

DIE ARZNEIMITTEL-SYNTHESE

AUF GRUNDLAGE DER BEZIEHUNGEN ZWISCHEN

CHEMISCHEM AUFBAU UND WIRKUNG;

FÜR ÄRZTE

CHEMIKER UND PHARMAZEUTEN

DR. SIGMUND FRÄNKEL

 **Springer**

DIE
ARZNEIMITTEL-SYNTHESE

AUF GRUNDLAGE DER BEZIEHUNGEN ZWISCHEN
CHEMISCHEM AUFBAU UND WIRKUNG

FÜR ÄRZTE
CHEMIKER UND PHARMAZEUTEN

VON

DR. SIGMUND FRÄNKEL
A. O. PROFESSOR FÜR MEDIZINISCHE CHEMIE
AN DER WIENER UNIVERSITÄT

SECHSTE UMGEARBEITETE AUFLAGE



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1927

ISBN 978-3-642-89692-7

ISBN 978-3-642-91549-9 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-642-91549-9

Alle Rechte, insbesondere das

der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.

Copyright 1921 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Ursprünglich erschienen bei Julius Springer in Berlin 1921

Softcover reprint of the hardcover 6th edition 1921

Vorwort zur sechsten Auflage.

Als vor ungefähr einem Vierteljahrhundert die erste Auflage dieses Werkes erschien, standen in der Pharmakologie sowie bei der Erzeugung synthetischer Arzneimittel wesentlich andere Probleme im Vordergrund des Interesses als heute. Man sieht so recht, wenn man die verschiedenen Auflagen dieses Buches durchblättert, schon an der Zunahme der einzelnen Abschnitte den raschen Wandel im Laufe der Zeit, der nur eine geringfügige Unterbrechung während des Weltkrieges erfahren hat.

Schon die immer stärkere und stärkere Betonung des chemo-therapeutischen Standpunktes, der rasche Wechsel und das ebenso rasche Verbrauchsein von Theorien, die den Tatsachen vorausseilen wollten, war kennzeichnend für die Art und Weise der Arbeiten auf diesen Gebieten. Die größere Zielstrebigkeit in der Arzneimittel-Synthese beruht doch, zum Teil wenigstens, nicht nur auf der besseren Erkenntnis der zu lösenden Probleme, sondern auch auf der in einzelnen Ländern so innigen Zusammenarbeit zwischen Forschung und Industrie und teilweisen Verlegung der Forschungsarbeiten in die Industrie selbst. Daher erfordert ein Buch, welches kritisch die Bestrebungen auf dem Gebiete der Arzneimittel-Synthese sichtet, eine stete Umarbeitung und eine stete Anpassung an die eben währende Zeit, ohne daß die historische Darstellung des Entstehens und Vergehens der Richtungen Abbruch erleiden darf.

In der 6. Auflage erschien es mir daher dringend notwendig, vieles was heute nur mehr historischen Charakter hat, viel kürzer zu fassen, um das Gegenwärtige viel besser herausarbeiten zu können. Um die Zeit der Abfassung der 1. Auflage spielten die Antipyretica, die Antiseptica sowie die sympathomimetischen Mittel eine überaus große Rolle; gegenwärtig wendet sich die Aufmerksamkeit immer mehr und mehr den spezifisch wirkenden Mitteln gegen Infektionskrankheiten zu und augenblicklich beherrscht die chemotherapeutische Richtung das Arbeitsfeld. Neben ihr spielt eine immer größere Rolle die künstliche Erzeugung der Inkrete oder ihnen verwandter Verbindungen, wenn die in der Natur vorkommenden selbst noch nicht genügend erforscht sind.

Ich habe es daher in der 6. Auflage unternommen, das Buch einer neuen vollständigen Durcharbeitung und Änderung zu unterziehen. Man wird sowohl in der Anordnung des Materials sowie in den einzelnen Kapiteln die wesentliche Veränderung dieses Werkes erkennen, ohne daß der Zweck als Lehrbuch und Nachschlagebuch irgendwie geändert worden wäre. Es sind also wesentliche Kürzungen in der Darstellung der schon erledigten Materie, wesentliche Bereicherungen in der Darstellung des Neuen, dem Leser sofort ersichtlich.

Hoffentlich erwirbt sich die 6. Auflage ebenso viel Freunde wie die früheren Auflagen. An die Fachgenossen wiederhole ich die Bitte, mich durch Korrekturen und durch Aufmerksammachen auf Arbeiten, welche in der medizinischen Literatur häufig sehr zerstreut erscheinen, für die kommenden Auflagen zu unterstützen.

Wien, Anfang Februar 1927.

Sigmund Fränkel.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Einleitung	1
----------------------	---

Allgemeiner Teil.

1. Kapitel. Theorie der Wirkungen anorganischer Körper	10
2. Kapitel. Theorie der Wirkungen organischer Verbindungen	28
a) Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkungen	28
b) Beziehung der Wirksamkeit zur Veränderung im Organismus	42
3. Kapitel. Bedeutung der einzelnen Atom-Gruppen für die Wirkung	50
1. Wirkungen der Kohlenwasserstoffe	50
2. Über die Bedeutung der Hydroxyle	54
3. Bedeutung der Alkylgruppen	64
4. Bedeutung des Eintrittes von Halogen in die organischen Verbindungen	70
5. Bedeutung der basischen stickstoffhaltigen Reste	76
6. Bedeutung der Nitro- und Nitrosogruppe	92
Nitro- oder Nitrosogruppen an Sauerstoff gebunden	92
Nitro- und Nitrosogruppen am Kohlenstoff	94
1. Aliphatische Nitro-C-Verbindungen	94
2. Cyclische Nitro-C-Verbindungen	95
7. Die Cyangruppe	98
Nitrile gesättigter Fettsäuren	99
8. Wirkungen der Puringruppe	104
9. Bedeutung der Carbonylgruppe	110
A. Aldehydgruppe	110
B. Ketone	111
10. Bedeutung des Eintrittes von Säuregruppen	113
11. Bedeutung des Eintrittes von nicht oxydiertem Schwefel	121
12. Bedeutung der doppelten und dreifachen Bindung	124
13. Unterschiede in der Wirkung bedingt durch Stellungsisomeren	132
14. Stereochemisch bedingte Wirkungsdifferenzen	136
15. Beziehungen zwischen Wirkung und Molekulargröße. Wirkungen homologer Reihen	147
16. Beziehungen zwischen Geschmack und Konstitution	148
4. Kapitel. Veränderungen der organischen Substanzen im Organismus	172
Oxydationen	173
Desaminierung und Aminierung	197
Reduktionen	198
Synthesen im Organismus	200
Paarung im Organismus (Entgiftung durch Paarung)	200
Acetylierungen	204
Methylierungen	205
Uraminosäurensynthese	213
Verhalten verschiedener Aminderivate	214
Halogen- und schwefelhaltige Verbindungen	215
Verhalten der Phthaleine, Tannine, Harze und Glykoside	216

Spezieller Teil.

1. Kapitel. Allgemeine Methoden, um aus bekannten wirksamen Verbindungen Verbindungen mit gleicher physiologischer Wirkung aufzubauen, denen aber bestimmte Nebenwirkungen fehlen.	219
I. Das Salol-Prinzip	219
II. Ätzwirkung	220

	Seite
III. Reaktionen mit Formaldehyd	220
IV. Einführung von Säureradikalen für Imid-, Amid- oder Amino-Wasserstoffatome	220
V. Einführung von Aldehydresten	221
VI. Einführung von Alkylresten in die Wasserstoffatome der Aminogruppe	221
VII. Einführung von Säureradikalen in die Hydrolyse von Basen	221
VIII. Einführung von Alkylresten in die Wasserstoffe der Hydroxylgruppen	222
IX. Wasserlöslichmachen von Arzneimitteln	222
X. Einführung von Halogen oder Schwefel	223
XI. Darstellungen von verschiedenen Salzen wirksamer Säuren oder wirksamer Basen, insbesondere von Metallen	223
XII. Kombination zweier wirksamer Substanzen.	223
2. Kapitel. Antipyretica	225
Chinin und Chinolinderivate	225
Antipyrin	233
Indolinone	235
Phenylhydrazinderivate.	236
Semicarbazidderivate.	239
Salze des Antipyrins und Pyramidons	240
Verschiedene Pyrazolonderivate	242
Chinin	253
Chinin und seine Derivate	270
Anilinderivate	275
Bedeutung des Ringsystems für die Antipyretica	278
p-Aminophenolderivate	282
Allgemeine Betrachtungen über die Antipyretica	300
3. Kapitel. Alkaloide	305
Einfluß der Hydrierung der Basen	306
Physiologische Bedeutung der Umwandlung der tertiären Alkaloide in quaternäre Ammoniumbasen	308
Bedeutung der cyclischen Struktur der Alkaloide	314
Bedeutung der Stellungen der Seitenketten	314
Bedeutung der Seitenketten	324
Norverbindungen	330
Bedeutung der Hydroxyle	330
Bedeutung der Carboxalkylgruppe.	331
Doppelte Bindung	332
Bedeutung der Substitution von Säureradikalen für Hydroxylwasserstoff	333
Differenzen in der Wirkung optischer Antipoden	335
Cholin-Muscaringruppe	336
Cocain und die Lokalanaesthetica	347
Die Tropinverbindungen	357
Tropacocain, Homotropacocain, α -Cocain, Homotropeine, Ekkain	366
Cocainersatzmittel	372
A. Cyclische Alkamine	372
B. Fette Alkamine	379
C. Phenylurethanderivate	395
D. Anaesthetica aus verschiedenen chemischen Gruppen	397
Phenol- und Phenylalkoholderivate	397
Die Orthoformgruppe: Ester aromatischer Säuren.	403
Mydriatica und Myotica	409
Morphin	410
Apomorphin.	429
Narcein.	430
Hydrastis	431
Ergotin, Adrenalin und die aromatischen Basen aus Eiweiß	449
Imidazolderivate.	461
Tyraminsynthesen	466
Darstellung des Adrenalins	468
Nicotin	473
Pilocarpin.	475
Strychnin.	477
Emetin	480

	Seite
4. Kapitel. Schlafmittel und Inhalationsanaesthetica	482
Allgemeines	482
1. Gruppe:	
Halogenhaltige Schlafmittel	483
Chlorverbindungen	483
Bromverbindungen	497
Jodverbindungen	503
2. Gruppe:	
Schlafmittel, deren Wirkung auf der Gegenwart von Alkyl beruht	503
Pyrimidin- bzw. Barbitursäurederivate	508
Barbitursäuren, welche mit zwei verschiedenen Alkyl- oder Arylresten substituiert sind	517
Verbindungen, bestehend aus Dialkylbarbitursäure und anderen wirk- samen Komponenten	519
Hydantoine	520
Oxime und Amide	520
Urethane	523
Sulfonalgruppe	526
3. Gruppe:	
Schlafmittel, deren Wirkung auf der Gegenwart von Carbonyl (Aldehyd oder Keton) beruht	531
5. Kapitel. Antiseptica und Adstringentia	539
Aromatische Antiseptica	548
Phenole	548
Salicylsäure	556
Acylierte Salicylsäuren	558
Salole	565
Kreosot und Guajacol	575
Guajacolpräparate, in denen Hydroxylwasserstoff durch eine Acylgruppe ersetzt ist	576
Kreosot- und Guajacolpräparate, deren Hydroxylwasserstoff durch Alkyl- radikale substituiert ist	582
Weitere wasserlösliche Guajacolderivate	583
Guajacolpräparate, aus denen Guajacol nicht regeneriert wird	584
Zimtsäure	587
Antiseptica der Chinolinreihe	588
Jodoform und seine Ersatzmittel	589
Jodverbindungen	601
Jodierte Fettsäuren und Fette	602
Jodglycerinderivate	605
Jodierte Basen und Aminosäuren	606
Chlor- und Bromderivate	609
Fluorverbindungen	616
Schwefelverbindungen	617
Ichthyol und ähnliche geschwefelte Verbindungen	619
Selen- und Tellurderivate	625
Siliciumverbindungen	629
Calcium	631
Die organischen Farbstoffe	632
Formaldehyd	646
Hexamethylentetramin	651
Tannin, Gallussäure und deren Derivate	654
Wismut	659
Quecksilberverbindungen	666
Mercurierte Aminosäuren	668
Mercurierte aromatische Verbindungen	669
Mercurierte ungesättigte Säuren	678
Cyanmercuriverbindungen	679
Mercuriverbindungen von aromatischen Aminoverbindungen	679
Verschiedene mercurierte Verbindungen	681
Silber	688
Eisen	694
Arsenverbindungen	698
Aromatische N-freie As-Verbindungen	704

	Seite
Atoxyl	707
Halogenierte aromatische As-Verbindungen	712
Acylierte Arsenderivate	714
Verschiedene Arsanilsäurederivate	716
Arsen-Derivate von Campher, Menthol	719
Darstellung verschiedener aromatischer Arsenderivate	719
Salvarsan	721
Wasserlösliche Salvarsanderivate	729
Verschiedene cyclische Arsenderivate.	733
Arsenderivate der Farbstoffe.	735
Arsen-Schwefelverbindungen	739
Arsen- und Antimon-Schwermetallverbindungen	739
Arsen-Antimon- und Arsen-Wismutverbindungen	744
Antimonverbindungen	747
Vanadium	752
Wismut, Cadmium, Gold, Titan, Kupfer, Cer	752
Aluminium.	759
6. Kapitel. Abführmittel	761
Aloin	762
Chinone.	764
Ekkoprotica aus verschiedenen chemischen Gruppen	765
Arecolin und ähnlich wirkende Verbindungen.	769
Cotoin	770
Magensafttreibende Mittel	772
7. Kapitel. Antihelminthica	775
8. Kapitel. Campher und Terpene	784
Santal, Copaiva und Perubalsam	797
Isovaleriansäurepräparate.	799
9. Kapitel. Glykoside	801
10. Kapitel. Reduzierende Hautmittel	807
11. Kapitel. Glycerophosphate	812
12. Kapitel. Diuretica	817
13. Kapitel. Gichtmittel.	826
14. Kapitel. Benzyllderivate.	843
15. Kapitel. Derivate der Gallensäuren	846
16. Kapitel. Wasserstoffsuperoxyd	848
Nachträge	850
Patentverzeichnis	859
Namenverzeichnis	868
Sachverzeichnis	879

Druckfehlerberichtigung.

S. 84	Z. 3	v. u. statt:	Reschert	lies:	Reichert
„ 183	„ 27	v. u. „	Benzolessäure	„	Benzoessäure
„ 199	„ 25	v. o. „	Nitrophenylpropionsäure	„	Nitrophenylpropionsäure
„ 241	„ 11	v. o. „	Grundsubstanz	„	Grundsubstanz
„ 244	„ 3	v. o. „	1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylaminomethyl-5-pyrazolon	„	1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon
„ 317	„ 12	v. o. „	H. Hildebrandt	„	W. Hildebrandt
„ 330	„ 13	v. u. „	Methylpentanon	„	Methylpentanon
„ 443	„ 27	v. u. „	Homopiperonalamin	„	Homopiperonylamin
„ 444	„ 8	v. u. „	methanol-3-Methyl . .	„	methanol, 3-Methyl . .
„ 521	„ 2	v. o. „	den	„	dem
„ 527	„ 11	v. u. „	. . . sulfomethan	„	. . . sulfonmethan
„ 577	„ 15	v. u. „	Gaultherialöl	„	Gaultheriaöl
„ 578	„ 15	v. o. „	Brenzcatechinamylcarbonat	„	Brenzcatechincinnamylcarbonat
„ 645	„ 18	v. o. „	De	„	Die
„ 672	„ 5	v. o. „	Dicyndiamid	„	Dicyandiamid
„ 695	„ 7	v. o. „	g	„	%
„ 731	„ 12	v. u. „	FP	„	AP
„ 735	„ 6	v. u. „	FP 553302	„	FP 553301
„ 742	„ 14	v. u. „	Goldchlorid	„	Goldchlorid

Einleitung.

Die Pharmakologie hat in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts eine eigenartige Vermehrung des Arzneischatzes erfahren. Die früheren Jahrhunderte hatten Heilmittel verschiedenster Art auf Grund reiner Empirie der verschiedensten Völker gehabt, Heilmittel anorganischer und organischer Natur; in den letzten Jahrhunderten wurden besonders mit steigender Erkenntnis der anorganischen Verbindungen, namentlich im iatrochemischen Zeitalter, viele anorganischen Substanzen, vor allem Metallsalze, als neuer Zuwachs für die Therapie geschaffen. Es entstand aber gleichsam eine neue Arzneimittellehre in dem Momente, als man nicht nur auf Grund von Empirie und Aberglauben und Überlieferung die Drogen benützte, sondern durch das Bemühen der Chemiker die Drogen selbst einer Untersuchung in der Richtung unterwarf, daß man ihre wirksamen Bestandteile zu isolieren sich bestrebte. Mit der Entdeckung der reinen Pflanzenalkaloide war der erste große Fortschritt gemacht, welcher zeigte, daß nicht die chemisch aus verschiedensten Substanzen bestehende Droge, sondern ein oder mehrere chemische Individuen die Träger der einer Droge eigentümlichen Wirkung waren. Diese Erkenntnis mußte dazu führen, mit der oft auf Aberglauben beruhenden Überlieferung zu brechen und so eine große Reihe von Drogen aus der Benützung auszuschalten. Die Reindarstellung chemischer Individuen bedeutete aber auch einen großen Fortschritt in dem Sinne, als man nunmehr die eigentlich wirksamen Substanzen selbst genau dosieren konnte, was ja bei dem wechselnden Gehalt der Drogen an wirksamen Bestandteilen bis zu diesem Zeitpunkte eine Sache der Unmöglichkeit war. Die physiologische Untersuchung der aktiven Prinzipien selbst gab nun Aufschluß über die reine Wirkung des Mittels. Man konnte auf diese Weise auch eine Reihe von Nebenwirkungen und unangenehmen Eigenschaften, die sich auf Geschmack und Geruch bezogen, ausschalten, wenn diese Nebenwirkungen nicht dem wirksamen Bestandteil, sondern anderen, an der Grundwirkung der Droge nicht beteiligten Substanzen zukamen. Das Studium der chemischen Konstitutionen der als wirksam erkannten organischen Verbindungen mußte dazu führen, Versuche anzustellen, auf synthetischem Wege dieselben Körper aufzubauen. Dieser einen großen Richtung der synthetischen Chemie der Arzneimittel folgte aber bald eine theoretisch ungleich wichtigere, die wohl zum großen Teile ihren Ursprung darin gefunden hat, daß man bei dem damaligen und bei dem gegenwärtigen Stande der synthetischen Chemie so komplizierte Körper, wie die meisten Pflanzenalkaloide und andere Bestandteile der wirksamen Drogen sind, auf synthetischem Wege aufzubauen nicht vermochte. Man versuchte nun zu erkennen, auf welchem Teile des Moleküles die Wirkungen der Substanzen beruhen und von diesem Gesichtspunkte aus analog konstituierte Körper aufzubauen, in der Voraussetzung, daß die analoge Konstitution den Körpern eine analoge physiologische Wirkung im Organismus verleihen müsse. Solche Bemühungen haben den Gedanken zur natürlichen Voraussetzung, daß die physiologische Wirkung der Körper außer von bestimmten physikalischen Verhältnissen in erster Linie von dem

chemischen Aufbau abhängt. Hierbei muß man auch den Umstand berücksichtigen, daß man nicht zu einer sklavischen Nachahmung der Konstitution der natürlichen Arzneimittel gezwungen ist. Sind doch die in der Natur gefundenen Substanzen nicht von dem teleologischen Gesichtspunkte aufzufassen, als ob sie in der Pflanze zu dem Zwecke entstünden, damit sie der Mensch als Arzneimittel erkenne und benütze, sondern unter den so mannigfaltigen, in der Pflanzenwelt vorkommenden chemischen Verbindungen hat die Jahrtausende alte Empirie einige wenige zu finden vermocht, welche physiologische Wirksamkeit zeigen und unter diesen wenigen einige gefunden, die als Arzneimittel verwertbar sind. Selbstredend sind nun diese in der Natur vorkommenden Substanzen in der Pflanze und beim Tier Produkte, die eine bestimmte Rolle in der Physiologie und Anatomie dieser Organismen spielen.

Wenn wir sie aber als Arzneimittel benützen, so tun wir es in dem Bewußtsein, daß wir bestimmte, im Molekül dieser Substanzen vorkommende Gruppierungen für unsere Zwecke ausnützen, und daß nicht immer das gesamte Molekül dieser in der Natur vorkommenden chemischen Individuen an der Wirkung beteiligt sein muß, weil diese Körper nicht nach Gründen der Zweckmäßigkeit als Arzneimittel von der Natur aufgebaut sind. Bauen wir einen chemischen Körper, der als Arzneimittel dienen soll, auf, so schaffen wir in demselben nach Möglichkeit nur wirksame Gruppierungen, oder wir lagern Gruppen an, um die zu starke Wirkung der Grundsubstanz abzuschwächen. In den natürlich vorkommenden Arzneimitteln hingegen, welche ja nicht nach dem Plane aufgebaut sind, als solche zu dienen, sondern deren durch physiologische Ursachen bestimmter chemischer Aufbau zufällig sich auch in der Therapie verwerten läßt, kann wohl das ganze Molekül als solches an der Wirkung beteiligt sein, es kann aber, und das wird wohl der häufigere Fall sein, nur von einem Teile des großen Moleküls der pharmakologische Effekt abhängen. Andererseits muß die vorhandene wirksame Gruppierung nicht die bestmögliche sein. Wir sind also daher gar nicht darauf angewiesen, um jeden Preis auf synthetischem Wege die in der Natur vorkommende Verbindung genau aufzubauen, sondern es genügt, wenn wir Substanzen erhalten, die in der Wirkung mit den natürlich vorkommenden, die uns als Exemplum trahens dienen, identisch sind, und dies kann geschehen, wenn unsere pharmakologischen Studien und Spekulationen, welche sich auf die physiologischen Effekte der Abbauprodukte stützen, uns über den Bau der eigentlich wirksamen Gruppen aufklären.

Eine große Bereicherung unserer Erkenntnis trat mit dem ungeahnten Aufschwunge der synthetischen organischen Chemie ein, als man sich, hauptsächlich ausgehend von der Erkenntnis der Wirkung einfach gebauter Substanzen, bemühte, durch physiologische Untersuchung ganzer Körperklassen, die auf synthetischem Wege gewonnen wurden, in diesen Klassen einzelne Individuen zu finden, die wegen ihrer Eigenschaften als Arzneimittel verwertbar waren. Je mehr nun Kenntnisse dieser Art sich erweiterten, je eingehender unsere Erfahrungen über die Wirkung einzelner Gruppierungen sich gestalteten, desto mehr war der Weg vorbereitet, den Chemiker und Pharmakologen der neuesten Zeit mit sichtlich großem Erfolge betreten haben, der Weg des planmäßigen Aufbaus und Findens neuer Verbindungen mit pharmakologisch verwertbaren Eigenschaften, welche als Arzneimittel Verwendung in der Therapie finden sollten. Es zeigte sich nun bald, daß hier ein bedeutender Unterschied in den Resultaten eintreten mußte zwischen den Forschungen, welche die erste Hälfte des 19. Jahrhunderts charakterisierten und die sich darauf bezogen, aus den wirksamen Drogen den wirksamen Bestandteil, das aktive Prinzip, zu isolieren und der neuen Richtung, welche nicht etwa das in

der Natur Vorhandene suchte und nachahmte, sondern Neues, in der Natur nicht Vorhandenes, auf Grund von Erfahrungen und Spekulationen schuf. Diese Richtung mußte nun ganze Körperklassen, eine Reihe von analog gebauten Individuen schaffen, Verbindungen, die in ihrer Grundwirkung mehr oder minder miteinander übereinstimmten und denen durch synthetische Prozesse eine Reihe von Nebenwirkungen benommen wurden. Das Resultat dieser Richtung war eine Unzahl von physiologisch wirksamen Substanzen, und erst die therapeutische Erfahrung konnte aus jeder Klasse wirksamer Verbindungen dasjenige Individuum herausuchen, welches als bester Träger der charakteristischen Wirkung mit möglichst wenig schädlichen Nebeneigenschaften, als eigentliches Arzneimittel Verwendung finden konnte. War man bis zu diesem Zeitpunkt darauf angewiesen, nur mit dem von der Natur Gebotenen in der Arzneitherapie vorliebzunehmen, so zeigte sich nun eine fast unendliche Fülle von Möglichkeiten, über die Natur hinausgehend Neues zu schaffen.

Wie der Künstler als sein Ziel nicht etwa die sklavische Nachahmung der Natur, welche die Kunst zur einfachen Reproduktion herabwürdigen würde, ansieht, sondern seine subjektive Anschauung vom Schönen benützt, um neues Schöne, welches die Natur in dieser Form nicht gerade bietet, aus sich heraus zu schaffen, wohl unter der Benützung des Natürlichen, aber in einer neuen, dem Künstler eigentümlichen Art der Darstellung, so muß auch der synthetische Chemiker neue Körperklassen in der Weise schaffen, daß er, angeregt durch die Wirkungen in der Natur vorkommender Verbindungen und geleitet von seiner chemischen und pharmakodynamischen Erkenntnis der wirksamen Gruppierungen in solchen Substanzen, neue Gruppen von Substanzen darstellt, zum Teil wohl auf Spekulation basierend, gleich wie der Künstler auf der Betrachtung des ihm subjektiv schön Erscheinenden.

Doch war hier für den Chemiker, welcher physiologisch wirksame Verbindungen aufgebaut hatte, auf Grundlage von wirklicher Erkenntnis oder von Spekulation, ein natürliches Kriterium in der therapeutischen Erfahrung am Krankenbette gegeben, eine Erfahrung, die von Tausenden Ärzten in den verschiedensten Ländern und unter den verschiedensten Bedingungen gesammelt, nur dem wirklich Guten und Brauchbaren zum endlichen Siege verhelfen konnte.

Wurde nun mit steigender Erkenntnis eine neue wirksame Körperklasse mit wertvolleren Eigenschaften in derselben therapeutischen Richtung erschlossen, als es die bisher verwendete Substanz war, so mußte der anfänglich gut verwertbare Körper dem besseren gegenüber im Wettkampfe unterliegen. Dieses Ringen und Schaffen förderte diese neue Richtung in so überraschender Weise, daß die synthetisch gewonnenen, physiologisch wirksamen Verbindungen mit therapeutisch verwertbaren Eigenschaften schon nach Tausenden zählen. Aber wir stecken noch immer in den Kinderschuhen der Arzneimittelsynthese. Wir suchen in der Natur vorhandene Arzneikörper synthetisch darzustellen oder ihnen verwandte Substanzen mit ähnlichen oder gleichen Wirkungen. Wir finden beim planmäßigen Studium neuer chemischer Körperklassen, die wir auf bekannte Wirkungen prüfen, neue Individuen mit solchen Wirkungen; aber die Therapie mit ihrer ungeheuren Mannigfaltigkeit stellt immer neue Anforderungen nach neuen Wirkungen und wiederholt stetig den Wunsch nach Befriedigung ihres Bedürfnisses an Substanzen, denen therapeutische Wirkungen eigen sind, die kein von der Natur uns gebotenes Mittel besitzt. Von der synthetischen Chemie erhofft man nun, daß sie von dem pharmakologischen Studium der so zahlreichen dargestellten Körperklassen und Individuen unterstützt und angeregt, Substanzen darstellt und findet, welchen neue, von der Natur nicht gebotene therapeutische Eigenschaften innewohnen.

Das planmäßige Studium der chemischen Vorgänge im Organismus, insbesondere das Studium der chemischen Reaktionen, mit welchen sich der tierische Körper vor der Einwirkung bestimmter Gifte, sei es solcher, die normalerweise etwa durch die Fäulnis im Darne entstehen oder von Giften, die ihm künstlich zugeführt werden, der Hauptsache nach aber das chemische Studium und die Isolierung der Substanzen, durch welche sich der Organismus vor der Einwirkung der Mikroorganismen und der Produkte ihrer Lebens-tätigkeit schützt, müssen uns die Wege zeigen, wie wir durch Zufuhr bestimmter chemischer Verbindungen diesen Selbstschutz des Organismus unterstützen oder hervorrufen und steigern können. Andererseits können uns Spekulationen über diese Vergiftungsvorgänge unter normalen und pathologischen Bedingungen, die sich ja bei verschiedenen Individuen und bei verschiedenen Tierklassen so eigentümlich different abspielen, zu der Erkenntnis führen, worauf das auffällige refraktäre Verhalten bestimmter Tierklassen gegen bestimmte Gifte und gegen bestimmte Infektionen beruht. Wenn wir sehen, daß einzelne Tiere Infektionen, die dem Menschen verderblich sind, überhaupt nicht unterliegen, wenn wir weiter sehen, wie einzelne, für den Menschen äußerst giftige Substanzen bestimmte Tierklassen gar nicht tangieren, so müssen wir durch Spekulation über die Wechselwirkung zwischen wirkender Substanz und Organismus, dahin geführt werden, anzunehmen, daß entweder diese giftige Substanz so rasch in dem betreffenden Organismus zu Zerfall geht, neutralisiert oder abgebaut wird, daß sie wegen ihrer mangelhaften Resistenz der Einwirkung dieses speziellen Organismus gegenüber eine physiologische Wirkung auf denselben auszuüben nicht in der Lage ist oder daß die Substanz in einem Organismus, den sie nicht zu alterieren vermag, aus dem Grunde sich so refraktär verhält, weil sie für diesen Organismus chemisch so resistent gebaut ist, daß sie mit seinen Geweben in Wechselwirkung zu treten nicht vermag, was wohl auch an der stereochemischen Konfiguration liegen kann. Es kann auch der Fall vorliegen, daß die betreffenden Erfolgzellen diese Substanz physikalisch nicht aufnehmen.

Wenn wir nun sehen, daß unser Organismus bei der normalen Entgiftung giftiger, ihm kontinuierlich zugeführter Substanzen, wie der Phenole, die bei der Fäulnis im Darne entstehen, in der Weise vorgeht, daß er diese Substanzen in saure gepaarte Verbindungen verwandelt, wie die Ätherschwefelsäuren und die gepaarten Glykuronsäuren, die sich im Stoffwechsel so ungeheuer resistent verhalten, daß sie weiter keine physiologischen Wirkungen besitzen und unverändert ausgeschieden werden, wenn wir ferner sehen, daß der Organismus Blausäurederivate von großer Giftigkeit durch Synthese mit einer Sulfhydrylgruppe in resistente, ungiftige Rhodanderivate überführt, so muß uns eine analoge Spekulation dahin leiten, unseren Organismus gegen die Gifte anderer Art in der Weise zu schützen, daß wir ihm die Fähigkeit verleihen, solche Gifte in ihrer Resistenz dem Organismus gegenüber zu steigern und sie auf diese Weise für den Organismus wirkungslos zu machen. Die andere Möglichkeit hingegen, die chemische Wechselwirkung der vergiftenden Substanz mit dem betroffenen Organismus zu beschleunigen und durch raschen Abbau des Giftes innerhalb des tierischen Körpers dasselbe unwirksam zu machen, bietet bei dem meist an und für sich schon resistenten Baue der giftigen Substanzen eine geringe Wahrscheinlichkeit nach dieser Richtung hin. Die physiologische Tätigkeit des Organismus durch Zufuhr von wirksamen Substanzen zu heben, liegt aber immerhin nahe, wenn man bedenkt, daß der Organismus auch ohne Unterstützung diesen Weg einschlagen kann.

Es bietet sich tatsächlich eine solche Möglichkeit, daß der Organismus sich einer sehr giftigen Substanz in der Weise entledigt, daß er sie gleichsam

wie ein Nahrungsmittel zum Zerfall und zur Verbrennung bringt, wie sie Faust¹⁾ bei der Morphinangewöhnung beobachtet hat.

Eine andere Möglichkeit ist die, durch Änderung am Molekül die Löslichkeitsverhältnisse der chemischen Verbindungen in den zirkulierenden Medien und Zellteilen in der Weise zu beeinflussen, daß die Substanz nicht mehr in die betreffenden Zellen einzudringen vermag, sondern abgelenkt wird. Man kann die synthetischen Substanzen so konstruieren, daß sie gerade in diejenigen Zellen eindringen, welche der Wirkung unterliegen sollen. Paul Ehrlich nennt dieses Bestreben das „chemische Zielen“.

Das Bestreben der modernen chemotherapeutischen Richtung geht nun dahin, solche chemische Verbindungen aufzubauen, welche Krankheitserreger und Krebszellen spezifisch treffen, sie im lebenden Organismus schwer schädigen oder abtöten, ohne daß die Zellen des Wirtstieres dabei wesentlich geschädigt werden.

Die meisten Bestrebungen der Pharmakodynamiker waren aber bei der großen Schwierigkeit, der Krankheitsursache selbst beizukommen, vielmehr darauf gerichtet, die von der Krankheit erzeugten, zur Erscheinung kommenden Symptome zu bekämpfen. Vornehmlich konnte man die subjektiv empfundenen Wirkungen des Krankheitsprozesses unterdrücken, die schlechter arbeitenden Organe in ihrer Tätigkeit durch spezifisch auf diese Gewebe wirkende Mittel steigern, die gereizten aber an ihrer krankhaften Tätigkeit entweder durch Einwirkung auf die entsprechenden Nervenzentren oder die betreffenden Erfolgsorgane verhindern. Die Unterdrückung des Schmerzes war von jeher ein Hauptziel und auch eine Hauptaufgabe der Therapeuten.

Waren die eben besprochenen Bahnen nur schwierig zu betreten und boten sie dem Forscher und Darsteller auf diesem Gebiete nur wenige Möglichkeiten des Erfolges, so konnte man doch, wenn man nach langen Bemühungen oder durch Zufall einen neuen Stützpunkt für den Fortschritt in Form eines neuen wirksamen Grundkörpers gewonnen hatte, von diesem aus durch chemische Abschwächungen und Verstärkungen der Grund- und Nebenwirkungen eine theoretisch unendlich große Möglichkeit von Variationen schaffen, von Variationen, die aus dem Grunde mit wenigen Ausnahmen ähnliche Wirkungen zeigten, weil der wirksame Grundkörper das Stetige im Wechsel, die alterierende Gruppe das Variable war.

