsinsäuren reagieren mit Aldehyden, Atoxyl z. B. verbindet sich mit Benzaldehyd zu einem Benzylidenderivat:



VI. Die Einführung von *Chlor* oder *Brom* kann leicht vollzogen werden. Behandelt man Oxyphenylarsinsäure mit Natriumhypochlorit oder -hypobromit, so bildet sich das zweifach substituierte Derivat, in welchem sich die beiden Halogenatome in o-Stellung zur Hydroxylgruppe befinden.

VII. Diazverbindungen der Aminoarsinsäuren bilden Azoverbindungen in derselben Weise wie andere aromatische Amine oder Aminosäuren. Eine große Zahl solcher Produkte ist bekannt. Die Verbindung:



kann als Erläuterung dienen.

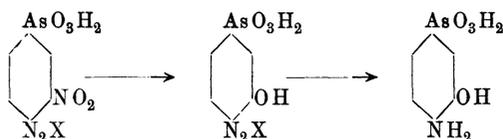
VIII. *Nitrieren*. Arsansäure selbst ist nicht leicht zu nitrieren, zuvor muß ihre Aminogruppe geschützt werden; im allgemeinen jedoch ist die Nitrierung leicht durchführbar, und es sind viele Nitroderivate der Phenylarsinsäure bekannt. Es mag daran erinnert werden, daß p-Oxyphenylarsinsäure sowohl ein Mononitroderivat — ein Zwischenprodukt bei der Herstellung von Salvarsan — als auch ein Dinitroderivat bildet.

IX. *Andere Reaktionen*. Atoxyl kann durch Oxydation mit Ammoniumpersulfat in *Phenazin*-Derivate übergeführt werden, deren Moleküle zwei Stickstoffatome und zwei Arsinsäuregruppen enthalten.

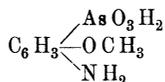
Quecksilber kann durch Behandlung mit Quecksilberacetat in den Ring eingeführt werden usw.

Als ein interessantes Beispiel für die Vielseitigkeit der Reaktionen, welche man, ausgehend von den Arsinsäuren, durchführen kann, mag die folgende erwähnt werden.

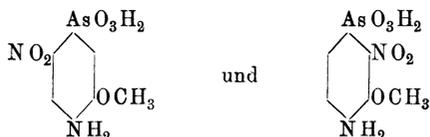
Wird o-Nitroarsansäure diazotiert und mit Natriumacetat behandelt, so wird die Nitrogruppe durch Hydroxyl ersetzt:



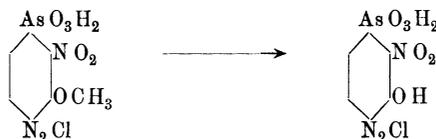
Aus der entstandenen Verbindung kann, wie angegeben, das entsprechende Aminophenol durch Kupplung und Reduktion erhalten werden, wobei die Arsinsäuregruppe unverändert bleibt. Wenn jedoch die Azoxyverbindung vor der Umwandlung in die Aminooxyverbindung methyliert wird, erhält man als Endprodukt die Anisidinarsinsäure:



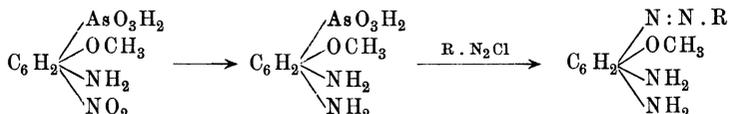
Die Reaktionen beginnen jetzt sehr interessant zu werden. Durch Nitrierung der Anisidinarsinsäure erhält man zwei Körper, nämlich:



Diese beiden Isomeren sind ungleich löslich in Wasser und können daher voneinander getrennt werden. Wenn das zweite diazotiert und das Diazoprodukt auf 40 bis 50° erwärmt wird, tritt eine unerwartete Spaltung der Methoxygruppe ein, wobei Hydroxyl an ihre Stelle tritt:



Wird der erste Körper reduziert und dann mit einer Diazoverbindung, z. B. derjenigen des Anisidins behandelt, so bildet sich eine Azoverbindung unter Austritt der Arsengruppe:



Unsere Aufgabe war es hier, zu zeigen, wie interessant auf der einen Seite diese Arsenverbindungen vom theoretischen Standpunkt aus sind, und auf der anderen Seite, wie gründlich die Kenntnis der organischen chemischen Reaktionen für die auf diesem Gebiet arbeitenden Forscher sein muß.

Allgemeine Eigenschaften der Arsenderivate der aromatischen Reihe.

Säuren. Alle Arylarsinsäuren sind in heißem Wasser löslich, die Mehrzahl von ihnen in kaltem Wasser ziemlich löslich, Phenol-derivate sind löslicher als Aminoderivate, und ebenso verhält es

sich mit den entsprechenden Nitroverbindungen; z. B. ist p-Nitrophenylarsinsäure löslicher als die Arsanilsäure. Arsinsäuren werden durch Magnesiamixtur nicht in der Kälte, wohl aber fast alle in heißer Lösung niedergeschlagen. Diese Eigenschaft ermöglicht ihre Reinigung durch Trennung von Arsensäure, welche durch dieses Reagens in der Kälte niedergeschlagen wird. Wenn nach der Methode von Bart gearbeitet wird, ist es oft nötig, das Produkt in dieser Weise zu reinigen. Arsinsäuren reagieren gegen Kongorot sauer, ihre Aminoderivate sind neutral. Erhitzt man Arsinsäuren mit Bougaults Reagens (phosphorige Säure in salzsaurer Lösung), so entstehen die entsprechenden Arsenverbindungen auf dem Wege über die Dichloride.

Die Arsinoxyde sind gewöhnlich farblos, kaum löslich in Wasser und weit löslicher in Alkohol als die entsprechenden Säuren. Bei Behandlung mit reduzierenden Agenzien in der Kälte geben sie Arsenverbindungen.

Arsenverbindungen. Diese Verbindungen haben sämtlich eine gelbliche Färbung und sind in Wasser unlöslich. Sie nehmen Jod auf und entfärben so eine Lösung von Jod in Jodkali. Salvarsan — salzsaures Diaminodioxyarsenobenzol — gibt in der Kälte keinen Niederschlag mit Silbernitrat; das gebildete Silberchlorid bleibt in Lösung und ist wahrscheinlich an die Arsenogruppe gebunden.

Eigenschaften der in der Pharmazie gebräuchlichsten Arsenderivate der aromatischen Reihe.

Atoxyl. Atoxyl ist das Natriumsalz der Arsanilsäure. Wie schon bereits erwähnt, wurde es von Béchamp im Jahre 1863 entdeckt und von ihm als ein Anilid der Arsensäure:

angesehen.
$$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{AsO}_3 \text{Na} \cdot \text{H} \cdot n \text{H}_2\text{O}$$

Landsberger war der erste, der den Gebrauch des Atoxyls zur Behandlung der Blutarmut, Dermatosen usw. empfahl; er war jedoch zu jener Zeit nicht imstande, die wahre Beschaffenheit dieser Verbindung zu ergründen und konnte auch nicht zeigen, daß sie mit dem Béchampschen Produkt identisch war. Die Identität der beiden Substanzen wurde von Fourneau erkannt, jedoch haben erst Ehrlich und Bertheim¹⁾ ihre chemische Konstitution völlig geklärt. Diese Forscher zeigten, daß diese Verbindung nichts anderes als ein Natriumsalz der Arsanilsäure ist, einer Säure, die vollkommen analog der Sulfanilsäure gebildet ist,

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 3292, 1907.

daß ihr Molekül folglich eine freie Aminogruppe und ein Arsenradikal enthält, welches direkt an den Kern gebunden ist. Diese Entdeckung war für das Gebiet der Chemotherapie von außerordentlicher Bedeutung. Während ein Körper von der Konstitution eines Arsenanilids chemischen Eingriffen eine gewisse Widerstandsfähigkeit entgegengesetzt hätte, ermöglichte das Vorkommen einer freien Aminogruppe im Atoxyl und zugleich das feste Haften des Arsensäurerestes am Kern die Darstellung von allen Derivaten, welche aus Anilin gewonnen werden können. Aus diesem Grunde ist Atoxyl ein wertvolles Ausgangsmaterial zur Darstellung anderer Arsenverbindungen geworden.

Die meisten Reaktionen des Atoxyls sind bereits besprochen worden; in Anbetracht ihrer Wichtigkeit jedoch wollen wir sie hier in folgende Gruppen einteilen:

1. Beim Nitrieren von Atoxyl entsteht hauptsächlich das 3,5-Dinitroderivat, während bei Anwendung der Oxalylverbindung,



der 3-Mononitrokörper gebildet wird, welcher als Ausgangsmaterial für die Salvarsandarstellung dient.

2. Beim Erhitzen von Atoxyl mit Jodwasserstoffsäure wird p-Jodanilin gebildet, wodurch der Konstitutionsbeweis geführt wird.

3. Die Diazoniumverbindung, die man beim Diazotieren von Atoxyl erhält, bildet Azoverbindungen mit Phenol, Salicylsäure usw. in gleicher Weise wie das Diazobenzol.

4. Mit Hilfe der Diazoreaktion kann die Aminogruppe durch $-\text{CN}$, $-\text{AsO}_3\text{H}_2$, $-\text{J}$, $-\text{OH}$ usw. ersetzt werden. In dieser Weise kann p-Oxyphenylarsinsäure, das Ausgangsmaterial für eine andere Darstellungsweise von Salvarsan, erhalten werden.

5. Am Stickstoff substituierte Derivate können ebenso leicht wie beim Anilin erhalten werden. Einige von diesen: Acetylatoxyl, *Hectine* und andere haben in der Pharmazie Anwendung gefunden.

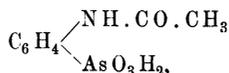
6. Wird Atoxyl mit phosphoriger Säure in Gegenwart von wenig Jodwasserstoffsäure reduziert, so entsteht Aminophenylarsinoxyd.

7. Bei Benutzung von Hydrosulfit entsteht Diaminoarsenobenzol.

Atoxyl bildet ein weißes, kristallinisches Pulver von erfrischemdem Geschmack, das in ungefähr 6 Tln. Wasser, jedoch kaum in Alkohol löslich ist. Die Kristalle enthalten 4 Mol Wasser, welches bei 108° verdampft. Die wasserfreie Substanz löst sich völlig in Methylalkohol; eine 10proz. Lösung gibt einen grünen Niederschlag mit Ferrosulfat und eine weiße Fällung mit Mercuri-

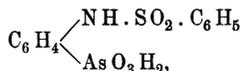
chlorid oder Silbernitrat. Wird es einer Lösung von Goldchlorid und Natriumbicarbonat zugesetzt, so erhält man eine sehr beständige Lösung von kolloidalem Gold. Thomas in England hat zuerst mit Atoxyl bei Trypanosomenerkrankungen Versuche angestellt, während später Laveran die Bedeutung des Arsens für die Behandlung solcher Fälle erwiesen hat. Salmon war der Pionier in der erfolgreichen Anwendung des Atoxyls in großen Dosen zur Behandlung der Syphilis; jedoch ist Ehrlich und seinen Schülern das systematische Studium des Atoxyls und der dadurch erzielte große Fortschritt in der Arsentherapie zu danken.

Arsacetin,



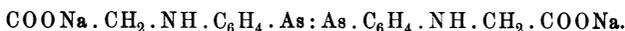
das Acetylderivat des Atoxyls, erhält man beim Behandeln des letzteren mit Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid.

Hectine (Hektin),



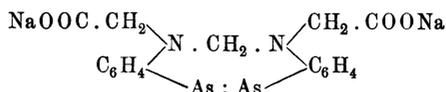
das Benzolsulfoderivat des Atoxyls, wurde von Mouneyrat entdeckt.

Arsenophenylglycin,



Phenylglycinarsinsäure wird erhalten durch Behandlung von Atoxyl mit einer heißen Lösung von chloressigsäurem Natrium. Das Produkt wird in kochendem Wasser gelöst und mit der zehnfachen Menge seines Gewichtes an Natriumhydrosulfit versetzt, welches in 5 Tln. Wasser aufgelöst war. Aus der heißen Lösung scheidet sich alsbald Arsenophenylglycin ab, welches abfiltriert und in das Natriumsalz verwandelt wird.

Diese Verbindung hat eine bemerkenswerte trypanocide Wirkung und ist tatsächlich das beste zur Verfügung stehende Mittel zur Behandlung von Trypanosen. Unglücklicherweise ist es sehr unbeständig; nach den neuesten Patenten von Poulenc und Oechslin jedoch kann es entweder durch Essigsäureanhydrid oder Formaldehyd in ein haltbares Präparat umgewandelt werden. Eine Verbindung, *Osarsan*, welche auf diese Weise hergestellt wird, wurde von Laveran und Mesnil als eine Verbesserung des ursprünglichen Arsenophenylglycins angegeben. Seine Zusammensetzung ist wahrscheinlich folgende:

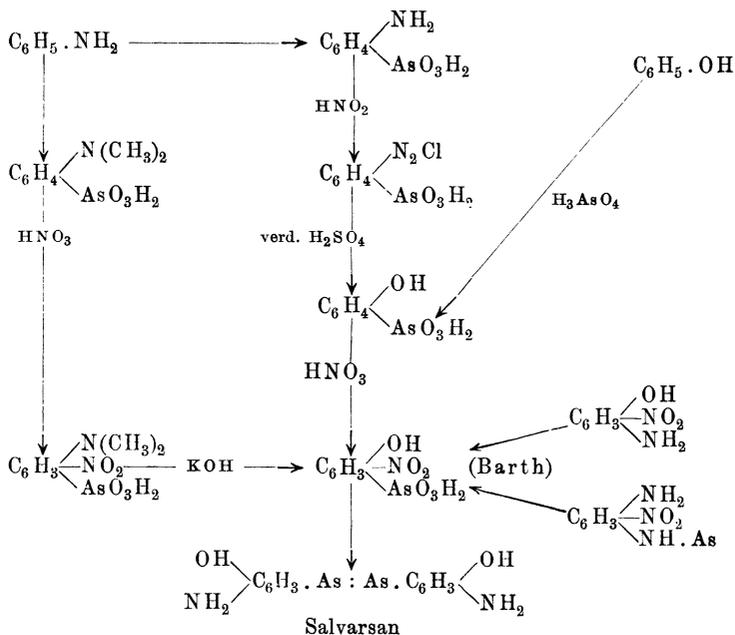


Salvarsan („606“ *Arsenobenzol, Kharsivan, Arsphenamin*).

Salvarsan ist Diaminodioxyarsenobenzol. Es wird folgendermaßen dargestellt¹⁾:

Atoxyl wird diazotiert und in p-Oxyphenylarsinsäure umgewandelt. Diese wird nitriert, wobei die Nitrogruppe in die o-Stellung zur Hydroxylgruppe tritt. Die so erhaltene Nitrooxyphenylarsinsäure gibt bei der Reduktion mit Natriumhydrosulfit direkt Salvarsan.

Oxyphenylarsinsäure kann auch durch Behandlung von Phenol mit Arsensäure erhalten werden; sein Nitroderivat entsteht durch Erhitzen von Nitrodimethylaminophenylarsinsäure mit Ätznatron (Oechslin) oder aus Nitroaminophenol oder Nitroaminoacetanilid bei Anwendung der Bartschen Methode:



Schließlich kann diese Säure durch Nitrieren des Oxalylatoxyls und durch Behandeln des Produkts mit Ätznatron dargestellt werden; dabei wird zuerst die Oxalylgruppe durch Hydrolyse abgespalten und darauf die Amino- durch eine Hydroxylgruppe ersetzt. Die beste Methode der Umwandlung der Nitrooxyphenylarsinsäure in Salvarsan besteht in der Anwendung von Natriumhydrosulfit als Reduktionsmittel, jedoch muß die Reduktion, wenn

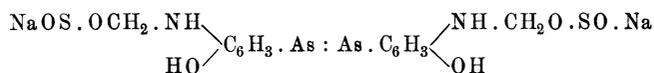
¹⁾ Zuerst von P. Ehrlich und A. Bertheim, Ber. 45, 756, 1912.

man die oben beschriebenen Methoden benutzt, nach und nach erfolgen. Auf diese Weise erhält man ein reineres Produkt.

Die freie Salvarsanbase ist ein gelbes Pulver, welches in verdünnter Salzsäure und Natronlauge löslich, in Essigsäure unlöslich ist. Fügt man Natriumsulfat zu einer Lösung von Salvarsan in verdünnter Salzsäure hinzu, so wird diese Verbindung als ein unlösliches Sulfat völlig niedergeschlagen. Es wird als Hydrochlorid benutzt und muß in verschlossenen, mit Kohlensäure gefüllten Ampullen aufbewahrt werden. Das im Handel befindliche Produkt enthält gewisse Unreinheiten, die durch chemische Analyse nicht nachgewiesen werden können, deren Gegenwart aber durch die sehr verschiedene Giftigkeit der einzelnen Muster angezeigt wird. Aus diesem Grunde müssen Versuche an Tieren angestellt werden; für Ratten sollte mindestens eine Dosis von 0,12 g pro Kilogramm Körpergewicht unschädlich sein.

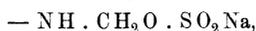
Neosalvarsan ¹⁾. Dies ist eine Verbindung des Salvarsans mit dem Additionsprodukt von Formaldehyd und Natriumhydro-sulfit. Neosalvarsan wird hergestellt, indem man Salvarsan in Wasser auflöst und es zuerst mit einer Lösung von Natriumformaldehydsulfoxylat, nach einer Stunde erst mit 10proz. Natriumcarbonat und dann mit 12proz. Salzsäure versetzt. Es bildet sich ein gelber Niederschlag, der abfiltriert wird. Man löst ihn nochmals in der gerade hinreichenden Menge Ätznatron auf und fällt mit Alkohol wieder aus. Neosalvarsan bildet ein gelbes Pulver, welches in Wasser löslich ist und eine neutral reagierende Lösung gibt; auf Zusatz von Säure entsteht ein Niederschlag, welcher durch einen Säureüberschuß nicht wieder aufgelöst werden kann. Durch diese Eigenschaft unterscheidet sich das neue Produkt von Salvarsan.

Neosalvarsan enthält gewöhnlich gewisse Verunreinigungen, und sein Gehalt an Arsen beträgt nur etwas über 20 Proz. anstatt fast 30 Proz. beim Altsalvarsan. Seine chemische Beschaffenheit läßt sich wahrscheinlich durch folgende Formel ausdrücken:



Ratten können hiervon mindestens eine Dosis von 0,2 g pro kg Körpergewicht (intravenöse Injektion) vertragen.

Es ist auch ein Formaldehydbisulfiterivat des Salvarsans:

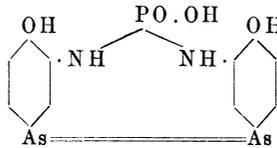


dargestellt worden [Sulfarsenol] ²⁾.

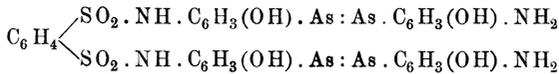
¹⁾ D. R. P. Nr. 245 756, 260 235.

²⁾ D. R. P. Nr. 249 726.

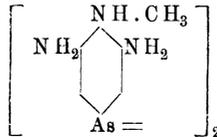
Galyl. Dieses Derivat wurde von Mouneyrat entdeckt und ist eine Verbindung des Salvarsans mit Phosphorsäure, nämlich Tetraoxydiphosphaminoarsenbenzol, welches wahrscheinlich folgende Formel hat:



Ludyl, das ebenfalls von Mouneyrat entdeckt wurde, ist eine Verbindung mit Benzol-m-disulfosäure:



Arsalit ist Dimethylhexaminoarsenbenzol:



Gleich den anderen Metadiaminoderivaten besitzt diese Base die bemerkenswerte Eigenschaft, sich in wässrigen Natriumbicarbonatlösungen aufzulösen und ein Carbamidsalz zu geben.

Luargol, ein von Danysz angegebenes Präparat, ist eine Verbindung des Salvarsans mit Silberbromid und Antimonoxyd. Die Verbindungen des Salvarsans mit Metallsalzen sind von Ehrlich 1913 auf dem Internationalen Medizinischen Kongreß in London ausführlich besprochen worden. Gegenwärtig ist der Gebrauch der Silberverbindungen des Salvarsans, besonders in Deutschland, ein sehr großer. (Kolle, Karrer, Binz usw.)

Experimentelle Chemotherapie der Trypanosomenerkrankungen und der Spirillosen.

Der Kernpunkt aller chemotherapeutischen Probleme ist der, Infektionskrankheiten durch direktes Bekämpfen ihrer Ursachen, d. h. der Mikroorganismen oder ihrer Ausscheidungen, allein durch Gebrauch chemischer Mittel zu heilen. Es ist nicht möglich, experimentelle Chemotherapie am Menschen als Versuchsobjekt durchzuführen, und so ist es erforderlich, Tiere mit derjenigen Krankheit zu infizieren, welche man zu erforschen wünscht. Die Mikroorganismen, welche man hierzu verwendet, sind die Spirillen und die Trypanosomen. Diese Organismen scheiden gewöhnlich

nur in schwachem Maße giftige Produkte aus, und infolgedessen stirbt das infizierte Tier nur langsam. Ihr Inkubationsstadium dauert nur eine kurze Zeit. Sie leben im strömenden Blute und werden daher von Medikamenten leicht angegriffen. Beide Arten von Organismen, besonders die Trypanosomen, können leicht auf kleine Tiere übertragen werden, wie Mäuse, Vögel, Meerschweinchen, Hühner, kurz Tiere, die im Laboratorium gewöhnlich benutzt werden. Weiterhin sind diese Erreger außerordentlich beweglich und so ist es in gewissen Fällen, wie z. B. bei Trypanosen, nicht aber bei allen Spirochätosen leicht, durch einfache Untersuchung eines Blutropfens zu sagen, ob sie vorhanden sind, ob sie tot oder lebendig oder wieder verschwunden sind.

In dem besonderen Falle der Syphilis konnte die experimentelle Forschung, welche bereits durch Metchnikoff und Roux an Affen erfolgreich begonnen war, von dem Zeitpunkt an, da man fand, daß Kaninchen infiziert werden können und die Syphilis auf sie experimentell übertragbar ist, bedeutend leichter durchgeführt werden.

Chemotherapeutische Probleme dieser Art können folgendermaßen behandelt werden:

Nach der empirischen Feststellung, daß eine Substanz auf Mikroorganismen einwirkt, handelt es sich darum, sie durch chemische Hilfsmittel derart zu verändern, daß sie ein Maximum an Wirksamkeit gegen die Parasiten, verbunden mit der geringsten Giftigkeit für den Körper erreicht. Letzten Endes handelt es sich also um eine Erhöhung der *Parasitotropie* und um Verminderung der *Organotropie*, mit anderen Worten soll das Verhältnis von $C:T$, in welchem C die Heildosis und T die höchstzulässige Dosis bedeutet, möglichst niedrig sein.

Man unterscheidet zwischen der Wirkung *in vitro* und der Wirkung *in vivo*. Die Wirkung *in vivo* ist vorbeugend oder heilend.

Um die Wirkung *in vitro* zu bestimmen, nimmt man Mäuse kurz nach ihrer Infektion, so daß sie noch nicht viel Parasiten enthalten, durchschneidet ihnen die Kehle und mischt ihr Blut mit einer physiologischen Kochsalzlösung. Ein Teil der Mischung wird beiseite gestellt und dient zur Kontrolle. Der Rest der Mischung wird in Reagenzgläschen zu gleichen Teilen mit einer Mischung von physiologischer Kochsalzlösung, welche steigende Mengen der zu untersuchenden Substanz enthält, verteilt. Der Inhalt jedes Gläschens wird alle zwei Minuten untersucht und der Zeitpunkt notiert, in welchem die Bewegung der Parasiten

aufhört. Als Kontrolle injiziert man diese Mischung empfindlichen Tieren, bei welchen keine Infektion eintreten darf.

Zur Bestimmung der Wirkung *in vivo* ist es vor allem notwendig, die Giftwirkung des Präparates auf die Tierart zu prüfen, welche für die Experimente verwendet werden soll, indem man die höchst zulässige Dosis festsetzt, unterhalb deren man sich bei den infizierten Tieren mit großer Sorgfalt halten muß, und der man sich nur nach und nach nähert. Danach kann man entweder zunächst das zu untersuchende Produkt und dann die Parasiten injizieren, indem man zwischen den beiden Injektionen einen kürzeren oder längeren Zeitraum läßt, oder abwarten, bis die Infektion deutlich hervortritt und erst dann das Mittel injizieren. Im ersten Falle mißt man den Grad der Immunisierung, im zweiten den der Sterilisierung.

Nach diesen Ausführungen wollen wir uns nun den interessanten Resultaten der chemotherapeutischen Erforschung der Arsenderivate zuwenden.

Beziehungen zwischen der Heilwirkung der Arsenderivate und ihrer chemischen Beschaffenheit. Laveran und Mesnil, Lingard und Bruce haben bereits den günstigen Einfluß des Arsens auf Trypanosomenerkrankungen erkannt; jedoch war es Thomas, ein Engländer, welcher zusammen mit Breinl als erster Arsen in Form von Atoxyl angewandt zu haben scheint. Die von Thomas erhaltenen Resultate waren so ermutigend, daß von allen Seiten Versuche über dies neue Präparat unternommen wurden.

Atoxyl bedeutete in der Tat einen großen Fortschritt im Vergleich zur arsenigen Säure: es reagiert nicht nur auf die experimentelle Trypanosomenerkrankung, sondern ist auch zusammen mit Arsenophenylglycin und Osarsan das wirksamste Heilmittel gegen die Schlafkrankheit. Eine merkwürdige Tatsache wurde durch mehrere Beobachter festgestellt; nämlich, daß Atoxyl kaum eine Wirkung *in vitro* besitzt. Levaditi hat die Behauptung aufgestellt, daß Atoxyl eine Verbindung mit den Bestandteilen der Leber eingeht und daß diese Verbindung, das „Trypanotoxyl“, das wirksame Agens sei. Ehrlich nimmt indessen an, daß das Atoxyl im Organismus reduziert wird, und daß seine Reduktionsprodukte die trypanocide Wirkung ausüben. Andererseits nehmen Breinl und Nierenstein an, daß erst durch eine Oxydation des Atoxylmoleküls eine Wirkung zustande kommt. Uhlenhuth ist derselben Ansicht, er konnte ebenfalls nachweisen, daß nach einer Atoxylinjektion im Urin ein Derivat der Aminooxyphenylarsinsäure auftritt.

Welchen Wert diese Hypothesen auch haben mögen, so erwies sich diejenige von Ehrlich als sehr produktiv. Ehrlichs Plan bestand darin, eine Anzahl von Reduktionsprodukten der Arsenverbindungen darzustellen und diese *in vitro* mit den nicht reduzierten Substanzen in bezug auf ihre Wirksamkeit zu vergleichen. Die Resultate waren überraschend. So tötet z. B. die p-Oxyphenylarsinsäure Trypanosomen (*Ferox*) in einer Verdünnung von 5 : 100, während das Reduktionsprodukt, p-Oxyphenylarsinoxyd, dieselben innerhalb einer halben Stunde in einer Verdünnung von 1 : 1 000 000 vernichtet. Ebenso verhält sich das Atoxyl im Vergleich zu seinem Reduktionsprodukt.

Ein großer Schritt vorwärts auf dem Wege der experimentellen Chemotherapie schien somit getan zu sein. Es folgte nunmehr eine glänzende Untersuchung von Hata unter Ehrlichs Leitung. Diese Arbeit, welche eine beträchtliche Anzahl von Arsenverbindungen behandelte und als eine Musterarbeit zu bezeichnen ist, soll hier kurz wiedergegeben werden.

Die Ergebnisse von Ehrlich und Hata, ergänzt durch solche anderer Forscher, fixieren eine bestimmte Anzahl von Punkten, welche in gewissem Grade die Beziehungen zwischen der chemischen Beschaffenheit von Arsenderivaten und ihrer Wirkung auf die Mikroorganismen erkennen lassen. Hatas¹⁾ Untersuchungen bezogen sich auf die Spirillose von Hühnern, auf das Rückfallfieber und die Syphilis. Es kann vorweggenommen werden, daß man aus der Einwirkung auf die Spirillosen nicht auf die Einwirkung auf Trypanosen schließen kann, und daß gewisse im ersten Falle sehr aktive Substanzen, im zweiten Falle gar keine Wirkung entfalten. Wir geben nachstehend eine kurze Zusammenfassung der von Ehrlich und Hata erzielten Resultate.

Was zunächst das Rückfallfieber anbelangt, so übt Atoxyl eine sehr schwache Wirkung aus, und die Beziehung von *C* : *T* übersteigt nicht den Wert von 1 : 2. Acetylatoxyl ist nicht wirksamer, jedoch weniger giftig; auf diese Weise erhält diese Beziehung den Wert 1 : 3. Dichloroxyphenylarsinsäure hat eine viel ausgesprochenere Wirkung: die toxische Dosis in einer Verdünnung von 1 : 75 ist 1ccm; bei einer 1 proz. Lösung genügt 1ccm, um eine Dauerheilung herbeizuführen. Aminooxyphenylarsinsäure hat fast dieselbe Wirkung; indessen bleiben diese Werte nicht bei allen Tieren konstant²⁾.

¹⁾ Ehrlich-Hata, Exper. Therapie der Spirillosen. Berlin 1910.

²⁾ Siehe Neisser, Deutsch. med. Woch. **34**, 1500.

Wir wenden uns nunmehr den Arsenverbindungen zu: Arsenophenylglycin ist kaum wirksamer als Arsacetin (Acetylatoxyl). Beim Salvarsan, einem Derivat der Aminoxyphenylarsinsäure, ist das Verhältnis $C:T$ nicht höher als bei der Säure selbst. Das Jodarsenoderivat des Aminophenols ist in dieser Beziehung selbst dem Atoxyl unterlegen.

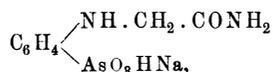
Wir sehen hier bereits, daß die Theorie von Ehrlich nicht mit den Tatsachen übereinstimmt. Die Arsenverbindungen sind im speziellen Falle des Rückfallfiebers nicht aktiver als gewisse Arsinsäuren. Der eigentliche Grund für die Bevorzugung der Arsenverbindungen liegt darin, daß sie keine nervösen Störungen zu verursachen scheinen, während bei den bisher untersuchten Arsinsäuren bei den Mäusen mehr oder weniger ernste Störungen am Nervensystem auftraten; z. B. so näherten sich die zu den Versuchen benutzten gewöhnlichen weißen Mäuse in ihrem Verhalten den sogenannten Tanzmäusen. Übrigens wurden Atoxyl und seine unmittelbaren Derivate bei Behandlung der Syphilis aus dem Grunde verlassen, weil durch sie mitunter schwerste irreversible Sehstörungen (Opticusatrophie) verursacht wurden.

Wenden wir uns dem Hauptthema wieder zu; wir haben gesehen, daß Ehrlichs Theorie im Falle des Rückfallfiebers unbefriedigend bleibt; jedoch scheint dies nicht bei der Spirillose der Hühner und der Syphilis der Fall zu sein; da jedoch die Wirkung der Arsinsäuren auf diese Krankheiten noch nicht systematisch erforscht worden ist, läßt sich hierüber kein abschließendes Urteil fällen. Wie dem auch sei, ist das Arsenobenzol (606) bei der Hühnerspirillose dem Atoxyl und Arsacetin deutlich überlegen; während für diese Verbindungen das Verhältnis $C:T$ nicht höher ist als 1:3, erreicht es für Salvarsan den Wert 1:33. Die toxische Dosis bei Salvarsan ist 0,1 g pro Kilogramm Körpergewicht, während die Heildosis unterhalb 0,003 g liegt.

Zum Schluß wollen wir die Versuche über die Kaninchensyphilis betrachten. Man kann mit Leichtigkeit syphilitische Schanker bei Kaninchen hervorrufen. Diese Geschwüre wimmeln von Spirochäten, welche sich langsam entwickeln. Der Wert eines medizinischen Präparats kann durch die Wirkung auf die Vernarbung der Schanker und die Geschwindigkeit, mit der die Spirochäten verschwinden, beurteilt werden. Die nachfolgenden Ergebnisse wurden mit den drei von Hata untersuchten Präparaten erzielt. Für Salvarsan hat die Beziehung $C:T$ den Wert 1:7; die zulässige Dosis ist 0,10 g pro Kilogramm Körpergewicht, während bereits 0,014 g ausreichen, um die Spirochäten

gänzlich zum Verschwinden zu bringen und die syphilitischen Schanker in wenigen Tagen zu heilen. Jeder, der diese auffallenden Wirkungen bei solch kleinen Dosen an Tieren beobachten konnte, wird durch Ehrlichs Begeisterung nicht überrascht sein. Arsenophenylglycin ist weit weniger wirksam als Salvarsan; Aminooxyphenylarsinoxyd hat die Beziehung $C:T = 1:5$, es ist jedoch sehr giftig und schwer zu handhaben.

Die Forschungen von Hata erstreckten sich nicht auf die Trypanosen. Auf diesem Gebiet arbeiteten hauptsächlich Laveran und Mésnil im Pasteurschen Institut. Die besten bisher bekannten Präparate zur Behandlung von Krankheiten dieser Art sind erstens Atoxyl, das immer noch von allen Arsenverbindungen am meisten angewandt wird, insbesondere bei der Schlafkrankheit, sodann das Arsenophenylglycin und ein Derivat davon, das *Osarsan*, welches von Oechslin entdeckt wurde; von den Laboratorien der Rockefeller-Stiftung wurde in der letzten Zeit das Amid der Phenylglycinsäure,



herausgebracht; es ist nur wenig giftig und scheint dem Atoxyl überlegen zu sein.

Wenn man alle diese Resultate zusammenfaßt, so gelangt man zu interessanten Schlußfolgerungen. Hata erforschte zwar die Wirkung der Derivate des drei- und fünfwertigen Arsens auf die Spirillose der Hühner und das Rückfallfieber, jedoch verglich er die Arsinsäuren weder mit den Arsenverbindungen noch mit den Arsinoxyden bei der Behandlung der Kaninchensyphilis, was eine bedauerliche Lücke läßt. Überdies stimmen die experimentellen Resultate über das Rückfallfieber und die Spirillose nicht immer mit Ehrlichs Theorien überein: dieser Gelehrte schloß aus seinen Versuchen *in vitro*, daß *in vivo* die Derivate des dreiwertigen Arsens viel wirksamer sind als die des fünfwertigen; dies wurde jedoch durch Hatas Ergebnisse nicht bestätigt. Betrachten wir z. B. Dichlorphenylarsinsäure; sie besitzt zwar sicherlich eine gewisse Wirkung auf das Nervensystem der Tiere, welche ihre Anwendung auf den Menschen gefährlich erscheinen läßt, jedoch ist sie ein weit wirksameres Agens gegen gewisse Parasiten als die Arsinoxyde und genau so wirksam wie das Salvarsan. Die Reduktion der Arsingruppe hat also in diesem Falle keine Erhöhung der Heilwirkung mit sich gebracht.

Nehmen wir ein anderes Beispiel: die Aminoxyphenylarsinsäure ist viel wirksamer als Atoxyl, von welchem sie abstammt. Somit ergab sich eine große Erhöhung der Wirksamkeit durch eine einfache Einführung einer Hydroxylgruppe in das Atoxylmolekül; sie ist in Wirklichkeit ebenso wirksam, zumindest bei den bisher untersuchten Krankheiten, wie die entsprechende Arseno-Verbindung Salvarsan. In dem Falle des Salvarsans und der entsprechenden Säure wurde also die Wirksamkeit deutlich erhöht durch den Übergang eines Aminoderivats in eine Aminoxyverbindung, jedoch nicht merklich durch den Übergang der Säuregruppe in die Arsenogruppe. Infolgedessen kann man in diesem Falle ebensogut behaupten, daß die Oxydation des Moleküls dieselbe bemerkenswerte Wirkung besitzt wie seine Reduktion.

Im übrigen spricht nichts dagegen, daß Aminoxyphenylarsin- oder irgend eine andere Säure auf die experimentelle Syphilis (des Kaninchens) nicht dieselbe Wirkung ausübt wie Salvarsan. Wäre es erwiesen, daß die Wirkung auf das Nervensystem immer der Anwesenheit der Arsinsäuregruppe zuzuschreiben ist, so würde man zögern, die in Frage kommenden Substanzen, wie auch ihre Wirksamkeit sein möge, zu benutzen, jedoch erlaubt uns die Anzahl der bekannten Beispiele nicht die Behauptung, daß immer mit dem Vorhandensein einer freien Arsinsäuregruppe eine Wirkung auf das Nervensystem verbunden ist.

Vielleicht wird es leichter sein, Säuren zu finden, welche sich in den therapeutischen Dosen leicht unter die Haut spritzen lassen und im Gegensatz zu Arsenverbindungen keine nervösen Störungen verursachen. Wenn man die bedeutenden Vorteile erwägt, welche sich aus der Benutzung von Säuren, die neutrale spritzbare und nicht veränderliche Salze liefern, ergeben, so ist nicht ersichtlich, warum die Untersuchungen über diese Säuren systematisch vernachlässigt wurden.

Indessen verdienen die Resultate von kürzlich unternommenen Forschungen unsere Aufmerksamkeit. Die Einführung eines Chloratoms in das Molekül hat manchmal eine günstige, manchmal eine ungünstige Einwirkung und gestattet bezüglich seiner therapeutischen Eigenschaften keine allgemeinen Schlußfolgerungen. Die Einführung von Jod verstärkt die Heilwirkung gewisser Verbindungen zumindest bei der Behandlung von Rückfallfieber und Hühnerspirillose, jedoch sind die so erhaltenen Derivate giftiger, wobei das Verhältnis *C:T* sich nicht besonders verändert. Das Dijodderivat von Salvarsan ist in bezug auf die Trypanosomen weniger wirksam als Salvarsan selbst.

Arsenophenylglycin, welches so gut gegen die Trypanosen wirkt und in der Tat das bestbekannte Medikament zur Behandlung derartiger Krankheiten ist, hat praktisch keine Wirkung auf Spirillosen und die experimentelle Syphilis, hingegen ist Salvarsan viel weniger wirksam gegen Trypanosen als Arsenophenylglycin und selbst das Atoxyl.

Die Einführung einer zweiten Aminogruppe in das Atoxyl vermindert bedeutend seine Giftigkeit. Die Diaminophenylarsinsäure ist 25 mal weniger giftig als das Atoxyl, jedoch verursacht sie, gleich der letzteren, langandauernde nervöse Störungen.

Methylierung von Aminogruppen hat einen deutlich ungünstigen Einfluß. In allen Fällen, wo dieselbe angewandt wurde, war sie stets von einer erhöhten Giftigkeit und verminderten Heilwirkung begleitet. Methylierung von Hydroxylgruppen ergibt dasselbe Resultat.

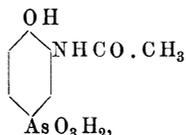
Von den vielen unternommenen Versuchen über den Einfluß der Lage der Substituenten wollen wir nur ein Ergebnis herausgreifen: die o-Aminophenylarsinsäure ist erheblich giftiger als das p-Isomere oder Atoxyl.

Zusammenfassend muß gesagt werden, daß auf dem Gebiet der Arsenheilmittel noch vieles problematisch ist. Sicherlich wird es, insbesondere bei der Behandlung der Syphilis, schwierig sein, das Salvarsan und seine Abkömmlinge zu ersetzen. Die mit diesen Medikamenten erfolgreich behandelten Fälle sind sehr zahlreich; man hat sich allmählich an ihre Verwendung trotz der Schwierigkeiten ihrer Handhabung gewöhnt, jedoch kann man nicht behaupten, daß sie ein ideales Mittel verkörpern. Sicherlich wäre durch die Entdeckung eines Mittels, das unter die Haut injizierbar wäre und infolgedessen von jedem Arzt angewandt werden könnte, und noch mehr durch Mittel, die die Heilung der Syphilis ebenso radikal wie das Salvarsan durch eine einfache Absorption durch den Magen-Darmkanal bewirken würden, ein großer Fortschritt erzielt.

Schließlich hat die Veterinärmedizin große Aufgaben bei Bekämpfung tropischer Tierseuchen, wie Nagana, Dourine usw. zu erfüllen. Die Verluste, die durch Trypanosen oder durch Spirillosen entstehen, beziffern sich jährlich auf Hunderte von Millionen. Es ist nicht unzweifelhaft, daß in dieser Richtung den Forschern ein weites und fruchtbares Feld offen steht.

Im Anschluß an diese Ausführungen sei auf die von Fourneau und seinen Mitarbeitern kürzlich veröffentlichte umfang-

reiche Untersuchung über Arsinsäurereihen verwiesen (s. Ann. Inst. Pasteur 37, 551). p-Oxy-m-acetylaminophenylarsinsäure,



erschien auf dem Markte unter dem Namen *Stovarsol*¹⁾. Dies ist das erste Arsenpräparat, welches bei der Behandlung der Syphilis *per os* angewandt wurde. Rechtzeitig genommen, wirkt es auch vorbeugend gegen Syphilis.

Anhang.

5-Nitro-2-methylphenylarsinsäure. *Darstellung der o-Tolylarsinsäure nach der Methode von Bart.* 55 g o-Toluidin werden in 500 ccm Wasser und 165 ccm Salzsäure (spez. Gew. 1,19) gelöst und die Lösung bei 5° durch 35 g Natriumnitrit in 140 ccm Wasser diazotiert. Zu dieser Diazolösung fügt man eine Lösung von 130 g Natriumarsenit in 260 ccm Wasser und dann 100 ccm einer 10-n-Natronlauge. Man läßt die Mischung einige Stunden stehen, sodann wird filtriert und nacheinander mit 300 ccm konz. Ammoniak, 75 ccm konz. Wasserstoffsuperoxyd und schließlich mit 2000 ccm einer $\frac{2}{3}$ n-Magnesiumammoniumlösung behandelt. Der Niederschlag von Magnesiumammoniumarseniat wird abfiltriert, dann das Filtrat zum Sieden erhitzt, worauf sich das Magnesiumsalz der Tolyarsinsäure abscheidet, welches in heißem Wasser wenig löslich ist. Der Niederschlag wird gesammelt und mit 52 ccm Salzsäure (vom spez. Gew. 1,12), die mit wenig Wasser verdünnt ist, versetzt, wodurch freie Säure gewonnen wird; diese scheidet sich aus der filtrierten Lösung in kristallinischer Form ab und schmilzt nach Umkristallisation aus heißem Wasser bei 160°.

Nitrierung. 5 g Tolyarsinsäure werden zu einer Mischung von 25 g konz. Schwefelsäure und 20 g Salpetersäure (spez. Gew. 1,49) bei einer Temperatur von 20 bis 25° gegeben; man läßt die Mischung eine Viertelstunde stehen, dann wird sie in das sechsfache Volumen Wasser geschüttet. Sobald die Hauptmenge der Schwefelsäure durch starke Natronlauge neutralisiert ist, scheidet sich die nitrierte Säure in Form von seidigen Nadeln aus. Sie ist in warmem Wasser ziemlich leicht löslich und wenig

¹⁾ In Deutschland Spirocid genannt.

löslich in kaltem Wasser, beginnt von 230° ab sich zu färben und schmilzt bei etwa 250°.

4-Chlor-2-methylphenylarsinsäure (*Methode von Bart*). 45 g p-Chlor-o-toluidin werden in einer Mischung von 300 ccm Wasser und 200 ccm Salzsäure (spez. Gew. 1,19) suspendiert und mit 150 ccm einer 2 n-Lösung von Natriumnitrit bei 5° diazotiert. Zu dem Diazokörper wird nach und nach eine Lösung von 130 g Natriumarsenit in 200 ccm Wasser, dann werden etwa 200 ccm einer 10 n-Natronlauge zugesetzt, worauf Stickstoff entweicht. Nach Beendigung der Reaktion oxydiert man die arsenige Säure, welche an der Reaktion nicht teilgenommen hat, durch Zusatz von 75 ccm Wasserstoffsperoxyd (30 proz.). Das Magnesiumsalz der Arsinsäure wird wie im obigen Beispiel durch Behandlung mit 2 Liter Magnesiummischung isoliert. Die Ausbeute beträgt hier nur 8 g. Die freie Säure wird durch Zersetzung des Magnesiumsalzes mit Salzsäure erhalten.

Das Nitrieren der Arsinsäure erfolgt wie oben angegeben.

2, 4-Dioxyphenylarsinsäure (*Einwirkung der Arsensäure auf Phenole*). 110 g Resorcin und 171 g technische Arsensäure von 75° Bé (= 83 Proz.) werden zusammengemischt und im Wasserbade erhitzt. Nach und nach beginnt die Kristallisation, welche nach einigen Stunden beendet ist. Die kristallinische Masse wird mit Essigsäure verrieben, filtriert und zwei- oder dreimal mit Essigsäure nachgewaschen. Die Ausbeute beträgt 145 g reines Produkt. Die Verbindung ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, dagegen schwer löslich in Essigsäure und Aceton.

5-Nitro-2, 4-dioxyphenylarsinsäure (*Nitrierung der Dioxyphenylarsinsäure*). Zu einer Lösung von 46,8 g Dioxyphenylarsinsäure in 50 ccm auf 0° abgekühlter konz. Schwefelsäure wird eine Mischung von 14 ccm Salpetersäure (spez. Gew. 1,4), gemischt mit dem gleichen Volumen starker Schwefelsäure, zugesetzt. Das Nitrieren erfolgt unter lebhaftem Rühren. Es ist zweckmäßig, zunächst nur etwa zwei Drittel der Arsinsäuremenge und etwa die Hälfte des Nitriergemisches zuzusetzen, um die Bildung eines zu steifen Breies zu vermeiden, und dann nach und nach den Rest der Säure und des Nitriergemisches zuzugeben. Man läßt die Lösung über Nacht stehen und schüttet sie sodann auf Eis. Ausbeute: 41,7 g.

Wird dieses Produkt mit Brom in essigsaurer Lösung behandelt, so erfolgt eine Umwandlung der Arsinsäure in Dibromnitroresorcin.

5-Amino-2,4-dioxyphenylarsinsäure (*Reduktion der Nitrogruppe*). 32,5 g der Nitroverbindung werden in 300 ccm Wasser und 100 ccm einer 10 n-Natronlauge gelöst und mit 70 g Natriumhydrosulfit behandelt. Die Reduktion erfolgt unter Erwärmen. Zur farblosen Lösung fügt man 62 g Eisessig zu; die Amino-Verbindung scheidet sich quantitativ aus. Zu ihrer Reinigung wird sie in verdünnter Salzsäure gelöst, mit Kohle entfärbt und mit Natriumacetat umgefällt.

4-Nitro-2-carboxyphenylarsinsäure (*Methode von Bart*).

5-Nitroanthranilsäure	18,5 g
Salzsäure (spez. Gew. 1,12)	100 ccm
Wasser	50 „

Eine Lösung von obiger Zusammensetzung wird bei 5° durch 50 ccm einer 2 n-Lösung von Natriumnitrit diazotiert. Man filtriert und setzt eine Lösung von Natriumarsenit, gelöst in 50 ccm Wasser, hinzu. Nachdem die Entwicklung von Stickstoff vorüber ist, wird das Gemisch durch Versetzen mit einer 10 n-Natronlauge kongoneutral gemacht, wobei die Arsinsäure ausfällt. Ausbeute 22 g.

4-Oxy-2-carboxyphenylarsinsäure auf dem Wege über die entsprechenden Arsenoderivate. Man löst 14,5 g der obigen Nitroverbindung in 180 ccm Wasser und 98 ccm einer 10 n-Natronlauge und versetzt die Mischung bei 70° mit einer Lösung von 86 g kristallisiertem Ferrosulfat in 200 ccm Wasser. Das ausfallende Eisenhydroxyd wird abfiltriert, mit 200 ccm siedendem Wasser gewaschen und die gesammelten Filtrate bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Man setzt etwa 25 ccm konz. Salzsäure (bis zur Kongoneutralisation) zu, und kühlt sodann in fließendem Wasser ab. Die Flüssigkeit wird abfiltriert — sie enthält die Aminosäure — und mit 100 ccm Wasser verdünnt. Man neutralisiert mit Natronlauge, setzt 10 ccm konz. Schwefelsäure zu, kühlt auf 5° ab und versetzt mit Natriumnitritlösung bis zur beginnenden Färbung von Jodstärkepapier. Die Diazolösung wird zum Sieden erhitzt, filtriert, 60 ccm phosphorige Säure (35 proz.) und wenig Jodkalium zugesetzt und die Mischung in einem Wasserbad so lange erhitzt, bis sich keine Arsenverbindungen mehr ausscheiden (etwa eine halbe Stunde). Das Produkt wird abfiltriert und gut mit Wasser gewaschen. Es wird in wenig Wasser suspendiert und so lange mit Wasserstoffsperoxyd behandelt, bis eine farblose Lösung entstanden ist. Man filtriert rasch; aus dem Filtrat scheidet sich in kurzer Zeit eine kristallinische Masse aus.

Organische Verbindungen des Quecksilbers.

Man könnte annehmen, daß der große und wohlverdiente Erfolg des Salvarsans und anderer Arsenverbindungen der Erforschung der Quecksilberderivate ein Ende gesetzt hätte; es trat jedoch, so seltsam dies auch auf den ersten Blick scheinen mag, gerade das Gegenteil ein, und nie wurde auf diesem Gebiet so viel gearbeitet wie in den letzten Jahren. Nach einiger Überlegung erkennt man, daß dies nicht so überraschend ist. Denn einerseits: wenn Arsenverbindungen mit wertvollen therapeutischen Eigenschaften durch eine passende Abänderung einfacher Derivate dargestellt werden können, so könnte man fragen, warum nicht ähnlich erfolgreiche Ergebnisse bei den Quecksilberverbindungen möglich sind? Andererseits: Je mehr Fälle mit Salvarsan behandelt wurden, um so deutlicher erkannte man, daß die Anzahl derjenigen, in welchen eine vollständige Heilung ohne Rückfall gelang, verhältnismäßig gering war, und daß man weit davon entfernt ist, Ehrlichs „therapia sterilisans magna“ zu verwirklichen.

Auch die Spezialisten in der Behandlung der Syphilis gingen mehr und mehr dazu über, die Behandlung mit Arsenverbindungen intensiv mit einer anschließenden Quecksilberkur zu verbinden. Es muß noch hinzugefügt werden, daß viele Ärzte, denen die Technik der intravenösen Injektion unbekannt war, einfach beim Quecksilber blieben.

Zwei Ziele schwebten bei den Versuchen den Forschern vor:

1. galt es: Eine rasch wirkende Quecksilberverbindung zu entdecken, welche das syphilitische Ulcus so schnell wie Arsen reinigt und gleichzeitig eine ausgesprochene Heilwirkung im zweiten und dritten Stadium der Krankheit besitzt;

2. mußte versucht werden, die Einspritzungen so schmerzlos wie möglich zu gestalten, also ein Präparat zu schaffen, das leicht löslich ist und sich subcutan oder intramuscular injizieren läßt, ohne eiweißfällend zu wirken und außerdem langsamer aus-

geschieden wird als Sublimat, daher eine anhaltende Wirkung bei geringer Darmreizung entfaltet.

Von diesen Zielen ist nur das zweite erreicht worden, und auch dies in nicht vollkommen befriedigender Weise. Das charakteristische für die Geschichte der Quecksilberforschung ist, daß die Beziehung zwischen der Heildosis und der toxischen Dosis nicht in bedeutendem Maße modifiziert werden konnte. Schien das gelegentlich der Fall zu sein, wie bei den Versuchen von Launoy und Levaditi an syphilitischen Kaninchen, so stellte es sich, wenn die Versuche am menschlichen Körper fortgesetzt wurden, heraus, daß entweder die in Frage kommenden Produkte nicht besser waren als die bereits bekannten, oder, wenn ein Unterschied bestand, war er dann so unbedeutend, daß er nicht dazu ermutigte, sich mit den Schwierigkeiten der Herstellung abzugeben.

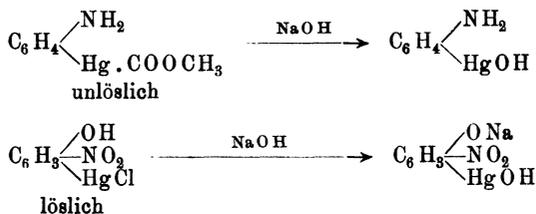
Die Quecksilberverbindungen können in drei Klassen eingeteilt werden, nämlich in

1. echte Salze, d. h. Verbindungen, welche durch Einwirkung von Quecksilberoxyd auf Säuren unter Wasseraustritt gebildet werden, wie Quecksilberchlorid, -acetat, -benzoat usw. Es ist für diese Verbindungen charakteristisch, daß das gesamte Quecksilber als Oxyd in Freiheit gesetzt wird, wenn sie mit einer starken Base behandelt werden. Sie sind alle sehr giftig, ganz gleich, von welcher Säure sie stammen; ihre therapeutische Wirksamkeit ist immer proportional ihrem Gehalt an Quecksilber. Es ist nicht möglich, sie in der praktischen Heilkunde zu verwerten, mit Ausnahme des Sublimats, hauptsächlich in Kombination mit NaCl, mit welchem es ein beständiges Doppelsalz, $\text{HgCl}_2 \cdot \text{NaCl}$, bildet ¹⁾. Präparate mit geringen Mengen Quecksilber, das jedoch nicht in organischer Bindung enthalten ist, müssen wir hier, so interessant sie auch sind, beiseite lassen.

2. Verbindungen, in denen das Quecksilber durch eine Valenz an ein organisches Radikal gekettet ist, z. B. Aminophenylmercuriacetat, Methylquecksilberjodid, Anhydro-o-oxymercurialicylsäure, Oxyphenylquecksilberchlorid usw. Diejenigen Verbindungen, welche weder saure noch Hydroxylgruppen im Kern enthalten, sind in Natronlauge unlöslich, alle anderen sind löslich. In allen diesen

¹⁾ Statt des Sublimats wird auch das Sublamin empfohlen, eine Verbindung von Quecksilbersulfat mit Äthylendiamin, die die Eiweißfällung verhindert. Dadurch soll diese Verbindung bei größerer Tiefenwirkung nicht reizend wirken und keine lästigen Ekzeme hervorrufen, die das Sublimat nach sich zieht.

Fällen fällt durch Natronlauge nicht Quecksilberoxyd, sondern Aryl- oder Alkylquecksilberoxyd aus :



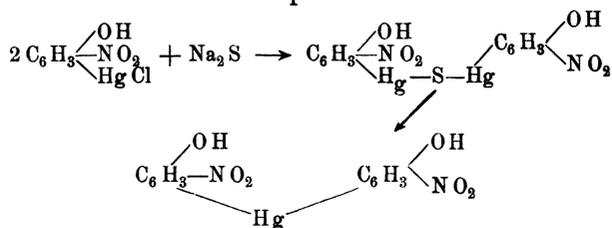
Diese Verbindungen sind fast alle ebenso giftig wie die oben beschriebenen Salze.

3. Verbindungen, in welchen das Quecksilber an zwei organische Radikale gebunden ist, z. B. Quecksilberdiäthyl, Quecksilberdiphenyl,



Diese Substanzen sind sehr widerstandsfähig und werden durch Natronlauge nicht verändert.

Die drei besprochenen Klassen von Quecksilberverbindungen verhalten sich verschieden gegenüber Schwefelnatrium und Natriumhydrolydit. Die erste Gruppe wird sofort durch Schwefelnatrium unter Bildung eines Niederschlages von Quecksilbersulfid zersetzt; von der zweiten Gruppe wird nur die Hälfte des Quecksilbers als Schwefelquecksilber ausgefällt, die andere Hälfte bleibt an das organische Radikal gebunden und verbindet sich mit dem zweiten, durch die Fällung in Freiheit gesetzten Radikal, wobei sich als Zwischenstufe ein komplexes Sulfid bildet:



Die Verbindungen der dritten Reihe reagieren nicht mit Schwefelnatrium; im Gegenteil kann, wie wir soeben gesehen haben, Schwefelnatrium zu ihrer Darstellung benutzt werden.

Natriumhydrolydit ruft ähnliche Reaktionen hervor, jedoch wird hierbei metallisches Quecksilber gefällt; im übrigen wirkt es auch auf die etwa vorhandenen Nitrogruppen reduzierend.

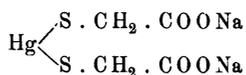
Die Verbindungen der beiden ersten Klassen haben fast die gleiche Wirkung auf den Organismus, obgleich es manchmal scheint, daß die Monoarylquecksilberverbindungen weniger giftig

sind. Es muß aber betont werden, daß es ziemlich schwierig ist, mit Genauigkeit die Giftigkeit einer solchen Verbindung zu bestimmen. Der Tod tritt manchmal erst einige Wochen nach der Injektion ein, ohne daß sich das Tier erholt. Es magert ab, bekommt eine Enteritis; macht einen kränklichen Eindruck, kann jedoch in diesem Zustand längere Zeit leben. Man muß also lange warten, ehe man irgendwelche Schlüsse ziehen kann. Überdies muß die individuelle Widerstandsfähigkeit jedes Tieres in Betracht gezogen werden. Kann man demnach wirklich behaupten, daß ein Präparat giftiger sei als ein anderes, wenn beispielsweise nach der Darreichung des ersten der Tod nach 15 Tagen, des zweiten nach 19 Tagen bei zwei verschiedenen Kaninchen von demselben Gewicht von 2 kg eintritt? Im allgemeinen wird die Giftigkeit entweder nach der Dosis, welche den Tod nach zwei oder drei Tagen herbeiführt, manchmal nach derjenigen, die in zehn Tagen tötet, oder nach einer solchen, die ein fortschreitendes Abmagern des Tieres herbeiführt, beurteilt. Wenn z. B. eine bestimmte Menge einer Quecksilberverbindung einen Gewichtsverlust des Tieres während vier Tagen zur Folge hat, und nach dieser Zeit wieder eine Gewichtszunahme eintritt, so kann diejenige Dosis als giftig bezeichnet werden, welche bei einem gleich schweren Tiere gerade genügt, um ein fortschreitendes Abmagern bis zum Eintritt des Todes herbeizuführen.

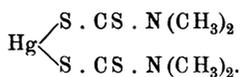
Die Dialkyl- und Diarylquecksilberverbindungen sind nicht giftiger als die entsprechenden organischen Radikale, ausgenommen vielleicht die der niedrigsten Glieder der Fettreihe und gewisse besonders unbeständige Verbindungen, welche wir später beschreiben werden (Quecksilberdiaminodioxidiphenyle).

Außer den oben beschriebenen drei Klassen von Quecksilberverbindungen gibt es noch andere, welche eigentlich in die eine oder andere Gruppe eingereiht werden könnten, jedoch besser gesondert betrachtet werden. Es sind dies Verbindungen, in welchen Quecksilber an Stickstoff gebunden ist, so z. B. Quecksilbersuccinimid, Quecksilbercyanid, ferner Verbindungen, in welchen sich Quecksilber am Schwefel befindet usw.

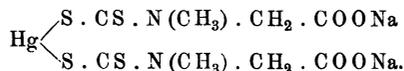
Beispiel: Quecksilberdithioglykolsaures Natrium:



Ferner die Verbindung:



Diese Thioderivate sind wahre komplexe Sulfide, widerstandsfähig gegen Ätznatron; ihr Quecksilber wird gefällt, wenn sie mit Natriumsulfid behandelt werden. Die Dithiocarbamate sind in organischen Solventien (Délepine), ihre Aminosäurenderivate, in Form von Natriumsalzen, in Wasser löslich (Fourneau):



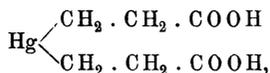
Darstellung und Eigenschaften einiger Quecksilberverbindungen.

In diesem Abschnitt soll weder eine Beschreibung aller bekannten Quecksilberverbindungen noch der gebräuchlichen Derivate gegeben werden; es sollen lediglich die interessantesten Merkmale der Chemie des Quecksilbers beleuchtet werden.

Wird metallisches Quecksilber mit einer Schicht von Methyljodid bedeckt und der Sonne ausgesetzt, so bildet sich allmählich an der Oberfläche zugleich mit ein wenig Quecksilberjodid eine kristallinische Schicht. Nach einigen Tagen ist das ganze Methyljodid und der größte Teil des Quecksilbers verschwunden, und es bleibt ein Kristallbrei zurück, welcher in Äther fast vollständig löslich ist; nach langsamem Verdunsten der ätherischen Lösung an der Luft scheiden sich prachtvoll ausgebildete Kristalle des Methylquecksilberjodids, $\text{CH}_3 \cdot \text{Hg} \cdot \text{J}$, aus.

Diese interessante Reaktion findet nicht allgemein statt, obgleich sie auch mit Allyljodid eintritt. Bei Alkyljodiden geht die Reaktion in der Regel weiter, wobei das Quecksilber mit Jod aus zwei Molekülen des Jodalkyls zusammentritt. Um zu den höheren Homologen des Methylquecksilberjodids zu gelangen, geht man von Quecksilberdialkylen aus, welche durch Einwirkung von Alkyljodiden in alkoholischer Lösung auf Natriumamalgam leicht erhalten werden können.

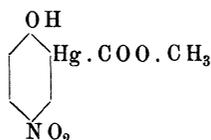
Die Quecksilberalkylverbindungen werden für sehr giftig gehalten, was jedoch nur für die wenigen bisher untersuchten Vertreter der Reihe zutrifft. Aus der jüngst erschienenen Arbeit von Schaeffer über die von Tiffeneau dargestellten Verbindungen¹⁾ scheint indessen hervorzugehen, daß die höheren Homologen des Quecksilberdimethyls wenig giftig sind. In diesem Zusammenhang mag Quecksilberdipropionsäure,



¹⁾ *Bulletin des Sciences Pharmacologiques* 28, 65—69, 1924.

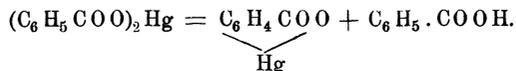
erwähnt werden. Das Natriumsalz dieser Verbindung ist in Wasser löslich und ganz ungiftig; eine Zeitlang wurden große Hoffnungen darauf gesetzt (E. Fischer). Es ist nicht unwahrscheinlich, daß das Quecksilber seine giftigen Eigenschaften teilweise oder vollständig wiedererlangen würde, falls man das Molekül durch Einführung von OH- oder NH₂-Gruppen lockerte.

Die Einführung von Quecksilber geht vor allem in der aromatischen Reihe mit Leichtigkeit vor sich; es läßt sich ebenso leicht in den Kern einführen wie eine Nitrogruppe. So genügt Erhitzen irgend einer aromatischen Verbindung in verdünnter essigsaurer Lösung mit Mercuriacetat, um ein Derivat mit einem oder sogar zwei Quecksilberkomplexen, — Hg.COO.CH₃, zu erhalten. In substituierten Kernen vollzieht sich, falls die o- und p-Stellungen nicht besetzt sind, die Bindung des Quecksilbers besonders leicht. Phenol und Anilin ergeben ein Gemisch von ortho-, para- und disubstituierten Quecksilberderivaten. p-Nitrophenol reagiert gewöhnlich sofort und ergibt fast ausschließlich das Monoquecksilberderivat



während o-Nitrophenol ein Gemisch von mono- und disubstituierten Derivaten liefert.

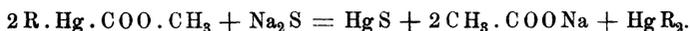
Werden Quecksilbersalze aromatischer Säuren auf eine gewisse, für jedes Salz verschiedene Temperatur (100 bis 160°) erhitzt, so erleiden sie eine Umlagerung, wobei das Quecksilber an den Ring wandert; diese Reaktion findet bei allen Säuren statt. So z. B. liefert Mercuribenzoat, das man auf 120° erhitzt hat,



Die Reaktion ist beendet, wenn beim Versetzen einer kleinen Menge des erhitzten Salzes mit Natronlauge keine orangefarbene Fällung mehr entsteht.

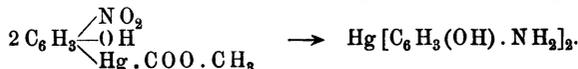
Diese Quecksilbermonoarylverbindungen geben leicht Diaryl-derivate, und zwar:

1. Durch Behandeln mit Natriumsulfid

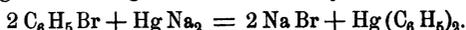


Bei dieser Reaktion wird als Zwischenprodukt das Sulfid R.Hg.S.Hg.R gebildet.

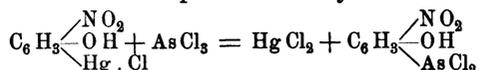
2. Durch Erhitzen mit einer Lösung von Natriumhydrosulfit oder Zinnchlorür; etwa anwesende Nitrogruppen werden gleichzeitig reduziert. Als Beispiel für diese Reaktion, welche noch später erwähnt werden wird, kann folgende Umsetzung dienen:



Eine dritte Methode zur Darstellung von Diarylderivaten besteht in der Behandlung der Arylbromide, z. B. Brombenzol, mit Natriumamalgam in Gegenwart von Äthylacetat:

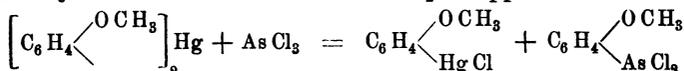


Viele Monoarylsilberderivate ergeben bei Behandlung mit Arsenrichlorid das entsprechende Arylarsinchlorid (Roeder):

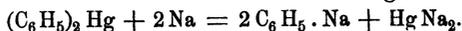


Bei Einwirkung von Jod tritt dasselbe an Stelle des Quecksilbers; manchmal wird gleichzeitig ein weiteres Jodatome angelagert. So gibt z. B. 3-Nitro-4-phenoxymercuriacetat das Dijodnitrophenol.

Durch Erhitzen mit Arsenrichlorid wird in den Quecksilberdiarylen — und darin besteht das Interessante dieser Verbindungen — das Quecksilber durch die — As.Cl₂-Gruppe ersetzt:



Beim Behandeln mit Natrium wird das Hg durch Na ersetzt¹⁾:

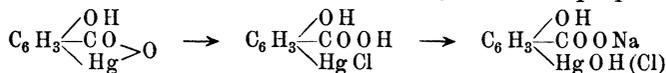


Chemotherapie des Quecksilbers. Alle bisher unternommenen Versuche, um das Verhältnis von C:T im günstigen Sinne zu verändern, können, wie wir gesehen haben, als gescheitert betrachtet werden. Was die erste Gruppe der Quecksilberverbindungen anbelangt, so ist ein Variieren unmöglich. Durch Veränderung der sauren Komponente können, soweit eine praktische Anwendung in Frage kommt, einige Vorteile erzielt werden; die Heilwirkung bleibt jedoch die gleiche. Die Giftigkeit bleibt immer proportional der Menge des injizierten Quecksilbers.

In der zweiten Gruppe begegnet man den meist gebräuchlichen organischen Heilmitteln des Quecksilbers. Nicht, weil ihre Wirksamkeit eine stärkere wäre, sondern weil ihre Benutzung eine bequemere ist. Ihre Injektion ist im allgemeinen weniger schmerzhaft. Ein typisches Beispiel hierfür ist das Quecksilbersalicylat, oder vielmehr das zu Unrecht so genannte Produkt. Diese Verbindung ist eigentlich kein echtes Salz, das Quecksilber ist darin

¹⁾ Acree, Amer. Chem. Journ. 29, 588.

durch eine seiner Valenzen direkt an den Kern gebunden. In neutraler Lösung bildet es ein inneres Salz, Anhydro-o-oxymercurisalicylsäure, während es sich in Alkalien vermöge seiner Carboxylgruppe löst. Man kann es auch durch Bildung von Doppelsalzen löslicher machen, z. B. durch Chlornatrium, Natriummethylarsinat (*Enesol*) oder oxyaminoisobuttersaures Natrium (*Asurool*). Welche Kombination es auch eingehen mag, seine therapeutische Wirksamkeit ist immer dem Gehalt an Quecksilber proportional:



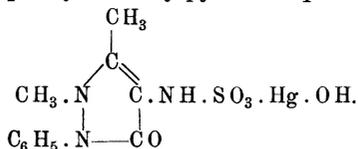
In der Nitrophenolreihe wurde als Antiseptikum zur Wundbehandlung, hauptsächlich aber zur Herstellung antiseptischer Seifen, das Nitrophenoxymercurihydroxyd empfohlen. Es ist in Natronlauge löslich und besitzt ausgeprägte bakterizide Eigenschaften.

Hermophenyl, das Natrium-Quecksilbersalz der Phenoldisulfosäure, ist ein weißes, in Wasser lösliches Pulver.

Afridol, welches gleichfalls zur Herstellung antiseptischer Seifen verwendet wird, ist das Natriumsalz der Oxyquecksilber-o-toluylsäure,



Außer den oben erwähnten ist eine große Anzahl von organischen Quecksilberverbindungen patentiert worden: Mercuriphenoxyessigsäure, Mercuridisalicylsäure, Mercuriaminosulfonat, $\text{Hg}:\text{N} \cdot \text{SO}_3 \text{K}$; Sulfaminophenyl dimethylpyrazolonquecksilber (Kolle und Scheitlin):



Diese Verbindung war der Gegenstand einer Untersuchung von Kolle, nach welchem sie allen anderen Quecksilberderivaten überlegen sein sollte, man hat jedoch nichts mehr darüber gehört. Ähnlich verhält es sich mit den meisten anderen Verbindungen¹⁾.

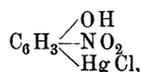
Eine charakteristische Eigenschaft aller Verbindungen der ersten beiden Gruppen besteht darin, daß sich das Quecksilber nach der Injektion in immer denselben Körperteilen festsetzt und auch immer dieselben Störungen verursacht, nämlich Nephritis, Diarrhöe usw. Ferner — dies sei besonders betont — spielt es keine Rolle, welche Substanz als Löslichkeit erhöhendes Mittel für das Quecksilber dient (Chlornatrium, Methylarsinat usw.), denn 10 mg Quecksilber bleiben in dem einen oder dem anderen Falle genau so giftig. Der Spezialist

¹⁾ Einige Quecksilberverbindungen sind neuerdings als starke Diuretika empfohlen worden (*Novasurool*, *Salyrgan*).

und der Hersteller pharmazeutischer Präparate spielen in solchen Fällen manchmal mit Worten. Es ist klar, daß eine Verbindung, in welcher auf 2 Mol Methylarsinat 1 Mol Quecksilbersalicylat kommt, weniger giftig sein wird bei gleichem Gewicht als diejenige, welche nur 1 Mol Methylarsinat enthält, und daß man, um dieselben therapeutischen Wirkungen zu erzielen, von der ersteren eine verhältnismäßig größere Menge einspritzen muß. Tatsächlich ist wenig Hoffnung vorhanden, daß in dieser Gruppe, ähnlich wie wir es bei den Arsenverbindungen gesehen haben, schon geringe Veränderungen im Molekül genügen werden, um eine beträchtliche Veränderung der Giftigkeit und der Heilwirkung hervorzurufen.

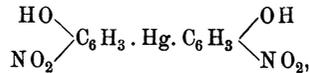
Ganz anders verhält es sich mit der Gruppe der Dialkyl- und Diarylquecksilberderivate; hier sind einige Erfolge zu erzielen. Quecksilberdiphenyl z. B. führt erst nach längerer Einverleibung zu Intoxikationen: man kann davon eine Dosis von 0,5 g einem Kaninchen verabreichen, ohne ein anderes Resultat zu erzielen, als daß das Tier fett wird. Gegen Syphilis ist diese Verbindung völlig wirkungslos. Von Schrauth und Schoeller¹⁾, welche viel über diese Verbindungen gearbeitet haben, sind gemeinsam mit Blumenthal einige interessante Beobachtungen, speziell über die Verteilung des Quecksilbers im Organismus gemacht worden. Insbesondere wurde die Ausscheidung des Quecksilbers von diesen Forschern untersucht und zum ersten Male nachgewiesen, daß das so gebundene Quecksilber sich in anderen Organen sammelte wie in gewöhnlichen Fällen. Dies ergibt mit Sicherheit, daß der organische Quecksilberkomplex im Organismus nicht zerstört wird, sondern daß das Quecksilber mit dem Rest des Moleküls mitwandert. Es ist klar, daß zwischen den Quecksilberverbindungen, deren Quecksilber im Organismus sofort abgespalten wird, und denjenigen, in denen es keine Spaltungen erleidet, verschiedene Stufen vorkommen müssen. Diese aufzufinden, sollte das Ziel der Chemiker sein.

Kürzlich ist eine wichtige Tatsache von Fourneau und Vila entdeckt worden: Verringert man die Beständigkeit des Moleküls, so erhöht sich seine Giftigkeit, selbst wenn das Quecksilber an zwei Arylradikale gebunden ist. Dies ist die erste Feststellung einer bemerkenswerten Veränderung der Giftigkeit unter Derivaten einer und derselben Gruppe. Als Beispiel mögen die Quecksilberderivate des p-Nitrophenols dienen. Die Verbindung,



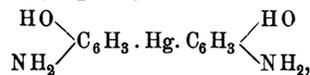
¹⁾ Siehe insbesondere über Quecksilberphenolate, ZS. f. Hyg. 66 (1910); 82 (1918).

ist sehr giftig, fast ebenso giftig wie das Sublimat, zumindest bei gleichem Gehalt an Quecksilber. Bei Umwandlung in die Diarylverbindung erhält man, wenn die Nitrogruppe unverändert bleibt, das Quecksilberdinitrodioxydiphenyl. Dieser Körper,



ist, abgesehen von seinen Nitrogruppen, nicht giftig. Er ist sehr beständig und wird von dem Organismus unverändert ausgeschieden, ohne eine Quecksilbervergiftung herbeizuführen (Blumenthal). Auf die experimentelle Syphilis der Kaninchen ist er ohne Wirkung.