Handelt es sich für den Eingeweihten nur darum, eine Reihe von Substanzen aufzubauen, die alle gleichmäßig nach einer Richtung hin wirksam sind, und aus der ganzen Gruppe bei verschiedenen Variationen den wirksamsten Körper, welcher möglichst frei von allen schädlichen Nebenwirkungen ist, also den therapeutisch brauchbarsten herauszusuchen und diesen zur Anwendung als Arzneimittel zu empfehlen, so bietet sich andererseits durch dieselbe physiologische Erkenntnis, durch die verschiedenartige Variation der abschwächenden Gruppen, ohne sonst den Grundkörper und dessen Wirkungen irgendwie zu tangieren, die Möglichkeit, gleichwertige Konkurrenzpräparate in beliebiger Anzahl zu schaffen. So wurde der Schein erweckt, daß die moderne synthetische Chemie, welche sich mit Arzneimitteldarstellung beschäftigt, eine so ungeheure Anzahl von neuen Arzneimitteln geschaffen hat, während es doch klar liegt, wenn man die ganze Entwicklung dieser Richtung in der zweiten Hälfte des 19. und im Anfang unseres Jahrhunderts verfolgt, daß nur wenige wirksame Grundsubstanzen tatsächlich gefunden wurden und daher nur wenige neue Arzneimittel in Wirklichkeit als Gewinn für die Therapie resultieren, daß aber eine Reihe von Variationen gleichwertiger

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44, S. 217. 1900.

oder minderwertiger Art, welche von diesen Grundsubstanzen ausgingen, als Konkurrenzpräparate auf den Markt kamen, als Verbindungen, die sich nur in ihren unwesentlichen Gruppierungen voneinander unterschieden. Nicht neue Wirkungen konnten diese Variationen bieten, aber man mußte ihnen den Anschein neuer Wirkungen geben, um sie überhaupt marktfähig zu machen. Doch hat die Erfahrung der letzten Jahre gezeigt, daß im Wettkampfe um die therapeutische Anwendung dieser Substanzen seitens der Ärzte aus jeder Gruppe von Körpern mit identischem Bau und identischen Wirkungen nur ein, höchstens zwei Repräsentanten sich behaupten können und alle Bemühungen der Erfinder und Fabrikanten, solche gleichwertige Variationen durchzudrücken, trotz anfänglicher Erfolge dennoch immer im Wettbewerbe scheitern. Diese gesunde Wirkung des Wettbewerbes verschont uns vor einer noch größeren Überflutung des Arzneischatzes mit gleichwertigen und gleichartig wirkenden Substanzen. Aber trotz dieser Lehre, die sich aus der Betrachtung der Vorgänge dieser Art bei der Einführung neuer Arzneimittel ergeben muß, fehlt es nicht an fortwährenden Versuchen der Erfinder und Fabrikanten, solche gleichwertige Präparate durch Variation einer an der Wirkung nicht beteiligten Gruppe darzustellen und in den Arzneischatz einzuführen. Es mag dies wohl zum großen Teil damit zusammenhängen, daß sowohl unter den Ärzten, als auch unter den Chemikern noch eine große Unklarheit darüber herrscht, worauf eigentlich die Wirksamkeit bestimmter Körperklassen beruht und daß sie nur nach Analogien, die aus anderen Körperklassen herübergenommen sind, neue Substanzen schaffen und schließlich sehr erfreut sind, wenn sie einen physiologisch wirksamen Körper, der am Krankenbette therapeutische Wirkungen äußert, erhalten und dabei übersehen, daß sie nur das Unwesentliche in der Konstitution des Körpers variiert haben, das Wesentliche aber unverändert blieb.

Eine zweite Richtung der synthetischen Arzneimittelchemie war noch ungleich einfacher in bezug auf das gestellte Problem, sowie auch auf die Variationsmöglichkeiten der Lösungen dieses Problems. Eine Reihe von in der Natur vorkommenden und als Arzneimittel verwendeten Verbindungen, sowie auch neue, synthetisch dargestellte Substanzen zeigten bei ihrer Anwendung in der Therapie gewisse unangenehme Nebenwirkungen, die mit der Hauptwirkung der Substanz nicht immer im genetischen Zusammenhang standen. Diese Nebenwirkungen äußern sich darin, daß die Arzneikörper zu rasch oder zu langsam die ihnen eigentümliche Wirkung auslösen, daß sie ätzend wirken oder bitteren Geschmack haben. Bei einer Reihe anderer Mittel fällt wieder der Umstand in die Wagschale, daß sie ihre Wirkung schon an Orten auslösen, an welchen diese Wirkung nicht benötigt wird, z. B. die Darmantiseptica und darmadstringierenden Mittel, deren Wirkungen unnötigerweise schon im Magen beginnen. Bei vielen Arzneimitteln zeigt sich wiederum der Mißstand, daß sie wegen ihrer Unlöslichkeit nur schwer zur Resorption gelangen; hier ist das Problem, diese Substanzen ohne Veränderung ihrer physiologischen Wirksamkeit auf chemischem Wege in wasserlösliche zu verwandeln. Auch das umgekehrte Problem, leicht lösliche Substanzen in schwerlösliche oder unlösliche zu verwandeln, um sie bestimmten Zwecken dienstbar zu machen, wurde häufig aufgestellt und gelöst. Während in der Therapie der früheren Zeit sich häufig die Notwendigkeit herausstellte, um gleichzeitig verschiedene Wirkungen zu erzielen, Gemenge verschiedener, verschieden oder ähnlich wirkender Substanzen zu verabreichen, war auf synthetischem Wege die Möglichkeit geboten, chemisch solche Substanzen zu kombinieren. Es ist nun die Frage naheliegend, ob Synthesen dieser Art, bei denen zwei oder mehrere wirksame Körper ohne Rücksicht auf die Wirkungsstärke der einzelnen Komponenten chemisch verbunden werden, Vorteile bieten vor einem einfachen

Mengen der wirksamen Substanzen, ob nicht der ganze synthetisch-chemische Prozeß überflüssig ist. Diese Frage läßt sich nicht strikte beantworten. Durch die Verbindung zweier wirksamer Substanzen können nämlich unter Umständen dem neu entstehenden Körper neue, den beiden Grundsubstanzen nicht zukommende Wirkungen verliehen werden, doch erhält man in der Mehrzahl der Fälle meist Wirkungen, die der Wirkung eines Gemenges der beiden Substanzen entsprechen, manchmal auch ganz wirkungslose Körper. Häufig werden aber zwei Verbindungen von ganz verschiedener Giftigkeit und deren Dosierung ganz verschieden ist, molekular miteinander verbunden. Es ist nun ersichtlich und klar, daß all diese Bemühungen der Synthetiker, auf dem bezeichneten Wege Derivate der bekannten Arzneikörper zu erhalten, zur Darstellung von Substanzen führen, welche keineswegs als neue Arzneimittel anzusehen sind, wie es Ärzte und Chemiker häufig tun, sondern als Verbindungen, welche uns als synthetisch-chemischer Ersatz der gegenwärtig unmodernen und für manche Ärzte antiquierten pharmazeutischen Zubereitung komplizierter Art dienen.

Es bieten sich nun eine Reihe von Möglichkeiten, auf synthetischem Wege bestimmte Eigenschaften der Arzneikörper zu korrigieren. Die verschiedenartige Lösung dieses einen bestimmten Problems führt aber nicht zu neuen Arzneikörpern, sie hat nur die Darstellung verschiedener chemischer Substanzen zur Folge, welche in der Grundwirkung mehr oder minder identisch und in denen der wirksame Kern erhalten sein muß. Es gibt nun eine Anzahl von Möglichkeiten, die Lösung solcher Probleme zu variieren, von Möglichkeiten, die in ihrer Wirkung häufig zu ganz identischen Resultaten führen. Diese Variationsmöglichkeit bereichert oft in einer ganz unnötigen Weise die Auswahl der vorhandenen Arzneikörper, ohne daß diese Varianten in ihrer Wirkung oder in ihren sonstigen Eigenschaften sich unterscheiden. Andererseits stellt sich häufig bei Chemikern, welche die theoretischen Grundlagen der Wirkungen chemischer Verbindungen im Organismus nicht kennen, der Fehler ein, daß sie die gestellten Probleme, wirksame Arzneikörper etwa geschmacklos oder wasserlöslich zu machen, in einer solchen Weise zu lösen versuchen, daß sie durch die gesetzten chemischen Veränderungen an den wirkenden Grundsubstanzen die Wirksamkeit derselben überhaupt vernichten. Aus diesem Grunde kamen häufig chemische Substanzen zur therapeutischen Verwendung, die durch Variationen an einem bekannten wirksamen Grundkörper hergestellt waren, denen aber jede Wirkung mangelte oder deren Wirkung unnötigerweise wesentlich abgeschwächt war.

Es erschien dem Verfasser als eine dankbare Aufgabe, den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse und Erfahrungen über die Beziehung zwischen Aufbau und Wirkung der chemischen Verbindungen zu untersuchen und jene allgemeinen Regeln, welche sich aus diesen Kenntnissen ableiten lassen, festzustellen. Es ergab sich nun, daß es von großem Interesse für die Erkenntnis dieser Verhältnisse sei, wenn man in das Bereich der Untersuchungen auch das Verhalten der chemischen Substanzen und insbesondere der Arzneimittel im Organismus einbezieht, um so mehr, als der Verfasser sich zu der Anschauung berechtigt fühlte, daß das Erkennen der chemischen Prozesse bei der Vergiftung und bei der Entgiftung im Organismus, sowie das Erkennen, welche Körper im Organismus völlig abgebaut werden, welche nur partielle Wandlungen erleiden und welche schließlich den Organismus ganz unverändert passieren, uns die wertvollsten Aufschlüsse theoretischer Natur liefert, sowie auch eine Reihe von Fingerzeigen gibt, welche sich für die Synthese neuer wirksamer Körper verwerten lassen. Von der so gewonnenen Grundlage wurde der Versuch unternommen, jene Bahnen, welche die synthetischen Chemiker

bei der Darstellung neuer Arzneimittel und der Derivate von wirksamen Körpern eingeschlagen haben, aufzusuchen und kritisch zu beleuchten.

Nur wenige Ideen waren es, aus denen die große Anzahl, die Tausende von neuen Mitteln entsprungen sind, und nur die Variationsmöglichkeit verschiedenster Art war die Quelle dieser überaus großen Menge neuer Körper, die leicht noch auf das Mehrfache gesteigert werden könnte. Aber auch manche überaus wertvolle Errungenschaft verdankt die Therapie der synthetisch-chemischen Richtung in der Pharmakologie, und außer diesen Errungenschaften von praktischer Bedeutung hat die pharmakologische Wissenschaft auch viele theoretische Kenntnisse durch die Darstellung und Prüfung der vielen neuen Arzneimittel gewonnen.

Die Hochflut der neuen Substanzen, welche Erfinder und Fabrikanten praktisch zu verwerten suchten, mußte es dahin bringen, daß die Frage aufgeworfen wurde, wie man den Einbruch dieser neuen Mittel in die Therapie vor einer eingehenden Prüfung verhüten könnte. Es wurde mehrfach der Vorschlag gemacht, staatliche Institute zu errichten, deren Aufgabe darin bestehen soll, die neuen Arzneimittel zu prüfen und zu begutachten, bevor man deren Einführung in die Therapie zuläßt. So wertvoll eine solche Prüfung auch sein mag und so sehr vielleicht durch eine solche Vorprüfung die Anwendung von durchaus schädlichen Substanzen seitens praktischer Ärzte verhindert werden möchte, so kann sich leicht ein anderer Nachteil in der Richtung einstellen, daß ein solches staatliches Institut die ungeheuer große Möglichkeit von Variationen an bekannten, wirksamen Substanzen als neue, gut wirksame Körper anerkennen und für die Praxis zulassen müßte. Gerade diese Variationen machen die große Anzahl neuer Arzneimittel aus, während das Auffinden neuer wirksamer Körperklassen und Grundkörper ja doch weit- aus seltener ist. Wir müssen vielmehr hoffen, daß den unnützen Variationen bekannter wirksamer Grundverbindungen seitens der Chemiker ein Damm gesetzt wird durch Erweiterung der pharmakologischen Kenntnisse der Ärzte, und daß die berufenen Lehrkräfte auf die Mediziner aufklärend wirken, indem sie dieselben mit den Richtungen, mit den Zielen und mit den Methoden der Chemiker vertraut machen und sie strenge unterscheiden lehren zwischen dem Auftreten neuer wirksamer Grundverbindungen und den Variationen verschiedenster Art an alten oder neuen wirksamen Substanzen.

Gegenwärtig besteht leider eine Schutzwehr gegen die Überflutung der Therapie durch überflüssige neue Mittel nur in der Resistenz und dem Konservativismus des ärztlichen Publikums, ein konservativer Sinn, welcher ebenso dem Neuen und Guten, wie dem Neuen und Überflüssigen entgegengesetzt wird.

Durch die kritische Sichtung der Bestrebungen der Chemiker und die Beleuchtung der sie treibenden pharmakologischen Ideen hofft der Verfasser nach beiden Richtungen zu wirken. Der Chemiker soll durch die Erkenntnis des schon tatsächlich Geleisteten davon abgehalten werden, für die Therapie überflüssige Stoffe darzustellen, und durch das Erkennen der pharmakologischen Grundwirkungen soll er in die Lage versetzt werden, auf neuen Wegen vorzuschreiten. Auch die Darstellung des Scheiterns so zahlreicher pharmakologischer Ideen wird sicherlich lehrreich werden und den Synthetiker von dem Betreten einer aussichtslosen oder falschen Bahn zurückhalten.

Auf die medizinischen Kreise hofft der Verfasser in der Weise aufklärend zu wirken, daß er sie zum Erkennen und gruppenweisen Betrachten der neuen Arzneimittel nach chemischen und pharmakodynamischen Prinzipien anregt und zeigt, aus welchen Richtungen und auf welche Weise eine Überflutung mit neuen Arzneimitteln droht, welche Richtungen Vorteile zu bringen versprechen und welche schließlich ganz unwirksame Körper fördern müssen.

Hoffentlich zeitigt diese neue Betrachtungsweise der Arzneimittel und ihrer Wirkung Erfolge und Klärung.

Für die Ärzte und insbesondere für Chemiker muß es auch von Interesse sein, jene synthetisch-chemischen Prozesse kennenzulernen, nach welchen die Darstellung der verschiedenen Arzneimittel durchgeführt wird. An der Hand der Patentschriften der Patentämter sind alle hier in Betracht kommenden Verfahren in diesem Werke beschrieben.

In jüngster Zeit hat die physikalisch-chemische Richtung in der Pharmakologie ungemein an Bedeutung gewonnen, vorzüglich der Versuch, die Wirkungen der Substanzen aus ihrem physikalischen Verhalten, insbesondere ihrer Verteilung zu erklären. Wenn auch diese Richtung bis nun sich nicht als heuristisches Prinzip durchgesetzt, so hat der Verfasser nicht ermangelt, ihre theoretischen Grundlagen in diesem Werke auseinanderzusetzen.

Allgemeiner Teil.

Erstes Kapitel.

Theorie der Wirkungen anorganischer Körper.

Bei den Wirkungen der anorganischen Körper läßt sich eine bestimmte Gesetzmäßigkeit innerhalb gewisser Reihen leicht erkennen, und schon im Jahre 1839¹⁾ hat James Blake darauf hingewiesen, daß die Wirkung der Lösungen verschiedener Salze, in das Blut eingeführt, nur von dem elektro-positiven Grundstoffe abhängt, und die Säure im Salze in gar keinem oder nur sehr geringem Zusammenhange zu der Wirkung desselben steht. Später konnte er zeigen, daß bei den Metallen die Wirksamkeit einer und derselben isomorphen Gruppe im Verhältnisse zum Atomgewichte steht²⁾. Je größer das Atomgewicht innerhalb der isomorphen Gruppe, desto intensiver die physiologische Wirkung. Es stimmen die einwertigen Metalle Li, Na, Rb, Tl, Cs, Ag qualitativ genau in ihrer physiologischen Wirkung überein. Die zweiwertigen Elemente Mg, Te, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Cd haben untereinander ebenfalls eine Übereinstimmung aufzuweisen, dasselbe zeigt sich in der Gruppe Ca, Sr, Ba. In den Salzen der Magnesiumreihe ist die analoge physiologische Wirkung deutlich ausgesprochen. Man kann leicht ersehen, daß sich ihre Wirksamkeit mit der Zunahme des Atomgewichtes steigert, ebenso bei den Salzen der Calciumgruppe. Die vierwertigen Elemente, Thorium, Palladium, Platin, Osmium und das ein- oder dreiwertige Gold zeigen alle übereinstimmend eine große Intensität der physiologischen Wirkung. Nach den Untersuchungen von Blake stimmen auch die drei Halogene Chlor, Brom und Jod in ihren physiologischen Wirkungen überein. Nach den Angaben von Blake machen Phosphor und Antimon, in den Kreislauf gebracht, keine sofort wahrnehmbare physiologische Reaktion. Auch für Schwefel und Selen gibt es Gesetze der Isomorphie, denn letzteres wirkt stärker. Die einzige Ausnahme von der Blakeschen Regel der analogen Wirkungsweise isomorpher Substanzen machen die Salze des Kalium und Ammonium, da deren Wirkung von der Wirkung der anderen Glieder der isomorphen Gruppe stark differiert. Dieselben Elemente machen aber auch eine Ausnahme in dem von Mitscherlich aufgefundenen Gesetze, daß den Elementen derselben isomorphen Gruppe ähnliche Spektren zukommen. Blake nahm an, daß die physiologische Wirkung der Elemente auf intramolekulare Schwingungen beruht, welche sich auch im Spektrum äußern. Zwei isomorphe Gruppen, die der Alkalimetalle und die des Phosphors, haben im ganzen außer einer verhältnismäßigen Einfachheit des Spektrums, nach Blake auch die Eigenschaft gemein, nur periphere Nervenzentren, nicht aber cerebrospinale zu affizieren. Der Stickstoff, welcher ein kompliziertes Spektrum besitzt, wirkt dagegen sehr entschieden auf die cerebrospinalen Nervenzentren.

¹⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Jg. 1839. — Proc. of chem. soc. (London) Jg. 1841. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 14, S. 394. 1881.

²⁾ Americ. journ. of science a. arts Jg. 1874, 7. März.

Die Einwirkung einwertiger Elemente auf die Lungencapillaren (Kontraktion derselben beim Durchspritzen) ist nach Blake so spezifisch, daß diese Metalle auch beim Einspritzen in die Arterien noch durch ihre Wirkung auf die Gefäße tödlich sind. Sie zirkulieren durch die Nervenzentren in einem konzentrierteren Zustande als durch die Lunge, und passieren die Körpercapillaren, ohne eine deutliche physiologische Wirkung auszuüben.

Die Salze aller zweiwertigen Elemente gehen durch die Lungencapillaren durch, ohne eine Kontraktion derselben zu verursachen, setzen aber der Herz-tätigkeit alsbald ein Ende. In kleineren Mengen eingespritzt ist die physiologische Wirkung der Salze in der Mg-Gruppe und der Ba-Gruppe ganz verschieden. Die ersteren wirken auf das Brechzentrum direkt oder wahrscheinlich infolge von Reflexwirkung auf den Splanchnicus, während Salze der Ba-Gruppe auf das Rückenmark einwirken, indem sie Zuckungen der willkürlichen Muskeln noch mehrere Minuten nach dem Tode verursachen.

Strontium übt eine hemmende, die Erregbarkeit und Leitfähigkeit herabsetzende Wirkung auf die peripheren Nerven aus. Es steht zwischen Calcium und Barium, dem ersteren näher. Vom Magnesium unterscheidet es sich dadurch, daß es nur herabgesetzte Reflexerregbarkeit, aber keine eigentliche Narkose der Zentralorgane hervorruft und daß es auf die motorischen Nervenendigungen nicht curareartig wirkt, wie das Magnesium¹⁾.

Die Salze der drei- und vierwertigen Metalle wirken hauptsächlich auf das Hemmungs- und vasomotorische Zentrum in der Medulla oblongata.

Die erzeugten Wirkungen werden durch den elektro-positiven Bestandteil des Salzes bestimmt, ändern sich daher nur wenig mit der Natur des damit verbundenen Säureradikals. Blake behauptete, daß direkt in das Blut eingeführte Sulfate, Nitrate, Chloride, Acetate, Arseniate, Phosphate einer und derselben Base sämtlich die gleiche biologische Wirkung auslösen, was aber nicht ganz richtig ist.

Die biologischen Wirkungen der anorganischen Verbindungen sind durch ihre isomorphen Beziehungen bestimmt, indem alle Stoffe derselben isomorphen Gruppe analoge Wirkungen ausüben.

Das Atomgewicht eines Elementes ist ein wichtiger Faktor bei den biologischen Wirkungen und beeinflußt den allgemeinen Charakter derselben, welcher von den isomorphen Beziehungen der Substanzen abhängig ist. Bei Körpern derselben isomorphen Gruppe ist die Intensität der Wirkungen dem Atomgewicht proportional oder mit anderen Worten, je höher das Atomgewicht eines Elementes ist, um so weniger muß vorhanden sein, um die der betreffenden isomorphen Gruppe eigentümliche biologische Wirkung zu zeigen. Diese Regel findet jedoch nur für die elektropositiven Elemente Anwendung. Bei den Metalloiden und Halogenen ist zwar die biologische Wirkung durch ihre isomorphen Beziehungen bestimmt, doch zeigt sich kein Zusammenhang zwischen dem Atomgewicht und der Intensität der Wirkung.

Es besteht also nach Blakes Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen der molekularen Konstitution der anorganischen Substanzen und ihrer Wirkung, indem die Wertigkeit eines Elementes ein bestimmender Faktor der biologischen Wirkung ist. Es ist nicht der allgemeine Charakter oder die Intensität der biologischen Wirkung, sondern sozusagen die Ausdehnung derselben, worauf die Wertigkeit des Elementes von Einfluß ist. Mit der Zahl der Valenzen steigt die Zahl der Organe, auf welche die anorganischen Verbindungen einwirken. Die Wirkungen im differenzierten Organismus werden allgemeiner.

¹⁾ Boruttau, H. u. K. Graschein: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 27, S. 213. 1922.

Der Einfluß der isomorphen Beziehungen eines Elementes zeigt sich als der für die Wirkung auf belebte Materie bestimmende gerade bei jenen Elementen in besonders hervorragender Weise, welche die Übergangsglieder zweier isomorpher Gruppen bilden. Sie erzeugen biologische Wirkungen, welche den von den Elementen der beiden ihnen nahestehenden Gruppen hervorgerufenen ganz nahe sind. Kalium und Ammonium z. B., welche mit den einwertigen Metallen und ebenso mit der Bariumgruppe in isomorpher Beziehung stehen, zeichnen sich durch ihre Wirkung auf die Lungencapillaren aus, wie es die Salze der Na-Gruppe tun, während sie gleichzeitig die am meisten charakteristische Reaktion der Salze der Bariumgruppe hervorbringen, indem sie nämlich die Kontraktion der willkürlichen Muskeln noch mehrere Minuten nach dem Tode verursachen. Wenn dasselbe Element Verbindungen eingeht, die zwei isomorphen Gruppen angehören, so ist die Wirkung der Salze, die zu den verschiedenen Gruppen gehören, keineswegs die gleiche. Der Unterschied zwischen den biologischen Wirkungen der Ferro- oder Ferrisalze ist sehr deutlich. Ferrosalze affizieren die Lungencapillaren nicht, Ferrisalze verursachen ihre Kontraktion. Die ersteren heben die Herztätigkeit auf, die letzteren vermehren und verstärken sie. Auf Nervenzentren ist die Wirkung der Ferrisalze sehr bestimmt, während die Ferrosalze sie kaum affizieren; die Ferrosalze verzögern oder verhindern die Koagulation des Blutes, während die Ferrisalze sie begünstigen und dieselbe Menge eines Ferrisalzes ist 30mal giftiger als die eines Ferrosalzes.

Was den Einfluß der elektro-negativen Bestandteile eines Salzes auf seine biologische Wirkung betrifft, so äußert er sich nach Blake gleichsam als Korrelat zu der Regel, daß isomorphe Substanzen zu ähnlichen biologischen Wirkungen Veranlassung geben. — Die meisten Verbindungen des elektro-negativen Elementes haben keine deutliche biologische Wirkung. Phosphor und arsenige Säure können in die Blutgefäße in viel größeren Mengen eingespritzt werden, als eines der Metallsalze, ohne eine direkte Wirkung auf die Nervenzentren hervorzurufen. Die Tatsache, daß die pyrophosphorsauren Alkalien viel giftiger sind als die orthophosphorsauren, ist wahrscheinlich durch Dissoziation der Salze in verdünnter wässriger Lösung veranlaßt, da die unverbundenen alkalischen Basen viel stärker wirken als Salze.

Der Einfluß der Wertigkeit auf die biologische Wirkung der anorganischen Verbindungen ist, ähnlich wie beim Molekulargewicht, nur sekundär. Er scheint nur die Richtungen, in denen er sich äußert, zu bestimmen. Elemente derselben Wertigkeit finden sich in verschiedenen isomorphen Gruppen und können gemäß ihrer isomorphen Beziehungen sich durch sehr verschiedene biologische Wirkungen unterscheiden, aber kein einwertiges Element wirkt auf so viele Nervenzentren und Organe wie ein zweiwertiges und die Wirkung jedes zweiwertigen Elementes ist mehr beschränkt als die der drei- und vierwertigen Elemente¹⁾.

Nur bei den elektropositiven Elementen ist nach Blake Wertigkeit und Atomgewicht bestimmend für die biologische Wirkung.

Eine Analogie hierfür existiert bei den organischen Verbindungen. O. Schmiedeberg fand, daß die biologische Wirkung der Ester nicht durch den elektronegativen Bestandteil beeinflusst wird²⁾.

Diese interessanten Untersuchungen Blakes haben eine Reihe von Forschern angespornt, dieses Gebiet weiter auszubauen und auch die Blake'schen Versuche und Theorien kritisch zu beleuchten. Zuerst haben Bou-

¹⁾ Blake, J.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 106, S. 1250.

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20, S. 201.

chardat und Stewart Cooper¹⁾ gezeigt, daß die physiologische Wirkung von Chlor, Brom und Jod in engem Zusammenhang mit ihrem Atomgewicht steht, und das Verhältnis ein solches ist, daß mit dem Anwachsen des Atomgewichtes die Wirkung sich abschwächt. Vergleicht man hingegen die Wirkung der Natriumsalze der Halogene, so ergibt sich die umgekehrte Regel: Fluornatrium ist das giftigste, dann folgen mit abnehmender Giftwirkung Jodnatrium, Bromnatrium und zum Schluß das ungiftige Chlornatrium. Rabuteau¹⁾ konnte diese Regel für die einwertigen Metalloide bestätigen. Die physiologische Wirkung der zweiwertigen Metalloide soll sich aber im allgemeinen direkt mit der Zunahme des Atomgewichtes steigern. Selen wirkt stärker als Schwefel, während Fluor stärker wirkt als Chlor.

Die Desinfektionswirkung der Halogene Chlor, Brom und Jod nimmt mit steigendem Atomgewicht ab.

Einige interessante Untersuchungen sollen hier noch erwähnt werden. So hat Charles Richet²⁾ für die physiologische Wirkung der Salze von Lithium, Kalium und Rubidium gefunden, daß sich diese in ihrer Giftigkeit verhalten wie 1.1 : 0.5 : 1.0; während sich die Atomgewichte verhalten 1 : 5.6 : 12. Richet erklärt das Verhalten der Alkalimetalle im Organismus damit, daß sie Atom für Atom Natrium in den Verbindungen des Organs verdrängen und ersetzen. Binet³⁾, welcher vergleichende physiologische Untersuchungen der Alkalien und Erdalkalien machte, fand, daß die allgemeinste Wirkung der Alkalien und Erdalkalien die ist, daß ein Verlust der Erregbarkeit des Zentralnervensystems und Störung der Muskelcontractilität auftritt; diesem letzteren Stadium gehen Störungen der Respiration und Herztätigkeit voraus, welche bei Warmblütern schnell zum Tode führen können, bevor sich noch die erstgenannten Wirkungen auf das Nervensystem entwickeln. Bisweilen sind auch Störungen im Verdauungskanal zu beobachten, namentlich durch Barium und Lithium. Neben diesen gemeinsamen Wirkungen treten auch besondere Erscheinungen auf, welche für die chemischen Gruppen der Metalle besonders charakteristisch sind. Die Alkalien machen Herzstillstand in der Diastole und motorische Untätigkeit durch allgemeine Muskeler schlaffung; Erdalkalien machen systolischen Herzstillstand. Barium charakterisiert sich durch Kontraktion, Calcium durch die Wirkung auf das Zentralnervensystem, durch einen Zustand von Torpor mit Erhaltung der Reflexerregbarkeit und der Sensibilität. Magnesium nähert sich der ersten Gruppe, indem es ebenfalls Herzstillstand in der Diastole bewirkt, es unterscheidet sich aber durch die frühzeitige Lähmung des peripheren Nervensystems. Nach der toxischen Wirkung am Frosch besteht folgende Reihe sehr giftiger Metalle: Lithium, Kalium, Barium, dann folgen die viel unschädlicheren Calcium, Magnesium, Strontium, letzteres ist sehr wenig giftig; schließlich Natrium, dem fast gar keine toxische Wirkung zukommt, wahrscheinlich infolge der Gewöhnung der Vorfahren unserer heutigen Tierwelt an salzige Medien⁴⁾. Aber Chlornatrium kann ebenfalls sehr giftig sein, da es die anderen Metallbestandteile der Zellen, wie Kalium, Calcium und Magnesium verdrängen kann.

Bei Säugetieren ist für Herz und Respiration Barium am giftigsten.

Ch. Richet⁵⁾ versetzte Meerwasser, in dem Fische waren, mit Metallsalzen. Eine Beziehung zwischen der Giftigkeit der Metalle und ihren Atomgewichten

¹⁾ Brunton, L.: Handb. d. Pharmakol., S. 31. Leipzig 1892.

²⁾ Richet: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 101, S. 667, 707.

³⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 115, S. 251.

⁴⁾ Bunge, G.: Lehrb. d. physiol. u. pathol. Chemie.

⁵⁾ Richet, Ch.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 93, S. 649; Bd. 94, S. 742.

ließ sich aber bei dieser Versuchsanordnung, bei der die Metallsalze ausschließlich auf die Haut, den Kiemen- und Verdauungsapparat wirkten, nicht auffinden, im Gegensatz zu den vorher angeführten Versuchen, bei denen die Metallsalze direkt in den Kreislauf gebracht wurden. Nitrate erwiesen sich aber giftiger als die Chloride. Die toxische Grenze ist bei Aufträufeln auf Froschherzen nicht abhängig vom Atomgewicht, und die Metallchloride wirken anders auf das Froschherz als auf die Kiemen der Fische. Auch bei den Alkalimetallen steht die letale Minimaldosis in keinem Verhältnis zum Atomgewicht.

Nach Blake¹⁾ nimmt die Giftigkeit nur innerhalb isomorpher Gruppen mit dem Atomgewicht zu, nicht allgemein, wie Rabuteau²⁾ mit alleiniger Ausnahme von Natrium und Rubidium behauptet. Blake ordnet die Metalle nach ihrer Giftigkeit folgendermaßen: Gold, Eisenoxyd, Ceroxydul, Aluminium, Didym, Beryllium (Glycinium), Palladium, Lanthan, Silber, Thorium, Platin, Ceroxyd, Barium, Cadmium, Blei, Rubidium, Kupfer, Kobalt, Nickel, Zink, Eisenoxydul, Strontium, Calcium, Magnesium, Lithium.

Wenn man die Elemente in isomorphe Reihen und nach ihrem Atomgewicht und ihrer Giftigkeit ordnet, so sieht man, wie die Giftigkeit der Metalle nicht im allgemeinen, sondern nur innerhalb isomorpher Gruppen mit dem Atomgewicht zunimmt (Blake).

Er stellte folgende Gruppen zusammen:

	Atomgewicht	Tödl. Dosis per Kilo in g		Atomgewicht	Tödl. Dosis per Kilo in g
{ Lithium	7	1.2	{ Magnesium	24	0.97
{ Rubidium	85	0.12	{ Eisen (FeO)	56	0.32
{ Caesium	133	0.12	{ Nickel	58	0.18
{ Silber	108	0.028	{ Kobalt	58	0.17
{ Gold	196	0.003	{ Kupfer	63	0.17
{ Beryllium (Glycinium)	9	0.023	{ Zink	65	0.18
{ Aluminium	27	0.007	{ Cadmium	112	0.085
{ Eisen (Fe ₂ O ₃)	56	0.004	{ Calcium	40	0.50
{ Yttrium	90	0.004	{ Strontium	87	0.38
{ Cerium (Ce ₂ O ₃)	140	0.005	{ Palladium	106	0.008
{ Barium	136	0.08	{ Platin	195	0.027
{ Cerium (CeO ₂)	140	0.062			
{ Thorium	231	0.034			
{ Lanthan	139	0.025			
{ Didym	147	0.017	Blei	200	0.110

Blei, welches sich nicht in eine der obigen Gruppen einordnen läßt, wirkt relativ weniger giftig; die tödliche Dose beträgt 0.11 g pro kg. — Bei den Verbindungen der Metalloide steigt die Giftigkeit nicht mit dem Atomgewicht, wie nach Blake bei den Metallen innerhalb der isomorphen Gruppen. — Selensäure fand er wirksamer als Schwefelsäure. Bei Vergleichung der Halogene fand er die Wasserstoff- und die Sauerstoffsäuren des Chlors am giftigsten, die des Jod am wenigsten giftig³⁾.

Äquimolekulare Lösungen der Chloride des Lanthans, Praseodyms und des Neodyms zeigen zunehmende Giftwirkung mit steigendem Molekulargewicht [Dryfuß und Wolf⁴⁾].

¹⁾ Blake, J.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 94, S. 1005. — Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Jg. 1882, S. 847.

²⁾ Rabuteau: Thèse Paris Jg. 1867. — Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Jg. 1882, S. 376.

³⁾ Blake: Journ. of physiol. Bd. 5, S. 35.

⁴⁾ Americ. journ. of physiol. Bd. 16, S. 314.

Die Botkinschen Untersuchungen¹⁾ über die Wirkungen der Alkalimetalle waren darauf gerichtet, einen Zusammenhang zwischen den Wirkungen und dem periodischen System von Mendelejeff zu suchen. Nach Mendelejeff²⁾ nehmen wir an, daß die Eigenschaften der Elemente, sowie die Form und Eigenschaften ihrer Verbindungen sich als periodische Funktionen der Atomgewichte darstellen. Die Alkalimetalle, welche die erste Gruppe bilden, werden in zwei Untergruppen geteilt; zur ersten gehören Lithium (Mol.-Gew. 7), Kalium (39), Rubidium (85) und Caesium (133), zur zweiten: Natrium (23). Somit ist das Natrium trotz seiner Ähnlichkeit mit Kalium in eine andere Untergruppe eingereiht, während Lithium, Rubidium, Caesium und Kalium ein und derselben Untergruppe angehören. Unsere Kenntnisse über die physiologische Wirkung des Kaliums und Natriums rechtfertigen vollkommen eine solche Trennung. Bekanntlich erweist sich Natrium sogar in größeren Quantitäten ins Blut eingeführt, fast als ganz unschädlich, während Kalium als ein starkes Herzgift erscheint. Lithiumsalze üben ihrerseits eine bestimmte Wirkung auf das Herz aus, indem sie dasselbe in einen diastolischen Stillstand versetzen. Zwar ist der Einfluß der genannten Salze auf Warmblüter ein sehr schwacher, dagegen erweist sich Lithium in bezug auf das Froschherz als ein starkes Gift.

Rubidium und Caesium (letzteres zwar im schwächeren Grade) üben gleich dem Kalium eine spezifische Wirkung auf das Herz aus. Vergleichen wir miteinander Kalium, Rubidium und Caesium, so ersehen wir, daß Kalium die größte toxische Wirkung besitzt, Caesium die schwächste, Rubidium dagegen steht der Wirkung nach in der Mitte zwischen beiden, nähert sich darin übrigens mehr dem Kalium; die toxische Wirkung nimmt mit Abnahme des Atomgewichtes zu. Lithium wirkt trotz seines sehr geringen Atomgewichtes schwächer als die übrigen, sogar schwächer als Caesium, scheint somit eine Ausnahme zu bilden. Allein diese Ausnahme ist nur eine scheinbare, denn Lithium, Beryllium, Bor und andere leichteste Metalle, die als Repräsentanten entsprechender Gruppen, der I., II., III. usw., erscheinen, können nach Mendelejeff „typische“ genannt werden, indem dieselben nur in den Hauptzügen die Eigenschaften, welche der ganzen Gruppe zukommen, besitzen, im übrigen sich jedoch oft wesentlich unterscheiden. Es muß also nicht wundernehmen, daß auch die physiologische Wirkung des Lithiums im Vergleich zu Kalium, Rubidium und Caesium einen Unterschied aufweist, obgleich eine gewisse Ähnlichkeit dennoch unverkennbar vorhanden ist.

Das periodische System von Mendelejeff, nach welchem Natrium in eine besondere Untergruppe verwiesen wird³⁾, und ferner den leichtesten Repräsentanten entsprechender Gruppen, z. B. dem Lithium besondere Eigenschaften zukommen, läßt also in der physiologischen Wirkung der Alkalimetalle der ersten Gruppe eine gewisse Gesetzmäßigkeit erblicken.

Die Chloride der Caesium- und Rubidiumverbindungen erhöhen, in das Blut injiziert, den Blutdruck, indem sie den Herzschlag verlangsamen. Der Einfluß auf die Herztätigkeit ist nach Botkin beim Rubidium ein untergeordneter; noch unbedeutender ist er beim Caesium. Im allgemeinen stehen die Caesium- und Rubidiumsalze den Alkalien in physiologischer Beziehung sehr nahe⁴⁾. Nach Laufenauer⁵⁾ besteht eine merkwürdige Beziehung zwischen dem Atomgewicht und der Positivität der Metallbromide und deren

¹⁾ Centralbl. f. med. Wiss. Jg. 1885, Nr. 48.

²⁾ Mendelejeff: Grundlagen d. Chemie, S. 684. Leipzig 1892.

³⁾ Mendelejeff: Grundlagen d. Chemie, S. 684 (Tafel).

⁴⁾ Brunton, Lauder und Cash: Philos. Transact. Bd. 1, S. 297. 1884.

⁵⁾ Therap. Monatsh. Jg. 1889.

antiepileptischen Wirkungen; dieselbe wächst mit höherem Atomgewicht und größerer Positivität. Die Bromide des Caesium und Rubidium, welche ein höheres Atomgewicht zeigen, wirken daher stärker antiepileptisch, als die Kalium- und Natriumbromide mit niederem Atomgewicht.

Bei Nickel und Kobalt steht die physiologische Wirkung in Beziehungen zu ihren physikalischen Eigenschaften, wenn auch keine direkte Proportionalität zwischen Wirkung und Atomgewicht besteht. Mangan, Eisen, Nickel und Kobalt haben identische Wirkungen. Sie erzeugen eine Capillarhyperämie des Magendarmtraktes. Die Vergiftungserscheinungen sind fast identisch mit den durch Arsen hervorgerufenen¹⁾.

Die Cadmiumsalze sind fast doppelt so giftig als die Zinksalze, sie verringern die Herzfrequenz und die systolische Kraft und verlängern die Herzpausen bis zu 12 Sekunden Dauer. Beim Warmblüter sinkt der Druck, es tritt Benommenheit und Verlangsamung der Atembewegungen ein. Cadmium wirkt auf höhere Tiere nach dem absoluten Gewicht schwächer als Zink, nach dem Atomgewicht aber besitzt es eine stärkere Giftigkeit²⁾. Per os sind Zinksalze 5–7 mal giftiger als Cadmiumsalze. Cadmium ist als Emeticum 8–9 mal wirksamer als Zink³⁾.

Gallium, welches nach seinen chemischen Eigenschaften zwischen Zink und Aluminium steht, hat bei einem Atomgewicht von 69,82 in seinen Salzen toxische Wirkungen, welche besonders die Muskeln betreffen und etwas stärker sind als die des Zinks (Atomgewicht 65,02) entsprechend der Differenz der Atomgewichte⁴⁾.

Die Salze der seltenen Erden wie Lanthan, Yttrium, Cerium, Erbium und Praseodym stimmen in bezug auf ihre Wirkung auf das Froschherz überein. Ebenso wirken Neodym, Samarium und Thulium, ferner Dysprosium, Neoytterbium und Gadolinium. Diese elf trivalenten seltenen Erden haben denselben Grad der Aktivität auf das Froschherz. Scandium wirkt weniger als die anderen seltenen Erden. Scandium ist auch weniger basisch und seine Lösungen sind stark hydrolysiert und reagieren sauer und erinnern nach dieser Richtung mehr an Aluminium als an die seltenen Erden, mit denen es in eine Gruppe zusammengefaßt ist.

Salze von Thorium, Cer, Praseodym und Lanthan agglutinieren in sehr niedriger Konzentration, auch wenn die Salze nicht kolloid, sondern kristalloid sind. Vierwertiges Kation (Thorium) wirkt stärker als dreiwertiges (Lanthan, Cer, Praseodym). Alle vier sind Protoplasmagifte, Thor giftiger als Cer⁵⁾.

Ceroxalat, ebenso Lanthan- und Didymoxalat wirken in gleicher Weise bei Vomitus gravidarum. Didymosalicylat (Dymol) soll als Streupulver für Wunden, Ceroleat als Ersatzmittel für Liquor aluminii acetici dienen.

Auf das Froschherz wirkt dreiwertiges Cer stärker schädigend als vierwertiges⁶⁾.

Cersalze haben eine adstringierende Wirkung, sie verengern Blutgefäße, machen Nekrose. Analog den Schwermetallen erzeugen sie eine Abnahme der nervösen zentralen und peripheren Erregbarkeit, der Erregbarkeit der Herz- und Skelettmuskeln. Die glatten Muskeln zeigen dagegen gesteigerten Tonus, vermehrte Peristaltik. Die Cersalze sind dem Aluminium anzugliedern.

¹⁾ Wohlwill, Friedrich: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 56, S. 403. 1907.

²⁾ Athanasiu und Langlois: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 47, S. 391, 496.

³⁾ Schwartz, E. W. und C. L. Alsborg: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 21, S. 1. 1923.

⁴⁾ Rabuteau: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Jg. 1883, S. 310.

⁵⁾ Doerr, R.: Kolloid-Zeitschr. Bd. 27, S. 277. 1920.

⁶⁾ Umezawa, R.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44, S. 404. 1925.

Periodisches System nach Mendelejeff.

Reihe	Gruppe 0	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6	Gruppe 7	Gruppe 8
1		H 1.008							
2	He 4.0	Li. 7.0	Be 9.1	B 11.3	C 12.0	N 14.04	O 16.00	F 19.0	
3	Ne 20	Na 23.00	Mg 24.1	Al 27.0	Si 28.4	P 31.0	S 32.06	Cl 35.45	
4	Ar 38	K 39.1	Ca 40.1	Sc 44.1	Ti 48.1	V 51.4			
5		Cu 63.6	Zn 65.4	Ga 70.0	Ge 72.3	As 75.0	Cr 52.1	Mn 55.0	Fe 55.9
6	Kr 83	Rb 85.4	Sr 87.6	Y 89.0	Zr 90.6	Nb 94.0	Se 79	Br 79.95	Co 59
7		Ag 107.9	Cd 112.4	In 114.0	Sn 119.0	Sb 120	Mo 96.0		Rh 103.0
8	Xe 128	Cs 132.9	Ba 137.4	La 139	Ce 140		Te 127	J 127	Ru 101.7
9									
10				Yb 173		Ta 193	W 184		Os 191
11		Au 197.2	Hg 200	Tl 204.1	Pb 206.9	Bi 208			Ir 193
12	Em 222.4	Ra 226			Th 232		U 238		Pt 194

Sie sind schwache Antiseptica und Hustensedative und wirken gegen Erbrechen zentralen Ursprungs¹⁾.

Nach den Untersuchungen R. Koberts²⁾ ist Uran ein eminent giftiges allgemeines Metallgift, es macht Gatsroenteritis, Nephritis und schwerste Lähmungserscheinungen. Außerdem macht es schwere Ekchymosen in den Organen und alteriert die Gefäßwand erheblich. Die Sauerstoffzehrung ist retardiert, es kommt zu intensiven Ernährungsstörungen. Es ist sicher, daß Uran bei subcutaner oder intravenöser Injektion seiner indifferentesten Salze alle übrigen Elemente an Giftigkeit übertrifft, während Gold und Wolfram, welche ihm dem Atomgewicht nach sehr nahe stehen, bedeutend weniger wirksam sind. Wolfram ist giftig, aber seine Resorbierbarkeit durch unverletzte Schleimhäute fast unmöglich. Die Wolframvergiftungserscheinungen sind die gleichen wie bei den Schwermetallen.

Thallium ist ein elektiv das endokrine System angreifendes Gift³⁾.

Wenn auch die Untersuchungen von Blake und seiner Kritiker noch keineswegs geeignet sind, eine völlig klare Beziehung zwischen den physikalischen Funktionen der Elemente und dem Verhalten im Tierkörper festzustellen, so müssen sie durch den umfassenden Ausblick, den sie gestatten, sowie den einzelnen höchst wertvollen Resultate, die sie gezeitigt, sowie die merkwürdigen, und man wäre versucht zu sagen, unerwarteten Beziehungen [wir erwähnen nur die Beziehung zwischen physiologischer Wirkung und spektralem Verhalten, auf die zuerst Papillon hinwies in Kenntnis der Versuche Rabuteaus⁴⁾], die sie aufgedeckt, als sehr wertvolle Errungenschaften bezeichnet werden. Es war dies die erste Brücke zwischen der physikalischen Chemie und der Pharmakologie. Daß wir noch nicht alle „Ungesetzmäßigkeiten“ heute verstehen, mag wohl zum Teil daran liegen, daß wir auch chemisch die Beziehungen der einzelnen Elemente zueinander noch nicht völlig erfaßt haben und andererseits die gewählte Prüfungsart durchaus nicht alle Beziehungen aufdecken konnte.

Daß die Stellung und Gruppierung wie bei den organischen, so auch bei den anorganischen Verbindungen eine große Rolle spielt, daß in einem Falle ein analog zusammengesetzter Körper giftig, im anderen Falle ungiftig ist, haben schon Larmuth, Gamgee und Priestley⁵⁾ beobachtet.

So ist die giftige Wirkung derselben Quantität Vanadium verschieden stark, je nachdem dieselbe Menge ortho-, meta- oder pyrovanadinsaurer Verbindung in den Körper eingeführt wird, und zwar sind die pyrovanadinsaurer Verbindungen die giftigsten, die orthovanadinsaurer die am wenigsten wirksamen. In ähnlicher Weise verhalten sich die entsprechenden Phosphorsäuren. Orthophosphorsäure Salze sind bekanntlich ohne toxische Wirkung, dagegen haben meta- und pyrophosphorsäure Salze, besonders letztere, subcutan oder intravenös eingeführt, ausgesprochen giftige Eigenschaften, ähnlich denjenigen der entsprechenden Vanadiumverbindungen. Die Giftwirkung der Pyro- und Metaphosphorsäure stimmt mit der Giftwirkung von Oxalsäure überein, so daß es sich wahrscheinlich bei der Schädigung um Kalkentziehung aus den Zellen handelt⁶⁾. Pyrophosphorsaures Natron wirkt nicht vom Magen aus, wahrscheinlich wegen der schnellen Elimination des Salzes. Die Annahme eines Überganges in orthophosphorsaures Salz kann dieses Verhalten nicht erklären,

1) Hard, Saburo: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 100, S. 217. 1923.

2) Koberts: Arb. Bd. 5, S. 1—40. 1890 (Woroschilsky).

3) Buschke, A. und Bruno Peiser: Med. Klinik Bd. 18, S. 731. 1922.

4) Brunton: L.: Pharmakologie (deutsche Ausgabe), S. 30.

5) Philos. Transact. of Roy. Soc. Bd. 166. — Journ. of anat. a. physiol. Bd. 11.

6) Loew, O.: Arch. f. Hyg. Bd. 89, S. 139. 1919.

denn weder die Fermente des Speichels, noch die des Magensaftes oder des Pankreas sind imstande, diesen Übergang zu bewirken¹⁾.

Auch die Stellung eines Metalls in einer organischen Verbindung ist von großer Bedeutung dafür, ob die betreffende Verbindung die Metallwirkung besitzt oder nicht, d. h. ob das Metall in Lösung ionisiert oder ob ein komplexes Ion in der Lösung vorhanden.

Ferrocyanatium $\text{Na}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ wird größtenteils unverändert ausgeschieden, es wirkt nicht wie ein Eisensalz (Wöhler). Auch das Platincyannatrium ist fast ohne giftige Wirkung, abweichend von dem Verhalten der äußerst giftigen Platinsalze, und wird im Harn unverändert ausgeschieden; eben weil der Organismus nicht die Fähigkeit besitzt, aus diesen Metallverbindungen das Metall abzuspalten und als Ion zur Wirkung zu bringen, haben diese Verbindungen keine physiologische Wirkung als Metallgifte, aber wegen ihrer Resistenz auch keine Blausäurewirkung und verlassen unangegriffen den Organismus.

Bleitriäthylhydroxyd, aus welchem kein Blei abdissoziiert, macht ähnliche Symptome wie die Anaesthetica und erst nach einiger Zeit tritt Bleivergiftung auf²⁾.

Die Stibonium- und Arsoniumverbindungen zeigen nicht die Wirkungen der dissoziierbaren Antimon- und Arsenverbindungen, ebenso verhalten sich die Phosphoniumverbindungen, welche keine Phosphorwirkung besitzen. Die Wirkungen des Methyltriäthylstiboniumjodids, des Tetraäthylarsoniumjodids und des Tetraäthylphosphoniumjodids³⁾ sind vielmehr die gleichen wie die der substituierten Ammoniumsalze und des Curare (Lähmung der motorischen Nervenendplatten [s. Kapitel: Alkaloide]). Hier kommt also nicht die eigentümliche Wirkung dieser Metalloidgifte selbst zur Geltung, sondern sie spielen in diesen Verbindungen die Rolle des an und für sich indifferenten Stickstoffs.

Wie die anorganischen Verbindungen ihre Wirkungen im Organismus entfalten, dafür existiert wohl keine allgemeingültige Anschauung. Es lassen sich wohl auch hier nur gruppenweise Betrachtungen anstellen.

So zeigten C. Binz und H. Schulz⁴⁾, daß die Verbindungen von N, P, Va, As, Sb, Bi sämtlich durch eine energische Steigerung des Sauerstoffumsatzes auf die Zellen wirken, wobei sie gleichzeitig selbst mit Ausnahme der dreibasischen Phosphorsäure, abwechselnd höhere und niedrigere Oxydationsstufen eingehen. Nach Schulz werden die lebenden Zellen von solchen Giften stärker beeinflußt, die reduzierend wirken, und zwar so, daß sie den atomistischen Sauerstoff aufnehmen. Daher ist z. B. arsenige Säure in ihrer Wirkung giftiger als die Arsensäure. Die die Hauptrolle spielende Reduktion wird aber unterstützt durch die Oxydation und das chemische Verhalten des Oxydationsproduktes. Salpetrige und arsenige Säure sind stark giftig, wenn sie in den Organismus eingeführt werden. [Die phosphorige Säure ist ganz ungiftig⁵⁾]. Sie nehmen Sauerstoff auf, wirken während dieses Vorganges als intensive Gifte und verwandeln sich in die völlig oxydierten Säuren. Die arsenige Säure wirkt also auf die Gewebe heftig reduzierend und oxydiert sich hierbei zur Arsensäure, welche wieder durch die reduzierenden Einflüsse der Gewebe zu arseniger Säure rückgebildet wird. Die Giftigkeit der arsenigen Säure und auch des elementaren Phosphors beruht auf der Sauerstoffentziehung

1) Larmuth, Gamgee, Priestley: Journ. of anat. a. physiol. Bd. 11. Schulz, Hugo: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 18, S. 179.

2) Harnack, E.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 9, S. 152. 1878.

3) Arch. de physiol. norm. et pathol. Bd. 1, S. 472.

4) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 11, S. 131; Bd. 13, S. 256; Bd. 14, S. 345.

5) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 23, S. 150.

aus den Geweben, bei der arsenigen Säure noch dadurch fortwirkend, daß das Oxydationsprodukt durch Reduktion wieder in arsenige Säure rückverwandelt wird.

Elementares Arsen hat keine pharmakologische Wirkung, diese tritt erst nach der Oxydation auf¹⁾.

Bei der Prüfung verschiedener anorganischer und organischer Antimonpräparate zeigte es sich, daß alle stark wirkenden Präparate dreiwertiges, alle schwach wirkenden fünfwertiges Antimon enthalten²⁾. Das gleiche gilt von den Arsenverbindungen.

Zinnwasserstoff SnH_4 ist sehr giftig, erzeugt plötzlich heftige Krämpfe, die sehr rasch zum Tode führen. Er wirkt auf das Zentralnervensystem, während Arsenwasserstoff außerdem noch hämolytisch wirkt. Germaniumwasserstoff ist wesentlich weniger giftig als Zinnwasserstoff³⁾. Phosphorwasserstoff ist ungefähr so giftig wie Schwefelwasserstoff und wirkt auf das Zentralnervensystem lähmend. Krämpfe sind nicht zu beobachten⁴⁾.

Bei der Betrachtung der Wirkungen von Salzen muß zweierlei unterschieden werden: Die Salzwirkung selbst und die Wirkung der Ionen. Unsere Ansichten über die Art der Wirkung der Salze haben sich aber bedeutend geändert und die Resultate der Forschungen eine andere Deutung und Erklärung gefunden, seitdem man die Arrheniussche Theorie der elektrolytischen Dissoziation und der Ionenwirkungen in der Physiologie angewendet; ferner seitdem wir die Änderungen im Gleichgewichtszustande der Ionen in den verschiedenen Zellen durch Zufuhr einer neuen Ionengattung oder Erhöhung einer schon vorhandenen Ionenmenge kennen.

Insbesondere die Forschungen von J. Loeb haben nach dieser Richtung hin grundlegend gewirkt.

Die toxischen Wirkungen der Ionen sind nach Loeb spezifisch und verschieden für verschiedene Vorgänge, Gewebe und Tiere. Kaliumionen sind spezifisch toxisch für Muskelkontraktionen, während für die Anfänge der Zellteilung bei Fischeiern Natriumionen giftiger sind als Kaliumionen. Andererseits wirken manche Ionen schon in kleinsten Mengen antitoxisch spezifischen Ionenwirkungen gegenüber. Spuren von Calcium genügen, um die Giftwirkungen erheblicher Mengen von Natrium zu beseitigen. Eine reine Chlor-natriumlösung von der Konzentration des Seewassers wirkt auf die Eier eines Seetieres merkwürdigerweise giftig, während eine kleine Spur so ausgesprochener Gifte, wie Zink- und Bleiionen, die Giftwirkungen der Kochsalzlösung aufhebt. Sublimat und essigsäures Kupfer versagen. Eine kleine Menge zweiwertiger oder eine noch kleinere Menge dreiwertiger Kationen vermag die giftige Wirkung einer großen Menge einwertiger Kationen aufzuheben. Es ist möglich, daß die entgiftende Wirkung der zweiwertigen Metalle auf der Bildung einer unlöslichen Verbindung zwischen dem Metall und einem Bestandteil der Zelle oder ihrer Oberfläche beruht. Dieser Umstand erklärt vielleicht, daß die entgiftende Wirkung eines zweiwertigen Metalles so viel höher ist als die eines einwertigen. Das dreiwertige Fe-Ion ist ungleich giftiger als das zweiwertige Fe-Ion; zweiwertige Kationen sind im allgemeinen giftiger als die einwertigen. Die Giftigkeit einwertiger Kationen kann durch einwertige Kationen nicht aufgehoben werden. Hingegen können die giftigen Wirkungen zweiwertiger Kationen durch eine kleine Menge eines anderen zweiwertigen Kations oder durch eine relativ große Menge eines einwertigen Kations auf-

¹⁾ Kütz, F.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 89, S. 11. 1921.

²⁾ Brunner, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 68, S. 186. 1912.

³⁾ Paneth, Fritz und Georg Joachimoglu: B., Bd. 57, S. 1925. 1924.

⁴⁾ Meißner, R.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 42, S. 267. 1924.

gehoben werden¹⁾. Lösungen von Nichtelektrolyten haben keine antitoxischen Wirkungen auf die Lösung eines Elektrolyten²⁾. Auf Muskelzuckungen des Froschmuskels wirken einwertige Kationen, z. B. Kalium hemmend und zweiwertige Kationen wie Barium, Zink, Cadmium, Blei u. a. erregend.

Unter den Anionen wirken gerade diejenigen besonders erregend, welche die Konzentrationen der Calciumionen in den Geweben verringern. Die Empfindlichkeit aller vegetativen Nervenendigungen, insbesondere aber der sympathischen Fasern, wird durch Calciumentziehung gesteigert.

Die erregende Wirkung der Ionen ist nicht eine Funktion ihrer elektrischen Ladung, sondern es scheinen die polaren Wirkungen des Stromes aus den Veränderungen im Verhältnis der Ionen und aus den dadurch bedingten chemischen und physikalischen Änderungen an den Polen sich ableiten zu lassen³⁾.

Chlorkalium ist spezifisch giftig für Organismen mit Nerven und Muskeln. In den ersten Entwicklungstagen ist Chlorkalium beim Fundulusembryo kaum giftiger als Chlornatrium, es wird aber giftiger, sobald die Herzstätigkeit und die Zirkulation im Embryo eintreten.

Im Serum enthaltenes Kalium und Calcium dient nur zur Entgiftung des Chlornatriums, das in höheren Konzentrationen giftig ist (J. Loeb). Der Entgiftungskoeffizient von Chlorkalium durch Natriumsalze ist konstant. Natrium, Kalium und Calcium scheinen mit demselben Bestandteil, wahrscheinlich einem Eiweißkörper, eine Verbindung einzugehen, aus der sie sich gegenseitig nach dem Massenwirkungsgesetz verdrängen können. Der Ablauf des Lebens in der Zelle ist nach J. Loeb nur dann möglich, wenn die drei Metalle sich mit dem gemeinsamen, vermutlich kolloidalen Anion des lebenden Organismus in dem Verhältnis verbinden, wie es das Massenwirkungsgesetz und die relative Konzentration der drei Ionen im Serum z. B. bedingen.

Die einwertigen Kationen Natrium und Kalium sind vielleicht die Träger der temperatursteigernden, das zweiwertige Kation Calcium der Träger der temperaturherabsetzenden Funktion⁴⁾.

Die Erregbarkeit der Muskeln wird durch Entziehung von Natriumionen völlig zum Erlöschen gebracht, durch Entziehung von Calciumionen enorm gesteigert (J. Loeb). Die Magnesiumionen berauben im Überschusse alle Teile des Nervensystems ihrer Erregbarkeit. Die Calciumionen wirken den Magnesiumionen gegenüber antagonistisch.

A. P. Mathews und W. Koch⁵⁾ nehmen dagegen an, daß der Antagonismus immer zwischen den entgegengesetzt geladenen Ionen besteht, daß also, wenn Natrium das entgiftende, Chlor das giftige Ion ist. Nach der Hardy-Whetham-Regel ist die Wirkung eines Ions eine exponentielle Funktion seiner Wertigkeit. Der Antagonismus findet aber nach J. Loeb nicht zwischen den Ionen mit entgegengesetzter Ladung, sondern zwischen denen mit gleicher Ladung statt, denn er zeigte, daß die entgiftende Wirkung von Glaubersalz genau zweimal so groß ist, wie die einer äquimolekularen Chlornatriumlösung, so daß es lediglich auf das Kation und nicht auf das Anion ankommt.

Bei den Schwermetallsalzen hängt die Giftigkeit der Lösung von der Dissoziationsgröße ab, aber auch von der Lipoidlöslichkeit. Daher ist Quecksilberchlorid, welches lipoidlöslich ist, viel wirksamer als die anderen stärker dissoziierten Quecksilbersalze. Die Quecksilberionen wirken unter den Schwermetallen am stärksten, ihnen kommen Silber, Zink und Kupfer nahe. Bei den

¹⁾ Loeb, J.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 88, S. 68.

²⁾ Loeb, J. und Gies: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 93, S. 246.

³⁾ Loeb, J.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 91, S. 248.

⁴⁾ Schloß, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 18, S. 14. 1909.

⁵⁾ Koch, W.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 63, S. 432. 1909.

Säuren hängt die Desinfektionskraft ebenfalls von der Konzentration der Wasserstoffionen ab, aber auch von der Natur der nicht dissoziierten Moleküle und hier von der Lipidlöslichkeit derselben. Dasselbe gilt von den Alkalien. Viele Antiseptica sind Oxydationsmittel, wie z. B. Wasserstoffsperoxyd, Chlor und unterchlorigsaures Natrium, Kaliumpermanganat und chloresäures Kalium.

Die Beobachtung, daß in der Nähe von reinen Metallen Mikroorganismen geschädigt werden oder absterben, wurde kritisch bearbeitet. Es handelt sich höchstwahrscheinlich um winzige Mengen von gelösten Metallen. Silber, Quecksilber und Kupfer üben eine deutliche Wirkung aus, während Magnesium, Aluminium, Eisen, Zink, Blei, Zinn, Palladium und Gold im kompakten Zustande wirkungslos sind. Die bactericide Wirkung der Radiumemanation bezieht sich vorzüglich auf die Einwirkung der α -Strahlen. Sie ist übrigens keineswegs groß. Man nimmt heute an, daß die desinfizierende Kraft von Metalllösungen nicht allein von dem Gehalte der Lösung an Metall abhängt, sondern komplizierteren Gesetzen folgt. Die Wirkung ist abhängig und summiert sich aus der Wirkung des Anions und Kations. Sie ist aber auch abhängig von der Menge der in Lösung dissoziierten Moleküle, wobei zu bemerken ist, daß praktisch in dünnen Lösungen bei stark wirksamen Metallen das ganze gelöste Salz als dissoziiert anzusehen ist. Durch die Verdünnung steigt natürlich die Dissoziation der Moleküle in der Lösung.

Bei den Desinfektionsmitteln hängt die Wirkung, insofern es sich um Salze handelt, von den Ionen ab, und Lösungen von Metallsalzen, in denen das Metall Bestandteil eines komplexen Ions ist, wirken außerordentlich wenig keimtötend. So haben Scheurlen und K. Spiro gezeigt, daß Sublimat dem Quecksilberkaliumhyposulfit in der Desinfektionskraft bedeutend überlegen ist. Es haben dann Schrauth und Schöller¹⁾ komplexe Quecksilberverbindungen dargestellt, die so wirksam sind wie Sublimat, so daß man annehmen muß, daß das komplexe quecksilberenthaltende Ion selbst stark bactericid wirkt. Durch die elektrolytische Dissoziationstheorie können wir uns auch erklären, warum sonst wirksame Salze auf Bakterien nur wenig wirken, wenn sie in Alkohol, Äther und ähnlichen Lösungsmitteln gelöst sind, denn in diesen ist die Dissoziation der Salze äußerst gering. Nun wird die Dissoziation der Salze durch den Zusatz von Neutralsalzen beträchtlich herabgesetzt, da die Neutralsalze der Dissoziation entgegenwirken. Das ist auch der Grund, warum die Desinfektionswirkung der Salze durch den Zusatz von Neutralsalzen beträchtlich herabgesetzt wird. Wie schon ausgeführt, hängt die Desinfektionswirkung der Salze von Anion und Kation ab und ist gleich der Summe der beiden Wirkungen plus der Wirkung der nicht dissoziierten Moleküle. Deshalb sind auch die Chloride stärkere Desinfektionsmittel als die Sulfate.

Es genügt 1 g $\overset{+}{\text{H}}$ -Ion, um 30 Millionen Liter besten Nährboden dauernd steril zu halten, bei Abwesenheit von OH -Ionen liefernden Verbindungen, denn eine Reaktionsverschiebung von $0.8 \cdot 10^{-7} \text{ g } \overset{+}{\text{H}}$ auf $2 \cdot 10^{-7} \text{ g } \overset{+}{\text{H}}$ verhindert in den Versuchen jedes Bakterienwachstum.

Da das Wasserstoffion das stärkste Desinficiens ist, spielt der negative Bestandteil bei starken Säuren nur insofern eine Rolle, als die absolute Desinfektionskraft um so geringer sein wird, je höher das Molekulargewicht der Säure ist, ganz unabhängig von einer evtl. vorhandenen Desinfektionskraft des Anions, das dem überstark wirksamen $\overset{+}{\text{H}}$ -Ion gegenüber nicht zur Wirkung kommt. Je schwächer die Säure, desto mehr kommt der desinfektorische

¹⁾ Schrauth und Schöller: Zeitschr. f. Hyg. Bd. 66. 1910.

Effekt des Anions zur Geltung. Die Desinfektionskraft einer dissoziierenden Verbindung ist das Ergebnis der Desinfektionskraft der Ionen, und jedes Ion ist als ein selbständiges Desinfizienz zu betrachten.

Die Chloride der Leichtmetalle sind schwache Desinfizienten, die Elemente mit kleinem Atomvolumen (Schwermetalle) des ersten Strahles im periodischen System sehr starke.

Kolloidales Silber (Fulmargin) übertrifft alle bisher geprüften Silberverbindungen bei weitem an absoluter Desinfektionskraft.

Im zweiten Strahl des periodischen Systems sind die Leichtmetalle schwache, die Schwermetalle starke Desinfizienten, kolloidales Quecksilber verhält sich in der Desinfektionskraft zu kolloidalem Silber wie 80 : 31, also fast dreimal so stark. Keine Quecksilberverbindung ist wirksamer als kolloidales Quecksilber.

Im ersten Strahl ist das H-Ion als erstes Element der Reihe, im zweiten Strahl das Radiumion als letztes Element der Reihe das bei weitem wirksamste Glied.

Cadmium kommt dem Silber an absoluter Desinfektionskraft beinahe gleich. Die absolute Desinfektionskraft aller Verbindungen bleibt hinter der des wirksamsten Elementes in elementarer Form zurück.

Im dritten Strahl des periodischen Systems wirken Bor und Aluminium relativ schwach desinfizierend.

Silikate, Zinn- und Bleisalze wirken schwach, steigend von Silicium zum Blei, Bleisalze so stark wie Aluminiumsulfat.

Im vierten Strahl des periodischen Systems der Elemente nimmt die absolute desinfektorische Wirksamkeit mit steigendem Atomgewichte zu.

Im fünften Strahl des periodischen Systems der Elemente besitzt Stickstoff in elementarer Form keine desinfektorische Kraft, Stickstoffionen sind nicht bekannt, Ammoniak wirkt durch seinen Gehalt an Hydroxyionen.

Im fünften Strahl nimmt die desinfektorische Wirksamkeit mit steigendem Atomgewicht ab. Die höchsten Oxydationsstufen der Elemente des fünften Strahles erweisen sich als weit weniger wirksam als die positiv geladenen Atomgruppen dieser Elemente.

Der sechste Strahl des periodischen Systems enthält Sauerstoff, Schwefel, Chrom, Scandium, Molybdän, Tellur, Wolfram, Uran.

Elementarer Sauerstoff ist in molekularer Form (O_2) nur gegen die anaerobiontisch lebenden Mikroorganismen wirksam. Ionisiert bildet er in wässriger Lösung Hydroxyionen, denen eine starke desinfizierende Wirkung zukommt, namentlich dem Wasserstoffsperoxyd.

Schweflige Säure wirkt 20mal so stark desinfizierend, Urannitrat 30mal so stark wie Goldchlorid.

Im sechsten Strahl des periodischen Systems kommt den Sauerstoffionen der höchste Grad von desinfektorischer Wirksamkeit zu. Die Wirkung des Ozons beruht sehr wahrscheinlich auf der Bildung von OH-Ionen in wässriger Lösung. Die desinfektorische Wirkung der Persalze ist weit geringer als die des Wasserstoffsperoxyds.

Der siebente Strahl des periodischen Systems der chemischen Elemente enthält neben den vier Halogenen: Fluor, Chlor, Brom und Jod von Elementen mit kleinem Atomvolumen nur das Mangan. Elementares Fluor ist so reaktionsfähig, daß eine Prüfung der Desinfektionskraft auf große Schwierigkeiten stößt. Bei Chlor, Brom und Jod steigt in elementarer Form wie auch in den geprüften Verbindungen die Desinfektionskraft mit steigendem Atomgewicht. Im ionisierten Zustand ist das Fluorion am stärksten desinfektorisch wirksam, dann steigt die Wirksamkeit vom Chlorion bis zum Jodion.

Natriumchlorat und Natriumperchlorat wirken sehr schwach, sie sind ohne nennenswerte desinfektorische Kraft.

Jodtrichlorid wirkt so stark wie Fluorwasserstoff, Jodtribromid wie Bromoform.

Manganchlorid und Natriumpermanganat wirken schwach, 1 : 300 bzw. 1 : 200.

Die Edelgase Neon, Argon, Krypton und Xenon, die keine chemische Verbindung mit anderen Elementen eingehen, haben daher auch keine desinfektorische Kraft. Im achten Strahl sind drei Reihen von je drei zusammengehörigen Elementen: Eisen, Kobalt, Nickel, ferner Palladium, Rhodium, Ruthenium und Osmium, Iridium und Platin.

In kolloidaler wässriger Lösung zeigt keines der geprüften Elemente irgendwelche desinfektorische Kraft, dagegen ist die Ionenwirkung bei Eisen und Osmium nicht unbeträchtlich. Die Platinionen wirken in gleicher Stärke desinfektorisch.

Keine organische Verbindung wirkt stärker als Formaldehyd oder Wasserstoffsperoxyd, ganz zu schweigen von Quecksilber- und Silberverbindungen oder Lösungen.

Durch Einführung von Schwermetallionen in organische Verbindungen läßt sich zwar die desinfektorische Kraft sehr erheblich (bis auf das Zwanzigfache und mehr) steigern, aber doch nicht über das Maß der einfachen organischen Substanzen hinaus, deren Wirksamkeit nicht einmal erreicht wird.

Je größer die Konzentration freier Quecksilberionen in einer Lösung eines Quecksilbersalzes, um so giftiger ist die Lösung [H. Dreser¹), Scheurlen und Spiro²)]. Die Giftwirkung gelöster Quecksilbersalze ist nicht etwa von der Menge gelösten Quecksilbers, sondern von dem Dissoziationsgrade der Lösung abhängig. Cyanquecksilber und Rhodanquecksilber wirken viel schwächer als Sublimat. Kaliumquecksilberthiosulfat wirkt in Lösungen überhaupt nicht antiseptisch, da es ein komplexes Salz ist und keine wirksamen Quecksilberionen abspaltet, sondern in die Ionen Kalium und $[\text{Hg}(\text{S}_2\text{O}_3)]$ dissoziiert.