Werden jedoch die Nitrogruppen reduziert, so erhält man Quecksilberdiaminodioxydiphenyl, und dieses Produkt,



ist wie alle Aminophenole überaus veränderlich: seine alkalischen Lösungen schwärzen sich sofort; säuert man sie darauf an, so fällt kein weißes Quecksilberdiaminodioxydiphenyl, sondern ein schwarzes amorphes Pulver aus. Dieses Diaminoderivat ist sehr giftig, obgleich sich sein Quecksilber weder durch Ätznatron noch durch Hydrosulfit abspalten läßt. Indessen hat das Molekül seine Beständigkeit gegenüber der lebenden Zelle verloren. Es ist wahrscheinlich, daß dasselbe rasch im Organismus verbrannt wird und daß dann das in Freiheit gesetzte Quecksilber charakteristische giftige Eigenschaften entfalten kann.

Werden die Aminogruppen acetyliert, so erhält man ein Diacetylderivat, welches viel beständiger und gleichzeitig weniger giftig ist als die Ausgangsverbindung, jedoch giftiger als die Dinitroverbindung, von der wir zunächst ausgegangen sind. Das Diacetylderivat hat eine ausgesprochene Wirkung auf die Spirochäten, und es gelang so zum ersten Male in der Chemotherapie des Quecksilbers damit die syphilitischen Schanker des Kaninchens zu heilen, ohne die giftige Dosis erreicht zu haben [Launoy und Levaditi]¹⁾. Für den Menschen erwies sich dieses Produkt als unanwendbar. Vor allem war es notwendig, dasselbe wie Salvarsan und Neosalvarsan in die Venen zu injizieren, und da eine oder zwei Injektionen von fast giftigen Dosen nicht ausreichten, um ebenso rasch wie die Arsenverbindungen die primären Anzeichen der Syphilis zum Verschwinden zu bringen, so war die Benutzung von keinem Vorteil. Nichtsdestoweniger ist dies der erste Versuch auf einem gänzlich neuen Gebiet.

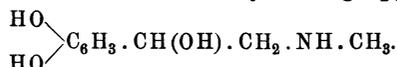
¹⁾ Siehe auch Compt. rend. 153, 1520.

Zehnte Vorlesung.

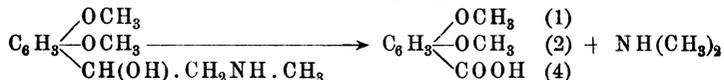
Adrenalin.

Es ist bereits seit dem Altertum bekannt, daß im tierischen Körper Drüsen vorhanden sind, welche bestimmte Gift- oder Heilwirkungen besitzen. Man hat sich viel mit der chemischen Zusammensetzung der wirksamen Bestandteile dieser Drüsen befaßt, jedoch konnte bis auf den heutigen Tag¹⁾ in reinem Zustand nur das wirksame Prinzip der Nebennieren erhalten werden²⁾; es wurde im Jahre 1901 von Takamine isoliert und von ihm **Adrenalin** genannt.

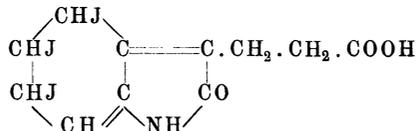
Chemische Zusammensetzung. Adrenalin ist ein Derivat des Brenzcatechins und enthält eine Seitenkette mit einer sekundären alkoholischen und einer Methylaminogruppe:



Seine Zusammensetzung ist durch Oxydation seines Dimethyläthers teilweise aufgeklärt worden. Wird bei diesem Oxydationsprozeß der Benzolkern durch Methylieren der phenolischen Hydroxylgruppen geschützt, so gibt das so erhaltene Produkt beim Oxydieren u. a. Veratrumsäure und Dimethylamin (oder Trimethylamin, wenn gleichzeitig die Aminogruppe methyliert wurde).



¹⁾ Kendall gelang es kürzlich, den wirksamen Bestandteil der Thyreoidea (Schilddrüse) durch Verarbeitung von etwa 3000 kg Drüsen zu isolieren. Es ist ein Derivat des Cyklohexens von der Formel:



Kendall nannte es „Thyroxin“, s. Journ. of biol. chem. **39**, 125, 1919; Kendall und A. E. Osterberg, ebenda **40**, 265, 1919. Diskussion der Kendall'schen Formel, s. Guggenheim, Die biogenen Amine, 2. Aufl., S. 349 ff.

²⁾ Über S. Fränkels „Sphymogenin“, s. Wien. klin. Woch. 1895.

Die Carboxylgruppe kennzeichnet somit die Lage der aliphatischen Seitenkette, an deren Stelle sie getreten ist. Wird Adrenalin einer Alkalischmelze unterworfen, so erhält man Brenzcatechin, Protocatechusäure und Methylamin. Nach diesen Ergebnissen ist der Zweifel an der Stellung der alkoholischen Hydroxylgruppe des Adrenalins noch nicht behoben, jedoch erhält man durch Oxydation seines Tribenzosulfoderivats ein Keton, das nicht mehr optisch aktiv ist, jedoch dieselbe Anzahl Kohlenstoffatome wie der Ausgangsalkohol enthält und überdies beim Hydrolysieren Adrenalon liefert, das andererseits auch synthetisch erhalten werden konnte.

Die chemische Zusammensetzung des Adrenalins ist, wie wir später sehen werden, durch eine vollständige Synthese dieser Verbindung bestätigt worden.

Eigenschaften. Infolge seiner basischen Eigenschaften bildet Adrenalin mit Säuren Salze, welche im allgemeinen schwer kristallisieren. (Im Handel befindet sich gewöhnlich das salzsaure Salz.) Da Adrenalin zugleich ein Dioxybenzol ist, löst es sich auch in Natronlauge.

Das Kohlenstoffatom, an welches das alkoholische Hydroxyl gebunden ist, ist asymmetrisch; dadurch wird die Aktivität des Adrenalins gegenüber polarisiertem Licht verursacht. Das natürliche Adrenalin ist linksdrehend; sein spezifisches Drehungsvermögen ist $-53,3^{\circ}$ [Bertrand]¹⁾. Die rechtsdrehende Modifikation wirkt etwa 12- bis 15mal schwächer auf den Blutdruck als ihr optischer Antipode; verabfolgt man d-Adrenalin in einer höheren Dosis, so bewirkt es sogar eine Erniedrigung der Wirksamkeit bei der nachfolgenden Einspritzung der linksdrehenden Modifikation. Das bei der Synthese erhaltene racemische Adrenalin, das nur zur Hälfte aus der linksdrehenden Form besteht, hat somit etwa nur die halbe Wirksamkeit des natürlichen Adrenalins.

Adrenalin gibt mehrere charakteristische Farbreaktionen, welche auf die Anwesenheit von zwei phenolischen Hydroxylgruppen in Orthostellung zueinander zurückzuführen sind. Durch Eisenchlorid in verdünnter, neutraler oder schwach saurer Lösung erhält man eine Grünfärbung mit einem Stich ins Violette, welche durch Zusatz von Alkali rot wird. Wird eine Adrenalinlösung der Luft ausgesetzt, so färbt sie sich braun. Diese Oxydation wird durch gewisse Oxydasen stark beschleunigt, und zwar durch solche, welche aus dem Tintenbeutel des Tintenfisches und aus einigen Pilzarten gewonnen werden; diese Oxydasen erzeugen rasch schwarze

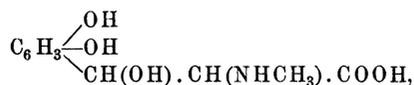
¹⁾ Nach Pauly (Ber. 36, 2944, 1903) ist für Adrenalin $[\alpha]_D^{20} = -50,4^{\circ}$.

Pigmente von der Art der natürlichen Melanine. Es könnte sein, daß die Oxydation des Adrenalins im Tierkörper auf ähnliche Weise vor sich geht.

Schon im Jahre 1856 beobachtete Vulpian, daß die Nebennieren eine Substanz enthalten, welche sich durch Eisenchlorid grün und durch Jod rosarot färbt. Seither wurden mehrere Oxydationsmittel gefunden, mit welchen Adrenalin charakteristische Farbreaktionen gibt. Die bekanntesten sind Jodsäure und die Persulfate. Mit Jodsäure erhält man in Gegenwart von Sulfanilsäure eine wahrnehmbare Rosafärbung noch in einer Verdünnung von 1:5 000 000, desgleichen mit einer 0,1 proz. Lösung von Natriumpersulfat bei schwachem Erhitzen¹⁾. Mit Natriumwolframat in phosphorsaurer Lösung (Folins Reagens) kann Adrenalin noch in einer Verdünnung von 1:1 000 000 und sogar bis zu 3 000 000 nachgewiesen werden²⁾. Dieses Reagens wird folgendermaßen hergestellt: Man löst 100 g Natriumwolframat in 750 ccm Wasser, fügt 80 ccm einer 85 proz. Phosphorsäure hinzu, erhitzt die Mischung zum Sieden und verdünnt sie sodann auf einen Liter. Mit diesem Reagens kann noch $\frac{1}{400}$ mg Adrenalin nachgewiesen werden.

Mittels kolorimetrischer Methoden, welche auf diesen Reaktionen basieren, konnte der Gehalt an Adrenalin in den Nebennieren verschiedener Tiere festgestellt werden. Man fand so 0,125 g pro Kilogramm Nebennieren bei der Katze, 0,3 g beim Schaf und 0,247 g beim Walfisch.

Die Herkunft des Adrenalins ist unbekannt. Man nimmt an, daß es aus einer Aminosäure, dem Dioxyphenylmethylserin,



durch Decarboxylierung entsteht.

Diese Annahme gewinnt durch die Untersuchungen von Guggenheim an Wahrscheinlichkeit.

Synthese des Adrenalins. Die Synthese des Adrenalins ist auf verschiedene Weise versucht worden, einerseits um seine Zusammensetzung zu ergründen, andererseits um so einen indu-

¹⁾ Nach Russmann, Klin. Wochenschr. 1, 654 (1922), soll durch eine Kombination der Sulfanilsäure-Jodsäureprobe mit der Sublimatprobe die Empfindlichkeit dieser Reaktion auf 1:50 Millionen gesteigert werden.

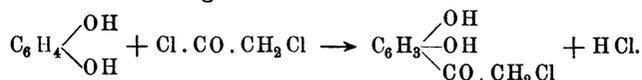
Anm. d. Übers.

²⁾ Der Nachweis beruht auf der Reduktion der Phosphorwolframsäure zu intensiv blauen niederen Oxydationsstufen. Es ist zu beachten, daß auch andere Polyphenole diese Reaktion geben.

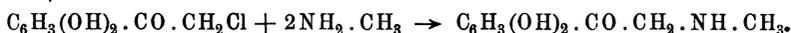
Anm. d. Übers.

striellen Ersatz für das natürliche Adrenalin, dessen Herstellung sehr kostspielig ist, zu finden.

Die klassische Methode, welche bis auf den heutigen Tag die besten Resultate zu geben scheint und wahrscheinlich die einzig praktisch anwendbare ist, wurde durch H. Stolz¹⁾ angegeben und ist durch die Farbwerke Meister Lucius & Brüning im Jahre 1904 patentiert worden. Man geht dabei vom Brenzcatechin aus, das mit Chloracetylchlorid kondensiert wird. Dieses letztere wird entweder als solches angewandt — in diesem Falle wird eine Spur Chlorzink als Katalysator zugegeben —, oder man mischt das Brenzcatechin mit Chloressigsäure und Phosphoroxchlorid. Beim Erhitzen dieser Mischung im Wasserbad reagiert das Chloracetylchlorid mit Brenzcatechin unter Abspaltung eines Moleküls Salzsäure und Bildung von Chloracetobrenzcatechin wie folgt:



Zur alkoholischen Suspension von Chloracetobrenzcatechin wird nun eine konzentrierte, kalte, wäßrige Lösung von Methylamin zugesetzt. Zunächst geht alles wegen des sauren Charakters der phenolischen Hydroxylgruppen des Brenzcatechins in Lösung, dann scheidet sich das in Wasser schwer lösliche Methylaminoacetobrenzcatechin aus; man sammelt es und wäscht mit Alkohol und Äther:



Das so erhaltene Methylaminoacetobrenzcatechin wird dann entweder mit Aluminiumamalgam oder elektrolytisch reduziert. Durch diese Reduktion wird die Ketogruppe in einen sekundären Alkohol umgewandelt, wodurch racemisches Adrenalin entsteht:



Diese Reduktion ist praktisch schwierig durchzuführen infolge der Leichtigkeit, mit der die Aminoketone ihre Aminogruppe verlieren.

Die beiden optischen Isomeren werden mittels einer optisch aktiven Säure, wie z. B. Weinsäure, voneinander getrennt. Durch Behandlung der Mischung der Tartrate des Adrenalins mit Methylalkohol erhält man das d-Tartrat des d-Adrenalins in Lösung, während das weniger lösliche d-Tartrat des l-Adrenalins zurückbleibt²⁾. Durch Umwandlung dieses letzteren in das salzsaure Salz erhält man das synthetische Adrenalin des Handels.

Bei Anwendung des oben beschriebenen Prozesses würde indessen die Hälfte des wertvollen Produktes verlorengehen

¹⁾ Ber. 37, 4149, 1905; s. a. Dakin, Journ. of Phys. 32, 34, 1905.

²⁾ Siehe Flächen, ZS. physiol. Chem. 58, 189, 1908/09.

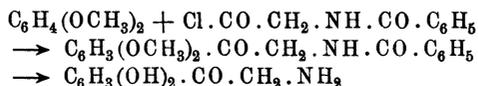
(d-Adrenalin). Um alles zu verwerten, erhitzt man das als Nebenprodukt erhaltene d-Adrenalin mit Salzsäure, wodurch eine Racemisierung erfolgt. Ausgehend von dem racemischen Produkt kann von neuem eine Trennung der beiden Antipoden herbeigeführt werden. Man wiederholt diese Operation mit der rechtsdrehenden Modifikation, bis die gesamte Base in der linksdrehenden Form erhalten wird, welche allein von therapeutischer Bedeutung ist.

Außer dieser Methode wurden mehrere andere versucht, und zwar:

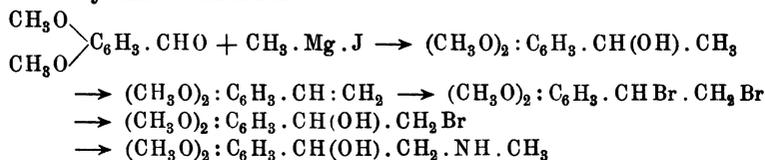
1. Methylierung von *Dioxyphenyläthanolamin*¹⁾. Diese Base erhält man bei der Reduktion des Aminoacetobrenzcatechins, $C_6H_3(OH)_2 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot NH_2$, welches seinerseits folgendermaßen dargestellt werden kann:

a) durch Kondensation des Chloracetobrenzcatechins mit Ammoniak oder besser mit Hexamethylentetramin,

b) durch Hydrolyse des Kondensationsproduktes von Hippurylchlorid und Veratrol mit Salzsäure:



2. Barger unternahm mehrere Versuche zur Gewinnung von Adrenalin aus Piperonal und Methylvanillin (Veratrylaldehyd), erzielte damit jedoch keine guten Resultate. Durch Einwirkung von Magnesiummethyljodid auf diese Aldehyde erhält man sekundäre Alkohole. Letztere geben durch Dehydratation die entsprechenden Äthylenverbindungen, welche sich mit Brom vereinigen unter Bildung von Dibromiden. Die Dibromide verwandeln sich unter Einwirkung von Wasser in Bromhydrine, die man dann mit Methylamin behandelt:



Bis zu diesem Stadium ist der Reaktionsverlauf nicht unbefriedigend. Die Schwierigkeit beginnt erst in der letzten Phase, nämlich bei der Umwandlung des Äthers in das entsprechende Phenol. Die Eliminierung der beiden Methylgruppen wird immer von der Abspaltung der Aminogruppe begleitet. Böttger nahm an, daß im Falle von Piperonal diese Schwierigkeiten behoben werden könnten und versuchte, die Methylgruppe vor der Behandlung des Bromhydrins mit Methylamin zu entfernen. Er führte dies aus durch

¹⁾ Befindet sich unter der Bezeichnung *Arterenol* im Handel.

Einwirkung von Phosphorpentachlorid, dann von Wasser auf das Zwischenprodukt, jedoch gab das erhaltene Produkt, welches Dioxyphenyläthylenbromhydrin sein sollte, mit Methylamin einen nicht kristallisierbaren Körper, und Böttger gelang nicht der endgültige Nachweis, daß Adrenalin vorhanden war. Nach Mannich, der sich später mit diesen Reaktionen beschäftigte, ist es zweifelhaft, ob das Methylamin an die Stelle des Broms tritt, da dabei ein Äther entsteht, welcher theoretisch die beiden isomeren Aminoalkohole liefern kann. Ausgehend z. B. von Dimethoxyphenylchloräthanol, $(\text{CH}_3\text{O})_2 : \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$, kann man die beiden isomeren Basen, das Dimethyladrenalin:

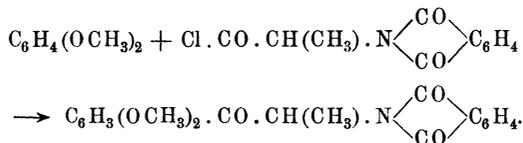


und das Dimethylisoadrenalin:

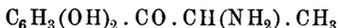


erhalten. Diese beiden Basen unterscheiden sich durch ihr Verhalten gegenüber Jodwasserstoffsäure. Während die erste die Methylamingruppe abspaltet und (bedauerlicherweise) kein Adrenalin liefert, gibt die zweite im Gegensatz dazu mit fast quantitativer Ausbeute die entmethylierte Base, welche dem Adrenalin entspricht: das Isoadrenalin, das keine einzige der physiologischen Eigenschaften seines Isomeren aufweist.

Es wurden auch Homologe des Adrenalins und adrenalinähnliche Körper dargestellt; so z. B. das *Arterenol*, ein Adrenalin, in dem die Methylgruppe fehlt (Bayer), ferner das Dioxyphenylpropanolamin oder Homoarterenol, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{NH}_2$, welches gleichzeitig dem Adrenalin und dem Ephedrin ähnlich ist; man erhält es durch Reduktion des entsprechenden Ketons mittels Wasserstoff in Gegenwart von Platin oder Palladium. Das Keton wird nach einer interessanten Methode dargestellt, welche die Einführung einer Aminosäuregruppe in ein Molekül gestattet. In diesem speziellen Falle handelt es sich um die Kondensation des Phthalimidopropionylchlorids mit Veratrol:



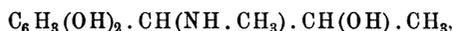
Das Produkt wird einer Hydrolyse unterworfen und die Methylgruppe abgespalten, wobei die Verbindung:



entsteht, welche sodann reduziert wird.

Die so erhaltene Base konnte in zwei optisch aktive Komponenten zerlegt werden; wiederum ist es die linksdrehende Modifikation, welche durch ihre physiologische Wirksamkeit der rechtsdrehenden überlegen ist (Tiffeneau); tatsächlich ist der Unterschied hier ein noch größerer als zwischen den beiden Adrenalinformen, da das linksdrehende Dioxyphenylpropanolamin mindestens dreißigmal so stark wirksam ist wie sein rechtsdrehendes Isomeres. Diese Körper scheinen im übrigen weniger giftig zu sein als Adrenalin.

Bei den Versuchen, die Mannich zur Darstellung einer ähnlichen Verbindung unternommen hatte, gelang es ihm nur, das entsprechende α -Aminoisomere,



darzustellen. Kobert, der es einer Prüfung unterzog, zeigte, daß es keine charakteristischen Eigenschaften des Adrenalins besitzt.

Im Handel befinden sich noch verschiedene Produkte, welche mit Adrenalin nah verwandt sind, nämlich *Homorenon* oder Äthylaminoacetobrenzcatechin, ω -Äthylamino-3,4-dioxyacetophenon, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$; *Epinin*, Dioxyphenyläthylmethylamin, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$; *Arterenol*, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$, u. a. m. Die beiden ersten Körper sind physiologisch schwächer wirksam als das racemische Adrenalin, im Gegensatz dazu ist der dritte Körper fast ebenso wirksam wie Adrenalin selbst. Epinin erhält man durch Reduktion des Oxims des Homoveratrylaldehyds und Entmethylierung des erhaltenen Produkts. Homoveratrylaldehyd wird erhalten durch Einwirkung von Ozon auf Eugenolmethyläther.

Außer durch synthetische Methoden wird ein Teil des Adrenalins auch durch die Extraktion von Nebennieren gewonnen. Diese Extraktion ist schwierig infolge leichter Oxydierbarkeit des Adrenalins. Am besten verfährt man nach der Methode von Bertrand¹⁾. Im Prinzip besteht sie in der Extraktion der Pferdenebennieren mit oxalsäurehaltigem Alkohol. Die Albumine bleiben dabei ungelöst, während die Base in Form eines Oxalats in Lösung geht. Den Rückstand, der nach dem Abdunsten des Alkohols zurückbleibt, versetzt man mit Petroläther, welcher die Lipide und Fette auflöst. Man zieht ihn dann mit Wasser aus und fällt aus der wäßrigen Lösung die Oxalsäure mit einer genau berechneten Menge von Bleiacetat. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und das Adrenalin mit Ammoniak ausgefällt. In dieser Weise erhielt Bertrand 1,25 g Adrenalin aus einem Kilo Pferdenebennieren.

¹⁾ Ann. de l'Inst. Pasteur 18, 672, 1904.

Physiologische Wirksamkeit des Adrenalins. Die physiologische Funktion des Adrenalins ist noch nicht geklärt. Nachdem dieselbe eine Zeitlang für sehr wichtig gehalten wurde, ist man jetzt, hauptsächlich auf Grund der Untersuchungen von Steward in Amerika und von Gley und seinen Schülern in Frankreich, geneigt, es als Abfallprodukt zu betrachten.

Das ins Blut injizierte Adrenalin wirkt auf die Nervenendigungen des Sympathikus, und aus diesem Grunde glaubte man, daß es als Hauptregulator der von diesem System abhängenden Funktionen anzusprechen ist, und daß es infolgedessen eine physiologische Adrenalinaemie gibt, ohne welche ein normales Funkzionieren der Organe unmöglich ist.

Cannon und de la Paz¹⁾ entwickelten auf Grund ihrer Forschungen eine fesselnde Theorie, welche seinerzeit Aufsehen erregte. Danach wäre mit starker Aufregung eine vermehrte Sekretion von Adrenalin verbunden, wodurch eine Hyperadrenalinaemie entsteht, welche alle Begleiterscheinungen dieser Aufregungen verursachen soll (Erbleichen, Sträuben der Haare, Glykämie, Erschlaffung der Sphincteren usw.).

In der Tat treten diese Erscheinungen auf, wenn Adrenalin in das Blut eingespritzt wird, jedoch verhindert die Entfernung der Nebennieren und der Ligatur der Venen, welche zu den Nebennieren führen, diese Erscheinungen nicht; andererseits ist, um sie hervorzurufen, eine viel größere Quantität von Adrenalin notwendig als diejenige, welche sich im Blut, sogar im Falle eines Maximums befindet; schließlich findet man Adrenalin weder im Blut der *Vena cava* unterhalb der sub-hepatischen Venen noch im Herzblut, so daß nicht ersichtlich ist, wie das letztere durch Adrenalin beeinflußt werden könnte. Nichtsdestoweniger wäre es verfrüht, anzunehmen, daß das Adrenalin ein gänzlich nutzloses Produkt ist, denn wir wissen weder etwas über den Einfluß, den eine Drüse auf eine andere ausübt, noch etwas von der indirekten Wirkung der Hormone, noch von der Wirkung der Organe mit innerer Sekretion auf den Chemismus der Zellen überhaupt. Die Tatsache, daß ein Gift wie Adrenalin nach dem Durchgang durch die Leber aus dem Blute verschwindet, bedeutet noch nicht, daß seine Rolle erledigt ist, da es in eine Substanz umgewandelt sein kann, deren chemische Zusammensetzung und physiologische Eigenschaften unbekannt sind.

Ohne uns auf diesem etwas unsicheren Boden länger aufzuhalten, wollen wir uns nun den pharmakologischen Eigenschaften

¹⁾ Amer. Journ. of physiol. **32** (1913).

zuwenden, welche in verschiedenem Grade für die ganze Gruppe von Basen charakteristisch sind, die wie Adrenalin Derivate des Phenyl-äthylamins oder, allgemeiner, der β -substituierten Äthylamine sind.

Die charakteristische Wirkung des Adrenalins besteht in der Erregung der Nervenendigungen des sympathischen Systems. Sein therapeutischer Wert und vielleicht auch seine physiologische Rolle hängen eng mit den Funktionen, deren Regelung von diesen Nerven ausgeht, zusammen. Die Erregung des Sympathikus ruft eine Verengung der Blutgefäße hervor; dasselbe Resultat erhält man mit Adrenalin. Diese Base verursacht ein Zusammenziehen der Wände aller Arterien, ausgenommen die Coronararterie, welche das Blut den Herzmuskeln zuführt, und vielleicht auch der Lungenarterien. Seine Wirkung ist besonders deutlich auf die Capillargefäße: bringt man etwas Adrenalin auf die Haut, so bleibt es ohne Wirkung; wird jedoch dieselbe Lösung auf eine Schleimhaut gebracht, so entfärbt sich diese rasch infolge einer Anämie, welche durch die Verengung der Capillargefäße zustande kommt. Der therapeutischen Anwendung von Adrenalin liegt diese vasomotorische Wirkung zugrunde; man benutzt es, um gewisse Hämorrhagien, wie z. B. diejenigen des Auges, durch direktes Auftragen dieser Substanz zu stillen, und es wird viel verwandt in Verbindung mit gewissen Lokalanästhetika. Werden letztere ohne Adrenalin injiziert, so verbreiten sie sich infolge ihrer großen Diffundierbarkeit rasch in den Geweben; spritzt man hingegen das Anästhetikum zusammen mit Adrenalin ein, so ist die Blutversorgung der Gewebepartie aufgehoben, das Anästhetikum kann also entsprechend länger an der betreffenden Stelle verweilen und um so nachhaltiger wirken.

Auf die Wände des Verdauungskanals übt das Adrenalin eine derartige vaso-konstriktorische Wirkung aus, daß nichts oder fast nichts von dem, was durch den Mund eingenommen worden ist, die Magen- oder Darmwand passiert. Diese Wirkung ist so ausgesprochen, daß man vorgeschlagen hat, zur Vorbeugung von Vergiftungen Adrenalin einzugeben.

Adrenalin verursacht eine starke Druckerhöhung im arteriellen System, welche auf eine Gefäßkontraktion, zum Teil aber auch auf eine Erhöhung der Intensität der Herzkontraktionen zurückzuführen ist; diese erfolgen durch die Erregung der Nervenendigungen des Sympathikus im Herzmuskel. Adrenalin ist ein starkes Analeptikum und wird bei verschiedenen Infektionskrankheiten (Influenza, Typhus) entweder wegen seiner Wirkung auf das Herz oder seiner antitoxischen Eigenschaften verordnet. Man verwendet es vor allem in schweren Fällen der Herzsynkopen.

Geträufelt in das Auge (auch ein überlebendes) eines Frosches, wirkt Adrenalin pupillenerweiternd. Diese Wirkung wird dadurch verursacht, daß durch den Sympathikus diejenigen Muskeln erregt werden, welche die Iris dilatieren. Diese Erweiterung darf nicht mit derjenigen verwechselt werden, welche die Alkaloide der Solanaceengruppe verursachen. Auch durch das Atropin wird die Pupille erweitert, jedoch nicht infolge einer Erregung der sympathischen Nerven, sondern durch eine Lähmung des Oculomotorius, welcher auf den Irismuskel eine entgegengesetzte Wirkung ausübt wie der Sympathikus.

Adrenalin übt auf verschiedene innere Organe eine Wirkung aus: so hält es die Peristaltik des Darmes auf, dagegen erhöht es die Kontraktionen des Uterus, insbesondere bei gewissen Tierarten.

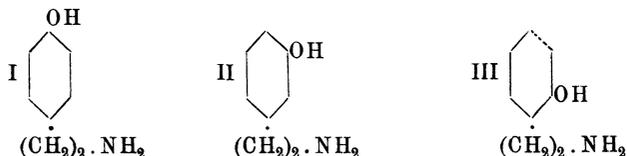
Die Erhöhung des Adrenalinpiegels im Blute hat eine Mobilisierung der Kohlenhydrate zur Folge, welche sich in der Leber befinden; die Konzentration der Glucose im Blute kann dabei so groß werden, daß sie die Nieren passiert, im Urin erscheint und so eine Adrenalinglykosurie hervorruft.

Die Gesamtheit der Wirkungen auf die verschiedenen Endigungen des sympathischen Nervensystems wurde von Barger und Dale die „sympathomimetische“ genannt. Welchem Teil seines Moleküls verdankt das Adrenalin die ihm eigene pharmakologische Wirksamkeit? Eine überaus wichtige Frage, die von Barger und Dale¹⁾ in vorbildlicher Weise studiert worden ist.

Beziehung zwischen chemischer Zusammensetzung des Adrenalins und seiner sympathomimetischen Wirkung. Adrenalin ist vor allem ein Amin. Alle Amine der Fettreihe üben eine gewisse Wirkung auf den Arterienblutdruck aus. Diese Wirkung steigt mit zunehmendem Molekulargewicht, wird aber nie sehr beträchtlich. Ziemlich ausgesprochen ist sie indessen bei dem normalen und iso-Amylamin und steigt bis zu C_7 im Molekül an. Wird ein aromatischer Kern in ein aliphatisches Amin eingeführt, so kann seine Wirkung in sehr ausgesprochener Weise erhöht werden. Soll jedoch die sympathomimetische Wirkung desamins eine beträchtliche sein, so ist es unbedingt notwendig, daß sich ein Kohlenstoffatom, und zwar nur ein einziges, zwischen demjenigen, an das die Aminogruppe gebunden ist, und dem Benzolkern befindet. So ist das Benzylamin, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, und das Phenylpropylamin, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, viel inaktiver als das β -Phenyläthylamin, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, in welchem das Kohlen-

¹⁾ Sympathomimetische Amine. Journ. physiol. 41 (1911).

stoffatom, an das die Aminogruppe gebunden ist, von dem Benzolkern nur durch ein Kohlenstoffatom getrennt ist. Die Einführung einer Hydroxylgruppe in p- oder m-Stellung in das Phenyläthylamin erhöht bedeutend die sympathomimetische Wirksamkeit, während der Eintritt einer Hydroxylgruppe in die o-Stellung eine entgegengesetzte Wirkung hat.



I und II zeigen starke Wirksamkeit; III ist fast unwirksam.

Wie wir später sehen werden, besitzt das p-Oxyphenyläthylamin, eine unter dem Namen Tyramin bekannte natürliche Base, dem Adrenalin ähnliche therapeutische Wirkung. Die Einführung einer zweiten Hydroxylgruppe steigert noch die Aktivität der Base, vorausgesetzt, daß sie sich in der o-Stellung zur ersten befindet. Dies wurde von Tiffeneau¹⁾ in seinen Untersuchungen über die niederen Homologen des Adrenalins bestätigt.

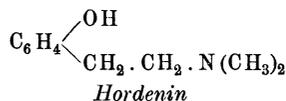
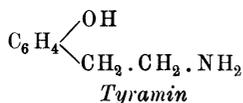
Dioxyphenyläthylamin oder *Epinin* besitzt bereits eine mit Arterenol vergleichbare, wenn auch weniger intensive (etwa $\frac{1}{7}$) physiologische Wirkung. Die alkoholische Hydroxylgruppe spielt also keine wesentliche Rolle in der physiologischen Wirkung aller Derivate des Adrenalins²⁾; ihre Hauptfunktion besteht im Hervorbringen der Asymmetrie des Moleküls, so daß zwei Isomere, die in ihrer Wirksamkeit sehr verschieden sind, entstehen können. Das Aminoacetobrenzcatechin (Adrenalon) und der entsprechende Alkohol, das Arterenol (racemische Form), sind fast gleich wirksam, die sympathomimetische Wirksamkeit der Keto- und der sekundären Alkoholgruppe ist somit die gleiche.

Im übrigen ist die alkoholische Hydroxylgruppe in adrenalin-ähnlichen Verbindungen, welche jedoch keine Phenolgruppen enthalten, ohne Wirkung; dementsprechend ist die sympathomimetische Wirksamkeit der unsubstituierten Amine und der sich von ihnen ableitenden Aminoalkohole die gleiche, so z. B. ist die Base, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$, gleich wirksam wie der Alkohol, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$.

¹⁾ Literatur s. Guggenheim, l. c.

²⁾ Nichtsdestoweniger besteht zwischen dem racemischen Dioxyphenyläthanolmethylamin (Adrenalin) und dem Dioxyphenyläthylmethylamin eine viel größere Differenz in der Wirksamkeit.

Im Adrenalinmolekül ist eine Methylaminogruppe vorhanden; sie wirkt ähnlich wie eine Aminogruppe, wenngleich nicht so intensiv. Wird die Substitution fortgesetzt, so erhält man die tertiäre Base; in einer solchen Verbindung ist die sympathomimetische Wirkung sehr abgeschwächt. So z. B. ist Tyramin sehr aktiv, Hordenin dagegen, das entsprechende Dimethylamin, ist ein Heilmittel, von welchem täglich mehrere Gramm eingenommen werden können.



Wird durch Addition von Methyljodid die tertiäre Base in ein quaternäres Ammoniumjodid umgewandelt, so tritt eine völlige Veränderung der physiologischen Eigenschaften ein. Die sympathomimetische Wirksamkeit geht verloren, das Jodid kann zwar noch den arteriellen Blutdruck erhöhen, jedoch ist dies keine direkte Erregung der Nervenendigungen des Sympathikus mehr, sondern eine nikotinähnliche Wirkung.

Tiffeneau untersuchte die physiologische Wirkung der niederen Homologen des Hordenins und des Epinins, d. h. der Verbindungen, in welchen die Aminogruppe an ein dem Benzolkern benachbartes Kohlenstoffatom gebunden ist. Der erste dieser beiden Körper wirkt in ähnlicher Weise wie das Hordenin, d. h. sehr schwach; der zweite ist ungefähr hundertmal weniger aktiv als das Adrenalin. Auch dies bestätigt die Regel, welche besagt, daß nur Verbindungen, in denen sich die Aminogruppe in β -Stellung zum aromatischen Kern befindet, aktiv sind.

Es gibt verschiedene Methoden zur Messung der physiologischen Wirkung dieser Verbindungen. Um sicher zu sein, daß es sich um einen Körper mit sympathomimetischen Eigenschaften handelt, muß nachgewiesen werden, daß er auf alle Nervenendigungen des Sympathikus eine Wirkung ausübt. Zu den einfachsten Reaktionen gehört das Erweitern der Pupille. In zwei konische Gläser werden zwei ausgeschnittene Augen eines Frosches getan; man bedeckt sie mit Ringerscher Lösung und setzt sie dem intensiven Lichte aus, um ein Maximum der Pupillenkontraktion zu erzielen. Sodann wird in eins der Gläser die Auflösung des zu untersuchenden Präparats gegeben, und man vergleicht die Durchmesser der beiden Pupillen unter Beachtung derselben Belichtungsbedingungen. Eine andere Methode, deren Technik nicht sehr kompliziert ist, welche aber auch nur qualitative Resultate gibt, besteht darin, daß kleine

Stücke frischer Arterien zwischen zwei Klammern befestigt und mit einer Lösung von z. B. Adrenalin behandelt werden; die Kontraktion kann auf einer Trommel registriert werden. Cannon benutzte diese Methode bei seinen zahlreichen Versuchen über die Beziehung zwischen Adrenalin und den Vasomotoren.

Es gibt zwei Hauptmethoden zur quantitativen Bestimmung der physiologischen Wirksamkeit der Verbindungen dieser Gruppe. Nach der einen wird die Wirkung des Adrenalins auf den arteriellen Blutdruck gemessen (Blutdruckwirkung).

Zu diesem Zweck wurden von Barger und Dale¹⁾ gewöhnlich Katzen benutzt. Ihre Technik war sehr kompliziert. Um festzustellen, ob die Wirkung ausschließlich auf eine Erregung des Sympathikus zurückzuführen ist, mußte zunächst das Zentralnervensystem ausgeschaltet werden, welches indirekt das sympathische Nervensystem durch Erregung der Nebennieren beeinflussen könnte. Diese Ausschaltung geschah durch eine vollständige Decerebrierung oder durch Dekapitierung des Tieres; in jedem Falle mußte künstliche Atmung angewandt werden, damit das Tier nicht starb. Diese Methode ist auch deswegen unbefriedigend, weil sie nicht die reine Wirkung mißt, da ja die Erhöhung des arteriellen Blutdrucks einerseits von der Vasokonstriktion und andererseits von der Wirkung auf das Herz herrührt. Tiffeneau²⁾ hat nachgewiesen, daß eine vorangehende Atropinisierung einer mit Chloral behandelten Katze genügt, um genaue und vergleichbare Resultate zu erlangen.

Die zweite Methode ist relativ einfach und gibt ebenfalls quantitative Resultate; sie wurde von Læwen und Trendelenburg benutzt, um die Menge des Adrenalins in sehr verdünnten Lösungen zu bestimmen. Dazu wird ein künstlicher Kreislauf in den unteren Extremitäten des Frosches hervorgerufen. Die vaso-konstriktorische Wirkung wird gemessen durch die Anzahl der Tropfen, die pro Minute austreten, wobei der Druck der einströmenden Lösung konstant bleiben muß. Zu diesem Zweck wird der Frosch enthauptet und in seine Wirbelsäule ein Eisendraht eingeführt, um das Rückenmark zu zerstören und auf diese Weise das ganze Zentralnervensystem auszuschalten. Man spaltet die Bauchwand so, daß sie zwischen den zwei unteren Extremitäten hängt; an dieser Wand befindet sich die Vena cava ascendens, durch die die Flüssigkeit ablaufen soll. Darauf unterbindet man die Vene, welche zur Blase führt, und die beiden Nierenarterien

¹⁾ l. c.

²⁾ Compt. rend. 161, 36, 1915.

und entfernt alle Organe, welche die Bauchhöhle füllen, bis man zur Aorta descendens gelangt, welche an der Wirbelsäule liegt. Schließlich schneidet man beide vordere Extremitäten und den ganzen Brustkasten fort. In die Aorta dieses Präparates wird sodann eine Glaskanüle eingeführt, welche zum Durchleiten der Ringerschen Lösung aus einer etwa 10 cm höher gelegenen Mariottschen Flasche dient; beim Öffnen des Hahnes beginnt der Kreislauf, und die Vena cava schwillt an. Wenn diese Bedingungen erfüllt sind, wird in die Vene ein kleiner Einschnitt gemacht und eine dünne Glaskanüle eingeführt, durch welche die Flüssigkeit abtropfen kann. Das Gleichgewicht wird nach einiger Zeit erreicht, und man erhält eine konstante Anzahl Tropfen pro Minute. Die Tropfenzahl kann auf einer Trommel registriert werden, auf der auch die Zeit notiert wird. Ist das Präparat eingestellt, so führt man in den Kreislauf eine Auflösung des zu untersuchenden Körpers in Ringerlösung ein durch Injektion der Lösung mittels einer Pravazspritze in den Gummischlauch, der die Mariottsche Flasche mit der Aortenkanüle verbindet. Die Verminderung der Tropfenzahl gibt uns ein genaues Maß der durch den zu untersuchenden Körper verursachten Vasokonstriktion.

Mit diesem Präparat können kurz hintereinander mehrere Einzelbestimmungen mit nur geringen Lösungsmengen ausgeführt werden. Die Empfindlichkeit ist keine konstante; zunächst relativ gering (selbst Verdünnungen von 1:1 000 000 wirken bereits unsicher), steigt sie gewöhnlich im Laufe der ersten Stunden stark an, so daß nach einem halben Tage nicht selten Verdünnungen von 1:100 000 000 noch stark wirksam sind¹⁾.

Eine andere Methode besteht in der Messung der Kontraktionen des Uterus und dient vor allem zur Untersuchung gewisser adrenalinähnlicher Verbindungen. Auch andere sympathomimetische Verbindungen erhöhen die Intensität der Uteruskontraktionen.

Natürliche adrenalinverwandte Substanzen ²⁾. Die vasokonstriktorische, adrenalinähnliche Wirkung von Auszügen des Mutterkorns ist seit langem bekannt. Eine ähnliche vasomotorische Wirkung wurde mit den in den Fäulnisprodukten der Eiweißstoffe enthaltenen Basen erzielt. Als typischer Vertreter dieser

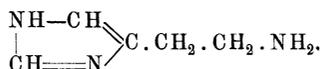
¹⁾ Näheres s. Paul Trendelenburg, Adrenalin und adrenalinverwandte Substanzen, aus dem Handbuch der experimentellen Pharmakologie, herausgegeben von A. Heffter, Bd. II², Berlin, Verlag Julius Springer, 1924.

²⁾ Literatur s. Guggenheim, l. c.

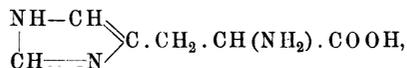
Klasse ist das Tyramin oder p-Oxyphenyläthylamin, $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$, zu bezeichnen, welches zweifellos aus dem Tyrosin, der entsprechenden Aminosäure, entsteht. Der Pilz des Mutterkorns und die Fäulnisbakterien besitzen in der Tat die Eigenschaft, auf die Aminosäuren des Eiweißes unter Abspaltung der Carboxylgruppe einzuwirken.

Die Aminosäuren der Fettreihe werden in ähnlicher Weise zerlegt, so z. B. wird das Cadaverin durch Decarboxylierung des Lysins gebildet.

Vor allem sind es die aus den Aminosäuren mit aromatischem Kern hervorgehende Basen, welche ein physiologisches Interesse beanspruchen. Mehrere unter ihnen besitzen eine mehr oder weniger ausgesprochene Wirkung auf die Endigungen des sympathischen Nervensystems. Beim Vergleichen ihrer Formeln sehen wir, daß sie alle einen Kern mit einer Seitenkette besitzen, in welcher sich eine Aminogruppe in der β -Stellung befindet. Das einfachste Glied dieser Gruppe, das β -Phenyläthylamin, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$, ist von Nencki (1876) in den Fäulnisprodukten eines Gemenges von Gelatine und Ochsenpankreas entdeckt worden ¹⁾. Synthetisch erhält man es durch Reduktion von Benzylcyanid. Das β -Imidazolyläthylamin (Handelsbezeichnung *Ergamin*, *Histamin*),



ist aus dem Mutterkorn des Roggens isoliert worden (Barger und Dale, Kutscher); es verursacht Kontraktionen des Uterus, welche für diese Droge charakteristisch sind, und man betrachtet es aus diesem Grunde als den wirksamsten und wichtigsten Bestandteil des Mutterkorns. Technisch wird Histamin durch Einwirkung gewisser Fäulnisbakterien auf das Histidin,

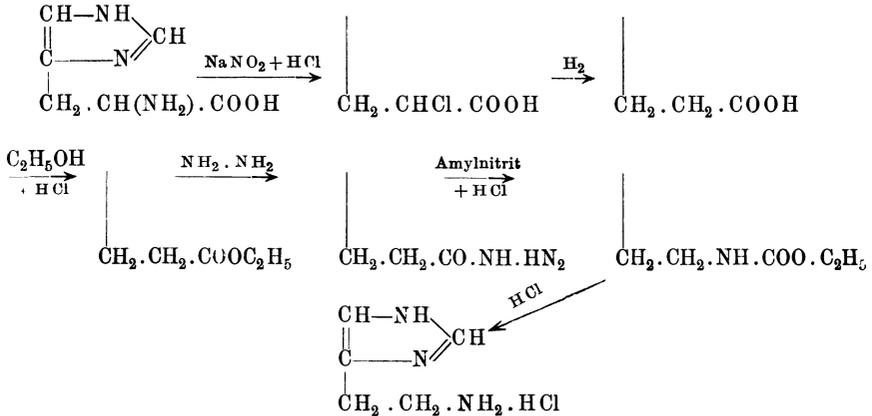


erhalten. Die bakterielle Abspaltung der Carboxylgruppe kann durch mehrere Bakterienarten erfolgen, wovon die wirksamste, der *Bacillus aminophilus intestinalis* von Berthelot, im Pasteurschen Institut, isoliert worden ist ²⁾. Die Decarboxylierung wird in einer sehr verdünnten Histidinlösung (1,5 pro Mille) durchgeführt. Die Abspaltung der Carboxylgruppe kann auch auf

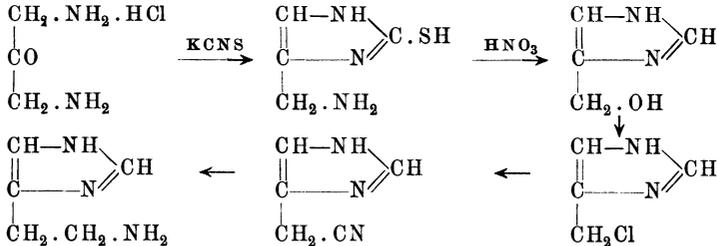
¹⁾ Zuerst Collidin genannt. Siehe Valentino-Festschrift. Bern 1876.

²⁾ Siehe A. Berthelot und D. M. Bertrand, *Compt. rend.* **154**, 1643, 1826; **155**, 360; **156**, 1567.

chemischem Wege erfolgen [Windaus]¹⁾. Die Reaktionen gehen folgendermaßen vor sich:



Pyman²⁾ hat die Synthese des Histamins verwirklicht. Salzsaures Diaminoacetone wird mit Kaliumsulfocyanat erhitzt und das Kondensationsprodukt mit Salpetersäure oxydiert. Gleichzeitig wirkt die bei der Reaktion entstandene salpetrige Säure auf die Aminogruppe unter Bildung einer Hydroxylgruppe, welche zuerst durch Chlor, dann durch Cyan ersetzt wird, das schließlich reduziert wird:



Das charakteristischste Merkmal des Histamins besteht in seiner Einwirkung auf den Uterus verschiedener Tiere, namentlich der virginellen Meerschweinchen und Katzen. Die Kontraktionen des Uterus können noch in außerordentlich starker Verdünnung erreicht werden; sehr deutliche Wirkungen erhält man in Verdünnungen von 1 : 25 000 000, und selbst in Lösungen von 1 : 250 000 000 sind sie noch wahrnehmbar.

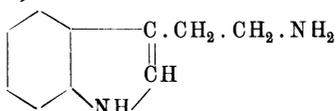
β -Imidazolyläthylamin ist ein heftiges Gift, welches dieselben Erscheinungen wie der anaphylaktische Schok hervorruft, und zwar in einem solchen Grade, daß die Frage entsteht, ob nicht durch Bildung eines ähnlichen Giftes auf Kosten des

¹⁾ Siehe Windaus und Vogt, Ber. **40**, 3691, 1907.

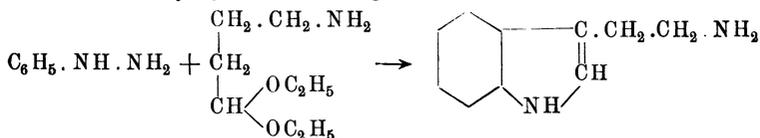
²⁾ Journ. of the chem. Soc. **97**, 264, 1910.

Histidins oder anderer Aminosäuren Anaphylaxie charakterisiert werden könnte¹⁾).

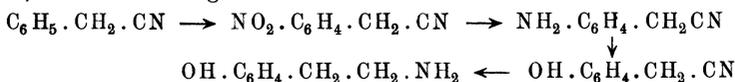
Indoläthylamin,



besitzt eine ausgesprochene sympathomimetische Wirkung. Es entsteht bei der Fäulnis von Tryptophan. Ewins und Laidlaw²⁾ haben diese Verbindung durch Kondensation von γ -Aminobutyryl-acetal mit Phenylhydrazin in Gegenwart von Chlorzink dargestellt:



Von allen diesen Verbindungen ist es das **Tyramin** oder Oxyphenyläthylamin, $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$, welches in größtem Umfang fabrikatorisch hergestellt wird. Es ist von Gautier aus faulem Fleisch und von Barger aus dem Mutterkorn isoliert worden. Es wird in ähnlicher Weise wie Adrenalin benutzt, seine Wirkung ist jedoch viel weniger intensiv. Synthetisch wird es in folgender Weise dargestellt. Durch Behandlung von Chlorbenzyl mit Cyankalium erhält man das Phenylacetonitril (Benzylcyanid), welches beim Nitrieren p-Nitrophenylacetonitril ergibt. Die Nitroverbindung wird reduziert und die Aminogruppe diazotiert und durch ein Hydroxyl ersetzt. Das so erhaltene p-Oxyphenylacetonitril wird mit Natrium in alkoholischer Lösung reduziert, wodurch das gewünschte Amin entsteht:



Nach dieser Methode wird in der Praxis mit guter Ausbeute gearbeitet³⁾.

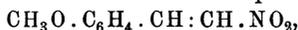
Es wurden auch andere Methoden benutzt, um das Tyramin synthetisch darzustellen, jedoch sind sie bis auf diejenige von

¹⁾ Histamin gehört nicht zur sympathomimetischen Gruppe, so wie sie von Barger definiert worden ist; wir haben es jedoch hier erwähnt, vor allem, weil es in Begleitung von Oxyphenyläthylamin im Mutterkorn auftritt, in zweiter Linie, weil es ein β -substituiertes Äthylamin ist, und endlich, weil es in bemerkenswerter Weise viel wirksamer ist als seine höheren und niederen Homologen.

²⁾ Proc. of the chem. Soc. **26**, 343, 1910; s. auch Ewins, The synthesis of 3- β -Aminoäthylindole. Journ. of the chem. Soc. **99**, 270, 1911.

³⁾ Barger, Journ. of the chem. Soc. **95**, 1123, 1909.

Rosenmund ohne großes Interesse. Rosenmund¹⁾ kondensiert Anisaldehyd mit Nitromethan mittels Natriumäthylat in alkoholischer Lösung und erhält auf diese Weise das p-Methoxy- ω -nitrostyrol,

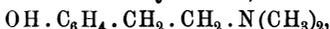


welches durch Reduktion mit Zink und Essigsäure in das Methoxyphenylacetaldoxim,



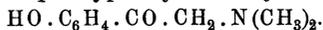
umgewandelt wird; bei weiterer Reduktion mit Natriumamalgam entsteht daraus der Methyläther des gewünschten Amins, welches durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure entmethyliert wird.

Das Dimethylderivat des Tyramins, **Hordenin**,

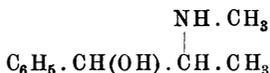


wurde von Léger im Malzextrakt gefunden, dessen therapeutischer Wert bei Behandlung der Diarrhöe auf Vorhandensein von Hordenin beruht. Als Heilmittel wird diese Verbindung in Form ihres Sulfats verwendet. Camus und später Barger haben gezeigt, daß sie eine schwach sympathomimetische Wirkung besitzt, welche manchmal ausreichend ist, um als Calmans auf die Darmperistaltik und als Herztonikum zu dienen. Es ist möglich, daß es als Phenolderivat auch ziemlich stark antiseptisch wirkt. Es ist wenig giftig, und man kann davon mehrere Gramm täglich einnehmen. Hordenin wurde zum erstenmal durch Barger²⁾ synthetisch dargestellt, welcher dabei von Phenyläthylalkohol, einem Handelsprodukt, ausging. Letzterer gibt, behandelt mit Thionylchlorid, Phenyläthylchlorid, welches durch Einwirkung von Dimethylamin das Dimethylaminoäthylbenzol liefert. Beim Nitrieren dieses Körpers tritt die Nitrogruppe in die Parastellung ein; die Nitroverbindung wird durch Reduktion und nachfolgendes Diazotieren in bekannter Weise in das Phenol umgewandelt.

Man kann außerdem Hordenin erhalten aus Methoxyphenyläthylamin durch Methylieren der Aminogruppe mit Methylchlorid und darauf folgender Entmethylierung der Phenolgruppe oder durch Reduktion von p-Oxyphenyldimethylaminomethylketon,



Endlich muß noch eine andere natürliche Base, das **Ephedrin**, erwähnt werden, welches aus der *Ephedra vulgaris*, einer in Japan heimischen Pflanze, gewonnen wird. Diese Verbindung ist interessant, weil sie ebenfalls ein Derivat des Phenyläthylamins ist; sie hat wahrscheinlich folgende Formel:



Ephedrin ist optisch aktiv und besitzt eine ausgesprochene mydriatische Wirkung. Einige Isomere sind synthetisch von Fourneau

¹⁾ Ber. **42**, 4778, 1909.

²⁾ Journ. of the chem. Soc. **95**, 2193, 1909.

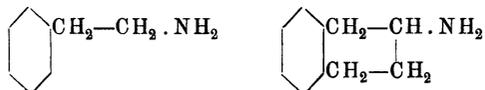
und später Nagai erhalten worden. Mehrere Strukturisomere sind gleichfalls dargestellt worden, und kürzlich gelang Spath die vollständige Synthese des optischen Isomeren, das mit dem Naturprodukt identisch ist.

Aus der obigen Formel ersieht man, daß es sich bei dem natürlichen Ephedrin um ein Amin handelt mit einer (Methyl-) Aminogruppe in der β -Stellung zum Benzolkern. Nach der Theorie müßten wir sympathomimetische Eigenschaften erwarten, und wir finden sie in der Tat in der Wirkung, die diese Verbindung auf die Pupille ausübt. Nagai, welcher die synthetische racemische Form mit dem Naturprodukt verglich, behauptet auf Grund seiner Ergebnisse, daß die beiden Körper physiologisch gleich wirksam seien. Dies ist jedoch wenig wahrscheinlich, und hier müßten die Versuche wiederholt werden. (Siehe die Bemerkung am Ende des Kapitels.)

Synthetische adrenalinverwandte Substanzen.

Außer den bereits erwähnten natürlichen Basen gibt es eine große Anzahl von physiologisch wirksamen, synthetisch dargestellten Verbindungen, welche vom pharmakologischen Standpunkt aus großes theoretisches Interesse besitzen.

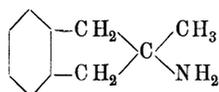
β -Naphthylamin ist in seinen chemischen wie auch physiologischen Eigenschaften Anilin sehr ähnlich. Unterwirft man das β -Naphthylamin einer Reduktion mittels alkoholischen Natrons, so entsteht eine tiefgreifende Umwandlung im Molekül: der Ring, an welchem sich die Aminogruppe befindet, wird hydriert und verwandelt sich aus einem aromatischen in einen alizyklischen (Cykloparaffin); aus einer ähnlich schwachen Base wie das Anilin, erhält man so eine starke Base, welche mit Säuren neutrale Salze gibt. Durch diese Hydrierung verliert der Körper die Eigenschaften einesamins der Naphthalinreihe und wird zu einem Benzolderivat, dessen Aminogruppe sich in der Seitenkette in β -Stellung zum Benzolkern befindet. Beim Vergleich der Formel des β -Phenyläthylamins mit dem β -Tetrahydronaphthylamin sehen wir, daß die Differenz zwischen beiden keine große ist:



Zugleich verändern sich auch sehr stark die physiologischen Eigenschaften. Das Verhalten des Tetrahydronaphthylamins ist charakteristisch für die Phenyläthylamingruppe. Der Körper besitzt eine ausgesprochene Wirkung auf das sympathische Nerven-

system. Wird er einem Tier injiziert, so treten alle bereits beschriebenen Symptome wie Vasokonstriktion, Sträuben der Haare usw. auf. Diese Verbindung gehört zu den wenigen Körpern, welche eine Temperaturerhöhung hervorrufen; charakteristisch für sie ist auch die Pupillenerweiterung, die sie verursacht.

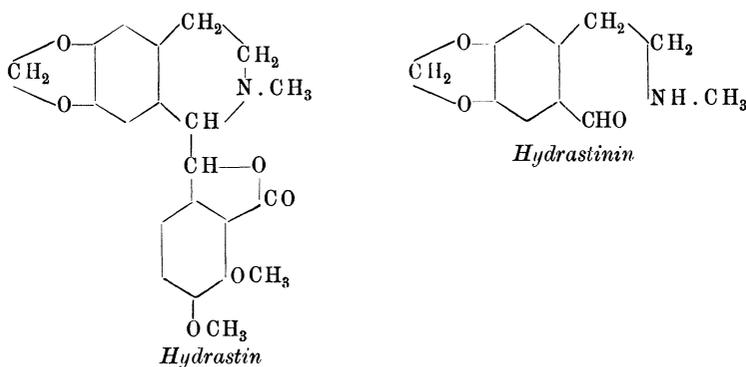
Das Tetrahydronaphthylamin ist, wie wir soeben gesehen haben, ein β -Phenyläthylamin. Gleichzeitig ist es ein Phenylpropylamin, in welchem die Aminogruppe durch zwei bzw. drei Kohlenstoffatome vom Benzolkern getrennt ist, je nachdem, in welcher Richtung man geht. Wir wollen uns nunmehr einem Amin zuwenden, das sozusagen ein doppeltes β -Phenyläthylamin ist. Es ist das von v. Braun im Jahre 1917 synthetisch dargestellte β - β_1 -Methylaminohydrinden¹⁾,



Die Verbindung ist sehr stark wirksam, wie es aus seiner chemischen Zusammensetzung vorauszusehen war, merkwürdigerweise jedoch wird diese Wirksamkeit durch Einführung einer Hydroxylgruppe in den Kern nicht gesteigert, obgleich dies bei einfacheren Verbindungen der Benzolreihe der Fall ist. Von Braun nimmt an, daß die Wirkung der Base so stark ist, daß sie durch Einführung einer Hydroxylgruppe nicht mehr erhöht werden kann(?).

Zur Vervollständigung unserer Betrachtungen über die vasoconstriktorisch wirkenden Heilmittel wollen wir noch die Eigenschaften einiger natürlicher Alkaloide erwähnen, welche die oben formulierten pharmazeutischen Gesetze erläutern.

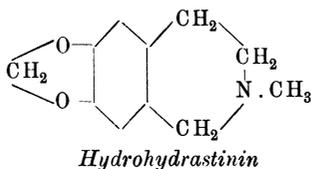
In der *Hydrastis canadensis* findet sich ein Alkaloid **Hydrastin** von der Formel:



¹⁾ J. v. Braun und E. Danziger (J. Pohl), Ber. 50. 286, 1917.

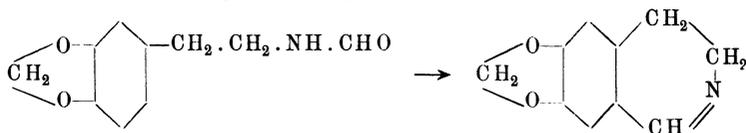
Durch Hydrolyse und Oxydation entstehen daraus Hydrastinin und Opiansäure. Aus der Formel des Hydrastins ersieht man, daß es eine Aminogruppe in der β -Stellung zum Benzolkern besitzt. Diese Aminogruppe ist jedoch tertiär und hat als solche fast gar keine sympathomimetische Wirkung, welche außerdem durch Anwesenheit des Opiansäureradikals und durch die Substitution der Wasserstoffatome in den phenolischen Hydroxylgruppen durch eine Methylengruppe verdeckt wird. Anders verhält sich Hydrohydrastinin. Hier ist die β -Aminogruppe eine sekundäre¹⁾, und die Verbindung besitzt ausgesprochene vasokonstriktorische und auch alle sonstigen Eigenschaften, welche uns in dieser Gruppe der Verbindungen begegnen.

Wird Hydrastinin mit Alkali behandelt, so erleidet es eine Autoxydation, wobei es sich in ein Gemisch von (Di-)Hydrohydrastinin und Oxyhydrastinin umwandelt:

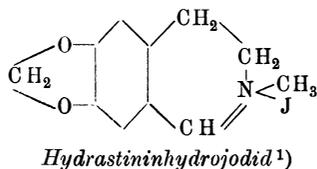


Im Hydrohydrastinin ist die Aminogruppe wieder tertiär, wodurch die sympathomimetische Wirksamkeit fast völlig verlorengeht.

Synthetisch wurde das Hydrastinin von Decker durch Kondensation von Formyl-Homopiperonylamin dargestellt:



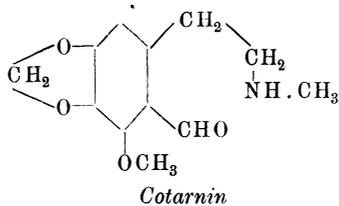
Das erhaltene Dihydroisochinolin gibt bei Behandlung mit Methyljodid Hydrastininhydrojodid:



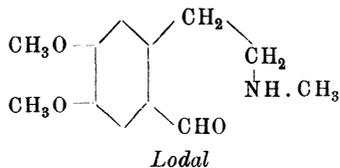
Narcotin, ein Alkaloid des Opiums, hat eine dem Hydrastinin sehr ähnliche Formel und kann in ähnlicher Weise wie das

¹⁾ Bezüglich Diskussion dieser Formel siehe Meyer und Jacobsohn, *Lehrbuch der organischen Chemie* II, 3, S. 1030.

letztere durch Hydrolyse in Opiansäure und Hydrocotarnin umgewandelt werden, das durch Oxydation Cotarnin liefert. Cotarnin ist ein Hämostatikum und wird hauptsächlich in Fällen von inneren Blutungen gebraucht (Handelsbezeichnung *Stypticin*):

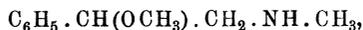


Ein anderes Alkaloid des Opiums, das **Laudanosin**, verhält sich bei der Oxydation wie Narcotin, wobei einerseits Veratrumaldehyd und andererseits eine dem Hydrastinin sehr ähnliche Base, das *Lodal*, entsteht:

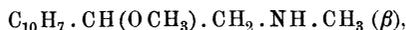


Narcein, ein anderes dem Cotarnin sehr ähnliches Alkaloid, besitzt wegen seiner tertiären Aminogruppe keine blutstillenden Eigenschaften.

Der Benzolkern bedingt nicht allein die sympathomimetischen Eigenschaften. Auch bei anderen Radikalen kann die Einführung der β -Äthylaminogruppe zu aktiven Verbindungen führen. Von Madinaveitia ist kürzlich eine interessante Arbeit über die Naphthalinreihe erschienen. Er zeigte darin, daß der Ersatz der Phenyl- durch die Naphthylgruppe die vasokonstriktorische Wirkung bedeutend erhöht. Madinaveitia verglich die Wirkung von 0,01 g Phenylmethoxyäthylmethylamin,



mit 0,0005 g des entsprechenden Naphthylderivats,



wobei sich das letztere als viel wirksamer erwies. Durch diese Forschungen wurde ein neues sehr interessantes Gebiet erschlossen.

Die Einführung einer Hydroxylgruppe in den Naphthalinkern verursacht eine weitere Verstärkung der Wirksamkeit.

Unsere Wahl des Gegenstandes dieses Kapitels wurde von der Tatsache diktiert, daß in keiner anderen in der Pharmazie gebräuchlichen Klasse von Verbindungen die Beziehungen zwischen den physiologischen Eigenschaften und der chemischen Zusammensetzung so deutlich hervortreten wie bei der sympathomimetischen Gruppe. Wir zählen tatsächlich die Arbeiten, welche von Adrenalin ausgehen oder sich darum gruppieren, zu den hervorragendsten, welche je in der pharmazeutischen Chemie gemacht worden sind. Synthesen, die zu dem Zweck ausgeführt werden, um eine Reihe zu vervollständigen oder neue Körper darzustellen, sind nur von mäßigem Interesse; gelingt es jedoch, mit ihrer Hilfe den komplizierten Mechanismus einer physiologischen Wirkung zu enträtseln, so gewinnen sie einen bedeutenden Wert.

Bemerkung zu *Ephedrin*: Fourneau und Kanao veröffentlichten kürzlich (*Bull. Soc. Chim. de France* **35**, 614, 1924) eine kritische Übersicht der früheren Arbeiten über Synthesen von Ephedrin und Pseudoephedrin.

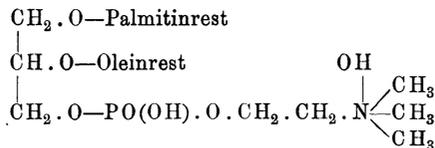
Elfte Vorlesung.

Phosphatide.

Phosphatide nennt man phosphor- und stickstoffhaltige Substanzen, welche sich von Estern ableiten, die aus gewissen mehrwertigen Alkoholen und höheren Fettsäuren bestehen.

Der typische Vertreter der Phosphatide ist das **Lecithin**.

Lecithin ist eine esterartige Verbindung des Cholins mit einer Glycerophosphorsäure¹⁾, in welcher die beiden an die Phosphorsäure nicht gebundenen Hydroxylgruppen des Glycerins durch Fettsäuren von hohem Molekulargewicht, worunter sich immer eine ungesättigte befindet, hauptsächlich Palmitin- und Ölsäure, verestert sind. Mit anderen Worten ist Lecithin nichts anderes als ein Fett, in welchem ein Molekül der Fettsäure durch Phosphorsäureester des Cholins ersetzt worden ist. Dies kann folgendermaßen formuliert werden:



Obgleich unsere Kenntnis des Lecithins eine nur unvollständige ist, gehört es zu den am meisten untersuchten Phosphatiden; wir wollen es daher ausführlicher besprechen.

Außer Lecithin sind aus dem Eigelb, verschiedenen tierischen Organen oder pflanzlichen Geweben noch andere Phosphorlipidkomplexe isoliert worden. Einige von ihnen können nicht mit Sicherheit als wohldefinierte chemische Individuen angesprochen werden, und ihre Existenz als primäre Zellbestandteile kann nur mit Vorbehalt angenommen werden. Andere dagegen, wie das Kephalin und das Sphingomyelin, scheinen wohldefinierte Körper zu sein.

Eine besondere Stellung nimmt schließlich das Desoleolecithin oder das *Lysocithin* (Cobralecithin von Preston Kyes) ein, eine kristallinische Substanz, welche durch eine partielle Hydrolyse des

¹⁾ Auch Glycerinphosphorsäure.

Lecithins mittels Cobragift (Delezenne und Ledebt; Delezenne und Fourneau, 1914) erhalten wird. Das Lysocithin wurde bisher noch nicht in den normalen Geweben und Flüssigkeiten des Organismus gefunden; da es von allen Phosphatiden am besten definiert ist, so haben Untersuchungen darüber viel dazu beigetragen, gewisse Unklarheiten in der Chemie des Lecithins zu beseitigen. Andererseits machen es seine ausgeprägten physiologischen Eigenschaften, insbesondere seine starke hämolytische Wirkung und die Rolle, die man ihm in einigen Fällen der Intoxikation durch Schlangengift zuschreibt, zu einem der interessantesten Körper; aus allen diesen Gründen wollen wir es ausführlicher betrachten.

Wir geben zuerst eine kurze Übersicht über die Phosphatide der ersten Kategorie.

Cuorin. Im Jahre 1907 gelang es Erlandsen, den beim Studium der Phosphatide des Herzmuskels erhaltenen Ätherextrakt in zwei Fraktionen zu zerlegen¹⁾. Die eine davon bestand aus Lecithin (das Verhältnis von Stickstoff zu Phosphor 1:1), wohingegen die andere, in welcher das Verhältnis von Stickstoff zu Phosphor wie 1:2 war — also ein *Aminodiphosphatid* —, Cuorin genannt wurde (italienisch *cuore* = Herz). Durch Hydrolyse spaltet das Cuorin drei Moleküle Fettsäure ab, statt zwei wie das Lecithin, ein Molekül Glycerophosphorsäure und ein Molekül einer Base, die mit Cholin nicht identisch ist.

Cuorin kann eine einheitliche Substanz oder ein Gemisch sein. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß es mehreren erfahrenen Forschern gelungen ist, Phosphatide mit zwei Phosphor-Atomen im Verhältnis zu einem Stickstoffatom zu isolieren, z. B. aus Eigelb (Mac Lean), aus der Leber (Baskoff) und aus den Nieren. Indessen ist Mac Lean nicht davon überzeugt, daß es sich um reine Verbindungen handelt, und tatsächlich ist auch das aus dem Herzen isolierte Phosphatid von dem Phosphatid der Nieren verschieden.

Nach Levene ist Cuorin jedenfalls ein einfaches Kephalin, verunreinigt mit Stearo-Glycerophosphorsäure und Monostearyl-glycerophosphorsäure-aminoäthanoester — der ersten Stufe der Kephalinhydrolyse — und daher dem Lysocithin entsprechend²⁾.

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**, 71, 1905.

²⁾ Mac Lean, Biochem. Journ. **14**, 615, 1920; Levene u. Komatsu, Journ. of biol. Chem. **39**, 83, 91, 1919.

Nach dem, was wir über Lysocithin wissen, müßte der Stearo-Glycerophosphorsäureester des Aminoäthanois dem Cuorin intensive hämolytische Eigenschaften verleihen.

Durch Reinigung des Cuorins mittels Methyläthylketon, dann durch Fällen der wäßrigen Emulsion mit Salzsäure erhielt Levene eine Substanz mit allen Eigenschaften des Kephalin.

Neottin¹⁾. Bei der Behandlung des zur Gewinnung von Lecithin mit kaltem Alkohol bereits extrahierten Eigelbs mit siedendem Alkohol entsteht nach dessen Abkühlung eine Trübung, und es scheidet sich eine weiße, von Fränkel Neottin bezeichnete Substanz aus. Dieser Körper wurde auch von anderen Forschern gefunden; er scheint mit dem von Dunham aus Ochsenieren isolierten **Carnaubon** identisch zu sein. Nach Untersuchungen von Mac Lean handelt es sich hier lediglich um ein Gemisch von Sphingomyelin und Cerebrosiden.

Vesalthin, ein Monoaminomonophosphatid, ist von Fränkel aus dem Rinderpankreas durch Extraktion mit heißem Aceton isoliert worden. Das Vesalthin soll Myristinsäure und eine Base mit vier Methylgruppen am Stickstoff enthalten; dies erscheint jedoch recht merkwürdig, da in diesem Falle das Vesalthin ein Salz des Tetramethylammoniums, $(\text{CH}_3)_4\text{N} \cdot \text{OH}$, oder eine Verbindung eines niederen Homologen des Cholins, $(\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$, wäre, welche letzteres sich sofort in Formaldehyd und Trimethylamin spalten würde. Vesalthin gehört anscheinend zu der Gruppe der Phosphatide, deren Zusammensetzung wesentlich von den Herstellungsbedingungen abhängt.

Jecorin, welches von Drechsel²⁾ aus der Pferdeleber isoliert wurde, ist ein typischer Vertreter dieser Gruppe. Es ist ein Gemisch von Lecithin, Kephalin und Glucose und enthält einen ziemlich hohen Prozentsatz an Natrium. Verschiedene Forscher haben voneinander abweichende Analysenresultate angegeben; die Zusammensetzung der Substanz hängt offenbar davon ab, wie oft sie mit Äther und Alkohol behandelt worden ist. So schwankt z. B. der Gehalt an Zucker zwischen 14 und 18, der des Phosphors zwischen 1,4 und 3,5, des Natriums zwischen 2,8 und 6 und des Stickstoffs zwischen 2,6 und 6,2 Prozent. Obwohl man allen Grund hat anzunehmen, daß das Jecorin ein Gemisch sei, so fällt es auf, daß auch die pflanzlichen Phosphatide (Pflanzenlecithin aus Reis, Soya, Hafer usw.) beträchtliche Mengen von Zucker (bis zu 18 Proz.) enthalten.

Das typischste Merkmal des Jecorins ist seine Löslichkeit in Wasser. Ein dem Jecorin sehr ähnliches künstliches Gemisch

¹⁾ Siehe Fränkel u. Bolaffio, *Biochem. Zeitschr.* **9**, 44, 1908.

²⁾ Drechsel, *Zeitschr. f. Biol.* **33**, 85, 1896.

wurde von Mayer dargestellt; es ist ebenfalls in Wasser löslich und ermöglicht daher die subkutane Injektion von Lecithin.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Phosphatide, deren kurze Übersicht wir soeben gegeben haben, nicht genügend charakterisierte Substanzen sind, um als einheitliche chemische Individuen gelten zu können.

Dasselbe gilt von der Mehrzahl der aus der Hirnsubstanz und anderen Organen isolierten Phosphatide¹⁾.

Vor mehr als vierzig Jahren veröffentlichte ein englischer Arzt, Thudichum²⁾, eine umfangreiche Arbeit über die chemische Zusammensetzung des Gehirns. Insbesondere beschrieb er eine große Anzahl von Phosphatiden, welche untereinander nur geringe Unterschiede aufweisen. Wenn Thudichum diese Fragen eher noch kompliziert hat, so darf andererseits nicht vergessen werden, daß wir ihm zweifellos die Entdeckung und genaue Beschreibung des Kephalins und des Sphingomyelins verdanken.

Unter den Bestandteilen des Nervengewebes war es das **Protagon**³⁾, welches zu den mannigfaltigsten Arbeiten und Diskussionen Anlaß gegeben hat.

Das *Protagon bildet Kristalle*, d. h. es besitzt scheinbar dieses Kennzeichen der Reinheit, das den meisten Phosphatiden fehlt; dennoch gilt heutzutage die allgemeine Ansicht, daß es ein Gemisch von Cerebrosiden und Sphingomyelin ist. Sein Kristallisationsvermögen ist dadurch bedingt, daß es u. a. aus zwei kristallisierbaren Substanzen zusammengesetzt ist. Bereits Thudichum hat — ohne daß seine Meinung Anerkennung fand — behauptet, daß das Protagon ein Gemisch sei; es blieb jedoch späteren Arbeiten, hauptsächlich von Thierfelder, Rosenheim und Tebb, vorbehalten zu zeigen, daß durch einfaches Umkristallisieren aus Alkohol oder Pyridin aus dem Protagon ein Gemisch von phosphorfreien Substanzen isoliert werden kann, welche den Cerebrosiden von Thudichum entsprechen (Cerebron von Thierfelder; Phrenosin und Kerasin von Thudichum, Rosenheim und Tebb).