Die Quecksilberwirkungen hängen nicht nur bei den Mikroorganismen, sondern auch bei den höheren Tieren vom ionisierten Quecksilber ab, und zwar von einer bestimmten Konzentration seiner Ionen. So kann man die Giftigkeit intravenös injizierten Sublimats abschwächen und die minimalste tägliche Dosis bedeutend vergrößern, wenn man bewirkt, daß die elektrolytische Dissoziation des zirkulierenden Quecksilbers eine geringe bleibt. Je kleiner die Konzentration der Ionen, desto mehr nimmt die Giftigkeit ab. Wenn man in die Venen der Tiere vorerst Kochsalz injiziert, das bei der Gleichheit des Anions mit dem Quecksilberchlorid seine Dissoziation zurückdrängt, so werden die Tiere gegen intravenöse Injektionen von Sublimat widerstandsfähiger. Injiziert man vorher Natriumbromid, so wird die Toleranz noch viel größer, weil das im Organismus sich bildende Quecksilberbromid weniger dissoziiert ist als die Chlorverbindung. Injiziert man vorher Jodnatrium, so wächst die Widerstandsfähigkeit der Tiere gegen Sublimat noch mehr, weil die Tendenz vorhanden ist, Jodquecksilber zu bilden, nach dessen Entstehung das Quecksilbersalz noch weniger dissoziiert ist. Nach vorhergegangener Injektion von Natriumthiosulfat wird die Toleranz der Tiere sehr groß, weil das Quecksilber die Tendenz hat, als Doppelsalz ein Gesamtion zu bilden: Quecksilberthiosulfatnatriumchlorid³).

¹) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 32, S. 456. 1893.

²) Münch. med. Wochenschr. Jg. 1897, Nr. 4.

³) Sabbatani, L.: Biochem. Zeitschr. Bd. 11, S. 294. 1908.

Die Wirkung der Ionen läßt sich sehr gut demonstrieren an der Einwirkung von Lösungen der Substanzen auf Bakterien (desinfizierende Kraft). Untersuchungen solcher Art verdanken wir insbesondere Krönig und Paul¹⁾. Bei diesen Untersuchungen hat es sich gezeigt, daß die Metallsalze, insbesondere die Quecksilbersalze nach Maßgabe ihres Dissoziationsgrades wirken; Lösungen von Metallsalzen aber, in denen das Metall Bestandteil eines komplexen Ions und demnach die Konzentration der Metallionen sehr gering ist, desinfizieren außerordentlich wenig.

Wenn man Metallsalze in organischen Solvenzien (Alkohol, Äther usw.) löst, so dissoziieren sie in diesen sehr wenig, und infolgedessen ist ihre Wirkung auf Bakterien nur gering. Die Desinfektionswirkung der Metallsalze hängt aber nicht nur von der Konzentration des in Lösung befindlichen Metalles ab, sondern ist besonders abhängig von den spezifischen Eigenschaften der Salze und des Lösungsmittels. Sie hängt nicht nur vom Metallion ab, sondern auch vom Anion und von dem nicht dissoziierten Anteil. Für die Säuren wurde gefunden, daß sie im allgemeinen im Verhältnis ihres Dissoziationsgrades, d. h. entsprechend der Konzentration der in der Lösung enthaltenen Wasserstoffionen desinfizierend wirken. Den Anionen bzw. den nicht dissoziierten Molekülen der Flußsäure, Salpetersäure und Trichloressigsäure kommt eine spezifische Giftwirkung zu. Diese spezifische Wirkung tritt mit steigender Verdünnung gegenüber der Giftwirkung der Wasserstoffionen zurück. Für die Basen zeigt es sich, daß die Hydroxyde des Kalium, Natrium, Lithium, Ammonium im Verhältnis ihres Dissoziationsgrades desinfizieren, d. h. entsprechend der Konzentration der in der Lösung enthaltenen Hydroxylionen. Es zeigte sich, daß die Wasserstoffionen ein stärkeres Gift sind als die Hydroxylionen.

Doch muß man in Betracht ziehen, in welcher Form die Metalle zur Untersuchung kommen, ob als krystallinische Verbindung oder als kolloidale, denn die Toxizität der kolloidalen Bariumsalze ist dreimal so gering wie die der gewöhnlichen Bariumsalze²⁾.

Spuren kolloidaler Metalle erzeugen bei einzelligen Organismen Plasmolyse (Nägeli).

Kolloidales Arsen zeigt keine pharmakologischen Wirkungen, erst wenn Oxydation zur arsenigen Säure eintritt, gibt es auch das Bild der Wirkungen der arsenigen Säure³⁾.

Viele kolloidale Metallverbindungen, aber nicht alle, haben direkt oxydierende Wirkungen. Die respiratorische Kraft der Gewebe wird durch sie nicht gesteigert. Auf Mikroorganismen wirken sie auch innerhalb des Organismus zerstörend, ebenso zerstören sie Toxine durch Oxydation⁴⁾.

Kolloidale Metalle, z. B. das Kollargol, vermögen im Organismus Silberverbindungen zu bilden. Außerdem wurde bei allen kolloidalen Metallen nach ihrer intravenösen Injektion beobachtet, daß sie Temperatursteigerungen erzeugen⁵⁾.

Die Metallteilchen durchdringen die Plasmahaut der Zellen nicht, gelangen also nicht in das Innere der Zellen und können infolgedessen ihren Tod nicht verursachen. Das entladene metallische Silberteilchen scheint überhaupt keine Giftwirkung zu besitzen⁶⁾.

¹⁾ Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 21, S. 414. — Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25, S. 1.

²⁾ Neuberg, C. und Neimann: Biochem. Zeitschr. Bd. 1, S. 166.

³⁾ Külz, Fritz: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 89, S. 111. 1921.

⁴⁾ Foa, C. und A. Aggazzotti: Biochem. Zeitschr. Bd. 19, S. 1. 1909.

⁵⁾ Portig: Diss. Leipzig 1909. — Groß, Oskar und James M. O'Connor: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 64, S. 456. 1911.

⁶⁾ Zsigmondy: Kolloidchemie, II. Aufl., S. 190.

Goldhydrosole haben auf Schimmelpilze usf. keine wesentliche Giftwirkung außer einer Verzögerung der Fruktifikation. Hingegen wirken kolloidale Silber- und Kupferlösungen auf Schimmelpilze stark hemmend, und zwar hat die chemisch hergestellte Silberlösung die geringste Hemmungswirkung, Elektrargol die größte, Fulmargin steht etwa in der Mitte von beiden. Nur das positive Wasserstoffion und die elektrisch hergestellte kolloidale Quecksilberlösung übertreffen Fulmargin an absoluter Desinfektionskraft¹⁾.

In das Blut injiziertes kolloidales Silber verschwindet aus ihm in ganz kurzer Zeit²⁾ und lagert sich in Endothelien z. B. der Leber ab. Wahrscheinlich ist die Wirkung dieser Silberlösung zurückzuführen auf die Bildung von Silberionen³⁾.

Die Fixierung kolloidaler Metalle von Zellen ist abhängig von dem Gehalt an organischen Kolloiden in den Hydrosolen; die Hemmungswirkung der Hydrosole ist abhängig von der Art des kolloidalen Metalls. Ist kein organisches Schutzkolloid vorhanden, so wird das Metall von der Membranen des Organismus fixiert. Ist aber viel organisches Kolloid vorhanden, so findet keine Fixierung statt. Die Fixierung findet in metallischer Form statt. Organismen, die durch ihre Lebensfunktionen im Substrat saure Reaktionen hervorrufen, speichern die Metalle in hervorragender Weise. Bei alkalischer Reaktion speichern sie nicht⁴⁾.

Außer den komplexen Verbindungen, welche in wässriger Lösung nicht das Metallion, sondern ein zusammengesetztes metallhaltiges Ion abdissoziieren, unterscheiden Franz Müller, Walter Schöller und Walter Schrauth⁵⁾ noch sogenannte halbkomplexe Verbindungen. Die letzteren verhalten sich einzelnen Reagenzien gegenüber wie komplexe, stärkeren gegenüber aber so wie die Verbindung mit Metallion, da sie sofort mit den stärkeren Reagenzien die Ionenreaktionen des Metalls geben. So haben z. B. die weinsauren Metallverbindungen, wie etwa weinsaures Quecksilberoxydulnatrium⁶⁾, sowie die Quecksilberverbindungen von Glykokoll, Asparagin, Alanin und Succinimid eine Metallbindung am Sauerstoff oder Stickstoff, welche weniger stabil ist als die Kohlenstoffbindung. Diese Salze sind als halbkomplex anzusehen, da ihre Wirkung sich von der einfacher Metallsalze nicht unterscheidet, sie aber weder Eiweiß fällen, noch ätzend wirken. Gegenüber der Anschauung, daß die spezifische Metallwirkung nur von den freien oder an Sauerstoff gebundenen Metallionen hervorgebracht wird, glauben diese Forscher, daß Metallionen im Organismus nicht existenzfähig sind, da sie sich mit den Eiweißkörpern zu halbkomplexen Metalleiweißverbindungen umsetzen würden.

Luteokobaltchlorid $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$ enthält das trivalente positive Radikal $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]$. Dieses wirkt ungemein viel weniger auf das Herz als die seltenen Erden. Ebenso wirken komplexe Salze von Kobalt und Chrom, welche Werner dargestellt hat und die in ihrer Lösung ein dreiwertiges Ion abgeben, sehr wenig. Die einfachen trivalenten Kationen machen in großer Verdünnung diastolischen Herzstillstand beim Frosch, während komplexe trivalente Kationen in 100mal so konzentrierter Lösung kaum das Herz affizieren und erst in viel höherer Konzentration diastolischen Stillstand machen.

F. Hofmeister⁷⁾ hat bereits vor langer Zeit erkannt, daß die purgierende Wirkung der Salze im Zusammenhange steht mit ihrem Eiweißfällungsver-

¹⁾ Friedenthal, Hans: Biochem. Zeitschr. Bd. 94, S. 47. 1919.

²⁾ Engelen: Ärztl. Rundschau Jg. 1914, Nr. 20.

³⁾ Friedenthal: Therap. d. Gegenw. Jg. 1918.

⁴⁾ Plotho, Olga: Biochem. Zeitschr. Bd. 110, S. 133. 1920.

⁵⁾ Biochem. Zeitschr. Bd. 33, S. 381. 1911.

⁶⁾ Meyer, H. H. und Williams: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 13, S. 70. 1880. — Gottlieb, R.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 26, S. 139.

⁷⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 24, S. 247.

mögen. Nun ist das Eiweißfällungsvermögen der Salze eine Eigentümlichkeit der Kationen und so muß man die purgierende Wirkung, insbesondere der Alkalien, auf die Kationen beziehen, Und in Wirklichkeit sind die Schwermetallionen, welche selbst in großen Verdünnungen eiweißfällend wirken, sehr energisch wirkende Purgiermittel, die hierbei schwere Verätzungen und Entzündungen des Magendarmkanals hervorrufen. Aber auch die Anionen, insbesondere die Ionen der Salpetersäure, Brom- und Jodionen haben starke pharmakodynamische Wirkungen, vorzüglich setzen sie den Blutdruck herab. So wirken auch die Rhodanate, die sich ähnlich wie die Bromide und Jodide in bezug auf ihre eiweißfällende Wirkung verhalten, ähnlich wie die genannten Substanzen.

Gruppirt man die Metallionen nach dem Grade ihrer eiweißfällenden Wirkung, so erhält man eine Steigerung in der Reihe Ammonium, Kalium, Natrium, Lithium. Der eiweißlösende Effekt der Anionen steigt vom Sulfat zum Tartrat, Acetat, Chlorid, Nitrat, Bromid, Jodid, Rhodanid. Die drei letzten Glieder der Reihe sind wirksam. Während die Metallionen dieser Reihe erregende Wirkung haben, kommen den Säureionen sedative und blutdruckherabsetzende Wirkungen zu (W. Pauli).

Die Anwendung physikalisch-chemischer Methoden und Anschauungen auf allgemein pharmakologische Probleme scheint eine grundlegend neue Auffassung schon bekannter Tatsachen anzubahnen.

C. Neuberg¹⁾ hat einen neuen Gesichtspunkt für die biologische Wirkung der anorganischen Verbindungen, insbesondere der Schwermetallsalze aufgedeckt; er zeigte, daß bereits sehr kleine Mengen derselben fast alle physiologisch wichtigen organischen Bausteine der Organismen photosensibel machen und im Licht weitgehend verändern. Nach Neubergs Befunden sind Metallsalzwirkungen von Photokatalysen in praxi untrennbar.

¹⁾ Neuberg, C.: Biochem. Zeitschr. Bd. 13, S. 305. 1908; Bd. 17, S. 270, 1909; Bd. 27, S. 271. 1910; Bd. 29, S. 279. 1910. — Zeitschr. f. Balneol. Bd. 3, Nr. 19. 1911.

Zweites Kapitel.

Theorie der Wirkungen organischer Verbindungen.

a) Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkungen.

Wir haben bei den anorganischen Substanzen gesehen, daß sich bestimmte Beziehungen zwischen ihrem Molekulargewicht, ihrer Wertigkeit, elektrischen Ladung, ihrem spektral-analytischen Verhalten innerhalb bestimmter Reihen und zwischen ihrer physiologischen Wirkung feststellen lassen. Insbesondere sieht man deutlich, daß Körper, welche isomorphe Verbindungen geben, einander auch in der Wirkung sehr ähnlich sind. Es war wahrscheinlich, wenn man die Wirkung ähnlich gebauter organischer Verbindungen miteinander verglich und dieselben sehr ähnlich fand, daß zwischen der physiologischen Wirkung und der chemischen Struktur Beziehungen gefunden würden.

Man hat es in letzter Zeit vorgezogen, die Spezifität der Giftstoffe in ihren physikalischen Eigenschaften und nicht in ihren chemischen zu suchen und insbesondere ihre Löslichkeit in der Zellwand, ihre Oberflächenenergie in gelöstem Zustande als die Ursache der Spezifität anzusehen; diese Eigenschaften beherrschen die Verteilung durch Auswahl. Man vergißt hierbei nur, daß damit in erster Linie nur die Selektion und nicht die Wirkung erklärt wird und daß ferner die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Verbindungen doch untrennbar sind. Jedenfalls hat diese neue Richtung den großen Vorteil zeitigt, daß man nicht nur die chemischen Konstitution, sondern auch die Struktur, sowie die aus diesen resultierenden physikalischen Eigenschaften und insbesondere Lösungsverhältnisse und Verteilungsverhältnisse mehr in Betracht zieht; die vorläufige Kampfstellung der physikalischen und chemischen Richtung zeitigt wie jede wissenschaftliche Kontroverse für den Beobachter neue Resultate, welche die neugefundene Tatsache besser erklären, als eine der beiden Theorien und zu einer neuen Auffassung der Erscheinungen führen wird.

Die physikalische Voraussetzung, daß die Wirkung der Elemente ihren Bewegungs- und Schwingungszuständen entsprechen, sind von Curci¹⁾ auf die organischen Verbindungen in der Weise ausgedehnt worden, daß er die Behauptung aufstellte, die Wirkungen eines organischen Moleküls beruhen und resultieren aus der Wirkung der einzelnen Komponenten desselben, und zwar hat der Kohlenstoff eine lähmende, der Wasserstoff eine erregende und der Sauerstoff eine indifferente Wirkung. Die Kohlenwasserstoffe der fetten und aromatischen Reihen sind lähmende Verbindungen, weil der Kohlenstoff den Wasserstoff, welcher antagonistisch wirkt, in der Wirkung überwindet. Es ist daher die lähmende Wirkung um so größer, je mehr Kohlenstoff und je weniger Wasserstoff vorhanden, und umgekehrt um so kleiner, je weniger Kohlenstoff und je mehr Wasserstoff im Molekül enthalten ist. In den Wasserstoff und Stickstoff enthaltenden Gruppen überwiegt die aufregende Wirkung des Wasserstoffes die schwach lähmende Wirkung des Stickstoffes. In den Hydroxyl-

¹⁾ *Terapia moderna* 1891, Gennajo, S. 33.

gruppen hat der Wasserstoff eine beträchtlich erregende Wirkung, weil der Sauerstoff indifferent ist: es folgt nun daraus, daß die hydroxylierten Kohlenwasserstoffe eine doppelte Wirkung haben müssen. Einerseits eine erregende durch das Hydroxyl, andererseits eine lähmende durch den Kohlenwasserstoff. Doch kommt den Hydroxylen nach Curcis Auffassung besondere Wirkung zu, je nachdem ihre Stellung ist.

Diese durchaus anders erklärbaren Resultate Curcis sind gleichsam der roheste Versuch, einen Zusammenhang der chemischen Konstitution und der biologischen Wirkung zu finden. So einfach liegen aber diese Beziehungen durchaus nicht.

Die Wirksamkeit der Substanzen hängt nach O. Schmiedebergs¹⁾ Anschauung vor allen Dingen von physikalischen und von biologischen Verhältnissen ab. So spielt die Resorbierbarkeit einer Substanz eine große Rolle. Eine nicht resorbierbare Substanz kann selbstverständlich innerhalb des Organismus (jenseits des Darmkanals) nicht zur Wirkung gelangen. Ferner ist die große Löslichkeit in Wasser und die große Flüchtigkeit bei gewöhnlicher Temperatur für die Wirkung maßgebend. So zeigen z. B. die flüchtigen Grenzkohlenwasserstoffe in vollem Umfange die narkotische Gruppenwirkung der Kohlenwasserstoffe, während die flüssigen, in Wasser ganz unlöslichen, der Verdunstung unfähigen Paraffinöle und vollends die festen Paraffine gänzlich unwirksam sind. Die Wirksamkeit im Sinne der Alkoholgruppe, d. h. narkotische Wirkung, wird im wesentlichen durch die Anzahl der im Molekül enthaltenen Sauerstoffatome bedingt. Alle Verbindungen dieser Gruppe, welche zwei oder mehr Sauerstoffatome in einer Kohlenwasserstoffgruppe enthalten, büßen dadurch die Wirksamkeit ein oder werden wirkungslos. Die Glykole $C_nH_{2n}(OH)_2$ stehen schon an der Grenze der Wirksamkeit. Ist aber eine Verbindung aus mehreren selbständigen Kohlenwasserstoffgruppen zusammengesetzt, so ist sie wirksam, wenn wenigstens die eine von den letzteren kein oder nicht mehr als ein Atom Sauerstoff enthält. So z. B. kann der schlafmachende Paraldehyd $(CH_3 \cdot CHO)_3$ als eine Verbindung angesehen werden, deren Moleküle gleichsam aus drei gleichartigen, je ein Atom Sauerstoff enthaltenden Teilen locker zusammengefügt sind, von denen jeder eine selbständige Rolle bei der Wirkung spielt. Sehr giftige Atomgruppen verlieren bei der Substitution mit den Kohlenwasserstoffen der Fettreihe die Intensität und den ursprünglichen Charakter ihrer Wirkung.

Ein Beweis dafür, daß zwischen der chemischen Konstitution der Körper und ihrer physiologischen Wirkung ein inniger Zusammenhang besteht, oder noch deutlicher ausgedrückt, daß die physiologische Wirkung einer Substanz durch ihre chemische Konstitution und Konfiguration²⁾ bedingt ist, kann durch die Tatsache geliefert werden, daß bestimmte Änderungen in der Konstitution bestimmte Änderungen in der Wirkung bei ähnlichen Körpern hervorbringen, und daß ferner die Anlagerung bestimmter Molekularkomplexe an verschiedenen wirkende Substanzen dieselben in physiologisch ähnlich wirkende oder auch in gleichmäßig unwirksame verwandeln kann. Es gelingt leicht, aus ganz besonders wirksamen Substanzen durch Anlagerung bestimmter Gruppen gleichmäßig unwirksame zu erhalten und nach Abspaltung dieser Gruppen wieder die wirksamen Substanzen zu regenerieren. Als Beispiel wollen wir vorläufig nur einiges erwähnen: a) Durch die Anlagerung identischer

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20, S. 201.

²⁾ Inwiefern die Wirkung von der Konfiguration abhängig ist, siehe am Schlusse dieses Kapitels. Siehe ferner Sigmund Fränkel: Stereochemische Konfiguration und physiologische Wirkung in: Asher und Spiro's: Ergebnisse d. Physiologie III. Biochemie, S. 290.

Gruppen in identischer Weise werden gleichmäßig wirkende Körper erhalten. Nach den Untersuchungen von Crum Brown und Fraser¹⁾ und anderen gelingt es durch Methylierung der Alkaloide, welche ja verschiedene physiologische Wirkung haben, Körper zu erhalten, welche alle die motorischen Nervenendigungen lähmen, also dem Curare ähnliche Wirkungen haben. Es ist hierbei im allgemeinen gleichgültig, ob diese Alkaloide als solche Krämpfe auslösen oder nicht. Aus diesen Versuchen läßt sich sogar die allgemeine Regel ableiten, daß die Verbindungen, bei welchen Alkyl am quaternären Stickstoff steht, in derselben Weise lähmend wirken. Es können daher aus allen tertiären Basen durch Methylierung Ammoniumbasen erzeugt werden, welche manchmal unverhältnismäßig giftiger, häufig aber viel weniger giftig sind als die Ausgangssubstanzen. Im Curare kommen zwei Basen nebeneinander vor, Curarin und Curin [R. Böhm²⁾]. Curarin ist eine Ammoniumbase, Curin eine tertiäre Base, die nur wenig giftig ist. Wenn man die tertiäre Base Curin durch Methylierung in eine Ammoniumbase überführt, so entsteht Curarin, welches sich als 226mal so giftig erweist als die Ausgangssubstanz. b) Daß durch die Anlagerung identischer Gruppen die Wirkung bestimmter Körper abgeschwächt oder ganz vernichtet wird, beweisen folgende Tatsachen: Wenn man hydroxylhaltige Substanzen, wie Phenole, Alkohole usw. in ihre gepaarten Verbindungen mit Schwefelsäure, das ist in saure Ester (Äthersäuren), überführt, so verlieren sie ihre Giftigkeit fast vollständig. Während Phenol $C_6H_5 \cdot OH$ eine beträchtliche Giftwirkung zeigt, ist Phenolätherschwefelsäure $C_6H_5 \cdot O \cdot SO_3H$ als Natriumsalz intern eingegeben selbst in Dosen von 30 g ganz ungiftig. Das so wirkungsvolle Morphin $C_{17}H_{17}NO \cdot (OH)_2$ verliert durch Überführung in Morphinätherschwefelsäure $C_{17}H_{17}NO \cdot (OH) \cdot O \cdot SO_3H$ völlig seine hypnotische Wirkung und kann selbst in Dosen von 5 g ohne irgendwelchen Schaden genommen werden.

Das giftige Ammoniak geht durch Ersatz eines Wasserstoffes durch Essigsäure in das ganz ungiftige Glykokoll (Aminoessigsäure) $NH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ über. Es können, um ein weiteres Beispiel anzuführen, durch Einführung von Säureradikalen in basische Reste die Wirkungen der letzteren bedeutend abgeschwächt, wenn nicht ganz aufgehoben werden. So ist Acetamid $CH_3 \cdot CO \cdot NH_2$ völlig wirkungslos³⁾, während Ammoniak ein heftiges Gift ist. Acetanilid $CH_3 \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$ (Antifebrin) ist weit weniger giftig, als Anilin $NH_2 \cdot C_6H_5$. Ebenso wird im Phenetidin $NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot C_2H_5$ durch Anlagerung von Acetyl- oder Lactylradikalen die Wirkung abgeschwächt, indem die Base schwieriger angreifbar wird.

Gleichmäßig wird in allen Fällen durch Einführung von Wasserstoff in die cyclischen Basen die physiologische Wirkung verstärkt bzw. die Giftigkeit gesteigert (Regel von Kendrick-Dewar-Königs).

Daß bestimmte Gruppen von Substanzen ihre Wirkung durch einfache Änderungen im Molekül, etwa die Verwandlung des Charakters der Verbindung von einer Base in eine Säure, verlieren, läßt sich physiologisch dadurch erklären, daß der Angriffspunkt der Substanz verschoben bzw. aufgehoben ist, oder daß die Verteilung im Organismus völlig alteriert wird. Wir können uns nämlich das Zustandekommen der Wirkung der Substanzen auf bestimmte Zellgruppen, d. i. die selektive Wirkung der Substanz nur so deuten, daß gewisse endständige Gruppen im Molekül in chemische Beziehung zu Zellsubstanzen

¹⁾ Transact. roy. soc. Edinborough Bd. 25, S. 707. 1868 und Proc. roy. soc. Edinborough 1869, S. 560.

²⁾ Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 235, S. 660.

³⁾ Zeitschr. f. Biol. Bd. 8, S. 124.

treten und von denen festgehalten werden. Dieses kann durch rein chemische Bindung oder durch physikalisch-chemische Verhältnisse, wie Lösung, Adsorption und ähnliche erfolgen. Erst dann kann der ganze Molekularkomplex, einmal im bestimmten Gewebe physikalisch oder chemisch festgehalten (verankert), zur Wirkung gelangen. Ändern wir nun den Charakter der endständigen Gruppen oder der ganzen Verbindung, so waltet die chemische und physikalische Beziehung zwischen der eingeführten chemischen Substanz und dem bestimmten Zellkomplexe nicht mehr ob. Die Substanz wird von der betreffenden Zellgruppe nicht mehr aufgenommen oder festgehalten, und kann daher auch nicht mehr zur Wirkung gelangen, wenn auch die eigentlich wirkende Gruppe völlig intakt geblieben ist. Paul Ehrlich¹⁾ hat als Bild für eine ähnliche Vorstellung den Vergleich mit den Farbstoffen angewendet. In allen Farbstoffen kommt nach O. Witt eine chromophore, farbgebende Gruppe vor, welche sich durch dichtere Bindung auszeichnet (z. B. die Azogruppe $R \cdot N = N \cdot R_1$). Alle Farbstoffe werden entfärbt, wenn man sie mit reduzierenden Mitteln behandelt und so durch Einführung von Wasserstoff die dichtere Bindung der chromophoren Gruppe aufhebt. So bekommt man aus Indigblau Indigweiß usw. Aber diese chromophoren Gruppen allein sind nicht ausreichend, um Farbstoffe zu erzeugen, sie haben nur den chromogenen Charakter. Es müssen an sie noch saure oder basische Gruppen herantreten, z. B. Hydroxyl- oder Aminogruppen, die man als auxochrome Gruppen bezeichnet, Radikale, welche erst die Farbstoffnatur der Verbindungen entwickeln. Wenn in das Azobenzol $C_6H_5 \cdot N = N \cdot C_6H_5$ Hydroxylgruppen eintreten, dann erst entsteht das braune Oxyazobenzol $C_6H_5 \cdot N = N \cdot C_6H_4 \cdot OH$ und wenn die Aminogruppe eintritt, das schöne gelbe Aminoazobenzol $C_6H_5 \cdot N = N \cdot C_6H_4 \cdot NH_2$ (Anilingelb). Es sind also zum Zustandekommen des Farbstoffes zwei Komponenten erforderlich, die chromophore und die auxochrome Gruppe. Die Farbe aber selbst ist wieder abhängig von der Zahl der auxochromen Gruppen. Das Monaminoazobenzol $C_6H_5 \cdot N = N \cdot C_6H_4 \cdot NH_2$ (Anilingelb) ist gelb, das m-Diaminoazobenzol $C_6H_5 \cdot N = N \cdot C_6H_3 \cdot (NH_2)_2$ (Chrysoidin) ist orange, das Triaminoazobenzol $HN_2 \cdot C_6H_4 \cdot N = N \cdot C_6H_3 \cdot (NH_2)_2$ ist braun.

Wie wir gesehen haben, werden viele Gifte durch einfache Einwirkung, z. B. Einführung von Säuren, in ungiftige Substanzen umgewandelt. M. Nencki suchte diese Verschiedenheiten auf chemischem Wege durch Unterschiede in der Oxydationsfähigkeit zu erklären, aber Paul Ehrlich hielt einen solchen Erklärungsversuch für durchaus nicht ausreichend und glaubte auf experimentellem Wege zum Verständnis dieser Tatsachen gelangt zu sein. So gibt es z. B. eine Reihe von Farbstoffen, welche bei Tieren das Gehirn färben, fügt man aber in diese Farbstoffkörper Schwefelsäure ein, indem man die entsprechende Sulfosäure darstellt, so verlieren sie vollkommen ihre gehirnfärbende Eigenschaft. Durch die Substitution ist also die Wirkung der Substanz verändert. Sie hat ihre neurotrophe Funktion eingebüßt, d. h. sie geht nicht mehr an die Elemente des Gehirnes heran. Man ist nun gezwungen, wenn man von Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung spricht, als Mittel noch einen dritten Begriff aufzustellen, nämlich den der Verteilung. Wie soll man sich die selektive Fähigkeit der Gewebe vorstellen? Es handelt sich da nicht um naheliegende chemische Beziehungen, sondern oft nur um physikalische Verhältnisse, wie bei der Löslichkeit von Kohlenwasserstoffen, Äther, Ketonen und Sulfonverbindungen in Lipoiden. Schwieriger liegen die Verhältnisse bei anderen chemischen Gruppen, wie bei Säuren, Basen, Alkoholen und Phenolen, da diese ja leicht chemische Verbindungen mit bestimmten Gruppen des Proto-

¹⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1898, S. 1052. Siehe auch Festschrift f. Leyden Bd. 1, S. 645, Internationale Beiträge zur inneren Medizin. Berlin 1902.

plasmas eingehen könnten. Bei einer chemischen Verbindung wäre die Substanz durch Alkohol aus den Organen nicht extrahierbar. Das Experiment belehrte aber P. Ehrlich, daß z. B. bei Phenacetin, Kairin, Thallin die Alkoholextraktion gelingt, also keine chemische Bindung zwischen der eingeführten basischen Substanz und dem Protoplasma vorliegt. So läßt sich auch aus einer Fuchsinere durch Alkohol Fuchsin extrahieren. Die einzige Substanz unter vielen, die eine solche Festlegung annehmen läßt, ist, nach P. Ehrlich, vielleicht das Anilin.

Wie erfolgt nun die Anlagerung dieser Substanzen? Der Vorgang der Färbung ist nach Ehrlich derselbe, wie er bei Injektion von Giften im Organismus statthat: die Wollfaser, in Pikrinsäurelösung getaucht, nimmt aus der noch so schwachen Lösung, aus der größten Verdünnung, die Farbe auf, ebenso wie gewisse Gewebe das Gift aus der zirkulierenden Körperflüssigkeit. — Hinsichtlich der Färbung nun bestehen zwei Theorien: die der Salzbildung und die der starren Lösung nach van t'Hoff (Wittsche Theorie). O. Witt nimmt an, daß der Farbstoff nicht in festem Zustande in der Faser ist, sondern als Lösung. Es gibt Farbstoffe, welche in festem Zustande rot sind, in Lösungen aber fluoescieren: die damit gefärbte Seide fluoesciert gleichfalls. Es ist kein Einwand hiergegen, daß derselbe Körper verschiedene Fasern verschieden färbt: auch Jod in verschiedenen Flüssigkeiten gelöst — in Jodkaliumlösung, in Chloroform usw. — ergibt verschiedene Färbung der Lösung. — Die Gewebefaser schüttelt die Farbstoffe quantitativ aus der wässerigen Lösung aus und färbt sich so; ist die Löslichkeit der Substanz in Alkohol wieder besser, so ist die Faser durch ihn wieder entfärbbar.

Das Verhalten der Substanzen im Organismus ist nun wohl nach der Ansicht von Ehrlich ein ganz ähnliches. Alle Hirnfarbstoffe verlieren ihre hirnfärbende Eigenschaft, wenn eine Sulfosäuregruppe in sie eintritt. Die Mehrzahl der Stoffe, welche ins Gehirn gehen, gehen auch aus Wasser in Äther über, als Sulfosäuren jedoch nicht. Es sind also im Gehirn Stoffe, welche ebenso wirken wie Äther im Reagensglase. Die starke Wirkung gewisser Gifte auf das Hirn beruht auf einer Ausschüttelung durch dasselbe, wie durch Äther. — Die Lokalisation der verschiedenen Substanzen in den Körpergeweben beruht also nach Ehrlich auf einer Ausschüttelung durch dieselben. In den Zellen verschiedener Organe sind verschiedene chemische Gruppen enthalten, und einzelne Körper, wie Myosin z. B., haben wieder in alkalischer oder neutraler oder saurer Lösung ganz verschiedene Fähigkeiten, so daß sich die verschiedensten Möglichkeiten einer Endwirkung ergeben. Einzelne Substanzen werden wohl nicht vom lebenden Protoplasma aufgenommen, sondern von anderen zwischenliegenden Körpern — so gewisse Farbstoffe von den Nervenscheiden. —

Der Ehrlichsche Vergleich mit der chromophoren Gruppe läßt sich in der Gruppe der Cocaine schön durchführen. Alle Cocaine im chemischen Sinne (Ekgoninverbindungen) machen bei der Maus dieselben pathologischen Veränderungen der Leber, aber anästhesierend wirkt nur das Cocain mit der Benzoylgruppe, während die Methylgruppe des Cocains das Ekgonin nur an das Nervensystem heranbringt. Die Benzoylgruppe wäre nun die anästhesiophore, die Methylgruppe die anästhesiogene Gruppe. Ehrlich wollte diese seine Anschauung als einen neuen Weg zur Synthese neuer Arzneimittel betrachtet wissen. Zuerst hat man eine Gruppe von Substanzen zu wählen, welche an gewisse Organe herantreten und in diese Substanzen, welche nun myotrop, neurotrop usw. sind, könnte man verschiedene Gruppen einführen, welche einen toxischen bzw. therapeutischen Einfluß ausüben.

Die Ehrlichsche Theorie war vielleicht der erste Versuch, die Verteilung und zum Teil auch die Wirkung physikalisch-chemisch zu erklären und den Ver-

teilungssatz von Berthelot-Jungfleisch, wie die Theorie der starren Lösung van t' Hoff auf die Pharmakologie anzuwenden.

Während nach der Ehrlichschen Auffassung im Protoplasma des Organismus sowie im Parasiten bestimmte Atomkomplexe, sog. Chemoceptoren, eine besondere Affinität zu bestimmten Gruppen des Arzneykörpers, den sog. haptophoren Gruppen, bieten, kommen z. B. Baudisch¹⁾ und Unna²⁾, ebenso Karrer³⁾ zu Vorstellungen, nach denen chemische Verbindungen, die nach der Werner-Pfeifferschen Theorie Komplexsalze zu bilden vermögen, der komplexsalzbildenden Gruppe haptophore Eigenschaften zukommen, mit der sie sich mit bestimmten Gewebsteilen bzw. Teilen der Zelle des Parasiten verbinden. Aber die komplexsalzbildende Gruppe kann den Ausschlag nicht geben, wie sich an den drei Isomeren des Salvarsans zeigen läßt, die sämtlich o-Aminogruppen, wenn auch an anderen Stellen des Moleküls, enthalten. Viele therapeutisch sehr wirksame Verbindungen enthalten überhaupt keine komplexsalzbildenden Gruppen.

Seit dem Ehrlichschen Versuche haben insbesondere durch die Theorien und Experimente von Hans H. Meyer, Overton und W. Straub Anschauungen, nach denen sich die pharmakodynamischen Wirkungen nach dem Verteilungssatze rein physikalisch erklären lassen, stark an Boden gewonnen.

Die physikalischen Gesetzmäßigkeiten für die Aufnahme von Substanzen aus ihren wässerigen Lösungen sind zum Teil bekannt. Die Aufnahme erfolgt selektiv in der Weise, daß einzelne Stoffe gar nicht aufgenommen werden, andere hingegen in sehr reicher Weise. Stoffe, die nicht aufgenommen werden, können aber trotzdem auf die Zellmembran reizend wirken. Bei der Aufnahme geben die Substanzen mit dem Kolloid eine sog. feste Lösung und es wird so viel von der Substanz aufgenommen und in dem Kolloid aufgespeichert, bis sich ein Gleichgewichtszustand zwischen der Lösung und dem Kolloid, in unserem Falle zwischen den zirkulierenden Medien und den Geweben, entwickelt hat. Der Vorgang ist aber reversibel und aus der festen Lösung kann die Substanz wieder nach dem Verteilungsgesetz in das Lösungsmittel übergehen. Nach dem Verteilungssatz von Berthelot und Jungfleisch verteilt sich eine Substanz zwischen zwei Lösungsmitteln, die einander nur wenig lösen, analog dem Henryschen Gesetz, und zwar in konstantem Verhältnis. Bei gleicher räumlicher Konzentration ist der osmotische Druck in beiden Lösungen gleich groß. In seiner allgemeinsten Form lautet der Verteilungssatz:

„Bei einer bestimmten Temperatur besteht für jede Molekelart ein bestimmtes Verteilungsverhältnis zwischen zwei Phasen eines Systemes, das unabhängig von der Gegenwart anderer Molekel ist und für das es gleichgültig bleibt, ob letzteres sich mit jener in Umsetzung befindet oder nicht.“

In der Nernstschen Formulierung lauten die Gesetzmäßigkeiten folgendermaßen: Wenn wir unter Teilungskoeffizienten eines Stoffes zwischen zwei Lösungsmitteln das Verhältnis der räumlichen Konzentration verstehen, mit welchem er in diesen beiden Lösungsmitteln nach Eintritt des Gleichgewichtszustandes vorhanden ist, so ist der Teilungskoeffizient bei gegebener Temperatur konstant, wenn der gelöste Stoff in beiden Lösungsmitteln das gleiche Molekulargewicht besitzt. Bei Gegenwart mehrerer gelöster Stoffe verteilt sich jede einzelne Molekül gattung so, als ob die anderen nicht zugegen wären. Befindet sich aber der gelöste Stoff nicht in einem einheitlichen Molekular-

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 49, S. 117. 1916.

²⁾ Dermatol. Wochenschr. Bd. 62, S. 116.

³⁾ Naturwissenschaften 1916, II, S. 37.

zustande, sondern ist er in der Dissoziation begriffen, so gilt der ausgesprochene Satz, daß der Teilungskoeffizient bei gegebener Temperatur konstant ist, wenn der gelöste Stoff in beiden Lösungsmitteln das gleiche Molekulargewicht besitzt, für jede der bei der Dissoziation entstandenen Molekül-gattungen. Aber die Verteilung ist auch noch abhängig und variabel mit der Temperatur. Wenn der gelöste Stoff in beiden Lösungsmitteln ein verschiedenes Molekulargewicht zeigt, so verteilt er sich so, daß in den Lösungsmitteln die gleiche Anzahl von Molekülen vorhanden ist, in dem einen einfache, in dem anderen doppelte oder mehrfache Moleküle.

Nun ist es gleichgültig, ob die Verteilung zwischen zwei Flüssigkeiten oder einer Flüssigkeit und einem amorphen festen Körper stattfindet, da wir den festen, amorphen Körper als eine Flüssigkeit mit hoher innerer Reibung ansehen können. Aber bei der Verteilung zwischen einem Kolloid und einer Flüssigkeit kann man den Verteilungssatz nicht direkt erweisen, da es sich wahrscheinlich in der Hauptsache um eine Oberflächenwirkung des Kolloids handelt. Die kolloidalen Membranen nun können Substanzen aus ihren Lösungen nach dem Verteilungssatz aufnehmen, sobald diese in dem Kolloid der Membran löslich sind und diese aufgenommenen Substanzen nach der anderen Richtung abgeben. Für die Resorption überhaupt gilt aber der thermodynamische Satz von Willard Gibbs, daß Stoffe, die eine Oberflächenspannung erniedrigen, das Bestreben haben, ihre Konzentration an der Oberfläche zu erhöhen. Sie werden also absorbiert. Stoffe aber, welche die Oberflächenspannung erhöhen, haben das Bestreben, ihre Konzentration an der Oberfläche zu verringern. Daher werden z. B. im Darm die lipoidlöslichen Stoffe viel leichter und schneller resorbiert als die lipoidunlöslichen, und die Raschheit der Resorption steht im geraden Verhältnisse zur Lipoidlöslichkeit.

Diese Gesetzmäßigkeiten sind aber der Hauptsache nach für eine Theorie der Selektion verwertbar. Es muß erst bewiesen werden, daß das bloße Hineinlösen einer Substanz in das Protoplasma bestimmter Art gleichbedeutend ist mit pharmakodynamischer Wirkung und daß eine chemische Umsetzung zwischen beiden nicht stattfindet.

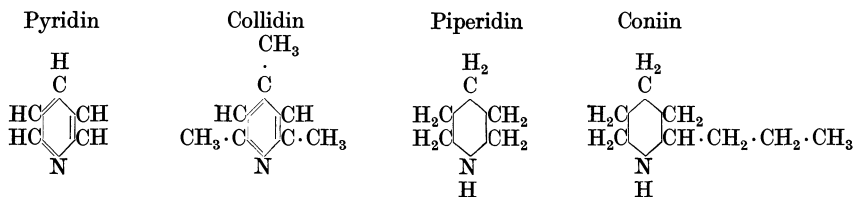
Die ältere, mehr chemische Theorie von O. Loew¹⁾ ging hingegen dahin, daß alle diejenigen Stoffe, welche noch bei großer Verdünnung in Aldehyd- oder in Aminogruppen eingreifen, Gifte für alles Lebende sein müssen, indem hierbei Substitutionen eintreten. Daher nennt er diese Gruppe von Giften substituierend wirkende. Je reaktionsfähiger nun ein Körper in dem Sinne ist, daß er mit einer Aldehyd- und Aminogruppe leicht reagieren kann, desto größer ist seine Wirksamkeit bzw. seine Giftigkeit. So sind die für Aldehyd- und Ketongruppen besonders reaktionsfähigen Basen Hydroxylamin $\text{HO} \cdot \text{NH}_2$ und Diamid (Hydrazin) $\text{NH}_2 \cdot \text{NH}_2$ sehr stark wirkende Gifte für Pflanzen und tierische Organismen, ja noch Derivate des Hydroxylamins, wie das Benzenylaminoxim $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NOH} \end{smallmatrix}$ ²⁾. Hingegen sind andere Ketoxime, da sie in diesem Falle nicht mehr reaktionsfähig sind, für höhere Tiere nur ausnahmsweise giftiger als die Ketone, aus denen sie entstanden sind. Das für Aldehyd- und Ketongruppen so ungemein reaktionsfähige Phenylhydrazin $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{NH}_2$ ist aus diesem Grunde ein sehr heftiges Blutgift. Anilin $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH}_2$ hingegen, welches schwieriger mit Aldehyden reagiert, ist ein schwächeres Gift als Phenylhydrazin, ebenso wie freies Ammoniak ein schwächeres Gift ist als Diamid.

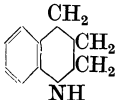
¹⁾ Natürliches System der Giftwirkung. München 1893.

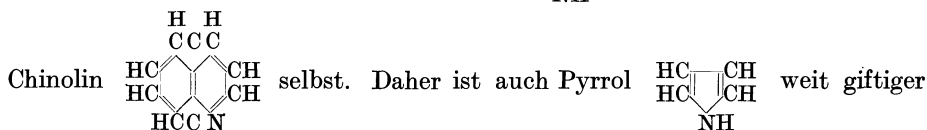
²⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 18, S. 1054. 1885.

Benzenylaminoxim und Benzenylmethylaminoxim wirken auf das Zentralnervensystem. Ihre Wirkung auf das Gefäßsystem ist sehr gering. In großen Dosen wirken sie auf Muskulatur wie Coffein gerinnungserzeugend. Sie wirken nur quantitativ verschieden¹⁾.

Körper mit tertiär gebundenem Stickstoff, welche geringe oder keine Giftwirkung besitzen, können durch Reduktion und Bildung der Imidgruppe zu starken Giften werden.



So ist Piperidin ein weit stärkeres Gift als Pyridin, Coniin intensiver wirkend als Collidin, Tetrahydrochinolin  energischer wirkend als



als Pyridin. Diese Tatsachen lassen sich nach Loew leicht durch die Zunahme der Reaktionsfähigkeit gegenüber den labilen Aldehydgruppen des Protoplasmas erklären. Sie werden noch gestützt durch Beobachtungen, welche zeigen, daß Körper mit labilen Aminogruppen in ihrer Giftwirkung zunehmen, wenn noch eine zweite Aminogruppe in solche Substanzen eingeführt wird. So sind die Phenylendiamine $C_6H_4(NH_2)_2$ giftiger als Toluidine $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot NH_2$, die Giftigkeit nimmt aber ab, wenn die Aminogruppe in die Iminogruppe übergeht. Wenn im Anilin ein Wasserstoff der Aminogruppe durch Alkyl ersetzt wird, die Aminogruppe also in eine Iminogruppe übergeht, so nimmt die Giftwirkung ab, da dieses substituierte Anilin mit Aldehyden schwierig reagiert. Diese Körper haben dann keine krampferregende Wirkung mehr. Wenn aber Alkyl nicht in die Seitenkette eintritt, sondern einen Kernwasserstoff ersetzt, also die Aminogruppe intakt bleibt, so bleibt auch die krampferregende Wirkung erhalten. Dieselbe Tatsache läßt sich noch viel besser an der Abschwächung der Wirkung durch den Eintritt von sauren Resten in die Aminogruppen demonstrieren. So ist Acetanilid $CH_3 \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$ weit ungiftiger, aber auch chemisch mit Aldehyd weniger reaktionsfähig als Anilin. Ebenso ist das symmetrische Acetylphenylhydrazin $C_6H_5 \cdot NH \cdot NH \cdot CO \cdot CH_3$ (Pyrodin) weit weniger giftig, aber auch chemisch mit Aldehyd weniger reaktionsfähig als Phenylhydrazin. Eine solche Abschwächung der Giftigkeit durch Abschwächung der chemischen Reaktionsfähigkeit gegenüber Aldehydgruppe läßt sich noch an vielen anderen Beispielen beweisen.

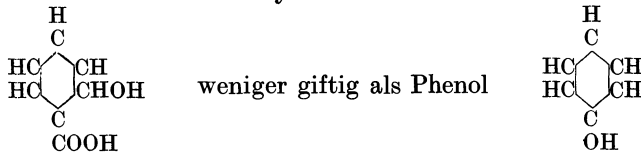
Acetanilid verwandelt sich im Blute in Acetylphenylhydroxylamin, das stark methämoglobinbildend wirkt²⁾.

Die Giftigkeit der Phenole erklärt O. Loew durch ihre leichte Reagierbarkeit mit labilen Atomgruppen, besonders Aldehyden. Diese Reagierbarkeit

¹⁾ To, Somei: Journ. of Kyoto med. soc. Bd. 18, Nr. 5, Juni 1921.

²⁾ Ellinger, Philipp: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 111, S. 86. 1926.

nimmt ab, wenn negative Gruppen, Carboxyl- oder Sulfosäuregruppen in das Molekül eintreten. Daher ist Salicylsäure



Saccharin (o-Benzoesäuresulfinid) $\text{C}_6\text{H}_4 \left\langle \begin{array}{l} \text{CO} \\ \text{SO}_2 \end{array} \right\rangle \text{NH}$ ist ganz ungiftig, da durch das gleichzeitige Vorhandensein der Reste der Carboxyl- und Sulfosäuregruppe die Imidgruppe nur sehr wenig reaktionsfähig ist.

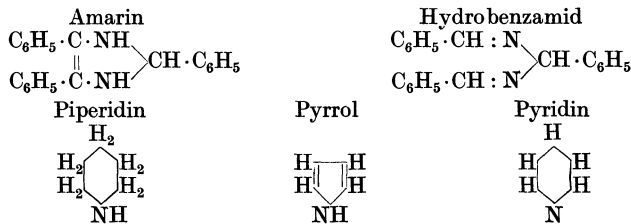
Diese Anschauung Loews läßt sich aber nicht in allen Gruppen mit gleich viel Glück als einziger Erklärungsversuch durchführen. Besonders bei der Wirkung der Blausäure und ihrer Derivate läßt sich diese Theorie nur gezwungen anwenden.

Die Loewischen Ausführungen gipfeln in folgenden Schlußfolgerungen:

Jede Substanz, welche noch bei großer Verdünnung reagiert, ist ein Gift.

Beispiele: Hydroxylamin, Phenylhydrazin.

Basen mit primär gebundenem Stickstoff sind ceteris paribus schädlicher als solche mit sekundär gebundenem und diese wieder schädlicher als solche mit tertiär gebundenem Stickstoff. Xanthin mit drei NH-Gruppen ist nach Filehne giftiger als Theobromin mit einem NH und dieses wieder giftiger als Coffein. Amarin ist giftig, das isomere Hydrobenzamid nicht. Pyridin und Hydrobenzamid haben tertiär, Amarin, Piperidin und Pyrrol sekundär gebundenen Stickstoff.

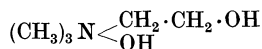


Daß es bei dem Eintritt von Radikalen in die ursprüngliche Base hinsichtlich der Giftwirkung besonders darauf ankommt, ob der am Stickstoff befindliche Wasserstoff ersetzt wird oder der an Kohlenstoff- oder Sauerstoffatomen befindliche, versteht sich für jeden Chemiker von selbst. Nur wenn die Substituierung am Stickstoff erfolgt, läßt die Aldehydnatur des aktiven Eiweißes auch die Abschwächung des Giftcharakters voraussehen.

Wird in einem Gifte durch Einführung gewisser Gruppen oder Änderung der Atomlagerung der chemische Charakter labiler, so nimmt der Giftcharakter zu, im entgegengesetzten Falle aber ab.

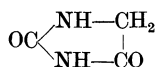
Beispiele: Die Einführung von Hydroxylgruppen in den Benzolkern steigert die Reaktionsfähigkeit. Werden die Hydroxylgruppen durch elektronegative und sonst unschädliche Gruppen in einem Gift ersetzt, so nimmt zugleich mit der Labilität die Giftigkeit ab. Der am Stickstoff haftende Wasserstoff im Phenylhydrazin hat eine labilere Stellung als der im Anilin, welches sich vom Phenylhydrazin nur durch ein Minus einer Imidgruppe (-NH) unterscheidet: Phenylhydrazin erweist sich denn auch weit giftiger als letzteres. Sulfozycansäures Ammon $\text{CN} \cdot \text{S}(\text{NH}_4)$ tötet allmählich die Pflanzen, das isomere Thio-carbamid $\text{NH}_2 \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2$ aber nicht. Binitronaphtholnatrium ist ziemlich stark giftig, die Sulfoverbindung des Binitronaphthols aber nicht merklich. Körper mit doppelt gebundenem Kohlenstoff (Allylsenföf $\text{CH}_2 : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NCS}$,

AKrolein $\text{CH}_2 : \text{CH} \cdot \text{CHO}$) sind meist reaktionsfähiger und giftiger als nahe-
stehende Verbindungen mit einfacher Bindung. Neurin $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH} : \text{CH}_2 \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ ist
giftiger als Cholin



Interessante Resultate, welche für die Theorie der Wirkung verwertbar sind,
ergaben sich ferner aus den Untersuchungen von O. Loew und Bokorny¹⁾
über die Einwirkung von Substanzen auf die Wachstumsbeeinflussung der Algen.

Mit der Zunahme der Alkalität, bzw. durch den Eintritt stickstoffhaltiger
Gruppen, wächst die schädliche Wirkung der Substanzen auf Algen. Urethan
 $\text{NH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ schadet also nichts, bei Harnstoff $\text{OC} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ kränkeln sie
nach einigen Tagen, bei Guanidin $\text{HN} : \text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ sterben sie nach einigen Stun-
den ab; treten in das Molekül des Harnstoffes oder Guanidins Säuregruppen
ein, die den alkalischen Charakter abschwächen, so verschwindet auch wieder
die schädliche Wirkung, wie Versuche mit Hydantoin (Glykolhylharnstoff)



und Kreatin (Methylguanidinessigsäure) $\text{HN} : \text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{N} \cdot (\text{CH}_3) \end{smallmatrix} \cdot \text{COOH}$ ergaben.

Wir sehen aus diesen wenigen Versuchen einer Theorie der Wirkungen,
daß, wengleich eine Beziehung zwischen Konstitution und Wirkung nicht
wegzuleugnen ist, uns dennoch eine Theorie mangelt, welche alle Tatsachen,
die sich auf die Wirkung der anorganischen und organischen Stoffe auf die
Organismen verschiedenster Art beziehen, für alle Organismen und Organe
erklären kann. Diese Schwierigkeiten liegen wohl hauptsächlich in der mangel-
haften Kenntnis des selektiven Kraft der Gewebe, Zellen und Zellteilen, die wir
zum Teil aus den histologischen Färbungen, zum Teil aus den toxikologischen
Experimenten kennen. Die physikalischen oder chemischen Ursachen dieser
selektiven Kraft können wir aber etwa beim Alkohol, Chloroform und den
Schlafmitteln in den Organlipoiden vermuten. Bei den meisten Substanzen fehlt
uns für die Vermutung die Basis. Die Loewsche Ansicht, die ebenso geistreich
wie einfach ist, kann auch nur für bestimmte Gruppen von Verbindungen,
welche mit Aldehyd- oder Aminogruppen zu reagieren imstande sind, eine nur
teilweise befriedigende Erklärung geben. Sie kann aber nicht erklären, weshalb
besondere Zellgruppen, besondere Organe, besonders und nur gerade diese,
von den Substanzen zur Wirkungssätte erwählt werden. Denn die Loewsche
Theorie spricht von Protoplasma überhaupt. Jedes Protoplasma in jedem
Organe und Gewebe besitzt aber nach Loew labile Aldehyd- und Aminogruppen,
welche zum Zustandekommen der Wirkung, der chemischen Reaktion innerhalb
des Organismus nach der Loewschen Anschauung notwendig sind. Für die
selektive Funktion der Mittel entbehren wir hier eines Erklärungsversuches.
Es ist aber anzunehmen, daß tatsächlich solche Erklärungsversuche bei dem
gegenwärtigen Stande des Wissens schon möglich sind, und die Ehrlichschen
Anschauungen sind wohl der erste Schritt zu einer solchen Erklärung.

Die selektive Kraft der Zellen und der Zellbestandteile für gewisse Farb-
stoffe, so für saures und basisches Fuchsin, gibt wohl nur ein Bild von der
Selektion für gewisse Mittel, ist aber an und für sich noch keine Erklärung.
Wir sehen z. B. bei Strychnin, daß das Rückenmark eine besondere Selektions-
kraft für diese Alkaloid besitzt, eine Selektionskraft, welche der des Queck-
silbers für den Goldstaub im gepulverten Quarz zu vergleichen ist (L. Brun-

¹⁾ Journ. f. prakt. Chem. Bd. 36, S. 272.

ton). Wären wir nun imstande, die Ursachen dieser Selektionskraft der Gewebe zu erforschen, bzw. wären wir imstande, diejenigen chemischen Gruppen in den Nervelementen des Rückenmarks zu erkennen, welche das im Kreislaufe befindliche Strychnin festhalten und zur Wirkung bringen, oder wären wir in der Lage, diejenigen Gruppen im Strychnin, welche das Festhalten an den Rückenmarkselementen bedingen, zu bestimmen, so würden wir die Möglichkeit besitzen, eine Reihe von Verbindungen zu konstruieren, welche nur im Rückenmark haften und dort zur Wirkung gelangen, wobei wir die Wirkung durch Synthesen mit bestimmten wirkungsvollen Gruppen beliebig hervorrufen könnten.

Wir besitzen bereits ein recht reiches empirisches Material, welches gestattet, auf Grund der verschiedenartigsten Versuche mit wirkenden und nichtwirkenden Substanzen uns ein Bild davon zu machen, wie bestimmte Atomgruppierungen in bestimmten Stellungen entweder selbst wirken oder durch Anlagerung an einen anderen Atomkomplex dessen Wirkungen auslösen. Wir wissen auch, wie bestimmte Atomgruppierungen durch Anlagerung an bestimmte physiologisch wirksame Substanzen, deren Wirkung durch ihren Eintritt entweder gänzlich aufheben oder wesentlich abschwächen oder der Wirkung eine andere Richtung geben, das heißt einen anderen als den der Grundsubstanz eigentümlichen physiologischen Effekt auslösen.

Es kann dieselbe Substanz sich übrigens, abgesehen von der Dosis, unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen im Organismus sehr verschieden verhalten.

So setzt z. B. Chinin bei Fieber die Temperatur um $3-4^{\circ}$ herunter, während im gesunden Organismus die Temperatur nur sehr wenig herabgesetzt wird¹⁾.

Ähnlich verhält sich die Salicylsäure, welche beim akuten Gelenkrheumatismus das Fieber prompt herabsetzt, bei anderen fieberhaften Erkrankungen schwach oder gar nicht wirkt und im gesunden Organismus gar keine temperaturherabsetzende Wirkung äußert.

Zum Zustandekommen der Wirkung einer chemischen Verbindung sind mehrere Faktoren notwendig: Eine wirksame Gruppe, welche aber an sich noch keine Wirkung zu entfalten braucht, aber sie schon an und für sich entfalten kann. Diese wirksame Substanz muß durch eine wirksame oder eine andere für das Gewebe reaktionsfähige Gruppe mit dem bestimmten Organ oder mit verschiedenen Organen oder Geweben in Kontakt kommen, wo sie die Hauptgruppierung zur Wirkung bringt. Dabei ist nicht ausgeschlossen, daß die Atomgruppe, welche die chemische Beziehung zwischen dem Gewebe und dem wirksamen Körper zustande bringt, also die Verankerung im Gewebe bewerkstelligt, selbst an der Wirkung beteiligt ist. Andererseits kann die Grundsubstanz auch bloß der Träger der wirksamen Gruppen in der Weise sein, daß sie den wirkenden Gruppen jene stereochemische Konfiguration verschafft, welche es erst ermöglicht, daß sie mit einer bestimmten Atomgruppierung eines Gewebes chemisch reagiert bzw. abgebaut oder aufgespalten wird. Grundbedingung für das Zustandekommen der Wirkung ist jedoch das Hinzutreten der kreisenden Verbindung zu den Zellen bzw. die Aufnahme in die Zellen, welche von den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Verbindung (z. B. Lipoidlöslichkeit, saurer oder alkalischer Charakter usw.) abhängig ist.

Der Weg zur steigenden Erkenntnis aller dieser Beziehungen ist die Beobachtung der verschiedenen wirksamen Reihen, der Möglichkeiten, unter welchen sie ihre Wirkung ganz oder teilweise einbüßen, sowie insbesondere das physiologische und chemische Studium derjenigen Substanzen, welche

¹⁾ Jürgensen: Körperwärme. S. 40. Leipzig 1873.

schon in kleinsten Dosen sehr starke Wirkungen und meist sehr selektiv in einem bestimmten Organe oder Gewebe entfalten.

Die oben angedeutete Anschauung, daß die wirksame Substanz vielfach eine Gruppe trägt, wenn sie nicht schon als solche reaktionsfähig, welche mit dem bestimmten Gewebe vermöge ihres Baues oder ihrer sterischen Anordnung chemischen Beziehungen herstellt, läßt sich an vielen Beispielen demonstrieren. Es kann ferner gezeigt werden, daß selten der die Verbindung herstellende Teil, sondern meist die wirkende Hauptsatzsubstanz oder eine andere wirkende Seitenkette tatsächlich die physiologische Wirkung auslöst. Es müssen daher zweierlei Gruppierungen in jeder wirksamen Substanz unterschieden werden. Erstens die Seitenkette oder der Rest, welcher die chemischen Beziehungen zwischen der chemischen Verbindung und dem Gewebe herstellt und das gesamte Molekül des wirkenden Körpers in dem betreffenden Gewebe verankert. (Verankernde Gruppe.) Zweitens die wirkende Gruppe, die nach der erfolgten Verankerung im Gewebe zur Reaktion mit dem Gewebe gelangt, wobei die Wirkung zur Geltung kommt. Es können aber auch diese beiden, die verankernde und die wirkende Gruppe der Substanz, eine und dieselbe Atomgruppe sein. Wird die verankernde Gruppe verändert oder geschlossen, so kann eine andere als die ursprüngliche physiologische Wirkung zustande kommen, wenn noch eine andere verankernde Gruppe vorhanden ist, die nunmehr zur stärkeren Geltung gelangt. Da diese andere Gruppe aber nun Beziehungen zu einem anderen Gewebe oder Organe herstellt, so kann eine differente physiologische Wirkung ausgelöst oder eine dem Gesamtmolekül eigentümliche physiologische Wirkung stärker betont bzw. allein zur Geltung gebracht werden. Dieser Fall tritt ein, wenn im Molekül mehrere Möglichkeiten des Festhaltens und mehrere verschieden wirkende Gruppen vorhanden sind. Die chemisch reaktionsfähigste Gruppe beherrscht in erster Linie die Situation.

Es kann auch der Fall eintreten, daß sich der Organismus den Verankerungspunkt durch eine meist oxydative Veränderung der chemischen Substanz erst schafft.

Hierfür einige Beispiele:

Morphin hat bekanntlich starke hypnotische Effekte. Im Morphin müssen wir das eine von den beiden Hydroxylen, und zwar das Phenolhydroxyl als den Verankerungspunkt für die hypnotische Wirkung ansehen. Wird dieser durch Einführung einer Schwefelsäuregruppe geschlossen, so kann das sonst unveränderte Morphin nicht mit dem Gehirngewebe in Kontakt treten (von demselben festgehalten werden), und es wird in dem Falle überhaupt keine Wirkung ausgelöst, weil ja die Einführung negativer Säuregruppen die Reaktionsfähigkeit der Substanzen mit den Geweben ganz aufhebt. Wird aber das Hydroxyl nur durch Einführung eines organischen Radikals durch Verätherung oder Veresterung verschlossen, wird Acetyl-o-morphin $C_{17}H_{17}NO(OH)(O \cdot OC \cdot CH_3)$, Methyl-o- $C_{17}H_{17}NO(OH)(OCH_3)$ (Codein) oder Äthyl-o-morphin $C_{17}H_{17}NO(OH)(OC_2H_5)$ (Dionin) dargestellt, so wird der hypnotische Effekt stark in den Hintergrund gedrängt, während die strychninähnliche Wirkung auf die Zentren im Rückenmarke und auf das Respirationszentrum, welche ja auch dem Morphin eigen ist, aber bei diesem nur wenig Geltung zur kommt, in den Vordergrund tritt und das Bild der physiologischen Wirkung dieser Verbindungen (der Codeine) völlig beherrscht.

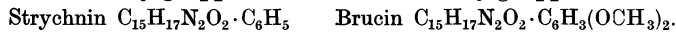
Die Existenz von sauren Eigenschaften oder die Einführung saurer Gruppen können, wie wir gesehen haben, die Wirkung eines Körpers völlig aufheben, oder es kann ein solcher natürlich so gebildeter Körper von Haus aus ohne jede Wirkung sein, da die Säuregruppe die chemische Reaktionsfähigkeit (Verankerung) einer jeden anderen Gruppe durch ihre Prävalenz herabsetzt

oder ganz aufhebt. Wir sehen beim Morphin, daß infolge des Eintritts der Schwefelsäure, trotz Existenz einer zweiten verankernden Gruppe, die durch die Wirkung der Codeine bewiesen erscheint, das Molekül nicht zur Wirkung gelangen kann, und nur in sehr großen Dosen zeigt sich auch bei der Morphin-ätherschwefelsäure eine strychninähnliche, codeinartige Wirkung, während die hypnotische wegen Verdeckung des Hydroxyls völlig verschwunden ist.

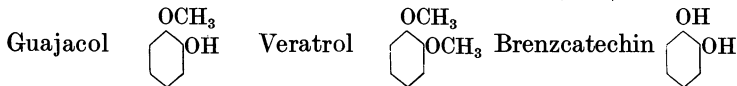
Daß nicht etwa beim Morphin der Eintritt der Alkylgruppe bei der Bildung der Codeine die neue Wirkung schafft, indem durch die Methoxylgruppe innigere Beziehungen zum Rückenmrk geschaffen werden, sondern daß tatsächlich eine schon vorhandene Gruppen unmehr zur vollen Geltung kommt, beweist folgendes:

Der Eintritt der Methoxylgruppe bedingt keineswegs eine erleichterte Reaktionsfähigkeit mit dem Rückenmarke. Es kann sogar das Gegenteil der Fall sein.

Strychnin und Brucin sind in ihren physiologischen Wirkungen ganz gleich, sie wirken beide auf die Vorderhörner des Rückenmarks und disponieren diese zur Auslösung der charakteristischen Strychninkrämpfe auf den kleinsten Reiz hin. Der Unterschied besteht nur darin, daß Strychnin 40 mal stärker wirkt als die gleiche Dosis Brucin. Chemisch unterscheiden sich diese beiden Alkaloide dadurch, daß Brucin als ein Strychnin aufzufassen ist, in dem zwei Wasserstoffe der Phenylgruppe durch zwei Methoxylgruppen ersetzt sind:



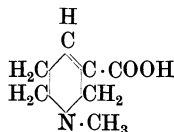
Scheinbar spricht für die Vermutung, daß eine Methoxylgruppe intimere Beziehungen einer Substanz zum Rückenmarke (insbesondere in den Vorderhörnern desselben) schafft, das Verhalten des Guajacols, welches



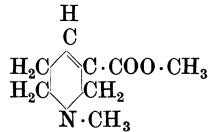
krampferregende (tetanisierende) und lähmende Eigenschaften hat, während dem Veratrol nur lähmende zukommen. Doch findet man, daß Brenzcatechin ebenfalls stark exzitierende und krampferregende Wirkungen äußert, und zwar in stärkerem Maße als Guajacol.

Die Verdeckung des sauren Charakters, welcher eine Substanz verhindert, trotz des Vorhandenseins einer verankernden Gruppe sich an ein bestimmtes Gewebe anzuheften, kann die einer Substanz innewohnenden physiologischen Eigenschaften nunmehr zur Wirkung gelangen lassen. Hierbei muß die verdeckende Gruppe keineswegs an der Wirkung beteiligt sein. Die Wirkung ist lediglich in der ursprünglichen Substanz gelegen, kann aber wegen der sauren Eigenschaften nicht zur Geltung kommen. Dabei kann die verdeckende Gruppe (Alkyl, Alkylamin, Amid) für den Wirkungsgrad orientierend wirken; andererseits kann auch die nun entstehende Gruppe (z. B. Carboxäthyl-COO · C₂H₅) die Wirkung der Grundsubstanz beträchtlich verstärken, und zwar im gleichen physiologischen Sinne, was aus der Erleichterung der Selektion resp. Verankerung zu erklären ist. Ein Beweis dafür, daß eine verankernde und eine wirkende Gruppe in den wirksamen Substanzen vorhanden sein müssen, ist auch das Aufhören der Wirkung durch Substitution einer Säure im Molekül, wodurch die verankernde Reaktion unmöglich gemacht, und der Körper, obwohl die wirkende Gruppe durchaus chemisch nicht tangiert wurde, unwirksam wird.

Arecaidin z. B. ist ohne jedwede Einwirkung auf den tierischen Organismus. Chemisch ist es N-Methyltetrahydronicotinsäure



Arecolin, der Methyläther des Arecaidins, also der N-Methyltetrahydronicotinsäuremethylester



das wirksame Princip der Arecanuß (Frucht der Areca Catechu) ist giftig, die physiologischen Eigenschaften nähern sich gleichzeitig dem Pilocarpin, dem Pelletierin und dem Muscarin. Daher hat die Arecanuß auch wurmtreibende Eigenschaften¹⁾.

Durch Veresterung der Carboxylgruppe gelangen die Wirkungen der hydrierten Base erst zur Geltung. Auch der Äthylester des Arecaidins wirkt in gleicher Weise.

Man muß wohl auch annehmen, daß dieselben Verhältnisse beim Cocain obwalten.

Wir wissen, daß im Cocain die anästhesierende Eigenschaft in inniger Beziehung zum Benzoylrest steht. Ekgonin (Cocain ist Benzoylekgoninmethylester) ist eine Carbonsäure. Dem Benzoylekgonin gehen aber wegen seines sauren Charakters, bedingt durch die Anwesenheit der Carboxylgruppe, die bekannten physiologischen Eigenschaften des Cocains ab, es ist auch 20 mal weniger giftig als Cocain. Erst durch Veresterung der Carboxylgruppe kommt die eigentümliche Wirkung des Cocains zum Vorschein. Dabei ist es gleichgültig, durch welchen Alkohol die Veresterung erfolgt. In jedem Falle treten die typischen anästhesierenden Wirkungen des Cocains auf, während dieses der freien Säure nicht zukommen.

Colchicin wirkt in kleinen Dosen purgierend und brechenenerregend, ähnlich wie Veratrin. Es spaltet sich schon bei gewöhnlicher Temperatur durch Mineralsäure in Colchicein und Methylalkohol. Colchicin ist der Methyläther des Colchiceins, welch letzteres eine Enolgruppe besitzt. Colchicein ist aber ganz ungiftig. Es ist also nicht der eintretende Alkylrest, welcher wirksam ist, sondern er macht nur eine die Wirkung aufhebende Gruppe (hier die saure Enolgruppe) unschädlich und die verankernde Gruppe kann nunmehr zur Reaktion gelangen. Colchicin und alle Colchicinderivate sind Capillargifte. Möglicherweise sind die therapeutischen Wirkungen durch Lähmung und Stase im Capillarbereich zu erklären²⁾.

Es können also nach dem Ausgeführten unwirksame Verbindungen in wirksame, oder wirksame in anders wirkende oder schließlich wirksame in unwirksame durch chemische Veränderungen, welche die Angriffspunkte betreffen, verwandelt werden. Eine mehr larvierte Eigenschaft wird entwickelt, wenn man die hervorstechendste in ihrer Wirkung aufhebt oder beschränkt.