Im Protagon haben wir ein sehr interessantes Phänomen vor uns, welches kaum mit dem Begriff einer einheitlichen Substanz in Einklang zu bringen ist. In einer 3proz. Pyridinlösung bei 30° ist es optisch aktiv und dreht die Ebene des polarisierten Lichtes

¹⁾ Auch im Blut existieren Phosphatide, deren Natur unbekannt ist.

²⁾ The Chem. Const. of the Brain, London 1884. J. L. W. Thudichum, Die chemische Konstitution des Gehirns der Menschen und Tiere. Tübingen 1901. Wilson u. Cramer, Quart. Journ. of exp. Physiol. 1, 97, 1908.

³⁾ Siehe Liebreich, Ann. 134, 29, 1865; Literatur siehe Cramer u. Abderhaldens Biochem. Handlex. III.

nach rechts $[\alpha]_D^{20} = + 6,8^\circ$. Wird die Temperatur auf 50° erhöht, so verschwindet die Drehung. Läßt man die Lösung erkalten, so trübt sie sich unter Abscheidung von Sphingomyelin, und die Lösung dreht dann stark links bis $[\alpha]_D^{20} = - 242^\circ$. Von einem gewissen Zeitpunkt ab ist die Trübung so stark, daß man nicht mehr beobachten kann; wartet man jedoch, bis sich der Niederschlag abgesetzt hat, so findet man dann, daß sich die Linksdrehung der Lösung auf $13,3^\circ$ vermindert hat¹⁾.

Wird die Mischung bis zur Wiederauflösung des Niederschlages erwärmt, so zeigt die Lösung wieder die ursprüngliche Rechtsdrehung von $+ 6,8^\circ$.

Wir erwähnen hier noch **Leukopoliin**, ein von Fränkel entdecktes Pentaminophosphatid, welches nach MacLean ein unreines Carnithin²⁾ sein soll, ferner **Sahidin** usw.

Die Literatur über Phosphatide wurde, wie wir sehen, durch Fränkel beträchtlich bereichert, ohne daß wir darüber etwas Abschließendes sagen können.

Einteilung der Phosphatide.

Von den verschiedenen Einteilungen entspricht nur die nachstehende dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft.

Die Phosphatide können in zwei Gruppen eingeteilt werden und zwar in

I. die Glycerinabkömmlinge:

a) Kephalin, fast unlöslich in Alkohol,

b) Lecithin und c) Cuorin; beide leicht löslich in Alkohol;

II. diejenigen, welche sich von einem anderen Alkohol als vom Glycerin ableiten:

Sphingomyelin, unlöslich in Alkohol.

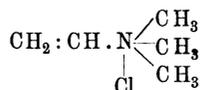
Lecithin. Gobleys³⁾, ein französischer Apotheker, welcher das Lecithin im Jahre 1846 im Eigelb entdeckte, hat es nicht nur beschrieben, sondern machte es auch zum Gegenstand einer für seine Zeit sehr beachtenswerten Untersuchung, in welcher er bewies, daß es Glycerophosphorsäure und Fettsäuren enthielt. Er erkannte, daß Stickstoff anwesend war, doch glaubte er, daß er als Ammoniak

¹⁾ Rosenheim u. Tebb, Journ. of Phys. **37**, 341, 343, 1908.

²⁾ Das Carnithin, welches oft die Phosphatide begleitet, darf nicht mit Carnitin, einem Betain der Oxybuttersäure verwechselt werden; über Carnithin ist nichts weiter bekannt, als daß es 28—29 Proz. Stickstoff enthält.

³⁾ Compt. rend. **21**, 766, 988, 1845; **22**, 464, 1846; **23**, 654, 1847. Journ. de Pharm. **17**, 401; **18**, 107, 1850; **19**, 406, 1851.

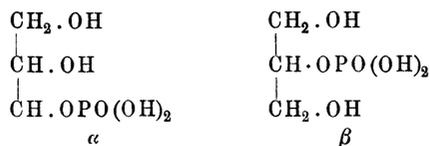
vorhanden sei. Liebreich nahm im Jahre 1865 an, die Stickstoffkomponente des Lecithins liege als Neurin



vor; jedoch wiesen erst Diakonow und Strecker (1867—68) endgültig nach, daß es sich um Cholin handelt.

Bei einer Substanz, die wie das Lecithin nur schwer in reiner Form zugänglich ist, muß unterschieden werden zwischen dem wirklich darstellbaren und dem allein theoretisch möglichen Produkt. Wenn wir alle möglichen Varianten der Konstitutionsformel des Lecithins ins Auge fassen, so dürfen wir nicht erwarten, daß alle denselben entsprechenden Körper in Wirklichkeit existieren; es ist jedoch von Bedeutung für die Lecithinforschung, wenn bereits vor dem Auffinden der Substanzen, die dem Lecithin sehr nahe stehen und dieselbe Bruttoformel haben, alle theoretischen Möglichkeiten erwogen werden. Wie wir bereits sagten, sind wir besser über das natürliche Lecithin orientiert als über die verschiedenen Formen, in denen es auftreten könnte.

Nun ist Lecithin ein Derivat der Glycerophosphorsäure, einer Verbindung, welche gerade zur selben Zeit, in der Gobley das Lecithin entdeckte, von Pelouze synthetisch dargestellt wurde¹⁾. Diese Erkenntnis bringt uns jedoch nicht weiter, da die Glycerophosphorsäure entweder als α - oder als β -Säure formuliert werden kann:

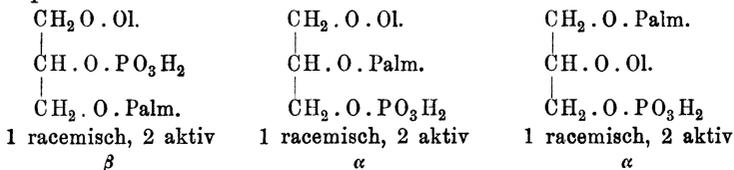


Die α -Säure enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und kann daher in zwei optischen Modifikationen auftreten. Hier sind also schon vier Glycerophosphorsäuren möglich, zwei optisch aktive und zwei inaktive. Diesen würden vier Lecithine entsprechen, vorausgesetzt, daß in diesen Lecithinen zwei gleiche Fettsäureradikale, beispielsweise das des Oleins oder Palmitins auftreten.

Enthält jedoch das Lecithinmolekül, wie dies sicherlich der Fall ist, zwei verschiedene Fettsäureradikale, so sind neun Isomere

¹⁾ Compt. rend. 21, 718, 1845.

möglich, wovon sich sechs von der α - und drei von der β -Glycerophosphorsäure ableiten:



Zieht man schließlich in Betracht, daß viele andere Fettsäuren neben der Olein- und Palmitinsäure in Gemischen von Lecithin gefunden worden sind, so ergibt sich daraus ohne weiteres, daß eine große Anzahl von Lecithinen existieren kann.

Zu welcher Klasse gehört das uns am besten bekannte Lecithin des Eigelbs? Die Ergebnisse der neuesten Forschungen geben uns nur eine mehr oder minder befriedigende Antwort auf diese Frage.

Willstätter und Lüdecke¹⁾ und später Levene²⁾ konnten aus dem Lecithin durch Hydrolyse mit kaltem Barytwasser eine optisch aktive linksdrehende Glycerophosphorsäure isolieren. Das als Lecithin bezeichnete Gemisch mußte daher mindestens ein Derivat einer α -Glycerophosphorsäure enthalten. Aber selbst wenn die Gegenwart der optisch aktiven Säure, d. h. der α -Säure damit erwiesen war, so blieb noch immer die Frage offen, ob außerdem im Lecithin die β -Glycerophosphorsäure enthalten sein kann. Den meisten Chemikern, welche über das Lecithin gearbeitet und die von ihm sich ableitenden Salze der Glycerophosphorsäure untersucht haben, fiel die Tatsache auf, daß das Calciumsalz in wenigstens zwei Fraktionen zerlegt werden kann, wovon die eine kristallinisch, wasserfrei (Anhydridform) und schwer löslich in kaltem Wasser ist (Cousin und Fourneau), während die andere amorph, hydratisch ist und sich leicht in Wasser löst. In einer Arbeit über die Alkoholyse von Lecithin lenkten Piettre und Fourneau³⁾ die Aufmerksamkeit auf die Tatsache, daß dabei zwei Kalksalze, entsprechend zwei verschiedenen Säuren, erhalten werden und bemerkten, daß dies die Auffassung unterstütze, daß es zwei Lecithine gibt, von denen eins von der α -Glycerophosphorsäure, das andere von seinem β -Isomeren abstammt; ohne jedoch die Eigenschaften der beiden Glycerophosphorsäuren zu kennen, welche noch nicht isoliert waren, konnten sie keinen Beweis für ihre Behauptung liefern. In einer sehr sorgfältigen Untersuchung über die Glycerophosphate gelang es kürzlich Bailly, nicht nur die beiden Glycerophosphor-

¹⁾ Ber. 37, 3753, 1904.

²⁾ Journ. f. biol. Chem. 40, 1, 1919.

³⁾ Bull. Soc. Chim. 11, [4], 805.

säuren herzustellen, sondern er konnte auch mittels einer Methode, die später beschrieben werden wird, nachweisen, daß in den Hydrolysenprodukten des Lecithins beide isomere Glycerophosphorsäuren nebeneinander vorkommen¹⁾.

Diese Feststellung ist für die Pharmazeuten von großem Interesse. Vor einigen Jahren brachte die Firma Poulenc kristallisierte Glycerophosphate in den Handel, welche die Aufmerksamkeit auf sich lenkten und Gegenstand mehrerer Arbeiten waren. Die Tendenz ging immer mehr und mehr dahin, vor allem kristallisierte Glycerophosphate wegen ihrer absoluten Reinheit zu verwenden, und in Frankreich wurde die Frage erwogen, ob man alle anderen aus der Pharmakopöe ausschließen sollte. Da jedoch die Anwesenheit der beiden Isomeren im Eilecithin erwiesen worden ist, so scheint es am richtigsten zu sein, das gewöhnliche Handelsprodukt, in welchem die beiden isomeren Säuren in fast demselben Verhältnis wie im Eigelb vorkommen, für pharmazeutische Zwecke weiter zu benutzen.

Wir wollen uns nunmehr der Methode von Bailly²⁾ zur Bestimmung der beiden Isomeren zuwenden. Diese Methode gründet sich auf eine Farbreaktion, welche wir Denigès, dem bekannten Analytiker von Bordeaux, verdanken. Denigès³⁾ zeigte, daß Polyalkohole mit einer β -Ketogruppe und insbesondere das Dioxyaceton in Gegenwart von Schwefelsäure und Brom mit gewissen Phenolen sehr intensive Färbungen geben, so z. B. eine blaue mit Guajakol, eine rote mit Salicylsäure und eine blutrote mit Resorcin.

α -Glycerophosphorsäure kann durch Oxydation in ein Derivat des Dioxyacetons, $\text{CH}_2(\text{OH})\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$,

umgewandelt werden und erfüllt somit die Bedingungen, welche zur Erzielung charakteristischer Färbungen mit Phenolen notwendig sind. Im Gegensatz dazu gibt die β -Säure kein Keton durch Oxydation und infolgedessen keine Färbung bei Anwesenheit von Phenolen und Oxydationsmitteln.

Die Reaktion von Bailly wird folgendermaßen ausgeführt: 10 ccm einer Lösung von Calciumglycerophosphat werden mit 0,25 ccm Bromwasser (2,5 proz.) versetzt. Man läßt die Mischung 12 Stunden stehen und verteilt sie dann in Portionen von 0,5 ccm

¹⁾ Kürzlich gelang es Karrer, die α -Glycerophosphorsäure in ihre optisch aktiven Formen zu zerlegen.

²⁾ Siehe L. Grimbert u. O. Bailly, *Compt. rend.* **160**, 207; Bailly, ebenda **160**, 395, 1915. *Ann. Chim. et Phys.* [9] **6**, 96, 1916. *Rev. gén. de Sciences* **29**, 208, 1918.

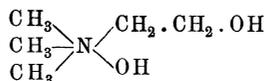
³⁾ *Compt. rend.* **148**, 172, 282, 422, 1909. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux* **49**, 105. *Zeitschr. f. analyt. Chem.* **1911**, 305.

in Reagenzröhrchen. Setzt man (1.) 0,10 ccm einer 5 proz. Resorcinlösung und 2 ccm konzentrierter Schwefelsäure zu, so tritt nach einiger Zeit, insbesondere beim Erhitzen, eine schöne kirschrote Färbung auf. Beim Zusatz von (2.) 0,10 ccm einer 4 proz. Bromkalilösung, 0,10 ccm einer 5 proz. alkoholischen Lösung von Salicylsäure und 2 ccm Schwefelsäure und Erhitzen in einem Wasserbade, entsteht eine sehr intensive rotviolette Färbung. Mit (3.) Guajacol entsteht unter denselben Bedingungen eine starke Blaufärbung.

Kann nunmehr behauptet werden, daß die Frage nach der Natur der Glycerophosphorsäuren des Lecithins weitgehend geklärt ist? Keineswegs, da sich die Erforschung der Glycerophosphorsäuren des Lecithins bisher nur auf das Kephalin-Lecithingemisch erstreckte, aus welchem das Lecithin des Eigelbs besteht.

Beschäftigen wir uns nunmehr mit dem basischen Teil des Lecithinkomplexes.

Das Cholin, Trimethyloxyäthylammoniumhydroxyd, ist eine quaternäre Base, die sich von einem Alkohol ableitet:



Man nimmt jetzt allgemein an, daß im Lecithin die alkoholische Gruppe des Cholins durch Glycerophosphorsäure verestert ist; es gibt jedoch auch noch Anhänger der Meinung, daß es sich dabei um eine einfache Salzbildung handle. Verschiedene Tatsachen sprechen indessen zugunsten der ersten Annahme. In erster Linie geben die Salze der Erdalkalien, insbesondere Calciumsalze, mit Lecithin Niederschläge, in welchen das gesamte Lecithin mit dem darin ursprünglich enthaltenen Cholin gefunden wird¹⁾. Wäre also Cholin als eine salzartige Verbindung vorhanden, so müßte die Calciumverbindung eine doppelte Umsetzung hervorrufen durch Bildung eines sicherlich unlöslichen Calcium-oleo-stearo-glycerophosphats, während das Cholin in Lösung bliebe.

Zweitens bilden Eisenchlorid, Eisenchlorür, Platinchlorid und Cadmiumchlorid²⁾ mit Lecithin Doppelsalze.

¹⁾ Es scheint nunmehr endgültig erwiesen zu sein, daß Lecithin ein Cholinderivat ist. Gewiß findet man neben dem Lecithin Phosphatide, die sich vom ersteren nur in der Art des Aminoalkoholradikals unterscheiden — sei es, daß es sich dabei um Aminoäthylalkohol selbst oder um seine Mono- oder Dimethylderivate handelt. Man sollte diese Substanzen jedoch nicht Lecithine nennen, sondern die Bezeichnung Lecithin den Estern des Cholins vorbehalten.

²⁾ Levene zeigte im Gegensatz zur allgemeinen Anschauung, daß das Cadmiumchlorid das Lecithin nicht spaltet sondern einfach niederschlägt, wobei die Fällung fast das gesamte Cholin enthält. Dies könnte kaum eintreten, wenn diese Verbindung ein Cholinsalz wäre.

Endlich wurde in den Versuchen mit Schlangengift, von welchen noch die Rede sein wird, das Lecithin in eine weiße, in warmem Wasser lösliche Substanz, das *Lysocithin*, umgewandelt. Dieses enthält das gesamte Cholin des Lecithins, jedoch nur eine Fettsäure, hingegen wird durch die Einwirkung des in dem Gift enthaltenen Enzyms die Ölsäure in Freiheit gesetzt. Wären demnach freie Ölsäure und Cholin als Salz nebeneinander in Lösung, so würde sich das letztere bestimmt zwischen der Olein- und der Glycerophosphorsäure verteilt haben und nicht nur an das Lysocithin gebunden sein.

Das Verhalten des Lecithins färbenden Substanzen gegenüber müßte in der Frage der Veresterung des Cholins wertvolle Aufschlüsse geben. Unglücklicherweise ist es schwierig, eine Untersuchung dieser Art durchzuführen, und zweifellos können hierzu nur hydrierte Derivate des Lecithins benutzt werden, welche man leicht in kristallisiertem und farblosem Zustand erhalten kann. Vor allem darf nicht vergessen werden, wie leicht und schnell das Lecithin hydrolysiert wird.

Es wären noch die Fettsäuren des Lecithins zu besprechen, wobei zweierlei berücksichtigt werden muß, nämlich die Natur der Fettsäuren und ihre Stellung im Molekül.

Aus dem Lecithin wurde Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure (eine doppelte Bindung), Linolsäure (zwei doppelte Bindungen) und Linolensäure (drei doppelte Bindungen) isoliert. Betrachten wir nunmehr ein Lecithin mit nur einem Palmitin- und Ölsäureradikal, eine Verbindung, welche sicherlich vorkommen kann. Darf man annehmen, wenn die Analyse das Vorhandensein nur dieser beiden Säuren ergibt, daß diese aus ein und demselben Lecithin stammen, d. h., ist Lecithin immer ein gemischter Ester, dessen Molekül zwei verschiedene Fettsäureradikale enthält? Und ist, wenn diese Säuren verschieden sind, eine davon immer ungesättigt, wie MacLean, Rollet und andere versichern? Oder besteht das von uns als Lecithin isolierte Gemisch aus einem Dipalmitin und einem Dioleinlecithin, d. h. aus zwei homogenen Lecithinen, welche sich nebeneinander in Lösung befinden¹⁾?

Die hier gestellten Fragen sind von großer Wichtigkeit in bezug auf den Ursprung des Lecithins. Wir glauben, daß man sie beantworten kann, indem man das Lecithin der Wirkung des Schlangengiftes aussetzt [Delezenne und Ledebt]²⁾. Man erhält

¹⁾ Nach Levene sind zumindest acht verschiedene Lecithine existenzfähig, davon vier mit einem Palmitin- und vier mit einem Stearinsäurerest.

²⁾ Compt. rend. 153, 81, 1911; 155, 1101, 1912.

dadurch aus dem Eigelb eine kristallinische Substanz, die Delezenne und Fourneau¹⁾ **Lysocithin** genannt haben; es ist ein Lecithin, von dem ein Molekül Fettsäure abgespalten ist und welches infolgedessen nur noch ein Molekül Fettsäure enthält. Nun ist dieses Molekül Fettsäure im Lysocithin immer gesättigt. Meistens ist es Palmitinsäure; Ölsäure kommt niemals vor. Die Ölsäure oder, genauer gesagt, das Gemisch von ungesättigten Säuren, welche im Lecithin vorhanden waren, ist in den Mutterlaugen des ausgefällten Lysocithins enthalten.

Würden im Eigelb nebeneinander Lecithine mit gesättigten Fettsäuren (Dipalmitin, Stearopalmitin) und ungesättigten Säuren (Dioleinsäuren) vertreten sein, so müßte nach Einwirkung des Schlangengiftes das Gemisch aus Oleolysocithin oder unangegriffenem Dipalmitinlecithin bestehen; in Wirklichkeit findet man keine Spur von Lecithin, und das darin vorhandene Lysocithin ist immer eine gesättigte Verbindung (sollte auch Oleolysocithin vorhanden sein, so kann es sich nur um sehr geringe Mengen handeln). So verhält es sich immer beim Eigelb; — über andere Lecithine können keine genauen Angaben gemacht werden, da wir zu wenig darüber wissen. Man kann jedoch noch andere Beweise anführen. Man kennt jetzt die Eigenschaften des Lecithins, das nur gesättigte Fettsäuren enthält (Palmitostearinsäure), und durch Reduktion von Lecithin erhalten werden kann. Nun ist ein solches gesättigtes Lecithin (Hydrolecithin) gut kristallisierbar, wenig löslich in Alkohol, nicht hygroscopisch, farblos und beständig, und könnte, wäre es im Eigelb vorhanden, mit Leichtigkeit isoliert werden.

Das Lecithin des Eigelbs ist folglich ein gemischter Ester, in welchem ein ungesättigtes (hauptsächlich Ölsäure) und ein gesättigtes Radikal (vielleicht ausschließlich das der Palmitinsäure) enthalten ist. Da anscheinend die neutralen Fette im allgemeinen aus Glyceriden mit gleichartigen (ungemischten) Säureresten²⁾ (Tripalmitin, Tristearin oder Triolein) bestehen, so kann sich Lecithin schwerlich von ihnen ableiten³⁾, ohne daß sie einer tiefgreifenden Änderung unterliegen.

Die Stellung der beiden Fettsäureradikale zueinander im Lecithinmolekül ist noch nicht geklärt. Wohl ist es bei den

¹⁾ Bull. de la Soc. chim. de France [IV] 15. 421, 1914.

²⁾ In der Butter wurden gemischte Glyceride gefunden.

³⁾ Es scheinen bisher keine Versuche von wesentlicher Bedeutung unternommen worden zu sein, um festzustellen, ob das Lecithin eines bestimmten Organes in irgend einer Beziehung zu den Fetten dieses Organes steht.

Derivaten der β -Glycerophosphorsäure gleichgültig, welche Stellung die Radikale einnehmen, da ja die beiden primären Hydroxylgruppen des Glycerins frei sind, aber von den sich von der α -Glycerophosphorsäure ableitenden Lecithinen kennen wir gegenwärtig weder die Stellung der Säuren zueinander, noch wissen wir, ob dieselbe beständig ist.

Aus den oben beschriebenen Ergebnissen kann eine sehr wichtige Schlußfolgerung gezogen werden, nämlich, daß unter gewissen Bedingungen, auf die wir noch bei der Besprechung des Lysocithins zurückkommen werden, ein im Schlangengift enthaltenes hydrolysierendes Agens, eine *Lecithinase*, die ganz besondere Fähigkeit besitzt, vom Lecithin ein einziges, und zwar immer ein ungesättigtes Säureradikal abzuspalten. Wir besitzen bis auf den heutigen Tag kein chemisches Hilfsmittel, um eine Hydrolyse von solcher Feinheit, die so spezifisch und vollständig verläuft, selbst bei gewöhnlichen Fetten durchzuführen¹⁾. Die bisher in dieser Richtung unternommenen Versuche haben zu keinem ermutigenden Resultat geführt. Vor allem wird es wohl sehr schwierig sein, die Abspaltung des Cholins im ersten Stadium der Alkoholyse oder Hydrolyse zu vermeiden.

Die Eigenschaften des Lecithins sind bekannt, da dieser Körper bereits seit zwanzig Jahren in die Therapie eingeführt ist, was wir den Arbeiten von Billon, Desgrez und anderen verdanken. In reinem Zustand und frisch dargestellt ist Lecithin eine weiße Substanz; sie kann in trockener, pulveriger Form erhalten werden, ist aber sehr hygroskopisch und unbeständig. Lecithin ist in allen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Aceton löslich, mit Wasser bildet es eine beständige kolloidale Lösung, die eine starke emulgierende Wirkung auf Fette und Öle ausübt. Kürzlich ist kristallisiertes Lecithin durch Ausfrieren erhalten worden (siehe Escher, *Helv. Chim. Acta* 1925, S. 686).

Lecithin ist autoxydabel; seine Jodzahl vermindert sich rasch, wenn man es der Luft aussetzt, infolge von Sauerstoffanlagerung an die doppelten Bindungen. Diese Autoxydation, welche vielleicht auf eine Spur von metallischen Katalysatoren (Eisen) zurückzuführen ist, ist eins der charakteristischen Merkmale des Lecithins. Es ist wahrscheinlich, daß sich der Sauerstoff, bevor er mit dem Lecithinmolekül eine Verbindung eingeht, in dem Zustand einer losen, sehr aktiven Bindung befindet; das Lecithin könnte danach (wie etwa Hämoglobin) mehr oder minder an dem Transport des Sauerstoffs im Organismus teilnehmen. Die Versuche von Will-

¹⁾ Kürzlich konnten durch eine schonende Alkoholyse aus den Fetten nach und nach die drei Säureradikale abgespalten werden.

stätter über die Fixierung von Sauerstoff durch Phosphoröl machen die Annahme noch wahrscheinlicher. Es sei noch bemerkt, daß infolge dieser Oxydierbarkeit das Lecithin zu einem starken Reduktionsmittel werden kann.

Selbst in sehr verdünnter Lösung von alkoholischer Salzsäure wird das Lecithin rasch gespalten; diese Reaktion kann zur quantitativen Bestimmung der Bestandteile des Lecithins benutzt werden.

Die zahlreichen durch Lecithin gebildeten Additionsverbindungen führen zu interessanten Betrachtungen. So sieht man z. B., daß aus dem Eigelb durch Ätherextraktionen nur ein Teil des Lecithins entfernt wird, während der Rest durch das Albumin energisch zurückgehalten wird. Erlandsen nimmt zwar an, daß es sich dabei nicht um ein Additionsprodukt der Phosphatide mit Albumin handelt, sondern um ein Lecithin von anderer Zusammensetzung als das in Äther lösliche. Es ist indessen bekannt, daß eine Vorbehandlung mit Alkohol das gesamte Lecithin in Freiheit setzt und es ätherlöslich macht, was mit der Hypothese von Erlandsen schwerlich in Einklang zu bringen ist. Es muß also angenommen werden, daß Lecithin und Albumin eine mehr oder weniger beständige Verbindung eingehen oder zumindest eine Affinität zueinander besitzen, und es ist sehr gut möglich, daß beim Zustandekommen eines homogenen Gemisches neutraler Fette, Albumine, Salze und des Lecithins, wie es im Serum vorkommt, diese Additionsprodukte eine große Rolle spielen. Ähnliche Additionsverbindungen wurden von Mayer synthetisch dargestellt.

Außer mit Eiweiß bildet Lecithin Komplexe mit Salzen¹⁾, Glucose und sehr wahrscheinlich mit Cholesterin. Handelt es sich dabei auch um keine echten Verbindungen, so sind es zumindest beständige Adsorptionsprodukte.

Die Rolle, die das Lecithin bei der Verteilung und Einwirkung gewisser Heilmittel, insbesondere der Hypnotika, im Organismus spielt, ist bisher noch nicht geklärt; nach den interessanten Versuchen von Meyer und Overton jedoch kann an seiner Bedeutung nicht gezweifelt werden. Diese Forscher zeigten, daß eine der wichtigsten Funktionen der Lipide und insbesondere der Phosphatide in der Regelung der osmotischen Eigenschaften von pflanzlichen und tierischen Zellmembranen besteht. Overton²⁾ selbst formuliert sie

¹⁾ Bereits im Jahre 1846 beobachtete Goble, daß Lecithin Calciumphosphat energisch zurückhält, und er nahm an, daß es an der Einführung und Fortschaffung von Phosphaten im tierischen Körper teilnimmt.

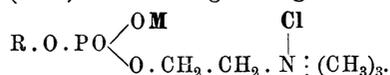
²⁾ Studien über Narkose. Jena 1901.

folgendermaßen: „Die Gehirnlipoide ¹⁾ bilden einen integrierenden Bestandteil des Protoplasmas aller pflanzlichen und tierischen Zellen und dürften an Bedeutung für das Leben der Zellen einzig den Zellenproteinen nachstehen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß dieselben für den physikalischen Zustand des Protoplasmas ebenso oder noch mehr bestimmend sind als selbst die Zellenproteine. Die physikalische Zustandsänderung, welche die Gehirnlipoide durch die Aufnahme fremder Verbindungen erleiden, ist ferner, gleichgültig wie diese Änderung in das normale Lebensgetriebe der Zellen eingreift, der gemeinsame Ausgangspunkt für eine der Hauptwirkungen von mehr als der Hälfte aller organischen Verbindungen, denn die große Mehrzahl der organischen Verbindungen wirkt in erster Linie als indifferente Narcotika.“

Schließlich muß noch auf eine Tatsache besonders hingewiesen werden, nämlich auf die große Anzahl der möglichen Phosphatide. Wie wir schon gesagt haben, kann das Lecithin selbst in mehreren isomeren Formen auftreten, selbst wenn nur zwei verschiedene Fettsäureradikale im Molekül vorhanden sind. Berücksichtigt man die außerordentliche Spezifität der Fermentwirkungen und, allgemein, aller biologischen Erscheinungen, so ist es klar, daß jede dieser isomeren oder homologen Formen (vorausgesetzt, daß sie existieren) eine besondere Wirkung vermitteln kann.

Wir haben bereits gesehen, wie das Schlangengift wirkt; es ist möglich, daß auch andere Enzyme, welche durch Mikroorganismen ausgeschieden oder selbst in normaler Weise durch die Zellen produziert werden, die Phosphatide verändern und so tiefgreifende Störungen des Organismus zur Folge haben können ²⁾.

Lecithin kann als seifenähnliche Verbindung betrachtet werden, die mit Salzen (MCl) Verbindungen folgender Art eingeht:



In der Tat findet man im Lecithin fast immer Spuren von Calcium und Alkalimetallen. Im Kephalin scheinen diese Elemente in einem konstanten Verhältnis vorzukommen. Es darf nicht außer acht gelassen werden, daß Lecithin ein hohes Molekulargewicht besitzt; man könnte sonst leicht den Fehler begehen, eine metallische Komponente als Verunreinigung anzusehen, welche in Wirklichkeit einen wesentlichen Bestandteil dieser Verbindung ausmacht. 24 g

¹⁾ Sie bestehen hauptsächlich aus Phosphatiden, Cerebrosiden und Cholesterin. Ann. d. Übers.

²⁾ Lysocithin ist ein Gift. Ein anderer Ester des Cholins, Acetylcholin, welcher im Mutterkorn entdeckt worden ist, ist weit giftiger als das Cholin selbst.

Magnesium (1 Mol) genügen, um theoretisch fast 1600 g Lecithin (1 Mol) zu sättigen; d. h. in einem Ei, welches 0,8 bis 1,0 g Lecithin enthält, würden 0,010 bis 0,015 g Magnesium genügen, um ein Salz zu bilden. Ähnlich wären für Calcium 0,02 bis 0,03 g notwendig, und diese Menge befindet sich auch im Eigelb. Es spricht also nichts gegen die Behauptung, daß die Phosphatide bei dem Transport der Metalle, insbesondere der wichtigsten unter ihnen, wie Calcium, Eisen usw., eine Rolle spielen können. Es sei noch bemerkt, daß geringe Spuren von Metall die Eigenschaften der Phosphatide vollkommen verändern; so ist die Kombination von Lecithin mit einem Eisensalz gänzlich unlöslich in Alkohol.

Die Phosphatide scheinen einen großen Einfluß auf die Löslichkeit gewisser Körper in den Flüssigkeiten des Organismus zu besitzen. Diese Wirkung wurde hauptsächlich, soweit sie die Löslichkeit der Fettsäuren in der Galle betrifft, von Parker untersucht. Eine 5 proz. Lösung von Gallensalzen, welche 7 Proz. Lecithin über die normalerweise darin vorhandene Menge enthält, absorbiert vier Gewichtsprocente Ölsäure; reines Wasser löst dagegen nur 0,1 Proz., und eine Gallensalzlösung ohne Lecithinzusatz 0,5 Proz. In derselben Weise gibt Natriumoleat eine 5 proz. Lösung in Wasser, 7,6 proz. in Gallensalzen ohne Lecithin und 11,5 proz. in Gallensalzen mit Lecithinzusatz.

Darstellung von Lecithin. Mehrere Verfahren wurden zur Darstellung von Lecithin empfohlen (das einfachste wird später im praktischen Teil dieses Buches zugleich mit einer ausführlichen Methode der Alkohololyse beschrieben werden). Alle diese Verfahren ergeben jedoch ein Gemisch, welches Kephalin enthält. Um zu einem genügend reinen Produkt zu gelangen, behandelt Levene den zur Darstellung des Lecithins dienenden Eigelbextrakt in folgender Weise ¹⁾:

Das Ausgangsmaterial wird mit Alkohol extrahiert, der alkoholische Auszug eingeengt und das Öl mit trockenem Aceton ausgezogen; der Rückstand besteht aus Lecithin mit ziemlich hohem Gehalt an Kephalin, während sich in Lösung ein verhältnismäßig kephalinarmes Lecithin befindet. Nach Abdunsten des Acetons und Behandeln des Rückstandes mit viel heißem Alkohol wird auf 0° gekühlt, vom ausgeschiedenen Fett abgossen und das Lecithin in Form einer Doppelverbindung mit alkoholischer Cadmiumchloridlösung gefällt. Nach viermaligem Umkristallisieren aus einer Mischung von Essigester und Alkohol ist die Verbindung voll-

¹⁾ Siehe Levene und West, Journ. of biol. Chem. **34**, 175, 1918.

ständig frei vom Kephalin. Sie wird nun nach Bergell mit Ammoniumcarbonat zersetzt und mit Aceton umgefällt¹⁾.

Zur Identifizierung der Phosphatide geht Levene immer mehr und mehr dazu über, die Reduktion mit Wasserstoff und Palladium anzuwenden. Die erhaltenen Hydrophosphatide zeichnen sich aus durch ihre große Beständigkeit an der Luft, ihre kristallinische Beschaffenheit und ihre geringe Löslichkeit in kalten Lösungsmitteln. Sie können fast absolut rein erhalten werden, was ihre weitere Erforschung beträchtlich erleichtert.

Nach MacLean werden befriedigende Resultate erzielt durch mehrmalige Umfällung einer wäßrigen Emulsion von Rohlecithin mit Aceton, sodann Wiederauflösung in und Ausfällung aus absolutem Äther.

Kephalin. Kephalin tritt immer in Begleitung von Lecithin auf, manchmal ist es, wie bei den Hirnphosphatiden, vorherrschend. Aus dem Eigelb, welches nur wenig Kephalin enthält, kann das letztere durch Chlorcadmium vom Lecithin getrennt werden. Die Chlorcadmiumlecithinfällung, welche aus alkoholischer Lösung erfolgt, wird aus einer Mischung von 80 proz. Alkohol und Essigester umkristallisiert. Unter diesen Bedingungen bleibt das Kephalin in Lösung.

Am besten stellt man das Kephalin aus dem Hirn dar. Frisches, am besten getrocknetes Hirn wird mit Aceton zerrieben und mit Petroläther extrahiert. Die Lösung wird bei niedriger Temperatur bis auf ein kleines Volumen eingedampft und stark abgekühlt (bis auf -20°), um den größten Teil der Cerebroside abzuscheiden. Die klare Flüssigkeit wird abgossen, worauf das Kephalin mit Alkohol ausgefällt wird. Das so erhaltene Rohkephalin löst man in Äther, fällt mit Aceton, löst wiederum in Äther usw. Diese Operation wird mehrmals wiederholt und schließlich die ätherische Lösung mit absolutem Alkohol behandelt. Das so isolierte Kephalin enthält noch Salze (Kalium, Calcium), von welchen es durch Waschen mit stark verdünnter Salzsäure befreit wird. Zu seiner vollständigen Reinigung wird das Kephalin in amyalkoholischer Lösung mit Bleiacetat gefällt und die entstandene Fällung mit Schwefelwasserstoff zersetzt²⁾.

¹⁾ Im Gegensatz zu reinem Lecithin, welches durch Aceton aus seinen Lösungen gefällt wird, bleibt unreines, insbesondere ölhaltiges Lecithin auf Zusatz von Aceton in Lösung; anscheinend wirken vegetabilische Fette (übrigens auch Vaselineöl) als Lösungsvermittler (s. auch A. Grün und R. Limpächer. l. c.).
Anm. d. Übers.

²⁾ Siehe auch S. Fränkel, Allgemeine Methoden zum Nachweis, zur Darstellung und zur Bestimmung der Lipide, in Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden.

Kephalin ist in seinen Eigenschaften dem Lecithin sehr ähnlich. In fast reinem und sehr trockenem Zustand ist es jedoch zum Unterschied von Lecithin fast unlöslich in Alkohol und Äther.

Man nahm früher an, daß das Kephalin sich vom Lecithin nur dadurch unterscheidet, daß das eine ein Derivat des Aminoäthylalkohols, das andere ein Derivat des Cholins ist. Nach Levene¹⁾ jedoch weisen die Analysenzahlen auf einen tiefgreifenderen Unterschied hin; dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die Fettsäureradikale in den beiden Verbindungen nicht die gleichen sind. Der Prozentgehalt an Sauerstoff stimmt nicht mit der früheren Annahme überein. Wenngleich auch mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, daß die Base ein Aminoäthylalkohol ist, so würde diese Überzeugung noch zwingender sein, wenn die Isolierung der reinen Base und die Darstellung eines charakteristischen Derivates (Urethan, Acylverbindung usw.) gelänge. Außerdem wird sich Kephalin von Lecithin wahrscheinlich auch dadurch unterscheiden, daß es als ein Derivat des Aminoäthylalkohols, welches bekanntlich eine viel schwächere Base als Cholin ist, stärker hydrolytisch gespalten ist und daher stärker sauer reagiert.

Sphingomyelin²⁾. Sphingomyelin findet man in allen Organen, welche Lecithin und Kephalin enthalten. Gleich dem letzteren ist es in den Nervengeweben reichlich vertreten, jedoch kommt es in kleinen Mengen auch im Eigelb vor. Da es in den meisten Lösungsmitteln nur sehr wenig löslich ist, kann man es leicht rein aus den Organen, welche zwecks Extraktion von anderen Phosphatiden bereits mit Alkohol und Äther vorbehandelt worden sind, darstellen. Seine Eigenschaft, sich in heißem Pyridin zu lösen, ermöglichte in erster Linie seine Isolierung [Rosenheim und Tebb]³⁾.

Die mit Aceton, Alkohol und Äther vorbehandelten Organe werden demgemäß mit heißem Pyridin extrahiert. Aus der Lösung erhält man durch Abkühlen auf Zimmertemperatur eine Fällung von Sphingomyelin, welches folgendermaßen gereinigt wird: 1. durch Auflösen in heißem Eisessig, aus welchem sich die Verunreinigungen beim Abkühlen ausscheiden; 2. durch Ausfällen der filtrierten essigsäuren Lösung mit Aceton, wodurch das zum Teil gereinigte Sphingomyelin niedergeschlagen wird; 3. durch Wiederauflösen dieser Ausfällung in einem Gemisch von Petroläther und Alkohol und nachträgliches Ausfällen durch Zusatz eines Überschusses an Alkohol zu der vorher filtrierten Lösung.

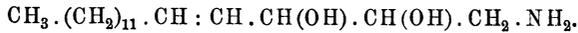
¹⁾ Siehe Journ. of biol. Chem. **24**, 41; **25**, 511; **35**, 285; **54**, 91.

²⁾ S. Fränkel, l. c.

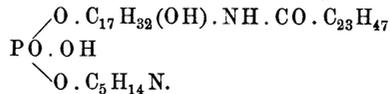
³⁾ l. c.

Sphingomyelin ist eine weiße, nicht hygroskopische Substanz, die sich an der Luft nicht verändert. In Alkohol ist sie unlöslich und bildet mit Wasser eine Art Stärkekleister. Sie ist optisch aktiv (linksdrehend).

Durch Hydrolyse liefert das Sphingomyelin Phosphorsäure, eine gesättigte Fettsäure mit C_{24} im Molekül, nämlich Lignocerinsäure und zwei Basen, Cholin und Sphingosin¹⁾. Letzteres ist ein ungesättigter zweiwertiger Monoaminoalkohol von der Formel



Im Sphingomyelin ist es vermutlich durch die eine Hydroxylgruppe an die Phosphorsäure gebunden, während die andere frei bleibt; andererseits wird ein weiterer Wasserstoff der Phosphorsäure durch das Cholinradikal ersetzt. Die Lignocerinsäure ($C_{24}H_{48}O_2$) bildet ein Amid mit der Aminogruppe des Sphingosins. Hiernach hätte das Sphingomyelin folgende Formel (Levene):



Man nahm früher an, daß der Sphingomyelinkomplex einen Alkohol²⁾, *Sphingol*, enthält, welcher dieselbe vermittelnde Rolle zwischen dem Cholin und den Fettsäuren spielt wie das Glycerin im Lecithinmolekül; die Levenesche Formel läßt jedoch, wie man sieht, für das Sphingol keinen Platz übrig.

Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß die Levenesche Formel schlecht mit der Tatsache in Einklang zu bringen ist, daß das Sphingomyelin ebenso leicht durch Säuren wie durch Basen hydrolysierbar ist, wohingegen sich die Amide im allgemeinen mehr oder weniger widerstandsfähig gegenüber Säurehydrolysen verhalten.

Lysocithin.

So benannten Delezenne und Fourneau³⁾ ein Phosphatid, welches aus Lecithin durch partielle Hydrolyse mit einer enzymartigen, im Schlangengift enthaltenen Substanz gewonnen wird (Delezenne und Ledebt). Das Cobralecithid von Keys⁴⁾, welches

¹⁾ Siehe Levene, Journ. of biol. Chem. **15**, 153, 1913; **18**, 453, 1914; **24**, 69, 1916.

²⁾ Das Sphingomyelin enthält eine Seitenkette mit C_{17} und müßte sich, vorausgesetzt, daß die angegebene Formel stimmt, von einer Aminosäure mit C_{18} (Dioxyoleinsäure) durch Abspaltung von CO_2 ableiten. Es ist nicht unmöglich, daß eines Tages im Organismus Aminosäuren von hohem Molekulargewicht gefunden werden; vielleicht ist nach ihnen noch nicht geforscht worden.

³⁾ l. c.

⁴⁾ Siehe Biochem. Zeitschr. **4**, 99, 1907; **8**, 42, 1909. Journ. Infekt. Diss. **1910**, VII, 181.

von seinem Entdecker und auch von der Ehrlichschen Schule als eine neue Verbindung aus Lecithin und einem unbekanntem Bestandteil des Giftes betrachtet wurde, wird gegenwärtig als ein Gemenge von Lysocithin, unverändertem Lecithin und Gift angesehen. Seine Existenz als chemische Verbindung erschien bereits von Anfang an durch die Veröffentlichungen anderer Forscher (Lüdecke, Dungen und Coca), welche — allerdings ohne genügende Begründung — die Hypothese aufgestellt haben, daß das Gift als ein Ferment wirksam war, zweifelhaft und muß jetzt endgültig verworfen werden. Im Gegensatz zu dieser Annahme handelt es sich bei Lysocithin um eine wohldefinierte und kristallisierbare Verbindung, welche man in sehr reinem Zustand erhalten kann. Es ist ein relativ einfaches Phosphatid, dessen Herstellung und charakteristische Eigenschaften wir in kurzen Zügen schildern wollen, nicht nur wegen der neuen Tatsachen, welche, wie wir schon bemerkt haben, sich daraus für die chemische Zusammensetzung des Lecithins ergeben, sondern auch wegen seiner bemerkenswerten physiologischen Eigenschaften.

Diese physiologischen Eigenschaften des Lysocithins können hier nicht ausführlicher besprochen werden; wir wollen jedoch erwähnen, daß dieser Körper eine starke cytolytische Wirkung besitzt und daß ihr insbesondere die hämolytische Wirkung zuzuschreiben ist, welche geringe Mengen des Schlangengiftes hervorbringen, die man dem Blutserum oder dem Ovocithin zusetzt. In der Tat konnten Delezenne und Ledebt nachweisen, daß das Gift einfach der Träger eines Fermentes ist, welches — vorausgesetzt, daß genügend Zeit vorhanden ist — auch in geringen Dosen alles vorhandene Lecithin in Lysocithin umwandeln kann.

Lysocithin wird in folgender Weise hergestellt¹⁾: Zu einer Emulsion aus zwei Eigelb und einer angemessenen Menge physiologischer Kochsalzlösung im Gesamtvolumen bis 100 ccm wird ein Milligramm Cobragift hinzugefügt. Diese Mischung wird im Ofen während 12 Stunden auf 50° gehalten und dann im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Das erhaltene Pulver wird in der Kälte mit Aceton extrahiert, getrocknet und dann mit absolutem Alkohol ausgezogen. Durch Zugabe von getrocknetem Äther zur konzentrierten alkoholischen Lösung entsteht eine voluminöse Fällung, welche zentrifugiert und mit Äther gewaschen wird. Man erhält ein weißes Pulver, das mehrmals aus absolutem Alkohol umkristallisiert wird. Das Produkt wird nun in siedendem Chloroform gelöst; beim Abkühlen scheidet sich eine Kristallmasse aus;

¹⁾ Vgl. auch Levene u. Ida Rolf, Journ. biol. Chem. 55, 743, 1923; und Simms, ebenda 58, 859, 1924.

nach Trennung vom Lösungsmittel werden die Kristalle in wenig absolutem Alkohol gelöst, sodann setzt man zur warmen Lösung so viel Petroläther zu, bis eine Trübung entsteht. In wenigen Sekunden erscheinen nadelartige Kristalle, und kurz darauf scheidet sich das Lysocithin als ein feiner Regen von glänzenden Täfelchen aus.

Auf diese Weise hergestelltes Lysocithin ist in lauwarmem Wasser oder heißem Alkohol löslich. Es ist schwer löslich in Chloroform, fast unlöslich in Benzol und unlöslich in Äther; Lackmus gegenüber verhält es sich neutral. In neutraler Lösung wird es weder durch Gold- oder Bariumchlorid noch durch Bleiacetat gefällt. Lysocithin gibt nicht die Reaktion von Florence.

Aus der Analyse und Beschaffenheit der Zersetzungsprodukte (Alkoholyse) ergibt sich die Zusammensetzung des kristallinen Lysocithins als Palmitoglycerophosphorsäureester des Cholins.

Neben seinem starken hämolytischen Vermögen besitzt das Lysocithin in hohem Grade die Eigenschaft, Cholesterin zu binden. Sachs und Preston Keys zeigten, daß eine wäßrige Emulsion eines Gemisches von Schlangengift und Cholesterin kein hämolytisches Vermögen besitzt. Tatsächlich hat das Cholesterin keine Wirkung auf das Gift (Delezenne und Ledebt), sondern nur auf das gebildete Lysocithin; das Hämolysin wird durch das Cholesterin gehemmt, und die Mischung dieser beiden Substanzen besitzt in einer bestimmten Zusammensetzung kein hämolytisches Vermögen. Wird ein Mol Lysocithin in Alkohol gelöst und mit zwei Molen Cholesterin in Chloroform zusammengebracht und das Gemisch eingedunstet, so erhält man eine Masse, welche mit Wasser eine unbeständige Emulsion bildet und aus der sich das Cholesterin in feinverteilterm Zustand abscheiden läßt. Wird diese Emulsion mit Äther extrahiert, so erhält man daraus nur *ein* Mol Cholesterin; das andere bleibt an das Lysocithin gebunden. Das so zusammengesetzte Gemisch bildet eine sehr beständige Emulsion ohne hämolytische Eigenschaften. Es hält Wasser hartnäckig zurück; man kann dieses nur unter großen Schwierigkeiten davon trennen. Setzt man zur Emulsion Alkohol zu, so kann durch Äther das gesamte Cholesterin entfernt werden. Diese Erscheinungen lassen sich mit denjenigen vergleichen, welche beim Isolieren von Lecithin auftreten, wenn Organe, entweder mit oder ohne vorhergehende Behandlung mit Alkohol, mit Äther extrahiert werden.

Schlußfolgerungen. Unsere gegenwärtige Kenntnis des Kephallins, Lysocithins und Sphingomyelins können wir folgendermaßen zusammenfassen:

1. Was bisher unter dem Namen Lecithin isoliert worden ist, scheint ein Gemisch von echtem Lecithin, Kephalin und vielleicht auch anderen Phosphatiden unbekannter Zusammensetzung zu sein.

2. Alles weist darauf hin, daß es mindestens zwei Monoaminomonophosphatide gibt, erstens das echte Lecithin, das Oleopalmitoglycerophosphat des Cholins (es ist möglich, daß die Glycerinphosphorsäure bei der Synthese des Lecithins im Organismus eine entscheidende Rolle spielt), und zweitens das Kephalin, das in gewissem Sinne lecithinähnlich ist, sich jedoch von diesem durch Anwesenheit des Aminoäthylalkohols an Stelle des Cholins unterscheidet und wahrscheinlich auch von einer anderen Fettsäure ableitet.

3. Spingomyelin ist anscheinend gut charakterisiert, und es bedarf nur noch geringer Anstrengung, um seine endgültige Zusammensetzung festzustellen.

Die Synthese des Lecithins wäre noch auszuführen. Die größte, fast unüberwindliche Schwierigkeit liegt in der Veresterung des Cholins durch die Distearoglycerophosphorsäure. Hundeshagen gibt an, diese Säure dargestellt zu haben, jedoch konnten seine Resultate nicht bestätigt werden. Weitere Fortschritte wurden nicht erreicht, da auch die Versuche von Grün und Kade unbefriedigende Resultate ergeben haben. Es ist möglich, daß es besser wäre, zuerst den Glycerophosphorsäureester des Cholins darzustellen, wie dies Langheld getan hat, und dann zu versuchen, ihn mit den entsprechenden Fettsäureradikalen zu verbinden. Wir glauben jedoch, daß dabei dieselben Schwierigkeiten überwunden werden müssen; bereits die Veresterung der Glycerophosphorsäure ist sehr schwierig und konnte bisher noch nicht verwirklicht werden, ebensowenig wie die Umwandlung des Lysocithins in Lecithin, welche so einfach erscheint¹⁾. Zweifellos wird es gelingen, diese Schwierigkeiten zu überwinden; es ist jedoch möglich, daß die Resultate eine unangenehme Überraschung mit sich bringen werden in dem Sinne, daß das künstliche Lecithin mit dem natürlichen Produkt nichts Gemeinsames hat, und daß wir gezwungen sein werden, unsere Anschauungen über diese merkwürdige Verbindung einer nochmaligen Revision zu unterziehen²⁾.

¹⁾ Synthetisches Lecithin aus Lysocithin erhielt neuerdings Levene, s. Levene u. Rolf, Journ. of biol. Chem. **60**, 677, 1925. Anm. d. Übers.

²⁾ Über eine Synthese von Lecithin aus α, β -Distearin siehe A. Grün und Rich. Limpächer, Ber. Nr. 6, S. 1350, 1926. Anm. d. Übers.

Zwölfte Vorlesung.

Nucleinsäuren.

Echte Nucleinsäuren sind esterartige Verbindungen, in welchen die Phosphorsäure an Kohlehydrate und Purin- bzw. Pyrimidinbasen gebunden ist. Man unterscheidet zwei Arten von Nucleinsäuren, nämlich pflanzliche, worin das Kohlehydrat eine Pentose (*d*-Ribose) ist, und tierische, welche wahrscheinlich eine Hexose enthalten. Im Organismus sind die Nucleinsäuren an Eiweißkörper gebunden, mit welchen sie Nucleine bilden.

Geschichtliches. Im Jahre 1868 führte Friedrich Miescher bei der chemischen Untersuchung von Eiter die Bezeichnung *Nuclein* ein. Hoppe-Seyler stellte im Jahre 1871 Nuclein aus Bierhefe dar, und kurz darauf gelang es Miescher, den phosphorhaltigen Teil des Protamins aus dem Sperma des Lachses abzuscheiden. Picard wies im Jahre 1874 in dieser Substanz die Anwesenheit der Purinbasen, Guanin und Hypoxanthin nach. Kossel zeigte im Jahre 1891 den Unterschied zwischen echten Nucleinen und Pseudonucleinen, deren phosphorsäurehaltiger Anteil keine Purin- bzw. Pyrimidinbasen enthält; von ihm wurde auch der Zusammenhang zwischen den Bestandteilen des Zellkerns und der Harnsäure im Urin geklärt. Altmann gelang, es 1889 die Nucleinsäuren und das Eiweiß aus der Bierhefe abzuscheiden, während Kossel und Neumann im Jahre 1894 eine praktische Methode zur Trennung von Eiweiß und zur Darstellung der Thymonucleinsäure¹⁾ ausarbeiteten.

Hammarsten erhielt im Jahre 1894 ein Nucleoprotein aus dem Pankreas und wies nach, daß dessen Molekül aus einer Pentose und Guanin bestand. Neumann isolierte (1896 bis 1897) die Thyminsäure, welche aus der Thymonucleinsäure durch Abtrennung von Purinbasen gebildet wird. In den Jahren 1900 bis 1912 brachten Levene und seine Mitarbeiter eine Reihe von glänzenden Untersuchungen heraus, und es gelang ihnen, die Zusammen-

¹⁾ Auch Thymusnucleinsäure genannt.

setzung der Hefenucleinsäure zu ermitteln, so daß gegenwärtig nur noch wenige unbedeutende Fragen der Aufklärung bedürfen.

Steudel wandte sich der Guanylsäure zu; Hammarsten und Jones untersuchten die Wirkung der Enzyme auf Nucleinsäuren (1907 bis 1914), während die Untersuchung der physiologischen Eigenschaften ihrer Hydrolysenprodukte von Thannhauser und Dorf Müller in den folgenden Jahren vorgenommen wurde.

Die verschiedenen Arten der Nucleinsäuren und ihre Eigenschaften.

I. Einfache Arten oder Nucleotide.

Der einfachste Typus der Nucleinsäuren enthält eine Pentosegruppe. Zuerst wurde von Bang die **Guanylsäure** ¹⁾, $(\text{HO})_2 \cdot \text{OPO} \cdot \text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3 \cdot \text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5\text{O}$, aus dem Pankreas isoliert; durch Hydrolyse entsteht daraus *Guanin*.

Durch Kochen von Pankreasgewebe mit Wasser geht das Nucleoprotein in Lösung und wird durch Essigsäure ausgefällt. Verdünnte Kalilauge fällt hingegen aus der wäßrigen Lösung nur das Protein aus, so daß in diesem Falle durch nachträgliches Behandeln mit Essigsäure lediglich die in Lösung verbliebene Guanylsäure ausgeschieden wird. Mit Bleiacetat gibt letztere einen Niederschlag und liefert mit Brucin ein kristallisiertes Salz.

Inosinsäure wurde von Haiser und Wenzel aus Fleischextrakt isoliert. Sie wird mit Bleiacetat gefällt und über das Bariumsalz gereinigt. Von der Guanylsäure unterscheidet sie sich nur durch die Anwesenheit des *Hypoxanthins* an Stelle des Guanins.

Uridinphosphorsäure (Thannhauser und Dorf Müller) wurde durch ammoniakalische Hydrolyse der Hefenucleinsäure mit darauf folgender fraktionierter Kristallisation des Brucinsalzes gewonnen. Die Base dieses Nucleotids ist ein Pyrimidinderivat, das *Urazil*.

Zytidinphosphorsäure wurde im Jahre 1918 von Levene ebenfalls durch ammoniakalische Hydrolyse der Hefenucleinsäure über das Brucinsalz erhalten. Die Base ist hier das *Zytosin*.

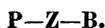
Adenosinphosphorsäure, welche gleichfalls von Levene im Jahre 1918 nach derselben Methode erhalten wurde, gibt kein kristallinisches Salz. *Adenin* ist der basische Bestandteil derselben.

Endlich konnte von Levene die **Thyminhexosephosphorsäure** isoliert werden; ihr basischer Bestandteil ist das Thymin.

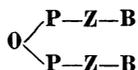
¹⁾ Auch als Guanosinphosphorsäure bekannt.

Definitionen.

Mononucleotide oder einfache Nucleinsäuren, als deren Vertreter die Guanylsäure angesehen werden kann, enthalten neben einer Phosphorsäuregruppe und einem Zuckermolekül eine Purin- oder Pyrimidinbase nach dem Schema:



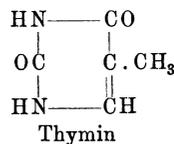
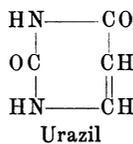
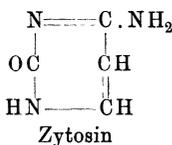
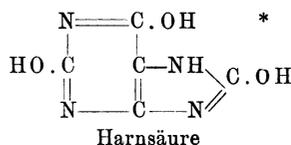
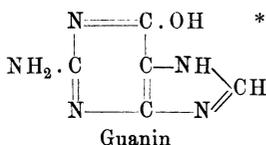
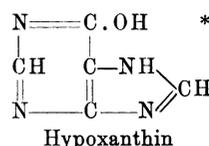
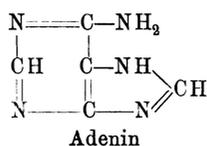
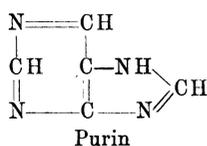
Ein **Dinucleotid** ist ein Komplex, der durch Vereinigung zweier Nucleotide, z. B. der Guanylsäure und der Adenosinphosphorsäure, entsteht:



Ein **Nucleosid** ist eine glucosidähnliche Verbindung einer Base mit einem Zucker:

**Basen, welche aus den Nucleinsäuren erhalten werden können.**

Wie wir soeben gesehen haben, können sechs Basen, nämlich *Zytosin*, *Urazil*, *Thymin*, *Guanin*, *Adenin* und *Hypoxanthin* aus den einfachen Nucleinsäuren gewonnen werden. Diese Basen leiten sich von zwei verschiedenen Radikalen ab, nämlich dem Purin- und dem Pyrimidinkern. Zytosin, Urazil und Thymin stammen vom Pyrimidin ab, während Guanin, Adenin und Hypoxanthin vom Purin abgeleitet werden und der Harnsäuregruppe angehören ¹⁾. Diese Beziehungen werden durch die nachfolgenden Strukturformeln erläutert:



¹⁾ Über die Entstehung des Xanthins bei der Spaltung von Nucleinsäuren siehe Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4, 292, 1880.

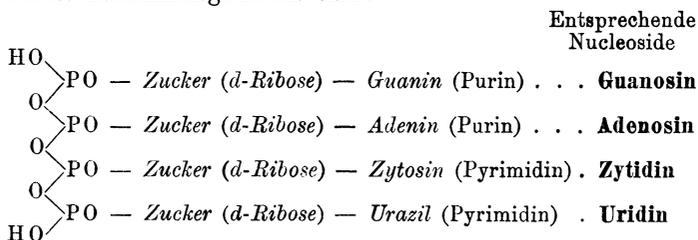
* Kann auch in der tautomeren Laktamform auftreten. Anm. d. Übers.

II. Zusammengesetzte Arten oder Polynucleotide.

Die echten Nucleinsäuren werden durch den Zusammenschluß der soeben besprochenen Nucleotide gebildet. Ihre Hauptvertreter sind die Hefe- und die Thymonucleinsäure, welche wir gesondert betrachten werden.

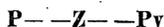
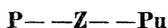
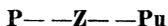
Hefenucleinsäure wird aus frischer Hefe dargestellt durch Behandlung mit verdünnter Natronlauge, welche die Nucleinsäure aus ihrer Verbindung mit den Eiweißstoffen in Freiheit setzt. Nach einiger Zeit wird mit Essigsäure neutralisiert und das Natriumsalz der Hefenucleinsäure mit Alkohol ausgefällt. (Die Einzelheiten der Darstellung werden im praktischen Teil beschrieben werden.) Das Produkt ist in Wasser oder Alkohol unlöslich und gibt mit Schwermetallen unlösliche Salze.

Die chemische Zusammensetzung der Hefenucleinsäure scheint jetzt geklärt zu sein. Es wird angenommen, daß hier vier Nucleotide mittels ihrer Phosphorsäuregruppen zu einer Pyrophosphorsäurekette zusammengetreten sind:



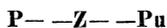
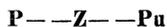
Das Studium der Hefenucleinsäure wurde mittels zwei Methoden der Hydrolyse durchgeführt, nämlich 1. durch chemische Hydrolyse und 2. durch biologische Hydrolyse (d. h. durch fermentative Spaltung).

1. Chemische Hydrolyse¹⁾. Durch vierstündige Einwirkung von 10proz. Schwefelsäure bei 125°. Man erzielt dadurch eine vollständige Spaltung, wobei sämtliche Basen nach folgendem Schema gewonnen werden.



¹⁾ Siehe auch Thannhauser, Abbau der Nucleinsäure, Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden.

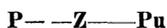
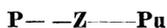
Wird die Hydrolyse mit 2proz. Schwefelsäure unter sonst gleichen Bedingungen ausgeführt, so werden nur die Purinbasen abgespalten, und man erhält die beiden Pyrimidinmononucleotide:



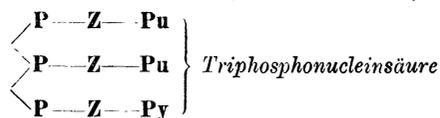
Eine Totalhydrolyse kann noch durch eine 25proz. Fluorwasserstoffsäure oder durch Salpetersäure (spez. Gew. 1,2) in der Kälte bei zweiwöchiger Einwirkungsdauer (Steudel) erfolgen, jedoch werden im letzteren Falle die Basen desaminiert.

Ferner kann die Hydrolyse auch in neutraler oder ammoniakalischer Lösung bei hoher Temperatur durchgeführt werden, und auf diese Weise erhielt Levene zuerst die Nucleoside.

a) Hydrolyse bei 140°:



b) Hydrolyse in 25proz. wäßriger ammoniakalischer Lösung während zwei Stunden bei 100° (Thannhauser):



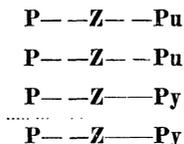
Bei Ausführung einer ähnlichen Hydrolyse erhielt Levene 1918 die Zytidinsäure und gelangte so zu der Schlußfolgerung, daß die Triphosphonucleinsäure wahrscheinlich ein Gemisch ist.

Gleichfalls mit Ammoniak wurde bei 115° eine Mischung aller Mononucleotide erhalten, während bei höheren Temperaturen dieselben Resultate erzielt wurden wie bei einer Hydrolyse im neutralen Medium (s. oben).

2. Hydrolyse durch Fermente. Dem Blutserum, geronnenem Blute oder einem Pankreasextrakt wird dieselbe Wirkung zugeschrieben wie Ammoniak bei 115°; der Darmsaft soll eine ähnliche Wirkung entfalten wie eine Hydrolyse in neutralem Medium bei 140°¹⁾. Extrakte der Darmschleimhaut, der Leber oder der

¹⁾ Vgl. Rona u. Weber in Bethes Handbuch der Physiologie 1926.

Nieren verursachen Hydrolysen nach folgendem Schema [Levene und Medigreceanu]¹⁾:



Delezenne und Morel²⁾ fanden im Jahre 1919, daß das Cobragift dieselbe hydrolysierende Wirkung ausübt, besonders wenn man die sich im Verlauf der Reaktion bildenden Säuren abstumpft; erst dann wird die Reaktion zu einer vollständigen. Die Hydrolyse wird gehemmt durch die entstehende Säure, wodurch nicht die gesamte Phosphorsäure in Freiheit gesetzt werden kann, und die Purinbasen in Form von Purinnucleosiden gebunden bleiben.

Die Wirkung der Darmenzyme bedarf weiterer Erforschung. In ihren Arbeiten über den Duodenalsaft fanden Thannhauser und Dorfmueller, daß Triphosphonucleinsäure und Uridinsäure gebildet werden. Dies steht jedoch im Widerspruch zu den Arbeiten von Levene [die Versuche, welche mit einem durch die Duodenalsonde abgeheberten Saft vorgenommen worden sind, sind vom physiologischen Gesichtspunkt aus anfechtbar]³⁾.

Nucleoside. Das zuerst isolierte Nucleosid war das *Guanosin*, welches von Levene und Jacobs bei der neutralen Hydrolyse von Guanylsäure im Jahre 1909 gewonnen wurde. Es bildet wohldefinierte farblose, seidige Kristalle, die sich charakteristischerweise in warmem Wasser lösen und durch Abkühlen daraus quantitativ ausscheiden. In Gegenwart von Ammoniak gibt das Guanosin mit Bleiacetat einen Niederschlag, in Säuren und Alkalien ist es fast unlöslich. *Adenosin* bildet ein unlösliches Pikrat; auf dieser Eigenschaft beruht seine Darstellung und Reinigung. Dieses Nucleosid ist in Wasser leichter löslich als das Guanosin und kann durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt werden. *Zytidin* und *Uridin* werden durch ammoniakalische Bleiacetat-lösung nicht gefällt. Ihre Trennung beruht auf der Unlöslichkeit des Zytidinpikrats.

Diese Verbindungen können auch als Nitrate in alkoholischer Lösung getrennt werden. Aus der Mutterlauge von Cytidin wird

¹⁾ Journ. of biol. Chem. **9**, 65, 389, 1911.

²⁾ Compt. rend. **168**, 244, 1919.

³⁾ Siehe auch die Arbeiten von Willstädter, Waldschmidt-Leitz und weiteren Mitarbeitern in der Zeitschr. f. physiol. Chemie.

das Uridin entweder als Dibenzoylderivat oder durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol gewonnen.

Im Gegensatz zu den Purinnucleosiden sind die Pyrimidin-nucleoside schwerer hydrolysierbar und zeigen mit salzsaurem Orcin nur schwer die charakteristische Reaktion auf Pentosen.

Levene wies nach, daß durch Hydrolyse von Inosinsäure mit 1proz. Salzsäure, die d-Ribosephosphorsäure, $C_5H_9O_6 \cdot PO(OH)_2$, entsteht; ihr in Essigsäure lösliches Bariumsalz wird durch Alkohol gefällt.

Neuere Forschungen haben die Leveneschen Schlußfolgerungen über die Struktur der Hefenucleinsäure in Zweifel gezogen. Nach Jones (1916) gibt eine ammoniakalische Hydrolyse bei 115° zwei *tetrabasische* Dinucleotide, von denen eins eine Guanin-Cytosin-, das andere eine Adenin-Uracilverbindung ist, wobei die Vereinigung beider nicht durch Phosphorsäureradikale erfolgt sein kann. Levene zeigte jedoch im Jahre 1918, daß diese Dinucleotide nur Gemische der bereits oben beschriebenen einfacheren Verbindungen sind¹⁾.

Wie bereits erwähnt, stellten Thannhauser und Dorf-müller 1917 ein leicht lösliches Trinucleotid durch Spaltung von Uridinsäure her; diese Arbeiten bedürfen noch einer Bestätigung.

Thymonucleinsäuren (s. auch praktischen Teil). Die chemische Zusammensetzung dieser Säuren ist anscheinend derjenigen der Hefenucleinsäure ähnlich; aus dem Auftreten der Lävulinsäure in den Spaltprodukten der Hydrolyse kann jedoch geschlossen werden, daß das Kohlehydratradikal eine Hexose anstatt einer Pentose ist. Überdies ist das Uracil in den Thymonucleinsäuren durch *Thymin* ersetzt.

Es gibt zwei Arten von Thymonucleinsäure, die eine (a) gibt ein gelatinöses Natriumsalz, während die andere (b) diese Eigenschaft nicht besitzt. Die zweite Art scheint nur eine unbekannte Zersetzungsstufe der ersten zu sein. Durch eine dreistündige Hydrolyse der Thymonucleinsäure mit einer $\frac{2}{3}n$ Schwefelsäure erhält man Thyminsäure, in welcher die Purinbasen fehlen. (Kossel, Neumann, 1896—1897). Steudel, 1918, gibt an, durch Hydrolyse mit einer $n/300$ Schwefelsäure ein sehr reines Produkt erhalten zu haben.

Die Zusammensetzung der Thymonucleinsäure ist noch nicht geklärt. Levene und seine Mitarbeiter kamen auf Grund ausgedehnter Untersuchungen zu Schlußfolgerungen, welche noch nicht

¹⁾ *Chemical Society Annual Report* XVIII, S. 170, 1921.

bestätigt werden konnten. Levene gab an, ein Nucleotid, die *Thyminhexosephosphorsäure*, und durch Einwirkung eines Ferments, dessen Natur er nicht ermittelt hat, ein Nucleosid, nämlich *Guaninhexose*, erhalten zu haben. Aus dem Fischsperma stellte er ein Dinucleotid und eine Thyminhexosediphosphorsäure dar. Diese Resultate wurden nicht nachgeprüft und sind in Vergessenheit geraten. Die Säure sollte sechs ersetzbare Wasserstoffatome enthalten. Feulgen hat kürzlich gewisse Verbindungen mit Farbstoffen hergestellt und nimmt an, daß es sich um eine vierbasische Säure handelt; ihre beiden schwächeren Säuregruppen sind nicht an die Phosphorsäureradikale gebunden. Er ist ebenfalls der Meinung, daß hier das Kohlehydrat keine Hexose, sondern ein *Glucal*, $C_6H_{10}H_4$, ist. Delezenne und Morel haben durch Einwirkung von Cobragift einen Körper isolieren können, welcher wahrscheinlich ein Adeninnucleosid ist, dessen Reinigung jedoch große Schwierigkeiten zu bereiten scheint. Wir ersehen daraus, daß die Beschaffenheit der Thymonucleinsäure noch einer Klärung bedarf.

Physiologisches. Über die Bildung der Nucleinsäuren ist bisher wenig bekannt. Miescher beobachtete, daß der Rheinlachs, welcher während seiner Flußwanderung keine Nahrung zu sich nimmt, fast seine gesamte Muskulatur verliert, während sich seine Geschlechtsorgane enorm entwickeln. Andererseits konnte man bei stillenden Säugetieren, obwohl ihre Milch keine Purinbasen enthielt, ein Anwachsen der Menge dieser Basen im jungen Tierkörper beobachten (Burian 1897).

Osborne und Mendel konnten bei ihrem Studium über den Eiweißstoffwechsel zeigen, daß das Wachstum des Tieres die Anwesenheit bestimmter Aminosäuren, jedoch nicht der Purinbasen erforderlich macht. Daraus ergibt sich, daß die Nucleinsäuren aus den Eiweißstoffen hervorgehen; über den Mechanismus dieser Synthese sind wir jedoch vollkommen im unklaren.

Mehr ist über die Zersetzung dieser Substanzen bekannt. Jedes Organ enthält Fermente, die imstande sind, die Nucleinsäuren mehr oder weniger vollständig zu spalten. Die Wirkung der Nucleasen wurde von Salomon im Jahre 1881 kurz beschrieben. Iwanoff zeigte 1903, daß bei der Einwirkung der Kulturen von *Aspergillus niger* auf die Thymonucleinsäure Phosphorsäure und Purinbasen in Freiheit gesetzt werden. In den letzten Jahren waren die Nucleasen Gegenstand ausgedehnter Untersuchungen. Es gibt drei Arten dieser Fermente, nämlich:

1. Fermente, welche Phosphorsäure in Freiheit setzen und die Nucleoside unverändert lassen,
2. solche, die die Basen aus den Glucosiden (Ribosiden) befreien,
3. solche, die die Basen desaminieren.

Diese Wirkungen sind hauptsächlich an den Veränderungen des optischen Drehungsvermögens der Lösungen untersucht worden. Die verschiedenen Arten der Spaltung haben wir bereits besprochen.

Die Pyrimidinverbindungen sind besonders widerstandsfähig, und anscheinend werden sie im Organismus nicht zerstört. Levene und Laforge zeigten, daß das Hydrouridin, welches ebenso leicht wie die Purinnucleoside durch Säurehydrolyse gespalten wird, der Wirkung der Fermente widersteht.

1910 zeigten Mendel und Myers, daß freie Pyrimidinbasen im Organismus keine Umwandlungen erleiden. Anscheinend ist der Stoffwechsel der Pyrimidinnucleoside noch nicht erforscht, bei den Purinnucleosiden ist man jedoch etwas weiter. Thannhauser und Bommer¹⁾ (1914), welche die Wirksamkeit von Guanosin und Adenosin nach subkutaner Injektion untersucht haben, machten dabei einige interessante Beobachtungen. Nach Minkowski wird Adenin vom Organismus nicht zerstört und ist ein ausgesprochenes Nierengift²⁾; wird es jedoch in Form von Adenosin, d. h. als Glucosid (Ribosid), eingespritzt, so verwandelt es sich in Harnsäure und verliert dadurch seine giftigen Eigenschaften. In ähnlicher Weise liefert das Guanosin durch Oxydation Harnsäure. Es wäre sehr interessant festzustellen, ob die Pyrimidinbasen, welche sich in freiem Zustand nicht verändern, in Verbindung mit der d-Ribose angegriffen werden. Wir sind nicht darüber unterrichtet, ob diese Resultate bei pathologischen Pentosurien in Betracht gezogen worden sind. Bei der Seltenheit der klinischen Fälle wurde in diesem Zusammenhang nur die Arabinose erwähnt; man könnte, da ja das Osazon der Ribose mit dem der Arabinose identisch ist, die Frage aufwerfen, ob Arabinose in Wirklichkeit identifiziert worden ist, und ob der Ursprung von Pentosurien nicht in dem Stoffwechsel der Pyrimidinnucleotide zu suchen wäre.

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. **91**, 336, 1914. Thannhauser u. Schaber, ebenda **115**, 171, 1921.

²⁾ Siehe Minkowski, Arch. f. exp. Pathologie **41**, 406, 1898.

Dreizehnte Vorlesung.

Alkaloide.

Definition. Wie soll der Begriff „Alkaloide“ definiert werden? Eine Definition bezeichnet die Alkaloide als stickstoffhaltige Substanzen mit basischen Eigenschaften. Diese Definition würde indessen alle Basen der organischen Chemie in sich einschließen. Andererseits würden durch Einschränkung des Begriffes Alkaloide lediglich auf Derivate der heterozyklischen Stickstoffverbindungen Substanzen wie Adrenalin, Hordenin, Ephedrin ausgenommen werden, und es taucht gleichzeitig die Frage auf, ob Purin- und Pyrimidinderivate wie das Adenin, Coffein, Theobromin usw. in dieser Definition einbegriffen sein sollen. Man ersieht also, daß eine exakte Definition nicht gegeben werden kann. Wird indessen dieser Ausdruck lediglich auf Naturprodukte und die sich von letzteren unmittelbar ableitenden synthetischen Abkömmlinge angewendet, so ist seine Verwendung auf das rechte Maß eingeschränkt.