Daß die verankernde Gruppe oft mit der Wirkung selbst nichts zu tun hat, läßt sich beim Chinin schön zeigen.

Chinin und Cinchonin unterscheiden sich chemisch dadurch, daß Chinin eine Methoxylgruppe in der p-Stellung in der Chinolingrouppe trägt, während Cinchonin diese Gruppe entbehrt, denn Cinchonin ist ein Chinolin-, Chinin ein p-Methoxychinolinderivat. Cinchonin wirkt nur unsicher, während Chinin prompt antipyretische Effekte auslöst und spezifisch gegen Malaria wirkt. Es ist aber für den Effekt gleichgültig, ob im Cinchonin der betreffende Wasser-

¹⁾ Jahns: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 21, S. 3404. 1888; Bd. 23, S. 2972. 1890; Bd. 24, S. 2615. 1891. — Marmé: Göttinger Nachrichten. 1889, S. 125. — Beckurts Jahresber. 1886, S. 495.

²⁾ Loewe, S.: Therap. Halbmonatshefte. Bd. 34, S. 5. 1920.

stoff durch eine Methoxyl-, Äthoxyl-, Amyloxygruppe ersetzt wird. Da diese Gruppen, wie im speziellen Teil gezeigt wird¹⁾, die spezifische Wirkung nicht hervorbringen (dieselbe wird durch den sog. Loiponanteil des Chinins bewirkt), müssen wir wohl annehmen, daß die Alkyloxygruppe, welche den chemischen Unterschied zwischen dem sicher wirkenden Chinin und dem unsicher wirkenden Cinchonin ausmacht, die angreifende, verankernde Gruppe ist, welche die Beziehungen zwischen Gewebe und Substanz herstellt, wo dann nach der Anheftung die chemische Reaktion zwischen den wirkenden Teilen des Hauptmoleküls und dem Gewebe vor sich geht, wobei erst die physiologische Wirkung ausgelöst wird. Da dem Cinchonin diese angreifende Gruppe fehlt, so wird seine Wirkung unsicher. Sie scheint überhaupt erst dadurch zustande zu kommen, daß der Organismus Cinchonin in der p-Stellung oxydiert und so ein Hydroxyl als angreifenden Punkt einführt.

Ein solches Verhalten ist wenigstens für Colchicin sichergestellt²⁾. An und für sich ist es nicht giftig, wird aber durch Oxydation im Organismus in eine giftige Verbindung, das Oxydicolchicin ($C_{22}H_{24}NO_6$)₂ · O, übergeführt. So ist Colchicin bei Fröschen in Dosen von 0.1 g fast ohne Wirkung, während Oxydicolchicin schon in Dosen von 0.005 g Krämpfe, und schließlich Tod durch zentrale Lähmung verursacht. Überlebende Organe vermögen Colchicin in Oxydicolchicin zu verwandeln. Der Organismus der Kaltblüter vermag im Gegensatz zu dem der Warmblüter Colchicin nicht zu Oxydicolchicin zu oxydieren, daher sieht man die Unwirksamkeit des Colchicins beim Kaltblüter.

Meist bringt in aromatischen Substanzen der aliphatische Anteil oder eine kleine Seitenkette, in sehr vielen Fällen ein Hydroxyl, den Hauptkörper zur Wirkung. Diese aliphatischen Gruppen oder die Hydroxyle sind bei weitem reaktionsfähiger und machen den Kern leichter angreifbar als die meist schwer reagierenden Ringsysteme, bei denen sich der Organismus selbst Angriffspunkte schaffen muß.

Die Gesamtwirkung eines Mittels müssen wir als aus zwei Hauptkomponenten bestehend betrachten. Die Wirkung des Mittels auf ein bestimmtes Gewebe und die Wirkung, welche dieses nun chemisch veränderte (gereizte oder gelähmte) Gewebe oder die Zellengruppen im Organismus zuwege bringt.

b) Beziehung der Wirksamkeit zur Veränderung im Organismus.

Wir haben im vorhergehenden möglichst die Frage zu beleuchten gesucht, wie von chemischen Gesichtspunkten aus der Aufbau der Substanzen in Beziehungen steht dazu, wie diese im Organismus zur Wirkung gelangen; in den Einzelkapiteln wird man die Bedeutung jeder Gruppe kennenlernen.

In inniger Beziehung zu der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung steht eine zweite Frage: Besteht auch eine Abhängigkeit zwischen Wirkung und chemischer Veränderung der Substanzen?

Es läßt sich bei den meisten Körpern zeigen, daß, wenn sie im Organismus zur Wirkung gelangt sind, sie eine bestimmte chemische Änderung erfahren haben. Bei den anorganischen Verbindungen haben wir schon darauf verwiesen, wie Binz und Schulz³⁾ die Wirkung einer Reihe von Körpern, wie des Arsens, des Phosphors usw. auf die Weise erklären, daß die arsenige Säure sich durch Reduktion der Gewebe höher oxydiert zu Arsensäure, daß erstere durch die reduzierende Wirkung der Gewebe wieder regeneriert wird, um ihre giftige Wirkung weiter durch Reduktion fortzusetzen. Phosphor, welcher ja sehr

¹⁾ Siehe Kapitel: Chinin.

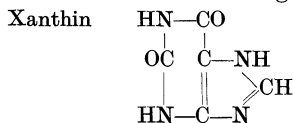
²⁾ Jacob, Carl: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27, S. 119.

³⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 11, 13, S. 256; Bd. 14, S. 345.

leicht oxydierbar ist, wirkt nicht etwa durch sein Molekül, sondern durch seine intensive reduzierende Eigenschaft, welche die Zellen auf das heftigste schädigt. Hierbei oxydiert sich Phosphor zu phosphoriger Säure. Es handelt sich also hier nicht etwa um eine katalytische unerklärte Wirkung, sondern wir knüpfen an diese Wirkungen bestimmte Vorstellungen und erkennen, daß die wirkende Substanz bei der Wirkung eine chemische Veränderung erleidet.

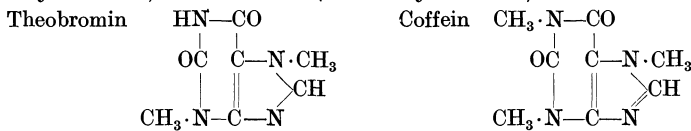
Noch deutlicher läßt sich diese Vorstellung bei organischen Verbindungen nachweisen. Es läßt sich zeigen, daß wirksame Substanzen eine chemische Veränderung, oft auch einen Abbau des Moleküls erleiden und daß dieselben Verbindungen, wenn sie so resistent gemacht werden, daß sie keine chemische Veränderung im Organismus mehr erleiden, nicht mehr wirken. Ja wir erkennen in bestimmten Körperklassen, wie z. B. in der Phenetidinreihe schon aus dem Harne nach der Einführung einer neuen zu prüfenden Substanz dieser Reihe, ob wir es mit einer wirksamen Substanz zu tun haben oder nicht, daran, ob wir Abbauprodukte nachweisen können oder nicht.

Von einigem Interesse für diese Beweisführung werden folgende Beispiele sein:



besitzt keine kontrahierende Wirkung auf den Herzmuskel, hingegen hat es die Eigenschaft, Muskelstarre hervorzubringen und das Rückenmark zu lähmen. Dem Xanthin kommt gar keine tonisierende Wirkung auf den Herzmuskel zu, im Gegenteil es produziert einen atonischen Zustand desselben.

Treten nun aber Methylgruppen an die Stickstoffe, so entstehen Theobromin (Dimethylxanthin) und Coffein (Trimethylxanthin).



Theobromin mit zwei Methylgruppen verursacht einen leichten Anstieg im Herztonus. Coffein mit drei Methylgruppen macht prononcierte idiomuskuläre Kontraktionen des embryonalen Herzens¹⁾. Die tonisierende Wirkung des Theobromins und des Coffeins steht also in innigem Zusammenhange zum Vorhandensein von Methylgruppen am Stickstoff im Xanthin. Diese Methylgruppen erst verleihen dem Xanthin jene eigentümliche Herzwirkung: Je mehr Methylreste eintreten, desto intensiver und kräftiger ist die bekannte Wirkung der Substanz. (Milde Wirkung des theobrominhaltigen Kakaos, stärkere des coffeinhaltigen Kaffees und Tees.)

Xanthin ist hier gleichsam der Träger der Methylgruppen, welcher ihnen jene eigentümliche sterische Anordnung verleiht und für sie die Möglichkeit einer resistenten Bindung am Stickstoff bietet. Dieses Beispiel zeigt deutlich klar faßliche Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung.

Aber an demselben Beispiele läßt sich weiter zeigen, wie innig der Zusammenhang zwischen Wirkung und chemischer Veränderung ist. Die chemische Veränderung ist in diesem Falle Abbau.

Wir haben gesehen, wie die Wirkung des Coffeins und Theobromins mit dem Vorhandensein und der Anzahl von Methylresten an den Stickstoffen des Xanthins zusammenhängt. Wenn wir nun nach dem Schicksal dieser Verbindungen im Organismus forschen, so erfahren wir, daß als Stoffwechselprodukte

¹⁾ Filehne, Wilhelm: Dubois Arch. f. Phys. 1886, S. 72.

im Harn nach Genuß von Coffein und Theobromin Xanthinbasen auftreten, welche durch ihren Aufbau beweisen, daß im Organismus eine teilweise Entmethylierung vor sich gegangen ist. Der Abbau des Coffeins geht (bei Hunden) in der Weise vor sich, daß zuerst wohl Theophyllin¹⁾ (Dimethylxanthin) und daraus dann 3-Mono-methylxanthin entsteht. Als Nebenprodukte entstehen noch die beiden anderen Dimethylxanthine: Paraxanthin und Theobromin. Das Kaninchen baut Coffein zu Xanthin ab, der Mensch zu Theophyllin²⁾.

Trotz dieser Unterschiede im Abbau ist eines bei verschiedenen Tieren ersichtlich: Es werden zwei oder eine oder alle drei Methylgruppen abgebaut. Da es nun feststeht, daß die Wirkung des Coffeins und Theobromins vom Vorhandensein und der Anzahl der Methylreste abhängt, und da beim Passieren des tierischen Organismus diese Verbindungen so abgebaut werden, daß gerade diejenigen Gruppen verschwinden, welche die Wirkung verursachen, so ist wohl als sicher anzunehmen, daß hier ein Zusammenhang zwischen Wirkung, Konstitution und chemischer Veränderung (Abbau) vorliegt.

Es ist dies wohl ein klares und experimentell sicher fundiertes Beispiel.

Ein ebenso sicher festgestelltes ist folgendes. Nach den Untersuchungen von E. Baumann und Kast³⁾ hängt die hypnotische Wirkung der Sulfone von dem Vorhandensein und der Anzahl der Äthylgruppen ab. Die methylierten Sulfone sind gänzlich unwirksam und passieren den Organismus unverändert, die äthylierten machen Schlaf und werden im Organismus nahezu vollständig zerlegt.

Auch hier ist die Sachlage für die oben angeführte Anschauung ganz klar. Die Äthylsulfone wirken durch ihre Äthylgruppen. Diese schlafbringenden Gruppen werden im Organismus abgebaut.

Die nichtwirkenden Methylsulfone aber werden im Organismus überhaupt nicht angegriffen.

Es hat seine besonderen Schwierigkeiten, diese für eine Reihe von physiologisch wirkenden Substanzen feststehenden Tatsachen in allen Reihen nachzuweisen.

Die Alkaloide wirken bereits in relativ kleinen Dosen. Aber wir vermögen nach den bekanntesten Verfahren bereits kleine Quantitäten dieser Körperklasse aus Organen oder Harn darzustellen. Hingegen ist uns die Konstitution der meisten Substanzen dieser Klasse noch nicht genügend bekannt und über den Zusammenhang zwischen der Konstitution und Wirkung schwebt meist noch ein tiefes Dunkel. Dazu haben wir nicht einmal die Möglichkeit, uns eine Vorstellung über das zu erwartende Stoffwechselprodukt zu machen, und die bisherigen Versuche, Stoffwechselprodukte der Alkaloide zu isolieren, welche sicherlich ein neues Licht auf die Konstitution derselben werfen würden, welche lehrreich wären für die Beziehungen zwischen dem chemischen Aufbau und Abbau und der physiologischen Wirkung, haben die gewünschten Resultate nicht gezeitigt. Und doch würden uns gerade diese Derivate belehren, welche Gruppen bei der Entfaltung der Wirkung vom Organismus angegriffen wurden.

Wir finden nun bei einzelnen Alkaloiden, z. B. Strychnin und Atropin, den größten Teil des eingeführten Alkaloids im Harn unverändert. Ein weiterer Teil läßt sich ebenfalls aus den Geweben unverändert darstellen. Die Differenz zwischen dem eingeführten und wiedergefundenen Alkaloid wird nun je nach dem pharmakologischen Standpunkt erklärt. Man kann annehmen,

¹⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 36, S. 1. 1902.

²⁾ Albanese, Manfredi: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 35, S. 448. — Rost, Eugen: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 36, S. 56. — Bondzynski, St. u. R. Gottlieb: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 36, S. 45.

³⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 14, S. 52. 1890.

daß dieser Rest nicht gefunden wird, weil unsere Methoden keine quantitative Darstellung des eingeführten Alkaloids zulassen, und das muß die Auffassung derjenigen sein, welche eine katalytische Funktion dieser Mittel annehmen, ein Ausdruck, welcher wohl nichts erklärt, wo wir gerade eine Erklärung suchen. Die Behauptung Kratters¹⁾, daß das ganze Atropin unzersetzt wieder ausgeschieden wird, ist falsch²⁾. Sowohl im menschlichen Organismus als in dem des Hundes, ja in isolierten, künstlich mit Blut durchströmten Organen wird ein, wenn auch geringer Teil des Atropins zersetzt. Die das Atropinmolekül zersetzende Kraft ist im Körper des Hundes größer als in dem des Menschen. Während ein Hund 1 cg schwefelsaures Salz des Atropins fast vollkommen zerstören kann, kann der menschliche Körper nur Dosen von 1 mg bewältigen. Auch nach Untersuchungen von Wilh. Wiechowski³⁾ wird Atropin im Organismus zu $\frac{2}{3}$ verbrannt. Atropin, welches für den Menschen ein sehr heftiges Gift ist, ist für Kaninchen von sehr geringem giftigen Effekte. Ja es ist bekannt, daß sich Kaninchen ohne Schaden von Blättern der Belladonna-pflanze ernähren können, und Dragendorff⁴⁾ konnte im Muskelfleische von Kaninchen, die mit Atropin gefüttert waren, das unveränderte Atropin quantitativ bestimmen. Kaninchen scheiden 15—20% des injizierten Atropins durch den Harn wieder aus. Aber man kann den Organismus durch Angewöhnung dahin bringen, daß selbst große Dosen in 24 Stunden aus den Organen verschwinden. Die Leber und das Blut haben dann eine erhöhte Zerstörungsfähigkeit für Atropin, und die Niere scheidet den nicht zerstörten Teil schneller aus. Die angeborene Widerstandsfähigkeit des Kaninchens beruht in erster Linie auf der Zerstörungsfähigkeit von Blut und Leber für Atropin, die Empfindlichkeit der Katze auf dem Fehlen dieser Vorgänge⁵⁾.

Die Alkaloide sind bekanntlich schon in sehr kleiner Dosis wirksam, wir wissen aber, daß gerade die Alkaloide ganz spezifische Angriffspunkte im Organismus haben, daß die meisten rasch aus der Blutbahn verschwinden, mit dem Harn und Kote ausgeschieden werden. Ein anderer Teil wird dadurch unwirksam gemacht, daß das Lebergewebe, in welchem das Alkaloid meist nicht zur Wirkung gelangt, ihn festhält, erst der Rest verteilt sich auf die übrigen Organe und da er nur in bestimmten zur Wirkung gelangen kann, mit den allermeisten aber gar keine Reaktion eingeht, so muß tatsächlich eine minimale Menge, also nur ein Bruchteil des zugeführten oder kreisenden genügen, um in dem bestimmten Gewebe den bestimmten Effekt auszulösen.

Strychnin gelangt in der grauen Substanz der Vorderhörner des Rückenmarks zur Wirkung. Wenn wir selbst annehmen, daß diesem Gewebe eine un-gemeine Fähigkeit zukommt, Strychnin festzulegen, so kann bei der rasch eintretenden Wirkung doch nur ein geringer Bruchteil als Wirkung gelangen. Es bestehen doch bei den Alkaloiden andere chemische Reaktionsverhältnisse als bei den mit den meisten Protoplasmagebildeten reagierenden Verbindungen, wie Diamid, Phenylhydrazin usw.

Die zweite Erklärung wäre also, daß der nicht wieder gefundene, nicht unbeträchtliche Bruchteil der Alkaloide und natürlich auch der übrigen Substanzen zur Wirkung gelangt ist unter chemischer Veränderung, daß also auch die Wirkungen dieser Körperklasse sich auf dieselbe Weise erklären lassen,

1) Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Medizin Bd. 44. 1886.

2) Modica, O.: Riforma med. Bd. 2. 1898.

3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 46, S. 155. 1901.

4) Koppe: Dissert. Dorpat. 1866. — Dragendorff: Pharm. Zeitschr. f. Rußland Bd. 5, S. 92. — A. Heffter konnte hingegen im Kaninchenmuskel kein Atropin finden. Biochem. Zeitschr. Bd. 40, S. 36. 1912.

5) Cloetta, M.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 64, S. 427. 1911.

daß nicht nur ein Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung, sondern auch ein Zusammenhang zwischen chemischer Veränderung und Wirkung besteht.

Einzelne Gifte machen scheinbar eine Ausnahme.

Kohlenoxyd wirkt äußerst giftig und wir wissen sicher, daß unser Organismus gar nicht die Fähigkeit hat, Kohlenoxyd zu verändern. Aber diese Vergiftung hält wohl keinen Vergleich aus mit den Wirkungen der anderen uns bekannten Körper. Der Tod bei Kohlenoxydvergiftung ist ein Erstickungstod, ganz identisch mit dem bei mechanischem Verschuß der Luftwege hervorgerufenen, durch den Umstand verursacht, daß Kohlenoxyd eine sehr stabile Verbindung mit dem Hämoglobin eingeht, dieses festlegt, so daß die Sauerstoffzufuhr durch Ausschaltung des Sauerstoffüberträgers aufhört.

Eine solche gleichsam mechanische Festlegung und Ausschaltung kann wohl in keine Beziehung gebracht werden zu der Wirkung der allermeisten Verbindungen, welche sich chemisch durch eine Wechselwirkung zwischen chemischer Substanz und Gewebe auszeichnet, wobei beide eine chemische Veränderung erleiden.

Daß die Stärke der Wirkung eines Mittels der Stärke der Umwandlung, welche es chemisch im Organismus erleidet, nicht proportional ist und damit häufig in keinem Zusammenhange steht, ist wohl von vornherein klar, wenn man sich einige Beispiele vor Augen hält.

Um bei dem schon öfters angewendeten Strychninbeispiel zu bleiben, wollen wir nur folgendes anführen. Kleinste Dosen Strychnin genügen schon, heftige tetanische Zuckungen der Körpermuskulatur hervorzurufen. Aber zwischen der Stärke der Umwandlung und der Stärke der Zuckungen muß keineswegs ein Zusammenhang in dem Sinne sein, daß nach dem Gesetze der Erhaltung der Kraft die latente Energie der Substanz durch eine chemische Destruktion frei wird und ihr Energieeffekt uns zur Erscheinung kommt. Wir sehen wohl nur die Muskelzuckung zur sichtbaren Erscheinung gelangen, wissen aber, daß Strychnin auf die Nervenzentren im Rückenmark in der Weise einwirkt, daß sie für äußere Reize überempfindlich werden und daß diese erst den sichtbaren Effekt, die Muskelzuckungen, auslösen. Ebenso wenig als zwischen dem Fingerdruck, welcher eine Mine zur Explosion bringt und der entwickelten Energie der explodierenden Mine ein Zusammenhang nach dem Gesetz der Erhaltung der Energie besteht, ebensowenig besteht ein solcher Zusammenhang zwischen der Strychninwirkung im Rückenmarke und dem sichtbaren Effekt der Muskelzuckung.

Wir haben es bei den wirkenden Substanzen auch meist mit schwerer im Organismus destruirbaren zu tun, als es die Nahrungsmittel sind. Während diese fast vollständig zu Stoffwechselendprodukten, z. B. Kohlensäure, Wasser, Ammoniak bzw. Harnstoff, Harnsäure usw. verwandelt werden, zeichnen sich die wirksamen Substanzen durch eine gewisse Resistenz aus. Diese Resistenz darf aber keineswegs so groß sein, daß der Organismus mit der Substanz nicht in Wechselwirkung treten könnte. In diesem Falle wird die Substanz ganz unwirksam. Die Resistenz der wirksamen Substanzen und insbesondere die der spezifisch wirkenden, welche nur mit einzelnen Geweben reagieren, scheint eben der Grund dafür zu sein, daß eine solche Selektion der Gewebe ermöglicht wird.

Würde ein Mittel mit Protoplasma jeder Art reagieren, so wäre eine spezifische Auslösung von Wirkungen nicht möglich; die große Resistenz gegenüber den allermeisten Geweben ermöglicht es gerade, daß eine kleine angewendete Substanzmenge an der Selektionsstelle den spezifischen Reiz auslöst, die spezifische Wirkung vollbringt, ohne von anderen Geweben angegriffen zu werden.

In der synthetischen Arzneimittelchemie benützen wir diese Erfahrungen, indem wir den synthetischen Mitteln eine bestimmte Resistenz künstlich verleihen, um sie nicht auf einmal zur Reaktion gelangen zu lassen, um sie ferner nicht mit allen Geweben reaktionsfähig zu machen, damit sie nicht auf diese Weise unangenehme Nebenwirkungen zeigen, und um durch diese künstliche Resistenz sie nur mit dem chemisch für sie reaktionsfähigsten Gewebe reagierfähig zu erhalten. Verhindern wir auch dieses, so hört jede Wirkung auf. Daher sind auch alle ungemein reaktionsfähigen Substanzen, welche mit Geweben jeder Art in chemische Wechselwirkung zu treten in der Lage sind, als Arzneimittel nicht zu brauchen (Diamid, Phenylhydrazin, Formaldehyd, Cyanwasserstoff), aber wir können durch Erschwerung der Reagierfähigkeit oder durch eine sehr gewählte Dosierung noch immer nützliche Effekte mit diesen Verbindungen erzielen.

Diese gewisse Resistenz der Mittel dem Organismus gegenüber und die spezielle Reaktionsfähigkeit mit nur bestimmten Geweben bringt es mit sich, daß bei leicht harnfähigen Substanzen oft ein sehr großer Teil der Substanz unverändert im Harn wieder erscheint. Je leichter harnfähig solche Substanzen sind und je mehr sie die Nierenelemente zur Sekretion reizen, desto mehr wird unter sonst gleichen Umständen unverändert im Harn gefunden werden.

Der Begriff der Selektion der Gewebe für chemische Verbindungen ist sicherlich nicht einfach aufzustellen. Die Selektion ist gewiß mannigfaltiger Natur und beruht zum Teil auf physikalischen Momenten, wie Lösungsverhältnissen und Verteilungsverhältnissen zwischen zwei differenten lösenden Medien, auf Lösungsverhältnissen in Membranen, auf Verringerung oder Vergrößerung der Oberflächenspannung der lösenden Medien, auf mehr chemischen Momenten, wie der Reaktionsfähigkeit der gelösten Verbindungen mit einzelnen Geweben oder spezifischen Zellgruppen, sowie der partiellen Abbaufähigkeit der Verbindung durch das besondere Gewebe, welche vielfach mit den stereochemischen Beziehungen zwischen der chemischen Verbindung und den spezifischen Zellen zusammenhängt. Hans H. Meyer¹⁾ führte ein rein physikalisches Moment ein, das für die Erklärung der Selektion narkotischer Substanzen ausschlaggebend sein soll. Er nimmt an, daß die Wirkung dieser Körper nicht durch die chemische Umsetzung dieser Körper, sondern durch rein physikalische Momente hervorgerufen wird. Die narkotische Wirkung der verschiedenen Körper ist nach seiner Annahme eine Funktion der „Fettlöslichkeit“ (Affinität der fettähnlichen [lipoiden] Stoffe), woraus sich folgende Thesen formulieren lassen:

1. Alle chemisch zunächst indifferenten Stoffe, die für Fett und fettähnliche Körper löslich sind, müssen auf lebendes Protoplasma, sofern sie darin sich verbreiten können, narkotisch wirken.

2. Die Wirkung wird an denjenigen Stellen am ersten und am stärksten hervortreten müssen, in deren chemischem Bau jene fettähnlichen Stoffe vorkommen und wohl besonders wesentliche Träger der Zellfunktion sind: in erster Linie also an den Nervenzellen.

3. Die verhältnismäßige Wirkungsstärke solcher Narkotica muß abhängig sein von ihrer mechanischen Affinität zu fettähnlichen Substanzen einerseits, zu den übrigen Körperbestandteilen, d. i. hauptsächlich Wasser andererseits, mithin von dem Teilungskoeffizienten, der ihre Verteilung in einem Gemisch von Wasser und fettähnlichen Substanzen bestimmt.

Es erscheint nicht notwendig, die Anschauungen H. H. Meyers auf die Theorie der Wirkungen auszudehnen. Die Untersuchungen von H. H. Meyer und Baum

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42, S. 109 und 119 (Baum). Siehe auch Overton, E.: Studien über Narkose. Jena 1901.

sowie E. Overton sind ein interessanter Erklärungsversuch der Selektionswirkung nach rein physikalischen Momenten¹⁾. Für die übrigen Körpergruppen scheint er aber ohne Zuziehung chemischer Momente nicht möglich, und selbst in der Gruppe der schlafmachenden Körper scheidet er am Erklärungsversuch der Wirkungen des Morphin und der abgeschwächten Wirkung seiner Ätherderivate.

W. Straub hält ein Alkaloid dann für im Organismus wirksam, wenn es von gewissen Zellarten im hohen Maße gespeichert wird, innerhalb der Zellen bestimmte Angriffspunkte findet und nicht zerstörbar ist²⁾.

• Zwischen den giftigen und ungiftigen Gliedern der Alkaloide bestehen aber auch physikalische Unterschiede, welche sich in ihren Wirkungen auf rote Blutkörperchen und Kolloide manifestieren. Ebenso lassen sich durch Capillaritätsbestimmungen solche Unterschiede demonstrieren³⁾. Physikalisch sind Eucaïn und Cocain am wirksamsten, zugleich sind sie aber auch pharmakodynamisch am stärksten. Das schwächer wirksame Novocain erwies sich auch physikalisch schwächer wirksam. Tropin, Ekgonin und Benzoylekgonin sind pharmakodynamisch indifferent und verhalten sich physikalisch wie Kochsalzlösung.

Die alkalische Reaktion des Mediums befördert und verstärkt die Wirkung aller giftigen Glieder der Cocainreihe auf rote Blutkörperchen. Ebenso erfährt die durch Cocain, Eucaïn, Novocain bedingte Erhöhung der Oberflächenspannung des Lösungsmittels in alkalischem Medium eine bedeutende Zunahme, während die ungiftigen Glieder der Cocainreihe usf. zunächst keine Änderung, nach längerer Zeit ebenfalls eine Zunahme zeigen, die jedoch hinter der der giftigen Glieder der Reihe zurücksteht. Es gehen also die physikalischen und biologischen Eigenschaften der Alkaloide mit ihren pharmakodynamischen anscheinend parallel. Sie stehen wahrscheinlich auch in einem kausalen Zusammenhange und werden wahrscheinlich in gleicher Weise geändert⁴⁾. So hat O. Groß für Cocain eine Beeinflussung durch das alkalische Medium im Sinne einer Steigerung der anästhesierenden Wirkung nachgewiesen.

Traube nimmt einen mehr vermittelnden Standpunkt zwischen den rein physikalischen und rein chemischen Theorien ein. Nach ihm ist die Reihenfolge der Wirkungen der giftigen und ungiftigen Stoffe auf ein kolloidales Milieu irgendwelcher Art im allgemeinen unabhängig von der Natur des Milieus. Maßgebend ist in erster Linie nur der basische und saure Zustand des Milieus, denn es wirken vornehmlich Kationen auf saure Milieus oder Milieubestandteile und Anionen auf basische. Nur die giftigen Schwermetalle wirken auf beide Milieuarten. Die Wirkung z. B. der organischen Arsenpräparate ist zwar bedingt durch die chemische Konstitution, aber sie ist rein physikalisch. Es wäre also nach diesen Anschauungen die Konstitution das Bedingende der physikalischen Eigenschaften, welche hinwiederum die pharmakodynamischen bedingen würde.

Man muß aber erwägen, ob die Erklärungsversuche für die Selektion, wie sie von P. Ehrlich, Hans Meyer und Overton unternommen wurden, die auf rein physikalischen Grundlagen der Löslichkeit der wirkenden Substanzen in bestimmten Gewebsarten basiert sind, auch für alle Substanzen sich anwenden lassen und ob auch bei derjenigen Gruppe von Verbindungen, für die insbesondere diese Forscher ihre Theorie aufgestellt haben, nicht eine andere chemische Erklärungsmöglichkeit vorhanden ist. Wir sehen schon bei den Wirkungen der

¹⁾ Siehe auch Ehrlich, P.: Festschr. f. v. Leyden.

²⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 98, S. 233. 1903.

³⁾ Goldschmied, R. u. E. Pribram: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 6, S. 211. 1909 und Pribram, E.: Wien. klin. Wochenschr. Bd. 30. 1908.

⁴⁾ Pribram, Ernst: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 137, S. 350. 1911.

anorganischen Substanzen, insbesondere beim Arsen und Quecksilber, wie es hier zu einer bestimmten Lokalisation von Giften kommt, die nicht anders als auf chemischem Wege zu erklären ist. Einer stereochemischen Auffassung der Selektion und Wirkung bietet folgende Beobachtung sicherlich eine Stütze. Wir wissen, daß alle Ammoniumbasen ganz unabhängig davon, welchen Aufbau das übrige Molekül dieser Base hat und ganz unabhängig davon, welche Wirkungen das der Ammoniumbase zugrunde liegende Alkaloid als solches auszulösen vermag, an die Endigungen der motorischen Nerven gehen und dort auch durch dieselbe Gruppierung, der sie die Selektion für die motorischen Nervenendplatten verdanken, lähmend wirken. Diese stereochemische Konfiguration der Ammoniumbasen bewirkt eine so weitgehende Prädilektion der Nervenendplatten für diese Substanzen, daß die Möglichkeit, daß chemische Verbindungen, welche Ammoniumbasen sind, in anderen Organen oder Organteilen Wirkungen auslösen, bedeutend erschwert wird. Daher ist es auch gleichgültig, ob diese Ammoniumbasen aliphatischer oder aromatischer Natur sind. Daß es hier nicht etwa auf die Gegenwart des Stickstoffes ankommt, beweist weiter der Umstand, daß Basen, welche statt Stickstoff Arsen, Antimon oder Phosphor, und zwar bei gleicher Konfiguration wie die Ammoniumbasen den Stickstoff enthalten, also Arsonium-, Stibonium- und Phosphoniumbasen, die gleiche Wirkung wie die Ammoniumbasen auslösen und keineswegs die dem Arsen, Antimon oder Phosphor eigentümlichen Wirkungen äußern. Dieses eine Beispiel, welches deutlich die Beziehungen zwischen der stereochemischen Konfiguration, der Selektion und Wirkung klarlegt, muß notwendigerweise dazu führen, andere, ebenso übersichtliche Gruppierungen in anderen Körperklassen zu suchen und zu finden, die uns stereochemische Erklärungsmöglichkeiten für die Selektion bieten. Je tiefer wir in diese Verhältnisse eindringen, desto verständlicher werden uns die stereochemischen Beziehungen zwischen der wirkenden Substanz und dem spezifisch für die Wirkung selektierten Gewebe klar werden, und um so mehr werden wir sie neben den physikalischen Erklärungsversuchen, die ja bei einzelnen Körpern wohl nicht in bezug auf die Wirkung, so doch wenigstens für die Verteilung im Organismus gute Erklärungsmöglichkeiten bieten, werten können. Wenn Emil Fischer¹⁾ annahm, daß eine bestimmte Konfiguration der Zuckermoleküle notwendig ist, damit bestimmte Hefearten sie vergären können und sich gleichsam hier der gärende Teil des Hefemoleküles zu den vergärten Zuckermolekülen, wie der passende Schlüssel zu dem passenden Schloß verhält, so können wir analogen Anschauungen auch für eine große Reihe von physiologisch wirksamen Substanzen Raum geben, die nur von bestimmten Gewebsarten festgehalten und zerlegt werden, während alle anderen Gewebe sie unangegriffen lassen. Diese Beziehungen zwischen der stereochemischen Konfiguration des wirksamen Körpers und des spezifisch reagierenden Gewebes können, wenn wir sie richtig zu erkennen vermögen, uns nicht nur die Selektion für dieses Gewebe, sondern auch die Wirkung im Gewebe erklären. Dieses wäre dann die wissenschaftliche Grundlage einer neuen Selektions- und Wirkungstheorie, die aber auch nur für bestimmte Körpergruppen zu gelten vermag, und zwar insbesondere für die nur in einzelnen Geweben wirkenden. Eine Theorie, die alle Selektionserscheinungen und alle Wirkungen nur von einem Gesichtspunkte aus, sei es nun von einem physikalischen oder chemischen zu erklären versucht, muß immer an der Mannigfaltigkeit der Wechselbeziehungen der verschieden wirkenden Substanzen und der verschiedenen Gewebe scheitern. Vorzüglich sieht man dieses bei Betrachtung der differenten Wirkungen von Verbindungen auf Mikroorganismen.

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 28, S. 1433. 1895. — Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 26, S. 61. 1898—1899.

Drittes Kapitel.

Bedeutung der einzelnen Atom-Gruppen für die Wirkung.

1. Wirkungen der Kohlenwasserstoffe.

Im Jahre 1871 zeigte Richardson¹⁾, daß die dem Methan CH_4 homologen Kohlenwasserstoffe von der allgemeinen Formel $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$ bei Inhalation Anästhesie und Schlaf und bei Einatmung größerer Mengen Tod durch Asphyxie hervorbringen. Die kohlenstoffreicheren höheren Glieder der Reihe sind kräftiger in ihrer Wirkung und der Grad ihrer Giftigkeit und die Dauer des durch die Einatmung dieser Kohlenwasserstoffe bewirkten Schlafes wächst in demselben Maße, wie der Kohlenstoff in ihnen zunimmt. Es steigt die Wirkung vom Methan zum Äthan, Butan, Pentan. Die niederen Kohlenwasserstoffe der Paraffinreihe erzeugen nur als Gase durch Ausschluß von Sauerstoff Narkose und Anästhesie, während Pentan und Hexan tiefe Anästhesie veranlassen. Hexan ist kräftiger in der Wirkung, wirkt aber erst nach langem und heftigem Exzitationsstadium. Bei den Gliedern der homologen Reihe der Kohlenwasserstoffe Pentan, Hexan, Heptan und Octan steigt die narkotische Wirkungsstärke an im Verhältnis 1:3:3². Im gleichen Verhältnis nimmt die Wasserlöslichkeit der Substanzen ab. Ein entsprechendes Verhalten der Oberflächenaktivität ist nicht festzustellen²⁾. Sind die Kohlenwasserstoffe verzweigt, so wirken sie stärker bei gleicher Kohlenstoffzahl als die normalen. Die hohen Grenzkohlenstoffwasserstoffe sind nicht resorbierbar und wirkungslos.

Auf Frösche wirken die aliphatischen Kohlenwasserstoffe Pentan $\text{CH}_3 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH}_3$, Pental (Trimethyläthylenamylen, Amylen). $(\text{CH}_3)_2\text{C}:\text{CH} \cdot \text{CH}_3$ und Cyclopentadien $\begin{array}{c} \text{CH} = \text{CH} \\ \cdot \\ \text{CH} = \text{CH} \end{array} \text{CH}_2$ narkotisch. Pental mit verzweigter Kette und einer Doppelbindung wirkt rascher aber kürzer als Pentan. Die ungesättigten Kohlenwasserstoffe (Olefine) wirken wie die Paraffine, sind aber wirksamer als die entsprechenden gesättigten. Noch wirksamer als die Olefine sind die Kohlenwasserstoffe der Acetylenreihe mit dreifachen Bindungen. Acetylen $\text{HC} \equiv \text{CH}$ wirkt narkotisch und wird jetzt als Inhalationsanaestheticum empfohlen. Ebenso wirkt Allylen $\text{HC} \equiv \text{C}-\text{CH}_3$. Pental wirkt am raschesten narkotisch, dann kommen Cyclopentadien und Pentan, aber Äther wirkt rascher als Pental. Cyclopentadien wirkt außerdem auf die Muskeln ein, indem es bei längerer Einwirkung totale Muskelstarre hervorruft. Durch Einatmen dieser Kohlenwasserstoffe werden auch Säugetiere schneller oder langsamer narkotisiert. Die Atmung wird sofort nach Beginn der Inhalation verlangsamt und vertieft. Diese Kohlenwasserstoffe wirken bei subcutaner Injektion narkotisierend. Sie setzen sämtlich beim Kaninchen den Blutdruck herab, und zwar mehr als Äther. Durch die Narkose mit diesen Kohlenwasserstoffen wird der Effekt der elektrischen Vagusreizung gegenüber der Norm mehr oder weniger herabgesetzt. Die Reizung ruft keinen Herzstillstand mehr hervor.

Benzin (der Hauptsache nach ein Gemenge von Pentan, Hexan C_6H_{14} , Heptan C_7H_{16} und Octan), sowie diese Kohlenwasserstoffe einzeln, macht rasch Ohnmacht und tiefe Bewußtlosigkeit, also eine auf einer Vergiftung des Zentral-

¹⁾ Med. Times und Gazette, Sept./Okt. 1871.

²⁾ Fühner, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. 115, S. 261. 1921.

nervensystems beruhende tiefe Narkose. Lokal macht es Epithelablösung und Blutaustritt sowie Hämolyse. Die Nieren werden geschädigt. Es kommt zu Methämoglobinbildung¹⁾. In narkotischer Konzentration der Atmungsluft zugesetzt macht es erst starke Reizerscheinungen bei sehr frühzeitiger Beeinträchtigung der Atmung²⁾.

Cyclohexan erzeugt eine mit klonischen Zuckungen, Temperatursturz und Paralyse der Gefühl- und Motilitätsapparate einhergehende Vergiftung. Cyclohexanol und dessen Methyl- und Dimethyl- und Trimethylcyclohexan sind stark toxisch. Cyclohexanon macht Muskelschwellungen, klonische Zuckungen und Paralyse, während Methylcyclohexanon und Dimethylcyclohexanon nur Paralyse erzeugen und Trimethylcyclohexanon wenig toxisch ist und sich wie ein echtes Hypnoticum verhält³⁾.

Alle diese Verbindungen verursachen bei der Ratte eine ausgesprochene Hypothermie und eine starke Vasodilatation.

Die hydroaromatischen Verbindungen, wie Cyclohexan C_6H_{12} und seine Hydroxylderivate, Cyclohexanol $C_6H_{11} \cdot OH$, Quercit $C_6H_7(OH)_5$ und Inosit $C_6H_6(OH)_6$ wirken auf das überlebende Herz durch Reizung der intrakardialen Nervenapparate und machen eine Kontraktion des Herzmuskels⁴⁾. Cyclohexan ist $\frac{1}{3}$ so giftig als Benzol. Auf die Neubildung roter Blutkörperchen ist die Einwirkung des Benzols nur schwach, des Cyclohexans dagegen sehr deutlich⁵⁾.

Acetylen und Äthylen ist als Narkoticum empfohlen worden, ebenso Propylen $CH_3-CH=CH_2$. Alle sind Gase⁶⁾.

Curci⁷⁾ schreibt den Kohlenwasserstoffen der fetten und aromatischen Reihe oder ihren Substitutionsprodukten paralyisierende Wirkung zu.

Nach den Untersuchungen von Lauder Brunton und Cash besteht die hervorragende Wirkung der niederen Glieder der Paraffinreihe in ihrer stimulierenden und anästhesierenden Wirkung auf die Nervenzentren. Auch die Glieder der aromatischen Reihe affizieren das Nervensystem, aber sie affizieren die motorischen Zentren mehr als die sensorischen, so daß sie anstatt Anästhesie zu erzeugen, wie die Körper der Paraffinreihe, Tremor, Konvulsionen und Paralyse bewirken.

Benzol sowie seine Halogensubstitutionsprodukte Chlorbenzol, Brombenzol, Jodbenzol sind in ihrer Wirkung auf den Frosch gleich. (Die Halogenradikale modifizieren die Wirkung des Benzols nicht.) Die willkürlichen Muskeln werden durch Benzol geschwächt und es besteht eine leichte Tendenz zur Paralyse der motorischen Nerven, aber die Hauptwirkung betrifft Gehirn und Rückenmark, zuerst das Gehirn, wodurch allgemeine Lethargie und Desinkliniation zur Bewegung entsteht, hierauf das Rückenmark. Die Bewegungen werden unvollkommen ausgeführt und es besteht eine Tendenz zu allgemeinem Zittern bei Bewegungen, ähnlich wie bei der disseminierten Sklerose. Die Krampfwirkung wird erhöht durch den Eintritt von Hydroxylen in den Benzolkern (Chassevant und Garnier). Beim Menschen macht Benzol einen schweren Rauschzustand beim Einatmen. Innerlich verabreicht ist es weniger schädlich.

1) Böhme u. Köster: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 81, S. 1. 1917.

2) Fühner, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. 115, S. 235. 1921.

3) Filippi, E.: Arch. d. farmacol. sperim. Bd. 17, S. 178. 1914.

4) Brissemoret u. Chevalier: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 147, S. 217.

5) Launoy, L. u. M. Lévy-Bruhl: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 215. 1920.

6) Halsey, J. T., C. Reynolds u. H. B. Cook: New Orleans med. a. surg. journ. Bd. 77, S. 29. 1924.

7) Terapia moderna 1891, Gennajo, S. 33.

Santesson¹⁾ sah bei Benzolvergiftung von Fröschen Schwäche, Steigerung der Reflexe, dann periphere Lähmung zuerst der motorischen Nervenendigungen und dann der Muskelsubstanz.

Toluol erzeugt eine in zwei Phasen unterscheidbare Vergiftung, deren erste in klonischen Muskelzuckungen und Tremor, letztere in Paralyse besteht. o- und m-Xylol machen nur paralytische Erscheinungen, p-Xylol erzeugt in der ersten Phase auch Zuckungen und Zittern. Mesitylen und Benzylalkohol rufen Schläfrigkeit, Paralyse und Temperatursturz hervor.

Durch die Substitution des Benzolkerns mit aliphatischen Kohlenwasserstoffradikalen erhält man eine erhöhte Giftigkeit, Toluol $C_6H_5 \cdot CH_3$ und Äthylbenzol $C_6H_5 \cdot C_2H_5$ sind giftiger als Benzol, während Cumol $C_6H_5 \cdot CH \begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ im Gegensatz hierzu weniger giftig ist, so daß bei verlängerter fetter Kette die Giftigkeit wieder abnimmt.

Nach den Untersuchungen von Lauder Brunton²⁾ ist Trimethylbenzol

(Mesitylen) $CH_3 \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ \text{Benzolring} \\ | \\ CH_3 \end{array}$ in bezug auf die Erzeugung der Muskelstarre das schwächste, Dimethylbenzol das nächst stärkere und Methylbenzol das am stärksten wirkende. Äthylbenzol hat fast dieselbe Stärke wie Methylbenzol und wirkt kräftiger als Dimethyl- und Trimethylbenzol. Die Wirksamkeit der homologen Benzole bei der Erzeugung der Muskelstarre nimmt progressiv ab vom Benzol zum Toluol, zu den Xylole und zum Mesitylen, d. h. die Wirkung wird um so schwächer, je mehr Methylgruppen an Stelle des Wasserstoffes in den Benzolkern treten. Aber beim Anilin wird die krampferregende Wirkung verstärkt, wenn ein Wasserstoff des Kernes durch ein Alkylradikal ersetzt wird. Auch bei den homologen Thiophenen sehen wir eine Zunahme der Wirksamkeit beim Eintritt von Methyl in den Kern. Thiotolen (Methylthiophen) ist giftiger als Thiophen³⁾.

Die zwei- und dreimalige Substitution setzt die Giftigkeit des Benzols herab. Von den Isomeren kommt den o-Verbindungen die geringste Giftigkeit zu, die m-Verbindungen sind wirksamer, am stärksten wirksam die p-Verbindungen⁴⁾.

Die dreifach substituierten, wie Mesitylen und Pseudocumol haben eine Giftigkeit, ähnlich der zweifach substituierten. Bei den Xylole ist die p-Verbindung viel giftiger als die m- und diese wieder giftiger als die o-Verbindung. p-Cumol hat eine Giftigkeit wie o-Xylol. Pseudocumol ist weniger giftig als Mesitylen. Die Giftigkeit der Homologen des Benzols hängt vom Molekulargewicht, von der Anzahl der Substitutionen und von der Stellung der Substituenten ab. Die o-Verbindungen scheinen die geringste Giftigkeit zu haben⁴⁾.

Für die aromatischen Verbindungen gelten nach Chassevant und Garnier⁵⁾ folgende Regeln: Benzol wirkt auf das Nervensystem, macht Krämpfe, Muskelhypotonie und Hypothermie. Die Hydroxyle vermehren, Carboxyle vermindern die Giftwirkung, der Einfluß der Alkyle ist wechselnd und im umgekehrten Verhältnis zu ihrem Molekulargewicht, Methyl- und Äthylgruppen wirken steigernd, Isopropylgruppen vermindern. Die Wiederholung der Alkylsubstituenten vermindert die Giftigkeit. Die Xylole sind weniger giftig

¹⁾ Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 10, S. 172.

²⁾ Brunton, Lauder: Handbuch der Pharmakologie.

³⁾ Heffter, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 39, S. 420.

⁴⁾ Chassevant, A. u. M. Garnier: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 1255. 1903.

⁵⁾ Chassevant, A. u. M. Garnier: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 1584. 1903. — Arch. de Pharmacodyn. internat. et de thérapie. Bd. 14, S. 93.

als Benzol. Die trisubstituierten Kohlenwasserstoffe, wie Mesitylen und Pseudocumol sind noch weniger giftig.

Nach Amadeo Ubal di¹⁾ sind Lösungen von Harnstoff für niedere Organismen ohne bemerkbaren Einfluß, während Phenylharnstoff $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ und Phenylglykokoll $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ hemmend wirken, symmetrischer Diphenylharnstoff (Carbanilid) $\text{OC}(\text{NHC}_6\text{H}_5)_2$, hingegen ohne Einwirkung ist. Die 1proz. Lösung des Phenylharnstoffes wirkt so stark antiseptisch wie Sublimat. Mit diesem außerordentlichen Vermögen des Phenylharnstoffes steht die absolute Passivität des Diphenylharnstoffes in sonderbarem Widerspruche, findet aber eine Analogie bei den alkylsubstituierten Harnstoffen, wo bei Substitution beider Amidgruppen des Harnstoffes die hypnotische Wirkung verschwinden kann.


Der Eintritt des aromatischen Restes macht den pharmakologisch indifferenten Harnstoff und das ebenso indifferente Glykokoll Mikroorganismen gegenüber sehr wirksam. Die Wirkung des eintretenden Phenylrestes tritt beim Phenylglycin $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ klar zutage, welches stark giftig, während Glykokoll $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ ganz wirkungslos ist.

Der Eintritt eines Benzolkernes ist bestimmend für die Wirkung bei Eintritt in das Molekül der Fettsäuren.

Wenn man Phenol, Phenyllessigsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ und Phenylpropionsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ in bezug auf ihre antiseptische Wirkung vergleicht, so steigt diese in der Richtung der letzteren. Phenylbuttersäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ wirkt weiterhin stärker als Phenylpropionsäure. Die phenylsubstituierten Fettsäuren also wachsen in ihrer antiseptischen Wirkung mit dem Wachsen des Molekulargewichtes der substituierten Säure²⁾, während T. R. Duggan³⁾ für die Fettsäurereihe gezeigt hat, daß es sich in dieser umgekehrt verhält. Je kohlenstoffreicher die normale Fettsäure ist, desto geringer ist ihre antiseptische Kraft.

Der Eintritt von einem Phenylrest in den Wasserstoff des Ammoniak erhöht die krampferregende Wirkung des letzteren. Toluyldiamin $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)_2$ ist stark giftig, indem es Ikterus und Hämaturie erzeugt.

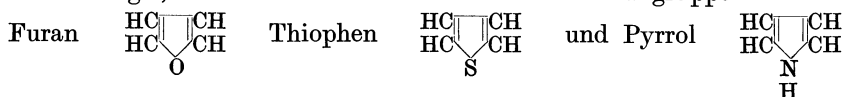
Diphenyl $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ ist völlig ungiftig. Es wird von Hunden gut vertragen, zu p-Oxydiphenyl oxydiert $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ 1. und als Ätherschwefelsäure ausgeschieden.

Naphthalin  bewirkt Verlangsamung der Respiration. Kleine Dosen steigern den Blutdruck, große verringern ihn. Die normale Temperatur wird durch Naphthalin nicht verändert, fieberhaft gesteigerte wird dagegen herabgesetzt.

Phenanthren ist unwirksam, nur bei Kaulquappen wirkt es narkotisch. Es wirkt hier viel stärker narkotisch als Naphthalin und letzteres wieder stärker als Benzol. Das dem Phenanthren isomere Anthracen wirkt dagegen nicht merklich narkotisch.

Durch intraperitoneale Injektion von Hexahydrophenanthren kann man einen der Morphiumnarkose ähnlichen Zustand erhalten⁴⁾.

Die Analogie, welche zwischen Substanzen der Furangruppe



¹⁾ Ann. di chim. e di farmacol. Bd. 14, S. 129.

²⁾ Laws, Parry: Journ. of physiol. Bd. 17, S. 360.

³⁾ Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1886, S. 614.

⁴⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 151, S. 1151. 1910.

in ihrem chemischen Charakter mit den Benzolderivaten besteht, erstreckt sich auch auf ihr Verhalten im Tierkörper sowie auf die pharmakologische Wirkung.

Furan ist als Narkoticum unbrauchbar, da es äußerst giftig ist. Es ist ein allgemeines Protoplasmagift¹⁾.

2. Über die Bedeutung der Hydroxyle.

Der Eintritt von Hydroxylgruppen in Verbindungen der aliphatischen Reihe schwächt deren Wirkung ab. Je mehr Hydroxylgruppen, desto schwächer die Wirkung des Körpers. Aus den narkotisch wirkenden Aldehyden werden die wenig wirksamen Aldole; Acetaldehyd $\text{CH}_3 \cdot \text{CHO}$ gibt bei Kondensation Aldol $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \end{matrix} \cdot \text{CHO}$, aus den narkotisch wirkenden einwertigen Alkoholen werden die unwirksamen zweiwertigen Alkohole, i. e. $\text{C}_n\text{H}_{2n}(\text{OH})_2$, Glykole und die ebenso unwirksamen, dreiwertigen Alkohole, wie z. B. Glycerin $\text{CH}_2 \cdot \text{OH}$

$\text{CH} \cdot \text{OH}$. Kaninchen vertragen Glykol zu etwa 20 g ohne Veränderung, nach $\text{CH}_2 \cdot \text{OH}$

größeren Gaben gehen sie ein. Glykol wirkt wie Glycerin hämolytisch²⁾, in größeren Mengen erzeugt es eine schwere hämorrhagische Nephritis³⁾. Glycerin macht Blutdrucksenkung und wirkt auf die quergestreifte Muskulatur veratrinähnlich. Glykol wirkt wie Glycerin hemmend auf Fermente und besitzt antiseptische Kraft, es ist ungiftig²⁾. Es wurde als Glycerinersatzmittel während des Krieges unter dem Namen Tegoglykol eingeführt.

So ist Hexylalkohol $\text{C}_6\text{H}_{13} \cdot \text{OH}$ ein starkes Narkoticum, während Mannit $\text{C}_6\text{H}_8(\text{OH})_6$ fast ein Nahrungsstoff ist. Bei den Aldehyden sehen wir, wie ein wirksamer Aldehyd durch den Eintritt eines Hydroxyls zu einem weniger wirksamen Aldol wird, und durch den Eintritt von noch mehr Hydroxylen entstehen schließlich Aldosen, die pharmakologisch unwirksam sind, die, wie z. B. der Traubenzucker $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$, absolut gar keine hypnotische Wirkung haben. Dieselbe Abschwächung gilt auch für die Ketogruppe. Nach Curci⁴⁾ erregen die alkoholischen Hydroxyle das Cerebrospinalsystem und die Psyche, indem sie Trunkenheit und Halluzinationen bewirken.

Acetoin und sein Reduktionsprodukt β - γ -Butylenglykol sind völlig ungiftig⁵⁾.

Durch den Eintritt von Hydroxyl in das Coffein geht die Wirkung des Coffeins verloren, selbst das Fünffache der Coffeindosis an Hydroxycoffein macht keine augenfälligen Erscheinungen⁶⁾. Der Eintritt von Hydroxyl macht das Coffein zersetzlicher, und der Organismus vermag es leichter zu zerstören, qualitativ sind aber die giftigen Eigenschaften gleichgeblieben.

Der Eintritt von Hydroxylen durch Ersatz von Wasserstoff im Benzol erhöht die Tendenz des Benzols zu Krämpfen. Diese entstehen durch die Einwirkung der Substanz auf das Rückenmark und nicht auf das Gehirn. Je mehr Hydroxyle in den Benzolkern eintreten, desto weniger giftig wird der Körper in bezug auf Krampfwirkung, desto giftiger aber in anderer Richtung. Es hängt die Giftigkeit und die Wirkung sehr von der Stellung der Hydroxyle zueinander ab. So machen Phenol und die drei Dioxybenzole bei Fröschen Krämpfe, Trioxy-

1) Koch, E. M. u. M. H. Cahan: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 26, S. 281. 1925.

2) Bachem, C.: Med. Klinik. Bd. 13, S. 7. 1917.


3) Mayer, Paul, Med. Klinik. Bd. 13, S. 312. 1917.

4) Terapia moderna 1891, Gennajo, S. 33.

5) Neuberg, C. u. A. Gottschalk: Biochem. Zeitschr. Bd. 162, S. 484. 1925.

6) Filehne, W.: Dubois' Arch. f. Phys. 1886, S. 72.

benzole verursachen nur mehr Zuckungen. Die drei Dioxybenzole machen alle klonische Krämpfe durch Einwirkung auf das Rückenmark, doch ist die p-Verbindung (Hydrochinon) in der Wirkung schwächer als die o- (Brenzcatechin) und m- (Resorcin) Verbindung. Brenzkatechin ist das giftigste der drei Dioxybenzole, es ist ein Antipyreticum von rauschartig vorübergehend]r Wirkung.

Pyrogallol  macht mehr Lethargie als Resorcin und Bewegungszittern.

Die sofortigen Symptome werden erst durch die fünffache Dosis im Vergleich zu Resorcin produziert. Aber in der letalen Wirkung sind beide gleich. Die Giftigkeit des Resorcins liegt in der Mitte zwischen beiden. Die Giftigkeit aller dieser Körper ist eng verknüpft mit den in ihnen enthaltenen freien Hydroxylgruppen, denn vertauscht man den Hydroxylwasserstoff mit der indifferenten Schwefelsäuregruppe, so erhält man Körper, welche bei weitem schwächer wirkende Substanzen sind. So ist pyrogallolmonoätherschwefelsaures Kali weniger giftig als Phloroglucin oder Pyrogallol¹⁾. Allein pyrogalloätherschwefelsaures Kali ist giftiger als phenolätherschwefelsaures Kali, weil hier noch zwei freie Hydroxyle vorhanden sind. Während pyrogalloätherschwefelsaures Kali deutlich die Fähigkeit herabsetzt, spontane, koordinierte Bewegungen auszuführen, und ferner die Reflexe erniedrigt, rufen ganz ebenso große Dosen der Phenolätherschwefelsäure bei Tieren keine erhebliche Abweichung von der Norm hervor. Selbst 30 g phenolätherschwefelsaures Natron bewirken bei Eingabe an größere Tiere keine anderen Erscheinungen als Durchfall (Glaubersalzwirkung).

Phenol übt seine Wirkung rascher aus, während Phloroglucin weit später zu wirken beginnt. Wie sich bei den Dioxybenzolen und auch bei den Trioxybenzolen der Einfluß der Stellung der Hydroxyle geltend macht, so ist auch zu erwarten, daß durch den Eintritt neuer Substituenten in die Hydroxyle Veränderungen in der physiologischen Wirkung hervorgebracht werden. Es bieten auch die Äther des Brenzkatechins und Hydrochinons große Differenzen in den chemischen Eigenschaften gegenüber den Grundsubstanzen. Substituiert man die Hydroxylwasserstoffe durch Alkylradikale, so sind die neutralen Äther, die auf diese Weise entstehen, sowohl vom Brenzkatechin als auch vom Hydrochinon, selbst in Dosen von mehreren Grammen bei Kaninchen viel unschädlicher, während die sauren Äther sich als sehr giftig erweisen. Es zeigt sich auch hier, daß Brenzkatechin der wirksamere Körper ist, da auch der Monoäther des Brenzkatechin (z. B. Guajacol oder Guaethol) energischer wirkt als Hydrochinonmonoalkyläther. Das stark giftig wirkende Brenzkatechin verliert wesentlich an Giftigkeit, wenn ein oder beide Hydroxylwasserstoffe durch Alkyl ersetzt werden (Guajacol, Guäthol, Veratrol). Phenole, welche mehr als ein Hydroxyl enthalten, haben wie Phenol selbst, eine dem Benzolring und seinen meisten Derivaten eigene antipyretische Wirkung, welche aber rauschartig verfliegt.

Die Giftigkeit des monohydroxylierten Derivates, des Phenols, ist größer als die des Benzols, wenn man die Verbindung verfüttert, aber die disubstituierten Derivate haben bei intraperitonealer Injektion eine höhere Giftigkeit als das Phenol. Die trisubstituierten hinwiederum sind 3—4mal weniger giftig. Die molekulare Giftigkeit ist ein wenig höher als die des Phenols. Bei den Dioxyderivaten ist die o-Verbindung die giftigste, die m- die am wenigsten giftige. Bei den Trioxyderivaten sieht man, daß Pyrogallol (1.2.3.Trioxybenzol) (alles ortho) viel giftiger ist als Phloroglucin [1.3.5.Trioxybenzol (alles meta)]. Es scheint eine Beziehung zwischen der Giftigkeit und der reduzierenden Kraft

¹⁾ Stolnikow: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 8, S. 280. 1884.

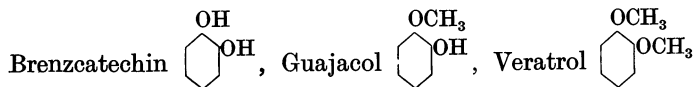
zu bestehen. Alle Derivate wirken krampferregend, am schwächsten die Trioxyderivate und unter ihnen Phloroglucin.

Phloroglucin macht am Froschherzen Herabsetzung der Hubhöhen und diastolischen Kammerstillstand. Am Gefäßapparate macht es Erweiterung, an Regenwurmuskulatur Tonussteigerung, am Uterus Tonus- und Rhythmussteigerung¹⁾.

Die Phenole (wie Phenol, Kresol, Brenzcatechin) üben eine erregende Wirkung auf die motorischen Zentren aus, während die Äther der Phenole nur eine zentral lähmende Wirkung entfalten (ebenso die Safrolgruppe).

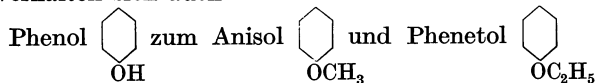
Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den Hydrocupreinen z. B. führt bei Salicylsäure, Phenolsulfosäure, p-Aminophenol, p-Nitrophenol, Saligenin, die Einführung einer Äthoxygruppe keine Steigerung der Wirkung herbei²⁾.

Pio.Marfori³⁾ glaubt die krampferzeugende Wirkung des Guajacols auf die eine noch freie Hydroxylgruppe zurückführen zu können, eine Anschauung, welche sich durch Vergleich der Wirkungen der Körper



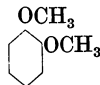
schön stützen läßt. In der angeführten Reihenfolge zeigt sich eine Abnahme der krampferregenden Wirkung und auch ein Zurückgehen der Wirkungsintensität.

Ähnlich verhalten sich auch



Diese beiden letzteren erzeugen keinerlei Erregungszustände und sind in viel geringerem Maße giftig als Phenol. Eine Gesetzmäßigkeit ist hier unverkennbar.

Die allgemeinen Wirkungen des Guajacols bestehen in einer Erregung und Lähmung der Nervenzentren. Die krampfartigen Erscheinungen treten bei der Vergiftung um so weniger hervor, je höher die Tierklasse ist. Auch die Krampfwirkung steht mit dem Vorhandensein des freien Hydroxyls in innigem Zusammenhange. Wird nämlich auch das zweite Hydroxyl des Brenzcatechins methyliert, so gelangt man zum Veratrol, dem Brenzcatechindimethyläther,



welcher dreimal weniger giftig ist als Guajacol, bei größeren Gaben nur eine schnelle und tiefe Lähmung hervorruft, ohne vorher aber Krämpfe zu bewirken. Dem Veratrol kommen aber, wie dem Brenzcatechin und dem Guajacol, antipyretische Eigenschaften zu, Veratrol soll aber örtlich stärker ätzen. Es macht in geringer Weise Rausch, Taumeln und Absinken der Temperatur und des Blutdruckes⁴⁾.

Zu den gleichen Resultaten kam Paul Binet⁵⁾. Die für die Phenolvergiftung charakteristischen Erscheinungen, Kollaps und spasmodische Kontraktion der Muskeln, finden sich bei den meisten Körpern der Phenolgruppe,

¹⁾ Muneji, Akamatsu: Acta scholae med., Kioto. Bd. 4, S. 463. 1922.

²⁾ Hirschfelder, A. D. u. L. J. Pankow: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 19, S. 64. 1921.

³⁾ Ann. di chim. e di farmacol. Bd. 11, S. 304.

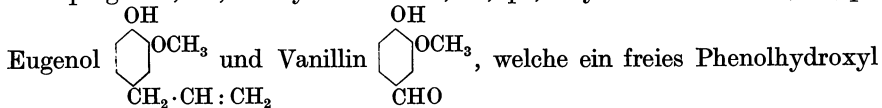
⁴⁾ Surmont: Journ. méd. franç. 1895, S. 38.

⁵⁾ Rev. Suisse Romande 1895, S. 561, 617; 1896, S. 459, 531 und Travaux du laboratoire de Thérap. par Prévost et Binet, Genf 1896, S. 143.

übrigens in abgeschwächter Weise auch beim Benzol. Dioxybenzole haben eine exzitierendere und allgemein stärkere Wirkung als Phenol, die Trioxybenzole (Pyrogallol, Phloroglucin) sind nach Binet weniger giftig. Brenzcatechin, Hydrochinon und Pyrogallol rufen die Bildung von Methämoglobin hervor. Die homologen Kresole $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH}$, Thymol $1.4.3\text{-C}_6\text{H}_3 \cdot (\text{CH}_3) (\text{C}_3\text{H}_7) (\text{OH})$, Orcin $1.3.5\text{-C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)(\text{OH})_2$ wirken weniger exzitierend und weniger giftig als Phenol, sie sind um so weniger giftig, je größer ihr Molekulargewicht, dagegen wirken sie mehr reizend auf den Darm. Unter den Dioxybenzolen und Kresolen sind die m-Verbindungen am wenigsten giftig. Die Alkyläther sind verhältnismäßig wenig toxisch. Anisol und Phenetol bewirken Zittern, Guajacol dagegen nicht. Alkohol- und Aldehydgruppen schwächen die exzitierende Wirkung und die Giftigkeit ab, das Zittern ist viel stärker bei Salicylaldehyd $1 \cdot \text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CHO} \cdot 2$, als beim entsprechenden Alkohol Saligenin $1 \cdot \text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \cdot 2$. Beim Benzylalkohol $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ fehlen die Reizerscheinungen, die Giftigkeit ist schwach. Tyrosol $1 \cdot \text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \cdot 4$ ist auch in größeren Dosen für den tierischen Organismus indifferent¹⁾. Es macht Schläfrigkeit, Paralyse und Temperatursturz.

p-Aminophenol $\text{NH}_2 \cdot \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \cdot \text{OH}$ ist weniger exzitierend und weniger toxisch als Phenol, es hat hingegen eine intensive blutzeretzende Wirkung. Im allgemein wird durch Substitution die Giftigkeit des Phenols verringert, wenn die eintretenden Gruppen nicht selbst toxisch wirken.

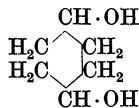
Bei Hydroxyleinführung steigert die doppelte Substitution, wie früher ausgeführt, die Giftigkeit, während die dreifache sie vermindert. Gleichartige Substitution addiert sich, entgegengesetzte hebt sich mehr oder weniger auf. Die Stellung der Substituenten ergab folgende Resultate nach der abfallenden Giftigkeit geordnet: Xylole: p-, m-, o-; Dioxybenzole: o-, m-, p-; Dicarbonsäuren: m-, p-, o-; Kresole: m- und p- gleich, o-; Toluylsäuren: m-, o-, p-; Oxycarbonsäuren: o-, m-, p-.



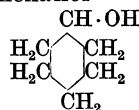
enthalten, sind toxischer als Piperonal $\text{CH}_2 \cdot \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \cdot \text{CHO}$ ²⁾, bei welchem kein freies Hydroxyl vorhanden ist; sie bewirken Kollaps ohne Zittern. Phenol hemmt die Tätigkeit der Bierhefe weit mehr als die Polyoxyphenole, Salicylsäure mehr als Benzoesäure.

Die Einführung einer einzigen Hydroxylgruppe in das Cyclohexan (Bildung des Cyclohexanols) vermehrt die Nervenwirkung, während die Anhäufung mehrerer Hydroxylgruppen (Beispiele: Quercit und Inosit) die Giftigkeit und die Nervenreizung vermindert und die Muskelwirkung verstärkt³⁾.

Cis-Chinit



ist etwas weniger giftig als Cyclohexanol



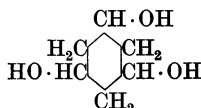
beide paaren sich mit Schwefelsäure und Glykuronsäure im Organismus.

¹⁾ Ehrlich, Felix: Biochem. Zeitschr. Bd. 75, S. 423. 1916.

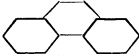
²⁾ 1 g Piperonal ist beim Hunde wenig giftig (Privatmitt. C. Mohr).

³⁾ Brissemoret u. Chevalier, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 147, S. 27.

Phloroglucit



wird nur bei Verabreichung großer Dosen beim Hunde mit Schwefelsäure gepaart, nicht aber beim Kaninchen. Die oxyhydroaromatischen Verbindungen büßen mit der Zunahme an Hydroxylen immer mehr an Giftigkeit ein, wobei i-Inosit am indifferentesten und Cyclohexanol am giftigsten ist¹⁾).

Im Gegensatz zum wirkungslosen Phenanthren  erzeugen die Oxyphenanthrene beim Warmblüter schwere tetanische Anfälle. Der Wirkungsgrad erscheint von der Stellung der Hydroxyle im Phenanthrenkern ziemlich unabhängig²⁾.

Mit der phenolischen Hydroxylgruppe des Morphins³⁾ steht die narkotische Wirkung, die Fähigkeit vorzüglich und hauptsächlich auf die Nervenzentren des Gehirns zu wirken und auch die Giftigkeit des Morphins im Zusammenhange, denn die Morphinätherschwefelsäure wirkt gar nicht narkotisch und sehr wenig giftig. Hingegen wirkt sie sehr schwach tetanisch und wie ein Körper der Codeingruppe (Morphinäther). Wenn im Morphin der Phenolhydroxylwasserstoff durch eine Alkylgruppe ersetzt wird (Codeinbildung), so ändert sich auch der Angriffspunkt im Organismus, und wir bekommen Verbindungen, welche auf das Rückenmark einwirken und eine strychninähnliche, aber viel schwächere Wirkung erzeugen.

Während Brenzcatechin durch Überführung in Guajacol eine lähmende Wirkung auf das Rückenmark erhält, wird im Gegensatze hierzu Morphin durch Überführung in Codein oder Codäthylin (Morphinmonoäthyläther, Dionin), in ein das Rückenmark erregendes, dem Strychnin ähnliches Gift verwandelt.

Cinchonin, welches sich vom Chinin durch das Fehlen der Methoxylgruppe unterscheidet, da ja Chinin p-Methoxycinchonin ist, ist bei Malaria ein wenig wirksames Alkaloid. Wir sehen also, daß durch das Eintreten einer Methoxylgruppe (eines verdeckten Hydroxyls) aus einem nach einer bestimmten Richtung hin wenig wirksamen Körper ein sehr wirksamer Körper entsteht, und zwar deshalb, weil hier die Methoxylgruppe einen Angriffspunkt für den Organismus schafft. Ebenso wirkt Cuprein (p-Oxycinchonin), gleichsam das entmethylierte Chinin mit dem Hydroxyl in der p-Stellung, sehr kräftig⁴⁾.

Der umgekehrte Fall, wo durch das Eintreten von zwei Methoxylgruppen die Giftigkeit eines Körpers sehr stark herabgesetzt wird, ist beim Vergleich von Brucin und Strychnin zu beobachten. Brucin und Strychnin zeigen im wesentlichen dieselbe Konstitution, nur hat Brucin zwei Wasserstoffe des Phenylrestes durch zwei Methoxylgruppen ersetzt, aber Brucin übt nur eine sehr schwache Wirkung aus, eine ungefähr 40 mal schwächere als die des Strychnins.