Wir können daher sagen: Ein Alkaloid ist eine Base von pflanzlicher oder tierischer Herkunft, welche häufig ausgesprochene und charakteristische, gewöhnlich giftige physiologische Eigenschaften besitzt; sie gibt mit gewissen Reagenzien charakteristische Niederschläge und enthält in ihrem Molekül Stickstoffatome, die in den meisten Fällen einen Teil eines Ringes bilden¹⁾.

Extraktion. Zur genauen Ausführung einer Extraktion ist die Kenntnis der allgemeinen Eigenschaften der Alkaloide unbedingt erforderlich.

Alkaloide kommen in den Pflanzen gebunden an gewisse Säuren, Tannine usw. vor und werden durch Alkalien bzw. Erdalkalien von ihnen getrennt. Einige Alkaloide, nämlich diejenigen, welche eine Säure- oder Phenolgruppe enthalten, gehen

¹⁾ Barger, *Simple Natural Bases*, S. 5, 6. Über weitere Literatur siehe Anhang.

mit Alkalien Verbindungen ein. Andere verbinden sich nicht; auf diese Weise ergibt sich eine Einteilung in zwei Hauptgruppen.

In der ersten Gruppe unterscheidet man mit Wasserdampf flüchtige und nicht flüchtige Alkaloide. In diesen beiden Untergruppen begegnet man Alkaloiden, welche in Wasser löslich sind; andere wiederum sind kaum löslich oder nicht löslich in Äther. Gewöhnlich sind die in Äther unlöslichen, unmittelbar nachdem sie isoliert wurden, löslich und bleiben eine gewisse, wenn auch nur kurze Zeit in Lösung.

Aus diesen allgemeinen Eigenschaften ergeben sich zwei Hauptrichtlinien für die Extraktion. Alle Alkaloide der ersten Hauptgruppe werden durch Einwirkung von Alkalien bzw. Erdalkalien, meistens Kalk oder Ammoniak, in Freiheit gesetzt und durch ein geeignetes Lösungsmittel — Äther im Laboratoriumsbetrieb — ausgezogen.

Die Alkaloide der zweiten Gruppe — Morphin und Cephaelin — werden auch mit Kalkmilch behandelt, jedoch lassen sich diese Alkaloide nicht mit Äther ausziehen. Das Filtrat enthält in diesem Falle die Base in Form ihres Calciumsalzes, welche durch die berechnete Menge eines Ammoniumsalzes aus der Lösung niedergeschlagen werden kann. Auf diese Weise wird das Morphin isoliert.

Diese Methoden werden auch in der Industrie angewandt und zwar besitzt jede Fabrik ihre eigenen Verfahren. Man kann mit einiger Sicherheit annehmen, daß es sich dabei nur um Abänderungen von drei Hauptmethoden handelt:

1. Anwendung der oben beschriebenen Methoden, wobei je nach den Umständen Äther durch ein anderes Lösungsmittel (Amylalkohol, Schweröl, Benzol, Petroläther) ersetzt wird.

2. Trennung durch eine Säure und Ausfällung der sauren Lösung mit Kalk. Diese Methode gestattet es, die Alkaloide bereits zu Beginn der Darstellung von dem größten Teil der Nebensubstanzen zu befreien.

3. Abscheidung des Alkaloids aus saurer Lösung durch gewisse spezielle Reagenzien, von welchen das wichtigste die Silicowolframsäure ist (Bertrand). Auf diese Weise kann in manchen Fällen die Base in ziemlich reinem Zustand erhalten werden.

Wir fassen nachstehend das oben Gesagte in Form eines Schemas zusammen, aus dem die Extraktion einiger typischer Alkaloide zu ersehen ist.

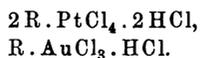
Extraktionsschema.

1. Alkaloide, welche mit Alkalien, Erdalkalien oder Alkalicarbonaten keine Verbindungen bilden	} Durch Kalkmilch, Magnesia oder Alkalicarbonate werden ausgefällt (Alkaloidbase im Niederschlag)	} Destillation mit Wasserdampf: <i>Sparteïn, Coniïn</i> . Extraktion durch ein entsprechendes organisches Lösungsmittel (Äther, Amylalkohol, Benzol usw.) <i>Atropin, Cocain, Strychnin, Brucin, Jöhimbin, Chinin, Eserin, Arecolin</i> usw.
2. Alkaloide, welche mit Alkalien, Erdalkalien oder Alkalicarbonaten eine Verbindung eingehen	} Beim Behandeln mit Wasser oder Kalkmilch gehen in Lösung	} Umsetzung mit CaCl_2 und Fälln mit NH_4OH : <i>Morphin</i> . Fälln mit Ammoniak, Extraktion mit Äther, Lösen in Natronlauge, Neutralisieren d. alkal. Lösung: <i>Cephaelin, Cuprein</i> .

Die obigen Extraktionsmethoden ergeben Rohalkaloide. Es handelt sich nunmehr um die Trennung der Basen in reinem Zustand voneinander und um ihre Umwandlung in wohlkristallisierte Salze. Hierbei entstehen die meisten Schwierigkeiten, und die Spezialisten auf diesem Gebiet haben sich die erdenklichste Mühe gegeben, um diese Probleme zu lösen.

Identitätsreaktionen der Alkaloide. Ist einmal eine Verbindung in reinem Zustande isoliert worden, so ist es notwendig, daraus eine Anzahl von Derivaten, Salzen usw. darzustellen und ihre charakteristischen Eigenschaften mit der größten Sorgfalt festzustellen, um sie leicht wieder erkennen zu können. Unter allen Salzen bilden die Chloraurate, Chloroplatinate und Pikrate die am besten definierten Kristalle und sind leicht zu analysieren, auch bildet ihre Herstellung keine Schwierigkeiten. Anfängern mißglücken jedoch oft die ersten Versuche deshalb, weil sie gewöhnlich in zu verdünnten Lösungen oder mit solchen Lösungsmitteln arbeiten, welche das Doppelsalz gelöst halten. Am besten

benutzt man konzentrierte Lösungen und berechnete Mengen des Reagens nach der Formel:



Tritt keine Fällung ein, so muß die Lösung im Vakuum über konzentrierter Schwefelsäure eingedunstet werden.

Charakteristische Verbindungen entstehen auch mit Jodmethyl, ihre Darstellung soll später beschrieben werden.

Optisches Drehungsvermögen. Das optische Drehungsvermögen gibt wertvolle Aufschlüsse über den Reinheitsgrad der Alkaloide. Bei der polarimetrischen Bestimmung darf nicht übersehen werden, daß die Natur des Lösungsmittels ebenso wie die Konzentration des Alkaloids eine wichtige Rolle spielen, daß folglich immer unter gleichen Bedingungen gearbeitet werden muß.

Die mikroskopische Untersuchung der Kristallform ist unerläßlich; sie gestattet in fast allen Fällen die Charakterisierung des Alkaloids, sei es durch Untersuchung seiner einfachen Salze (Hydrochlorid, Sulfat) oder durch Beobachtung der bei der Fällung von Alkaloiden auf dem Objektträger entstehenden charakteristischen Kristallformen.

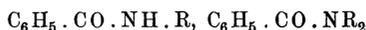
Chemische Eigenschaften der Alkaloide.

Die erste Frage, welche sich bei der Erforschung einer Base aufdrängt, ist die nach dem **Sättigungsgrad** des Moleküls. Alle ungesättigten Alkaloide, d. h. die mit einer doppelten Bindung in der Seitenkette oder im heterozyklischen Kern, entfärben Permanganat in der Kälte in saurer Lösung. Man übergeht häufig diesen ersten Vorversuch, welcher wertvolle Anhaltspunkte ergeben kann. So wurde das Spartein, obgleich es das Permanganat in saurer Lösung nicht entfärbt, früher in allen klassischen Abhandlungen als eine ungesättigte Verbindung angegeben. Man ersieht daraus, wie wichtig diese Reaktion ist und wie leicht ein Chemiker, der mit Alkaloiden arbeiten will, ohne ihre Berücksichtigung irreführt werden kann.

Die doppelte Bindung kann durch Behandlung mit Wasserstoff in Gegenwart von Platin oder Palladium als Katalysator aufgelöst werden (Beispiel: Hydrochinin).

Die meisten **Alkaloide** sind tertiäre **Basen**. Primäre Amine findet man nur in der Purinreihe (Adenin). Zahlreicher sind die sekundären Basen; wir erwähnen Cicutin, Conhydrin, Ephedrin, Adrenalin usw.

Bereits die physikalischen Eigenschaften, wie Schmelz- oder Siedepunkt usw., sowie die leichte Oxydierbarkeit deuten in großen Zügen auf die Art der Stickstoffbindung; es gibt jedoch einfache Methoden, um diese Fragen mit Sicherheit zu lösen. Außer der Hofmannschen Reaktion, welche wir später genauer besprechen wollen, wird hierbei die Reaktion mit salpetriger Säure, mit Permanganat in alkalischer Lösung oder mit Säurechloriden benutzt. Salpetrige Säure gibt mit sekundären Aminen Nitrosoderivate; auf tertiäre Basen ist sie ohne Einwirkung. Säurechloride und das Phenylisocyanat geben ebenfalls mit tertiären Aminen keine Verbindungen. Dagegen bilden primäre und sekundäre Amine z. B. mit Benzoylchlorid Derivate von der Formel:

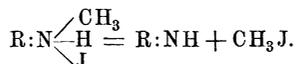


oder mit Phenylisocyanat:



In fast allen gesättigten Alkaloiden ist Stickstoff durch eine Valenz an eine Methylgruppe gebunden. Die einzigen gesättigten Basen, die in dieser Beziehung ein abweichendes Verhalten zeigen, befinden sich in der Chinin-, Lupinin-, Sparteingruppe; in ihnen ist der Stickstoff durch seine dritte Valenz an ein benachbartes Kohlenstoffatom gebunden. Wie wir gleich sehen werden, lassen sich solche abnormen Gruppen mit Leichtigkeit mittels der Hofmannschen Reaktion nachweisen.

Bestimmung von N-Methylgruppen. Die quantitative Bestimmung dieser Gruppen verdanken wir Herzig und Hans Meyer¹⁾, welche die Zeiselsche Methode zur Bestimmung von Methylresten in Methoxyverbindungen entsprechend modifiziert haben. Das Grundprinzip der Methode bleibt dabei dasselbe, nur die Apparatur ist geändert worden und gestattet eine viel intensivere Einwirkung der Jodwasserstoffsäure. Die Reaktion läßt sich durch folgende allgemeine Gleichung ausdrücken:



Die Base wird mit Jodwasserstoffsäure in einem speziellen Apparat erhitzt, der aus zwei kleinen, miteinander verbundenen Kolben besteht; dabei werden die Zersetzungsprodukte zweimal der Einwirkung von Jodwasserstoffsäure unterworfen, bevor das gebildete Methyljodid überdestilliert und in einer alkoholischen

¹⁾ Hans Meyer, Analyse und Konstitutionsermittlung organischer Verbindungen, S. 998, 1922 (Springer).

Silbernitratlösung aufgefangen wird. Die Bestimmung vollzieht sich sodann wie bei der gewöhnlichen Zeiselschen Methode¹⁾.

Sauerstoffhaltige Gruppen. Die meisten Alkaloide enthalten Sauerstoff, der in verschiedener Weise gebunden sein kann und zwar als Bestandteil einer primären, sekundären oder tertiären **alkoholischen Hydroxylgruppe**, so in *Chinin*, *Cinchonin*, *Tropin*, *Lupinin*, *Ephedrin*, ferner

als Bestandteil einer Äthergruppe	in Chinin
„ „ „ Estergruppe	„ Cocain
„ „ „ phenol. Hydroxylgruppe	„ Morphin
„ „ „ Carboxylgruppe	„ Ecgonin, Benzoyl- ecgonin
„ „ „ Betaingruppe	„ Trigonellin

Charakteristisch für die alkoholischen **Hydroxylgruppen** ist die Reaktion mit Säurechloriden oder -anhydriden. Ist die zu prüfende Substanz eine freie Base, so wird sie mit dem Reagens in warmer Benzollösung behandelt; bei den Hydrochloriden erfolgt die Einwirkung in schwach alkalischer wäßriger Lösung in der Kälte mit einem geringen Überschuß von 4proz. Natronlauge nach den Vorschriften von Schotten und Baumann.

Werden die Hydroxylderivate mit *wasserabspaltenden Mitteln* behandelt, so bilden sich ungesättigte Verbindungen. Das beste und gebräuchlichste Reagens ist für diesen Zweck eine Mischung von konzentrierter Schwefelsäure und Eisessig im Verhältnis von 2:1. Man erhitzt das Reaktionsgemisch auf 180 bis 200° während zehn oder zwölf Stunden.

Die Art, in welcher die Oxydation vor sich geht, zeigt, ob es sich um einen primären, sekundären oder tertiären Alkohol handelt.

Methoxylgruppen werden durch die Zeiselsche Methode nachgewiesen und bestimmt. Sie besteht im Erhitzen der Basen mit Jodwasserstoffsäure; das sich abspaltende Methyljodid wird in eine alkoholische Silbernitratlösung geleitet, wobei Jodsilber entsteht. Abspaltung von Methoxylgruppen, um zu den entsprechenden Hydroxylderivaten zu gelangen, kann leicht durch Erhitzen der Base mit starker Salzsäure oder noch besser Bromwasserstoffsäure im geschlossenen Rohr vollzogen werden, so bei Hydrochinin und Emetin.

Alkaloide, welche **saure Gruppen** enthalten, reagieren im allgemeinen neutral gegenüber Lackmuspapier, ebenso wie die ein-

¹⁾ Hans Meyer, l. c. S. 892.

fachen Aminosäuren. Gewöhnlich bilden sie mit Basen Salze und mit Alkoholen Ester; letztere durch Erhitzen der mit gasförmigem Chlorwasserstoff gesättigten alkoholischen Lösungen. Ihr Kupfersalz, welches fast immer eine wohlcharakterisierte und gut kristallisierte Verbindung bildet, kann durch eine einfache, jedoch wenig bekannte Methode dargestellt werden, die wir nachstehend mitteilen.

Eine Lösung von Kupfersulfat wird genau mit Barytwasser neutralisiert; zu diesem Gemisch setzt man die in Frage kommende Verbindung und erhitzt einige Minuten auf dem Wasserbad, worauf heiß filtriert wird. Man erhält das kristallisierte Salz durch Abkühlen oder Eindunsten der Lösung. Der Vorteil dieser Methode besteht darin, daß dabei die Substanz mit feinst verteiltem Kupferoxyd in Berührung kommt.

Methodisches. Alle Reaktionen, die zur Erkennung von verschiedenen Gruppen dienen, ergeben nur ein oberflächliches Bild von der tatsächlichen Zusammensetzung der Alkaloide. Es ist einleuchtend, daß jedes Alkaloid zu seiner weiteren Erforschung einer besonderen Methode bedarf, die wir an dieser Stelle kaum alle betrachten können. Es gibt indessen zwei Methoden von allgemeiner Anwendbarkeit, nämlich die Oxydationsmethode und die Methode von Hofmann.

Nicht alle Oxydationsmittel wirken in gleicher Weise, und es ist *a priori* unmöglich, das beste anzugeben. Gewöhnlich benutzt man Chromsäure, um Seitenketten zu oxydieren und das Molekül an der Stelle einer Doppelbindung, einer Hydroxylgruppe oder ähnlichem zu spalten. Permanganat dient zum Austausch der Methyl- oder Methylaminogruppe gegen Wasserstoff, oder zur Oxydation von Doppelbindungen zu Glykolen; es reagiert verschieden in saurer und alkalischer Lösung. Weniger häufig wird Salpetersäure benutzt. Interessante Ergebnisse erhielt Wolfenstein beim Arbeiten mit Wasserstoffsperoxyd¹⁾; es läßt sich jedoch nicht allgemein anwenden und liefert manchmal merkwürdige Resultate.

Drei klassische Beispiele der Oxydation, welche als Muster für die meisten Fälle dienen können, sollen hier ausführlicher beschrieben werden.

1. Oxydation von *N*-Methylgruppen, Bildung von sekundären Basen durch Einwirkung von Permanganat in alkalischer Lösung:

¹⁾ Berichte 28, 1459, 1895.

Umwandlung von Tropin in Tropigenin [Willstätter]¹⁾.

10 g Tropin werden zugleich mit 5 g Ätzkali in einem Liter Wasser gelöst, die Lösung auf 0° abgekühlt und unter fortwährendem Rühren 22,5 g Kaliumpermanganat in 1 Liter Wasser langsam zugesetzt. Nachdem die Reaktion vorüber ist, wird filtriert, mit Salzsäure angesäuert und bis zur Trockne eingedunstet. Der Rückstand wird mit wenig Wasser und einem großen Überschuß von festem Ätzkali versetzt und mit 20 bis 30 Liter Äther ausgezogen. Man engt den Ätherextrakt bis auf etwa 220 ccm ein und kühlt in Eis ab, wobei das Tropigenin auskristallisiert.

2. Stufenweise Oxydation eines sekundären Alkohols. Umwandlung in ein Keton:

Umwandlung von Tropin in Tropinon [Willstätter]²⁾.

Zu einer andauernd auf 60 bis 70° erwärmten Lösung von 25 g Tropin in 500 g Eisessig läßt man unter Umrühren tropfenweise eine Lösung von 12 g Chromsäure in 12 g Wasser und 60 g Eisessig (während etwa vier Stunden) zutropfen. Man erhitzt schließlich wenige Minuten im Wasserbad, setzt, sobald die Chromsäure völlig reduziert ist, Ätzkali im Überschuß zu und destilliert mit Wasserdampf oder schüttelt mit Äther aus; es geht nur das Tropinon in einer Ausbeute von etwa 80 Proz. über.

3. Oxydation eines Alkohols zu einer Säure:

Wird in einer Base eine alkoholische Gruppe festgestellt, so weiß man gewöhnlich vor ihrer Oxydation nicht, ob es sich um eine primäre, sekundäre oder tertiäre handelt.

Bei der primären Gruppe führt die Oxydation zu einer Säure mit derselben Anzahl von Kohlenstoffatomen im Molekül wie beim ursprünglichen Alkohol.

Bei der sekundären Gruppe ergibt eine vorsichtige Oxydation ein Keton; eine energischere Oxydation liefert eine zweibasische Säure (Dicarbonsäure), falls die Hydroxylgruppe an einen geschlossenen Ring gebunden war, oder eine Monocarbonsäure, wenn es sich um eine offene Kette gehandelt hat. In dem letzteren Falle zeigt die Anzahl der abgespaltenen Kohlenstoffatome, an welcher Stelle die Oxydation vor sich gegangen ist.

Wird Lupinin oxydiert, so entsteht Lupininsäure mit derselben Anzahl von Kohlenstoffatomen und nur einer Carboxylgruppe; Lupinin ist daher ein primärer Alkohol.

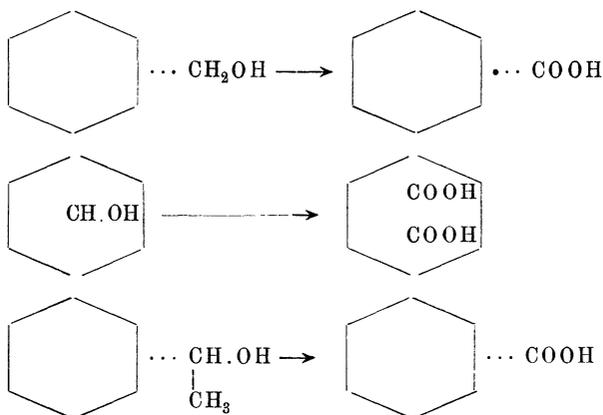
¹⁾ Berichte 29, 1579, 1896.

²⁾ Ebenda 29, 396, 1896.

Die Oxydation von Atropin liefert eine Dicarbonsäure mit derselben Anzahl von Kohlenstoffatomen wie das Ausgangsmolekül; daher enthält Atropin eine sekundäre, an ein zyklisches Kohlenstoffatom gebundene Hydroxylgruppe.

Aus Conhydrin entsteht durch Oxydation Pipecolinsäure, mit einem Kohlenstoffatom weniger als das Conhydrin. Es handelt sich somit um einen sekundären Alkohol, dessen Hydroxylgruppe an das zweitletzte Kohlenstoffatom der Seitenkette gebunden ist.

Diese Tatsachen können folgendermaßen schematisch dargestellt werden:



Aus dem Verlauf der Oxydation kann, wie wir gesehen haben, bereits auf die Art der alkoholischen Gruppe bei den in Frage kommenden Verbindungen geschlossen werden.

Primäre Alkohole oxydieren sich schon in der Kälte; zu ihrer vollständigen Oxydation genügt eine Menge Chromsäure, wie sie einer Zunahme von zwei Atomen Sauerstoff entspricht.

Oxydation von Lupinin zu Lupininsäure.

[Willstätter und Fournau¹⁾].

50 g Lupinin und 15 g Schwefelsäure werden in 100 cm Wasser gelöst. Zu dieser Lösung setzt man in der Kälte eine Mischung von 40 g Chromsäure, 60 g Schwefelsäure und 800 cm Wasser hinzu. (Diese Mengen entsprechen einer Erhöhung des Sauerstoffgehalts in 50 g Lupinin um zwei Atome.) Die Oxydation geht vor sich, ohne daß erwärmt werden muß; dabei steigt die

¹⁾ Siehe Berichte **35**, 1918, 1902.

Temperatur bis zu 50° an. Nach kurzem Kochen (1/2 Stunde) am Rückflußkühler wird das Oxydationsmittel gänzlich reduziert; nun fügt man nochmals die gleiche Menge Chrom-Schwefelsäurelösung hinzu und setzt das Kochen zwei Stunden fort. Die Oxydation ist beendet, wenn die Lösung eine klare grüne Färbung ohne bräunlichen Schein zeigt, und wenn durch Hinzusetzen einer kleinen Menge Chromsäure die Färbung ins Gelbbraune umschlägt. Zur Isolierung der Säure, was einige Zeit in Anspruch nimmt, wird der Überschuß an Chromsäure durch gasförmige schweflige Säure reduziert und die überschüssige schweflige Säure durch Kochen entfernt. Die Lösung wird durch Ammoniak alkalisch gemacht, filtriert und bis zur Trockne eingedampft. Der aus Lupininsäure und Ammoniumsalzen bestehende Rückstand wird mit absolutem Alkohol extrahiert, wobei die Unreinheiten zurückbleiben. Die alkoholische Lösung wird bis zur Trockne eingedunstet und das dabei erhaltene Ammoniumsalz in viel Wasser gelöst; man setzt einen Überschuß von Barytwasser zu und entfernt das Ammoniak durch Einleiten von Wasserdampf. Dann wird das überschüssige Baryt durch Kohlensäure ausgefällt und der filtrierten Lösung eine genau berechnete Menge Schwefelsäure zugesetzt, wodurch die Säure in Freiheit gesetzt wird. Man filtriert und dunstet im Vakuum bis zur Trockne ein.

4. Oxydation einer Doppelbindung:

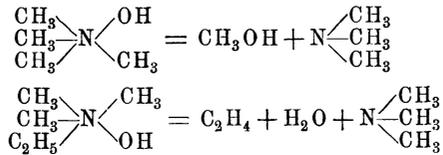
Wir beschreiben im praktischen Teil des Buches die Darstellung von Chitenin durch Oxydation von Chinin, ein Beispiel, in welchem die erhaltene Säure kaum wasserlöslich ist.

Außer den genannten klassischen Oxydationsmitteln gibt es noch viele andere, die sich bewährt haben. Als Beispiel einer Oxydation durch Salpetersäure erwähnen wir diejenige von Nikotin (Weidel). In der Industrie hat die elektrolytische Oxydation in gewissen Fällen wertvolle Dienste geleistet; so unter anderem brachte die Firma Merck ein Patent heraus, das die Umwandlung von Tropin in Tropinon mittels dieser Methode betrifft.

Die Hofmannsche Reaktion¹⁾. Wir wenden uns nun der berühmt gewordenen Reaktion zu, die für die Entwicklung der Alkaloidchemie von grundlegender Bedeutung geworden ist.

¹⁾ Die sogenannte „erschöpfende Methylierung“. Literatur s. Meyer, Konstitutionsermittlung, S. 983; andere Abbaureaktionen zur Konstitutionsforschung der Alkaloide s. auch J. Schmidt, Alkaloide, S. 59 in Abderhaldens Hand. d. biochem. Arbeitsmethoden. Siehe a. R. Willstätter, Über die Methodik zur Ermittlung der chem. Konstitution der Alkaloide, Vortrag, Ber. d. deutsch. pharm. Ges. 13, 50, 1903. Anm. d. Übers.

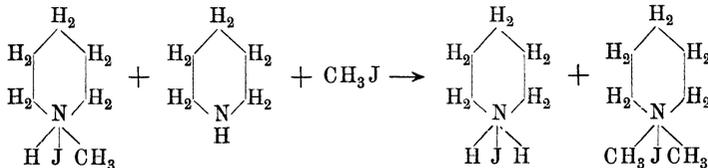
Das dieser Reaktion zugrunde liegende Prinzip wird durch die beiden folgenden Gleichungen ausgedrückt:



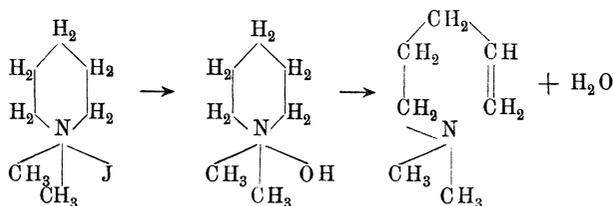
Erhitzt man eine quaternäre Ammoniumbase, welche nur Methylgruppen enthält, so spaltet sie sich in Trimethylamin und Methylalkohol. Besteht sie jedoch aus einem oder mehreren homologen Radikalen des Methyls, so erhält man einen ungesättigten Kohlenwasserstoff, Wasser und ein tertiäres Amin mit den restlichen Alkylradikalen. Die Methylgruppen bleiben dabei immer an das Stickstoffatom gebunden.

In der Alkaloidreihe verläuft diese Reaktion etwas verschieden, da hier gewöhnlich mindestens zwei Valenzen eines und desselben Stickstoffatoms zu einem heterozyklischen Zusammenschluß führen und infolgedessen für die Anlagerung von Jodmethyl nicht verfügbar sind. Als klassisches Beispiel dient das Piperidin, das von Hofmann bei seinen Untersuchungen benutzt wurde.

Piperidin ist eine sekundäre Base. Mit Jodmethyl entsteht daraus zunächst die Jodwasserstoffverbindung (N-Methylpiperidinhydrojodid) und im weiteren Verlauf der Reaktion Piperidinhydrojodid und N-Methylpiperidinjodmethyl:

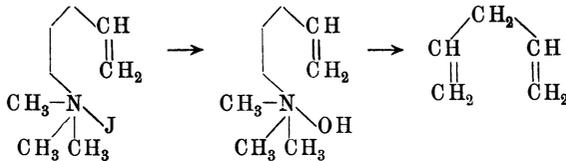


Wird letztere mit Silberoxyd behandelt, so entsteht das entsprechende Hydroxyd; diese Verbindung zersetzt sich beim Erhitzen unter Wasserabspaltung und Bildung eines ungesättigten tertiären Amins:

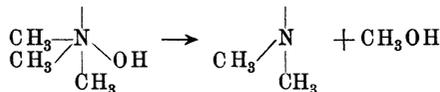


Diese Base wurde von Hofmann fälschlich Dimethylpiperidin benannt. Als tertiäres Amin addiert sie noch Methyljodid.

Das entstandene quaternäre Ammoniumjodid spaltet beim Erhitzen mit Ätzkali Trimethylamin und einen zweifach ungesättigten Kohlenwasserstoff, das Piperälen, ab:

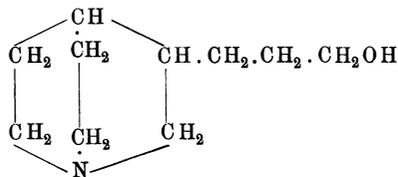


Anstatt das Hydroxyl durch Einwirkung des feuchten Silberoxyds auf das Salz zu isolieren, erhitzt man es direkt mit Ätzkali. Es ist in der Tat meist notwendig (da es sich um eine Spaltung der Bindung zwischen Stickstoff und Kohlenstoff handelt), zu diesem drastischen Mittel zu greifen. Es muß noch hinzugefügt werden, daß die Reaktion sehr kompliziert wird durch ihre Umkehrbarkeit, wobei das entstandene quaternäre Hydroxyd anstatt Wasser Alkohol abspaltet und so die Ausgangsbasis liefert:

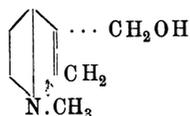


Endlich kann die Abspaltung von Wasserstoff und Sauerstoff auf die verschiedenste Weise zu einer ungesättigten Verbindung führen, so daß man sehr häufig gleichzeitig mehrere Isomere erhält, insbesondere, wenn es sich beim Methylieren um kompliziertere Alkaloide als das Piperidin handelt.

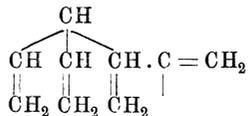
Manchmal kann das Stickstoffatom einen Teil eines Doppelringes bilden, so im Chinin und Lupinin. In diesem Falle vollzieht sich die Hofmannsche Reaktion in einer ganz abnormen Weise, weil durch ihren Verlauf in zwei Richtungen eine tertiäre Base entsteht. Lupinin zeigt z. B. folgende Ringstruktur:



Das Ergebnis der erstmaligen Behandlung mit Jodmethyl besteht in der Aufspaltung eines dieser Ringe, so daß wir hier wieder einen Piperidinring erhalten:



Das Endprodukt ist ein Kohlenwasserstoff von folgender Struktur:



Es ist klar, daß je nach der Lage der doppelten Bindungen verschiedene Isomere erhalten werden können.

Hofmann hat selbst keine richtige Erklärung für seine Reaktion gefunden; erst Ladenburg gab eine befriedigende Theorie, jedoch können wir nicht alle Einzelheiten der darüber angestellten Diskussionen wiedergeben.

Die **Ausführung** dieser Reaktion geschieht folgendermaßen:

Das Alkaloid wird zunächst in einem geschlossenen Rohr mit Jodmethyl, das in einer geringen Menge von Methylalkohol gelöst ist, versetzt, wobei auf den Reaktionsverlauf geachtet werden muß. Manchmal ist er so energisch, daß es notwendig wird, die Lösung zu verdünnen. Nur in seltenen Fällen muß erhitzt werden. Das Reaktionsprodukt scheidet sich fast immer in kristallinischer Form aus. Die Reaktion ist beendet, wenn die Flüssigkeit neutral reagiert. Das Jodid wird getrennt, in Wasser gelöst und mit einem kleinen Überschuß von feuchtem Silberoxyd geschüttelt. Die filtrierte Lösung wird im Vakuum auf dem Wasserbad eingedampft, solange noch Wasser übergeht; wenn nichts mehr überdestilliert, wird der Rückstand im Ölbad erhitzt. Hierbei erfolgt eine plötzliche Zersetzung des Hydroxyds, wobei Wasser und später die Base übergeht. Die Entstehung des störenden Schaumes, der sich bei der Destillation der wäßrigen Lösung entwickelt, kann dadurch behoben werden, daß man Ätherdämpfe über die Oberfläche der Flüssigkeit leitet.

Die erhaltene Base behandelt man von neuem mit Jodmethyl, dann mit feuchtem Silberoxyd usw. Wie wir bereits ausgeführt haben, vollzieht sich die Enddestillation über Ätzkali. Das Trimethylamin wird in verdünnter Salzsäure aufgefangen.

Vierzehnte Vorlesung.

Allgemeine Bemerkungen über pharmazeutische Präparate.

In den vorangegangenen Kapiteln gaben wir eine mehr oder minder ausführliche Beschreibung der meisten Gruppen von Heilmitteln; einige jedoch, wie Jod- und Silberpräparate, Tanninderivate, Anthelmintika usw. mußten übergangen werden, weil die Gruppe für ein besonderes Kapitel zu klein war, oder weil es unmöglich war, eine Beziehung zwischen der Konstitution und Wirkung der in Frage kommenden Verbindungen aufzustellen, ferner, weil die chemischen Prozesse, die zu ihrer Darstellung führten, vom wissenschaftlichen Standpunkt aus kein genügendes Interesse boten, und schließlich, weil sich die Einzelheiten ihrer Darstellung nicht in die von uns gezogenen Grenzen einfügen ließen.

Um diese Lücke auszufüllen, wollen wir in einem kurzen Kapitel das Wissenswerte über Medikamente und über die Zusammenhänge zwischen ihrem chemischen Aufbau und ihrem physiologischen Verhalten zusammenfassen.

Allgemeine Betrachtungen.

Aus der großen Zahl der Beobachtungen, über die sich im Laufe der Jahre eine umfangreiche, kaum zu bewältigende Literatur entwickelt hat¹⁾, lassen sich nach und nach gewisse Zusammenhänge erkennen. Natürlich können wir hier nur das Wichtigste berücksichtigen.

1. **Kohlenwasserstoffe** mit offener Kette sind weniger giftig als hydroaromatische Kohlenwasserstoffe (Cyclohexane) und die letzteren weniger giftig als Benzol oder seine Homologen.

2. In der **azyklischen** Reihe besitzen die Verbindungen mit ungesättigter Kette eine größere Wirksamkeit als die gesättigten Verbindungen, z. B.

Allylalkohol—Propylalkohol,
Acrolein—Propionaldehyd,

¹⁾ Siehe S. Fränkel, Arzneimittelsynthese, 5. Aufl., 1921.

umgekehrt sind Amine von geringerer Wirkung, und dieser Unterschied ist besonders auffallend, wenn es sich um zyklische Basen handelt.

So ist z. B. *Allylamin* weniger giftig als *Propylamin*, *Pyridin* weniger als *Piperidin* und *Naphthylamin* weniger als *Hydro-naphthylamin*.

3. Wir sehen bereits und werden noch weiterhin bemerken können, daß auch andere Faktoren in Betracht kommen, so insbesondere die **Lage der Äthylenbindung** in bezug auf andere Gruppen oder auf den Kern. So z. B. ist *Methylvinylamin* giftiger als *Allylamin*, *Safrol* giftiger als *Isosafrol*.

Der Einfluß der doppelten Bindung hängt also von ihrer Stellung ab, auf die immer geachtet werden muß; überdies sei bei dieser Gelegenheit bemerkt, daß die Derivate des Vinylalkohols, $\text{CH}_2:\text{CH}.\text{OH}$, ganz besonders wirksam sind.

4. Gewisse sehr **giftige Gruppen** (Nitrilradikal, Nitrogruppe) kommen nur ausnahmsweise in den Heilmitteln vor (Cyanwasserstoffsäure, Trinitroglycerin). Die übrigen Klassen von Verbindungen können nach abnehmender Giftigkeit folgendermaßen geordnet werden:

Lactone der aromatischen Reihe (Cantharidine),
Aldehyde, Ketone,
Amine, heterozyklische Basen,
Alkohole, Phenole,
Ester,
Säuren.

Auf Alkaloide lassen sich indessen diese Regeln nicht anwenden. Warum ist z. B. das Arecolin, ein Ester einer Aminosäure, giftiger als der Methylester des Ecgonins? Warum ist Chinin so schwach giftig? Sein Molekül enthält einen Chinolinring, einen kondensierten Piperidinring und eine ungesättigte Seitenkette. Wir sind noch weit davon entfernt, Fragen dieser Art beantworten zu können.

5. Die Einführung einer **Säuregruppe** in ein Molekül verursacht eine beträchtliche Abschwächung der physiologischen Wirksamkeit:

Äthylamin—Glykokoll,
Tropin—Ecgonin,
Benzol—Benzoessäure,
Phenol—Salicylsäure.

6. Durch **Veresterung** der sauren Komponente kann die Wirksamkeit des Moleküls zum Teil wiederkehren, wengleich nicht immer in demselben Sinne wie früher.

7. In gewissen Fällen vermindert die Alkylierung der Phenole die Giftigkeit der dabei entstehenden Verbindungen:

Phenol—Anisol,
Brenzcatechin—Guajacol.

Anderer Verbindungen wieder werden dadurch giftiger.

8. Gewöhnlich wird durch Alkylierung der Amine deren Giftigkeit gesteigert; dies trifft ganz besonders beim Atoxyl und seinen Derivaten zu. (Dystherapeutischer Einfluß der Methylgruppe — Ehrlich.)

9. Durch **Acylierung** wird die Giftigkeit der Amine bedeutend vermindert, dies bezieht sich vor allem auf die Acetylierung:

Anilin—Acetanilid,
Phenetidin—Phenacetin.

10. Andererseits erhöht die Acylierung einer Hydroxylgruppe die therapeutische Wirksamkeit der Verbindung oder verändert manchmal gänzlich ihre Eigenschaften, insbesondere, wenn das Molekül eine Aminogruppe enthält:

Ecgoninmethylester—Cocain,
Pseudotropin—Tropacocain,
Salicylsäure—Aspirin,
Cholin—Acetylcholin.

Gewisse Säuren scheinen einen spezifischen Einfluß zu besitzen, so z. B.

Benzoessäure bei den Lokalanästhetika,

Valeriansäure bei den Sedativa,

Essigsäure in allen Fällen, in welchen es sich um eine Verstärkung der bereits vorhandenen Wirkung oder aber um die Verminderung der Giftigkeit handelt.

Ein besonderer Fall der Acylierung liegt bei den Urethanen (Carbaminestern), die alle mehr oder weniger wirksame Hypnotika sind, vor.

11. Der Einfluß des **Molekulargewichts** ist nicht genügend bekannt, um daraus bestimmte Schlüsse zu ziehen. In der Fettreihe, in der fast alle Verbindungen, die keine Amine sind, hypnotische Eigenschaften besitzen, steigt die Wirksamkeit zugleich mit dem Molekulargewicht bis etwa zu C₆ im Molekül.

12. Die Verzweigung der Kohlenstoffkette verstärkt die hypnotischen Eigenschaften der Amide, Harnstoffverbindungen, Alkohole usw. der aliphatischen Reihe. Das Maximum der Wirksamkeit scheint bei Verbindungen mit folgenden Gruppen erreicht zu sein:



Nichtsdestoweniger findet man unter den Urethanen der sekundären Alkohole, die eingehend erforscht worden sind, daß die Gruppierung (a)



aktiver zu sein scheint als die Gruppierung (b).

Ein typisches Beispiel für den großen Einfluß des Molekulargewichts geben die Ester des Cholins. Die hämolytische Wirkung tritt auf, wenn die esterbildende Säure 15 Kohlenstoffatome enthält; sie steigt mit der Anzahl der Kohlenstoffatome bis C_{18} , so daß das Stearylcholin als eines der stärksten Hämolytika gilt (Delezenne, Fourneau).

13. Der Einfluß der **Lage** der Substituentengruppen kann sehr groß sein; jedoch läßt sich hier keine Regel aufstellen.

In der aromatischen Reihe tritt keine allgemeine Gesetzmäßigkeit auf: Von den Nitrophenolen ist das p-Isomere das giftigste, dagegen ist das o-Nitrobenzaldehyd giftiger als die Paraverbindung; dasselbe gilt auch für die verschiedenen Phenetidine und Phenyldiamine. Unter den arylaliphatischen Aminen, deren typischer Vertreter das Benzylamin ist, ist die β -Stellung in bezug auf den Ring von besonderer Bedeutung. Wie wir bereits gesehen haben, besitzen alle β -Phenyläthylaminderivate, vorausgesetzt, daß die Aminogruppe eine primäre oder sekundäre ist, sympathomimetische Eigenschaften. Zu dieser Gruppe gehören Tyramin und Adrenalin.

Wie das Beispiel von Tropin und Pseudotropin zeigt, ist nicht nur die Isomerie der Lage (Strukturisomerie), sondern auch die Stereoisomerie von Bedeutung. In diesem Zusammenhang weisen wir noch auf die Verschiedenheit zwischen *d*- und *l*-Adrenalin, den Einfluß der Stereoisomerie auf den Geschmack von Aminosäuren, Zuckern usw. hin.

14. Im allgemeinen sind Methanderivate Hypnotika und Benzolderivate Antipyretika.

15. Die wenigen Schlüsse, die sich über den Einfluß der chemischen Zusammensetzung auf die physiologischen Eigenschaften formulieren lassen, sind folgende:

Benzoylierung der Aminoalkohole führt immer zu einem Lokalanästhetikum.

Die β -Stellung ist für die arylaliphatischen Basen (β -Phenyläthylamin) von überragender Bedeutung.

Alle quaternären Ammoniumverbindungen haben curareähnliche Eigenschaften.

Die Äthylgruppe, insbesondere die Diäthylmethylengruppe (Veronal, Sulfonal, Adalin usw.), besitzt „hypnotische“ Eigenschaften.

Die Einführung einer sauren Gruppe vermindert die Giftigkeit einer Verbindung; ebenso hat die Acylierung der Amine dieselbe Wirkung.

Abbau und Ausscheidung der Heilmittel im Organismus¹⁾.

Wenn auch gesagt werden kann, daß in gewissen Fällen die sich im Organismus abspielenden Vorgänge *in vitro* nachgeahmt werden können, so ist es dennoch im einzelnen Falle unmöglich, bei der Vielfältigkeit des verschiedenartigen chemischen Verhaltens der einzelnen Organsysteme und der außerordentlich komplizierten physikalisch-chemischen Bedingungen innerhalb eines Zellverbandes *a priori* eine Aussage über die mutmaßlichen Veränderungen eines Arzneimittels zu machen.

Diese Reaktionen lassen sich auf Oxydationen, Reduktionen und Kondensationen mit oder ohne Wasserabspaltung zurückführen.

Oxydation. Fettsäuren scheinen sich in erster Linie am β -ständigen Kohlenstoffatom zu oxydieren²⁾, was zunächst zur Bildung einer Oxysäure führt; durch weitere Oxydation entsteht eine Ketosäure und dann durch eine eventuelle Spaltung der Kohlenstoffkette eine neue Carboxylgruppe. In diesem Falle erfolgt die Oxydation der Fettsäuren immer unter Abspaltung zweier Kohlenstoffatome.

Im Gegensatz dazu werden Aminosäuren gewöhnlich zu α -Ketosäuren unter Abspaltung der Aminogruppe oxydiert; die nachherige Reduktion ergibt eine Oxysäure. In allen Fällen führt die vollständige Oxydation der Aminosäuren zu einer Säure mit einem Kohlenstoffatom weniger als die Ausgangssäure. Manchmal ist der Verlauf der Reaktion komplizierter; so werden z. B. Glykokoll und Alanin in Harnstoff umgewandelt.

Wird in die Aminogruppe (Sarkosin) ein Alkylradikal eingeführt, so wird die Säure dadurch beständiger, dieselbe Wirkung hat die Acylierung bzw. Benzoylierung der Aminogruppe.

Man beobachtet gleichfalls bedeutende Unterschiede, je nach der Lage der Aminogruppe und je nachdem, ob der die Säure abbauende Organismus eine Hefe, ein Bakterium, eine Säugetierzelle usw. ist.

¹⁾ Siehe auch S. Fränkel, l. c.

²⁾ J. F. Knoop, Hofmeisters Beiträge, 6 und Habilitationsschrift, Freiburg 1904. Dakin, Journ. of biol. Chem. 4, 5, 6 u. 9.

Primäre und sekundäre Alkohole lassen sich leicht oxydieren, jedoch nicht die tertiären und ebensowenig die halogensubstituierten Alkohole. Isopral und Trichloräthylalkohol werden in Verbindung mit Glucuronsäure ausgeschieden.

Einige Ketone passieren den Organismus in großen Mengen, ohne angegriffen zu werden (Methyläthylketon); andere wiederum, wie das Diäthylketon, werden vollständig verbrannt.

In zyklischen Verbindungen ist gewöhnlich der Kern beständig: die Seitenketten werden jedoch in derselben Weise angegriffen wie in der Fettreihe. Überdies kann der Kern auch eine partielle Veränderung erfahren. Eine der interessantesten Veränderungen dieser Art ist die Umwandlung des Anilins in p-Aminophenol.

Einige aromatische Säuren, so z. B. die Phenylglykolsäure, die allem Anschein nach sehr leicht angreifbar sein müßten, sind dagegen sehr beständig. Säuren mit langen Seitenketten erleiden wie die der aliphatischen Reihe eine Oxydation am β -ständigen Kohlenstoffatom.

Ungesättigte Säuren, wie z. B. die Zimtsäure, erscheinen als Hippursäure wieder (über die Benzoesäure als Zwischenstufe). Amine sind schwer angreifbar und passieren den Körper meistens unzersetzt.

Aminosäuren mit der NH_2 -Gruppe am α -ständigen Kohlenstoffatom, z. B. Phenylalanin und Tyrosin, werden vollständig zerstört. Es ist jedoch interessant, daß die Substitution in der Orthostellung (statt in Parastellung) die Oxydierbarkeit z. B. des Tyrosins herabsetzt. Die Einführung von Chlor hat dieselbe Wirkung; so wird das Chlorphenylalanin nur wenig angegriffen. Die Gegenwart von Methylgruppen im Kern übt keinen Einfluß aus.

Benzol wird im Organismus zum Teil oxydiert; bei wiederholten Gaben hemmt es außerdem die Bildung der roten und weißen Blutkörperchen.

Kurzum, in gewissen Teilen des Organismus können energische Oxydationen stattfinden, und es hängt von der Zusammensetzung der einzelnen Verbindung ab, wie sich der Prozeß im Körper abspielen wird. Im allgemeinen vollzieht sich der Oxydationsprozeß nach einem vorbestimmten Schema; das Molekül wird immer an derselben Stelle angegriffen, und wenn diese Stelle durch Substitution geschützt ist, findet die Oxydation nicht statt.

Reduktion. Ein wohlbekanntes Beispiel der Reduktion durch den Organismus bietet die Pikrinsäure, welche in Pikraminsäure (Dinitroaminophenol) umgewandelt wird. Andere Beispiele gibt

die Reduktion gewisser Farbstoffe zu den entsprechenden Leukoverbindungen, wobei die Reduktion nur auf gewisse Zellen des Organismus lokalisiert bleibt. Diese Reduktion kann unter Umständen durch Hypnotika gehemmt werden (s. S. 65).

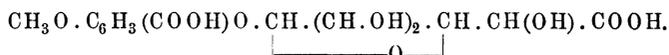
Chloral gibt den entsprechenden Alkohol. Nach Ehrlich reagieren die Arsinsäuren, z. B. Atoxyl, nur nach vorangegangener Reduktion, entweder als arsenige Säure oder als Arsenoderivat.

Ausscheidung. Die Ausscheidung der in den Organismus eingeführten Arzneimittel vollzieht sich meistens in Form von gepaarter *Glucuronsäure*, *Hippursäure* und *Ätherschwefelsäuren*.

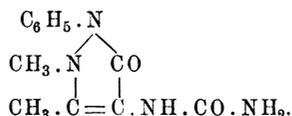
Gewöhnlich entgiftet der Organismus die ihm zugeführten Fremdstoffe, indem er sie in eine Säure umwandelt, die dann als Alkalisalz ausgeschieden wird. Es gibt jedoch noch viele andere Möglichkeiten, um Gifte unschädlich zu machen: ein typisches Beispiel dafür ist die Umwandlung von Nitrilen in Sulfocyanate, die anscheinend auf Kosten des Cystins vor sich geht. Chelles zeigte, daß Cyanwasserstoffsäure in Form von Thiocyanaten eliminiert wird.

Es seien noch einige andere Fälle erwähnt:

Phenol wird als phenolsulfosaures Kalium, $C_6H_5O.SO_3K$, Benzoessäure als Hippursäure, Vanillin wird in Verbindung mit Glucuronsäure nach Umwandlung in die entsprechende Säure ausgeschieden:



Pyramidon wird teilweise in Rubazonsäure umgewandelt und folglich entmethyliert, zum Teil bildet es auch Antipyrylharnstoff,



Antipyryrin wird in Verbindung mit Glucuronsäure und manchmal als Oxyantipyryrin ausgeschieden; Chloral und tertiäre Alkohole bilden ebenfalls Verbindungen mit Glucuronsäure.

Der Organismus verfügt noch über viele andere Mittel, um sich von Fremdstoffen zu befreien, jedoch genügen die hier beschriebenen Beispiele, um die hauptsächlichsten Wege, auf welchen die Ausscheidung stattfindet, zu charakterisieren.

II. Praktischer Teil.

Über das Aufstellen von Apparaten.

Ratschläge für Anfänger.

Die meisten Operationen der organischen Chemie und jedenfalls alle in diesem Buche beschriebenen können mit einfachen Hilfsmitteln ausgeführt werden. Zur Vermeidung von Wiederholungen seien die wichtigsten von ihnen im folgenden beschrieben, und zwar die **Destillation** am absteigenden und das **Erhitzen** am Rückflußkühler, das **Bewegen** (Rühren oder Schütteln) des Reaktionsgemisches bei manchen Operationen, das **Erhitzen unter Druck** (in zugeschmolzenen Röhren oder im Autoklaven) u. a. m.

Destillation. Man unterscheidet hier drei Fälle:

1. Trennung eines Lösungsmittels von der darin gelösten, festen Substanz,
2. Trennung von zwei oder mehreren Flüssigkeiten mit verschiedenem Siedepunkt,
3. Durchführung der ersten oder zweiten Operation unter vermindertem Druck.

Die wesentlichen Bestandteile, aus denen sich ein Destillationsapparat zusammensetzt, sind: der Destillierkolben, der Kühler und die Vorlage zum Auffangen der abdestillierten Flüssigkeit. Der Kolben ist mit dem Kühler durch ein umgebogenes Glasrohr verbunden, welches an beiden Enden mit Kork- oder Gummistopfen versehen ist. Der Kühler ist mit seinem unteren Ende mit der Vorlage verbunden. Über den Destillierkolben sei nur gesagt, daß er mit Sorgfalt ausgewählt werden muß: sein Hals soll genau rund sein, die Wände gleichmäßig dick, wovon man sich durch leichte Schläge mit dem Fingernagel überzeugen kann.

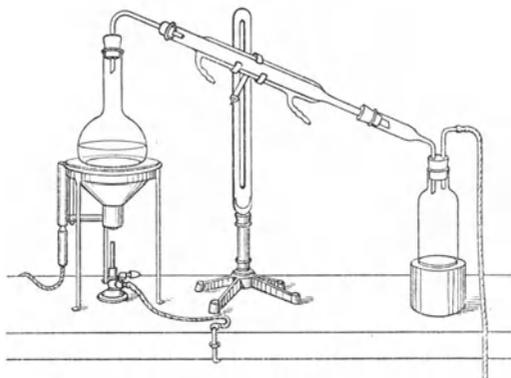
Das **Glasrohr** muß sehr regelmäßig gebogen sein; seine beiden Enden müssen am Gebläse rundgeschmolzen werden. Man nimmt gute Korken und verwendet nur solche, die sich nach dem Zusammendrücken in der Korkpresse nur etwa mit einem Viertel ihrer Länge in den Kolbenhals einführen lassen. Man bohrt das

Loch abwechselnd vom einen und vom anderen Ende des Korkens, so daß sich die beiden Öffnungen in der Mitte treffen. Für einen gewissenhaften Chemiker gibt es nichts Unangenehmeres, als ein schief durch einen Korken gehendes Glasrohr. Das Loch muß sehr regelmäßig gebohrt sein; am besten macht man es zuerst etwas enger als erforderlich und feilt es dann mit einer Rundfeile aus.

Zum Kondensieren von Flüssigkeiten, die flüchtiger sind als Wasser, benutzt man zweckmäßig einen Kühler mit doppelter Kühlfläche, wie z. B. der von Vigreux angegebene¹⁾.

Es sei hier betont, daß man der Aufstellung der Apparate genügend Zeit widmen und sie sorgfältig und selbst elegant zusammensetzen muß; die hierfür verwendete Zeit ist nicht vergeudet.

Abb. 1.



Das Kühlrohr des Kühlers soll genau der Richtung des in ihn mündenden Glasrohres folgen.

An dem unteren Ende des Kühlers wird ein gebogener Vorstoß angebracht, der mit der als Vorlage dienenden Flasche verbunden wird.

Der Kork dieser Flasche enthält zwei Löcher: durch das eine geht das schon erwähnte Ansatzrohr, während das andere eine gebogene Glasröhre aufnimmt, an die ein mit seinem freien Ende etwas unterhalb des Arbeitstisches reichender Gummischlauch angeschlossen ist.

Auf diese Weise ist, vorausgesetzt, daß der Destillierkolben nicht platzt, jede Gefahr eines Brandes selbst im Falle einer leicht entzündlichen Flüssigkeit behoben (Abb. 1).

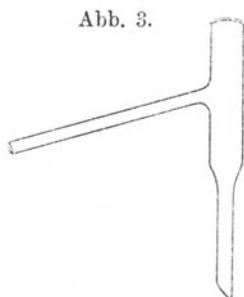
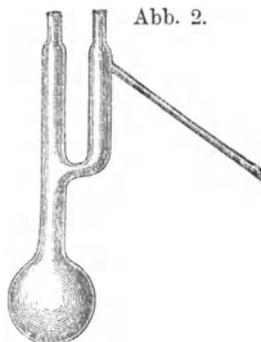
Die zu destillierende Flüssigkeit wird erst nach vollständigem Aufbau des Apparats in den Destillierkolben eingefüllt. Es ist

¹⁾ Bull. Soc. Chim. [4] 21, 46, 1916.

zweckmäßig, *vor dem Erhitzen* einige Stückchen porösen Tons oder Holzstückchen in den Destillierkolben zu werfen, um den Siedeverzug zu verhüten.

Die fraktionierte Destillation, deren Theorie hier nicht berührt werden kann, wird gewöhnlich in besonderen Kolben mit seitlichem Ansatz durchgeführt (Abb. 2).

Die Zusammenstellung der Apparatur geschieht im wesentlichen wie oben beschrieben (s. auch Abb. 1), so daß sich eine weitere Beschreibung erübrigt. Soll die zu destillierende Substanz auf eine Temperatur von über 140° gebracht werden, so ist es sicherer, den Kühler durch ein weites Glasrohr mit dünnen Wänden zu ersetzen. Das direkte Erhitzen des Destillierkolbens muß sorgfältig geschehen; zu empfehlen ist die Benutzung eines Ölbad.



Zu Beginn des Erhitzens muß der Destillierkolben von Zeit zu Zeit mit einem Stück Filtrierpapier abgewischt werden, um den beim Erhitzen mit der Gasflamme entstandenen Wasserbelag zu entfernen.

Das Tarieren der Vorlage darf nicht vergessen werden. An Stelle der teuren Fraktionierkolben kann man auch Destillieraufsätze (s. Abb. 3) oder eine Fraktionierkolonne nach Vigreux oder anderen benutzen¹⁾.

Destillation im Vakuum (s. Abb. 4). Die einfachste Konstruktion besteht aus zwei Fraktionierkolben, welche so miteinander verbunden sind, daß der seitliche Ansatz des einen in den Hals des anderen, der als Vorlage dient, hineingeschoben wird. Die wichtigste Vorsichtsmaßregel ist die Prüfung auf absolute Dichtigkeit des Apparats. Es ist notwendig, während der Destillation eine geringe Anzahl von Luftbläschen durch die siedende

¹⁾ Besonders wirksame Aufsätze sind die sogenannten Birektifikatoren, z. B. der Birektifikator nach Golodetz (s. Abb. 9). Anm. d. Übers.

Flüssigkeit zu leiten, was mittels eines Kapillarrohres geschieht. Der Destillierkolben wird entweder direkt oder in einem Ölbad erhitzt¹⁾.

Im ersten Falle wird mit dem in der Hand gehaltenen Brenner erhitzt, wobei die Flamme rund um den Kolben in Höhe der

Abb. 4.

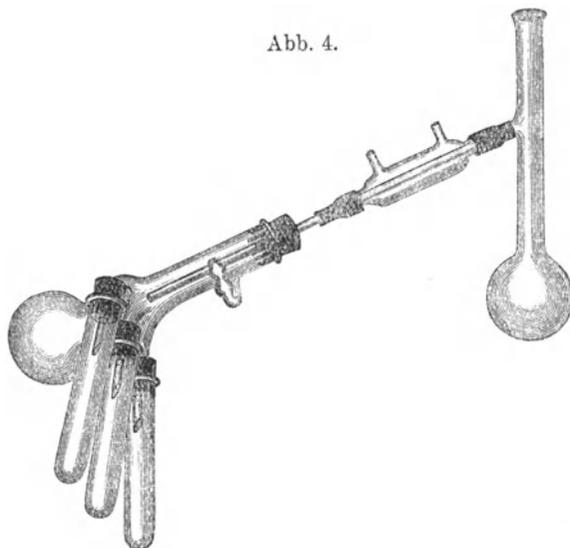


Abb. 5.



Abb. 6.



Flüssigkeit bewegt wird; niemals darf direkt unter dem Kolben erhitzt werden.

Handelt es sich darum, mehrere Fraktionen aufzufangen, ohne das Vakuum zu unterbrechen, so bedient man sich verschiedener zu diesem Zweck besonders konstruierter Vorlagen [s. Abb. 4, 5 u. 6]²⁾.

¹⁾ Es sei noch auf das Erhitzen im Luftbad hingewiesen, das mittels des sogenannten Baboschen Trichters bequem ausgeführt werden kann.

²⁾ Einen für Vakuumdestillationen im großen bestimmten Apparat zeigt Abb. 10b. Anm. d. Übers.

Erhitzen am Rückflußkühler. Bei dieser Operation werden die Dämpfe der siedenden Flüssigkeit in einem Kühler kondensiert, der oberhalb des Kolbens angebracht ist, so daß sie immer wieder in den Kolben zurückfließen (Abb. 7). Dieser Apparat wird im organischen Laboratorium sehr häufig benutzt.

Soll eine Flüssigkeit oder ein Gas während der fortschreitenden Destillation eingeleitet werden, so versieht man den Korken, durch welchen der Kühler geht, mit einem zweiten Loch für ein Rohr zum Durchleiten von Gasen oder einen Tropftrichter für Flüssigkeiten. Besser noch benutzt man einen Aufsatz von besonderer Konstruktion (s. Abb. 8). Dieser Apparat eignet sich für viele Prozesse der präparativen Chemie.

Abb. 7.

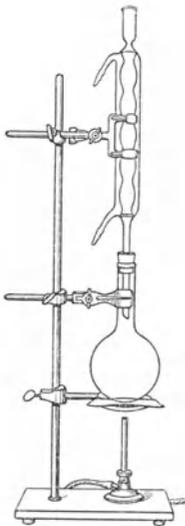


Abb. 8.

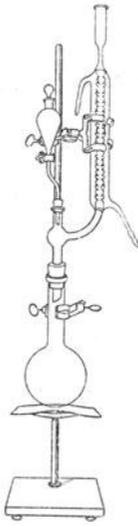


Abb. 9.



In der chemischen Industrie benutzt man Apparate, welche zu gleicher Zeit das Rühren der Flüssigkeit, ferner die Einführung von flüssigen oder festen Stoffen, Erhitzen am Rückflußkühler und auch Destillation ermöglichen (Abb. 10 a).

Extraktion. Durch Erhitzen am Rückflußkühler können lösliche Bestandteile aus Pulvern, oder wirksame Bestandteile aus Pflanzen oder tierischen Organen gewonnen werden. Zu diesem Zweck bedient man sich besonders konstruierter, aufrechtstehender Apparate, bei denen die Extraktion zwischen dem Kühler und

dem Destillierkolben vor sich geht (Soxhlet, Vigreux). Das in einer Hülse aus Filtrierpapier enthaltene Pulver wird ununterbrochen der Einwirkung von frischem Lösungsmittel unterworfen und der Extrakt automatisch mittels eines Hebers in regelmäßigen Zeitabständen abgehebert und in den Kolben entleert [Abb. 11 a)¹].

Destillation mit Wasserdampf. Zur Isolierung einer Substanz aus einer Mischung bedient man sich oft der Eigenschaft gewisser Verbindungen, mit Wasserdämpfen flüchtig zu sein (z. B. o-Nitrophenol). Abb. 12 zeigt in einer einfachen Anordnung die gebräuchliche Apparatur. Der Destillationskolben muß stark geneigt sein, damit die durch den Wasserdampf heftig bewegten Flüssigkeitsteilchen nicht in den Kühler gelangen.

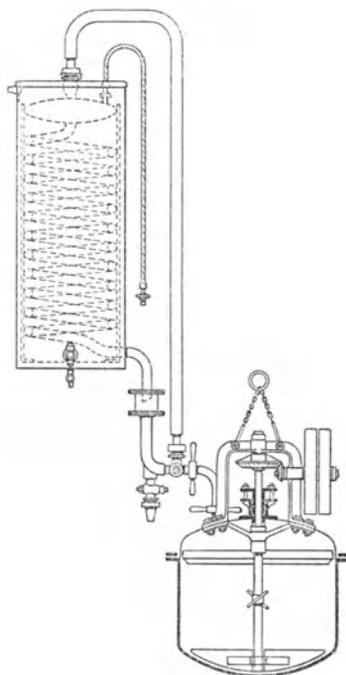
Zur Destillation von schwer flüchtigen Substanzen wird der Wasserdampf in einer heißen Kupferschlange überhitzt.

Kristallisieren. Während flüchtige Körper durch Destillation gereinigt werden, werden feste Körper am besten durch Kristallisation voneinander getrennt und gereinigt.

Man verfährt dabei folgendermaßen:

Eine geringe Menge (je 0,05 bis 0,1 g) der zu reinigenden Substanz wird in kleine Reagenzröhren verteilt und mit wenigen Tropfen eines passenden Lösungsmittels versetzt. Die Substanz wird mit einem Stäbchen zerkleinert und verrührt; löst sie sich nicht in genügendem Maße in der Kälte, so wird leicht erwärmt. Tritt auch dabei keine vollständige Lösung ein, so setzt man nach und nach so viel frisches Lösungsmittel zu, bis alles in Lösung gegangen ist. In derselben Weise verfährt man auch mit

Abb. 10a.

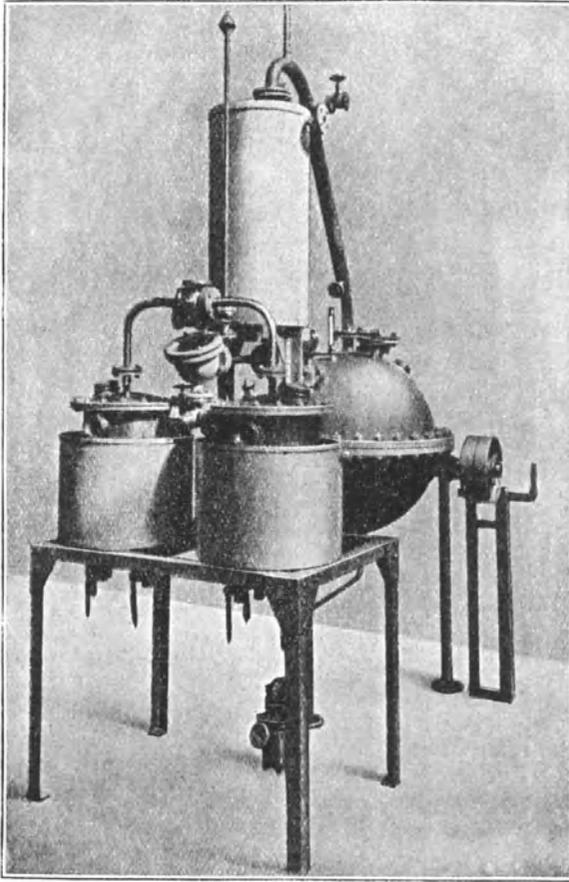


¹) Extraktionen von Flüssigkeiten führt man in Apparaten aus, welche dementsprechend eine etwas verschiedene Konstruktion aufweisen. Nachstehend (Fig. 11 b) geben wir eine Abbildung des Apparates nach van Rijn, Modifikation Kempf, wieder (s. a. Houben-Weyl, Bd. 1). Anm. d. Übers.

anderen Lösungsmitteln. Nach Abkühlung aller Versuchsröhren sucht man sich mit der Lupe diejenige heraus, welche die meisten und bestausgebildeten Kristalle enthält.

Auf Grund dieser Beobachtungen sucht man dann das passendste Lösungsmittel aus.

Abb. 10b.



Spezialvakuumdestillierapparat (Firma Dr. C. O. Gassner).

Soweit wie möglich sollte der Gebrauch von Lösungsmitteln gemieden werden; nichtsdestoweniger kann es vorkommen, daß eine Kristallisation oder selbst eine Fällung nur in einem Gemisch zu erreichen ist.

Erscheint die Kristallisation vollständig, so werden die Kristalle mittels einer Wasserstrahlpumpe auf einer sogenannten Nutsche (Buchner-Trichter, s. Abb. 13) abgesaugt und dann mit geringen Mengen des möglichst gekühlten Lösungsmittels nachgewaschen.

Schmelzpunktsbestimmung. Es gibt eine große Anzahl von Apparaten zur Bestimmung des Schmelzpunktes. Einige Ausführungen zeigen Abb. 14 und 15¹⁾. Ist die in Frage kommende Substanz geschmolzen, so läßt man die Temperatur des Bades

Abb. 11 a.

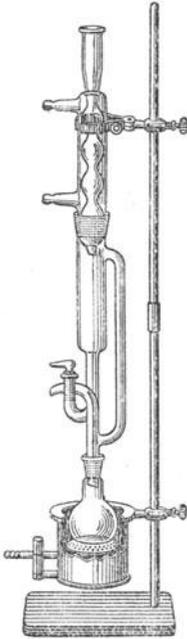


Abb. 11 b.

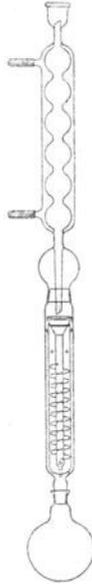
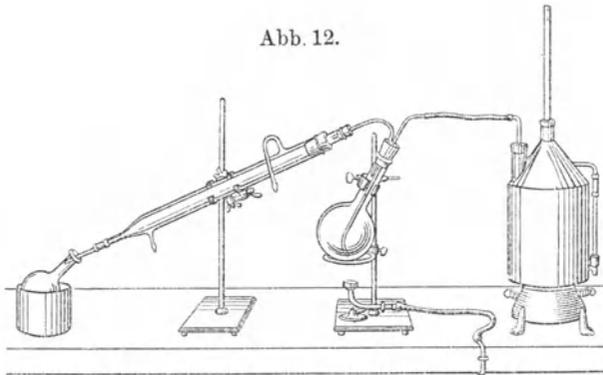


Abb. 13.



Abb. 12.



um wenige Grade, etwa 2 bis 3 Grad, fallen und führt sodann eine zweite Kapillare mit der zu untersuchenden Substanz zur nochmaligen Bestimmung des Schmelzpunktes ein.

¹⁾ Siehe Houben-Weyl, Methoden der organ. Chemie, Bd. 1, 2. Aufl.

Auf diese Weise sollen Fehler vermieden werden, die dadurch entstehen, daß viele Verbindungen durch längeres Erhitzen einen

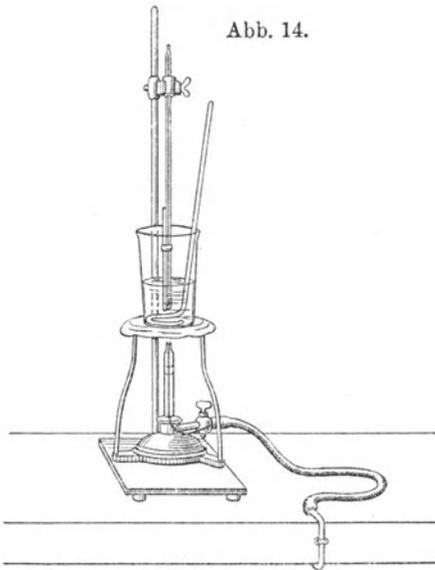


Abb. 14.

niedrigeren Schmelzpunkt haben als gewöhnlich. Für Körper mit hohem Schmelzpunkt oder für Reihenbestimmungen benutzt man den Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Maquenne.

Schütteln. Der zweckmäßigste Apparat zum Schütteln eines Kolbens während der Reaktion ist der in Abb. 16 abgebildete Schüttelapparat, welcher besonders zur Ausführung der Grignardschen Reaktion geeignet ist.

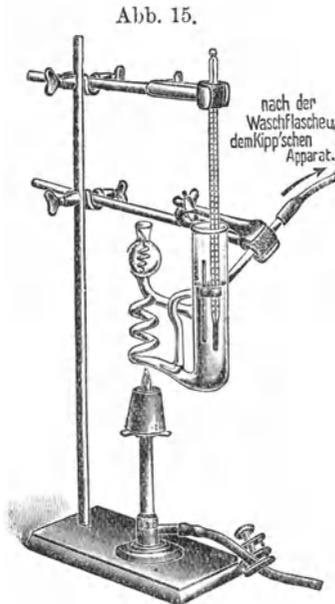


Abb. 15.

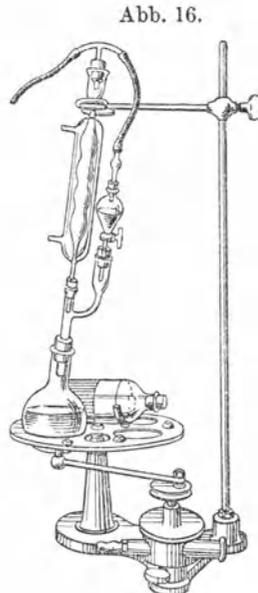


Abb. 16.

Zum Schütteln von Flaschen gibt es zwei Modelle, ein horizontales zur Vor- und Rückwärtsbewegung (Abb. 17) und ein rotierendes, vertikales (Abb. 18).

Am häufigsten handelt es sich darum, eine Flüssigkeit in einem unbeweglich bleibenden Gefäß zu rühren. Hierbei muß man unterscheiden zwischen dem Rühren im offenen oder geschlossenen Gefäß. Die erste Art wird durch Abb. 19 erläutert, welche jede Beschreibung erübrigt. Als Antriebskraft können

Abb. 17.

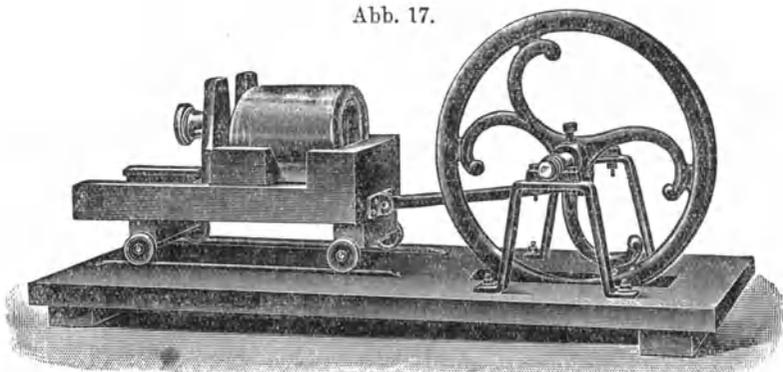


Abb. 19.

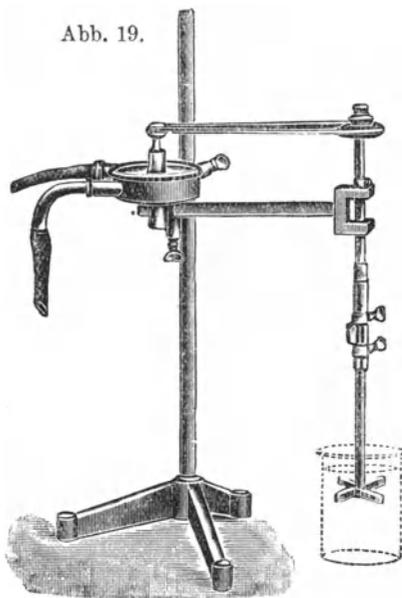
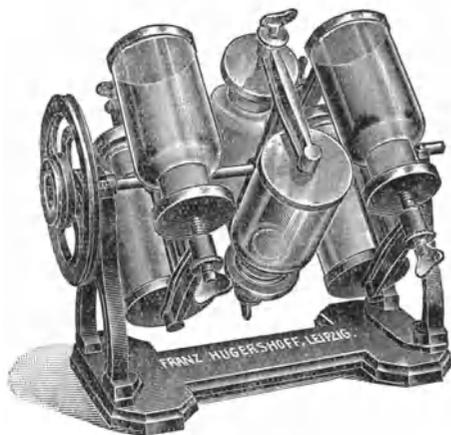


Abb. 18.



entweder eine kleine Wasserturbine oder ein Elektromotor dienen. Nach zweiter Art kann gearbeitet werden: 1. mit einer Stopfbuchse, die in der chemischen Industrie allgemein benutzt wird und deren laboratoriumsmäßige Ausführungsform in Abb. 20 gezeigt wird, oder 2. mit einem Quecksilberschluß nach Freundler (s. Abb. 21).

Damit haben wir die gebräuchlichsten Apparaturen der organischen Chemie geschildert. Es braucht nicht besonders betont zu werden, daß sie je nach dem Verwendungszweck in der mannigfaltigsten Weise abgeändert werden können.

Ratschläge für Anfänger.

I. Bei Ausführung irgend einer chemischen Operation muß folgendes beachtet werden:

1. Man schreibt die Reaktionsgleichung auf und berechnet die theoretisch erforderliche Menge der anzuwendenden Substanzen.

2. Man baut die Apparate auf.

3. Man wägt oder mißt die Ausgangsmaterialien ab.

Zum ersten Punkt wäre nur zu bemerken, daß gewöhnlich mit einem Überschuß des einen oder anderen Reagens gearbeitet wird.

Abb. 20.

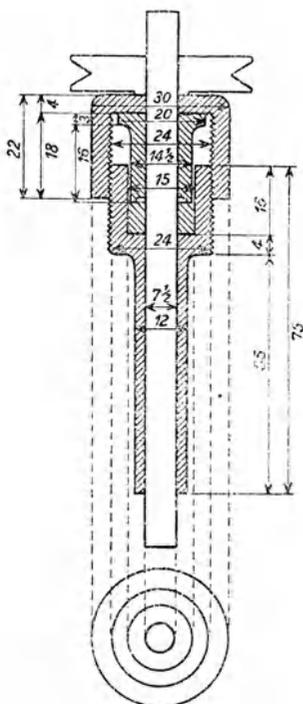
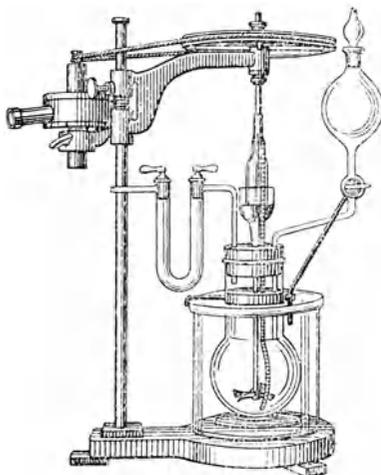


Abb. 21.



So kann z. B. zur Verbesserung der Ausbeute bei einer Veresterung entweder ein Überschuß an Alkohol oder Säure angewandt werden, wobei die Kostenfrage maßgebend ist.

Der zweite Punkt ist bereits ausführlich besprochen worden. Zum dritten Punkt wäre zu sagen, daß man nicht genug Sorgfalt auf das Wägen und auf die Wage sowie auf Meßgeräte im allgemeinen anwenden kann. Es wird nützlich sein, neben den Wagen folgende Vorschriften anzubringen:

1. Man wäge nie unmittelbar auf der Wagschale.
2. Nach dem Wägen stelle man die Gewichte an ihren Platz zurück.
3. Halte die Wage und ihre Umgebung in bester Ordnung und peinlichst sauber.

Ähnlich sollten bei Benutzung von Reagenzien und chemischen Präparaten folgende Regeln beachtet werden:

1. Bringe alle Materialien nach Gebrauch wieder an ihren Platz zurück, nachdem die Außenseite des Gefäßes gereinigt worden ist.
2. Vergiß nicht, die Flaschen zu verschließen.
3. Stelle keine leer gewordene Flasche an ihren Platz zurück, bevor sie nicht von dir selbst oder vom Laboratoriumsdiener neu gefüllt worden ist.

II. Ordnung, Sauberkeit, Geduld sollten die Haupteigenschaften eines Chemikers sein; zumindest müßten sie erworben werden.

Man sollte sich zur Regel machen, jeden Abend, bevor man das Laboratorium verläßt, eine halbe Stunde oder mehr der Säuberung des Platzes, der Einordnung der Reagenzien, der Einzeichnung der Versuchsergebnisse, der Etikettierung der dargestellten Präparate usw. zu widmen.

Weder Papier noch Streichhölzer auf die Erde werfen und keine Flüssigkeit auf den Boden schütten! Weder Gas noch Wasser vergeuden!

Behandle und halte das Laboratorium wie ein Wohnzimmer. Moissan, einer der geschicktesten Experimentatoren, die je gelebt haben, behauptete, das Ideal für einen Chemiker sei, in einem Anzug mit weißem Kragen und Lackschuhen auf einem gebohnerten Parkett zu arbeiten, ohne sich zu beschmutzen.

III. Zu den Unfällen, die am meisten zu fürchten sind, gehören Brände, die durch metallisches Natrium, brennbare Flüssigkeiten, Leuchtgas usw. entstehen können.

Seitdem der gelbe Phosphor nicht mehr benutzt wird, gehört das metallische Natrium zu den gefährlichsten Substanzen, mit denen man im Laboratorium arbeitet¹⁾. Reste von metallischem Natrium sollten entweder unter Petroleum oder aber in einer sorgfältig etikettierten nicht zu dicht verschlossenen Weißblechbüchse aufbewahrt werden. Nachdem sich ungefähr vierzig oder fünfzig Gramm angesammelt haben, leert man den Inhalt in kleinen

¹⁾ Es käme jetzt noch Natriumamid hinzu.

Portionen in ein Gefäß mit gebrauchtem Alkohol, worin sich das Natrium ohne Flamme oder Explosion löst¹⁾.

Es soll vermieden werden, einen mit Natrium beschickten Kolben auf einem Wasserbad zu erhitzen; man muß auch darauf achten, daß man auf einem ganz trockenen Arbeitsplatz arbeitet. Sollte sich trotz dieser Vorsichtsmaßregeln ein Stückchen Natrium entzünden, so schütte man Sand darauf, entferne sofort alle brennbaren Flüssigkeiten und trete zurück, um nicht von einer Explosion überrascht zu werden.

Zur Verhütung von Bränden und anderen Unfällen sollte jedes Laboratorium seine eigenen Vorschriften und Vorsichtsmaßregeln haben. Die wichtigste Vorsichtsmaßregel besteht in allen Fällen im Absperren des Leuchtgases. Zum Löschen wird je nach der Natur des brennenden Materials Wasser oder Sand verwendet, der immer in Reichweite mit dazugehöriger Schaufel vorhanden sein muß.

Einige chemische Operationen sind besonders gefährlich, so Nitrieren, Darstellung von Wasserstoff, Sauerstoff, Erhitzen im Autoklaven und Anwendung einiger Gase. Trotz aller Vorsichtsmaßregeln können Unfälle nicht immer verhütet werden; daher sollten Anfänger dauernd beaufsichtigt werden.

¹⁾ Statt Alkohol kann eine gesättigte Kochsalzlösung benutzt werden.
Anm. d. Übers.

Guajacol und einige Derivate.

(Nitrieren — Methylieren — Reduzieren — Diazotieren.)

Wir geben hier die Vorschriften zur Bereitung von:

1. o-Nitrophenol.
2. Methyljodid.
3. o-Nitroanisol.
4. o-Anisidin.
5. Guajacol.
6. Guajacolcarbonat.
7. Guajacolsulfosaures Kalium.

1. o-Nitrophenol.

A	{	Salpetersäure (spez. Gew. 1,34)	160 g
		Wasser	120 „
B	{	Phenol, geschmolzen	80 „
		Wasser	10 „

Die in einem Literkolben enthaltene Lösung A wird durch Eis und Wasser auf 5° abgekühlt und nach und nach während dreiviertel Stunden mit der Lösung B in kleinen Portionen versetzt, wobei die Temperatur 15° nicht übersteigen darf. Das Reaktionsgemisch, das sich dunkelbraun färbt, läßt man unter zeitweiligem Umschütteln drei Stunden stehen und schüttet es dann in 500 ccm Wasser, in welchem Eisstückchen schwimmen. Die obere wäßrige Schicht wird abdekantiert, die teerige Masse dreimal mit je 50 ccm Wasser gewaschen und darauf einer Dampfdestillation unterworfen. Zu Beginn der Destillation muß dem Kühler möglichst wenig Wasser zugeführt werden, damit er durch das auskristallisierende o-Nitrophenol nicht verstopft wird. Die Destillation wird so lange fortgesetzt, bis eine Probe des Destillats beim Abkühlen keine Kristalle mehr gibt¹⁾. Nach dem Abkühlen des Destillats werden die ausgeschiedenen Kristalle

¹⁾ Der Kolbenrückstand enthält das mit Wasserdämpfen nichtflüchtige p-Nitrophenol; Weiterverarbeitung s. S. 231.

abgesaugt, mit wenig Wasser nachgewaschen und auf Fließpapier getrocknet. Schmelzpunkt 45°; Kp. 214°; Ausbeute 25 g.

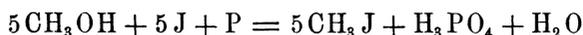
Eine andere Methode ist folgende:

Schwefelsäure (spez. Gew. 1,84)	100 g
Wasser	200 „
Natriumnitrat	80 „
Phenol	50 „
Wasser	10 „

Man läßt die Schwefelsäure in das Wasser fließen, fügt das Natriumnitrat hinzu, kühlt, gibt das Gemisch von Phenol und Wasser hinzu und verfährt wie oben. Ausbeute 20 g.

2. Methyljodid.

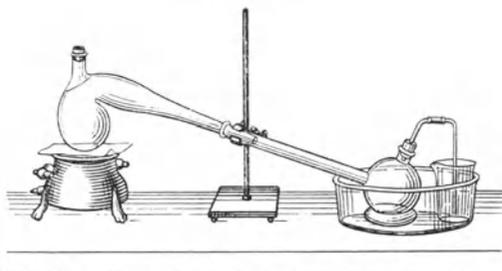
A. Mittels Jod und Phosphor¹⁾.



Roter Phosphor	10 g
Jod	100 „
Methylalkohol	30 „

Apparatur: Eine tubulierte Retorte, die in eine eisgekühlte Vorlage mit langem Hals mündet; die Vorlage ist gleichfalls

Abb. 22.



tubuliert, der Tubus wird durch einen Stopfen mit Glasrohr verschlossen, das in ein Bechergläschen mit Eiswasser taucht (Abb. 22).

Man beschickt die Retorte mit Phosphor und Alkohol, dann wird während einer Stunde in kleinen Anteilen pulverisiertes Jod zugegeben. Man läßt 12 Stunden stehen, destilliert, wäscht mit wenig 10proz. eisgekühlter Natronlauge, trocknet über geschmolzenem Chlorcalcium und destilliert zum zweiten Male. Siedepunkt 43 bis 44°.

Theoretisch erhält man aus 100 g Jod 110 g Methyljodid; die praktische Ausbeute beträgt 90 g oder 81 Proz. der Theorie.

¹⁾ Siehe auch Personne, Journ. 1861, S. 607. Jpatjew, Journ. prakt. Chem. [2] 53, 275, 1896.

B. Mittels Dimethylsulfat und Jodnatrium¹⁾.

In der bereits beschriebenen Retorte wird eine Lösung von Jodnatrium (15 g) in 50 ccm Wasser eingefüllt und auf 90° erhitzt; nach und nach läßt man aus einem Tropftrichter 15 g Dimethylsulfat zufließen, wobei man das Zutropfen nach Maßgabe des überdestillierenden Methyljodids reguliert. Hat man alles zugesetzt, so erhitzt man ungefähr eine Minute lang zum Sieden. Ausbeute etwa 90 Proz.

3. o-Nitroanisol.**A. Methylierung von o-Nitrophenol.**

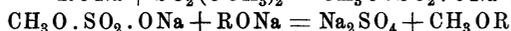
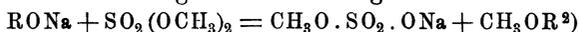
o-Nitrophenol (als Natriumverbindung) kann entweder durch Behandlung mit Chlormethyl oder Jodmethyl unter Druck (im Autoklaven) mit oder ohne Zusatz von Methylalkohol methyliert werden; die für das Laboratorium bequemste Methode besteht in der Benutzung von Dimethylsulfat. Mit einem Überschuß an diesem Reagens kann bereits in der Kälte eine Methylierung durchgeführt werden, während bei genügender Temperaturerhöhung die theoretische Menge ausreicht.

Wird in der Kälte gearbeitet, so verliert das Dimethylsulfat nur eine Methylgruppe unter Bildung von Natriummethylsulfat, $C_6H_4(NO_2).ONa + SO_2(OCH_3)_2 = C_6H_4(NO_2).OCH_3 + CH_3O.SO_2.ONa$.

Da in wäßrigem Medium gearbeitet wird, so ist das Nitrophenolnatrium zum Teil in Natriumhydroxyd und freies Nitrophenol dissoziiert, $C_6H_4(NO_2).ONa + H_2O = NaOH + C_6H_4(NO_2).OH$.

Das Natriumhydroxyd reagiert mit Dimethylsulfat unter Bildung von Methylalkohol und Natriummethylsulfat. Daher muß Natronlauge und Dimethylsulfat im Überschuß zugesetzt werden. Es ist wichtig, eine stark konzentrierte Natronlauge zu benutzen, wodurch das Nitrophenolat eine geringere hydrolytische Spaltung erfährt, und die Natronlauge dem Gemisch von Dimethylsulfat und Nitrophenol zuzusetzen.

Bei höheren Temperaturen nehmen beide Methylgruppen des Dimethylsulfats an der Reaktion teil, wenigstens theoretisch. In der Praxis entstehen Verluste durch Bildung von Methylalkohol. Die Reaktion findet nach folgenden Gleichungen in zwei Phasen statt:



Man wägt ab:

Nitrophenol (gepulvert)	14 g
Dimethylsulfat	12,6 „
Natronlauge (spez. Gew. 1,33)	18,0 „

¹⁾ Siehe Weinland und Schmid, Ber. 38, 2327, 1905.

²⁾ R = Arylradikal.

Nitrophenol und Dimethylsulfat werden unter lebhaftem Schütteln und Kühlen mit Eis und Wasser gemischt und tropfenweise mit der Natronlauge versetzt. Bei jedem einfallenden Tropfen bildet sich ein roter Niederschlag, und bald wird die Flüssigkeit breiig. Nach einstündigem Schütteln wird der Reaktionskolben vier Stunden zum Sieden erhitzt. Man gießt das Reaktionsprodukt in 50 ccm Wasser und extrahiert mit Äther. Der ätherische Auszug wird mit ein wenig 10 proz. Natronlauge gewaschen, über entwässertem Kaliumcarbonat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand einer Vakuumdestillation bei 60° unter 12 mm Druck unterworfen. Ausbeute 15 g¹⁾.

B. Darstellung von o-Nitroanisol durch direkte Nitrierung mit Acetylnitrat.

(Dieses Verfahren eignet sich nicht für Anfänger.)

Acetylnitrat stellt man in folgender Weise her²⁾: Salpetersäureanhydrid (Darstellung siehe weiter unten) wird mit der gleichen Gewichtsmenge Essigsäureanhydrid vermischt, worin es ohne bemerkenswerte Temperaturerhöhung löslich ist. Das Gemisch wird unter vermindertem Druck destilliert. Siedepunkt 22° bei 70 mm Druck; spez. Gew. 1,24/15°; durch Feuchtigkeit ist es leicht zersetzbar und muß daher in gut verschlossenen Flaschen aufbewahrt werden.

Das Acetylnitrat setzt man in molekularen Mengen vorsichtig stark gekühltem Anisol zu. Man läßt das Gemisch drei Stunden stehen, schüttet es in Wasser, sammelt das Nitroanisol und fraktioniert es unter vermindertem Druck. Ausbeute 90 Proz.

Darstellung von Salpetersäureanhydrid (Stickstoffpentoxyd).

Rauchende Salpetersäure (spez. Gew. 1,5) wird mit ihrem doppelten Gewicht an Phosphorpentoxyd gemischt, wobei eine geringe Erwärmung eintritt. Das Gemisch wird langsam destilliert; das Stickstoffpentoxyd kristallisiert dabei in der gut gekühlten Vorlage aus.

4. o-Anisidin, C₆H₄(OCH₃)NH₂.

Reduktion von Nitroanisol.

Nitroanisol	80 g
Wasser	100 ccm
Eisenfeilspäne	100 g
Salzsäure (spez. Gew. 1,16)	10 „

In einem Kolben werden Nitroanisol, Wasser und Feilspäne zusammengebracht; nach und nach setzt man die Salzsäure zu.

¹⁾ Siehe auch Ullmann, Ann. **327**, 114, 1903.

²⁾ Siehe Pictet u. Khotinsky, Compt. rend. **144**, 210; Ber. **40**, 1163, 1907.

Zwei Stunden lang wird ohne Unterbrechung energisch gerührt. Während des Rührens erwärmt sich die Mischung, jedoch kühlt man nur dann, wenn die Temperatur 60° übersteigt. Darauf läßt man die Mischung einen Tag unter gelegentlichem Umrühren stehen. Man macht mit Natriumcarbonat alkalisch und extrahiert mit Äther oder destilliert mit Wasserdampf. Ausbeute 62 g; Siedepunkt 225 bis 226°.

5. Guajacol.

Diazotierung von Anisidin, Ersatz der Amino- durch die Hydroxylgruppe.

A	{	o-Anisidin	61 g
		Schwefelsäure (50 proz.)	140 „
		Eis und Wasser	400 „
B	{	Natriumnitrit	35 „
		Wasser	100 ccm
C	{	Kupfersulfat (krist.)	140 g
		Wasser	140 ccm

Die Lösung A wird in einen dickwandigen Stutzen von einem Liter Inhalt gegossen, man kühlt das Gemisch in einer Kältemischung aus Eis und Kochsalz und fügt langsam im Verlauf von etwa einer Stunde unter mechanischem Rühren die Lösung B hinzu¹⁾. Die Temperatur hält man zwischen 0 bis 5°. Während die Diazotierung fortschreitet, versieht man einen Kolben von 1,5 Liter Inhalt mit einem dreifach durchbohrten Stopfen; durch das erste Loch geht ein Tropftrichter, durch das zweite wird ein Dampfzuleitungsrohr bis auf den Boden des Kolbens geführt, und durch das dritte Loch ein gebogenes Glasrohr, das mit einem absteigenden Kühler verbunden ist. Man führt die Lösung C in den Kolben und erhitzt zum Sieden, dann leitet man Wasserdampf durch und läßt durch den Tropftrichter die Diazolösung so schnell, wie es der sich bildende Schaum gestattet, einfließen. Man setzt die Wasserdampfdestillation so lange fort, bis das Destillat keinen wahrnehmbaren Guajacolgeruch mehr zeigt. Man sättigt das gesammelte Destillat mit Kochsalz und zieht mit Benzol aus. Die Benzollösung wird über geglühtem Natriumsulfat getrocknet, das Benzol abdestilliert und der ölige Rückstand zweimal fraktioniert, dann wird nochmals destilliert und die Fraktion zwischen 175° und 205° aufgefangen. Fp. etwa 31°; Kp. 205°, einmal geschmolzen bleibt Guajacol lange Zeit flüssig. Ausbeute 35 g²⁾.

¹⁾ Zum Feststellen des Endpunktes der Diazotierung benutzt man Jodkaliumstärkepapiert, das sich beim geringsten Überschuß an HNO₂ blau färbt. Man Sorge dafür, daß die Lösung sauer bleibt.

²⁾ Siehe auch D. R. P. 95 339, 167 211.

Anm. d. Übers.

An Stelle des Kupfersulfats kann eine Mischung von folgender Zusammensetzung benutzt werden (für 61 g Anisidin):

Schwefelsäure (spez. Gew. 1,84)	550 g
Wasserfreies Natriumsulfat	400 „
Wasser	300 ccm

6. Guajacolcarbonat (Duotal).

Guajacol	50 g
1 n Natronlauge (entsprechend 2 Mol Na OH) . . .	404 ccm
Phosgen ¹⁾	

In einem mit Gasableitungsrohr und Tropftrichter versehenen Kolben kühlt man eine Lösung von Guajacol in 202 ccm Natronlauge auf 0°. Man leitet dann Phosgen ein bis zur Gewichtszunahme von 20 g ($\frac{1}{2}$ Mol). Durch den Tropftrichter werden noch 202 ccm der Natronlauge (1 Mol) zugesetzt und nochmals Phosgen bis zur weiteren Gewichtszunahme um 10 g eingeleitet. Es bildet sich ein öliger Niederschlag, der bald kristallinisch wird. Man läßt das Gemisch unter zeitweiligem Umschütteln 36 Stunden stehen. Die weißen Kristalle werden abgesaugt und erst mit verdünnter Natronlauge, dann mit Wasser gewaschen und auf Fließpapier getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Alkohol erhält man seidige Nadeln, Schmelzpunkt 88 bis 90°. Ausbeute 51 g ²⁾.

7. o-Guajacolsulfosaures Kalium (Thiocol).

Guajacol	80 g
Schwefelsäure (spez. Gew. 1,84)	80 „

Man erhitzt das Gemisch 6 Stunden auf dem Wasserbad auf 70—80°, verdünnt in einer großen Schale mit 500 ccm Wasser und setzt Bariumcarbonat zu, bis kein Aufbrausen mehr stattfindet. Dann wird filtriert und das Filtrat mit einer konzentrierten Lösung von Kaliumcarbonat versetzt, bis alles in Lösung enthaltene Barium ausgefällt worden ist; man vermeide einen Überschuß an Pottasche. Man filtriert und dampft ein, bis sich beim Abkühlen Kristalle ausscheiden. Das Produkt wird aus wäßrigem Alkohol umkristallisiert ³⁾.

¹⁾ Man kann Phosgen auch in Toluol gelöst beziehen, was das Arbeiten mit diesem unangenehmen Gas sehr erleichtert. Zur Gewinnung des Phosgens wird diese Lösung je nach Bedarf an Phosgen auf 30 bis 90° erhitzt. Um 30 g Phosgen zu erhalten, genügen etwa 120 ccm der Toluollösung. Es kann auch in Stahlbomben komprimiertes Phosgen bezogen werden.

²⁾ Siehe auch D. R. P. 58 129.

³⁾ Siehe D. R. P. 109 789, 188 506.

Phenacetin.

Phenacetin wird entweder durch Acetylieren von Phenetidin oder durch Äthylieren von p-Acetylaminophenol dargestellt; günstiger arbeitet man nach der ersten Methode.

Phenetidin kann erhalten werden durch Reduktion: 1. von Nitrophenetol oder 2. von p-Azophenetol; Nitrophenetol entweder durch Äthylieren von Nitrophenol oder durch Behandlung von p-Brom- (oder p-Chlor-)nitrobenzol mit Natriumäthylat.

p-Acetylaminophenol wird gewonnen entweder 1. durch Acetylieren von Aminophenol oder 2. durch Erhitzen des diazotierten p-Acetylaminooanilins (Acetyl-p-phenylendiamin) mit verdünnten Säuren. p-Aminophenol wird durch Reduktion des Nitrophenols dargestellt.

I. Methode:

p-Nitrophenol, o- und p-Bromnitrobenzol, p-Nitrophenetol, p-Phenetidin.

II. Methode:

p-Phenetolazophenol, p-Azophenetol, p-Phenetidin, Phenacetin.

III. Methode:

p-Aminophenol, p-Acetylaminophenol, Phenacetin.

Zwischenprodukte:

Acetylchlorid, Essigsäureanhydrid, Äthylbromid.

I. Methode.

Darstellung von Nitrophenetol, anschließend Reduktion, wie bei p-Azophenetol¹⁾, und Acetylierung²⁾.

p-Nitrophenol.

Die Rückstände aus der oben beschriebenen Herstellung von o-Nitrophenol³⁾ enthalten das p-Nitrophenol als eine teerige Masse. Man reinigt sie in folgender Weise:

Die wäßrige Flüssigkeitsschicht wird abdekantiert und der schwarze Teer mit siedender 15proz. Salzsäure ausgezogen. Die heiße Lösung wird abgegossen, mit Tierkohle entfärbt, filtriert und an einem kühlen Orte der Kristallisation überlassen. Am besten zieht man das p-Nitrophenol nicht mit einem Male aus, sondern behandelt die Masse mehrmals mit Salzsäure, bis sich nichts mehr darin löst, mit anderen Worten, bis eine kleine

¹⁾ Siehe S. 236.

²⁾ Siehe S. 237.

³⁾ Siehe S. 225.

Probe des sauren Auszuges in der Kälte keine kristallinische Abscheidung mehr gibt. Man kann auch den schwarzen Teer mit einer möglichst geringen Menge einer 5 proz. warmen Natronlauge behandeln und die filtrierte alkalische Lösung mit einem großen Überschuß von konzentrierter Natronlauge fällen, da die Natriumverbindung des p-Nitrophenols in einer stark konzentrierten Lösung von Natronlauge nur wenig löslich ist. Die erhaltenen Kristalle können durch Auflösen in Wasser und Wiederausfällen mit Natronlauge gereinigt werden, oder man fällt das freie Nitrophenol direkt aus der wäßrigen Lösung durch Salzsäure.

Zum erstmaligen Ausziehen von p-Nitrophenol genügen, ausgehend von 80 g Phenol, 125 ccm einer 5 proz. Natronlauge und zu seiner Ausfällung 60 g (etwa 43 ccm) einer stark konzentrierten (36 proz.) Natronlauge. p-Nitrophenol wird aus siedendem Wasser umkristallisiert, es bildet lange, fast farblose Nadeln, die bei 115° schmelzen.

p-Nitrophenetol.

p-Nitrophenol	20,0 g
Natrium (metall.)	3,30 „
Äthylbromid ¹⁾	16,00 „
Alkohol (abs.)	100,00 „

In einen 500 ccm-Kolben mit einem gut wirkenden Rückflußkühler werden nacheinander Alkohol, metallisches Natrium (in kleinen Stücken), und wenn dasselbe gelöst ist, p-Nitrophenol und Äthylbromid zugesetzt. Man erhitzt 12 Stunden am Rückflußkühler und dampft sodann den größten Teil des Alkohols vorsichtig ab, fügt ein wenig verdünnte Natronlauge zu und nimmt das Öl mit Äther auf. Man wäscht die ätherische Lösung mit Wasser und verdünnter Natronlauge aus, trocknet über geschmolzenem Chlorcalcium, destilliert den Äther ab und kristallisiert den Rückstand aus wäßrigem 70 proz. Alkohol um. Schmelzpunkt 60°; Siedepunkt 283°; Ausbeute 16 g²⁾.

Wird das Reaktionsgemisch auf 140° im geschlossenen Rohr drei Stunden erhitzt, anstatt es wie oben zum Kochen zu bringen, so erhält man 19 g, entsprechend 81 Proz. der Theorie.

Eine andere Methode soll nur erwähnt werden, da ihre Handhabung nicht ungefährlich ist. Danach wird das p-Bromnitrobenzol³⁾ mit Natriumäthylat in alkoholischer Lösung erhitzt. Mit starkem Alkohol in konzentrierten Lösungen erfolgt eine vollständige Umwandlung in Dibromazoxybenzol; um daraus Nitro-

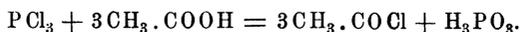
¹⁾ Darstellung s. S. 234.

²⁾ Siehe auch Erdmann, Anleitung z. Darst. org. Präparate, 1894.

³⁾ Siehe S. 235.

phenetol zu erhalten, muß der Äthylalkohol mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt werden.

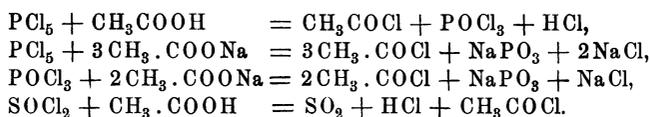
Acetylchlorid.



Eisessig	125 g
Phosphortrichlorid	95 „

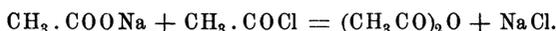
Ein Destillierkolben mit einem in die Flüssigkeit eintauchenden Thermometer und einem Tropftrichter wird mit einem Kühler verbunden. Man füllt Eisessig und dann unter Köhlen Phosphortrichlorid ein und läßt bei einer Temperatur von 40 bis 50° so lange stehen, bis sich die Flüssigkeit in zwei Schichten getrennt hat (ungefähre Dauer 12 bis 15 Stunden). Darauf destilliert man auf dem Wasserbad ab und sammelt das Destillat zwischen 45 bis 55°, fraktioniert zum zweiten Male und sammelt zwischen 50 bis 55°. Schließlich wird nochmals über 4 g frisch geschmolzenem Natriumacetat destilliert. Siedepunkt 55°. Ausbeute 95 g¹⁾.

Andere Methoden können durch folgende Gleichungen ausgedrückt werden:



Essigsäureanhydrid.

Erste Methode.



Natriumacetat [frisch geschmolzen ²⁾ , gepulvert]	60 g
Acetylchlorid	50 „

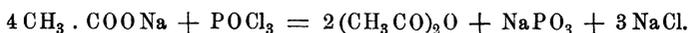
Natriumacetat und Acetylchlorid werden nacheinander in eine tubulierte Retorte gefüllt. Wird die Reaktion zu stürmisch, so muß die Retorte mit Wasser gekühlt werden. Nachdem der Verlauf ein ruhigerer geworden ist, wird das Gemisch mit einem Glasstab umgerührt und auf einem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt, bis im Kühler keine Kondensation flüchtiger Dämpfe mehr stattfindet. Darauf destilliert man am absteigenden Kühler im Ölbad bis 170°, rektifiziert über 5 g geschmolzenem Natriumacetat und sammelt die Fraktion zwischen 130 und 142°, destilliert nochmals und fängt zwischen 135 bis 140° auf. Siedepunkt 138°; Ausbeute 30 g³⁾.

¹⁾ Siehe Meyer-Jacobsohn, Lehrb. d. org. Chemie 1 [I], 2. Aufl.

²⁾ Siehe Fußnote auf S. 287.

³⁾ Meyer-Jacobsohn, l. c.

Zweite Methode.

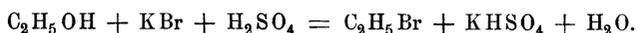


Natriumacetat (frisch geschmolzen)	66 g
Phosphoroxchlorid	30 „

Natriumacetat wird tropfenweise mit Phosphoroxchlorid versetzt, wobei sich das Gemisch stark erwärmt. Ist alles zugesetzt, so wird $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad, dann 4 Stunden im Ölbad auf 180 bis 210° erhitzt. Man destilliert unter vermindertem (zuerst nicht zu niedrigem) Druck. Die nachfolgende Rektifikation wird unter gewöhnlichem Druck vorgenommen. Ausbeute 30 g.

Äthylbromid¹⁾.

Erste Methode.



Schwefelsäure (spez. Gew. 1,84)	200 g (110 ccm)
Alkohol (95 Proz.)	110 „
Kaliumbromid	100 „
Wasser	75 ccm

Ein Kolben von $1\frac{1}{2}$ Liter Inhalt wird mit einem absteigenden Kühler verbunden. Man gießt in den Kolben zunächst Alkohol, dann Schwefelsäure, läßt 3 Stunden stehen, fügt dann das in Wasser gelöste Kaliumbromid hinzu und erhitzt schnell. In der eisgekühlten Vorlage befinden sich 50 ccm Wasser, in welches das gebogene Ende des Kühleransatzes eintaucht. Das Destillat, ein schweres Öl, wird mit einer verdünnten Lösung von Kaliumcarbonat gewaschen und über Chlorcalcium getrocknet. Um es von dem beigemengten Äther zu befreien, behandelt man es unter Kühlen mit 10 ccm konzentrierter Schwefelsäure und destilliert sodann. Siedepunkt 38 bis 39°. Theoretische Ausbeute aus 100 g KBr 90 g $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$; praktische Ausbeute 70 g.

Zweite Methode²⁾.

Roter Phosphor	10 g
Alkohol (95 Proz.)	60 „
Brom	20 ccm

Ein 300 ccm-Destillierkolben wird mit einem Tropftrichter und einem absteigenden Kühler verbunden. Nach Einfüllen des Alkohols und des Phosphors läßt man das Brom zutropfen, wobei man das Reaktionsgemisch durch Eintauchen des Kolbens in kaltes Wasser kühlt. Nach fünfständigem Stehen wird auf dem Wasserbad abdestilliert und wie oben weiter verfahren. Ist

¹⁾ Siehe auch D. R. P. 52962.

²⁾ Siehe Meyer-Jacobssohn, Lehrb. d. org. Chem. 1 [I], 229.

das Destillat braun gefärbt, so behandelt man es mit ein wenig Sodalösung, darauf wäscht man mehrfach mit Wasser, trocknet über Chlorcalcium und rektifiziert. Ausbeute 60 g.

o- und p-Nitrobrombenzol.

Brombenzol	15 g
Salpetersäure (spez. Gew. 1,42)	15 ccm
Schwefelsäure (spez. Gew. 1,84)	15 „

Das Gemisch beider Säuren wird auf etwa — 5 bis — 10° gekühlt, unter lebhaftem Schütteln langsam mit Brombenzol versetzt und zur Vervollständigung der Reaktion leicht erwärmt. Man schüttet das Reaktionsgemisch in Wasser, gießt die überstehende Flüssigkeit von der Kristallmasse (19 g) ab und kristallisiert schließlich aus 50 proz. Alkohol um. Das p-Isomere scheidet sich fast vollständig aus (Schmelzpunkt 125—126°), die Orthoverbindung wird aus den Mutterlaugen extrahiert (Schmelzpunkt 40—41°). Ausbeute 97,7 Proz. (14 g der Para- und 2,5 g der Orthoverbindung).

II. Methode.

Diazotieren von Phenetidin und Kuppeln mit Phenol. Äthyliren. Reduzieren von p-Azophenetol. Acetylieren.

p-Phenetolazophenol (2-Äthoxy-4-oxy-azobenzol).



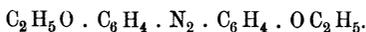
A	{	Phenetidin	27,4 g
		Salzsäure (20 proz.)	75 „
		Wasser	400 ccm
B	{	Natriumnitrit	14 g
		Wasser	100 ccm
C	{	Phenol	19 g
		Entwässertes Natriumcarbonat	40 „
		Wasser	700 ccm

Die Lösung A füllt man in ein Becherglas von einem Liter Inhalt und kühlt sie durch Hineinwerfen von Eisstücken auf 5° ab. Sodann setzt man unter lebhaftem Rühren nach und nach die Lösung B zu, wobei man das Entstehen von nitrosen Dämpfen zu verhüten sucht. Nach dem Zusatz von B rührt man die gebildete Diazoverbindung wenige Minuten und gießt das Gemisch unter Rühren in die auf 0° abgekühlte Lösung C. Die Azoverbindung scheidet sich sofort als teerige Masse aus. Man verwandelt einen kleinen Teil dieser Masse im Reagenzrohr durch Zusatz weniger Tropfen Ammoniak und Rühren mit einem Glasstab in kurzer Zeit in eine gelbe, körnige, kristallinische Masse; diese kleine Menge wird dann dem Rest der Substanz zugesetzt,

welches dann ebenso kristallisiert. Es wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und auf Filtrierpapier getrocknet. Ausbeute 40 g.

Eine Probe dieses gelben Produktes kann durch Umkristallisieren aus der siebenfachen Menge Benzol gereinigt werden. Es bildet dann glänzende Blättchen, welche in Alkohol und Äther leicht, in Wasser kaum löslich sind. Schmelzpunkt 125—126°.

p-Azophenetol.



p-Phenetolazophenol	10 g
Alkohol	50 „
Natrium	1,2 „
Äthylbromid	6,0 „

Man löst das Natrium in Alkohol in einem 125 ccm fassenden und mit einem Rückflußkühler versehenen Kolben; zu der Lösung setzt man das Phenetolazophenol und das Äthylbromid hinzu. Man läßt das Reaktionsgemisch, ohne es zu erhitzen, 24 Stunden stehen; dann wird 6 Stunden am Rückflußkühler bis zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert das p-Azophenetol aus, das abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Aus Benzol umkristallisiert, bildet es orangegelbe Blättchen, welche in kaltem oder warmem Alkohol kaum und in kaltem Benzol schwer löslich sind. Schmelzpunkt 160°. Ausbeute 9 g.

p-Phenetidin.

Durch Reduktion von p-Azophenetol mit Zinnchlorür.

I. Herstellung der Reduktionsflüssigkeit.

Zinn	20 g
Konzentrierte Salzsäure	100 ccm

Man versetzt das Zinn mit einem Drittel der gesamten Säuremenge und fügt, sobald die Gasentwicklung vorüber ist, das zweite Drittel und einige Tropfen einer 1 proz. Platinchloridlösung, sodann das letzte Drittel Säure hinzu. Die Lösung muß unter Luftabschluß aufbewahrt werden.

II. Reduktion.

p-Azophenetol	10 g
Alkohol	6 „

Das Gemisch wird auf einmal mit 50 ccm der Zinnchlorürlösung versetzt. Man rührt um und erhitzt auf dem Wasserbad bis zur vollständigen Auflösung und fast völligen Entfärbung. Darauf kühlt man im Eisschrank oder mit Eis. Es bildet sich eine reichliche, kristallinische Ausscheidung. Die abgesaugten

Kristalle behandelt man mit Natronlauge im Überschuß; sie bestehen aus einer Zinndoppelverbindung und spalten mit Natronlauge zunächst Zinnhydroxyd ab, das sich im Überschuß von Natronlauge löst, während sich das Phenetidid als Öl abscheidet. Es muß daher so lange Natronlauge zugesetzt werden, bis sich die gebildete ölige Schicht nicht mehr vermehrt. Letztere wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung über entwässertem Kaliumcarbonat getrocknet und dann wie üblich verfahren. Siedepunkt 254°. Ausbeute 7 g.

Azophenetol kann auch mit Natriumhydrosulfit, Phenylhydrazin usw. reduziert werden.

Phenacetin.

Phenetidin	13 g
Wasser	50 ccm
Essigsäureanhydrid	13 g

Beim energischen Schütteln des Gemisches entsteht fast momentan ein Niederschlag, der abgesaugt und aus etwa 60 ccm 30 proz. Alkohol oder etwa 800 ccm Wasser umkristallisiert wird. Schmelzpunkt 134 bis 135°. Phenacetin ist in etwa 1400 Tln. kalten oder 70 Tln. siedenden Wasser löslich¹⁾.

III. Methode.

Äthylierung von p-Acetylaminophenol.

p-Aminophenol.

A	{	p-Nitrophenol	13,9 g
		Ammoniak (spez. Gew. 0,880)	50 ccm
		Wasser	50 g
B	{	Ferrosulfat (krist.)	195 ccm
		Wasser	450 „

Man verfährt dabei genau wie bei der Darstellung der Aminobenzoesäure (S. 254). Die Flüssigkeit wird auf ein Viertel ihres ursprünglichen Volumens eingedampft und im Eisschrank gekühlt. Man saugt ab und wäscht mit wenig Wasser. Ausbeute 8 g. p-Aminophenol wird aus einer möglichst geringen Menge Wasser (etwa 20 ccm) umkristallisiert. Schmelzpunkt 184°.

p-Acetylaminophenol.

Rohes p-Aminophenol (gepulvert)	8 g
Wasser	20 ccm
Essigsäureanhydrid	8 g

¹⁾ D. R. P. 48543.

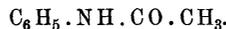
Zu der wäßrigen Suspension von p-Aminophenol setzt man nach und nach unter lebhaftem Schütteln Essigsäureanhydrid hinzu, worauf alles in Lösung geht. Man setzt das Schütteln noch ungefähr eine Minute fort und kühlt dann unter fließendem Wasser. Es erfolgt eine fast quantitative Fällung von Acetylaminophenol, die abgesaugt und aus 50 ccm Wasser umkristallisiert wird. Ausbeute 8 g. Schmelzpunkt 169°.

Phenacetin.

p-Acetylaminophenol	7,0 g
Alkohol	25,0 „
Natrium	1,25 „
Äthylbromid	6,0 „

Zu der Lösung von Natrium in Alkohol wird zunächst das Acetylaminophenol, dann das Äthylbromid zugesetzt; nach dreistündigem Stehen wird eine Stunde am Rückflußkühler erhitzt, filtriert, der Alkohol abgedunstet, danach die zerkleinerte Masse mit Wasser verrührt und abgesaugt. Man kristallisiert aus 30 proz. Alkohol um und erhält eine fast quantitative Ausbeute ¹⁾.

Acetanilid (Antifebrin).



Diese Darstellung erfolgt über Nitrobenzol und Anilin.

Nitrobenzol.

Salpetersäure (spez. Gew. 1,43)	21 g
Schwefelsäure (spez. Gew. 1,84)	22,5 „
Benzol	22 „

Die beiden Säuren werden in einem Becherglas, das sich in einer mit Wasser gefüllten Schale befindet, miteinander vermischt und unter lebhaftem Rühren tropfenweise mit Benzol aus einem kleinen Scheidetrichter versetzt. Man erhitzt auf 50° und hält die Temperatur zwischen 50 und 55° durch entsprechendes Temperieren des Bades. Nachdem alles Benzol zugesetzt ist, wird noch einige Minuten gerührt, worauf man 2 Stunden stehen läßt. Das ölige Nitrobenzol wird von der wäßrigen Flüssigkeit getrennt, zunächst mit Wasser, dann mit einer sehr verdünnten Natriumcarbonatlösung bis zur Säurefreiheit gewaschen. Man trocknet es über Chlorcalcium und destilliert unter vermindertem Druck,

¹⁾ D. R. P. 85 988.

wobei man darauf achten muß, daß die Destillation nicht zu weit getrieben wird. Siedepunkt 95° bei 17 mm Druck (208° bei 760 mm). Ausbeute 28 g.

Anilin.

Erste Methode.

Nitrobenzol	22 g
Eisenfeilspäne	22 „
Konzentrierte Salzsäure	2,5 „
Wasser	50 ccm

In einem dickwandigen Kolben mischt man das Nitrobenzol mit den Eisenfeilspänen und setzt unter Umschütteln die verdünnte Salzsäure in drei oder vier Anteilen hinzu. Es entwickelt sich eine lebhafte Reaktion; man läßt die Temperatur 70° nicht übersteigen (sonst kühlen). Ist die Reaktion beendet, so fügt man zunächst 25 ccm Wasser und dann nach und nach vorsichtig 5 g Soda hinzu und unterwirft das Ganze einer Wasserdampfdestillation. Das Anilin wird aus dem Destillat mit Äther ausgezogen und die ätherische Lösung über entwässertem Kaliumcarbonat getrocknet. Man destilliert den Äther ab und fraktioniert. Siedepunkt 183 bis 185°. Ausbeute 17 g.

Zweite Methode.

Nitrobenzol	25 g
Zinn (gekörnt)	50 „
Konzentrierte Salzsäure	130 „

Das Nitrobenzol und ungefähr die Hälfte des Zinns werden in einen 500 ccm fassenden Kolben gefüllt und mit etwa 15 g Salzsäure versetzt. Nach einigen Minuten entsteht eine lebhafte Reaktion. Man kühlt unter fließendem Wasser, bis die Schaumentwicklung nachgelassen hat, setzt dann mehr Säure zu und fährt mit der Zugabe von Zinn und Säure in derselben Weise fort, bis die Reaktion träger wird; von diesem Augenblick an muß auf dem Wasserbad erhitzt werden. Ist nahezu alles Zinn gelöst, so verdünnt man die Lösung mit etwa 60 ccm Wasser und fügt unter ständiger Kühlung eine konzentrierte Lösung von 80 g Natronlauge hinzu. Man destilliert mit Wasserdampf, bis sich etwa ein Liter Destillat angesammelt hat, dem man dann 200 g Kochsalz zusetzt, extrahiert mit Äther, trocknet den ätherischen Auszug über entwässertem Natriumcarbonat unter Zusatz einiger Stückchen Ätzkali. Der Äther wird abgedunstet und der Rückstand abdestilliert. Ausbeute 18 bis 20 g.

Acetanilid.

Anilin	50 g
Eisessig	40 g

In einen 250 ccm-Kolben mit einem Korkstopfen, durch den ein langes dünnwandiges Glasrohr hindurchgeht, dessen oberes, zweimal rechtwinklig gebogenes Ende in eine kleine leere Flasche mündet, wird die Mischung von Anilin und Essigsäure eingefüllt. Man erhitzt sechs Stunden zum Sieden und regelt die Erwärmung in der Weise, daß möglichst wenig Anilin übergeht und nur das während der Destillation gebildete Wasser in der Vorlage aufgefangen wird. Der Rückstand wird destilliert. Siedepunkt des Acetanilids 295°. Ausbeute 58 g. Man kristallisiert aus heißen Wasser mit Tierkohle um. Schmelzpunkt 113—114°.

Antipyrin.

Phenylhydrazin ¹⁾.
 Phenylmethylpyrazolon ¹⁾.
 Phenyldimethylpyrazolon.

Phenylhydrazin.

Anilin	50 g
Konzentrierte Salzsäure	125 „
Natriumnitrit	37,5 „

Man löst das Anilin in der mit 200 ccm Wasser verdünnten Salzsäure, kühlt mit Eis und setzt das in 78 ccm Wasser gelöste Natriumnitrit zu. Nach vollzogenem Diazotieren wird die Flüssigkeit nach und nach unter Rühren in eine eisgekühlte, 70proz. Lösung von Natriumsulfit eingetragen [$2\frac{1}{2}$ Mol Natriumsulfit auf 1 Mol Anilin] ²⁾. Die Flüssigkeit färbt sich zuerst hellgelb, dann orange, schließlich rötlich. Es scheidet sich alsbald das diazobenzolsulfosaure Natrium aus. Man setzt so lange Wasser zu, bis fast alles wieder gelöst ist, säuert mit Essigsäure an und behandelt die Flüssigkeit unter ständigem Rühren mit Zinkstaub, bis sie farblos geworden ist, filtriert warm und setzt in dünnem Strahl Salzsäure, entsprechend einem Drittel des Volumens der Lösung, hinzu. Es scheidet sich das salzsaure Phenylhydrazin aus, das abgesaugt und abgepreßt wird. Durch Einengen der Mutterlauge erhält man eine erneute Kristallisation. Das Salz wird

¹⁾ Die Benutzung von Natriumsulfit zur Reduktion von Diazoniumsalzen geschieht hauptsächlich in der Industrie, wogegen im Laboratorium die Reduktion mit Zinnchlorür üblich ist.

²⁾ Natriumsulfit kann durch Halbieren der erforderlichen Menge Natronlauge, deren eine Hälfte man mit Schwefeldioxyd sättigt und der anderen Hälfte zufügt, hergestellt werden.

in einer möglichst kleinen Menge warmen Wasser gelöst, die Base durch Zusatz von Natronlauge in Freiheit gesetzt, mit Äther ausgezogen und der ätherische Auszug über entwässertem Kaliumcarbonat getrocknet. Beim Destillieren wird zunächst die Fraktion zwischen 200 und 240° gesammelt; man rektifiziert und sammelt wiederum bei 225 bis 240°. Ausbeute 35 bis 40 g.

Phenylmethylpyrazolon.

Phenylhydrazin	100 g
Acetessigester	125 „

Man erhitzt das Gemisch beider Flüssigkeiten einige Minuten auf dem Wasserbad; zunächst scheidet sich Wasser ab. Das Erhitzen wird weitere zwei Stunden fortgesetzt; dabei verwandelt sich das Öl in eine harzartige Masse, die mit dem gleichen Volumen Aceton versetzt und zur Kristallisation in den Eisschrank gestellt wird. Es entsteht ein Kristallkuchen, der zerkleinert, abgeseugt und mit Wasser gewaschen wird. Man kristallisiert aus Wasser um. Schmelzpunkt 127°.

Phenyldimethylpyrazolon (Antipyrin).

(Methylierung von Phenylmethylpyrazolon.)

Phenylmethylpyrazolon	50 g
Methyljodid	50 „
Methylalkohol (99proz.)	50 „

Diese Mischung wird im Bombenrohr auf 115 bis 125° zehn Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen destilliert man den Methylalkohol unter vermindertem Druck ab, löst den Rückstand in möglichst wenig Wasser, filtriert und setzt nach und nach so viel Natronlauge [36° Bé.]¹⁾ zu, bis sich ein Öl an der Oberfläche sammelt; man vermeide sorgfältig einen Überschuß an Lauge. Die ölige Schicht wird abgetrennt und zwei Stunden am Rückflußkühler mit 250 ccm Benzol zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird abgesehen, eingedampft, bis sich in der Kälte Kristalle abscheiden, und im Eisschrank gekühlt. Nach Absaugen der kristallinen Fällung wird mit wenig Benzol gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausbeute 38 g.

Antipyrin kann durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt werden. Auf 38 g ungereinigtes Antipyrin kommen 20 g 50proz. Alkohol. Zur fast völligen Entfärbung muß das Antipyrin mindestens zweimal unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert werden. Schmelzpunkt 113°.

¹⁾ = 29,93 Proz.

Acetylsalicylsäure (Aspirin).

Salicylsäure.

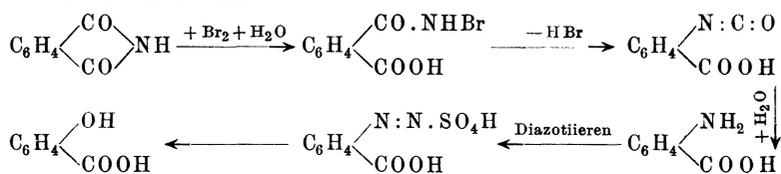
Phenol	28 g
Absoluter Alkohol	80 „
Metallisches Natrium	8 „

In einen Kolben mit Rückflußkühler werden nacheinander der Alkohol, das Natrium in kleinen Portionen und schließlich das Phenol gegeben. Der Alkohol wird abdestilliert und der Rückstand vorsichtig über einer freien Flamme getrocknet, wobei man den Kolben in ständiger Bewegung hält, bis eine pulverige Masse entstanden ist. Sie wird rasch an einem trockenen Ort zerrieben und gesiebt, in eine tubulierte Retorte von 200 ccm Inhalt mit einem Gaszuleitungsrohr eingefüllt und in einem Ölbad erhitzt. Ist die Temperatur auf 110° gestiegen, so leitet man Kohlensäure durch (das Ende des Rohres befindet sich etwa 1 cm über dem Phenolnatrium). Man geht mit der Temperatur während vier Stunden auf 190° herauf (20° pro Stunde), dann erhitzt man auf 200° während zwei Stunden unter häufigem Umschütteln, damit immer frisches Material mit dem Gas in Berührung kommt, kühlt, löst in Wasser, fällt das Produkt mit Salzsäure, saugt ab und kristallisiert aus Wasser um. Schmelzpunkt 158°¹⁾.

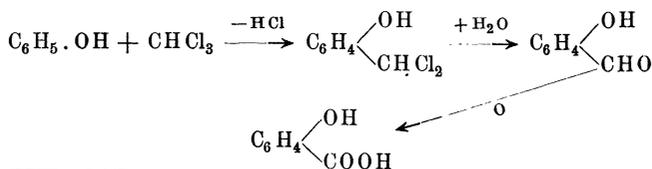
Bei Verwendung von Phenolkalium bildet sich hauptsächlich die Paraverbindung. Wird statt Phenol Resorcin angewandt, so vollzieht sich die Bindung von Kohlensäure durch einfaches Erhitzen mit Natriumbicarbonat in wäßriger Lösung.

Andere Gewinnungsmethoden von Salicylsäure sind folgende:

Aus Phthalimid:



Durch Oxydation des Salicylaldehyds:



¹⁾ Siehe Kolbe, Journ. prakt. Chem. 10 [2], 89, 1874.

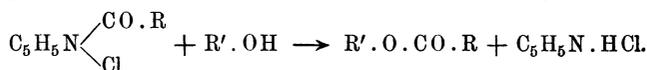
Acetylierung von Salicylsäure mit Essigsäureanhydrid.

Salicylsäure	25 g
Essigsäureanhydrid	27 „

Das Gemisch wird in einem 125 ccm-Kolben mit einem Rückflußkühler in einem Ölbad drei Stunden auf 150 bis 160° erhitzt¹⁾. Der Überschuß an Essigsäureanhydrid und die bei der Reaktion entstandene Essigsäure werden im Vakuum abdestilliert. Das Destillat soll 16 g, der Rückstand 31 g wiegen; letzter wird aus seinem doppelten Gewicht an Benzol umkristallisiert. Ausbeute 18 g gereinigtes Produkt. Schmelzpunkt 135 bis 137°. Durch Eindampfen der Mutterlaugen können noch 10 g fast reines Aspirin gewonnen werden.

Acetylierung mittels Acetylchlorid und Pyridin.

Acetylchlorid und Salicylsäure reagieren nur dann miteinander, wenn eine tertiäre Base, wie Pyridin, zugegen ist. Pyridin bildet mit Säurechloriden Additionsverbindungen, die als Acetylierungsmittel wirken; dabei entsteht salzsaures Pyridin.



Pyridin	10 g
Salicylsäure	14 „
Acetylchlorid	10 „

Man löst die Salicylsäure im Pyridin durch leichtes Erwärmen, kühlt die Lösung in einem Kältegemisch und gibt nach und nach Acetylchlorid hinzu. Nach Zugabe der ersten Tropfen wird die Mischung zähe, dann flüssig und schließlich wieder dickflüssig. Man erwärmt zehn Minuten auf dem Wasserbad und schüttet das Reaktionsgemisch unter Rühren auf Eisstückchen. Die dickliche Masse wird bald fest; man zerkleinert, filtriert, wäscht mit wenig Wasser und trocknet bei 60 bis 70°. Ausbeute an Rohprodukt 13 g. Man kristallisiert aus Benzol um (wie oben).

Stovain.

1. Chloraceton.
2. Dimethylamin, aus Dimethylanilin oder Ammoniak.
3. Methyläthylchlormethylcarbinol (nach Grignard).

¹⁾ Bei Zuhilfenahme geeigneter Kontaktmittel kann die Acetylierung bei Wasserbadtemperatur innerhalb kurzer Zeit ausgeführt werden.

4. Methyläthyl-dimethylaminomethylcarbinol.
5. Benzoesäure (nach Sandmeyer und Grignard).
6. Benzoylchlorid.
7. Stovain.

1. Chloraceton.

A	Aceton	150 g
	Wasser	15 ccm
	Klein gekörnter und gesiebter Marmor	30 g
B	Mangansuperoxyd	400 „
	Salzsäure	800 „

In einem Literkolben, der mit Rückflußkühler, Gasableitungsrohr und Tropftrichter versehen ist, wird das Aceton mit dem Marmor auf 40 bis 50° erhitzt. Man leitet das aus der Mischung B entwickelte Chlor unter gelegentlichem Umrühren in langsamem Strom durch und gibt gleichzeitig tropfenweise 10 bis 15 ccm Wasser bis zur Auflösung des gebildeten Chlorcalciums zu. Man unterbricht den Chlorstrom, wenn der Marmor fast vollständig verschwunden ist (in drei bis vier Stunden).

Färbt sich das Aceton goldgelb und scheint der Marmor nicht angegriffen zu werden, so muß der Chlorstrom unterbrochen und das Reaktionsgemisch so lange zum Sieden erhitzt werden, bis der Chlorüberschuß verbraucht ist. Manchmal löst sich das Chlor im Aceton, ohne in Reaktion zu treten; die Chlorierung erfolgt dann plötzlich unter Explosionserscheinungen. Die Farbe der Lösung darf daher nur fahlgelb sein, ohne grünlichen oder goldgelben Ton.

Nach beendeter Reaktion hat sich die Lösung in zwei Schichten getrennt. Die obere wird abdekantiert und mit Wasser gewaschen (in Wasser bildet sie die untere Schicht), über Chlorcalcium getrocknet und vorsichtig destilliert. Zuerst geht Aceton bis etwa 100° über, dann folgt von 115 bis 125° Chloraceton, welches über gebrannter Magnesia nochmals destilliert wird. Siedepunkt 119°. Ausbeute 110 g.

Chloraceton greift heftig die Augen an. Darauf muß während der Destillation und vor allem beim Entleeren der Rückstände und Reinigen der Gefäße geachtet werden.

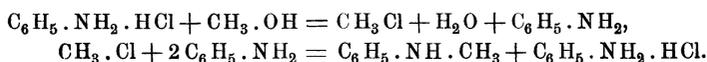
2. Dimethylamin.

a) Methyl- und Dimethylanilin.

Methylanilin wird in der pharmazeutischen Industrie nur zur Herstellung von Exalgin (Acetylmethylanilin) benutzt, eines Präparates, das fast nicht mehr angewandt wird; aus Dimethylanilin wird das Dimethylamin gewonnen.

Methylierung von Anilin. Wird Anilin mit Jodmethyl versetzt, so erhält man, abgesehen von nicht angegriffenem Anilin, gleichzeitig Monomethylanilin, Dimethylanilin und Trimethylphenylammoniumjodid. Das Salz der quaternären Base ist in Wasser löslich und kann so von den drei anderen Basen leicht getrennt werden; da der Siedepunkt des Anilins 10° unterhalb des der beiden anderen Basen liegt, so kann man es, vorausgesetzt, daß die Apparatur gut funktioniert, von den anderen Basen isolieren. Weil aber Methyl- und Dimethylanilin fast denselben Siedepunkt haben, müssen sie auf eine besondere Art voneinander getrennt werden, und zwar gelingt dies durch Erhitzen von bromwasserstoffsauerm Anilin mit der theoretischen Menge von Methylalkohol.

Das Methylieren erfolgt in der Technik mittels Methylchlorid oder, noch besser, Methylalkohol in Gegenwart einer bestimmten Menge salzsauren Anilins oder eines anderen Katalysators nach folgenden Gleichungen:



Man ersieht daraus, daß das salzsaure Anilin immer wieder regeneriert wird. Ist genügend Methylalkohol vorhanden, so wird derselbe vollständig in Chlormethyl umgewandelt.

Monomethylanilin.

Bromwasserstoffsaueres Anilin	17,0 g
Methylalkohol	3,5 „

Die Mischung wird im Bombenrohr sechs Stunden auf 160° erhitzt. Man löst den Inhalt des abgekühlten Rohres in Wasser, macht mit Natronlauge stark alkalisch und extrahiert mit Benzol. Der Benzolauszug wird über entwässertem Kaliumcarbonat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. 3 g Anilin gehen zwischen 182 bis 188° über, 1 g der Zwischenfraktion bei 189 bis 191° und 6,5 g Methylanilin destillieren bei 191 bis 194° .

Dimethylanilin. Man verfährt wie bei Monomethylanilin, jedoch wird hierzu etwas mehr als die doppelte Menge an Methylalkohol, umgerechnet auf die gleiche Menge Ausgangssubstanz, benötigt. Das gesamte Anilin setzt sich um, und man erhält fast ausschließlich Dimethylanilin vom Siedepunkt 192 bis 193° . Gibt man einen großen Überschuß an Methylalkohol zu, so entsteht eine beträcht-

liche Menge von Trimethylphenylammoniumbromid, das sich zugleich mit Dimethylanilin bei starkem Alkalisieren der Flüssigkeit ausscheidet. Da es in Benzol unlöslich ist, bleibt es als eine ölige Schicht zwischen der wäßrigen Flüssigkeit und dem Benzolextrakt zurück und kann später abdekantiert werden. Es kristallisiert rasch aus, sobald man es in einer Kristallisierschale an der Luft stehen läßt; beim Destillieren unter vermindertem Druck geht es quantitativ als Dimethylanilin über.

Man findet im Handel sehr reines Dimethylanilin. Wir geben trotzdem hier die Herstellungsvorschrift an, da man sie auch allgemein auf die anderen Alkylderivate anwenden kann.

Zur Feststellung von Monomethylanilin in unreinem Dimethylanilin löst man 2 g der zu prüfenden Substanz in 20 bis 30 ccm 10- bis 15 proz. Salzsäure und setzt unter Kühlung nach und nach eine konzentrierte Lösung von Natriumnitrit hinzu. Bei Anwesenheit von Monomethylanilin scheidet sich ein gelbes, in Äther lösliches Öl, Methylphenylnitrosamin (Nitrosomethylanilin), $C_6H_5 \cdot N \cdot (NO) \cdot CH_3$, aus. Ist die Gegenwart von Monomethylanilin festgestellt worden, so erfolgt seine genaue quantitative Bestimmung in folgender Weise:

Bestimmung von Anilin und Monomethylanilin in Dimethylanilin.

Reagenzien:

Essigsäureanhydrid,
1 n Natronlauge.

Man titriert zunächst das Essigsäureanhydrid für sich: 1,02 g sollen 20 ccm einer 1 n Natronlauge verbrauchen.

Man wägt von dem rohen Dimethylanilin genau 2,60 g ab, gibt dazu 1,206 g Essigsäureanhydrid und läßt nach Zusammenmischen eine Stunde stehen. Dann wird mit 30 ccm Wasser geschüttelt, eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und schließlich mit 1 n Natronlauge titriert.

Beispielsweise verbrauchten 1,206 g Essigsäureanhydrid:

vor der Reaktion	23,6 ccm 1 n Natronlauge,
nach der Reaktion	16,8 ccm 1 n Natronlauge.

Folglich entsprach die Abnahme an

Essigsäureanhydrid	6,8 ccm 1 n Natronlauge.
------------------------------	--------------------------

Demnach betrug der Verbrauch an Essigsäure 0,3468 g. Nun entsprechen 102 g Essigsäureanhydrid $93 \times 2 = 186$ g Anilin; demnach entfallen auf 0,3468 g Essigsäureanhydrid 0,6324 g Anilin.

Mit anderen Worten enthielten 2,60 g rohes Dimethylanilin 0,6324 g oder 24,3 Proz. Anilin.

NB. Da sich das Monomethylanilin an der Reaktion beteiligt, so wird in Wirklichkeit das Gemisch der beiden Basen als Anilin bestimmt und bewertet.

Nitrosodimethylanilin.

A	{	Dimethylanilin	200 g
		Konzentrierte Salzsäure	500 „
		Zerschlagenes Eis	1000 „
B	{	Natriumnitrit	130 „
		Wasser	350 ccm

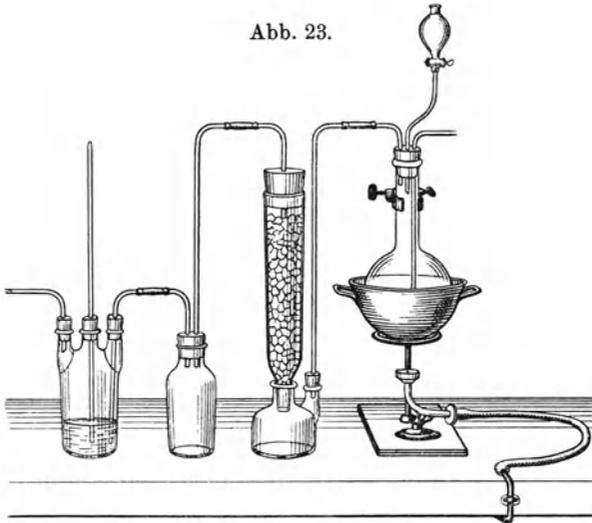
In einem 5-Litergefäß wird unter fortwährendem (mechanischem) Rühren die Lösung B nach und nach der Mischung A zugesetzt. Der gelbe Niederschlag des salzsauren Nitrosodimethylanilins wird abgesaugt, abgepreßt, mit wenig 20 proz. gut gekühlter Salzsäure gewaschen und auf Filtrierpapier getrocknet. Ausbeute 170 g (salzsaures Salz).

Dimethylamin.

Salzsaures Nitrosodimethylanilin	50 g
Granuliertes Zink	5 „
36 proz. Natronlauge	150 „
Wasser	500 ccm

Ein 2-Literkolben wird mit einem absteigenden Kühler versehen, der in eine leere Vorlage mündet; letztere wird ihrerseits

Abb. 23.



durch ein Kugelrohr mit einer zweiten Vorlage verbunden, die 15 proz. Salzsäure im Überschuß enthält.

Im Destillierkolben wird die Natronlauge mit Wasser vermischt und dazu Zink und 20 g des salzsauren Nitrosodimethylanilins zugesetzt.

Man erhitzt zum Sieden, bis die Nitroverbindung zersetzt und gelöst ist. Darauf entkorkt man schnell den Kolben und gibt von neuem 15 g Nitroverbindung zu, erhitzt nochmals zum Sieden, setzt den Rest der Verbindung hinzu und verfährt wie oben bis zur Beendigung der Reaktion. Darauf dunstet man die Lösung des salzsauren Dimethylamins bis zur Trockne ein. Das auf diese Weise gewonnene Rohprodukt (etwa 18 g) kann ohne vorherige Reinigung zur Darstellung einer trocknen benzolischen Lösung von Dimethylanilin benutzt werden. Diese Darstellung wird in dem Apparat (s. Abb. 23) nach der zur Gewinnung von Trimethylamin üblichen Methode ausgeführt (s. S. 283). Kp. 192—193°.

b) Dimethylamin und Methylamin durch Methylieren von Ammoniak ¹⁾.

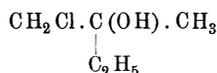
Formaldehyd (in 40 proz. Lösung)	250 g
Ammoniumchlorid	125 „

Ein Kolben von 500 ccm Inhalt wird mit einem zweifach durchbohrten Stopfen versehen; durch das eine Loch geht ein in die Flüssigkeit eintauchendes Thermometer, durch das andere ein gebogenes Glasrohr, das in einen absteigenden Kühler mündet. Ein zweiter Kolben dient als Vorlage. Man erhitzt das Formalin und das Ammoniumchlorid im Kolben im Ölbad zuerst auf 50° und steigert dann die Temperatur in der Weise, daß sie nach zwei Stunden 104° erreicht hat; während weiterer zwei Stunden wird die Temperatur auf 104° gehalten. Man läßt über Nacht abkühlen, saugt am nächsten Morgen die Kristalle von Chlorammonium ab, setzt weitere 100 g Formalin hinzu und erhitzt wie oben auf 115°. Man läßt wiederum über Nacht abkühlen, saugt das ausgeschiedene Gemisch von Chlorammonium und salzsaurem Methylamin ab und zieht das letztere mit heißem Alkohol aus. Die abgekühlte alkoholische Lösung wird abfiltriert und in einer Schale, zum Schluß eventuell über einer freien Flamme, abgedunstet, wobei die Temperatur der konzentrierten Flüssigkeit 120° nicht übersteigen darf. Bilden sich an der Oberfläche Häutchen, so unterbricht man das Erhitzen und läßt in einem Schwefelsäureexsikkator abkühlen; nach einigen Stunden erstarrt die Flüssigkeit zu einer festen Masse. Man füllt die zerkleinerte Masse in einen Kolben mit einem Rückflußkühler und digeriert auf einem Wasserbad mit 100 ccm

¹⁾ F. Werner, Trans. Chem. Soc. 1917, **111**, 844.

Chloroform¹⁾. Von der filtrierten heißen Lösung werden 75 ccm Chloroform abdestilliert und der sirupöse Rückstand in eine Schale geschüttet, die man in einem Schwefelsäureexsikkator zur Kristallisation stehen läßt. Ausbeute 75 g.

3. Methyläthylchlormethylcarbinol.



Chloraceton	45 g
Äther (abs.)	125 „
Äthylbromid	75 „
Magnesiumband	15 „

Ein Literkolben wird mit einem Kühler und einem Tropftrichter versehen. Es muß darauf geachtet werden, daß der ganze Apparat vollkommen trocken ist. Man füllt das Magnesium ein und überdeckt es fast vollständig mit Äther, fügt einen kleinen Jodkristall und nach Beginn der Reaktion in kleinen Portionen das in dem Rest des Äthers gelöste Äthylbromid hinzu. Man beginnt mit dem neuen Zusatz erst dann, wenn der Reaktionsverlauf ruhiger geworden ist. Nach beendetem Zusatz stellt man das Reaktionsgemisch drei Stunden beiseite, kühlt dann den Kolben in einer Kältemischung und setzt tropfenweise das in dem doppelten Volumen trocknen Äthers gelöste Chloraceton zu. Der Kolben wird dauernd geschüttelt; man bedient sich dazu der Apparatur Abb. 16, falls sie zur Verfügung steht. Das gebildete Zwischenprodukt wird durch Eis und verdünnte 10 proz. Schwefelsäure zersetzt. Die ätherische Schicht wird abgetrennt, über entwässertem Natriumsulfat getrocknet, der Äther abgetrieben, der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert und die Fraktion zwischen 60 und 100° besonders aufgefangen. Man destilliert nochmals unter gewöhnlichem Druck. Siedepunkt 150°. Ausbeute 25 g.

Das Produkt ist noch nicht ganz rein, da es etwas Äthylamylcarbinol enthält, das durch eine komplizierte Reaktion entsteht und bei derselben Temperatur wie das Chlorhydrin siedet.

4. Methyläthyläthylaminomethylcarbinol.

Methyläthylchlormethylcarbinol	19,5 g
Dimethylamin ²⁾ in benzolischer Lösung (25 proz.)	90 „

Die beiden Substanzen werden unter Köhlen gemischt, dann einen Tag im Bombenrohr auf 125° erhitzt. Man saugt die ge-

¹⁾ Salzsäures Dimethylamin ist in Chloroform löslich.

²⁾ Getrocknetes Präparat.

bildeten Kristalle ab und wäscht sie mit wenig Benzol nach. Die Waschflüssigkeiten und die Mutterlauge werden gesammelt und der Überschuß an Dimethylamin und ein Teil des Benzols abgetrieben. Die zurückbleibende Flüssigkeit wird mit hinreichender Menge verdünnter Salzsäure extrahiert, so daß die Base aufgenommen werden kann und der Auszug schwach sauer reagiert. Nachdem dieser mit Äther gewaschen worden ist, wird er bis auf ein kleines Volumen eingedampft. Man kühlt und setzt 20 g konzentrierte Natronlauge, dann 40 g Natriumcarbonat zu und extrahiert zweimal mit zusammen 100 ccm Äther. Die Base destilliert bei 74 bis 75° unter einem Druck von 29 mm Quecksilber, bzw. bei 150 bis 154° unter gewöhnlichem Druck.

Brombenzol (zu 5.).

Benzol	225 g
Aluminiumchlorid	12,5 „
Brom	320 „

Ein Kolben von einem Liter Inhalt wird mit einem Tropftrichter und einem Rückflußkühler versehen. Man verbindet das freie Ende des Rückflußkühlers mit einer mit Wasser beschickten Waschflasche mittels eines Kugelrohres oder einer anderen Vorrichtung, um das Zurücksteigen des Wassers zu verhüten. In den Kolben füllt man das Aluminiumchlorid und das Benzol ein und setzt unter leichtem Erwärmen tropfenweise Brom zu. Sobald die Reaktion begonnen hat, unterbricht man das Erhitzen. Das Zutropfen von Brom soll 4 bis 6 Stunden dauern. Man wäscht das Reaktionsprodukt dreimal mit Wasser, destilliert mit Wasserdampf, bis sich im Destillat die Kristalle des Dibromderivats abscheiden, trennt das Öl vom Destillat, trocknet über Chlorcalcium und destilliert. Es gehen über:

Benzol zwischen	90 und 130°,
Etwa 20 g Gemisch zwischen	130 „ 150°,
Brombenzol zwischen	155 „ 159°.

Man rektifiziert den Vorlauf und sammelt alles, was zwischen 155 bis 160° übergeht. Kp. 157°. Ausbeute 225 g.

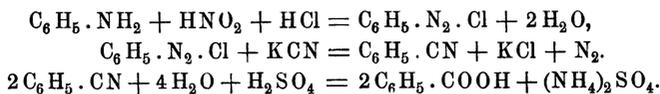
5. Benzoesäure.

1. Nach Grignard:

Magnesiumband	2,3 g
Äther (abs.)	10 „
{ Brombenzol	16 „
{ Äther (abs.)	40 „

In einen trocknen Kolben von 220 ccm Inhalt, der mit einem Tropftrichter und einem Rückflußkühler versehen ist, gibt man das in kleine Stückchen zerschnittene Magnesiumband und bedeckt es fast mit 10 ccm Äther. Sodann setzt man durch den Tropftrichter 3 g Brombenzol hinzu, erwärmt den Kolben leicht und gibt einen kleinen Jodkristall hinein. Nach einigen Minuten, manchmal auch sofort, beginnt die Reaktion: es entwickeln sich kleine Bläschen, und das Jod verschwindet. Von diesem Augenblick an setzt man tropfenweise die ätherische Brombenzollösung hinzu, wobei man darauf achtet, daß die Reaktion nicht zu lebhaft wird. Man läßt die Mischung unter Eiskühlung vier Stunden stehen und ersetzt darauf den Tropftrichter durch ein in die Flüssigkeit tauchendes Glasrohr. Man leitet dann durch die Flüssigkeit einen trocknen Strom von Kohlensäure etwa zwei Stunden hindurch, wobei fast alles erstarrt. Darauf setzt man 60 ccm Äther, einige Eisstückchen und eine Mischung von 15 ccm konzentrierter Salzsäure und 60 ccm Wasser hinzu. Man schüttelt und setzt die Extraktion mit Äther so lange fort, bis alles aufgenommen worden ist; dann wird der Äther mit 10 proz. Natronlauge in geringem Überschuß ausgezogen. Die alkalische Lösung wird von Äther getrennt, durch ein feuchtes Filter gegeben und mit einem Überschuß an Salzsäure angesäuert. Die ausgefällte Benzoesäure wird abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 10 g. Schmelzpunkt 120—121°.

2. Aus Anilin.



Diazotierung.

A	{	Anilin	75 g
		Salzsäure (konz.)	225 „
		Wasser	250 ccm
B	{	Natriumnitrit	56 g
		Wasser	225 ccm

Man füllt die Lösung A in ein dickwandiges Becherglas oder einen Stutzen von 2 Liter Inhalt, der mit einem mechanischen Rührer versehen ist, kühlt durch Eisstückchen auf 4° ab und gibt durch einen Tropftrichter nach und nach die Lösung B hinzu. Von Zeit zu Zeit werden kleine Eisstückchen zugesetzt, damit die Temperatur 8° nicht übersteigt. Das Ende der Reaktion wird in der üblichen Weise festgestellt.

Umwandlung in das Nitril (nach Saudmeyer).

{ Kupfersulfat (krist.)	320 g
· Wasser	800 ccm
{ Kaliumcyanid	220 g
{ Wasser	400 ccm

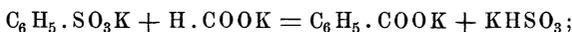
Ein Zweiliterkolben wird für die Wasserdampfdestillation hergerichtet. Man füllt die Kupfersulfatlösung in den Kolben und setzt nach und nach unter lebhaftem Schütteln die Kaliumcyanidlösung hinzu, wobei man die Mischung auf dem Wasserbad warm hält. Diese Operation wird in einem gutziehenden Abzug ausgeführt, da Cyan und Cyanwasserstoff frei werden. Man kühlt auf 70° ab, setzt den Kolben aufs Wasserbad und läßt langsam im Verlauf einer Stunde die Diazolösung unter zeitweiligem Umschütteln zufließen. Ist alles zugesetzt, so erhitzt man im siedenden Wasserbad eine Stunde und destilliert dann mit Wasserdampf. Das abgeschiedene Benzotrinitril wird über Chlorcalcium getrocknet und destilliert. Siedepunkt 190°. Ausbeute 47 g.

Verseifung des Benzotrinitrils.

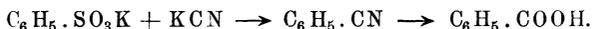
Benzotrinitril	25 g
Schwefelsäure	150 „
Wasser	80 ccm

Diese Substanzen werden in einem mit einem Rückflußkühler versehenen 500 ccm-Kolben vermischt und langsam zum Sieden erhitzt. Es entsteht eine lebhafte Reaktion. Man wartet zunächst ihren ruhigeren Verlauf ab und erhitzt dann fünf Stunden weiter in derselben Weise. Beim Abkühlen scheidet sich Benzoesäure aus. Ausbeute 23 g.

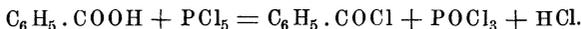
Benzoesäure kann auch auf andere Weise gewonnen werden, und zwar durch Oxydation von Toluol mit Permanganat, durch Hydrolyse von Benzotrinitril (Phenylchloroform), durch Erhitzen von benzolsulfosaurem Kalium mit Kaliumformiat:



ferner durch Erhitzen der Sulfoverbindung mit Kaliumcyanid:



6. Benzoylchlorid.

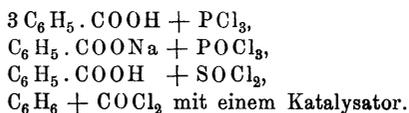


Benzoesäure (getrocknet)	50 g
Phosphorpentachlorid	90 „

In einem gut ziehenden Abzug wird das Phosphorpentachlorid schnell zerkleinert und mit der Benzoesäure in einem 250 ccm-

Kolben vermischt, worauf man den Kolben sofort mit einem Rückflußkühler verbindet. Es tritt eine lebhaftere, durch Ströme von gasförmiger Salzsäure begleitete Reaktion ein. Hat sich die Reaktion beruhigt, so erwärmt man 5 Minuten im Wasserbad. Man fraktioniert und sammelt die Fraktion unterhalb 120° (Phosphoroxychlorid). Die oberhalb 150° übergehenden Anteile werden abermals destilliert. Das Benzoylchlorid siedet bei 200°. Ausbeute 46 g.

Andere Methoden:



7. Salzsäures Äthyldimethyldimethylaminobenzoylcarbinol. (Stovain).

A	{	Methyläthyldimethylaminomethylcarbinol . . .	5 g
		Benzol	15 „
B	{	Benzoylchlorid	10 „
		Benzol	10 „

Die Lösungen A und B werden ohne zu kühlen in einem 125 ccm-Kolben vermischt. Es findet eine heftige Reaktion statt, bei der alles in Lösung geht; beim Abkühlen erhält man eine kristallinische Masse, die abgesaugt, mit Benzol gewaschen und aus der dreifachen Gewichtsmenge absoluten Alkohol umkristallisiert wird. Schmelzpunkt 174 bis 175°. Ausbeute 90 Proz.

Man prüfe die anästhesierende Wirkung auf der Zungenspitze.

p-Aminobenzoessäureäthylester. (Anästhesin.)

p-Nitrotoluol.
p-Nitrobenzoessäure.
p-Aminobenzoessäure.
p-Aminobenzoessäureäthylester.

Nitrierung von Toluol¹⁾.

Toluol	500 g
Salpetersäure (spez. Gew. 1,5).	2000 „

Dem Toluol wird tropfenweise die Säure zugesetzt, wobei die Temperatur auf etwa 30° gehalten wird. Man läßt drei Stunden

¹⁾ Cain's Manufacture of Intermediates for Dyes.

stehen und schüttet dann das Reaktionsgemisch in 5 Liter Eiswasser. Nach Abtrennung des Öles wird über Chlorcalcium getrocknet und vorsichtig destilliert, wobei die Temperatur von 260° nicht überschritten werden darf. Die Hauptmenge der Flüssigkeit geht zwischen 230 und 255° über. Schmelzpunkt 54°.

Oxydation von p-Nitrotoluol zu p-Nitrobenzoesäure.

p-Nitrotoluol	28 g
Kaliumbichromat	100 „
Schwefelsäure	137 „
Wasser	150 ccm

Alle Substanzen werden sorgfältig vermischt und so lange am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt, bis die Lösung eine reine Grünfärbung zeigt (Dauer etwa 2 $\frac{1}{2}$ Tage). Dann setzt man 200ccm Wasser hinzu und destilliert mit Wasserdampf das noch nicht umgesetzte Nitrotoluol ab. Man saugt ab, wäscht den Rückstand mit heißem Wasser, sammelt die Waschflüssigkeiten, kühlt, filtriert und fällt die p-Nitrobenzoesäure durch Zusatz von Salzsäure. Die Kristallmasse wird in 10 proz. Natronlauge, die man im kleinen Überschuß anwendet gelöst und auf dem Wasserbad erwärmt, bis alles in Lösung gegangen ist. Man kühlt, filtriert und setzt dem Filtrat Salzsäure zu, um die Nitrobenzoesäure niederzuschlagen. Dann saugt man ab und kristallisiert aus 70 proz. Alkohol um. Schmelzpunkt 238°. Ausbeute 20 g.

Zur Oxydation von p-Nitrotoluol kann auch Kaliumpermananganat benutzt werden.

p-Aminobenzoesäure.

p-Nitrobenzoesäure	16,7 g
Ferrosulfat	195 „
Wasser	400 ccm
Ammoniak	q. s.

Die Nitrobenzoesäure wird in etwa 60 ccm konz. Ammoniak und 50 ccm Wasser gelöst und diese Lösung in kleinen Anteilen in die siedende Lösung des Eisensulfats unter energischem Schütteln gegossen. Man setzt dann langsam etwa 120 bis 150 ccm Ammoniak hinzu, damit die Mischung schwach alkalisch bleibt. Darauf saugt man ab, wäscht den braunen Niederschlag, sammelt die Filtrate, dampft sie auf dem Wasserbad bis auf das halbe Volumen ein, filtriert nochmals und fällt die Aminobenzoesäure durch Zusatz von Essigsäure (etwa 10 ccm) aus, wobei man jeden Überschuß an Säure vermeidet. Der Niederschlag wird ab-

gesaugt, mit möglichst wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Eindampfen der Mutterlaugen können noch weitere 2 g, im ganzen also etwa 13,5 g Kristalle gewonnen werden, die man aus Wasser umkristallisiert. Verfilzte Nadeln, die in kaltem Wasser oder Alkohol kaum, in warmem Alkohol leichter und in Aceton sehr leicht löslich sind. Schmelzpunkt 186°.

Salzsaurer p-Aminobenzoessäureäthylester. (Anästhesin.)

p-Aminobenzoessäure 10 g
 96 proz. Alkohol 50 „

Man mischt die beiden Ausgangssubstanzen, sättigt die Lösung mit Salzsäuregas in der Kälte und erhitzt am Rückflußkühler eine halbe Stunde zum Sieden. Beim Abkühlen scheiden sich die Kristalle des salzsauren Esters fast quantitativ aus. Man saugt ab und wäscht mit wenig absolutem Alkohol. Ausbeute 10 g. Schmelzpunkt (unter Zersetzung) 203°.

Das Produkt ist in Alkohol löslich; in Aceton löst es sich kaum. Auf der Zunge wirkt es stark anästhesierend.

Cycloform ist Aminobenzoessäurebutylester. Novocain ist p-Aminobenzoessäure-diäthylaminoäthylester. Hydrochlorid.

Quietol.

(Valeriansäureester des Dimethylaminooxyisobuttersäurepropylesters. Hydrobromid.)

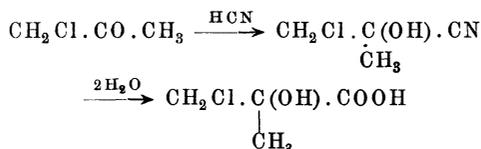
Chloroxyisobuttersäure.

Chloroxyisobuttersäurepropyl- und -äthylester.

Dimethylaminooxyisobuttersäurepropylester.

Quietol.

Chloroxyisobuttersäure.



Chloraceton 42 g
 Cyanwasserstoffsäure (25 proz.) 60 „
 Ammoniak 4 Tropfen
 Rauchende Salzsäure 60 ccm

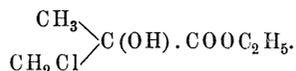
Ein 500 ccm-Kolben mit einem Rückflußkühler wird in Eiswasser getaucht und nacheinander mit Chloraceton und Cyan-

wasserstoffsäure beschickt. Ist die Temperatur der Mischung auf 5° gefallen, so wird der Rückflußkühler aufgesetzt. Nach Zugabe der 4 Tropfen Ammoniak setzt die Reaktion ein. Man schüttelt lebhaft und läßt 6 Stunden stehen.

Nunmehr setzt man die rauchende Salzsäure zu und leitet dann aus einem Entwicklungsgefäß gasförmige Salzsäure ein, bis die Gewichtszunahme der Flüssigkeit 42 g beträgt. Darauf wird zwei Stunden auf 70° und vier Stunden bis zum Sieden erhitzt. Während des Erhitzens wird das sich entwickelnde Salzsäuregas in einer an den Rückflußkühler angeschlossenen Waschflasche aufgefangen. Nach dem Abkühlen zieht man den Rückstand dreimal mit je 150 ccm Äther aus. Der Auszug wird über entwässertem Natriumsulfat getrocknet. Man destilliert den Äther ab; der Rückstand erstarrt zu einer festen Masse, die in 500 ccm Reibenzol gelöst wird. Dazu setzt man 25 g entwässertes Natriumsulfat und filtriert heiß. Aus der erkalteten Lösung scheidet sich die Säure in gelblichen Blättchen aus, die man durch Umkristallisieren aus Benzol und durch Behandlung mit Tierkohle vollkommen entfärben kann.

Prismatische Nadeln, leicht löslich in Wasser und Äther, wenig löslich in kaltem Benzol. Schmelzpunkt 110°. Ausbeute 59 g.

Chloroxyisobuttersäureäthylester.



Chloroxyisobuttersäure	10 g
Alkohol (abs.)	30 „
Gasförmige Salzsäure	5 „

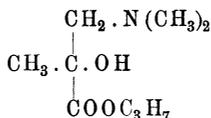
Man erhitzt die Lösung fünf Stunden am Rückflußkühler, destilliert den Alkohol zu drei Viertel ab, setzt dem Rückstand Wasser zu und zieht mit Äther aus. Darauf wäscht man den ätherischen Auszug mit einer Natriumbicarbonatlösung und Wasser und trocknet dann über entwässertem Natriumsulfat. Man destilliert den Rückstand, nachdem der Äther abgetrieben worden ist, unter vermindertem Druck. Siedepunkt 85° bei 11 mm Druck.

Chloroxyisobuttersäurepropylester.

Chloroxyisobuttersäure	115 g
Propylalkohol	345 „
Gasförmige Salzsäure	37 „

Man erhitzt drei Stunden am Rückflußkühler. Der Überschuß des Alkohols wird unter vermindertem Druck abgetrieben, dann verfährt man wie oben. Siedepunkt 100° bei 13 mm Druck. Ausbeute 120 g.

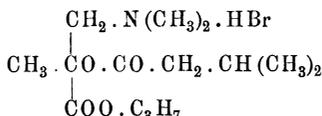
Dimethylaminoxyisobuttersäurepropylester.



Chloroxyisobuttersäurepropylester	48 g
Dimethylamin	36 „
Benzol	120 „

Man erhitzt im Bombenrohr sechs Stunden auf 115°, saugt das salzsaure Dimethylamin ab und verfährt mit dem Filtrat wie bei der Gewinnung der Stovainbase, nur mit dem Unterschiede, daß man den Ester statt mit Natronlauge mit Natriumcarbonat zerlegt. Siedepunkt 89 bis 91° bei 12 mm Druck.

Valeriansäureester des Dimethylaminoxyisobuttersäurepropylesters. Hydrobromid. (Quietol.)



A {	Dimethylaminoxyisobuttersäurepropylester	75 g
	Benzol	96 „
B {	Valerylbromid ¹⁾	65 „
	Benzol	96 „

Man mischt und verfährt wie bei Stovain und kristallisiert den Ester aus Benzol um. Schmelzpunkt 120°.

Acetophenon (Hypnon).

Nach Friedel und Crafts.

Aluminiumchlorid (wasserfrei)	135 g
Benzol (getrocknet)	180 „
Acetylchlorid	80 „

In einen Kolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter gibt man das Aluminiumchlorid und das Benzol und kühlt die Mischung

¹⁾ Siehe Seite 259.

in Eis und Wasser. Darauf läßt man unter beständigem Umschütteln Acetylchlorid zutropfen und das Ganze zwei Stunden in der Kälte stehen und schüttet dann den Inhalt des Kolbens auf Eis (Vorsicht!). Man trennt, wäscht die ölige Schicht mit Wasser, dann mit sehr schwacher Natronlauge und trocknet über entwässertem Natriumsulfat. Man destilliert und sammelt die Fraktion zwischen 190 bis 220°. Siedepunkt 202°. Schmelzpunkt 20°. Ausbeute 70 g.

α -Bromisovalerylharnstoff (Bromural).

Isovaleriansäure.

Isovalerylchlorid und -bromid.

Bromisovalerylchlorid und -bromid.

α -Bromisovalerylharnstoff (Bromural).

Isovaleriansäure.

A	{	Isoamylalkohol	80 g
		Schwefelsäure (konz.)	240 „
		Wasser	80 ccm
B	{	Kaliumbichromat (fein gepulvert)	200 g
		Wasser	360 ccm

Ein Literkolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wird mit der Mischung A beschickt, zu welcher nach und nach während 1½ Stunden die Mischung B zugesetzt wird. Unter lebhaftem Sieden findet eine energische Reaktion statt. Zu ihrer Vervollständigung wird nachträglich noch kurz zum Sieden erhitzt. Man destilliert mit Wasserdampf, zieht das Destillat mit Äther aus und wäscht den ätherischen Auszug mit 10proz. Natronlauge in geringem Überschuß. Die ätherische Lösung enthält: 1. Valeraldehyd, 2. Valeriansäureamylester und 3. Amylalkohol und wird besonders verarbeitet. Die alkalische wäßrige Lösung, die valeriansaures Natrium enthält, wird auf dem Wasserbad eingedampft, der Rückstand mit Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgezogen. Dann wird, nachdem der Äther abgetrieben ist, die Valeriansäure abdestilliert. Siedepunkt 174 bis 175°. Ausbeute 40 g.

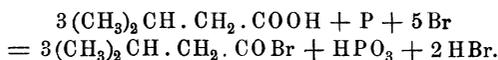
Valerylchlorid.

Valeriansäure	45 g
Thionylchlorid	80 „

Das Gemisch beider Substanzen wird in einem mit Rückflußkühler und Gasableitungsrohr versehenen Kolben auf 60 bis

70° erhitzt; dann läßt man die Temperatur langsam auf 95° ansteigen, um die Salzsäure und das überschüssige Thionylchlorid auszutreiben. Danach wird fraktioniert. Siedepunkt 112 bis 115°. Ausbeute 46 bis 47 g.

Valerylbromid.



Valeriansäure	51 g
Brom	80 „
Roter Phosphor	10 „

Man füllt zuerst den Phosphor, dann die Säure in einen Kolben ein und setzt unter Umschütteln tropfenweise das Brom zu. Die Mischung erhitzt sich unter Entwicklung von Bromwasserstoffdämpfen. Man läßt über Nacht stehen und erhitzt dann auf dem Wasserbad bis zum Aufhören der Bromwasserstoffentwicklung (ein bis zwei Stunden). Nach dem Abgießen destilliert man im Ölbad bis zur Temperatur von 170°; dann wird rektifiziert. Siedepunkt 137 bis 140°. Ausbeute 72 g.

Bromvalerylchlorid.

Valerylchlorid	12,3 g
Brom	16,3 „

Man benutzt einen 125 ccm-Kolben mit einem Rückflußkühler, Tropftrichter und einem Gasableitungsrohr für Bromwasserstoffsäure. Zunächst füllt man Valerylchlorid ein, erhitzt es auf etwa 60° und setzt dann nach und nach während zwei Stunden das Brom zu, wobei man die Temperatur langsam auf 100° steigert. Dann fraktioniert man im Vakuum. Siedepunkt 94 bis 95° bei 46 mm Druck; 77 bis 78° bei 18 mm Druck. Ausbeute 16 g.

Bromvalerylbromid.

Valerylbromid	150 g
Brom	150 „

Bei einer Temperatur von 80 bis 90° wird das Brom tropfenweise dem Valerylbromid zugesetzt, wobei sich HBr entwickelt. Darauf erhitzt man zwei Stunden auf siedendem Wasserbad und destilliert ab. Siedepunkt 186° unter gewöhnlichem Druck; 113° bei 40 mm Druck; 85° bei 10 mm Druck. Ausbeute 190 g.

Man kann auch das Bromvalerylbromid in einer Operation aus Valeriansäure gewinnen, indem man die entsprechende Menge Brom in Gegenwart von rotem Phosphor anwendet.

α -Bromisovalerylharnstoff [Bromural]¹⁾.

Harnstoff	10 g
Bromvalerylchlorid	13 „

Die Mischung wird gelinde auf dem Wasserbad erwärmt; erfolgt keine Reaktion, so wird die Temperatur langsam erhöht. Bei Beginn der Reaktion wird das Erhitzen unterbrochen. Oft genügt schon das bloße Erwärmen auf dem Wasserbad, um eine heftige Reaktion hervorzurufen; in diesem Falle muß der Kolben durch Eintauchen in kaltes Wasser gekühlt werden. Die Reaktion ist beendet, sobald das Gemisch, nachdem sich alles verflüssigt hatte, wieder fest geworden ist. Man nimmt in Wasser auf und kristallisiert schnell aus verdünntem Alkohol oder noch besser aus Toluol um. Schmelzpunkt (nach zweimaligem Umkristallisieren aus Toluol) nach vorherigem Erweichen 154°.

**Diäthylbarbitursäure (Veronal)
und Bromdiäthylacetylharnstoff (Adalin).**

Malonester.

Mono- und Diäthylmalonester.

Diäthylbarbitursäure (Veronal).

Diäthyleessigsäure.

Diäthylacetylchlorid.

Bromdiäthylacetylchlorid und -bromid.

Bromdiäthylacetylharnstoff (Adalin).

Malonester.

1. Malonsaurer Kalk.

Monochloressigsäure ²⁾	200 g
Eis	300 „
Ätznatron (33 proz.)	500 „
Kaliumcyanid	138 „

Man benutzt zu dieser Reaktion zwei 2-Literkolben, wovon einer mit einem Rückflußkühler versehen ist, und einen 10-Literstutzen.

¹⁾ Siehe auch D. R. P. 185 962, 191 386.

²⁾ Siehe Seite 232.

Die durch Hineinwerfen von Eisstückchen gekühlte Säure wird genau mit Natronlauge neutralisiert, wozu etwa 250 ccm Lauge benötigt werden. Zu der Lösung fügt man dann bei einer Temperatur von 40° das fein gepulverte Kaliumcyanid in 268 ccm Wasser zu. Dabei steigt die Temperatur bis ungefähr 80° an. Nach Ablauf einer Stunde erhitzt man langsam auf 100° und hält die Temperatur des Reaktionsgemisches während einer weiteren Stunde konstant. Dann kühlt man auf 20° ab, setzt weitere 250 g einer 33proz. Natronlauge zu und erhitzt zum Sieden, bis kein Ammoniakgeruch mehr auftritt (etwa fünf Stunden). Jetzt schüttet man das Reaktionsgemisch in den 10-Literstutzen und fällt mit einer 25proz. Lösung von Calciumchlorid so lange aus, bis kein Niederschlag mehr entsteht, wozu etwa 259 g CaCl₂ erforderlich sind. Nach 24 Stunden wird der malonsaure Kalk filtriert, mit Wasser gewaschen und zuerst auf dem Wasserbad, dann in einem Trockenschrank bei 100° getrocknet. Ausbeute 280 g.

2. Umwandlung in den Ester.

Malonsaurer Kalk	200 g
Alkohol (abs.)	500 „

Man suspendiert zunächst 20 g malonsauren Kalk im Alkohol und leitet gasförmige Salzsäure bis zur Auflösung ein; diese Operation wird mit immer neuen Anteilen des malonsauren Kalks so oft wiederholt, bis die Gesamtmenge zugesetzt worden ist; schließlich sättigt man die Lösung mit gasförmiger Salzsäure. Nach 24stündigem Stehen fügt man vorsichtig Calciumcarbonat bis zur Neutralisation zu. Man destilliert dann den größten Teil des Alkohols unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung über Chlorcalcium getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Siedepunkt 197 bis 198°. Ausbeute 140 g.

Monoäthylmalonester.

Malonester	16 g
Alkohol (abs.)	25 „
Natrium	2,3 „
Äthyljodid	17 „
(oder Äthylbromid)	12 „

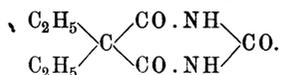
In einen 125 ccm-Kolben mit Rückflußkühler gibt man den Alkohol und die Hälfte des Natriums; hat sich dieses gelöst, so fügt man noch ein Viertel und schließlich den Rest hinzu. Darauf verbindet man den Kolben mit dem Kühler und läßt durch denselben das Äthylmalonat zufließen. Die Mischung wird

in wenigen Minuten fest. Man setzt dann, ebenfalls durch den Kühler, das Äthyljodid in kleinen Anteilen zu und erhitzt am Rückflußkühler 1½ Stunden zum Sieden. Man destilliert den Alkohol ab, nimmt den Rückstand mit Wasser auf und extrahiert mit Äther. Der ätherische Auszug wird über entwässertem Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Siedepunkt 206 bis 208°. Ausbeute 15 g.

Diäthylmalonester.

Man behandelt den Äthylmalonester in derselben Weise wie den Malonester (s. oben), nur müssen die Mengen Ausgangssubstanz entsprechend umgerechnet werden. Siedepunkt des Diäthylmalonesters 218°.

Diäthylmalonylharnstoff [Veronal]¹⁾.



A	{	Diäthylmalonester	20 g
		Alkohol (abs.)	50 „
		Harnstoff	6 „
B	{	Metallisches Natrium	4,6 „
		Alkohol	50 „

In einem 250 ccm-Kolben mit Rückflußkühler erhitzt man die Lösung A zum Sieden und setzt dann das ganze Natriumäthylat auf einmal zu. Man fährt mit dem Erhitzen vier Stunden fort, wobei die Lösung nach und nach dickflüssiger wird. Schließlich erhitzt man in einem Ölbad auf 115°. Nach genauem Neutralisieren wird der Alkohol abgedunstet, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit wenig Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Nachdem das Produkt an einem kühlen Ort zwölf Stunden gestanden hat, kristallisiert man aus 80 proz. Alkohol um. Schmelzpunkt 190°. Ausbeute 8 bis 10 g.

Diäthylelessigsäure.

1. Diäthylmalonsäure.

A	{	Diäthylmalonester	21,5 g
		Alkohol	40 „
B	{	Ätzkali (in Stangen)	15 „
		Wasser	15 „

Unter Schütteln setzt man die Lösung B der Lösung A zu, wobei der Ester nach und nach in Lösung geht. Am anderen Morgen destilliert man den größten Teil des Alkohols ab, nimmt

¹⁾ Siehe auch D. R. P. 146 496.

den Rückstand mit Wasser auf und neutralisiert genau mit Salzsäure. Darauf fügt man eine möglichst konzentrierte Chlorcalciumlösung zu, bis kein Niederschlag von diäthylmalonsaurem Kalk mehr entsteht. Man saugt ab, wäscht den Niederschlag mit Wasser, verrührt mit mehr Wasser und setzt durch Zusatz von Salzsäure die Säure in Freiheit. Man zieht mit Äther aus, trocknet sorgfältig die ätherische Lösung über entwässertem Natriumsulfat und destilliert den Äther ab. Der Rückstand kristallisiert aus. Schmelzpunkt 123° . Ausbeute $13,5 \text{ g} = 84 \text{ Proz.}$ Ein geringer Teil des Esters entzieht sich der Verseifung.

2. Diäthyllessigsäure (α -Äthylbuttersäure).

37 g Diäthylmalonsäure werden in einer Retorte mit nach oben gerichtetem Hals während einer Viertelstunde auf 190° erhitzt, wobei sich Kohlensäure entwickelt. Man senkt darauf den Hals der Retorte und destilliert die Säure ab. Siedepunkt 192° . Ausbeute $19,1 \text{ g} = 82 \text{ Proz.}$

Bromdiäthylacetyl bromid.



1. Diäthylacetyl bromid (α -Äthylbutyryl bromid).

Brom	34,5 g
Roter Phosphor	4,2 „
Diäthyllessigsäure	25 „

Man gibt in einen 125 ccm - Kolben mit Rückflußkühler (mit einer glatten Kühlfläche) und Tropftrichter den Phosphor, dann die Säure und versetzt, ohne zu kühlen, tropfenweise mit Brom. Hierbei steigt die Temperatur etwas an unter Entwicklung von Bromwasserstoff. Ist alles Brom zugesetzt, so läßt man zwei Stunden stehen, dekantiert, wenn nötig, und destilliert die Flüssigkeit ab. Siedepunkt 153 bis 158° . Ausbeute 34 g.

2. Bromdiäthylacetyl bromid.

Diäthylacetyl bromid	34 g
Brom	31 „

In dem soeben beschriebenen Apparat setzt man dem Diäthylacetyl bromid 3 bis 4 Stunden tropfenweise das Brom zu und erhitzt vorsichtig auf 100° . Das Brom wird langsam absorbiert unter Entwicklung von Bromwasserstoff. Man destilliert unter vermindertem Druck, wobei fast die gesamte Flüssigkeit unter 26 mm Druck bei 95 bis 100° übergeht. Ausbeute 40 g.

Diäthylacetylchlorid.

Diäthyllessigsäure	89 g
Phosphortrichlorid	45 „

Man erwärmt die Säure auf 60° und setzt ihr nach und nach das Phosphortrichlorid in kleinen Mengen unter langsamem Erwärmen auf 100° zu. Man trennt die Flüssigkeit ab und destilliert sie unter vermindertem Druck, wobei die Vorlage gut gekühlt werden muß. Siedepunkt 67 bis 75° bei 30 mm; 134 bis 141° bei 760 mm. Ausbeute 89 g.

Bromdiäthylacetylchlorid.

Diäthylacetylchlorid	50 g
Brom	50 „

In einen 250 ccm-Kolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wird das Chlorid eingeführt und auf dem Wasserbad auf 100° erhitzt. Sodann setzt man tropfenweise Brom hinzu, wobei darauf geachtet werden muß, daß nach jedem Zusatz eine Entfärbung stattfindet. Von dem sich entwickelnden Bromwasserstoff darf bei gut durchgeführter Operation nur wenig Brom mitgerissen werden, allerdings läßt sich am Ende der Operation das Brom viel schwieriger binden und kann infolgedessen in erheblichen Mengen verlorengehen. Die Bromierung dauert mehrere Stunden. Man rektifiziert unter vermindertem Druck; das Produkt geht bei 100° (19 mm Druck) über. Kop. 90—110°¹⁾. Ausbeute 50 g.

Bromdiäthylacetylharnstoff [Adalin]²⁾.

Harnstoff	6 g
Bromdiäthylacetylbromid	15 „

Man vermischt die beiden Substanzen unter Umrühren und erhitzt auf dem Wasserbad bis das Reaktionsgemisch fest geworden ist; dabei entweicht Bromwasserstoff. Man kühlt, verrührt mit Wasser und 1 g Natriumcarbonat, saugt ab und kristallisiert aus der vierfachen Menge heißen Alkohol um, dem man nach und nach das doppelte Volumen Wasser zusetzt. Schmelzpunkt 115 bis 117°. Ausbeute etwa 8 g.

Adrenalin aus den Nebennieren des Pferdes.

(Nach G. Bertrand.)

600 g frische Nebennieren werden, nachdem sie mit Schere und Pinzette vom Fett befreit und fein zerkleinert worden sind, in einem 2-Litergefäß mit 95proz. Alkohol und 5 g Oxalsäure

¹⁾ D. R. P. 158 220.

²⁾ D. R. P. 225 710.

vermischt. Man verwendet so viel Alkohol, daß das Gefäß bis zum Rande gefüllt ist, verschließt dann sorgfältig und läßt zwei Tage unter häufigem Umschütteln stehen. Der Inhalt wird darauf durch ein Leinentuch filtriert, der Rückstand mit einer Presse ausgedrückt (Filterpresse) und der filtrierte Auszug unter vermindertem Druck eingeeengt. Es scheidet sich eine beträchtliche Menge von gefärbter Substanz, Lecithin, Fett usw. aus. Man schüttelt vorsichtig mit Petroläther und läßt in einem Scheidetrichter stehen. Die abgesetzte untere Schicht wird mit neutralem Bleiacetat gefällt; man vermeide dabei sorgfältig einen Überschuß, der im Notfall durch Schwefelsäure beseitigt werden kann. Der Niederschlag wird abfiltriert, die Flüssigkeit im Vakuum bis auf 200 ccm eingedampft und das Adrenalin mit einem geringen Überschuß von Ammoniak ausgefällt; man läßt die Lösung an einem kalten Ort unter Luftabschluß stehen. Ausbeute 0,8 bis 1 g.

Reinigung. Das Adrenalin wird durch Auflösen in der etwa $2\frac{1}{2}$ -fachen Menge 10proz. Schwefelsäure, der das gleiche Volumen an Alkohol zugesetzt wurde, gelöst. Man filtriert und fällt mit Ammoniak.

Synthetisches Adrenalin¹⁾.

Die Fabrikationsstufen sind:

Chloracetobrenzcatechin,
Methylaminoacetobrenzcatechin,
Racemisches Adrenalin,
l-Adrenalin.

Chloracetobrenzcatechin.

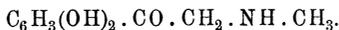
Brenzcatechin	50 g
Monochloressigsäure	50 g
Phosphoroxchlorid	50 g

Man mischt diese drei Ausgangssubstanzen in einem 1,5-Literkolben, versieht ihn mit einem Rückflußkühler und einem Glasrohr zur Ableitung von Salzsäuregas und erhitzt eine Stunde auf dem Wasserbad. Man löst darauf die Masse in 500 ccm siedenden Wasser und läßt die Lösung zwei Tage an einem kühlen Ort

¹⁾ Wir geben hier nur die Darstellungsmethode von Methylaminoacetobrenzcatechin, das durch Reduktion racemisches Adrenalin ergibt; die Reduktion und die Spaltung der racemischen Verbindung in ihre optischen Isomeren sind zu schwierig, als daß sie von Anfängern ausgeführt werden könnten. Übrigens gehört die Darstellung von Chloracetobrenzcatechin zu denjenigen klassischen Operationen, die jeder Chemiker selbst ausgeführt haben muß.

stehen. Die Kristalle werden abgesaugt und aus wenig siedendem Wasser unter Zusatz von Tierkohle zum Entfärben der Lösung umkristallisiert. Ausbeute 30 g. Gelbliche Nadeln, welche die Nasenschleimhäute reizen. Schmelzpunkt 173°.

Methylaminoacetobrenzcatechin.



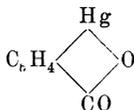
Chloracetobrenzcatechin 10 g

Methylamin (in 40 proz. wäßriger Lösung). 20 ccm

Man mischt das fein gepulverte Chloracetobrenzcatechin mit 5 ccm Alkohol, kühlt die Mischung in Eis und Kochsalz und fügt dann das Methylamin zu, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmt. Nach beendeter Reaktion wird einige Minuten gerührt und über Nacht stehen gelassen. Man saugt dann den kristallinischen Niederschlag ab, löst ihn in wenig verdünnter Salzsäure, filtriert und setzt genau soviel Ammoniak hinzu, wie zur Fällung erforderlich ist. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig Eiswasser, darauf mit Alkohol und endlich mit Äther gewaschen. Ausbeute 5 g gelbliches kristallinisches Pulver¹⁾.

Einige organische Quecksilberverbindungen²⁾.

„Mercuribenzoessäure“. (o-Oxymercuribenzoessäureanhydrid.)



Natriumbenzoat 15 g

Mercuriacetat 15 „

Beide Salze werden in je 50 ccm Wasser gelöst und die Lösungen unter lebhaftem Rühren vermischt, wobei sich das fast unlösliche Mercuribenzoat ausscheidet. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Chloroform umkristallisiert. Nadeln, die bei 165° schmelzen.

Das Mercuribenzoat gibt bei Behandlung mit Natronlauge Quecksilberoxyd; mit Säuren liefert es Benzoessäure. Beim Er-

¹⁾ D. R. P. 52814 und 55 632.

²⁾ Wir beschreiben hier die Darstellung von zwei Verbindungen, die in der Medizin zwar nicht mehr angewandt werden, deren Synthese jedoch als typisches Beispiel der Einführung des Quecksilbers in den Kern zu betrachten ist. Sie werden auch deshalb erwähnt, weil wir der Meinung sind, daß Verbindungen dieser Art eine immer größer werdende Rolle in der Therapie der Syphilis spielen werden.

Man löst das Nitrophenolnatrium in einer möglichst geringen Menge Wasser und setzt eine heiße, konzentrierte wäßrige Lösung des Quecksilberacetats und die Essigsäure hinzu, worauf sich bald fast quantitativ das Acetat abscheidet. Man wäscht das Produkt in kaltem Wasser und trocknet.

Mercuridinitrodioxydiphenyl.

Nitrophenoxymercuriacetat	19,6 g
Schwefelnatriumlösung ¹⁾ , entsprechend	3,9 „ Na ₂ S

Man löst das Nitrophenoxymercuriacetat in verdünnter Natronlauge, leitet Kohlensäure bis zur Sättigung durch, saugt die abgeschiedene organische Quecksilberverbindung ab und wäscht mit Wasser nach. Man suspendiert in Wasser und löst durch Zusatz der erforderlichen Menge Natronlauge wieder auf, filtriert, füllt mit Wasser auf 500 ccm auf, setzt die Schwefelnatriumlösung zu und erhitzt drei Stunden auf dem Wasserbad. Vom gefällten Schwefelquecksilber wird in der Hitze abfiltriert. Beim Abkühlen scheidet sich das Natriumsalz der Mercuriverbindung aus. Ausbeute 6 g.

Die Fällung des Schwefelquecksilbers enthält noch eine gewisse Menge des darzustellenden Körpers, die durch Waschen mit einer verdünnten Lösung von Natriumchlorid ausgezogen, (die Chlor-natriumlösung soll das Durchgehen des Schwefelquecksilbers in kolloidalem Zustande durch das Filter verhüten), und daraus durch Schwefelsäure (etwa 2,5 g) gefällt werden kann.

Mercuridiaminodioxydiphenyl.

Mercuridinitrodioxydiphenyl (Natriumsalz)	6 g
Natriumhydrosulfit	120 „
Natriumcarbonat	75 „

Man löst das Hydrosulfit und das Carbonat zusammen in 50 ccm Wasser und gibt zu dieser Lösung das in möglichst wenig Wasser gelöste Phenolnatrium. Man erhitzt die Mischung auf 60°, bis eine Probe mit Natronlauge keine Gelbfärbung mehr zeigt, dekantiert von dem beim Ansäuern mit Essigsäure entstehenden schweren Niederschlag ab und löst ihn in möglichst wenig verdünnter Salzsäure wieder auf; die Lösung wird dann filtriert und das salzsaure Mercuridiaminodioxydiphenyl durch Zusatz von konzentrierter Salzsäure im Überschuß in Form von weißen Nadeln

¹⁾ Man bereitet gewöhnlich eine 10 proz. Lösung von Schwefelnatrium, die sich jedoch leicht oxydiert und deshalb vor Gebrauch titriert werden muß.

gefällt, die abgesaugt und mit wenig Alkohol gewaschen werden. Ausbeute 4 g.

Aus der wäßrigen Lösung des salzsauren Salzes wird die freie Base durch Natriumcarbonat gefällt. Diese Base ist in Wasser wenig löslich und kann daraus umkristallisiert werden; dagegen löst sie sich leicht in verdünnten Alkalien. Die alkalische Lösung oxydiert sich rasch an der Luft unter Abscheidung von metallischem Quecksilber.

Organische Arsenverbindungen.

Salvarsan [Arsenobenzol „606“]¹⁾.

Diese Darstellung geht über Arsanilsäure (A to xyl), Oxyphenylarsinsäure und Phennitrooxyarsinsäure.

Arsanilsäure.

Arsensäure des Handels (76 proz. Lösung)	200 ccm
Anilin	280 „

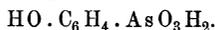
In einer Schale wird die Arsensäure in einem Ölbad auf 120 bis 140° erhitzt, bis der größte Teil des Wassers verdampft ist (12 bis 15 Stunden). Man kühlt ab und setzt das auf 0° gekühlte Anilin nach und nach unter Umrühren zu. Das Gemisch wird langsam zähflüssig und bildet schließlich eine körnige Masse, die sich pulvern läßt.

In einem Erlenmeyerkolben erhitzt man alsdann 200 g dieses Pulvers in einem Ölbad auf 160°; bei dieser Temperatur schmilzt die Mischung. Man rührt, bis alles geschmolzen ist, dann wird der Kolben mit einem Rückflußkühler verbunden. Man erhitzt zunächst eine halbe Stunde auf 160 bis 170°, dann eine Stunde auf 180 bis 185°. Zu dem ein wenig abgekühlten Reaktionsgemisch fügt man 450 ccm einer 12,5 proz. Natronlauge hinzu, wobei sich ein Teil der Masse löst und der Rest als nicht umgesetztes Anilin zurückbleibt. Nach dem Abkühlen wird die untere abgetrennte Schicht mit Kieselgur zwecks Reinigung geschüttelt und filtriert. Dem Filtrat setzt man 100 ccm einer 25 proz. Salz-

¹⁾ Die hier angegebene Darstellungsmethode von Arsenobenzol ist in großen Zügen von Kober (Journ. Amer. Chem. Soc. 41, 442, 1919) beschrieben worden; daraus folgt jedoch nicht, daß man nach dieser Methode immer ein brauchbares Produkt erhält; wenn es auch verhältnismäßig leicht ist, Arsenobenzol oder wenigstens ein ähnliches Produkt darzustellen, so bietet die Herstellung von ungiftigem Arsenobenzol erhebliche Schwierigkeiten.

säure zu und bestimmt darauf in einigen Proben von je 25 ccm diejenige Menge Salzsäure, welche die meiste Fällung erzeugt. Die entsprechend umgerechnete Salzsäure wird zu der Hauptmenge gegeben. Das Reaktionsgemisch erstarrt zu einer Masse. Man kühlt eine Stunde, saugt ab, suspendiert den Niederschlag in 200 ccm Wasser und saugt von neuem ab. Man kristallisiert aus siedendem Wasser um. Ausbeute 30 Proz. der Theorie.

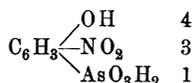
p-Oxyphenylarsinsäure.



Arsanilsäure	22,0 g
Natriumnitrit	7,5 „

In einem 2 Liter-Kolben wird die Arsanilsäure in 400 ccm einer 5 proz. Schwefelsäure gelöst, dann das in wenig Wasser gelöste Natriumnitrit zugesetzt und auf dem Wasserbad erhitzt, bis sich kein Stickstoff mehr entwickelt. Durch Zusatz von Barytwasser wird aus dem Reaktionsgemisch die Schwefelsäure vollständig gefällt, darauf wird filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Man zieht den Rückstand mit 50 proz. siedendem Alkohol aus. Beim Abkühlen scheidet sich das Natriumsalz der Oxyphenylarsinsäure aus.

3-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure.



Oxyphenylarsinsaures Natrium	14 g
Schwefelsäure	4 ccm
Mischsäure { Schwefelsäure	4 „
{ Salpetersäure (spez. Gew. 1,4)	4 „

Die auf 0° gekühlte Schwefelsäure wird unter Rühren dem arsinsauren Salz hinzugefügt, worauf eine Auflösung erfolgt; man setzt dann unter Rühren die Mischsäure nach und nach zu, läßt gegen Ende der Reaktion die Temperatur auf 10° steigen und verdünnt das Reaktionsgemisch mit 225 ccm Wasser. Nach 48 stündigem Stehen wird die Nitrosäure abgesaugt. Ausbeute 65 Proz. der Theorie.

Diaminodioxyarsenobenzol (Salvarsan).

(Kober, J. A. C. S. 41, 442, 1919.)

Phennitrooxyarsinsäure	8,5 g
Magnesiumchlorid	22 „
Natriumhydrosulfit	110 „
Natronlauge (40 proz.)	6 ccm

Das Magnesiumchlorid wird in einem Literkolben in 550 ccm Wasser gelöst; dann setzt man das Hydrosulfit zu, das sich gleichfalls schnell löst.

Man stellt außerdem eine Lösung der Phennitrooxyarsinsäure in 200 ccm Wasser unter Zusatz von 6 ccm Natronlauge her und mischt beide Lösungen. Man erhitzt zunächst auf 40°, bis sich die entstandene Trübung gesetzt hat, filtriert schnell und erhitzt die filtrierte Lösung auf 50 bis 60°. Das Salvarsan scheidet sich langsam als gelbes Pulver aus, das abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen wird. Man gibt den Niederschlag in eine Porzellanschale, rührt ihn bei 0° mit 40 ccm Wasser an und löst ihn durch Zusatz von 15 ccm einer 8proz. Natronlauge auf. Zur Entfernung der Verunreinigungen wird filtriert und das Filtrat mit 15 ccm einer Mischung aus rauchender Salzsäure und Wasser zu gleichen Teilen versetzt, die zunächst fällend und dann lösend wirkt. Man verdünnt dann die Lösung mit 170 ccm Eiswasser und schüttet sie nach und nach in 325 ccm konzentrierte, zu gleichen Teilen mit Wasser verdünnte, auf 0° gekühlte Salzsäure. Das in starker Salzsäure kaum lösliche salzsaure Salvarsan scheidet sich aus. Man saugt ab und trocknet in einem Vakuumexsikkator über Chlorcalcium. Ausbeute 75 Proz. der Theorie.

Tyramin.

(p-Oxyphenyläthylamin — $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$)

Benzylcyanid.

p-Nitrobenzylcyanid.

p-Aminobenzylcyanid.

p-Oxybenzylcyanid.

Tyramin.

Benzylcyanid.

Kaliumcyanid (90 proz.)	60 g
Benzylchlorid	100 „
Alkohol	100 ccm

In einem 500 ccm-Kolben mit Rückflußkühler wird das Kaliumcyanid in 55 ccm Wasser gelöst; man erwärmt auf 60° und läßt durch den Kühler nach und nach die Mischung von Benzylchlorid und Alkohol zutropfen. Dann wird drei Stunden auf dem Wasserbad erhitzt; da die Gefahr des Stoßens besteht, muß die Operation überwacht werden.

Das Gemisch bildet beim Erhitzen zwei Schichten; die obere wird von der unteren, wäßrigen Schicht, welche viel Kaliumchlorid enthält, getrennt und destilliert. Der Vorlauf besteht hauptsächlich aus Alkohol und Wasser; man fängt die Fraktion zwischen 210 und 235° auf. Ausbeute 75 Proz. der Theorie.

p-Nitrobenzylcyanid.

Benzylcyanid	117 g
Salpetersäure (spez. Gew. 1,52)	700 „

In einem Kolben wird die Salpetersäure in einer Eis-Kochsalzmischung stark gekühlt und tropfenweise mit dem Benzylcyanid unter lebhaftem Schütteln versetzt. Man achte darauf, daß die Temperatur 7° nicht übersteigt. Nach beendetem Zusatz läßt man das Gemisch eine halbe Stunde stehen und schüttet es dann auf viel Eis. Nach wenigen Minuten erstarrt die Flüssigkeit zu einer Kristallmasse. Reines p-Nitrobenzylcyanid erhält man durch zweimaliges Umkristallisieren aus Alkohol. Schmelzpunkt 117°. Ausbeute 100 g.

p-Aminobenzylcyanid.

p-Nitrobenzylcyanid	16,2 g
Zinn (met.)	22 „
Salzsäure (konz.)	100 ccm
Alkohol	200 „

Man gibt das Zinn, die Nitroverbindung und den Alkohol in einen Kolben und setzt unter häufigem Umrühren nach und nach Salzsäure zu, wobei man die Temperatur unter 25° hält. Ist fast alles Zinn gelöst, so erwärmt man auf 50° und schüttelt so lange, bis sich eine kleine Probe der Flüssigkeit vollständig in Natronlauge unter leichter Gelbfärbung löst. Man destilliert den Alkohol unter vermindertem Druck soweit ab, bis das Chlorostannat der Base zu kristallisieren beginnt. Letzteres wird abgesaugt, in wenig Wasser gelöst, unter Kühlen mit einem großen Überschuß von Natronlauge versetzt und mit Äther extrahiert¹⁾. Nach Abdunsten des Lösungsmittels kristallisiert das Amin aus. Umkristallisiert aus Alkohol, schmilzt es bei 46°. Ausbeute 85 Proz. der Theorie.

p-Oxybenzylcyanid.

p-Aminobenzylcyanid	6,6 g
Natriumnitrit	4,0 „

¹⁾ Diese Ätherextraktion läßt sich besser durchführen, wenn die Zinn-doppelverbindung mit Wasser zu einer Paste verrührt und in überschüssige Natronlauge eingetragen wird. Alles Zinnhydroxyd löst sich auf, und die Bildung einer Emulsion wird vermieden.

Ein Kolben von einem Liter Inhalt wird mit einem dreifach durchbohrten Korkstopfen versehen; durch das eine Loch geht ein Thermometer, durch das andere ein Tropftrichter; beide berühren fast den Boden des Kolbens. Zunächst beschickt man mit 200 ccm Wasser und 20 ccm konzentrierter Schwefelsäure, erhitzt fast bis zum Sieden und setzt dann das Aminobenzylcyanid zu. Das Sulfat dieser Base, das zunächst ausfällt, löst sich bald wieder auf. Man hält die Temperatur so, daß die Lösung fast siedet, und füllt nach und nach durch den langgestielten Tropftrichter das in 40 ccm Wasser gelöste Natriumnitrit ein. Der Zusatz soll etwa 15 Minuten dauern, wobei man die Temperatur der Flüssigkeit zwischen 95 und 100° hält. Es setzt eine lebhaft entwickelte Stickstoffentwicklung, jedoch ohne nitrose Dämpfe, ein. Nach Zusatz von 50 ccm Wasser erhitzt man zum Sieden. Dann wird die Lösung mit 5 g Tierkohle entfärbt, filtriert, gekühlt und zweimal mit Äther ausgezogen. Man wäscht den ätherischen Auszug zunächst mit 25 ccm einer gesättigten Lösung von Natriumbicarbonat, dann mit 25 ccm Wasser, destilliert den Äther ab und beendet die Destillation unter vermindertem Druck. Der Rückstand bildet eine kristallinische Masse. Man reinigt das Produkt durch eine Vakuumdestillation. Siedepunkt 210° bei 10 mm Druck. Farblose Kristalle; Schmelzpunkt 67 bis 71°. Ausbeute 5,5 g, entsprechend 83 Proz. der Theorie.

Salzsaures Tyramin.

Oxybenzylecyanid	5 g
Metallisches Natrium	10 „
Alkohol (abs.)	90 ccm

Ein 500 ccm-Kolben mit Rückflußkühler wird auf einem Dreifuß mit einem Asbestdrahtnetz aufgebaut. Man füllt das Oxybenzylcyanid zugleich mit 50 ccm Alkohol in den Kolben ein, erhitzt zum Sieden und gibt alle fünf Minuten durch den Kühler das Natrium in kleinen Stücken zu, erhitzt eine halbe Stunde und setzt dann 20 ccm Alkohol zu, um das Auflösen des Natriums zu beschleunigen. Darauf erhitzt man wieder eine Viertelstunde zum Sieden und setzt nochmals 20 ccm Alkohol zu. Ist alles Natrium gelöst, so destilliert man unter vermindertem Druck, bis das Volumen nur noch 50 ccm beträgt.

Nach dem Abkühlen gibt man Salzsäure bis zur lackmus-sauren Reaktion zu und extrahiert das als Nebenprodukt gebildete Kresol mit 200 ccm Äther. Man macht darauf mit Natriumcarbonat stark alkalisch und zieht zweimal mit 150 ccm Amylalkohol aus.

Der Auszug wird über entwässertem Natriumcarbonat getrocknet, filtriert und dreimal mit je 100 ccm Normalsalzsäure und schließlich mit 100 ccm Wasser ausgeschüttelt. Die saure Lösung wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand ist fast reines salzsaures Tyramin. Ausbeute etwa 3 g.

Zur Reinigung löst man das Rohprodukt in 1 ccm konzentrierter Salzsäure und 25 ccm siedendem absoluten Alkohol und filtriert heiß. Aus der Lösung kristallisieren seidige Nadeln aus, die abgesaugt und mit wenig absolutem Alkohol gewaschen werden. Schmelzpunkt 280°¹⁾.

Calciumglycerophosphat.

Beim Verestern des Glycerins mit Phosphorsäure bilden sich mehrere Ester, deren theoretisch mögliche Zahl eine beträchtliche ist. Die Mehrzahl von ihnen spaltet sich wieder während der Weiterverarbeitung, und es bleiben schließlich nur die α - und β -Ester übrig, von denen bereits bei den Phosphatiden die Rede war.

Phosphorsäure (krist.)	300 g
Glycerin	300 „

Die Mischung wird 40 Stunden unter gelegentlichem Umrühren auf etwa 140° erhitzt; man erhält eine dunkle, zähe und schaumige Masse, in die man 1230 g Wasser und portionsweise Calciumcarbonat einträgt, bis keine Kohlensäure mehr entweicht (etwa 200 g). Man filtriert, wäscht den Niederschlag mit wenig Wasser aus und setzt zu dem gesammelten Filtrat Kalkmilch bis zur schwach alkalischen Reaktion zu, filtriert von neuem und sättigt mit Kohlensäure, bis die Flüssigkeit schwach sauer reagiert. Die nochmals filtrierte Lösung wird in einer Schale bis zum Auftreten eines reichlichen Niederschlages abgedampft. Man gibt das gleiche Volumen 80proz. Alkohol zu und saugt ab. Zur vollständigen Entfärbung löst man das Rohprodukt in einer genügenden Menge Wasser, gibt einige Gramm Tierkohle zu, filtriert und erhitzt langsam auf dem Wasserbad auf 95°. Man saugt heiß ab und wäscht mit 50proz. Alkohol nach.

Titration der Glycerophosphate. Die zweibasischen Glycerophosphate, wie z. B. das Glycerophosphat des Handels, verhalten sich gegenüber Methylorange alkalisch, neutral gegenüber Phenolphthalein und schwach alkalisch gegenüber Lackmus. Die einbasischen Glycerophosphate sind neutral gegenüber Methyl-

¹⁾ Siehe auch Barger, Journ. of the Chem. Soc. **95**, 1123, 1909.

orange und sauer gegenüber Phenolphthalein. Vor der eigentlichen Titration eines Glycerophosphats oder einer Glycerophosphorsäure neutralisiert man, wenn nötig, genau mit Phenolphthalein und bestimmt die Restalkalität gegenüber Methylorange.

Das Calciumglycerophosphat des Handels wird in folgender Weise titriert (nach François):

Man wägt genau 0,210 g des Produktes ab, löst es in 500 ccm Wasser, setzt einen Tropfen Methylorange zu und titriert mit n/10 Schwefelsäure, bis ein Umschlag stattfindet. 0,210 g reines Glycerophosphat erfordert genau 10 ccm n/10 Säure. Sind z. B. 8 ccm Säure verbraucht worden, so enthält das Produkt nur 80 Proz. des Monoesters.

Lecithin aus Eigelb.

Eigelb in Pulverform, „getrocknetes Eigelb“	100 g
Aceton	600 „
Alkohol (98proz.)	350 „
Äther	100 „

In einem weithalsigen Kolben von einem Liter Inhalt wird das gepulverte Eigelb mit 250 g Aceton versetzt, verkorkt, umgeschüttelt und zwei Stunden stehengelassen. Man saugt auf einer Porzellannutsche ab, gibt nochmals 100 g Aceton zu, saugt wiederum ab und wiederholt diese Operation noch zweimal mit je 100 g Aceton. Darauf wird das Pulver an der Luft getrocknet.

Nunmehr versetzt man das Pulver mit 100 ccm kaltem Alkohol, läßt drei Stunden stehen, saugt ab, nimmt den Rückstand mit 75 ccm Alkohol auf und wiederholt diese Behandlung zweimal. Man sammelt die Auszüge und verdampft sie bis zur Trockne im Vakuum. Der Rückstand wird mit 50 ccm Aceton verrührt; der unlösliche Teil, ein Gemisch von Kephalin und eigentlichem Lecithin (gewöhnlich als Lecithin bezeichnet), wird auf einer Glasplatte ausgebreitet und im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure getrocknet. Ausbeute 10 bis 11 g¹⁾.

Die Trennung von Kephalin und Lecithin ist sehr schwierig; von ihrer Schilderung soll daher hier abgesehen werden.

Alkoholyse von Lecithin (Fournneau und Piettre, 1912). Man sättigt eine Lösung von 25 g Lecithin in 50 g Methylalkohol bei 0° mit gasförmiger Salzsäure und erhitzt das Gemisch etwa

¹⁾ Nach einem Verfahren von Riedel (D. R. P. 260 886) wird die Extraktion in der Kälte mit Methylalkohol vorgenommen. Anm. d. Übers.

eine Stunde auf dem Wasserbad auf 50°, bis der Überschuß an Salzsäure verschwunden ist. Die Flüssigkeit trennt sich in zwei Schichten: die obere enthält die Ester der Lecithinfettsäuren, die untere die Glycerophosphorsäure und das Cholin (Chlorid). Man trennt die obere Schicht vorsichtig ab, wäscht sie mit wenig Wasser, vereinigt die wäßrigen Lösungen und zieht sie mit Äther aus, um die geringen, darin enthaltenen Spuren von Fett zu entfernen. Dieser ätherische Auszug wird mit dem vorher abgetrennten Öl vermischt, über entwässertem Natriumsulfat und dann über Natriumcarbonat getrocknet. Schließlich wird der Äther verdampft und der Rückstand unter vermindertem Druck (bei 18 mm) fraktioniert.

Das Thermometer steigt schnell auf 200°. Die Fraktion zwischen 200 und 203° gibt etwa 9 g einer hellen Flüssigkeit, die bei etwa 12° fest wird. Nun steigt die Temperatur weiter an, und zwischen 207 und 210° wird eine weitere Fraktion, etwa 7,5 g, aufgefangen. Schließlich destillieren, während die Temperatur bis 230° steigt, noch weitere 1,5 g über; im Destillierkolben bleiben 1,5 g Rückstand. Auf diese Weise werden etwa 18 g gemischter Ester gewonnen.

Die vereinigten sauren wäßrigen Flüssigkeiten, welche die Glycerophosphorsäure und das Cholin enthalten, werden bei einer niedrigen Temperatur im Vakuum eingedampft, um die Hauptmenge der Salzsäure zu vertreiben. Den Rückstand nimmt man mit 250 ccm Wasser auf, setzt 10 g Tierkohle zu und versetzt die fast entfärbte, filtrierte Lösung mit so viel Calciumcarbonat, bis sich nichts mehr davon löst, dann mit Kalkmilch bis zur schwach alkalischen Reaktion und schließlich mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion gegenüber Phenolphthalein. Man filtriert und dampft die Lösung bei einer Temperatur unterhalb 55° ein. Der Rückstand wird unter Rühren mit absolutem Alkohol aufgenommen, der das Cholin und das Chlorcalcium löst, während das Calciumglycerophosphat zurückbleibt. Es wiegt in getrocknetem Zustande 6 g.

Der alkoholische Auszug wird bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und so lange mit Natriumcarbonat versetzt, bis der gesamte Kalk ausgefällt ist.

Man filtriert, dampft bis zur Trockne ein und versetzt den Rückstand mit absolutem Alkohol, der nur das Cholinchlorid und das salzsaure Oxyäthylamin löst. Durch Abdestillieren des Alkohols können diese Salze als eine kristallinische, manchmal leicht gelblich gefärbte Masse gewonnen werden. Ausbeute 3,5 g.

Nucleinsäure aus Hefe.

Frische Hefe	100 g
Wasser	140 ccm
Ätznatron [36° Bé] ¹⁾	16 g

Man mischt diese Substanzen und läßt sie bei einer Temperatur von 14° eine Stunde stehen.

Dann setzt man zum Neutralisieren 10 g einer 80proz. Essigsäure zu, läßt die Mischung einen Tag stehen, gießt einen Teil der Flüssigkeit ab und filtriert oder zentrifugiert den Rest. Die Flüssigkeit (240 g) wird dann in ein Gemisch von 250 g Alkohol und 2 g Salzsäure gegeben und der Niederschlag abgesaugt. Das Gewicht der feuchten Substanz beträgt 6,5 g. Man löst sie in 10 ccm Wasser und 5 g Ätznatron, zentrifugiert von neuem und wäscht. Dann behandelt man die klare Lösung mit 0,8 g Kaliumpermanganat und erhitzt auf 75°. Man filtriert, fällt mit 66 g 90proz. Alkohol und erhält auf diese Weise 1,1 bis 2,5 g Natriumnucleinat²⁾.

Nucleinsäure aus Kalbsthymus.

(Nach Neumann.)

1 kg frische Thymusdrüse wird schnell in mit Essigsäure angesäuertem Wasser gekocht. Sobald die Drüsen hart genug geworden sind, unterbricht man das Kochen und zerschneidet sie mit einer Fleischhackmaschine in kleine Stückchen. Man erhitzt mit 2 Liter Wasser, 100 ccm 33proz. Natronlauge und 200 g Natriumacetat auf dem Wasserbad. Nach einer halben Stunde hat sich die gelatinöse *a*-Säure gebildet; die *b*-Säure gewinnt man durch anderthalbstündiges Erhitzen. Man neutralisiert mit Essigsäure (150 ccm 50proz. Essigsäure auf 100 ccm Ätznatron), läßt absitzen, filtriert, dampft auf dem Wasserbad auf 500 ccm ein und schüttet in 500 ccm 96proz. Alkohol. Der Niederschlag wird abgesaugt, in 250 ccm Wasser gelöst und bis zum Zusammenballen der suspendierten Trübung erwärmt. Darauf stellt man eine Mischung von 2 ccm konzentrierter Salzsäure und 100 ccm Alkohol her, gießt, um die freie Nucleinsäure zu gewinnen, die Lösung des Natriumsalzes in das dreifache Volumen der alkoholischen Salzsäure, saugt ab und trocknet durch Waschen mit Alkohol und Äther. 1 kg Thymusdrüse gibt 30 bis 35 g Säure³⁾.

¹⁾ 36° Bé entsprechen etwa 30 Proz. NaOH (spez. Gew. 1,332).

²⁾ Siehe a. H. Steudel, Darstellung u. Nachweis d. Nucleinsäuren, S. 32.

³⁾ H. Steudel, l. c. S. 19.

Alkaloide und Glucoside.

Bestimmung des Nikotingehalts im Tabak.

(Siehe Bertrand, Travaux pratiques de Chimie biologique.)

Das Prinzip dieser Methode besteht im Ausziehen des Alkaloids durch Kochen des Tabaks mit angesäuertem Wasser und Fällen des Rohalkaloids mit Silicowolframsäure. Darauf setzt man das Nikotin mit Magnesia in Freiheit und destilliert es im Dampfstrom ab. Das Destillat wird mit Säure titriert und auf diese Weise der Gehalt an Nikotin bestimmt (G. Bertrand und Javillier, 1911).

Man wägt genau 12 g Tabak ab, gibt ihn in einen Kolben, bedeckt mit der 25fachen Gewichtsmenge 0,5proz. Salzsäure (etwa 300 ccm) und erhitzt langsam eine halbe Stunde am Rückflußkühler. (Bei Benutzung eines $\frac{1}{2}$ Literkolbens genügt ein weites, genügend langes Glasrohr als Kühler.) Man kühlt den Kolben in fließendem Wasser, filtriert durch einen Wattebausch und fällt 250 ccm des Filtrats mit Silicowolframsäure oder Kaliumsilicowolframat in 10proz. Lösung. Der sehr dichte Niederschlag wird filtriert oder noch besser abzentrifugiert; man suspendiert ihn dann in Wasser, das mit etwas Salzsäure angesäuert ist und einige Tropfen des Fällungsreagens enthält, und filtriert oder zentrifugiert von neuem.

Die gewaschene Silicowolframsäureverbindung des Nikotins wird in einen kleinen langhalsigen Kolben gegeben. Man setzt 3 g in wenig Wasser aufgeschwemmte Magnesia zu und destilliert mit Wasserdampf. Es muß darauf geachtet werden, daß der Kolbeninhalt durch kondensierte Wasserdämpfe nicht verdünnt wird, im Gegenteil muß der Inhalt des Kolbens während des Dampfdurchleitens erhitzt werden, damit zum Schluß der Destillation nur wenige Kubikzentimeter Flüssigkeit im Kolben übrigbleiben. 100 ccm Wasser genügen vollkommen, um 100 bis 200 mg Nikotin überzutreiben. Die im Destillat vorhandene Menge Alkaloid wird titrimetrisch bestimmt. Hierzu benutzt man eine eingestellte Schwefelsäurelösung, von welcher 1 ccm (3,024 mg Schwefelsäure) 10 mg Nikotin entspricht. Als Indikator benutzt man Alizarinsulfosäure, die einen Farbumschlag von Rotviolett nach Gelb gibt. Die erhaltenen Werte entsprechen dem Nikotingehalt in 10 g Tabak.

Atropin.

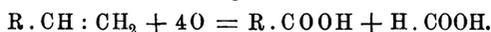
500 g frische Belladonnawurzel werden möglichst fein zerkleinert, mit 25 g trockenem Natriumcarbonat gut verrieben und in einem Kolben 5 Minuten mit 300 ccm eines Gemenges von 100 ccm Chloroform und 400 ccm Äther geschüttelt. Man gießt die Flüssigkeit ab, schüttelt sie mit 50 ccm 10 proz. Salzsäure, wäscht mit Wasser und gibt sie wieder in den mit der Belladonnawurzel beschickten Kolben. In dieser Weise wird mit derselben Äther-Chloroformmischung dreimal extrahiert. Die vereinigten sauren Auszüge werden mit 3 g Tierkohle entfärbt, filtriert und unter vermindertem Druck bei einer Temperatur von 20° destilliert. Man gibt Ammoniak in geringem Überschuß zu und zieht mit Chloroform aus. Der nach dem Abdunsten des Chloroforms zurückbleibende ölige Rückstand (1,3 bis 1,6 g) kristallisiert nach einiger Zeit spontan oder nach erfolgter Impfung aus. Sollte die Kristallisation nicht eintreten, so wird der Rückstand mit 5 bis 7 ccm heißem 90 proz. Alkohol aufgenommen und nach Zusatz einer Messerspitze Tierkohle heiß in 30 ccm kaltes Wasser filtriert. Der ölige Niederschlag erstarrt bald.

Beispiel einer Oxydation von Alkaloiden¹⁾.

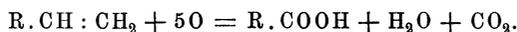
Oxydation von Chininsulfat.

(Oxydation einer Äthylseitenkette, $-\text{CH}:\text{CH}_2$ zu $-\text{COOH}$.)

Nach Bucher und Rudolf²⁾ sind vier Sauerstoffatome notwendig, damit die Reaktion folgenden Verlauf nimmt:



Man hat jedoch in vielen Versuchen gefunden, daß die Oxydation bei Anwendung von 5 Atomen Sauerstoff eine vollkommene wird gemäß der Gleichung:



Chininsulfat (+ 8 H ₂ O)	44,5 g
Kaliumpermanganat (entspr. 5 At. Sauerstoff)	52 „ (in 5 proz. Lösung)
Schwefelsäure	16 „ (in 10 proz. Lösung)

Man mischt das Chininsulfat mit der Schwefelsäure, wobei ein Teil ungelöst bleibt und fügt nach und nach bei einer Temperatur von ungefähr 0° das Kaliumpermanganat zu (die Tem-

¹⁾ Siehe S. 199 ff.

²⁾ Monatshefte für Chemie 14, 598, 1893.

peratur darf in keinem Falle 10° überschreiten). Es findet eine sofortige Entfärbung statt. Ist alles Permanganat zugesetzt, so läßt man einige Stunden stehen und saugt ab. Das Filtrat enthält nur unverändertes Chinin, wogegen Chitenin und Mangansuperoxyd auf dem Filter zurückbleiben.

Man zieht die Fällung dreimal mit siedendem Wasser aus und filtriert heiß. Beim Abkühlen kristallisiert die Säure aus. Der Rückstand kann nochmals mit verdünnter Natronlauge ausgezogen werden; das Filtrat wird genau mit Säure neutralisiert. Man kann auch von vornherein die Fällung mit verdünnter Natronlauge ausziehen. In diesem Falle muß die Lösung, die das Natriumsalz des Chitenins enthält, mit Salzsäure angesäuert (bis kongosauer), dann mit Ammoniak im geringen Überschuß versetzt werden. Das Produkt scheidet sich alsbald in kleinen farblosen Prismen aus, die den Wänden des Gefäßes leicht anhaften.

Salzsaures Diacetylmorphin.

(Heroin.)

Morphin	3,5 g
Essigsäureanhydrid	7,0 „

Man erhitzt 6 Stunden auf dem Wasserbad auf 85°, destilliert die Essigsäure und den Überschuß von Essigsäureanhydrid unter vermindertem Druck ab, löst den festen Rückstand in 17 ccm Wasser, entfärbt mit Tierkohle und fällt mit Ammoniak.

Man kristallisiert das Heroin aus der fünffachen Menge absoluten Alkohol um. Das reine Produkt, 3,5 g, schmilzt bei 169 bis 170°.

Salzsaures Salz. Die Base (3,5 g) wird in fünf Teilen siedenden Aceton gelöst, filtriert und mit der erforderlichen Menge titrierter ätherischer Salzsäure versetzt. Das salzsaure Salz kristallisiert aus; man saugt ab und wäscht mit Aceton nach. Ausbeute 3,26 g.

Digitalin¹⁾.

(Franz. Codex 1880.)

Digitalis	500 g
Wasser	500 „
Neutrales Bleiacetat	125 „

¹⁾ Moderne Verfahren bezwecken vor allem eine möglichst schonende Gewinnung der wirksamen Bestandteile der Droge durch Arbeiten bei einer

Man löst zunächst das Bleiacetat im Wasser und verrührt damit die Droge, worauf man über Nacht stehen läßt. Man füllt dann mit 50proz. Alkohol auf zwei Liter auf, läßt wiederum einen Tag stehen, bringt die Mischung in einen Perkulator und zieht durch Verdrängung dreimal aus. Gesamtvolumen der Flüssigkeit vier Liter. Man setzt 20 g Natriumcarbonat zu, dampft auf 1200 ccm ein, füllt mit Wasser auf zwei Liter auf und läßt zwei Tage stehen. Die klare Flüssigkeit wird dann abgehebert und der Niederschlag abgesaugt. (Wegen der langen Filtrationsdauer ist es vorteilhafter, zu zentrifugieren.)

Der Niederschlag wird in 500 g 80proz. Alkohol suspendiert und zum Sieden erhitzt. Man läßt über Nacht stehen, erhitzt von neuem zum Sieden, gibt 5 g neutrales Bleiacetat und 10 g Tierkohle zu und erhitzt abermals zum Sieden. Danach wird filtriert und der Rückstand mit Alkohol gewaschen. Das Filtrat zeigt eine dunkle grünlichbraune Färbung. Der Alkohol wird abdestilliert; kurz vor Beendigung der Destillation setzt man 28 g gepulverte Holzkohle zu. Der auf diese Weise erhaltene Kohlenrückstand wird nach Abkühlen mit etwas Wasser verrührt, abgesaugt, gewaschen, getrocknet und 24 Stunden in einem Soxhletapparat mit Chloroform ausgezogen; darauf wird das Chloroform abdestilliert.

Behandlung des Chloroformrückstandes.

Man löst den Rückstand in 50 g 90proz. Alkohol, gibt 0,5 g Bleiacetat zu und erhitzt mit 0,5 g Tierkohle zehn Minuten zum Sieden. Alsdann wird abgekühlt, filtriert, bis zur Trockne eingedampft, mit 5 g Alkohol aufgenommen, 2,5 g Äther und 7,5 g Wasser zugesetzt und die Mischung mit einer Spur Digitalin geimpft.

Nach und nach scheidet sich das Digitalin aus, das zuerst durch etwas Öl verunreinigt ist. Am nächsten Tage wird abgesaugt, mit Äther (wobei das Öl durch das Filter geht), dann mit Wasser gewaschen. Gewicht 0,28 g.

Die ätherisch-alkoholische Mutterlauge (50 ccm) scheidet, nachdem man sie über Nacht hat stehenlassen, an den Gefäßwänden noch etwas Digitalin und am Boden eine gummiartige Substanz ab. Man saugt das Digitalin ab. Gewicht 0,09 g. Die Gesamtmenge beträgt 0,37 g entsprechend 0,74 g pro Kilo Ausgangssubstanz.

niedrigen Temperatur. So z. B. wird nach dem Verfahren Krause-Medico, München, der Extrakt mittels einer rotierenden Vorrichtung fein zerstäubt und durch einen entgegengeführten warmen Luftstrom getrocknet (Digitalis-Dispert).
Anm. d. Übers.

Man löst das Produkt in der zwanzigfachen Menge Chloroform; 0,08 g bleibt ungelöst. Die Chloroformlösung wird bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 3 g Alkohol aufgenommen und wie oben mit Wasser und Äther gefällt. Das Produkt wiegt nunmehr 0,21 g.

Reinigung des Rohdigitalins aus der ersten Alkohol-Ätherfällung.

Man löst das gepulverte Produkt in 20 Teilen Chloroform, wobei ein beträchtlicher Teil ungelöst bleibt, filtriert und dunstet im Vakuum bis zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 20 Teilen heißem 90 proz. Alkohol gelöst, mit Tierkohle versetzt, filtriert und gewaschen. Man dampft dann die Flüssigkeit auf 20 ccm ein, versetzt mit dem gleichen Volumen Äther, dann Wasser und läßt einige Stunden stehen. Das Digitalin scheidet sich zum Teil aus. Man setzt dann nach und nach mehr Wasser und Äther, insgesamt bis zum 40fachen Volumen, zu, so daß die wäßrige und ätherische Schicht annähernd gleich sind. Nach 48 Stunden wird abgesaugt, mit Äther, dann mit Wasser gewaschen und getrocknet. Dann wird der Rückstand mit 20 Teilen Chloroform digeriert, vom Unlöslichen abfiltriert und zur Trockne eingedampft. Man nimmt nun den Rückstand mit 10 Teilen Alkohol, 5 Teilen Äther und 10 Teilen Wasser auf, wobei sich ein homogenes Gemisch bildet. Zur Ausfällung läßt man zwei Tage stehen.

Salzsaures Betain¹⁾.

(Acidol.)

Chloressigsäure.

Chloressigsäureäthylester.

Trimethylamin.

Salzsaures Betain. (Trimethylglykokoll.)

Monochloressigsäure.

Eisessig	150 g
Schwefel	35 „

Man versieht einen 500 ccm-Kolben mit einem dreifach durchbohrten Gummistopfen, welcher 1. ein Gaszuleitungsrohr für Chlor, 2. ein bis in die Flüssigkeit reichendes Sicherheitsrohr und 3. einen Rückflußkühler mit einem anschließenden Gasableitungsrohr enthält, das in Kalkmilch eintaucht. Die Mischung von Essigsäure und Schwefel wird langsam erhitzt (nicht über 100°) und darauf aus

¹⁾ Siehe auch Liebreich, Ber. 2, 13, 167, 186.

einem Chlorentwickler oder einer Stahlbombe Chlor eingeleitet. Der Apparat wird dem Sonnenlicht oder einer elektrischen Glühlampe von mindestens 50 Kerzen ausgesetzt. Man unterbricht die Einleitung des Chlors, wenn ein Tropfen des Reaktionsgemisches beim Abkühlen in einem Reagenzrohr erstarrt. Je nach der Stärke der Belichtung kann die Reaktion sechs Stunden bis zwei Tage dauern. Man destilliert, sammelt die zwischen 150 und 195° übergehenden Anteile, läßt in einem Eisschrank kristallisieren und saugt schnell ab. Das Filtrat wird nochmals destilliert, wobei man die Fraktion zwischen 170 bis 190° sammelt; man wiederholt diese Operation und fängt zwischen 180 und 190° auf.

Siedepunkt der Monochloressigsäure 186°. Durchschnittliche Ausbeute 100 g.

Chloressigsäureäthylester.

Chloressigsäure	150 g
Alkohol (abs.)	100 „
Schwefelsäure (spez. Gew. 1,84)	15 „

In einem Kolben von 500 ccm Inhalt mit Rückflußkühler mischt man die Chloressigsäure und den Alkohol und fügt nach und nach die Schwefelsäure zu; darauf erhitzt man drei Stunden auf dem Wasserbad. Nach Abkühlen setzt man 450 ccm Wasser zu, gießt ab, wäscht das Öl mit 200 ccm Wasser, trocknet es über Chlorcalcium und destilliert. Siedepunkt 144 bis 144,5°. Ausbeute 140 g.

Trimethylamin.

1. Salzsaures Trimethylamin.

Chlorammonium	100 g
Trioxymethylen	265 „

Man mischt die beiden Ausgangssubstanzen in einem mit Rückflußkühler versehenen 500 ccm-Kolben, erhitzt zunächst auf einem Wasser-, dann in einem Ölbad, wobei man die Temperatur langsam auf 130° steigert, und hält zwei Stunden bei dieser Temperatur. Die Entwicklung von Kohlensäure, die bei 125° beginnt, hört nach einer gewissen Zeit auf. Beim Abkühlen erstarrt der Inhalt des Kolbens zu einer kristallinischen Masse. Die Reaktion verläuft fast quantitativ. Zur Reinigung löst man die Masse in der halben Menge heißen Wasser auf, kühlt auf Eis und saugt, ohne die Kristalle zu waschen, schnell ab.

2. Benzolische Lösung von Trimethylamin.

Ätznatron (in kleinen Stücken)	200 g
Salzsaures Trimethylamin	100 „
Wasser	100 „

Ein Literkolben wird mit einem Tropftrichter und einem Rückflußkühler versehen, an den ein gebogenes Rohr angeschlossen ist. Das Rohr führt über eine leere Flasche zu einem mit Ätznatron beschickten Gefäß, an dieses schließt man dann zunächst eine andere leere Flasche und schließlich eine mit 200 ccm trockenem Benzol beschickte, dreifach tubulierte Woulfesche Flasche an. Durch den einen Tubus wird der Strom von Trimethylamin geleitet, durch den zweiten führt ein langes Steigrohr, durch den dritten ein gebogenes Glasrohr, das in eine mit wenig Benzol beschickte Flasche mündet. Die beiden Benzolflaschen werden durch Eiswasser gekühlt (s. Fig. 24).

Man setzt den Kolben mit den 200 g Ätznatron in ein siedendes Wasserbad und läßt Tropfen für Tropfen die Lösung von salzsaurem Trimethylamin zufließen. Das Zurücksteigen muß sorgfältig vermieden werden; dies bewirkt man durch gleichmäßiges Zufließenlassen der Lösung.

Das Trimethylamin in benzolischer Lösung wird wie ein Alkali mit Normalschwefelsäure titriert. 10 ccm Normalsäure entsprechen 0,59 g Trimethylamin.

Dimethylaminoessigsäureäthylester. Methylchlorid.

Trimethylamin in benzol. Lösung (20 proz., entspr. 6 g Trimethylamin) 30 ccm
Chloressigsäureäthylester 10 g

In einer 150 ccm-Flasche mit einem Patentverschluß vermischt man die beiden gekühlten Lösungen, worauf man die Flasche schnell verschließt. Die Lösung erhitzt sich unter Bildung eines weißen Niederschlages. Nach einigen Stunden bildet der Inhalt der Flasche eine kristallinische Masse. Um die Reaktion zu Ende zu führen, erhitzt man die gut in Lappen gehüllte Flasche eine Stunde in einem Wasserbad. Nach Abkühlen wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Man erhält auf diese Weise die Verbindung in theoretischer Ausbeute.

Der Ester läßt sich durch Einwirkung von 20proz. siedender Salzsäure hydrolysieren.

Salzsaures Betain.

Dimethylaminoessigsäureäthylester. Methylchlorid . 15 g
Salzsäure (20proz.) 100 ccm

Man erhitzt drei Stunden am Rückflußkühler zum Sieden, dunstet im Vakuum bis zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in siedendem 90proz. Alkohol auf. Beim Abkühlen scheiden

sich schöne farblose Kristalle aus. Fp. 227—228° unter Zersetzung. Ausbeute 93 Proz.

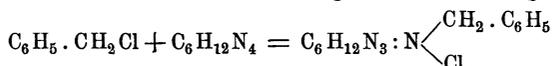
Das unter dem Handelsnamen Acidol bekannte salzsaure Betain verhält sich Lackmus gegenüber sauer und kann wie eine starke Säure titriert werden. Es wird hauptsächlich in Mischung mit Pepsin in Tablettenform benutzt (Acidol-Pepsin).

Zimtsaures Natrium (Hetol).

Benzaldehyd.
Benzylidenaceton.
Zimtsäure.

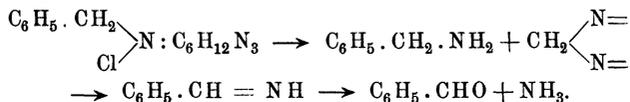
Benzaldehyd [Sommelet¹⁾].

Die nachstehende Operation besteht in der Einwirkung von Benzylchlorid auf Hexamethylentetramin in verdünnter alkoholischer Lösung. Wie man annehmen muß, verläuft die Bildung von Benzaldehyd in zwei Phasen: in der ersten bildet sich aus molekularen Mengen Benzylchlorid und Hexamethylentetramin ein quaternäres Ammoniumsalz nach folgender Gleichung:



In der zweiten Phase erleidet dieses Salz eine tiefgreifende Hydrolyse, wobei das Benzylamin und verschiedene Basen mit den Gruppen: $\text{CH}_2 : \text{N}$ oder $\cdot \text{CH} \begin{array}{l} \text{N} \\ \text{N} \end{array}$ im Molekül gebildet werden.

Diese reagieren mit Benzylamin unter Abspaltung von Wasserstoff und Umwandlung in ein Imin, das sofort in Ammoniak und Benzaldehyd zerfällt:



Hexamethylentetramin	35 g (1/4 Mol.)
Benzylchlorid	32 „
Alkohol (80proz.)	300 ccm

In einem Literkolben mit Rückflußkühler erhitzt man das Gemisch auf dem Wasserbad vier Stunden zum Sieden. Die Hauptmenge des Alkohols wird dann abdestilliert (das Destillat reagiert alkalisch). Der Destillationsrückstand besteht aus einer wäßrigen und einer öligen Schicht, die den Benzaldehyd enthält. Nach

¹⁾ Compt. rend. **157**, 852, 1913.

Zusatz von ungefähr 100 ccm Wasser zieht man einige Male mit Äther aus, vereinigt die ätherischen Lösungen und wäscht sie mit 10proz. Schwefelsäure, um sie von der geringen Menge basischer Beimengungen zu befreien. Der Äther wird durch Destillation entfernt und das Öl mit einem Überschuß einer konzentrierten Lösung von Natriumbisulfit geschüttelt; es bildet sich eine voluminöse kristallinische Masse. Man läßt einige Stunden stehen, saugt die Bisulfitverbindung sorgfältig ab und wäscht mit einer geringen Menge Alkohol. Die Bisulfitverbindung wird durch einen geringen Überschuß von Natriumcarbonat oder verdünnter Schwefelsäure zerlegt und der Aldehyd mit Äther ausgezogen. Siedepunkt 178 bis 180°. Die Ausbeute beträgt ungefähr 70 Proz. der Theorie.

Ein anderes, vielleicht einfacheres Verfahren besteht im Ansäuern des vom Alkohol befreiten Rückstandes mit 10proz. Schwefelsäure im Überschuß, Destillieren mit Wasserdampf, Ausziehen des Destillats mit Benzol und Reinigen des Aldehyds nach vorherigem Entfernen des Benzols über die Bisulfitverbindung.

Zimtsäure.

Erste Methode.

I. Benzylidenaceton [Methylstyrylketon]¹⁾.



A	{	Benzaldehyd	15 g
		Wasser	1350 ccm
		Aceton	30 g
B		Natronlauge (10 Proz.)	15 „

Man schüttelt lebhaft die Mischung A und setzt ihr nach und nach die Lösung B zu. Unter öfterem Umschütteln läßt man vier Tage aufeinander einwirken, extrahiert dann mit Äther, trocknet den Auszug über Chlorcalcium und destilliert nach Abtreiben des Äthers unter vermindertem Druck. Man sammelt die Fraktion bis 160°; der Rückstand ist Dibenzylidenaceton.

Benzylidenaceton hat einen Siedepunkt von 151 bis 153° bei 25 mm Druck. Schmelzpunkt 41 bis 42°. Dibenzylidenaceton, $\text{CO}(\text{CH} : \text{CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5)_2$. Schmelzpunkt 112°.

II. Oxydation von Benzylidenaceton zu Zimtsäure²⁾.

A		Benzylidenaceton	5 g
B	{	Chlorkalk (mit etwa 30 Proz. aktivem Chlor)	12 „
		Entwässertes Natriumcarbonat	15 „

¹⁾ Claisen, Ber. **14**, 2471.

²⁾ Siehe auch D. R. P. 21162.

Man stellt sich aus B eine etwa 5proz. Lösung von Natriumhypochlorit her, erwärmt auf 80 bis 90° und setzt das Benzylidenacetone zu. In einem starkwandigen Kolben wird kräftig geschüttelt und von Zeit zu Zeit der Stopfen gelüftet, um Chloroform und Kohlensäure entweichen zu lassen; man hält die Temperatur auf 80° und fährt mit dem Schütteln fort, bis alles Öl in Lösung gegangen ist. Nach Abkühlen setzt man verdünnte Schwefelsäure zu, welche die Zimtsäure fällt. Man filtriert, wäscht und kristallisiert aus Wasser um. Schmelzpunkt 133°.

Ausbeute 4 g (einschließlich der Mengen, die aus den Mutterlaugen durch Äther ausgezogen werden).

Zweite Methode. (Nach Perkin.)

Benzaldehyd (frisch destilliert)	25 g
Natriumacetat [geschmolzen] ¹⁾	12,5 „
Essigsäureanhydrid	37,5 „

Das Gemisch wird am Rückflußkühler acht Stunden auf 180° erhitzt. Man gießt in kaltes Wasser und destilliert mit Wasserdampf, um den unveränderten Benzaldehyd zu entfernen und das überschüssige Essigsäureanhydrid in Essigsäure umzuwandeln. Der Rückstand wird mit Natriumcarbonat versetzt, mit Tierkohle entfärbt, filtriert und mit Salzsäure gefällt. Ausbeute 15 g²⁾.

Zur Darstellung von Hetol löst man die Zimtsäure in der erforderlichen Menge Natronlauge von bekanntem Gehalt und dampft die Lösung bis zur Trockne ein.

Allylthioharnstoff (Thiosinamin).

Allyljodid.

Allylsenföf.

Thiosinamin.

Allyljodid.

Jod	105 g
Glycerin	420 „
Roter Phosphor	38 „

¹⁾ Geschmolzenes Natriumacetat wird durch Erhitzen des kristallisierten Salzes (3 Mol Wasser) in einer Schale (am besten emaillierte Eisenschale) über einer offenen Flamme bereitet. Zuerst schmelzen die Kristalle im Kristallwasser, welches verdunstet; es bleibt ein weißes Pulver zurück. Man erhitzt unter ständigem Röhren weiter, bis alles geschmolzen ist. Dann wird die Masse auf einen Teller oder eine emaillierte Eisenplatte gegossen und schnell gepulvert.

²⁾ Siehe auch Perkin, Journ. of the Chem. Soc. **31**, 389, 1877; Tiemann und Herzfeld, Ber. **10**, 68, 1877.

Eine tubulierte Retorte von $2\frac{1}{2}$ Liter Inhalt mit Tropftrichter mündet in einen langhalsigen Kolben, der durch fließendes Wasser gekühlt wird. Man gibt den Phosphor und das Glycerin in die Retorte und erhitzt leicht unter lebhaftem Schwenken, um den Phosphor besser zu verteilen. Dann setzt man 15 g Jod zu und schüttelt wieder. Darauf erwärmt man vorsichtig über freier Flamme und destilliert etwa 25 g der Flüssigkeit ab. Das Destillat wird in eine Flasche gefüllt, die das Jod enthält. Die gesättigte Jodlösung wird dann durch den Tropftrichter in die Retorte gegeben; man wiederholt diese Operation so oft, bis das ganze Jod in die Retorte übergeführt ist. Alsdann wird möglichst vollständig abdestilliert. Das Destillat teilt sich in zwei Schichten, die untere enthält das Allyljodid und die obere ein Gemisch von Allylalkohol und Wasser. Das rohe Allyljodid wird mit verdünnter Natronlauge gewaschen und über Chlorcalcium getrocknet. Nochmals destilliert siedet es bei 101 bis 102°. Ausbeute 91 g.

Allylalkohol dient zur Herstellung von Allylbromid, aus dem gleichfalls Senföl gewonnen wird.

Allylsenföl.

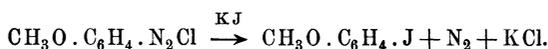
Allyljodid	16 g
Rhodanammonium	8 „
Alkohol (97proz.)	35 „

Man erhitzt eine halbe Stunde am Rückflußkühler, verdünnt mit 100 ccm Wasser, zieht mit 100 ccm Äther aus, wäscht die ätherische Lösung mit 40 ccm Wasser, trocknet über entwässertem Natriumsulfat, verjagt den Äther und destilliert den Rückstand ab; es geht fast alles zwischen 147 bis 152° über. Kp. 149°. Ausbeute 8 g.

Thiosinamin.

Allylsenföl	8 g
Ammoniak (20proz.)	30 ccm

Man schüttelt und erwärmt gelinde, bis sich eine homogene Lösung gebildet hat. Dann wird bei einer möglichst niedrigen Temperatur eingengt. Der Rückstand kristallisiert besonders leicht dann, wenn er geimpft worden ist. Man kristallisiert das gut getrocknete Produkt aus einer Mischung von Essigester und Benzol um. Schmelzpunkt 78°.

p - Jodanisol¹⁾.(Ersatz der NH₂-Gruppe durch Jod nach Sandmeyer.)

A	{	p-Anisidin	12 g
		Konzentrierte Salzsäure	90 „
		Eis	150 „
B	{	Natriumnitrit	8 „
		Wasser	50 „
C	{	Kaliumjodid	25 „
		Wasser	50 „

In einem Stutzen oder dickwandigen Steinzeuggefäß von etwa 500 ccm Inhalt mit Rührwerk wird die Mischung A mit Eisstückchen gekühlt, so daß die Temperatur 5° nicht überschreitet. Man rührt kräftig und gibt tropfenweise die Lösung B zu. Die Mischung färbt sich violett, darauf gelb bis hellbraun. Man unterbricht den Zusatz von Natriumnitrit, sobald ein Tropfen des Reaktionsgemisches Jodkaliumstärkepapier bläut.

Man gibt die Diazolösung in einen Literkolben und setzt die Lösung C mit einem Male zu. Es bildet sich ein Niederschlag. Man läßt drei Stunden stehen und erhitzt langsam auf dem Wasserbad, wobei sich unter Stickstoffentwicklung Öltropfen abscheiden. Man macht schwach alkalisch, kühlt, worauf die Öltropfen kristallinisch erstarren, saugt die Kristalle ab, trocknet an der Luft und kristallisiert aus Petroläther um. Schmelzpunkt 51 bis 52°. Ausbeute 20 g.

p-Jodanisol dient zur Herstellung von p-Jodoanisol (Isoform):



Diese Verbindung ist explosiv, daher soll ihre Herstellung hier nicht beschrieben werden.

¹⁾ Jannasch und Hinterskirch, Ber. **31**, 1710, 1898.

Zur Chemotherapie der Infektionskrankheiten.

So schwierig es auch ist, den Werdegang einer Wissenschaft bis in die ersten Anfänge zu verfolgen, kann doch gesagt werden, daß sich die Entwicklung der Chemotherapie zum großen Teil auf folgende Untersuchungen und Beobachtungen aufbaut:

1. Die Versuche von Ehrlich über die Verteilung von Farbstoffen im Organismus und über ihre Affinität zu bestimmten Zellen;
2. die Feststellung, daß die Erreger der Protozoenerkrankungen keine charakteristischen Antikörper im Organismus erzeugen, und daher keine Anwendung der serotherapeutischen Methoden erlauben; es ergab sich somit die Notwendigkeit, sich nach anderen Behandlungsmethoden umzusehen;
3. die von Laveran und Mesnil begründete, exakte Technik der Kultur von Trypanosomen durch Tierpassagen, auch bei kleinen Laboratoriumstieren;
4. Züchtung von verschiedenen Protozoen (Trypanosomen, Plasmodien, Spirillen) von einer konstanten Virulenz, wodurch auch die Feststellung der geringsten Heilwirkung eines Medikaments ermöglicht wurde;
5. die von Roux und Metchnikoff verwirklichte Übertragung der menschlichen Syphilis auf Affen.

Erst seit der Entdeckung des Salvarsans fanden die chemotherapeutischen Forschungen allgemeines Interesse, obwohl bereits früher einige wichtige Resultate sowohl bei der Behandlung der Trypanosen als auch der Syphilis durch die Arbeiten von Ehrlich, Nierenstein, Brown, Laveran, Mesnil, Nicolle, Broden, Thomas, Salmon usw., insbesondere mit gewissen Farbstoffen und mit Atoxyl gewonnen wurden. Dies erklärt sich einerseits dadurch, daß die Versuche, die Syphilis durch Atoxyl zu beeinflussen, verlassen werden mußten, andererseits durch das hauptsächlich auf die Krankheiten heißer Zonen gerichtete Interesse der Chemotherapie. Selbst angesichts der von Salmon, Neisser, Hallopeau erzielten Resultate verhielten sich die Syphilidologen zurückhaltend, und erst das Salvarsan hat die Aufmerksamkeit

der Forscher, der Mediziner und des Publikums in hohem Maße auf sich gelenkt.

In der Tat führten die von Ehrlich und Hata an Tieren unternommenen Versuche zu entscheidenden Resultaten. Auf Grund der aufschlußreichen Arbeit von Hata, in der die einzelnen Etappen dieser Entdeckung mit großer Klarheit dargelegt werden, konnte die Heilbarkeit der Syphilis in kurzer, wenigstens absehbarer Zeit als gesichert erscheinen.

Seit jener Zeit hat die Chemotherapie wichtige Fortschritte gemacht, die hier in kurzen Worten skizziert werden sollen.

Definition der Chemotherapie. Man kann die Chemotherapie als die Wissenschaft von der internen Antisepsis bezeichnen. Sie will also zum Unterschied von vielen Zweigen der Pharmakodynamik kausale, auf die Krankheitsursachen gerichtete, und nicht symptomatische Therapie treiben.

Der Erfolg dieser Therapie ist an die Möglichkeit der Feststellung der Infektion und die Erreichbarkeit der Parasiten im tierischen Organismus gebunden.

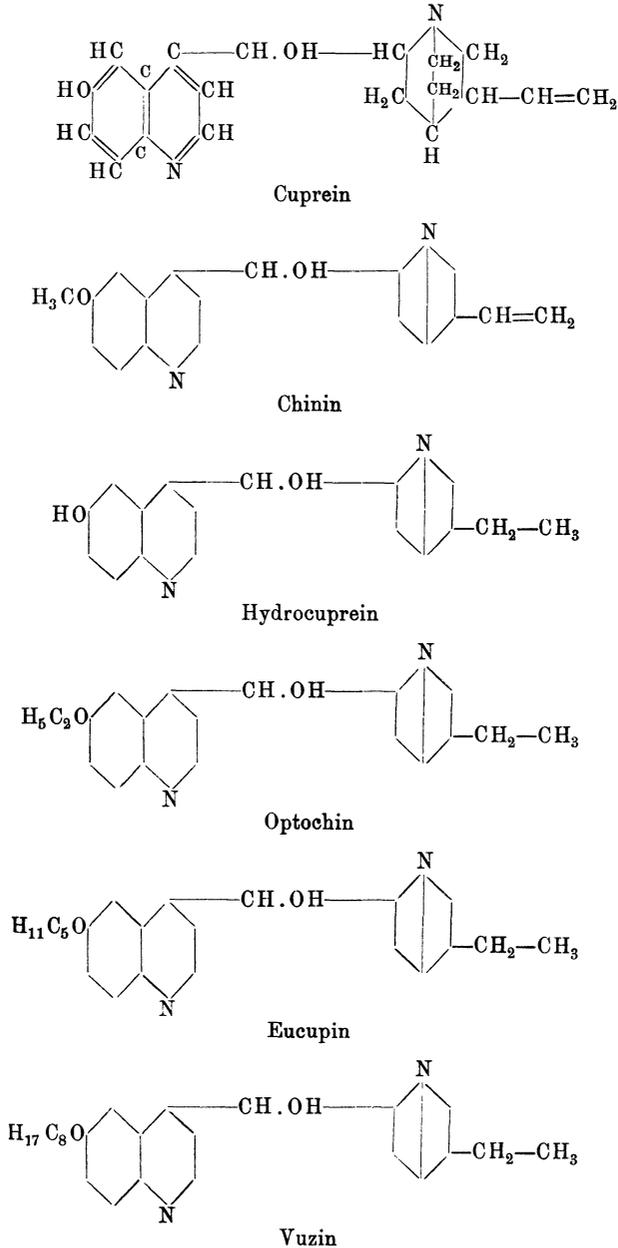
Widerstandsfähigkeit der Bakterien gegenüber chemischen Agenzien. Die pathogenen Mikroorganismen finden sich bekanntlich sowohl im Tier- als auch im Pflanzenreich. Diese Verschiedenheit der Abstammung äußert sich in der mehr oder weniger ausgesprochenen Empfindlichkeit gegenüber chemischen Agenzien. Während parasitäre Infektionen derart beeinflussbar sind, daß man auf ihr Verschwinden aus der mehr oder weniger schnell abnehmenden Beweglichkeit der Parasiten schließen kann, verhielten sich die Bakterieninfektionen bis in die jüngste Zeit allen Bemühungen der Chemotherapie gegenüber refraktär. Es schien, als ob sie nur durch Mikroorganismen selbst mit Erfolg angegriffen werden könnten. Seither sind zumindest an Laboratoriumstieren Erfolge zu verzeichnen, und es besteht die Hoffnung, daß man auch in dieser Richtung weitere Fortschritte erzielen wird. Neben den Namen der ersten Pioniere auf diesem Gebiet: Chamberland, Roux, Koch, Behring ist vor allem Morgenroth zu nennen, dessen Name mit dem Fortschritt der Chemotherapie der bakteriellen Erkrankungen eng verknüpft ist. Diese Forschungen wollen wir nunmehr besprechen.

Chemotherapie der bakteriellen Erkrankungen.

Derivate des Chinins. Bekanntlich ist Chinin der Methyläther des Cupreins, eines Körpers, der in der Natur nur spärlich vorkommt und daher als Ausgangsmaterial für die Darstellung des Chinins

nicht benutzt werden kann. Versucht man umgekehrt durch Entmethylierung des Chinins zu Cuprein zu gelangen, so entsteht an dessen Stelle sein Isomeres: Apochinin (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1.



Die Bildung von Isomeren kann vermieden werden, wenn man die Entmethylierung des Chinins mit naszierendem Wasserstoff unter Druck durchführt. Hierbei findet eine Anlagerung von Wasserstoff an die Äthylenbindung unter gleichzeitiger Entmethylierung statt, wobei Hydrocuprein entsteht. Dieser Körper enthält ebenso wie das Cuprein eine phenolische Hydroxylgruppe, deren Wasserstoff durch einen beliebigen Alkylrest ersetzt werden kann. Unter diesen Hydrocupreinderivaten findet man sehr interessante Körper, von denen das Äthylhydrocuprein oder Optochin wohl am bekanntesten ist.

Das Hauptverdienst an der Erforschung dieser Hydrocupreine hat Morgenroth, der zeigen konnte, daß das Methylhydrocuprein ebenso, wenn nicht besser, auf den Erreger der Malaria einwirkt als Chinin und daß sein höheres Homologe, das Optochin, die Eigenschaft besitzt, noch in sehr starken Verdünnungen (bis 1:1 000 000) Pneumokokken *in vitro* zu töten, vorausgesetzt, daß die Einwirkung genügend lange andauert. Die Einwirkung auf Pneumokokken ist für das Optochin spezifisch; sie besteht in diesem Maße weder bei seinen niederen noch bei den höheren Homologen. Geht man zu höheren Äthern des Hydrocupreins über, so begegnet man zwei spezifisch wirksamen Substanzen, dem Isoamylhydrocuprein oder Eucupin und dem Isooctylhydrocuprein oder Vuzin, von denen das erste Diphtheriebazillen in einer Verdünnung von 1:100 000 tötet, das andere auf Staphylokokken energisch einwirkt. Bei noch höheren Homologen erfolgt eine rapide Abnahme der Wirksamkeit auf alle von Morgenroth untersuchten Bakterienarten.

Tabelle 2 zeigt die wirksamsten Konzentrationen von Optochin, Eucupin und Vuzin bei der Einwirkung auf Diphtheriebakterien, ferner auf Pneumo-, Staphylo- und Streptokokken.

Wie man aus dem Vergleich der in der Tabelle enthaltenen Zahlen ersehen kann, variieren hier die Werte sehr stark, und zwar sowohl in bezug auf das Mittel als auch auf die angewandte Bakterienart.

Tabelle 2.

Bakterienart	Verdünnungen		
	Optochin	Eucupin	Vuzin
Diphtherie	1/100 000	1/200 000	1/750 000
Pneumokokken	1/400 000	1/20 000	geringe Wirkung
Staphylokokken	1/500	1/8000	1/1600
Streptokokken	1/1000	1/4000	1/80 000

Ferner erstreckten sich die Untersuchungen von Morgenroth auf die Homologen des Hydrocuprotoxins¹⁾. Er fand, daß das Äthylhydrocuprotoxin keine so ausgeprägte Wirkung auf Pneumokokken ausübt wie das Optochin, insbesondere in starken Verdünnungen und bei längerer Einwirkungsdauer. Im Gegensatz dazu wirkt diese Reihe stärker auf Staphylokokken und Streptokokken.

Bevor wir die Alkaloide der Cinchona verlassen, sei noch bemerkt, daß das Äthylhydrochinidin, trotz seiner nahen Verwandtschaft mit dem ihm isomeren Optochin, auf Pneumokokken nicht einwirkt.

Bei der bisher besprochenen Wirkung auf Pneumokokken handelte es sich um eine Wirkung *in vitro*. Dieser ausgesprochene antiseptische Effekt, verbunden mit einer starken Spezifität, brachte Morgenroth auf den Gedanken, das Optochin zur Behandlung der experimentellen Lungenentzündung bei kleinen Laboratoriumstieren zu verwenden. Dies gelang hier mit vollem Erfolg; leider blieb dieser aus, als man dazu übergang, diese Versuche an Menschen zu wiederholen. Für einen Gelehrten jedoch, für den die theoretischen Überlegungen über dem Experiment stehen, will es wenig besagen, wenn sich gewisse Wesen widerstandsfähiger als andere gegenüber einer bestimmten Therapie verhalten. Er weiß, daß das erste positive Resultat unbedingt andere nach sich ziehen muß. Zum ersten Male wurde hier — an den Ausführungen von Morgenroth kann nicht gezweifelt werden — eine allgemeine bakterielle Infektion durch Einführung einer wohldefinierten Substanz in den Blutkreislauf geheilt. Gerade darin beruht der bleibende Wert dieser Beobachtung.

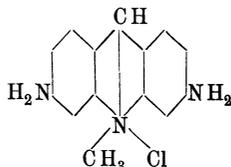
Derivate des Acridins. Ein anderer, ebenso interessanter Weg wie der oben geschilderte wurde von Ehrlich, Gonder, Benda bei Farbstoffen der Acridinreihe beschritten. Ursprünglich für die Bekämpfung der Trypanosen bestimmt (daher der Name Trypaflavin), erwiesen sie sich zum Teil noch stärker anti-

¹⁾ Unter bestimmten Bedingungen (so z. B. beim Erhitzen mit Glycerin oder beim längeren Kochen mit Essigsäure am Rückflußkühler) geht Chinin unter Aufspaltung des Chinuklidinkerns und Bildung einer Ketogruppe in das damit isomere Chinicin oder Chinotoxin über, welches übrigens auch in den Chinarinden vorkommt.

Das zu Unrecht so bezeichnete Chinotoxin ist kaum doppelt so giftig als das schwach giftige Chinin.

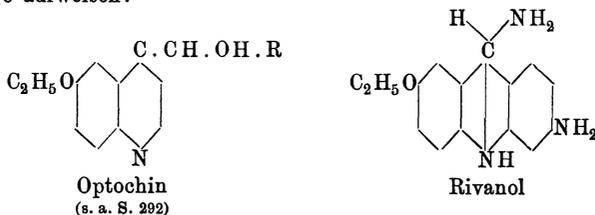
Hydrochinotoxin kann aus Hydrochinin, einem Nebenprodukt bei der Chininfabrikation, gewonnen werden. Hydrochinotoxin liefert bei Behandlung mit Salzsäure das Hydrocuprotoxin, aus dem, wie beim Hydrocuprein, Äther (z. B. Äthylhydrocuprotoxin) dargestellt werden können.

septisch wirksam als die Homologen des Hydrocupreins. Trypflavin ist 3,6-Diamino-N-methylacridiniumchlorid, das durch Browning erforscht und während des Krieges, besonders in England (Acriflavin, Flavin usw.), viel zur Wundbehandlung benutzt wurde.



Kürzlich wurde man in Deutschland infolge der Untersuchungen von Morgenroth auf ein anderes Derivat des Acridins, das salzsaure 2-Äthoxy-6,9-diaminoacridin oder Rivanol aufmerksam, das als inneres und äußeres Antiseptikum empfohlen wurde. Morgenroth gelang es, Streptokokkeninfektionen der Ratten durch subkutane Injektionen des Rivanols zu heilen. Die Entdeckung des Rivanols wäre ebenso wie die des Eucupins von Bedeutung, wenn es dadurch einwandfrei gelungen wäre, nicht nur eine Lokalwirkung, die man mit irgend einem Antiseptikum erhalten kann, sondern auch eine wirkliche Sterilisierung auf dem Blutwege hervorzubringen. Leider konnte Morgenroth die Ratten nur dann heilen, wenn er fast unmittelbar nach der Infektion eingriff und die Einspritzungen in der Nähe der infizierten Zone erfolgten, was die Möglichkeit einer Lokalwirkung nicht ausschließt. Der durch die Morgenrothschen Arbeiten erzielte Fortschritt läßt sich indessen trotz dieser Einschränkung nicht leugnen, und seine Resultate sind den bisher erhaltenen weit überlegen¹⁾. Welche Zukunft auch den Derivaten des Chinins und des Acridins beschieden sein mag, so können die oben skizzierten Forschungen als Musterbeispiel für die Arbeiten der rationellen

¹⁾ Man beachte, daß Optochin und Rivanol eine Ähnlichkeit im Bau der Ringe aufweisen:



Man kann, wenn man will, das Rivanol als den ersten Schritt auf dem Wege zur Synthese von Chininkörpern mit einem Acridinkern betrachten, was auch in dem stark antiseptischen Charakter der Verbindung zum Ausdruck kommt.

experimentellen Chemotherapie gelten, soweit es sich um das Studium der Wirkung auf isolierte Parasiten und auf Parasiten *in vivo*, dann um den Vergleich zwischen Isomeren oder Homologen derselben Reihe, ferner um Feststellung der spezifischen therapeutischen Eigenschaften usw. handelt.

Es ist vor allem die Frage der Spezifität, die wir klären müssen. Gewöhnlich wirken alle die allgemeinen Antiseptika, an die wir uns gewöhnt haben, wie Phenol, Sublimat, Eau de Javelle usw., in ähnlicher Weise auf alle Mikroorganismen und weiterhin auch auf die Körperzellen, wobei natürlich die Bakteriensporen am widerstandsfähigsten sind. Die Derivate des Hydrochinins und des Acridins besitzen hingegen auf bestimmte Bakterien eine elektive Wirkung, und diese noch in außerordentlich starker Verdünnung. Eine andere Eigenschaft der neuen Antiseptika, welche große Hoffnungen berechtigt erscheinen läßt, besteht darin, daß ihr desinfizierendes Vermögen durch Vermischung mit dem Serum nicht beeinträchtigt, sondern eher verstärkt wird. Es ist also nicht zu befürchten, daß durch vorzeitige Niederschläge Blockierungen auftreten, welche sonst fast alle Antiseptika mit dem Eintritt in den Organismus erleiden.

Aus allen diesen wichtigen Gründen empfiehlt es sich, den von Morgenroth eingeschlagenen Weg weiter zu verfolgen.

Gewisse, von Ehrlich und vor allem von Bechhold untersuchte Substanzen, die zur Gruppe der Halogenderivate der Phenole gehören, zeigen gleichfalls eine spezifische, stark antiseptische Wirkung. Das Tetrabromkresol z. B. ist 250 mal wirksamer und halb so giftig als Phenol. Tribromnaphthol wirkt auf den Staphylokokkus in einer Verdünnung von 1:250 000. Diese Körper reagieren nicht *in vivo*; außerdem sind sie unlöslich.

Wir erwähnen diese Beispiele, weil für alle Arbeiten, die die Chemotherapie berühren, alle diese stark antiseptischen und wenig giftigen Substanzen von großem Interesse sind. Es ist wohl möglich, daß geringe Veränderungen in der chemischen Konstitution dieser Halogenderivate ihnen eine fast absolute Indifferenz gegen den infizierten Organismus verleihen könnten, ohne ihnen das parasitotrope Vermögen zu nehmen.

Tuberkulose und Lepra. Wir möchten nicht das Gebiet der bakteriellen Infektionen verlassen, ohne einige Worte über die Tuberkulose zu sagen. Die Tuberkulose gehört in Wirklichkeit zusammen mit dem Krebs zu den furchtbarsten und am meisten gefürchteten Krankheiten; man sollte in den chemotherapeutischen Laboratorien der ganzen Welt an ihrer Bekämpfung arbeiten. Wir

sind heute kaum weiter fortgeschritten als zur Zeit der Veröffentlichungen von Robert Koch. So z. B. gibt es keine genaue Indikation, welche eine Orientierung in der einen oder anderen Richtung ermöglichte. Vielleicht wäre es das Gebiet der höheren ungesättigten Fettsäuren, das in diesem Zusammenhang zu erforschen wäre.

In der letzten Zeit gelang es indessen Möllgaard, mit einem komplexen Gold-Natriumthiosulfat (Sanocrysin) einige günstige Resultate zu erzielen. Am Menschen scheint Sanocrysin nicht die erwarteten Erfolge zeitig zu haben. Erfahrungen mit anderen Goldverbindungen (Krysolgan) lassen das Interesse, das man diesen Untersuchungen entgegenbringt, berechtigt erscheinen.

Die Lepra, die soviel Ähnlichkeit mit der Tuberkulose zeigt, scheint in der Tat durch das Chaulmoograöl günstig beeinflusst zu werden. Die chemische Konstitution der Chaulmoogra- und der Hydnocarpussäure, die durch Verseifung aus diesem Öl gewonnen werden, steht noch nicht mit Sicherheit fest. Man weiß nur, daß sie einen zyklischen Kern mit fünf Kohlenstoffatomen enthalten und die Ebene des polarisierten Lichtes drehen, mithin von den Fettsäuren sehr verschieden sind. Sie werden hauptsächlich in Form ihrer Äthylester [Antileprol]¹⁾, außerdem auch als Natriumsalze benutzt. Die Verbindungen sind von Leonard Rogers zur Behandlung der Lepra und der Tuberkulose empfohlen worden, indessen läßt sich trotz der zahlreichen damit, sowie mit den Säuren des Lebertrans in dieser Richtung unternommenen Versuche noch kein abschließendes Urteil darüber fällen.

Chemotherapie der Protozoen.

Trypanosen. Wir kommen jetzt zu den Arbeiten über Trypanosen, welche zum großen Teil zur Entwicklung der Chemotherapie beigetragen haben, und zwar aus folgenden Gründen:

Die kleinen Laboratoriumstiere lassen sich leicht mit Trypanosomen infizieren. Die Trypanosomen sind groß und beweglich; man unterscheidet sie mit Leichtigkeit von den roten Blutkörperchen, mit denen sie bei ihren schnellen Bewegungen zusammenstoßen. Gewisse Trypanosen entwickeln sich auffallend regelmäßig; so z. B. tötet die Nagana eine Maus in drei Tagen, dabei vermehren sich die Trypanosomen derart schnell, daß man sie bald nicht mehr zählen kann. Die Wirkung eines Medikaments kann bei diesen Erkrankungen rasch ermittelt und abgeschätzt werden, sei es durch eine entsprechende Abnahme der Parasiten

¹⁾ Farbwerke vorm. Friedr. Bayer.

oder durch die Lebensdauer des Tieres bzw. seine völlige Genesung. Ferner ist die Konstanz der therapeutischen Wirkung eine so weitgehende, daß man sich der Trypanosomen als eines Hilfsmittels bedienen kann, um gewisse Präparate (Salvarsan, Bayer 205) auf ihre Reinheit zu prüfen.

Die Entdeckung der Trypanosomen ist verhältnismäßig jüngeren Datums. Sie fällt vermutlich in das Jahr 1841, in welchem ein Berner, Valentin, im Blut der Bachforelle diese Parasiten gefunden haben soll. Die ersten pathogenen Trypanosomen wurden jedoch erst im Jahre 1881 von Evans beschrieben, der sie aus den von der Surra befallenen Tieren isolierte.

Seit dieser Zeit hat sich die Zahl der entdeckten Protozoenarten beträchtlich erhöht; hauptsächlich kommen sie in den Äquatorialgegenden vor, wo sie unter Menschen und Tieren enorme Verwüstungen anrichten.

Zu den wichtigsten Trypanosen gehören:

Die Surra, welche besonders in Indien verbreitet ist. Ihr Krankheitserreger, der, wie bereits erwähnt, von Evans entdeckt wurde, ist das Trypanosoma Evansi.

Die Nagana tritt bei fast allen Tieren auf; ihr Erreger ist das Trypanosoma Brucei.

Die Debab kommt hauptsächlich bei Kamelen vor.

Die Mal de Caderas ist eine der seltenen Trypanosen Amerikas.

Die Dourine, die durch Trypanosoma equiperdum entsteht, ist eine spezielle Pferdeerkrankung, die infolge ihrer Übertragungsart als Beschälseuche bezeichnet wird. Es ist die einzige Trypanosomenerkrankung, der man noch vor kurzem, wenn auch selten, in Europa begegnen konnte.

Es sei noch das Trypanosoma congolense erwähnt, das unter den Rinderherden des belgischen Kongo große Verwüstungen anrichtet. Dieser Erreger ist dadurch besonders interessant, daß die durch ihn verursachten Erkrankungen zu den wenigen gehören, die durch eine einzige Einspritzung des neuen trypanociden Mittels „Bayer 205“ geheilt werden können.

Alle diese Parasiten leben nur auf Tieren. Übertragungen auf den Menschen finden nur selten statt. Man kennt nur zwei menschliche Trypanosomenerkrankungen: die Chagaskrankheit, welche den Namen ihres Entdeckers trägt, und die Schlafkrankheit mit ihren beiden Abarten, die durch zwei nahe verwandte Trypanosomen: Trypanosoma gambiense und rhodesiense verursacht werden.

Die Schlafkrankheit, deren Erreger durch Castellani entdeckt wurde, ist in den Äquatorialgegenden Afrikas (im gesamten Kongogebiet) ziemlich verbreitet. Am stärksten tritt sie in der Nähe der beiden Ufer des Kongoflusses auf; mehr oder weniger ausgedehnte Herde befinden sich auch in anderen Gegenden Afrikas, am Senegal, in Togo, Angola, Uganda, Rhodesia usw. Wie bei den meisten Trypanosomenerkrankungen ist auch die Ausbreitung der Schlafkrankheit an das Auftreten gewisser Fliegen, insbesondere der Tse-Tse-Fliege, gebunden.

Die Gefahren der Schlafkrankheit sind bekannt. Ohne die zur Bekämpfung dieser Krankheit ergriffenen energischen Maßregeln wäre wohl die schwarze Bevölkerung der oben genannten Gebiete dezimiert worden.

Zum besseren Verständnis der Wirkungsweise von Medikamenten empfiehlt es sich, einige Angaben über das Bild dieser Erkrankung zu machen. Die Inkubationsperiode schwankt zwischen 10 Tagen und mehreren Jahren. Die ersten Symptome erscheinen manchmal erst 5 oder 6 Jahre nach Verlassen der endemischen Zone. Es ist also in den meisten Fällen sehr schwierig, den Beginn einer Trypanose festzustellen.

Man kann zwei Perioden unterscheiden: Während der ersten befinden sich die Trypanosomen in den Lymphdrüsen und im Blut. Das markanteste Symptom ist hierbei die Polyadenitis. In der zweiten Periode beobachtet man allgemeine Erscheinungen: Zittern, Lähmungen, Gedächtnisstörungen, Lethargie; in diesem Stadium begegnet man den Trypanosomen hauptsächlich im Liquor.

Behandelt man die Krankheit vor dem Auftreten der cerebrospinalen Symptome und spritzt ausreichende Dosen von spezifisch wirkenden Heilmitteln, wie Atoxyl (mit oder ohne Brechweinstein), so ist sie heilbar. Ebenso verhält es sich bekanntlich mit der Syphilis.

In der zweiten Periode gestaltet sich die Behandlung ungleich schwieriger und gefahrvoller.

Die Heilmittel der Trypanosomenerkrankungen gehören vier verschiedenen Kategorien an: der der Farbstoffe, des Arsens, des „Bayer 205“ und des Antimons. In diesem Zusammenhang sei nochmals darauf hingewiesen, daß die ersten chemotherapeutischen Versuche an trypanosomenkranken Tieren von Lingard bei der Surra gemacht worden sind. Sie sind von Bruce wieder aufgenommen worden, der die von der Nagana betroffenen Pferde mit Arseniten behandelte. Von einem systematischen Studium in

dieser Richtung kann jedoch erst seit den Forschungen von Laveran und Mesnil über die Wirkung der arsenigen Säure auf Trypanosomenmäuse die Rede sein. Die durch diese Gelehrten erzielten Ergebnisse erscheinen, wenn man sie heute betrachtet, von keiner allzu großen Tragweite. Die Dosis curans fiel beinahe mit der toxischen Dosis zusammen und man mußte, wollte man die Vergiftung des Tieres vermeiden, die Injektionen mit geringeren Mengen von Arseniten wiederholen. Eigentlich gelang es niemals, die Mäuse vollständig zu heilen; man konnte nur ihre Lebensdauer verlängern, was eine direkte Einwirkung auf die Parasiten im Blut der infizierten Tiere fraglich erscheinen ließ.

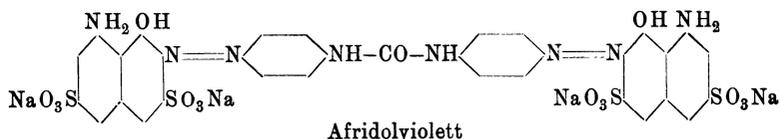
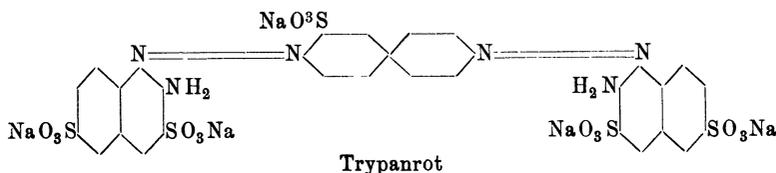
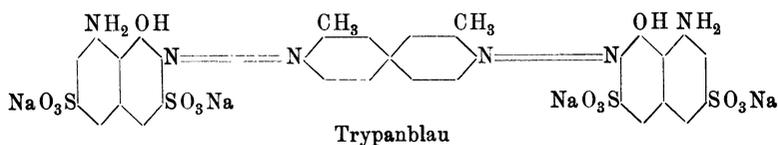
Jedoch der Weg war beschritten. Es handelte sich nunmehr darum, diejenigen Heilmittel zu finden, welche durch eine einzige Injektion die Heilung herbeiführen konnten und somit das zu verwirklichen, was Ehrlich „*Therapia magna sterilisans*“ genannt hat und was als die einzige praktische Möglichkeit in der Bekämpfung der Tropenkrankheiten angesehen werden muß.

Farbstoffe. Ein anderes denkwürdiges Datum in der Geschichte der Chemotherapie ist das Jahr 1904, in welchem Ehrlich und Shiga ihre Untersuchungen über das Trypanrot veröffentlichten. Dieses Heilmittel, welches zur Gruppe der Farbstoffe der Benzidinreihe gehört, heilte nach einer einzigen Injektion von 0,005 g in vielen Fällen Mäuse, die mit *Mal de Caderas* infiziert waren [Gewicht etwa 20 g]¹⁾. Anschließend an diese Untersuchungen veröffentlichten Nicolle und Mesnil eine interessante Arbeit über Farbstoffe des Benzidins ($\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$), in der sie eine Anzahl wichtiger Zusammenhänge zwischen der chemischen Konstitution der Heilmittel und ihrer therapeutischen Wirkung mitteilten. Diese Farbstoffe, deren Mehrzahl aus dem Laboratorium der Farbwerke vorm. Friedr. Bayer herstammte, sind Kupplungsprodukte des Benzidins mit den Aminonaphtholsulfosäuren. Einer von diesen, das Trypanblau, ist eine der wenigen Substanzen, die auf die Piroplasmosen einwirkt und die noch heute benutzt wird; leider färbt sie das Fleisch des Tieres blau. Des weiteren führten die Forschungen von Nicolle und Mesnil zur Entdeckung der therapeutischen Eigen-

¹⁾ Auch andere Farbstoffe sind mit mehr oder weniger Erfolg versucht worden; so die Derivate des Triphenylmethans, der Oxazine, das Trypaflavin. Die Mehrzahl von ihnen scheint zwar nicht direkt auf die Parasiten einzuwirken, jedoch ein für ihre Existenz oder für einige ihrer wichtigen Lebensfunktionen ungeeignetes Milieu zu schaffen.

schaften gewisser Derivate eines substituierten Harnstoffs, des Diaminodiphenylharnstoffs, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$. Man sieht hier sofort die Ähnlichkeit mit Benzidin; beide Substanzen verfügen über zwei freie Aminogruppen, die sich mit Aminonaphtholsulfosäuren kuppeln lassen. Eines dieser Kondensationsprodukte ist von Nicolle und Mesnil als Afridolviolett bezeichnet worden. Dieses Heilmittel, das auf die Nagana kaum einwirkt, ist von ziemlicher Wirkung auf das Trypanosoma gambiense und auf die Piroplasmen.

Afridolviolett ist, wie wir noch sehen werden (vgl. die nachstehende Formel), dem Bayer 205 sehr ähnlich, das aus diesem Grunde hier ausführlicher besprochen werden soll.



Bayer 205 oder Germanin. Alle die beschriebenen Ergebnisse wurden bereits vor dem Kriege, der für diese Forschungen eine Unterbrechung bedeutete, erzielt. Erst im Jahre 1920 wurden die ersten Vertreter einer neuen Gruppe von trypanociden Substanzen bekannt. Es handelt sich um substituierte Harnstoffe, an die sich Bayer 205 anschließt¹⁾. Dieser Körper hat ein großes und durchaus berechtigtes Interesse erregt, da er ein bedeutendes trypanocides Vermögen, zumindest auf die kleinen Laboratoriumstiere, besitzt. Es genügen tatsächlich häufig $\frac{1}{32}$ mg (0,000 031 g), um eine mit Trypanosoma Brucei infizierte Maus von 20 g Gewicht zu heilen, trotzdem nicht einmal bei 10 mg

¹⁾ Ein speziell für Veterinärzwecke bestimmtes Präparat „Bayer 205“ heißt Naganol.

eine nennenswerte Giftwirkung auftritt. Der chemotherapeutische Index C:T beträgt also in den günstigsten Fällen mehr als 300, was bei den bisher benutzten Heilmitteln noch nie beobachtet wurde.

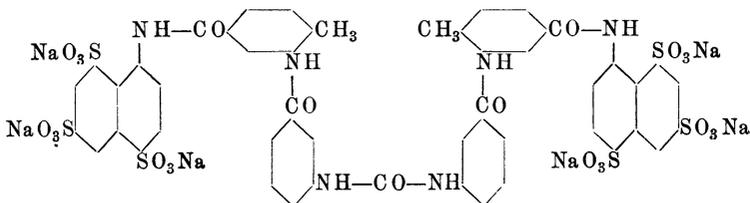
Man hat jetzt damit in Afrika Versuche im großen an Menschen wie auch an Tieren unternommen, ein endgültiges Urteil jedoch läßt sich darüber zurzeit noch nicht abgeben. Es lassen sich indessen aus den bisher über das „Bayer 205“ bekannt gewordenen Tatsachen einige sehr interessante Schlüsse ziehen: In erster Linie scheint dieses Mittel nur bei einer beschränkten Anzahl von Trypanosen wirksam zu sein; es handelt sich hier um eine Spezifität, die an diejenige der Antitoxine erinnert. Um z. B. ein mit Nagana infiziertes Rind zu heilen, müssen beträchtliche, fast giftige Dosen gespritzt werden, zur völligen Sterilisierung eines mit *Tr. congolense* infizierten Rindes genügt indessen schon eine einzige Einspritzung von wenigen Gramm dieses Mittels.

Ein anderes, außerordentlich wichtiges Kennzeichen ist die Dauer der Wirkung. Man hat in dieser Hinsicht im Laboratorium merkwürdige Tatsachen beobachtet. Mäuse, welche $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{10}$ mg erhalten haben, bleiben länger als einen Monat refraktär gegen eine Infektion von *Tr. Brucei*. Von besonderem Interesse ist, daß das Serum und sogar die Organextrakte der behandelten Tiere ein trypanocides Vermögen besitzen, wenn sie frisch infizierten Mäusen eingespritzt werden.

Es besteht danach die Hoffnung, daß man Menschen und Tiere während einer ziemlich langen Zeit schützen kann, so daß sie ungefährdet die durch die Tse-Tse-Flye bedrohten Zonen passieren können. Schon diese Tatsache allein genügt, um das große Interesse für „Bayer 205“ zu rechtfertigen.

„Bayer 205“ ist wenig giftig, wenigstens tritt die Giftwirkung nicht sogleich auf. Im Gegensatz dazu besitzt es einen Nachteil, den man ohne Zweifel in Zukunft vermeiden können: es verursacht beim Menschen langandauernde Nephritiden, welche manchmal lange nach der Behandlung auftreten können.

„Bayer 205“ gehört zur Gruppe der substituierten Harnstoffe und besitzt sehr wahrscheinlich folgende Formel:



Es steht auf alle Fälle fest, daß es Fourneau und seinen Mitarbeitern (s. S. 97) gelungen ist, einen Körper, den er mit der Nummer 309 beziffert, von der oben angegebenen Formel und mit genau den gleichen Eigenschaften wie bei Germanin darzustellen, und es kann angenommen werden, daß er mit „Bayer 205“, wenn nicht identisch, so doch zumindest nahe verwandt ist. Es ist zunächst zu beachten, daß in dem Molekül weder Arsen noch Antimon, Quecksilber oder Wismut enthalten sind; die Substanz ist also von den bisher benutzten Heilmitteln gänzlich verschieden. Weiter ist ihre Analogie mit dem Afridolviolet von Mesnil und Nicolle zu beachten. Endlich ist die Größe des Moleküls auffallend.

Es handelt sich in der Tat um eine Substanz von sehr hohem Molekulargewicht (1448), das höher ist als bei anderen, noch so kompliziert zusammengesetzten Heilmitteln. In gewisser Hinsicht nähert sich „Bayer 205“ den Albuminen; in der Tat setzt es sich aus Aminosäuren zusammen. Wie man aus der Formel auf den ersten Blick ersehen kann, sind in dem Molekül zwei Naphthylaminsulfosäuren, zwei Aminobenzoesäuren und zwei Methylaminobenzoesäuren enthalten.

Bedenkt man, daß die Naphthylamin-4, 6, 8-Trisulfosäure durch eine andere Naphthylsulfosäure (wovon mehr als 100 existieren) ersetzt werden kann, daß ferner die Metaaminobenzoesäure durch die Ortho- und Paraverbindung substituierbar ist und daß man Seitenketten in diese Säuren einführen, und die Reihenfolge ihrer Verkettung im Molekül verändern kann, so wird man sich der bedeutenden Anzahl der Derivate bewußt, welche erhalten werden können. Nun werden die geringsten Veränderungen chemischer Art von plötzlichem Fallen und nicht minder plötzlichem Steigen des chemotherapeutischen Index begleitet. Es seien hierfür nur drei Beispiele genannt: der Übergang der Methylreste von der Methylbenzoesäure zu dem ersten an —CO— gebundenen Benzolkern hat das Verschwinden der ganzen chemotherapeutischen Wirkung zur Folge, der Index fällt auf 0; durch das Entfernen zweier Methylgruppen steigt der Index auf 12, schließlich verschwindet völlig jede therapeutische Wirkung durch Ersatz der Metaaminobenzoesäure durch die Paraverbindung¹⁾.

Von Fourneau und Mitarbeitern sind viele Präparate dargestellt worden, ehe sie eine wirklich wirksame Substanz fanden,

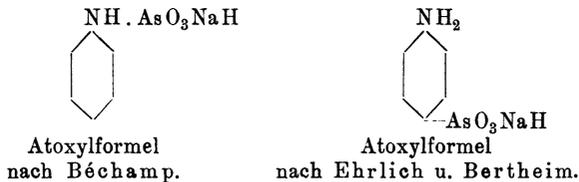
¹⁾ Vgl. auch Anhang, Anmerkung zu S. 97.

Anm. d. Übers.

und sicherlich wird die Anzahl der in den Laboratorien von Bayer, in denen über diese Fragen schon seit langem gearbeitet wird, dargestellten Körper 2000 überschritten haben. Welch eine Ausdauer ist erforderlich, um solch schwierige Untersuchungen durchzuführen!

Arsen. Die meisten chemotherapeutischen Versuche sind auf dem Gebiete des Arsens gemacht worden. Nach vergeblichen Versuchen mit Methylarsin- und mit Kakodylverbindungen wurden die Eigenschaften des Atoxyls von dem Engländer Thomas beschrieben. Dieses Heilmittel wurde lange vorher von Béchamp entdeckt, der ihm fälschlicherweise die Formel eines Amids der arsenigen Säure und des Anilins zugeschrieben hatte; von Landsberger wurde das Atoxyl als ein wenig giftiges und sehr wirksames, tonisches Arsenpräparat empfohlen. Im Anschluß an die Arbeiten von Thomas versuchte Koppke mit Erfolg, das Atoxyl bei der Behandlung der Schlafkrankheit zu verwenden. Dann unternahm Koch seine berühmte Forschungsreise nach Afrika, wo er Tausende von Kranken behandelte und somit ein Beispiel des Organisationstalents der Deutschen gab ¹⁾.

In der Zwischenzeit studierten Nicolle und Mesnil, ohne Kenntnis von den Thomasschen Arbeiten zu haben, das Atoxyl, wobei sie zugleich mit Aubert seinen unzweifelhaften Wert bei Infektionen mit *Trypanosoma gambiense* erkannten.



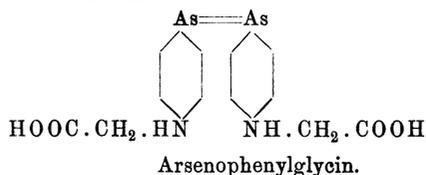
Die von Béchamp angegebene Zusammensetzung des Atoxyls war nicht geeignet, um zum systematischen Studium der Derivate dieser Reihe anzuregen. Dies änderte sich von dem Tage ab, als Ehrlich und Bertheim die wirkliche Lage der einzelnen Gruppen feststellten und zeigen konnten, daß Atoxyl das Natriumsalz der p-Aminophenylarsinsäure, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{AsO}_3 \text{NaH}$, ist. Schon beim Betrachten dieser Formel sieht der Chemiker sofort, daß die Einführung neuer und Platzwechsel innerhalb der bestehenden Gruppen zu verschiedenen neuen Verbindungen führen kann; kurzum, es eröffnete sich ein weites Gebiet für Ehrlich, seine Schüler und für die chemische Industrie. Nach und nach wurde

¹⁾ Auch die im Jahre 1900 ins Leben gerufene französische Organisation zur Bekämpfung der Schlafkrankheit (Martin Leboeuf und Roubaud) leistet jetzt Beachtenswertes.

eine Anzahl von Atoxylderivaten herausgebracht, so das Acetylatoxyl oder Arsacetin, ferner Arsenophenylglycin, das erste Präparat aus der Gruppe der Arsenverbindungen, zu denen auch Salvarsan und Neosalvarsan gehören.

Arsacetin fand keine Verwendung; wengleich es auch bei Mäusen besser wirkt als Atoxyl, d. h. ein günstigeres Verhältnis von C:T aufweist, so besitzt es diesem gegenüber keine Vorteile beim Menschen und bei großen Tieren, im Gegenteil, es ruft nervöse Störungen hervor.

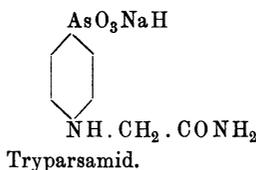
Auf Arsenophenylglycin wurden anfänglich große Hoffnungen gesetzt; tatsächlich besitzt es bei kleinen Tieren eine ausgesprochene Wirkung, d. h. durch eine einzige Injektion wird eine vollkommene Sterilisierung erreicht. Leider besitzt aber das Arsenophenylglycin auch Nachteile: zunächst ist seine Herstellung schwierig und das Präparat von großer Unbeständigkeit. Wenn es auch beim Menschen sterilisierende Eigenschaften zeigt, so müssen dennoch bei großen Tieren fast toxische Dosen injiziert werden, um eine Wirkung zu erzielen. Aber auch aus dem Grunde ist es zur menschlichen Behandlung nicht geeignet, da es bei einer wiederholten Injektion den Organismus sehr rasch sensibilisiert. Es ist infolgedessen schwierig, wenn nicht unmöglich, eine Heildosis mit Sicherheit im voraus zu bestimmen, ohne sich vorher über die Empfindlichkeit des Kranken orientiert zu haben. Wie wir weiter sehen werden, besteht der große Vorteil des Atoxyls gerade darin, daß es vom Organismus lange Zeit ertragen werden kann.



Wir wollen uns nicht länger bei dieser ersten Periode der Geschichte der Arsenverbindungen aufhalten, da sie einerseits weit hinter uns liegt und andererseits nur der erste der untersuchten Körper im Gebrauch geblieben ist, und gehen nunmehr zu den neueren Forschungen über.

Nach Ehrlichs Tode trat ein Stillstand ein, der durch den Krieg noch verlängert wurde. Dann wurden die Untersuchungen über die Trypanosomen in derselben Richtung und fast zu gleicher Zeit im Rockefeller Institut und im Pasteurschen Institut aufgenommen.

Tryparsamid (Versuche mit fünfwertigem Arsen). Jacobs und Heidelberger aus dem Rockefeller Institut gingen in erster Linie vom Atoxyl aus, von dem sie viele Derivate herstellten, unter denen das Natriumsalz der N-Phenylglycinamid-p-arsinsäure oder Tryparsamid von Brown und Miss Pearce, die es an Tieren ausprobiert haben — aus nicht ersichtlichen Gründen —, zurückgehalten wurde¹⁾.



Das Tryparsamid ist bei kleinen Laboratoriumstieren nicht besonders wirksam; es scheint jedoch beim Menschen in solchen Fällen zu wirken, wo andere Mittel versagen, insbesondere im zweiten Stadium der Schlafkrankheit. So ist das Tryparsamid ohne Zweifel dazu berufen, eine wichtige Rolle bei der Behandlung dieser Trypanose zu spielen.

Auffallend ist, worauf wir schon hingewiesen haben, daß die Arsenverbindungen zugunsten der Derivate des fünfwertigen Arsens verlassen wurden. Wie so oft auf biologischem Gebiet, so wurde auch hier von verschiedenen Seiten gleichzeitig derselbe Weg beschritten und dasselbe Ziel angestrebt.

Gestützt auf seine theoretischen Überlegungen über das Reduktionsvermögen des lebenden Gewebes — Ideen, die auf seine Untersuchungen über Farbstoffe zurückgehen —, nahm Ehrlich an, daß die Arsenverbindungen zur Entfaltung ihrer Wirkung reduziert werden müssen. Die erste Reduktionsstufe ist das Arsinoxyd, die zweite sind die Arsenverbindungen. Die Arsinoxyde sind außerordentlich wirksam *in vitro* auf Trypanosomen, und man glaubt, daß Arsenverbindungen gerade in dieser Form aktiv sind; sie lassen sich jedoch nicht spritzen.

Im Gegensatz dazu sind die Arsenverbindungen wenig giftig und werden sehr gut in Form von intravenösen Injektionen vertragen; *in vitro* sind sie jedoch wenig wirksam.

Wie schon erwähnt, müssen die Arsinsäuren reduziert und die Arsenverbindungen oxydiert werden, um zu Arsinoxyden zu gelangen. Da man sich über die Art der chemischen Operationen,

¹⁾ Über die chemotherapeutischen Versuche des Rockefeller Instituts mit den zahlreichen, dort hergestellten Präparaten ist bisher so gut wie nichts erschienen.

wie sie sich im Organismus abspielen, nicht im klaren ist, so ist nicht ersichtlich, aus welchem Grunde die Arsenverbindungen den Arsinsäuren vorzuziehen wären. Wir glauben vielmehr, daß es vor allem auf die Lokalisierung des Heilmittels und seine Ausscheidung aus dem Organismus ankommt¹⁾.

Während seiner Forschungen über die Arsenderivate konnte Ehrlich feststellen, daß die meisten polyvalenten Arsenverbindungen eine sehr starke Wirkung auf das Nervensystem der im Laboratorium benutzten Tiere ausüben. Das Arsacetin und die Acetyl-m-aminophenylarsinsäure verursachen selbst in Dosen, die weit von den toxischen entfernt sind, bei Mäusen choreatische Störungen, die als Drehbewegungen in Erscheinung treten: die Mäuse drehen sich mit außerordentlicher Geschwindigkeit um sich selbst und unterbrechen ihre Bewegungen nur, um Nahrung zu sich zu nehmen. In diesem Zustand können sie Wochen, selbst Monate leben.

Es käme noch hinzu, daß die von Ehrlich an Tieren untersuchten Arsenverbindungen sicherlich wirksamer waren als die zu jener Zeit bekannten Arsinsäuren. Eine von ihnen, das Arsenophenylglycin, welche die mit Nagana infizierten Mäuse in einer weit unterhalb der toxischen liegenden Dosis vollkommen sterilisierte, gab Ehrlich Anlaß zu Hoffnungen, die durch die Versuche im großen an Menschen und Tieren leider nicht erfüllt wurden.

Der von Ehrlich unternommene Vergleich der drei- und fünfwertigen Arsenderivate ist jedoch an zu wenig Beispielen geprüft, als daß die Arsinsäuren, die im Gebrauch so bequem sind, endgültig ausgeschaltet werden dürften. Aus diesem Grunde wurde von E. Fourneau und seinen Mitarbeitern eine möglichst vollständige Untersuchung dieser Säuren vorgenommen. Es wurden an hundert dieser Substanzen, von denen mehrere noch unbekannt waren, hergestellt und untersucht, wobei festgestellt werden konnte, daß nicht nur viele von ihnen ohne alle nervöse Störungen wirkten, sondern daß beim Injizieren dieser Mittel den mit Nagana angesteckten Mäusen ein ebenso hoher therapeutischer Koeffizient erreicht wurde wie bei vielen Arsenverbindungen²⁾.

¹⁾ Levaditi und Yamamouchi haben eine Hypothese aufgestellt, nach der die Leber mit Atoxyl und anderen Arsenverbindungen einen aktiven Komplex eingeht. Diese Hypothese läßt sich auch auf Wismutverbindungen anwenden.

²⁾ Eine neue Arsenverbindung (Albert 102) war der Gegenstand einer kürzlich veröffentlichten, sehr interessanten Mitteilung. Die Zusammensetzung des Mittels war nicht angegeben. Anscheinend handelt es sich um eine Verbindung eines arsenhaltigen Ketons mit einem Hydrazin. Es wurde

Außerdem konnten von ihnen sehr interessante Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution der Körper und ihrer therapeutischen Wirkung aufgestellt werden. Es würde zu weit führen, darüber nähere Angaben zu machen. Wir müssen uns hier mit dem Hinweis auf die nachstehende Tabelle begnügen, aus der diese Beziehungen mit großer Deutlichkeit zu erkennen sind und die wenigstens die wesentlichsten Ergebnisse in Form eines Schemas wiedergibt.

Die in der Mitte der Ringe angebrachten Zahlen zeigen das Verhältnis von C:T an. So z. B. besagt die Zahl 1, daß zur Heilung einer mit Nagana infizierten Maus eine Menge des Heilmittels gespritzt werden muß, welche der höchstzulässigen Dosis entspricht, die Zahl 8, daß die Heildosis achtmal geringer ist als die höchstzulässige Dosis usw.

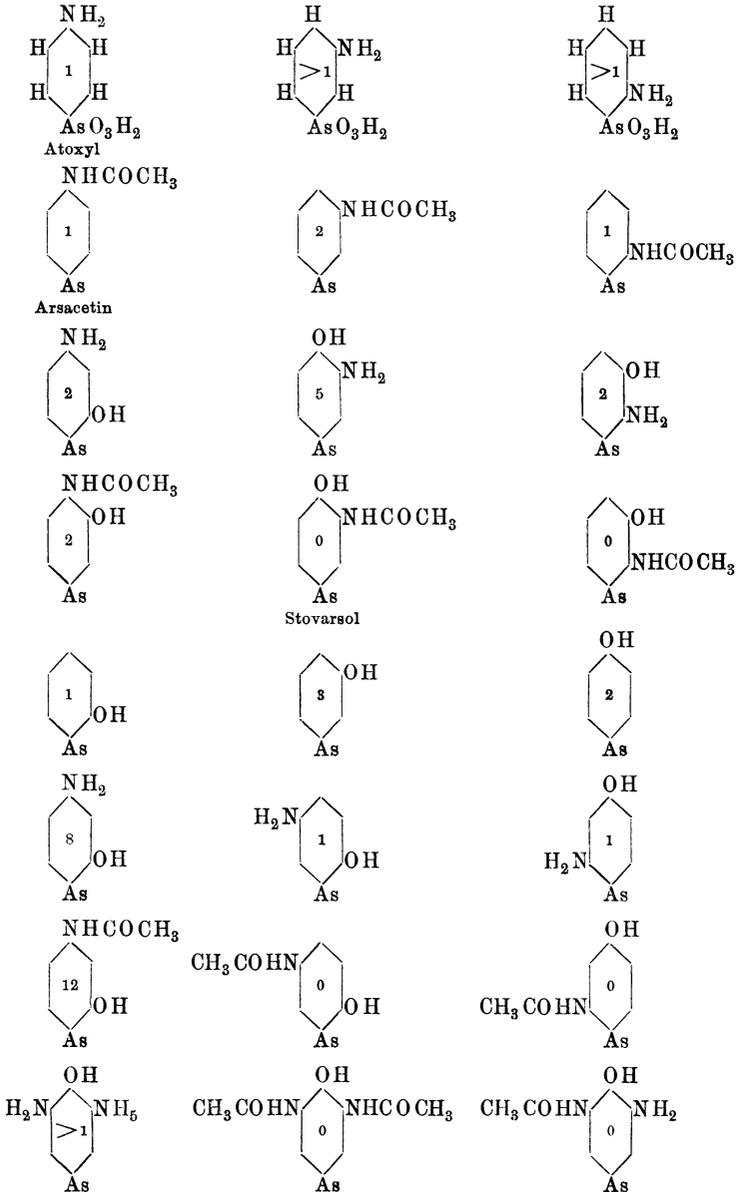
Folgende Tatsache verdient besondere Beachtung: die Acetylierung der Aminogruppe hat eine Verringerung der giftigen, aber auch der Heilwirkung zur Folge, ausgenommen, wenn sich die Aminogruppe in der Parastellung befindet; in einem solchen Falle macht sich eher eine Steigerung des therapeutischen Index bemerkbar.

Es muß hierbei noch betont werden, daß sich die großen Säugetiere und der Mensch gegenüber vielen Heilmitteln anders verhalten als Mäuse, an denen im Laboratorium gewöhnlich experimentiert wird. Läßt sich auch im allgemeinen feststellen, daß ein Medikament ohne toxische Wirkung auf Mäuse auch für Menschen ungiftig ist, so können dennoch aus solchen Laboratoriumsversuchen keine quantitativen Schlüsse gezogen werden.

Wie aus folgenden Überlegungen hervorgeht, wird die Notwendigkeit, die Chemotherapie auf eine starke finanzielle Basis zu stellen, die nur bei wenigen staatlichen Instituten ohne besondere Zuschüsse möglich ist, immer dringender. Es ist infolgedessen natürlich, daß die Forschungen nach und nach von den Laboratorien der Großindustrie übernommen werden. Wie z. B. soll in einem Falle verfahren werden, wie sich dies bei Fourneau und seinen Mitarbeitern als notwendig erwies, wenn eine engere Wahl zwischen den hunderten, im Laboratorium hergestellten Substanzen

das dieser Verbindung entsprechende Arsenoderivat und die Arsinsäure untersucht; das erstere in Form von Injektionen gegen Syphilis und Trypanosen, die letztere per os ebenfalls gegen diese Erkrankungen. Beide Verbindungen sind sehr aktiv; die Säure ist noch wirksamer bei Trypanosen als die Arsenoverbindung, der Index C:T erreicht hier die Zahl 20 gegenüber C:T = 4 bei der Arsenoverbindung — eine auffallende Bestätigung unserer Ansichten und des lebhaften Interesses, das dem Studium dieser Säuren entgegengebracht wird.

getroffen werden muß, bei denen die Tierversuche zu keinen eindeutigen Resultaten geführt haben? Bei solchen Versuchen müssen



die Präparate nach den Gegenden versandt werden, in denen Trypanosen herrschen. Man muß dann allerdings oft monatelang auf Resultate warten, die häufig negativ ausfallen.

Außerdem handelt es sich hierbei nicht etwa um Herstellung von wenigen Grammen, sondern von einigen Kilo Substanz, was mit großen Unkosten verbunden ist und, wie schon erwähnt, nicht ohne Unterstützung der Industrie durchgeführt werden kann.

Antimon. Eine andere Gruppe von Substanzen, die eine ganz besondere Wirksamkeit gegen die Trypanosen besitzen, besteht aus den Derivaten des Antimons. Es handelt sich hier um Körper von rapider Wirksamkeit, die imstande sind, den infizierten Organismus in zwei bis drei Stunden zu sterilisieren. Leider sind diese Substanzen sehr giftig und schwer zu handhaben. Die Versuche über Antimon verdanken wir vor allem Plimmer und Thomson, Mesnil und Brimont, die sich hauptsächlich mit Brechweinstein befaßt haben. Laveran scheint bei Benutzung von Brechweinstein in Verbindung mit Anilin keine besonderen Vorteile erzielt zu haben. Später empfahlen Rowntree und Abel Thioglykolverbindungen des Antimons, genauer, das Triamid der Antimonthioglykolsäure und antimonthioglykolsaures Natrium. Diese Substanzen wirken weniger erregend als Brechweinstein, und man beginnt nach langer Zeit wieder von ihnen zu sprechen. Antimon ist dem Arsen chemisch nahe verwandt, und man hat natürlich versucht, Antimonverbindungen nach Art des Atoxyls herzustellen. Es ist eine große Anzahl von Versuchen in dieser Richtung unternommen worden, die vom chemischen Standpunkt aus bedeutendes Interesse erwecken. Von den untersuchten Substanzen hat nur eine Anwendung gefunden: das p-acetylaminophenylstibinsäure Natrium (Stibacetin oder Stibenyl), eine dem Arsacetin entsprechende Antimonverbindung.

Kürzlich war von einem Antimonpräparat die Rede, das von allen bekannten trypanociden Mitteln am wirksamsten sein soll.

Es ist von dieser Verbindung nur so viel bekannt, daß in ihr das Antimon einerseits an Weinsäure, andererseits an einen aromatischen Rest gebunden ist; sie wurde von Uhlenhuth untersucht und trägt die Nummer 661.

Über Antimon sei noch gesagt, daß es bei Behandlung von gewissen trypanosemenartigen Erkrankungen, den Leishmaniosen (Kala-Azar), ebenfalls bei Lepra, Schysostosen, Filariosen usw. eine überragende Stellung einnimmt.

Spirillosen und Spirochätosen. Wir gehen jetzt zur Behandlung der Spirillosen und Spirochätosen über; man kann sich hierbei ganz kurz fassen, da dieses Gebiet gut bekannt ist.

Die drei großen Gruppen von Heilmitteln, die zur Behandlung der Syphilis herangezogen werden, sind: die Verbindungen

des Quecksilbers, des Arsens und des Wismuts. Von diesen sollen nur die beiden letzteren, mit Ausnahme der Arsenobenzolverbindungen, von denen bereits die Rede war, besprochen werden.

Wismut. Die Einführung des Wismuts, das bei der Syphilis in immer stärkerem Maße angewandt wird, in die Therapie verdanken wir den denkwürdigen Untersuchungen von Sauton über die Hühnerspirillose und von Sazerac und Levaditi über die Syphilis. Die Einführung des Wismuts muß als eine der größten Errungenschaften betrachtet werden, die im Kampfe gegen die Syphilis gemacht worden sind.

Es existiert bereits eine große Anzahl von Wismutspezialpräparaten, von denen jedoch nur ein oder zwei als neue Verbindungen anzusprechen sind; die übrigen sind Kombinationen bereits bekannter Substanzen.

Hauptsächlich benutzt man das unter dem Namen Trepol bekannte Doppeltartrat des Wismuts und des Natriums (oder Kaliums), das zuerst von Levaditi, Sazerac und Fournier in öligem Suspension, dann in wäßriger Lösung angewandt wurde.

Es besteht jetzt die Tendenz, unlösliche Wismutverbindungen als Depots anzulegen, u. a. Wismutoxyd (Neotrepol), metallisches Wismut, Wismutchininjodid (Quinby, Rubyl) usw.

Unter den bisher untersuchten Wismutverbindungen, in denen das Wismut an ein organisches Radikal gebunden ist, befinden sich keine mit therapeutischer Wirkung. In dieser Richtung wäre also noch alles zu tun. Wir möchten noch auf sehr interessante organische Komplexe hinweisen, die von Levaditi und Nicolau erhalten und von ihnen als Bismoxyl bezeichnet wurden. Man gewinnt sie beim Erhitzen eines Gemenges von Leber und Trepol unter bestimmten Bedingungen; Bismoxyl enthält Wismut in einer äußerst aktiven Form, und man kann wohl annehmen, daß gerade in dieser Form injiziertes Wismut reagiert.

Stovarsol. Ein weiterer Fortschritt im Kampfe gegen die Syphilis wurde durch die Einführung des Stovarsols erzielt. Dieses Heilmittel ist das p-Oxy-m-acetylamino-phenylarsinsäure Natrium (vgl. auch S. 126). Es gibt bei einer Reduktion das Diacetylarsenobenzol und kann infolgedessen als ein naher Verwandter des Salvarsans betrachtet werden.

Stovarsol ist bereits im Ehrlichschen Laboratorium dargestellt worden, wurde aber aus den früher erwähnten Gründen damals nicht angewandt. Dieser Körper ist unter vielen anderen, die im Verlauf der langwährenden Untersuchungen über Arsin-säuren (s. oben) dargestellt wurden, wegen seiner mittleren

Eigenschaften ausgewählt worden¹⁾. Das große Interesse, das Stovarsol beansprucht, erklärt sich aus seiner peroralen Wirkung. Diese wichtige, von Levaditi und einem Mitarbeiter von Fournéau, A. Navarro-Martin, entdeckte Eigenschaft, die von Fournier und Schwarz der klinischen Praxis zugänglich gemacht wurde, eröffnet für die Therapie der Spirillosen neue Perspektiven, deren Tragweite noch nicht übersehen werden kann; die Forschungen darüber sind im Gange.

Stovarsol ist nicht nur ein wirksames Heilmittel gegen eine bestehende Syphilis und ein Adjuvans bei einer Wismutmedikation, sondern es kann auch das Ausbrechen dieser Krankheit verhüten, wenn es in genügenden Dosen (0,0075 g in drei bis vier Tagen) möglichst kurz nach der Ansteckung eingenommen wird. Die Kenntnis dieser Eigenschaft verdanken wir wiederum Levaditi, welcher nach ähnlichen Wirkungen vergeblich unter den Wismutderivaten gesucht hat. Es ist bereits eine große Anzahl solcher Fälle bekannt und bis auf gewisse Fälle von Arsenresistenz (d. i. Widerstandsfähigkeit der Spirochäten gegen Arsenbehandlung) waren in dieser Richtung keine Mißerfolge zu verzeichnen.

Eine kürzlich erfolgte Mitteilung von Sazerac läßt eine Wirkung des Stovarsols auf tertiäre Syphilis erhoffen. Ich muß hinzufügen, daß eine ähnliche Wirkung dem Tryparsamid zugeschrieben wurde.

Amöbendysenterie. Es geschieht oft, daß für ein Heilmittel neben seinem ursprünglichen Verwendungsgebiet ein neues gefunden wird, an das man zunächst nicht gedacht hat. So z. B. kam Marchoux auf den Gedanken, das Stovarsol bei der Behandlung von Amöbeninfektionen des Darmes zu verwenden²⁾.

Hierbei erzielte er einen überraschenden Erfolg, so daß man das Stovarsol neben dem Emetin als ein Spezifikum gegen diese Erkrankungen betrachten kann. Es wirkt sogar in den Fällen, wo andere Heilmittel versagt haben. Da seine Verwendung keine Nachteile nach sich zieht und das Mittel ohne ständige ärztliche Überwachung verabreicht werden kann, so kann schon jetzt gesagt werden, daß es wertvolle Dienste bei der Bekämpfung einer der gefürchtetsten Krankheiten der heißen Zonen leisten wird.

¹⁾ Wie man aus der mittleren Reihe der Tabelle auf S. 309 ersehen kann, wirkt es auf Trypanosomen nicht ein.

²⁾ Die Benutzung des Emetins bei der Behandlung der Dysenterie ist bereits alt und genügend bekannt. Ravaut hat bereits Arsenverbindungen (Narsenol) zur peroralen Behandlung der Amöbeninfektionen in Vorschlag gebracht.

Von Valenti und Tomasselli sind kürzlich einige gegen Chinin refraktäre Malariafälle beschrieben worden, bei denen mit Stovarsol eine deutliche Wirkung erzielt wurde. Ein Derivat des Stovarsols, nämlich die Diäthylaminverbindung der Acetylaminooxyphenylarsinsäure (Acetylarsan) wird ausschließlich zu Injektionen gebraucht. Schließlich wäre noch zu erwähnen, daß das von uns in einer ausführlichen Mitteilung des Instituts Pasteur im Juni 1923 beschriebene Formylamid der Oxyaminophenylarsinsäure, das wir wegen seiner Wirkung auf das Nervensystem nicht vorgeschlagen haben, auf Grund der Veröffentlichungen über das Stovarsol und das Tryparsamid von Clément Simon zur Behandlung der Syphilis und von Flandin gegen Amöbeninfektionen empfohlen wurde; man kennt es unter dem Namen Treparsol.

Die Zahl der darzustellenden Amide der Oxyphenylarsinsäure ist natürlich ebenso groß wie die der organischen Säuren; von uns wurden ungefähr zehn Verbindungen dieser Art untersucht. Angesichts der großen Zahl der möglichen Kombinationen ist anzunehmen, daß mit der Zeit mehr oder weniger wirksame Ersatzmittel für Stovarsol auf dem pharmazeutischen Markt erscheinen werden; das Herausbringen der wirksamsten Verbindung ist hierbei lediglich eine Zeitfrage. Was uns anbelangt, so können wir uns nur darüber freuen, zur Bekämpfung mehrerer schwerer Krankheiten beigetragen zu haben.

Malaria. Über die Malaria ist bereits gesprochen worden. Es sei noch hinzugesetzt, daß kürzlich ein großer Fortschritt erzielt wurde durch Einführen der Gesamtalkaloide der Cinchona in die Therapie der Malaria. Man erkannte, daß tatsächlich das Cinchonin und das Chinidin ebenso wirksam sind wie das Chinin und daß die Kombination dieser Alkaloide große Vorteile mit sich bringt, und zwar nicht nur bezüglich der Wirksamkeit, sondern auch des Preises. In diesem Zusammenhang darf nicht vergessen werden, daß bereits Giemsa, der die Untersuchungen von Grimaux über Derivate des Cupreins wieder aufnahm, festgestellt hat, daß das Äthylcuprein dreimal wirksamer als das Chinin ist. Es ist möglich, daß unter diesen Bedingungen die Kultur der *Remijia Pedunculata*, die die einzige Quelle der Cupreingewinnung ist, wieder aufgenommen werden wird.

Nachträge.

Zu S. 3. Über den Einfluß der Substituenten im Benzolkern auf weitere Substitutionen, s. A. F. Holleman, Die direkte Einführung von Substituenten in den Benzolkern, Leipzig 1910.

Zu S. 6. Die Darstellung von Guajacol aus Brenzcatechin ist bereits von Gorup-Besanez in Lieb. Ann. d. Chem. **147**, 248, 1868, beschrieben.

Nach E. H. Zollinger und H. Röhling¹⁾ erhält man Guajacol in guter Ausbeute beim Behandeln von Brenzcatechin mit Alkali- oder Erdalkalisalz der Methylschwefelsäure in Gegenwart von Veratrol als Verdünnungsmittel bei 160 bis 180°; s. auch H. Einbeck, Guajacol, in Abderhaldens Biochem. Handlex. I, 1911.

Zu S. 9. Über die Eigenschaften des Guajacols und seiner Derivate vgl. A. Ellinger, Aromatische Kohlenwasserstoffe, Heffters Handbuch d. exper. Pharmakologie, 1. Bd.

Zu S. 14. Eine Beschreibung der Eigenschaften und der Wirkung des p-Aminophenols und seiner Derivate findet man in der Abhandlung von E. Rohde, Aromatische Monoamine, in Heffters Handbuch, 1. Bd.

Zu S. 18. Eine Zusammenstellung der phys. Eigenschaften des Antipyrins und seiner Abkömmlinge befindet sich in der Abhandlung von E. Rohde, „Pyrazolonabkömmlinge“, in Heffters Handbuch, 1. Bd. Vgl. ferner zu diesem Kapitel die Abhandlungen über die Wärmeregulierung von Isenschmidt und von H. Freund in Bethes Handbuch, 17. Bd., 1926, bei Springer.

Zu S. 26. Über Phenacetin und Derivate siehe auch O. Hinsberg, Einige Derivate des p-Aminophenols, Lieb. Ann. **305**, 228, 1899; derselbe, Zur Geschichte der Entdeckung der synthetischen Antipyretika, Zeitschr. f. angew. Chemie **1913**, I, S. 158; L. Paul, 25 Jahre Arzneimittelsynthese, ebenda, S. 49; siehe ferner E. Rohde, Aromatische Monoamine, l. c.

Zu S. 32. Die Konstitutionsermittlung des Chinins verdanken wir den Arbeiten von Miller und Rohde, und in neuerer Zeit

¹⁾ D. R. P. 305 281.

den Untersuchungen von W. Königs und besonders von P. Rabe, von dem die jetzt gebräuchliche Chininformel aufgestellt wurde (s. Lieb. Ann. d. Chem. **350**, 180, 1906). Über Chinin, seine Derivate sowie einfachere Derivate der Chinolinreihe vgl. E. Rohde, Pyridin, Chinolin, Chinin, Chininderivate, in Heffters Handbuch, 1. Bd.; s. ferner E. Comanducci, Die Konstitution der Chinaalkaloide, in Sammlung chem. u. chem.-techn. Vorträge, 16. Bd., 1911; J. Schmidt, Alkaloide der Chinolingruppe, in Abderhaldens Biochem. Handlex., 5. Bd., 1911.

Zu S. 36. Über Darstellung von Salicylsäure s. Kolbe, Lieb. Ann. **113**, 115; **125**, 201; Journ. f. prakt. Chem. [2] **10**, 89, 1874; ebenda [2] **27**, 39; R. Schmitt, ebenda [2] **31**, 397, 1885; vgl. auch Meyer-Jacobsohn, Bd. 2^a, S. 627. Näheres bezüglich Eigenschaften von Salicylsäure und Derivaten findet man in der Abhandlung von A. Ellinger, l. c.; Hinsberg und Kast, Zentralbl. f. med. Wissensch. **1887**, S. 145; M. Dohrn und A. Thiele, Salicylsäure, in Abderhaldens Biochem. Handlex., 1. Bd., 1911.

Zu S. 37. Läßt man CO₂ auf Phenolkalium bei den Temperaturen von 100 bis 150° einwirken, so entsteht lediglich Salicylsäure. Beim Erhitzen über diese Temperatur bilden sich beide Isomere (ortho und para) gleichzeitig, und zwar mit wachsender Temperatur zuungunsten der Salicylsäure. Bei 220° entsteht ausschließlich p-Oxybenzoesäure.

Zu S. 38. Die Einführung solcher langsam spaltbarer esterartig gebundener Verbindungen verdanken wir Nencki (Nenckis „Salolprinzip“).

Zu S. 41. Das von L. Knorr zuerst dargestellte Antipyrin wurde etwa Mitte der achtziger Jahre in Deutschland von Filehne und in Frankreich von Dujardin eingeführt. Über die Darstellung usw. vgl. die Literaturangaben auf S. 41 (Fußnote); siehe ferner den entsprechenden Abschnitt in Meyer-Jacobsohn, Bd. 2^a. Zahlreiche Patentangaben findet man in Fränkel, Arzneimittelsynthese.

Zu S. 48. Eine Literaturzusammenstellung über das Pyramidon (Dimethylaminoantipyrin, Stolz 1896) befindet sich in Meyer-Jacobsohn, Bd. 2^a, S. 394; vgl. ferner Fränkel, l. c.

Zu S. 49. Es sei zu diesem Kapitel auf die zusammenfassenden Monographien von M. Kochmann: „Inhalationsanästhetika“, dann „Alkohol“ mit dem Anhang „Methylalkohol“ und „Schlafmittel“, alle in Heffters Handbuch d. exper. Pharmakologie, Bd. 1¹, verwiesen, die mit zahlreichen Literaturzitate versehen sind.

Einzelabhandlungen sind unter anderem enthalten in Enzyklopädie der technischen Chemie, Realenzyklopädie der gesamten Pharmazie von Thoms-Moeller, in Meyer-Jacobsohn, Abderhaldens Biochem. Handlex. u. a. m.

Zu S. 58. Veronal wurde durch v. Mering in die Therapie eingeführt (s. E. Fischer und v. Mering, Therapie der Gegenwart **1903**, Märzheft S. 97).

Zu S. 63. Vgl. ferner: R. Höber, Die Theorien der Narkose, in seinem Werk „Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe“, neue Auflage; J. Traube, Theorie der Narkose, Arch. ges. Physiol. **153**, 276, 1913; **160**, 501, 1914/1915.

Zu S. 67. Vgl. zu diesem Abschnitt: Poulsson, „Cocaingrouppe“ (Cocain und Ersatzmittel), in Heffters Handbuch, Bd. 1²; J. Schmidt, Alkaloide der Cocablätter, in Abderhaldens Biochem. Handlex., 5. Bd., 1911.

Zu S. 73. Literatur s. auch E. Fourneau, Compt. rend. **138**, I, 766, 1904; Journ. Pharm. Chim. **20**, 481. Speziell über Stovain vgl. den Artikel von Zernik in der Apoth.-Ztg. **20**, 174, 1905.

Zu S. 84. Vgl. zu dem Abschnitt über Antiseptika: H. Bechhold und H. Schlossberger, Desinfektion und Desinfektionsmittel, in Thoms' Handbuch d. prakt. und wissenschaftl. Pharmazie, 4. Bd.; ferner A. Ellinger, Aromatische Kohlenwasserstoffe, in Heffters Handbuch, 1. Bd.; S. und E. K. Rideal, Chemical disinfection and sterilisation, London 1921.

Zu S. 93. Die beiden Chloramine sind bereits von Kastle, Keiser und Bradley im Jahre 1896 beschrieben worden (Amer. Chem. Journ. **18**, 491); s. auch Chattaway, Proc. Chem. Soc. **20**, 167, 1904; Journ. of the chem. Soc. **87**, 145, 1905, ferner Dobbertin, Münch. Med. Woch. **1921**, S. 428.

In Deutschland wurde das Natrium-p-toluolmonochlorsulfonamid unter der Bezeichnung „Chloramin“ von der Firma Heyden in den Handel gebracht.

Zu S. 97. Von W. Kollé und H. Bauer, welche diese Versuche wiederholt haben, wurde die von Fourneau angegebene Formel des Germanins bestätigt. Die Verfasser fanden bei der Prüfung zahlreicher, von ihnen dargestellter Präparate, daß nur das Vertauschen des Aminobenzoylrestes mit dem Aminotoluyrest eine fast gleiche, vielleicht sogar bessere Wirkung herbeiführt. Alle anderen Änderungen am Molekül (Weglassen der Methyl-

gruppen bzw. die Einführung an anderem Orte oder Vermehrung) bedeuteten einen therapeutischen Mißerfolg¹⁾.

Zu S. 98. Vgl. zu diesem Kapitel: H. Schmidt, Die aromatischen Arsenverbindungen, Berlin 1912, daselbst eine Patentzusammenstellung; ferner A. Bertheim, Handbuch d. organ. Arsenverbindungen, 1913; M. Nierenstein, Organische Arsenverbindungen und ihre chemotherapeutische Bedeutung, Stuttgart 1912; L. Benda, die Abhandlung über Arsenverbindungen in Ullmanns Enzyklopädie der techn. Chemie; Ehrlich und Hata, Experimentelle Chemotherapie der Spirillosen, 1910, bei Springer; Ehrlich, Abhandlungen über das Salvarsan, 3 Bde., München 1911 bis 1913; P. Ehrlich, Festschrift, Jena 1914; Raiziss und Gavron, Organic Arsenic Compounds, New York 1923; H. Schmidt, Die Diazosynthese arom. Arsen- und Antimonverbindungen; G. T. Morgan, The Organic Compounds of Arsenic and Antimony, London 1918; Heffter und Keeser, Arsen und seine Verbindungen, in Heffters Handbuch, Bd. 3¹, 1927; s. auch die Originalabhandlung von Bunsen, Untersuchungen über die Kakodylreihe, in Ostwalds Klassiker der exakt. Naturwissensch., 27. Bd.

Zu S. 102. Die Unschädlichkeit der Kakodylsäure wurde von Lebahn und später von Schulz und Rubuteau bestritten. Nach Heffter²⁾ ist die pharmakologische Wirkung der Kakodylsäure mit großer Wahrscheinlichkeit auf die durch Oxydation in den Organen entstehenden Arsenoxyde zurückzuführen.

Zu S. 113. Ferd. Blumenthal wies 1901 nach, daß Atoxyl keine Anilinwirkung, sondern eine spezifische Arsenwirkung besitzt, daß ferner mit dem Atoxyl, infolge seiner langsamen Aufspaltbarkeit, etwa 40 mal soviel Arsen in den Organismus eingeführt werden kann als mit der Solutio Fowleri. Seine grundlegenden Versuche ermöglichten die Einführung des Atoxyls in die Therapie.

Zu S. 128. Organische Quecksilberverbindungen sind ausführlich in dem Buche von F. C. Whitmore, Organic Compounds of Mercury, New York 1921, beschrieben; derselbe, Journ. Ind. Eng. Chem. **11**, 1084, 1919; **15**, 419, 1923; E. C. White, ebenda **16**, 1038, 1924; J. Jürgens, Chem. Weekblad **18**, 627, 641, 1921.

¹⁾ Untersuchungen über Verbindungen aus der Gruppe des Germanins. Vortrag, siehe Klin. Wochenschr. 1926, S. 1850.

²⁾ Arch. f. exp. Path. **46**, 230, 1901; daselbst kritische Gegenüberstellung älterer Arbeiten. Siehe auch F. Blumenthal, Aromatische Arsenkörper, in „Ergebnisse der inneren Medizin“ **8**, 90, 1912.

Zu S. 139. Neben Takamine seien erwähnt: Aldrich, Abel, v. Fürth, Barger und Jowett, H. Pauly, E. Friedmann u. a.; letzterem gelang 1916 im Anschluß an die Arbeiten vorerwähnter Forscher die völlige Aufklärung der Konstitutionsformel des Adrenalins.

J. J. Abel berichtet in den Proc. of the Nat. Acad., Vol. 12, Nr. 2, S. 132, 1926, über kristallisiertes Insulin¹⁾, dessen Gewinnung ihm geglückt sein soll.

Nach einer Mitteilung von Frank, Nothmann und Wagner, Klin. Wochenschr. 5, 2100, 1926, sollen gewisse alkylierte Guanidin-derivate bei peroraler Verabreichung auf den Organismus eine insulinartige Wirkung ausüben. Leider teilen die Verfasser über die Zusammensetzung nichts Näheres mit (s. auch D. Minkowski, ebenda, S. 2107, 1926). Ein solches Präparat befindet sich unter dem Namen „Synthalin“ bereits im Handel²⁾.

Vgl. zu diesem Abschnitt: M. Guggenheim, Die biogenen Amine und ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie des pflanzlichen und tierischen Stoffwechsels, 2. Aufl., bei Springer; M. Guggenheim, Biogene Amine (Fäulnisbasen, Extraktivstoffe, Harnbasen), in Abderhaldens Handbuch, Bd. I, 7; G. Barger, Darstellung von physiologisch wirksamen Amininen, welche durch Entcarboxylierung aus Aminosäuren hervorgehen, ebenda 8. Bd., 1. Aufl.; derselbe, The Simpler Natural Bases, London 1914; P. Trendelenburg, Adrenalin und adrenalinverwandte Substanzen, in Heffters Handbuch, 2. Bd.; Arthur R. Cushny, Mutterkorn, ebenda; C. Bodon, Neuere Ergebnisse der Adrenalin-forschung, 1926; vgl. auch Biedl, Innere Sekretion, dann einzelne Abhandlungen aus dem „Handbuch der inneren Sekretion“, herausgegeben von M. Hirsch.

Über die in diesem Abschnitt behandelten Alkaloide, siehe G. Joachimoglu und E. Keeser, Hydrastisalkaloide, in Heffters Handbuch; E. Starckenstein, Die Papaveraceenalkaloide, ebenda.

¹⁾ Das zuerst im Jahre 1922 von Banting und Best aus Rinderpankreas im wesentlichen durch Alkoholextraktion gewonnene innere Sekret der Bauchspeicheldrüse, dessen Existenz seit den Arbeiten von Minkowski und v. Mering vermutet wurde. Vgl. auch Grevenstuk und Laqueur, Insulin, 1925. Sonderdruck aus „Ergebnisse der Physiologie“; s. ferner J. J. R. Macleod, Kohlehydratstoffwechsel und Insulin, 1927 (12. Bd. der „Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere“).

²⁾ Die Bezeichnung Synthalin könnte zu Verwechslungen führen, da unter diesem Namen seinerzeit der Methylester der α -Piperonyl-Cinchoninsäure von E. Schering geschützt wurde.

Zu S. 148. Auf die Bedeutung des Adrenalins im Zuckerhaushalt des Organismus im Sinne einer antagonistischen Wirkung zu den Pankreassekreten sei nur kurz hingewiesen ¹⁾.

Zu S. 153. Die Konstitution des β -Phenyläthylamins wurde durch K. Spiro ermittelt ²⁾.

Zu S. 162. Über Phosphatide vgl. S. Fränkel, Allgemeine Methoden zum Nachweis, zur Darstellung und zur Bestimmung der Lipoide, in Abderhaldens Handbuch; derselbe, Lipoide und Cholesterin, ebenda; H. und J. S. Maclean, Lecithin and Allied Substances. The lipins. Neue Auflage, London 1927; J. Bang, Biochemie der Zellipoide, in „Ergebnisse der Physiologie“ **6**, 131, 1907; derselbe, Chemie und Biochemie der Lipoide, Wiesbaden 1911; Levene und Ida Rolf, Structure and significance of the phosphatides, *Physiol. Rev.* **1**, 1921; Lecithin, in Mercks wissenschaft. Abhandl. 1913; A. Jarisch, Beiträge zur Pharm. der Lipoide, im *Arch. ges. Physiol.* **186**, 316, 1921; s. ferner die entsprechenden Kapitel in den Lehrbüchern von Hammarsten, Abderhalden, v. Fürth, Oppenheimer, Meyer-Jacobsohn u. a.

Über Cerebroside s. H. Thierfelder, Cerebroside, in Abderhaldens Handbuch; ferner J. L. W. Thudichum, Die chemische Konstitution des Gehirns der Menschen und Tiere, Tübingen 1901; S. Fränkel, Gehirncemie, in „Ergebnisse der Physiologie“ **8**, 212, 1907.

Pflanzliche Phosphatide, vgl. E. Winterstein, Darstellung von Phosphatiden aus Pflanzen, in Abderhaldens Handbuch; G. Trier, Über die nach den Methoden der Lecithindarstellung aus Pflanzensamen erhältlichen Verbindungen, vgl. auch einzelne Abschnitte in Czapeks Biochemie der Pflanzen.

Über das Cobragift vgl. E. S. Faust, Tierische Gifte (insbesondere die Abschnitte „Über die Natur der Schlangengifte“ und „Pharmakologische Wirkungen der Schlangengiftsekrete“), in Heffters Handbuch.

Zu S. 181. Bei der Reaktion von Florence entsteht unter der Einwirkung von Jodjodkalilösung auf Cholin ein kristallinisches Perjodid ³⁾.

Zu S. 183. Nähere Angaben siehe Monographie von Stuedel, Darstellung und Nachweis der Nucleinsäuren; ferner: Voll-

¹⁾ Siehe Grevenstuck und Laqueur, l. c.

²⁾ Siehe Beitr. zur chem. Physiol. **1**, 347, 1902.

³⁾ Literatur siehe Mercks Reagenzienverzeichnis, 4. Aufl.; ebenda die Modifikation der Reaktion nach Stanek.

ständiger Abbau der Nucleinsäure; Thannhauser, Abbau der Nucleinsäuren; derselbe, Synthetische Versuche auf dem Gebiete der Nucleinsäuren; alles in Abderhaldens Handbuch, neue Auflage; Levene, Partielle Hydrolyse der Nucleinsäure, ebenda, 1. Aufl. Geschichtliches über Nucleinsäuren, vgl. Biochemisches Zentralblatt, Berlin 1908, daselbst ältere Literatur; s. ferner C. Brahm, Nucleinsäuren und Spaltprodukte, in Oppenheimers Handbuch der Biochemie; R. Feulgen, Chemie und Physiologie der Nucleinstoffe, Berlin 1923; W. Jones, Nucleic acids etc. 2. Aufl., New York 1920; Nuclein und Nucleinsäure, in Mercks wissensch. Abhandlungen 1914; S. J. Tannhauser, Nucleoproteide und Nucleinsäuren, in Abderhaldens Biochem. Handlexikon, 10. Bd., 1923 (Ergänzungsband).

Eine ausführliche Zusammenstellung enthält das Lehrbuch der physiol. Chemie von Abderhalden; siehe ferner Hammarsten, Lehrbuch.

In den angegebenen Arbeiten wird auch die neuere Literatur ausführlich zitiert.

Zu S. 186. Zu erwähnen wäre noch die von Osborne und Harris¹⁾ aus Pflanzen gewonnene **Triticonucleinsäure**.

Nach Levene ist die Identität der Triticonucleinsäure mit der Hefenucleinsäure durch die gelungene Isolierung derselben Spaltungsprodukte bei der partiellen Hydrolyse der beiden Säuren wahrscheinlich gemacht worden²⁾.

Zu S. 192. Über Alkaloide existiert eine umfangreiche Literatur. Hier seien nur genannt: R. Wolffenstein, Pflanzenalkaloide, Berlin 1922; Winterstein und Trier, Die Alkaloide, 1910; J. Schmidt, Alkaloide (ihre Struktur, Abbau- und Aufbau-studien), in Abderhaldens Handbuch d. biol. Arbeitsmethoden; derselbe, Die Alkaloidchemie in den Jahren 1900 bis 1911, Stuttgart; G. Trier, Die Alkaloidchemie in den Jahren 1912 bis 1918, Chem.-Ztg. **43**, 1919; J. Gadamer, Die Alkaloide, in Thoms' Handbuch d. theoret. und prakt. Pharmazie, 2. Bd.; Nicht offizinelle Alkaloide, in Mercks wissensch. Abhandlungen; T. A. Henry, The Plant Alkaloids, London; vgl. auch Bibliography of Bibliographies, Washington 1925.

Einzelabhandlungen findet man in Heffters Handbuch, Bd. 1¹ und II; ferner in Ullmanns Enzyklopädie der techn. Chemie;

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 85, 1902.

²⁾ Levene und La Forge, Ber. **43**, 3164, 1910.

Thoms-Moeller, Realenzyklopädie der gesamten Pharmazie, in Abderhaldens Biochem. Handlexikon und anderen mehr.

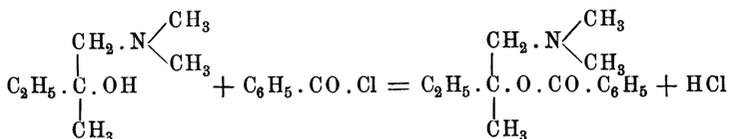
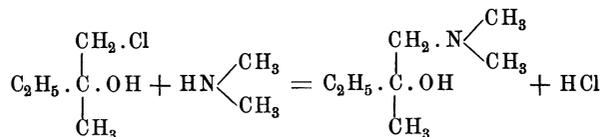
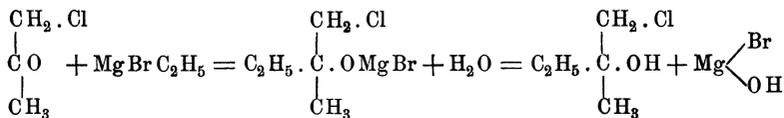
Zu S. 194. Es seien noch Perchlorate, Pikrolonate und aromatische Nitroverbindungen erwähnt, die mit verschiedenen Alkaloiden wohldefinierte Kristalle bilden.

Über die bei der Identifizierung von Alkaloiden gebräuchlichen Fällungs- und Farbreaktionen siehe unter anderen Bauer, Analytische Chemie der Alkaloide, 1921; ferner Gräfe, Nachweis von Alkaloiden, in Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden.

Zu S. 205. Vgl. auch E. Rost, Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung, 1926, Vortrag, Sonderabdruck aus Thoms' Handbuch; K. W. Rosenmund, Arzneimittelsynthese, ebenda; über Abbau und Ausscheidung der Heilmittel im Organismus vgl. die entsprechenden Abhandlungen in Heffters Handbuch; P. Wolff, Über Grundlagen der Pharmakotherapie, in Thoms' Handbuch; s. ferner O. Seifert, Die Nebenwirkungen der modernen Arzneimittel, Leipzig 1923, dazu Nachträge; L. Spiegel, Heilmittel und Gifte im Lichte der Chemie, Stuttgart 1923; A. Oswald, Chem. Konstitution und pharmak. Wirkung, 1924; H. Handovsky, Elemente der Arzneiwirkungen, 1925.

Zu S. 209. Über die überaus wichtige Rolle der Fermente bei allen chemischen Prozessen, die im Organismus stattfinden, siehe auch Oppenheimer-Kuhn, Die Fermente und ihre Wirkungen, 2 Bde., 1925/1926, C. Thieme.

Zu S. 243. Die Darstellung des Stovains dürfte hier nach folgendem Reaktionsschema verlaufen:



Zu S. 262. Eine Zusammenstellung der Patentliteratur über das Veronal s. W. Gössling, Dialkylbarbitursäuren, Chem.-Ztg. **31**, 711, 1907.

Zu S. 266. Über „Mercurierung“ der Benzoesäure und Salicylsäure s. Dimroth, Ber. **35**, 2870, 1902.

Zu S. 290. Die Literatur zum Abschnitt über die Chemotherapie ist zum Teil bereits erwähnt, so z. B. bei den Arsenverbindungen und bei Chinin; s. ferner J. Morgenroth, Zur Kenntnis der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und chemotherapeutischer Wirkung, Berl. klin. Wochenschr. **1917**, 3; derselbe, Chemotherapie, in Thoms' Handbuch d. wissensch. und prakt. Pharmazie; Nocht, Stand der Chemotherapie, Vortrag, Naturwissenschaften, Heft 48/49, S. 1059, 1926; H. H. Dale, Phys. Rev. **3**, 390, 1923.

Über Rivanol vgl. Morgenroth, Schnitzer und Berger, Klin. Wochenschr. **2**, 1633, 1923; s. ferner die Veröffentlichungen von Morgenroth in der Deutsch. Med. Wochenschr. 1921 bis 1924.

Farbstoffe: Anilinfarben in der Therapie, in Mercks wissensch. Abhandlungen; Fühner, Die Gruppe der organischen Farbstoffe, in Hefters Handbuch, 1. Bd.; Bauer, Zeitschr. f. angew. Chem. **1924**, S. 25; Wurdack, Farbstoffe pflanzlichen Ursprungs, Journ. Amer. Pharm. Assoc. **1924**, 307, 399.

Laveran und Mesnil, Trypanosomes et Trypanosomiasis (Masson, Paris); Nierenstein, Biochemische und chemotherapeutische Arbeitsmethoden mit Trypanosomen, in Abderhaldens Handbuch; M. Mayer, Die experimentelle Trypanosenforschung, ebenda.

E. Fourneau, M. Navarro-Martin und Mme. Tréfouel, Les dérivés de l'acide phénylarsinique dans le traitement des trypanosomiasis et des spirilloses expérimentales. Relation entre l'action thérapeutique des acides arsiniques et leur constitution, Ann. Institut Pasteur, Juni 1923, S. 551.

F. Kalberlah, Albert 102, Klin. Wochenschr. **1924**, S. 2185.

Schlössberger, Über die Verwendung von Chaulmoograöl und Derivaten bei der Behandlung der Lepra, Zeitschr. f. angew. Chem. **1924**, S. 4; L. E. Warren, Chemistry and ther. prop. of chaulmoogra oil, Journ. Am. Pharm. Ass. **10**, 510, 1921.

Kolle und Schlössberger, Chemotherapeutische Versuche bei Tuberkulose, Zeitschr. f. Hyg. **100**, 107, 1923; Bull. Inst. Past. **1924**, S. 988; E. Marchoux, III^e conférence intern. de la lèpre, Juli 1923, verlegt bei Baillièrre, Paris 1924; Rodrigues

ist, soll nicht auf dem Wege über die Antikörperbildung, sondern unmittelbar auf die Parasiten einwirken.

Literatur: H. Hörlein, Über die chemischen Grundlagen und die Entwicklungsgeschichte des Plasmochins, *Die Naturwissenschaften* **14**, 1, 154, 1926; W. Roehl, Die Wirkung des Plasmochins auf die Vogel malaria, ebenda, S. 1156; F. Sioli, Prüfung des Plasmochins bei der Impfmalaria der Paralytiker, ebenda, S. 1160; P. Mühlens, Die Behandlung der natürlichen menschlichen Malaria-infektion mit Plasmochin, ebenda, S. 1162, vgl. *Chem.-Ztg.* 1926, Nr. 92 (Ref.); s. auch *Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene*, 31. Bd., Beiheft 1, 1927.

Praktischer Teil.

Über das Aufstellen von Apparaten usw. vgl. Houben-Weyl, *Die Methoden der organischen Chemie, Allgemeiner Teil* (1. Bd.); E. Friedmann und R. Kempf, *Allgemeine chemische Methoden*, in *Abderhaldens Handbuch*; H. Meyer, *Analyse und Konstitutionsermittlung organischer Verbindungen*, Berlin; s. ferner R. Kempf, *Allgemeine chemische Laboratoriumstechnik*, in *Alderhaldens Handbuch*; außerdem einzelne Abhandlungen in *Thoms' Handbuch der prakt. und wissenschaftl. Pharmazie*, 1. Bd.

Präparatives Arbeiten: Es seien hier folgende Nachschlagewerke genannt: L. Vanino, *Handbuch der präparativen Chemie*, 2 Bde., Stuttgart, bei Enke; Fierz-David, *Grundlegende Operationen der Farbenchemie*, 3. verbesserte Aufl.; A. Lassar-Cohn, *Arbeitsmethoden für organische Laboratorien*, 5. Aufl., 1923; V. Meyer und P. Jacobsohn, *Lehrbuch der organ. Chemie*, 1902 bis 1924, bei Veit; eine umfangreiche Literatur ist enthalten in S. Fränkel, *Arzneimittelsynthese*, Berlin 1927; s. auch *Bibliography of Bibliographies on Chemistry and Chemical Technology 1900 bis 1924*, zusammengestellt von C. J. West und D. D. Berolzheimer, Washington 1925; vgl. ferner einzelne Abhandlungen aus *Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie*, Berlin, bei Urban und Schwarzenberg; Houben-Weyl, *Die Methoden der organischen Chemie, Spezieller Teil*, Leipzig, bei Thieme; *Organic Synthesis* (behandelt in jährlich erscheinenden Bänden praktische Darstellungsmethoden), herausgeg. von R. Adams, J. B. Conant, H. T. Clarke und O. Kamm, New York, bei Wiley; J. C. Cain's *Manufacture of Intermediate Products for Dyes*, 2. Aufl., London 1919; Kramer und Schrader, *Darstellung der anorganischen und organischen Reagenzien*, in *Abderhaldens Handbuch*. Ferner

als Patentquellen: Friedländer, Fortschritte der Teerfarbenindustrie, und J. Houben, Fortschritte der Heilstoffchemie, Berlin und Leipzig 1926/1927 (in den bisher erschienenen zwei Bänden ist die Literatur bis zum Jahre 1907 berücksichtigt).

Methodisches zur Ausführung pharmakologischer bzw. chemischer Untersuchungen physiologisch wirksamer Substanzen findet man in: H. Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf pharmakologischem Wege; W. Autenrieth, Nachweis und Bestimmung von Giften auf chemischem Wege; beides in Abderhaldens Handbuch; J. Gadamer, Lehrb. der chem. Toxikologie; s. ferner H. H. Meyer und R. Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung; R. Wasicki, Grundlagen der Wertbestimmung von Arzneimitteln auf biologischem Wege, in Thoms' Handbuch; vgl. auch C. Neuberg, Der Harn, Berlin, bei Springer. Eine Zusammenstellung der gebräuchlichen Reagenzien und Reaktionen, nach Autoren geordnet, findet man in Mercks Reagenzienverzeichnis, erschienen im Selbstverlag.

Namenregister.

- A**berhalden 319, 321.
 Abel 310, 318, 320.
 Acree 135.
 Adams, R. 324.
 Aldrich 318.
 Altmann 183.
 Ardely 61.
 Aronsohn 19.
 Aubert 304.
 Auger 100 ff.
 Autenrieth, W. 325.

Babo 215.
 Bailly 168, 169.
 Bang 184, 319.
 Banting 318.
 Barger 143, 148, 151, 153,
 155, 156, 192, 274,
 318.
 Barth (Bart) 104, 116.
 Baskoff 163.
 Bauer, K. H. 321.
 —, H. 316, 324.
 Baumann 197.
 Bayer, Friedr., vormals
 s. Farbenfabriken.
 Béchamp 104, 113, 304.
 Bechhold 89, 296, 316.
 Beckmann 70.
 Best 318.
 Béhal 9.
 Behrens 323.
 Behring 291.
 Benda, L. 294, 317.
 Bergell 177.
 Berger, 322.
 Berolzheimer 322.
 Bertheim 101, 113, 116,
 304, 317.
 Berthelot, A. 153.

 Bertrand 84, 140, 145, 153,
 193, 264, 278.
 Berzelius 98.
 Biedl 318.
 Billon 173.
 Binz 118.
 Blumenthal 137, 138, 317.
 Bodon 318.
 Boettger 143, 144.
 Bolaffio 164.
 Bommer 191.
 Bougault, 91, 113.
 Brahm 320.
 Bucher 279.
 Bunsen 98, 102, 317.
 Burian 190.
 Bradley 316.
 Braun, v. 77, 158.
 Breinl 120.
 Brimont 310.
 Brissemoret 55.
 Broden 290.
 Brown 290, 306.
 Browning 96, 295.
 Bruce 120, 299.

Cadet 98.
 Cahours 101.
 Camus 156.
 Cannon 146, 151.
 Cano 79.
 Carrel 93.
 Castellani 299.
 Chagas 298.
 Chamberland 291.
 Championnière 87, 88.
 Chattaway 316.
 Chelles 211.
 Choay 9.
 Ciamician 92.

 Claisen 286.
 Clarc 38.
 Clarke, H. T. 324.
 Coca 180.
 Comanducci 315.
 Conant, J. B. 324.
 Cousin 168.
 Cramer 165.
 Curtius 22.
 Cushny 318.

Dakin 92, 93, 96, 97, 142,
 209.
 Dale 148, 151, 153, 322.
 Danysz 118.
 Danziger, E. (J. Pohl) 158.
 Decker 159.
 Dehn 100, 101.
 Délepine 133.
 Delezenne 84, 163, 171,
 179, 180, 181, 188, 190,
 208.
 Denigès 169.
 Desgrez 173.
 Diakonow 167.
 Dimroth 322.
 Dobbertin 316.
 Dohm 315.
 Dorf Müller 184, 188, 189.
 Drechsel 164.
 Duisberg 26, 27.
 Dujardin 315.
 Dumas 55.
 Dungern 180.
 Dunham 164.

Eckout, van 61.
 Ehrlich 65, 89, 102, 113,
 115, 116, 118, 120 ff.,
 129, 207, 211, 290, 291,
 294, 296, 300, 304 ff., 317.

- Einbeck 314.
 Einhorn 11, 67, 76.
 Ellinger 314 ff.
 Erdmann 232.
 Erlandsen 163, 174.
 Escher 173.
 Eubanas 323.
 Evans 298.
 Ewins 155.
- F**arbenfabriken 9, 26, 30,
 54, 83, 144, 297, 300.
 Farbwerke Meister Lucius
 142.
 Faust, E. S. 319.
 Feulgen 190, 320.
 Fierz-David 324.
 Fildes 96.
 Filehne 22, 315.
 Fischer, E. 30, 72, 134,
 316.
 Flächer 142.
 Flandin 313.
 Fleurent 84.
 Florence 181, 319.
 Folin 141.
 Fourneau 22, 32, 73, 74,
 79, 125, 133, 137, 156,
 161, 163, 168, 172, 179,
 200, 208, 275, 313, 316,
 323.
 Fourneau und Mitarbeiter
 97, 303, 307, 308, 310,
 322, 323.
 Fournier 311, 312.
 François 275.
 Frank 318.
 Fränkel, S. 49, 139, 164,
 166, 177, 315, 319, 324.
 Freund, H. 314.
 Freundler 221.
 Friedländer 324.
 Friedmann, E. 318.
 Fühner 322, 325.
 Fürth, v. 318, 319.
 Fuyimori 80.
- G**adamer 320, 325.
 Gassner, C. O. 218.
 Gault 79.
- Gautier, A. 84, 100, 102,
 155.
 Gavron 317.
 Gebhardt 39.
 Giemsa 313.
 Giesel 70.
 Gley, 31, 146.
 Gobley 166, 167, 174.
 Goldschmidt 77.
 Golodetz 214.
 Gonder 294.
 Gorup-Besanez 314.
 Gössling, W. 322.
 Gottlieb, R. 325.
 Gräfe 321.
 Grevenstuk 318, 319.
 Grignard 5, 54, 74, 105,
 220, 243, 244, 250.
 Grimaux 33, 313.
 Grimbert, L. 165.
 Grün, A. 177, 182.
 Guggenheim 139, 141, 149,
 152, 318.
- H**aier 184.
 Hallopeau 290.
 Hammarsten 183, 184, 319,
 320.
 Handovsky, H. 321.
 Hanriot 56.
 Harries 72.
 Harris 320.
 Hata 121 ff., 291, 317.
 Heffter 317.
 Heidelberger 109, 306.
 Heimann, K. 323.
 Heintz 71.
 Henry 320.
 Herzfeld 287.
 Herzig 196.
 Heyden 316.
 Heymann 323.
 Hinsberg 24, 314, 315.
 Hinterskirch 289.
 Hirsch 318.
 Höber 318.
 Hofmann, A. W. v. 196,
 198, 201 ff.
 Hofmann, F. 75.
 Holleman 314.
- Hoppe-Seyler 183.
 Hörlein 324.
 Houben-Weyl 324.
 Hundeshagen 182.
 Hütz 11.
- I**patjew 226.
 Isenschmidt 19, 314.
 Iwanoff 190.
- J**akobs 109, 188, 306.
 Jannasch 289.
 Jarisch 319.
 Javillier 278.
 Joachimoglu 318.
 Jones 184, 189, 320.
 Jowett 318.
 Jürgens 317.
- K**ade 182.
 Kahn 109.
 Kalberlah, H. 322.
 Kamm, O. 324.
 Kanao 161.
 Karrer 118, 169.
 Kast 315.
 Kastle 316.
 Kaufmann 35.
 Keiser 316.
 Keeser 317, 318.
 Kékulé 5.
 Kempf, R. 324.
 Kendall 139.
 Khotinsky 228.
 Knoop, J. F. 209.
 Knorr, L. 41, 315.
 Kober 269, 270.
 Kobert 75, 145.
 Koch 291, 297, 304.
 Kochmann 63, 315.
 Kolbe 36, 37, 242, 315.
 Kolle 118, 136, 303, 316,
 322.
 Komatsu 163.
 Königs 315.
 Koppke 304.
 Kossel 183, 185, 189.
 Kramer 324.
 Kuhn 321.
 Kürschner 102.

- Kutscher 153.
 Kyes, Preston 162, 179, 181.
Ladenburg 67, 204.
 La Forge 191, 320.
 Laidlaw 155.
 Landsberger 113, 304.
 Langheld 182.
 Laqueur 318, 319.
 Lassar-Cohn 324.
 Launoy 80, 130, 138.
 Laveran 32, 115, 120, 123,
 290, 300, 310, 322.
 Låwen 151.
 Lebahn 317.
 Leboeuf 88, 304.
 Ledebt, S. 84, 163, 171,
 172, 179 ff.
 Léger 156.
 Levaditi 96, 120, 130, 138,
 307, 311, 312, 323.
 Levene 163, 164, 168, 170,
 171, 176 ff., 180, 182 ff.,
 187 ff., 319, 320.
 Liebermann 70.
 Liebig 55.
 Liebreich 55, 165, 167,
 282.
 Limpächer, R. 177, 182.
 Lingard 120, 299.
 Lister 87.
 Lossen 67.
 Lüdecke 168, 180.
 Lumière 32, 58.
Mac Donagh 94.
 Maclean 163, 164, 166, 171,
 177.
 Maclean, H. u. J. S. 319.
 Macleod 318.
 Macht 77.
 Mäder 70.
 Madinaveitia 79, 160.
 Mannich 144, 145.
 Maquenne 84.
 Marchoux 312, 322.
 Mayer, M. 322.
 —, P. 165, 174.
 Medigreceanu 188.
 Mendel 190, 191.
 Merck 99, 201, 319, 322,
 323, 325.
 Mering, v. 316, 318.
 Merling 67.
 Mesnil 115, 120, 123, 290,
 300, 301, 303, 304, 310,
 322.
 Messinger 91.
 Metchnikoff 119, 290.
 Meyer, G. 100, 106.
 —, H. H. 63 ff., 174, 325.
 —, Hans 196, 197, 201, 324.
 —, V. und Jacobsohn, P.
 159, 233, 234, 315, 319,
 324.
 Michaelis, A. 41, 47, 105, 108.
 —, L. 38.
 Miescher 183, 190.
 Miller 314.
 Minkowski 191, 318.
 Moles y Marquina 91, 92.
 Möllgaard 297.
 Morel 188, 190.
 Morgan 317, 323.
 Morgenroth 33, 291, 293 ff.,
 322.
 Mouneyrat 92, 115, 118.
 Mühlens, P. 324.
 Myers 191.
Nagai 157.
 Nägeli 84.
 Navarro-Martin 312, 322.
 Neisser 121, 290.
 Nencki 153, 315.
 Neuberg 325.
 Neumann 183, 189, 277.
 Nicolau 311.
 Nicolle 90, 290, 300, 301,
 303, 304.
 Niemann 67.
 Nierenstein 120, 290, 317,
 322.
 Nocht 322.
 Nothmann 318.
Oechslin 33, 106, 108, 110,
 115, 116, 123.
 Oppenheimer, C. 319, 321.
 Osborne 190, 320.
 Osterberg, A. E. 139.
 Oswald, A. 321.
 Overton 60, 63 ff., 174.
Parker 176.
 Paul 314.
 Pauly, H. 140, 318.
 Paz, de la 146.
 Pears, Miss 19, 306.
 Pearson 88.
 Pelouze 167.
 Perkin 287.
 Perrin 58.
 Personne 226.
 Picard 183.
 Pictet 35, 228.
 Piettre 168, 275.
 Piria 36.
 Plimmer 310.
 Poulenc frères 115, 169, 323.
 Poulsson 316.
 Pyman 154.
Rabe, P. 315.
 Raiziss 317.
 Ranedo 79.
 Raulin 84.
 Ravaut 312.
 Richet 19, 56.
 Rideal 316.
 Riedel 275.
 Rijn, van 217.
 Ringer 150, 152.
 Rodrigues 322.
 Roeder 135.
 Roehl, W. 324.
 Rogers 297.
 Rohde 314, 315.
 Röhling 314.
 Rolf, I. 180, 182, 319.
 Rollet 171.
 Rona 38, 187.
 Rosenheim 165, 166, 178.
 Rosenmund 156, 321.
 Rost, E. 321.
 Roubaud 304.
 Roux 119, 290, 291.
 Rowntree 310.
 Rudolf 279.
 Russmann 141.

- Sachs** 181.
Salmon 115, 290.
Salomon 190.
Sanchis Banus 20.
Sandmeyer 104, 110, 244,
 251, 252, 289.
Sauton 85, 311.
Sazerac 311, 312.
Schaber 191.
Schaeffer 133.
Scheitlin 136.
Schering 318.
Schiff 15.
Schleich 31, 51.
Schlossberger 316, 322.
Schmied 227.
Schmidt, H. 317, 323.
 —, J. 201, 315, 316, 320.
Schmitt, R. 36, 37, 315.
Schnitzer 322.
Schöller 137.
Schotten 197.
Schrader 324.
Schrauth 137.
Schulz 317.
Schwarz 312.
Sée, G. 31.
Seifert, O. 321.
Sejourner 93.
Senderens 56.
Shiga 300.
Silber 92.
Simms 180.
Simon 313.
Sioli, F. 324.
Sommelet 285.
Sommerbrodt 9.
Sørensen 88.
- Soxhlet** 217.
Späth 157.
Spiegel, L. 321.
Spiro, K. 319.
Stanek 319.
Starkenstein 318.
Steudel 184, 187, 189, 277,
 319.
Steward 146.
Stolz 75, 142.
Strecker 167.
- Takamine** 139.
Thannhauser 184, 186 ff.,
 191, 320.
Tebb 165, 166, 178.
Thénard 98.
Thiele, A. 315.
Thiemann 287.
Thierfelder 165, 319.
Thomas 115, 120, 290,
 304.
Thoms-Moeller 321, 324.
Tomasselli 313.
Thomson 310.
Thudichum 165, 319.
Tiffeneau 48, 59, 61, 133,
 145, 149 ff.
Tijmstra 36.
Traube 65, 316.
Tréfouël 97, 323.
 —, Frau 97, 322, 323.
Trendelenburg 151, 152,
 318.
Trier 319, 320.
- Uhlenhuth** 120, 310.
Ullmann 228, 324.
- Valenti** 313.
Valentin 298.
Vallée 97, 323.
Vanino, L. 324.
Vigreux 213, 217.
Vila 137.
Vogt 154.
Vulpian 140.
- Wagner** 318.
Waldschmidt-Leitz 188.
Warren, L. E. 322.
Wasicki, R. 325.
Weber 187.
Weidel 201.
Weinland 227.
Wenzel 184.
Werner, F. 248.
West 176, 324.
White 317.
Whitmore 317.
Wieland 323.
Willstätter 67 ff., 83, 168,
 173, 188, 199 ff.
Wilson 165.
Windaus 154.
Winterstein 63, 319, 320.
Wislicenus 14.
Wolff, P. 321.
Wolfers 70.
Wolfenstein 198, 320.
Wortman 91.
- Yamamoushi** 307.
- Zeisel** 197.
Zernik 92, 316.
Zollinger 314.

Sachregister.

- Abbau und Ausscheidung im Organismus** 10, 24, 137, 191, **209 ff.**, 321.
Acetal 54.
Acetanilid 24, **239**.
Acetessigester 30, 45.
Acetophenon 56, **257**.
Acetoluidid 25.
Acetyl-p-aminophenol 237.
Acetylaminophenylstibinsaures Na 310.
Acetylaminophenylarsinsäure 307.
Acetylarsan 313.
Acetylatoxyl s. Arsacetin.
Acetylchlorid **233**.
Acetylnitrat **228**.
Acetylsalicylsäure s. Aspirin.
Acidol **284**.
Acidol-Pepsin **285**.
Acoïn 67, 77.
Acridinderivate 96, 294 ff.
Acriflavin s. Trypflavin.
Adalin 58, 61, **264**.
Adenin 184.
Adenosin 186, 188.
Adenosinphosphorsäure 184.
Adrenalin 139 ff., **264**, 318, 319.
—, physiologische Wirkung des 146.
—, sympathomimetische Wirkung des 148.
Adrenalinverwandte Substanzen 152 ff.
Adrenalon 149.
Äther 54.
Äthon 55.
Äthylbromid **234**.
 α -Äthylbutyrylbromid s. Diäthylacetyl-
bromid.
Äthylcuprein 313.
Äthylhydrochinidin 294.
Äthylhydrocuprein s. Optochin.
Äthylhydrocuprotoxin 294.
Äthylurethan 58.
- Afridol** 136.
Afridolviolett 301, 302.
Airol 94.
„Albert 102“ 307, 322.
Aldogen 90.
Algolan 40.
Alkaloide 192 ff., 320, 321.
—, chemische Eigenschaften der 195.
—, Extraktion der 192.
—, Kupfersalze der 198.
Alkoholyse von Lecithin 275.
Allyljodid 287.
AllylsenföI **288**.
Allylthioharnstoff s. Thiosinamin.
Aluminiumamalgam, Reduktion mit 14.
Alypin 75.
Aminoantipyrin 48.
p-Aminobenzoessäure **254**.
p-Aminobenzylcyanid **272**.
5-Amino-2, 4-dioxyphenylarsinsäure
128.
Aminonaphtholsulfosäuren 300, 313.
p-Aminophenol 14, **237**, 314.
Aminophenolarsinsäure oder „189“ 313.
Amidopyrin s. Pyramidon.
Amylenglykol 54.
Amylenhydrat 52.
Amylharnstoff 58.
Anästhesin 67, 75, **255**.
Anästhetika, lokale 66, 316.
Analgen 35.
Analgesin s. Antipyrin.
Anhydroecgonin 68.
Anilin **239**, 246.
Aniodol 93.
o-Anisidin 1, **228**.
Anisidinarsinsäure 112.
Antifebrin s. Acetanilid.
Antileprol 297.
Antimon, Chemotherapie des 310.

- Antimonthioglykolsäuretriamid 310.
 Antimonverbindungen 317, 323.
 Antimonthioglykolsaures Natrium 310.
 Antipyretika, Wirkung der 21, 314.
 Antipyrin 23, 31, 41 ff., **241**, 314, 315.
 Antiseptika 84, 316.
 Antodyn 23, 30.
 Apochinin 34, 292.
 Apolysin 27.
 Aponal 58.
 Apothesis 77.
 Argyrol 95.
 Aristol 91.
 Aristochin 33.
 Arrhenal s. Methylarsinsäure.
 Arsacetin 115, 305, 307, 309, 310.
 Arsalylt 118.
 Arsanilsäure s. Atoxyl.
 Arsen, experim. Chemotherapie des 118, 304 ff.
 Arsenverbindungen, aliphatische 98, 317.
 —, aromatische 102, 269 ff., 317.
 —, Konstitution u. Heilwirk. der 120 ff.
 Arsenobenzoylchinin 33.
 Arsenoverbindungen 108, 113.
 Arsenobenzol s. Salvarsan.
 Arsenophenylglycin 115, 305, 307.
 Arsinoxyde 109, 113.
 Arsinsäuren 104, 112, 322.
 Arterenol 143 ff.
 Asciatin s. Trigemin.
 Aseptol 88.
 Aspirin 23, 39, **243**.
 Asurol 136.
 Atoxyl 104, 113 ff., **269**, 299, 304, 309, 317.
 Atropin **279**.
 Autan 90.
 p-Azophenetol **236**.
- B**aillysche Methode 169.
 Bartsche Methode 104, 126, 127.
 „Bayer 205“ 89, 90, 97, 298, 299, 301 ff., 316, 323.
 Beckmanns Reagens 70.
 Benzaldehyd **285**.
 Benzidinfarbstoffe 300.
 Benzoessäure 90, **250** ff.
 o-Benzoldisulfosäure 7.
 Benzosol 11.
 Benzosalin 39.
- Benzoylchlorid **252**.
 Benzylalkohol 67, 77.
 Benzylcyanid **271**.
 Benzylidenacetone **286**.
 Betain s. Acidol.
 Betol 38.
 Bismal 94.
 Bismoxyl 311.
 Bornyval 57.
 Bougaults Reagens 113.
 Brillantgrün 96.
 Brechweinstein 311.
 Brenzcatechin 6, 7.
 Brombenzol **250**.
 Bromdiäthylacetyl bromid **263**.
 Bromdiäthylacetylchlorid **264**.
 Bromdiäthylacetylharnstoff s. Adalin.
 Bromnitrobenzol s. Nitrobrombenzol.
 Bromural 58, **260**.
 Bromvaleryl bromid **259**.
 Bromvalerylchlorid **259**.
 Bromvalerylharnstoff s. Bromural.
 Butyn 83.
- C**adetsche Flüssigkeit 98.
 Calciumglycerophosphat 274.
 Carbamid s. Harnstoff.
 Carbonsäure s. Phenol.
 Carnaubon 164.
 Carnithin s. Leukopoliin.
 Cerebroside 165, 319.
 Chaulmoograöl 297, 322.
 Chaulmoograensäure 297.
 Chavosot 88.
 Chinicin 294.
 Chinidin 313.
 Chinin 32, 35, **279**, 291 ff., 313 ff.
 Chinotoxin 34, 294.
 Chinosol 90.
 Chitenin **280**.
 Chlor 92.
 Chloracetobrenzcatechin 142, 165.
 Chloracetone **244**.
 Chloracetylchlorid 11.
 Chloralhydrat 55.
 Chloralose 56.
 Chloramin T **93**, 316.
 Chlorcosan 93.
 Chloressigsäure **282**.
 Chloressigsäureäthylester **283**.

- Chloreton 54.
 Chlorkalk 92.
 4-Chlor-2-methylphenylarsinsäure 127.
 Chlornitrobenzol 3.
 Chloroform 40.
 Chloroxyisobuttersäure **255**.
 Chloroxyisobuttersäureäthylester **256**.
 Chloroxyisobuttersäurepropylester **256**.
 o-Chlorphenol 7.
 Cholin 167.
 Chrysein 92.
 Cinchona, Gesamtalkaloide der 313.
 Cinchonin 313.
 Coaltar saponiné Leboeuf 88.
 Cobragift 163, 180, 319 s. a. Schlangengift.
 Cobralecithid s. Lysocithin.
 Cocain 67 ff., 316.
 Collargol 95.
 Collidin s. β -Phenyläthylamin.
 Coryfin 94.
 Cosaprin 25.
 Cotarnin 160.
 Creolin Pearson 88.
 Cryogenin 21, 23, 32.
 Cuorin 163.
 Cuprein 32, 291 ff., 313.
- D**akinsche Lösung 92.
 Dermatol 94.
 Desoleolecithin s. Lysocithin.
 Destillation **212** ff.
 Diacetylmorphin s. Heroin.
 Diäthylacetylbromid **263**.
 Diäthylacetylchlorid **263**.
 Diäthylessigsäure **263**.
 Diäthylmalonylester **262**.
 Diäthylmalonylharnstoff s. Veronal.
 Diäthylmalonsäure **262**.
 Dial 59.
 Diaminodiphenylharnstoff 301.
 Diaspirin 39.
 Dichloramin T 93.
 Digitalin **280** ff.
 Digitalis 281.
 Dimethyladrenalin 144.
 Dimethylamin 244 ff., **247**.
 Dimethylaminoessigsäureäthylestermethylchlorid **284**.
 Dimethylaminomilchsäure 73.
- Dimethylaminooxyisobuttersäurepropylester **257**.
 Dimethylanilin **245**.
 Dioform 52.
 2, 4-Dioxyphenylarsinsäure **127**.
 Diplosal 39.
 Dormiol 56.
 Dulcin 27, 29.
 Duotal s. Guajacolcarbonat.
- E**au de Javelle 92, 295.
 Ecgonin 68, 70.
 Ekkain 67, 77.
 Emetin 313.
 Enesol 136, 267.
 Ephedrin 156, 161.
 Epicarin 89.
 Epinin 145, 149.
 Ergamin s. β -Imidazolyläthylamin.
 Essigsäureanhydrid **233**.
 Eucaïne 70 ff.
 Euchinin 33.
 Eucupin 34, 292, 293.
 Eudoxin 94.
 Euphorin 26.
 Euphtalmin 72.
 Europhen 92.
 Exalgin 26.
- F**lorencesche Reaktion 181, 319.
 Folins Reagens 141.
 Formalin 90.
 Formanilid 25.
 Formicin 91.
 „Fourneau 309“ 97, 303, 323.
- G**alyl 118.
 Geosot 11.
 Germanin s. „Bayer 205“.
- Glucal 90.
 Glycerophosphorsäure 167, 173 ff., 274.
 Glycin 15.
 Glykosal 40.
 Grignardsche Reaktion 54, 74, 105, 220, 243, 249 ff.
 Guajacol 1, 6, 9, **229**, 314.
 Guajacolcarbonat 11, **230**.
 Guajacol-o-sulfosaures Kalium 11, 12, **230**.
 Guajacolphosphal 11.

- Guajasanol 11.
 Guanin 184.
 Guaninhexose 190.
 Guanosin 186, 188.
 Guanosinphosphorsäure s. Guanylsäure.
 Guanylsäure 184.
- H**alazon 97.
 Harnsäure 185.
 Harnstoff 58.
 Hedonal 58.
 Hefenucleinsäure 186, **272**.
 Hektin s. Hectine 110, 115.
 Heptylharnstoff 58.
 Hermophenyl 136.
 Heroin **280**.
 Hetol **287**.
 Histamin s. Imidazolyläthylamin.
 Histidin 153.
 Hofmannsche Reaktion 196, 198,
201 ff.
 Holocain 67, 76.
 Homatropin 70.
 Homorenon 145.
 Hordenin 150, 156.
 Hydnocarpussäure 297.
 Hydrastin 158.
 Hydrastinin 158.
 Hydrochinin 34, 294, 296.
 Hydrochinotoxin 294.
 Hydrocuprein 34, 292 ff.
 Hydrocuprotoxin 294.
 Hydrohydrastinin 159.
 Hydrotropidin s. Tropan.
 Hypnal 48, 56.
 Hypochlorite 92.
 Hypnon s. Acetophenon.
 Hypnotika, Einteilung der 49 ff.
 —, Wirkung der 60, 63, 315.
 Hypoxantin 184.
- I**chtyol 93.
 β -Imidazolyläthylamin 153, 154.
 β -Indoläthylamin 155.
 Indophenolreaktion 30.
 Inosinsäure 184.
 Insulin 318.
 Intramin 94.
 Isoform 92, **289**.
 Isopral 54.
- J**ecorin 164.
 Jodanisol **289**.
 Jodoanisol s. Isoform.
 Jodofan 92.
 Jodoform 91.
 Jodoformogen 91.
 Jodol 92.
- K**airin 35.
 Kairolin 35.
 Kakodyl 99.
 Kakodyloxyd 98, 99.
 Kakodylsäure 99, 317.
 Kephalin 177.
 Kharsivan s. Salvarsan.
 Kreosot 9.
 Kresin 88.
 Kresival 9.
 Krysolgan 297.
 Kristallisation 217.
 Kupplung von Diazoverbindungen 16.
- L**actophenin 21, 23, 27.
 Laudanosin 160.
 Lecithin 162, 166, **275**, 319.
 Lecithinase 173.
 Leucopoliin 166.
 Lodal 160.
 Lokalanästhetika 66.
 —, theoretische Betrachtungen 78 ff.
 Losophan 92.
 Luargol 118.
 Ludyl 118.
 Luminal 59.
 Lupinin 200.
 Lupininsäure **200**.
 Lysocithin 162, 172, **179 ff.**
 Lysolecithin s. Lysocithin.
 Lysol 88.
- M**alachitgrün 95.
 Malonester **261**.
 Malonsaurer Kalk **260**.
 Maretin 32.
 Melubrin 31, 48.
 „Mercuribenzoat“ **266**.
 Mercuribenzoessäure **267**.
 Mercuridiaminodioxydiphenyl 138, **267**.
 Mercuridinitrodioxydiphenyl 138, **268**.
 Mercuridipropionsäure 133.

- „Mercurierung“ 266, 322.
 Mesotan 40.
 Methyamin 248.
 Methyläthylchlormethylcarbinol 249.
 Methyläthylmethylaminomethylcarbinol 249.
 Methyläthylpinakon 53.
 Methylaminobrenzcatechin 142, 266.
 β - β_1 -Methylaminohydrinden 158.
 Methylanilin 245.
 Methylarsindichlorid 101.
 Methylarsinsäure 103.
 Methylchloroform 52.
 Methylecgonin 68.
 Methylenblau 95.
 Methylenchlorid 52.
 Methylhydrocuprein 293.
 Methyljodid 226.
 Methylmercurijodid 133 s. Methylquecksilberjodid.
 Methylmethoxyppyrazol 43.
 Methylsalicylat 40.
 Methylstyrylketon s. Benzilidenacetone.
 Metol 15.
 Michaelissche Methode 105.
 Microcidin 88.
 Mononucleotide 184, 185.
 Monotal 11.
 Morphin 51, 280.
- N**aganol 301.
 Naphthole 88.
 β -Naphthylamin 157.
 Narcein 160.
 Narcotin 160.
 Narsenol 312.
 Neosalvarsan 117.
 Neotrepol 311.
 Neottin 164.
 Neuronal 57.
 Nikotin, Bestimmung im Tabak 278.
 Nirvanin 76.
 Nirvanol 58.
 Nitrierung mit Acetylnitrat 228.
 Nitrierungsregeln 3.
 o-Nitroanilin 2, 3.
 p-Nitroanilin 12.
 o-Nitroanisol 1, 5, 227.
 p-Nitrobenzoesäure 254.
 p-Nitrobenzol 238.
- p-Nitrobenzylcyanid 272.
 Nitrobrombenzol 3, 235.
 4-Nitro-2-carboxyphenylarsinsäure 128.
 5-Nitro-2,4-dioxyphenylarsinsäure 127.
 5-Nitro-2-methylphenylarsinsäure 126.
 3-Nitro-4-oxyphenylarsinsäure 270.
 p-Nitrophenetol 1, 13, 233.
 o-Nitrophenol 1 ff., 5, 225.
 p-Nitrophenol 1, 12, 231.
 Nitrophenoxymercuriacetat 267.
 Nitrophenoxymercurihydroxyd 136.
 Nitrosoantipyrin 48.
 Nitrosodimethylanilin 247.
 Nitrotoluol 253.
 Nosophen 92.
 Novarsenobenzol s. Neosalvarsan.
 Novaspirin 39.
 Novasurol 136.
 Novocain 67, 75.
 Nucleinsäuren 183, 277, 319, 320.
 —, Entstehung und Verhalten im Organismus 190 ff.
 Nucleoside 185, 188.
 Nucleotide 184.
- Optochin** 34, 292 ff.
 Orthoameisensäureester 55.
 Orthoform 66, 76.
 Osarsan 115.
 Oxalylatoxyl 110.
 Overton-Meyer, Theorie von 63.
 Oxazinfarbstoffe 300.
 p-Oxybenzoesäure 315.
 p-Oxybenzyleyanid 272.
 4-Oxy-2-carboxyphenylarsinsäure 128.
 Oxychinaseptol 90.
 Oxydationsprozesse im Organismus 209.
 p-Oxyphenylarsinsäure 270.
- P**ental 52.
 Pepsin s. Acidol-Pepsin.
 Peruol 90.
 Peruscabin 90.
 Phenacetin 1, 12, 16, 21, 23, 26, 231, 237, 238, 314.
 p-Phenetidin 13, 15, 236.
 p-Phenetolazophenol 16, 235.
 Phenokoll 27.
 Phenol 87, 295, 296.
 Phenolsulfosäuren 7.

- β -Phenyläthylamin 153, 157, 319.
 Phenyl dimethylpyrazolon s. Antipyrin.
 Phenyllessigsäure 90.
 Phenylglycin 25.
 Phenylglycinamidarsinsaures Na 306.
 Phenylhydrazin 30, **240**.
 Phenylkohlen-saures Natrium 36.
 Phenylmethoxy-pyrazol 44.
 Phenylmethylmethoxy-pyrazolmethyl-
 jodid 44.
 Phenylmethylpyrazolon 30, 43, 45, **241**.
 Phosphatide 162, 319.
 Pimelinsäure 69.
 Pinakone 53.
 Plasmochin 323, 324.
 Polynucleotide 185, 186.
 Proflavin 96.
 Propional 59.
 Protargol 95.
 Protargon 165.
 Providoform 89, 93.
 Pseudotropin 70.
 Psicain 83.
 Purin 185.
 Pyramidon 23, 31, 48, 315.
 Pyrazol 31.
 Pyrazolone 41.
Quecksilber siehe auch Mercuri-
 Chemotherapie des 135.
 Quecksilberverbindungen, organische
 129, 317.
 Quietol **255**.
 Quinby (Rubyl) s. Wismutchininjodid.
Reduktion im Organismus 210.
 Rivanol 97, 295, 322.
 Roedersche Methode 105.
 Rodinal 15.
 Rubyl s. Wismutchininjodid.
Sahidin 166.
 Salacetol 40.
 Salen 40.
 Salicylsäure 36 ff., **242**, 315.
 Salipyrin 47.
 Salokoll 29.
 Salol 38.
 Salophen 27, 29, 39.
 Salvarsan 116, **270**, 290, 295, 298.
 Salyrgan 136.
 Sandmeyersche Reaktion 104, 110,
 244, 252.
 Sanocrysin 297.
 Schlangengift 171, 173, 179, 181, s. auch
 Cobragift.
 Schmelzpunktsbestimmung 219.
 Schütteln 220.
 Scopolamin 51.
 Solveol 88.
 Soneryl 59.
 Soziodol 88, 92.
 Sphyngogenin 139.
 Sphyngomyelin 165, 178.
 Sphyngosin 179.
 Spirocid 126.
 Spirosal 40.
 Stibacetin (Stibenyl) s. acetylamino-
 phenylstibinsaures Na.
 Stovain 67, 72 ff., 253, 316, 321, 323.
 Stovarsol 126, 309, 311 ff., 323.
 Stypticin 160.
 Sublamin 130.
 Sublimat 130, 295.
 Sulfaminophenyldimethylpyrazolon-
 quecksilber 136.
 Sulfarsenol 117.
 Sulfonal 59.
 Sympathomimetische Wirkung 148.
 Synthalin 318.
Tetrabromkresol 296.
 β -Tetrahydronaphthylamin 157.
 Tetralol 89.
 Tetronal 59.
 Thallin 34.
 Thermodin 28.
 Thiocol s. guajacolsulfosaures Kalium.
 Thiosinamin 94, **288**.
 Thymin 184, 189.
 Thyminhexosephosphorsäure 184, 190.
 Thymonucleinsäuren 189, **277**.
 Thyroxin 139.
 Tolyarsinsäure 126.
 Treparsol 313.
 Trepol 311.
 Triacetonamin 71.
 Tribromnaphthol 296.
 Trichloracetonhydrat 57.
 Trigemin 56.

- Trimethylamin **283**.
 Triphenylmethanderivate 300.
 Triphosphonucleinsäure 187.
 Triticonucleinsäure 320.
 Trional 59.
 Trioxymethylen 90.
 Tropacocain 67, 70.
 Tropan 70.
 Tropidin 68.
 Tropigenin **199**.
 Tropin 68, 199.
 Tropinsäure 69.
 Tropinon 68 ff., **199**.
 Trypaflavin 96, 295, 300.
 Trypanblau 300, 301.
 Trypanrot 300, 301.
 Tryparsamid s. Phenylglycinamidarsin-
 saures Na.
 Tutocain 83.
 Tyramin 149, 153, 155, **273**.
- U**lmaren 40.
 Uracil 184.
 Urethan 26, 58.
 Uridin 186, 188.
 Uridinphosphorsäure 184, 187 ff.
 Urotropin 91.
- V**aleriansäure 57, **258**.
 Valerylbromid **258**.
 Valerylchlorid **258**.
 Validol 57.
 Valyl 57.
 Veratrol 7.
 Veronal 58, **262**, 316, 322.
 Vesalthin 164.
 Viferral 56.
 Vinylacetonamin 71.
 Vioform 92.
 Voluntol 54.
 Vuzin 34, 292, 293.
- W**ärmestich 19 ff.
 Wismut, Chemotherapie des 311.
 Wismutchininjodid 311.
 Wismutoxyd s. Neotropol.
 Wismutverbindungen 311, 323.
- X**eroform 93.
- Z**eiselsche Methode 196.
 Zimtsäure **286**.
 Zytidin 186, 188.
 Zytidinphosphorsäure 184, 187.
 Zytosin 184.

Berichtigungen.

- Seite 11, Fußnote, statt „Heintz“ soll es heißen „Hütz“.
 „ 14, Zeile 8 von unten, statt „ist“ soll es heißen „sind“.
 „ 42, Dritte Fußnote, statt Ann. **238**, 147, 1887 soll es heißen Ann. **238**,
 202, 1887.
 „ 55, Zeile 4 von oben, statt „Verbindungen“ soll es heißen „Acetale“.
 „ 75, „ 24 von unten, statt „Bing und Kobert“ soll es heißen „Ritsert;
 Binz und Kobert“.
 „ 95, „ 3 von unten, statt „Hydrochlorid“ soll es heißen „Chlorid“.
 „ 109, „ 11 von oben, statt „gespalten“ soll es heißen „zerlegt“, statt
 „Jacob“ soll es heißen „Jacobs“.
 „ 179, letzte Zeile von unten, statt „Keyes“ soll es heißen „Kyes“.
 „ 181, Zeile 17 von oben, statt „Keyes“ soll es heißen „Kyes“.
 „ 187, „ 11 von unten, statt „Zytidinsäure“ soll es heißen „Zytidin-
 phosphorsäure“.
 „ 187, „ 13 von unten, statt „Uridinsäure“ soll es heißen „Uridin-
 phosphorsäure“.
 „ 284, „ 20 von oben und Zeile 5 von unten sollen heißen „Methyl-
 aminoessigsäureäthylestermethylchlorid“.