Es kann auch durch Einführung von Hydroxylgruppen in wirksame Verbindungen, wie wir gesehen haben, die Wirkung abgeschwächt werden (Coffein, Hydroxycoffein).

Die große Reihe der angeführten Tatsachen über die Bedeutung der Hydroxylgruppen läßt erkennen, daß nicht die Hydroxylgruppe als solche die wirksame ist, ebenso wie nur selten die endständige Gruppe die wirkende, sondern daß die Hydroxylgruppe (sowie die meisten endständigen Gruppen) nur derjenige Teil

¹⁾ Sasaki, Yomoshi: Acta scholae med., Kioto, Vol. I, Fasc. IV, S. 413. 1917.

²⁾ Bergell, P. u. R. Pschorr: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 38, S. 16. 1903.

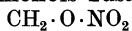
³⁾ Stolnikow: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 8, S. 266. 1884.

⁴⁾ Über die Bedeutung der Hydroxylgruppe bei den Alkaloiden findet man Näheres im Kapitel: Alkaloide.

eines Moleküles ist, welcher den Gesamtkörper in Beziehungen bringt zu einem bestimmten Zellbestandteil (Verankerung) und dort die Gesamtsubstanz zur Wirkung gelangen läßt. Wenn wir nun diejenige Gruppe, welche die Beziehungen zwischen der chemischen Substanz und dem Organismus bedingt, verschließen oder verändern, so können wir unter Umständen verhindern, daß die Gesamtsubstanz zur Wirkung gelangt, ohne daß wir an dieser irgendwelche chemische Veränderung vorgenommen hätten. Wir können uns das bildlich veranschaulichen durch das Beispiel einer Patrone und ihrer Zündkapsel. Das Sprengmittel der Patrone entzündet sich nur, wenn vorerst durch einen Schlag die Zündkapsel zur Explosion gebracht wird. Schützen wir die Zündkapsel vor Explosion, so kann durch den Schlag auch der Sprengstoff der Patrone nicht explodieren, somit nicht zur Wirkung gelangen. Zwischen den endständigen Gruppen, etwa Hydroxylen, Methoxylen, Alkylgruppen im allgemeinen und gewissen Nervenzentren bzw. Orten im Organismus, wo chemische Substanzen zur Wirkung gelangen, müssen bestimmte physikalische und chemische Beziehungen bestehen. Durch Veränderungen der endständigen Gruppe können wir wohl den Angriffspunkt der Substanz verschieben oder dieselbe ganz wirkungslos machen, aber wenn sie wirksam bleibt, so tritt der Grundcharakter ihrer Wirkung, wenn auch oft verschleiert, dennoch wieder hervor, wie wir es bei der Besprechung der Alkaloide deutlich sehen werden.

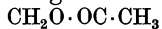
Das Verschließen solcher endständigen Gruppen vernichtet oder verzögert die Verankerungsfähigkeit (das Festgehaltenwerden) der Substanz in einem bestimmten Gewebe.

Wenn Hydroxyle durch Acylgruppen verschlossen werden, so kann die Wirkung eine verschiedene sein. Da solche Ester im Darm zerlegt werden können, wobei sowohl die Säure als auch der Alkohol frei werden, so ist gewöhnlich die physiologische Wirkung aus der Wirkung des Salzes der Säure und des freien Alkohols zusammengesetzt. Aber dies ist nicht immer der Fall. Nitro-



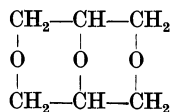
glycerin $\begin{array}{c} \dot{\text{C}}\text{H} \cdot \text{O} \cdot \text{NO}_2 \\ \dot{\text{C}}\text{H}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{NO}_2 \end{array}$, z. B. in minimalen Dosen, hat nicht etwa die Wirkung des

Glycerins und des salpetersauren Natrons, sondern es zeigt spezifische Wirkung, indem es die Blutgefäße stark erweitert, Wirkungen, die sich nicht durch die Wirkung der anorganischen Nitrite und Nitrate erklären lassen. Eine spezifische Wirkung auf das Nervensystem zeigt auch Triacetylglycerin. Dieses



(Triacetin) $\begin{array}{c} \dot{\text{C}}\text{H} \cdot \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{CH}_3 \\ \dot{\text{C}}\text{H}_2\text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$ zeigt keineswegs die Wirkung von essigsaurem

Natron und Glycerin, sondern ebenfalls spezifische Wirkungen, und erweist sich als Gift, während die beiden Komponenten Essigsäure und Glycerin ungiftig sind. Triacetin tötet Frösche und Kaninchen, beim Menschen erzeugt es ein Gefühl von Schwäche und Schweiß. Überdies machen alle Essigsäureester des Glycerins, Mono-, Di- und Triacetin, Narkose. Es tritt also die Eigenschaft des Kohlenwasserstoffes des Glycerins, des Propans, nach dem Verdecken der Hydroxyle zutage. Ebenso wirkt Glycerinäther



narkotisch¹⁾.

Die Toxizität der hydroxylierten Substanzen steht daher in keinem direkten Zusammenhange mit dem Hydroxyle, welches

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42, S. 117.

ja nur ein Angriffspunkt, sondern hängt von der Art und Größe der Grundsubstanz ab.

Wie früher schon ausgeführt wurde, besteht die homologe Reihe der gesättigten Kohlenwasserstoffe oder Paraffine aus Gliedern von der allgemeinen Formel C_nH_{2n+2} . Werden die niederen Kohlenwasserstoffe dieser Reihe eingeatmet, so erzeugen sie Anästhesie und Schlaf, in großen Dosen Tod durch Asphyxie. Die Dauer des auf diese Weise hervorgebrachten Schlafes wächst mit der Zunahme an Kohlenstoff, also mit dem Aufsteigen in der Reihe, mit der Molekulargröße (Richardsonsches Gesetz).

Die einwertigen Alkohole, welche sich von diesen Kohlenwasserstoffen ableiten, wirken alle in gleicher Weise auf das Zentralnervensystem, insbesondere auf das Gehirn; die Intensität der Wirkung hängt von der Anzahl der Kohlenstoffatome ab, sie wird um so größer, je weiter man in der homologen Reihe aufsteigt¹⁾, nur der Methylalkohol macht zum Teil eine Ausnahme.

Die Giftigkeit der Alkohole und Äther verhält sich umgekehrt wie ihre Löslichkeit in Wasser²⁾. Die Wirksamkeit der Alkohole läuft parallel ihren Teilungskoeffizienten zwischen Lipoid und Wasser und die relative physiologische Wirksamkeit der Alkohole muß daher durch die relative Geschwindigkeit der Absorption derselben durch die Zelle in erster Linie bedingt sein³⁾.

Methylalkohol macht eine viel geringere akute Rauschwirkung als Äthylalkohol, aber er macht schwere anatomische Veränderungen, die zum Tode führen, da er viel schwieriger oxydativ angegriffen wird. Sehr häufig werden Erblindungen beobachtet.

Das Richardsonsche Gesetz gilt für Alkohole mit unverzweigter Kette.

Es lautet: die Giftigkeit der Alkohole nimmt mit steigender Kohlenstoffzahl und steigendem Molekulargewicht zu⁴⁾.

Die normalen primären Alkohole sind wirksamer als die isomeren mit verzweigter Kohlenstoffkette (im Gegensatz zu den nicht einwandfreien Angaben von Schneegans und Mering, welche die Ansicht vertreten, daß die primären Alkohole weniger narkotisch wirken als die sekundären und diese wieder weniger als die tertiären).

Als Picaud die Giftigkeit der verschiedenen Alkohole für Fische untersuchte, fand er, daß, wenn man die Toxizität des Äthylalkohols = 1 setzt, die des Methylalkohols zwei Drittel, des Propylalkohols 2, des Butylalkohols 3 und des Amylalkohols 10 ist.

Die Giftigkeit der Alkohole für das Schildkrötenherz erweist sich ebenfalls mit dem Molekulargewicht wachsend. Isoamylalkohol ist 23mal so giftig wie Methylalkohol. Isopropylalkohol ist weniger giftig als Propylalkohol. Er verwandelt sich im Organismus z. T. in Aceton, z. T. wird er unverändert ausgeschieden. Isobutylalkohol ist weniger giftig als Butylalkohol; sekundärer Butylalkohol weniger giftig als Isobutylalkohol, tertiärer Butylalkohol weniger als sekundärer Butylalkohol.

Die Herzwirkungen der Alkohole entsprechen nahezu dem Hämolysevermögen für rote Blutkörperchen⁵⁾.

Hemmers Versuche am isolierten Säugetierherzen zeigten, daß die meßbare Pumpleistung im Mittel beim Methylalkohol um 19, Äthylalkohol 17, Propylalkohol 79, Butylalkohol 161, Amylalkohol 323 cm in 30 Sekunden

¹⁾ Arch. f. Anat. u. Physiol. 1893, S. 201, Suppl., Richardson: Med. times and Gaz. Bd. 2, S. 705. 1869.

²⁾ Richet, Charles: Dict. de Physiologie, Vol. I, Artikel: Alcools.

³⁾ Biochem. Zeitschr. Bd. 15, S. 258. 1909.

⁴⁾ Med. times and gaz. Bd. 2, S. 703. 1869.

⁵⁾ Vernon, H. M.: Journ. of gen. physiol. Bd. 43, S. 325. 1911.

herabgesetzt wird. Auffallend ist die rasch ansteigende Wirkung, welche für den Propylalkohol 4mal so hoch ist als für den Methylalkohol, dann beim Butylalkohol um etwas mehr als das Doppelte steigt, und für den Amylalkohol neuerdings doppelt so stark wird, was wohl mit dem höheren Molekulargewicht zusammenhängt.

Die Verzweigung der Kette bedingt bei den Alkoholen Unterschiede. Isopropylalkohol ist giftiger als der normale Propylalkohol, der normale Butylalkohol $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ aber ist giftiger als Isobutylalkohol $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 > \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{matrix}$). Die Alkohole mit verzweigten Ketten sind bei gleicher Kohlenstoffzahl weniger giftig als die mit unverzweigten Ketten.

Die hemmende Wirkung auf Bakterien nimmt bei aliphatischen Alkoholen mit steigendem Molekulargewicht zu²⁾.

Auch in bezug auf ihre Desinfektionsleistungen reihen sich die Alkohole nach ihrem Molekulargewicht an. Methylalkohol ist der schwächste, Amylalkohol der stärkste. Ausnahmen machen die tertiären Alkohole, tertiärer Butylalkohol wirkt nicht so kräftig als die Propylalkohole, tertiärer Amylalkohol schwächer als die Butylalkohole³⁾. Die tertiären Alkohole sind weniger wirksam als ihre isomeren Normal- und Isoalkohole.

Das Richardsonsche Gesetz gilt ebenso für Kohlenwasserstoffe als auch für homologe Reihen von Alkoholen und Alkylderivaten.

Verschiedene Forscher haben angegeben, daß die Wirkungsgröße im Verhältnis $1:3:3^2:3^3 \dots 3^{n-1}$ zunimmt.

Die Zunahme der Wirkungsgröße jedes folgenden Gliedes der homologen Reihe um das Dreifache trifft nicht ausnahmslos zu.

Die Giftigkeit der normalen aliphatischen Alkohole von Methyl- bis Amylalkohol nimmt sowohl bezüglich der tödlichen Gabe für Katzen als auch bezüglich der Wirkung auf das isolierte Froschherz und Muskelpräparate entsprechend dem steigenden Molekulargewichte zu. Die sekundären Propyl-, Butyl- und Amylalkohole sind weniger giftig als die entsprechenden primären. Diese Feststellungen beziehen sich nur auf die akute Vergiftung, während die Erfahrungen mit Methylalkohol auf den großen Unterschied zwischen unmittelbarer und mittelbarer Wirkung hinweisen. Ein solcher Unterschied besteht im umgekehrten Sinne beim Benzylalkohol⁴⁾.

Nach Schapiro⁵⁾ wirken primäre Alkohole verschieden von den tertiären. Die primären wirken reizend, die tertiären lähmend auf das Gehirn. Die primären Alkohole wirken nach den Untersuchungen von J. v. Mering weniger narkotisch als die sekundären und diese wieder weniger als die tertiären. Mit der Zahl der Kohlenstoffatome in der verzweigten Kette nimmt die narkotische Wirkung zu. H. Fühner fand diese Gesetzmäßigkeit wieder bei seinen Untersuchungen über die Giftigkeit der Alkohole auf Seeigeleier⁵⁾. In der homologen Reihe der einwertigen gesättigten Alkohole nimmt die Wirksamkeit für die normalen Glieder (mit unverzweigter Kette) um ein konstantes zu.

Man kann diese Beobachtungen in der Weise formulieren (Traubesches Gesetz), daß mit Ausnahme des Amylalkohols jeder folgende Alkohol etwa dreimal so wirksam ist als der vorausgehende.

Die Glieder mit verzweigter Kette und die sekundären Alkohole sind, wie erwähnt, weniger wirksam als die erstgenannten. Dasselbe sieht man bei den alky-

1) Siehe auch Gibbs u. Reichert: Americ. Chemist. Bd. 13, S. 361.

2) Wirgin: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 40, S. 307. 1903; Bd. 44, S. 149. 1904.

3) Wirgin, Germund: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 46, S. 149.

4) Macht, David J.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 16, S. 1. 1920.

5) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 52, S. 71. 1905.

lierten Harnstoffderivaten. Die Harnstoffderivate mit primären Alkylen wirken nicht narkotisch, wohl aber solche mit tertiären. Die Wirkung steigt auch hier mit der Zahl der Kohlenstoffatome.

Bei den Pinakonen $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix} > C \cdot (OH) \cdot (OH) \cdot C < \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$, welche ebenfalls narkotische Wirkung haben, steigt mit der Zahl der Kohlenstoffatome im Molekül nach den Untersuchungen von Schneegans und Mering¹⁾ die narkotische Wirkung. Bei den mehrwertigen Alkoholen nimmt der Giftcharakter ab. So ist Propylalkohol noch ein starkes Gift, während Glycerin nur mehr eine geringe Giftigkeit hat. Solche Unterschiede wie zwischen Isopropylalkohol $CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CH_3$ und Propylalkohol $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$ in bezug auf die Verschiedenheit der Wirkung zweier isomerer Körper lassen sich nicht überall verfolgen.

Für die Wirkungsweise der Alkohole sind verschiedene Umstände entscheidend. Vor allem die Wertigkeit. Nur die einwertigen Alkohole sind stark hypnotisch wirkend. Je mehr der Reichtum an Sauerstoff anwächst (durch Eintritt von Hydroxylen), desto geringer ist der hypnotische Effekt. Dem Glycerin kommen überhaupt keine hypnotischen Eigenschaften mehr zu.

Die Verbindungen mit einem tertiären C-Atom sind stärker wirksam als solche mit sekundärem, und diese stärker wirksam als die mit primärem Kohlenstoff.

Bei der Untersuchung der primären, sekundären und tertiären Alkohole konnten Schneegans und Mering²⁾ folgende Verhältnisse feststellen:

Primäre Alkohole.

Methylalkohol (acetonfrei) 6–12 g ist beim Kaninchen wirkungslos. Äthylalkohol 7 g Trunkenheit, 12 g Schlaf. Propylalkohol $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$ 12 g Tod nach 5 Stunden, Schlaf nach 5 Minuten. Normaler Butylalkohol $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$ 3 g Trunkenheit, 7 g Schlaf und Tod. Isoamylalkohol $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} > CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$ 2 g Halbschlaf.

Sekundäre Alkohole.

$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} > CH \cdot OH$ Dimethylcarbinol (sek. Propylalkohol) 2 g Halbschlaf.
 $\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix} > CH \cdot OH$ Äthylmethylcarbinol (sek. Butylalkohol) 4 g Halbschlaf.
 $\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix} > CH \cdot OH$ Diäthylcarbinol (sek. Amylalkohol) 2 g Schlaf.

Tertiäre Alkohole.

$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} > C \cdot OH$ Trimethylcarbinol (tert. Butylalkohol) 4 g Schlaf.
 $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix} > C \cdot OH$ Dimethyläthylcarbinol (tert. Amylalkohol [Amylenhydrat])³⁾ 2 g Schlaf von 8–10 Stunden.
 $\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix} > C \cdot OH$ Triäthylcarbinol (tert. Heptylalkohol) 1 g 10–12 Stunden Schlaf, Atmung mühsam, kleinere Dosen wirken stark erregend.

Die primären Alkohole wirken weniger narkotisch als die sekundären, die sekundären Alkohole weniger als die tertiären. Doch ist diese Regel von Mering nicht allgemein gültig. Tertiärer Amylalkohol ist viel unschädlicher als pri-

¹⁾ Therap. Monatsh. 1861, S 332.

²⁾ Therap. Monatsh. 1892, S. 331.

³⁾ Lüssem: Diss. Bonn 1885.

märer Isoamylalkohol. — Die Alkohole wirken im allgemeinen um so stärker, je länger die unverzweigte Kette von Kohlenstoffatomen ist, die sie enthalten.

Bei den tertiären Alkoholen ist die Wirkung abhängig von der Art der Alkyldradikale, welche mit dem tertiären Kohlenstoffatom verbunden sind. Ist nur das Methylradikal vertreten wie beim Trimethylcarbinol, so ist die Wirkung eine relativ schwache, größer ist sie, wenn ein Äthyl eintritt, und nimmt zu mit der Anzahl der mit dem tertiären Kohlenstoffatom verbundenen Äthylgruppen.

Es ist interessant, daß der absolute Alkohol keine desinfizierenden Eigenschaften hat, hingegen aber seine wässrige Lösung. Am kräftigsten soll ein etwa 55proz. Äthylalkohol wirken. Man erklärt das Versagen der Wirkung des absoluten Alkohols auf das trockene Material in der Weise, daß sich die Bakterienmembran unter der Einwirkung des Alkohols kontrahiert und das Zellprotoplasma der Mikroorganismen von der kontrahierten Membran vor der Einwirkung des Alkohols geschützt wird. Es ist aber sehr fraglich, ob diese Erklärung richtig ist.

Die paralyisierende Wirkung der Äthoxygruppe übertrifft die der Methoxygruppe im substituierten Coffein¹⁾.

Führt man in das Coffein eine Hydroxylgruppe ein, so macht selbst das Fünffache von der Coffeindosis, als Hydroxycoffein verabreicht, keine augenfälligen Erscheinungen; es ist die dem Coffein eigentümliche Einwirkung durch die Einführung der Hydroxylgruppe anscheinend verlorengegangen. Durch die Einführung der Hydroxylgruppe ist nämlich das Coffeinmolekül, welches sich dem Organismus gegenüber recht resistent verhält, im Organismus zersetzlicher geworden, kann also leichter gespalten und oxydiert werden. Andererseits kann auch der Angriffspunkt durch die Einführung der Hydroxylgruppe verschoben sein. Diäthoxyhydroxycoffein ist bei Fröschen völlig unwirksam, was ebenfalls auf die Gegenwart der Hydroxylgruppe in dem Körper zu beziehen ist. Wenn man nun die Hydroxylgruppe im Hydroxycoffein veräthert, so macht man durch den Verschuß der Hydroxylgruppe den Körper anscheinend dem Organismus gegenüber resistenter. Sowohl 8-Äthoxycoffein als auch Methoxycoffein bewirken zunächst gar keine Symptome, sondern eine Betäubung des Zentralnervensystems, an die sich erst später eine der Coffeinstarre analoge Muskelerrstarrung anschließt. Das Herz bleibt das ultimum moriens. Durch die Einführung der Äthoxygruppe ist die Verwandtschaft der Substanz zum Zentralnervensystem wesentlich größer, zur Muskelsubstanz aber geringer geworden²⁾. Auch beim Säugetier zeigt sich die gleiche narkotische Wirkung. Blutdruckversuche mit Äthoxy-, Methoxy- und Coffein selbst zeigen, daß die Wirkung der beiden erstgenannten auf Blutdruck und Herzschlag qualitativ der des Coffeins durchaus gleich ist. Beim Menschen erregen die Alkyloxycoffeine in $\frac{1}{2}$ g-Dose Zunahme der artiiellen Spannung, subjektives Behaglichkeitsgefühl, große Neigung zum Nichtstun und zur Ruhe, oft sehr lange und sehr ausgesprochen subjektiv wahrnehmbare, verstärkte Herzarbeit, am nächsten Tage Wohlbefinden; größere Dosen machen Schwindel und heftigen Kopfschmerz, am nächsten Tage Abgeschlagenheit. Bei mittleren Dosen tritt in der Nacht festerer Schlaf, nach größeren unruhiger ein.

Auch die diuretische Wirkung geht nach den Untersuchungen von W. von Schroeder²⁾ den Xanthinderivaten verloren, wenn eine Hydroxylgruppe eingeführt wird, selbst wenn man diese dann noch veräthert. Äthoxycoffein zeigt erst diuretische Wirkung, führt aber auch in denselben Gaben Tod durch zentrale Lähmung herbei. Auch das fast ungiftige Coffeinmethylhydroxyd (Methyl

¹⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 160, S. 205, 207, 283. 1915.

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 24, S. 85.

und Hydroxyl am N) übt keine diuretische Wirkung mehr aus, ebenso fehlt sie dem Coffeidin, welches unter Wasseraufnahme und Kohlensäureabspaltung aus dem Coffein entsteht.

Noch stärker narkotisch als 8-Äthoxycoffein ist bei Fröschen 7.9-Dimethyl-2.6-diäthoxy-8-oxypurin. Bei höheren Tieren ist es wenig wirksam. 7.9-Dimethyl-2.6-dimethoxy-8-oxypurin macht keine hypnotischen Erscheinungen, hingegen wie Coffein starke Muskelstarre und Tetanus.

3. Bedeutung der Alkylgruppen.

Im allgemeinen haben die tertiären Alkohole die geringste narkotische Kraft, die isomeren sekundären sind stärker wirksam, die primären (normalen) am stärksten wirksam. Dies gilt aber nicht nur für die Alkohole, sondern auch für andere mit Alkylen substituierte Reihen, so auch für Benzolderivate mit fetten Seitenketten.

Ein gleiches gilt für die Alkylgruppe selbst wie für die Alkohole. Dementsprechend hat Äthylurethan eine größere Giftigkeit als Methylurethan. Nach Einführung einer Äthylgruppe in die NH_2 -Gruppe bleibt dieses Verhältnis bestehen, während wegen der Vergrößerung des Moleküls die letalen Dosen steigen.

Die Giftigkeit alkylsubstituierter Verbindungen steigt also mit dem Kohlenstoffgehalte der Alkylgruppe an. β -Äthylpiperidin ist weniger als halbmal so giftig als β -Propylpiperidin.

Die Äthylgruppe hat ganz bestimmte Beziehungen zum Nervensystem, wie die Wirkung der allermeisten, Äthylradikale enthaltenden Verbindungen zeigt. P. Ehrlich und Michaelis¹⁾ haben als weiteren Beweis hierfür gefunden, daß es äthylhaltige Farbstoffe gibt, welche Nervenfärbungen geben (so Farbstoffe mit Diäthylaminogruppen), während die entsprechenden Methylverbindungen sich in dieser Beziehung negativ verhalten. Die Tatsache, daß die Äthylgruppe gewisse Beziehungen zum Nervensystem hat, läßt es nach Ehrlich verständlich erscheinen, daß der Äthylalkohol zu allen Zeiten und bei allen Völkern als Genußmittel gedient hat.

Der Ersatz eines Hydroxylwasserstoffes durch einen Alkylrest macht den Gesamtkörper chemisch und pharmakologisch widerstandsfähiger gegen die Oxydation im Organismus. Die Alkylverbindungen (Ätherverbindungen) dieser Art zeigen oft hervorragende hypnotische Eigenschaften, welche sie dem eintretenden Alkylrest verdanken (z. B. Coffeinäthyläther). Eines der einfachsten Beispiele dieser Art ist der Äthyläther.

Die biologische Wirkung der Alkyl-Ester wird durch den elektronegativen Bestandteil häufig nicht beeinflusst²⁾.

Die Wirkung des Dimethylsulfates $\text{SO}_2 \begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$ ist sowohl lokal als auch allgemein, lokal wirkt es heftig ätzend; die Allgemeinerscheinungen beziehen sich auf allgemeine Krämpfe, Koma und Lähmung. Diäthylsulfat $\text{SO}_2 \begin{matrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ ätzt nicht, macht aber Konvulsionen und Lähmungen wie Dimethylsulfat. Von allen anderen Äthern und Estern der Fettreihe unterscheidet sich der Dimethylester dadurch, daß er außer Koma und Lähmung heftige Konvulsionen hervorruft³⁾.

Die Alkylester: Äthylformiat, Äthylacetat, Äthylpropionat, Äthylbutyrat, Äthylvalerianat, Isobutylacetat, Amylacetat, Isobutylbutyrat, Amylvalerianat,

¹⁾ Festschrift f. v. Leyden.


²⁾ Schmiedeberg, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20, S. 201.

³⁾ Weber, S.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 47, S. 113. 1901.

Önanthäther und Sebacinsäurediäthylester erhöhen in kleinen Mengen die Atmungsgröße schnell und energisch und lähmen in großer Gabe ohne Erzeugung von Krämpfen die Nervenzentren. Sie üben einen der Alkoholwirkung ziemlich entgegengesetzten Einfluß¹⁾.

Die hypnotische Wirkung kommt einzelnen Estern zu. So hat der Oxalsäureäthylester bei Säugetieren keine Oxalsäurewirkung beim Einatmen, sondern anästhesiert wie Äther und Chloroform. Die hypnotische Wirkung zeigt sich auch deutlich bei den Alkyläthern des Coffeins (s. o.). Im Gegensatz zu der Coffeinwirkung erscheint die Vergiftung mit Äthoxycoffein und Methoxycoffein zunächst als eine Beteiligung des Zentralnervensystems, an die sich erst später eine der Coffeinstarre analoge Muskelerstarrung anschließt. Durch Einfügung der C₂H₅O-Gruppe ist die Verwandtschaft des Coffeins zum Zentralnervensystem größer, zur Muskelsubstanz etwas geringer geworden. Daher wirkt Äthoxycoffein narkotisch, wie Filehne²⁾ und Dujardin-Beaumez³⁾ gefunden. Während Hydroxycoffein eine dem Coffein gegenüber abgeschwächte Wirkung zeigt, hat Äthoxycoffein gar keine Coffeinwirkung, sondern wirkt nur hypnotisch. Wenn man Coffein in Methoxycoffein verwandelt, so wird es fast ungiftig, die diuretische Wirkung des Coffeins wird eine sehr geringe und unsichere. Eine Abschwächung durch Methylierung beobachtete auch Giacomosa⁴⁾ bei aromatischen Oxysäuren. Ersetzt man den Hydroxylwasserstoff der Salicylsäure durch eine Methylgruppe, so erhält man eine nur schwach antiseptisch wirkende, bei Tieren selbst in großen Dosen ungiftig wirkende Substanz C₆H₄ $\left\langle \begin{array}{l} \text{OCH}_3 \text{ (1)} \\ \text{COOH (2)} \end{array} \right\rangle$ o-Methoxybenzoesäure. Beim Menschen hat sie nur eine schwache antithermische Wirkung. Ersetzt man in der p-Oxybenzoesäure den Wasserstoff des Hydroxyls durch Methyl, so bekommt man eine unwirksame und den Organismus unverändert passierende Substanz, die Anissäure C₆H₄ $\left\langle \begin{array}{l} \text{OCH}_3 \text{ (1)} \\ \text{COOH (4)} \end{array} \right\rangle$.

Die vom p-Aminophenol sich ableitenden Verbindungen sind behufs Abschwächung der unangenehmen Nebenerscheinungen und der Toxizität in der Hydroxylgruppe methyliert bzw. äthyliert. Diese Abschwächung tritt aber nur ein, sobald die Alkylgruppen sich in der p-Stellung zur Aminogruppe befinden, überdies ist dies nicht bei allen Verbindungen dieser Art der Fall.

Die Methylierung kann aber auch Körper sowohl bei Methyl-o-Verbindungen als Methyl-N-Verbindungen sehr giftig machen. Dimethylresorcin  z. B. ist so stark giftig, daß ein Tropfen desselben unter einer Glasglocke genügt, um in 3—5 Minuten fünf Frösche zu töten⁵⁾.

Phenetol, Guajacol und Veratrol machen vollständige anhaltende Lähmung. Mit dem Hinzutritt mehrerer Alkyle nimmt sie zu.

Bei Herzversuchen sieht man, daß die Einführung der Methylgruppe die Giftigkeit erheblich erhöht, denn Chinolin ist 5 mal ungiftiger als seine Methyl-derivate: Chinaldin, Lepidin und o-Toluchinolin. Ebenso erhöht auch die Methoxylgruppe die Giftigkeit, p-Methoxychinolin übertrifft das Chinolin, Thallin das Tetrahydrochinolin an Giftigkeit⁶⁾.

Beim Ersatz des Phenolhydroxylwasserstoffes des Morphins durch Alkylradikale wächst die Giftigkeit mit der Molekulargröße der substituierenden Alkylgruppe⁷⁾.

1) Vogel, G.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 67, S. 141.

2) Dubois' Arch. f. Physiol. 1886, S. 72.

3) Bull. gen. de therap. 1886, S. 241. — Ann. di chim. e farm. 4. Ser. Bd. 5, S. 261.

4) Ann. di chim. e farm. 1877.

5) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 8, S. 237. 1884.

6) Fredericq H. u. Emile F. Terroine: Arch. intern. de physiol. Bd. 16, S. 325. 1921.

7) Stockmann, Rolph u. Dott: Proc. Roy. Soc. Edinburgh Bd. 17, S. 321. 1890.

Der Eintritt von Alkylgruppen in bestimmte Säuren bedingt oft nur, daß die durch die Carboxylgruppe larvierte Eigenschaft dieser Körper wieder zutage tritt (Cocain, Arecolin, Tyrosinäthyläther).

Wenn eine wirksame Säure verestert wird, insbesondere mit Alkoholen der fetten Reihe, so wird ihre Wirkung ungemein gesteigert resp. ungemein stark zur Geltung gebracht, weil der eintretende Alkylrest für ihre Selektion in einem bestimmten Gewebe orientierend wirkt und der saure Charakter verdeckt erscheint. Die Giftigkeit des Rhodanwasserstoffes ist weitaus kleiner als die des Esters¹⁾. Salpetrige Säure in ihren Salzen wirkt weit schwächer gefäßerweiternd als Salpetersäuremethylester, Amylnitrit usf.

Es mag dies auch der Grund sein, weshalb eine an sich wirksame Grundsubstanz in der Wirkung noch verstärkt wird resp. stärker zur Wirkung gelangt, wenn eine $-\text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ -Gruppe (Carboxäthyl) eintritt.

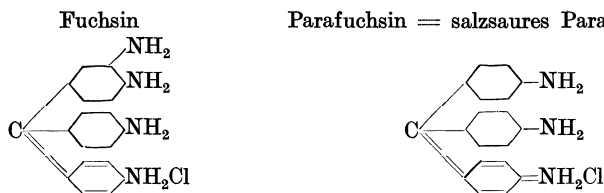
In der Gruppe der Sulfonale wirken die Methylverbindungen nicht hypnotisch. Die Wirkung steigt mit der Anzahl der Äthylgruppen, fällt in gemischten, Äthyl- und Methylgruppen enthaltenden Verbindungen mit der Anzahl der Methylgruppen²⁾.

Methylharnstoff ist nicht giftiger als Harnstoff selbst³⁾.

Bei den Ketonen haben die Methylgruppen keinen, die Äthylgruppen einen günstigen Einfluß auf die hypnotische Wirkung der Verbindung [Albanese und Barabini⁴⁾].

Werden in aromatischen Verbindungen Kernwasserstoffe durch Alkylgruppen ersetzt, so ändert sich die Wirkung des ursprünglichen Körpers bedeutend. Beim Benzol z. B. tritt eine sedative Wirkung auf das Nervensystem ein, wie sie der Alkoholgruppe eigen ist. Die Benzolverbindungen, welche Kernwasserstoffe durch Alkylgruppen substituiert haben, machen weniger Tremor, weniger Hyperästhesie und mehr Lethargie als die Halogenverbindungen. Sie haben eine geringere Wirkung auf Muskeln und Nerven, aber sie wirken kräftiger auf die Muskeln als auf die Nerven. Ihre Wirkung ist flüchtiger als die der Halogenverbindungen. Die Zirkulation wird weniger affiziert.

P. Ehrlich hat gezeigt, daß durch Einführung der Methylgruppe in den Benzolkern aromatischer Substanzen ihr therapeutischer Wert im allgemeinen herabgesetzt wird. Die Methylgruppen haben einen dystherapeutischen Effekt. So wirkt Fuchsin gegenüber Trypanosomen weniger gut als Parafuchsin;



der Heileffekt von Trypaflavin (3.6-Diamino-10-methyl-acridiniumchlorid) ist dreimal so hoch als der des Acridiniumgelb (3.6-Diamino-2.7-dimethyl-10-methyl-acridiniumchlorid), welches zwei Methylgruppen mehr enthält. Der therapeutische Wert der Rosanilinfarbstoffe z. B. nimmt mit abnehmender Zahl der Methylgruppen zu, so daß z. B. Krystallviolett als schlecht, Rosanilin als gut, Pararosanilin als besser zu werten ist. Bei den Rosanilinen nehmen mit Einführung von Alkylen die ätzenden Eigenschaften zu⁵⁾. Die homo-

¹⁾ Pauli, W.: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. I, IIa. Wien 1904.

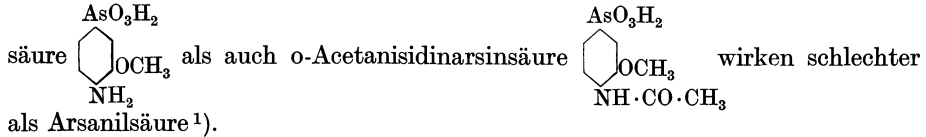
²⁾ Baumann, E. u. Kast: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 14, S. 52. 1890.

³⁾ Lusini u. Calilebe: Annali di farmacoter. 1897.

⁴⁾ Ann. di chim. et farm. Bd. 15. 1892 und Sicilia Med. fasc. 7, I. und II.

⁵⁾ Graehlin, Vogt: Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 10, 13, 15.

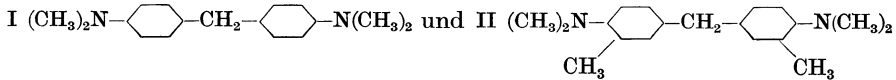
logen Arsanilsäuren sind schlechter als Arsanilsäure, so daß im allgemeinen die Methylgruppe dystherapeutisch wirkt. Die Einführung der Methoxylgruppe in das Arsanilsäuremolekül verschlechtert den Heileffekt. Sowohl o-Anisidinarsinsäure



Ferner sind nach Benda und Hahn die homologen Atoxyle (Arsanilsäure) schlechter als das Atoxyl selbst und die von Berthelm dargestellten methylierten Dioxydiaminoarsenobenzole weniger gut als das methylfreie Dioxydiaminoarsenobenzol (Salvarsan).

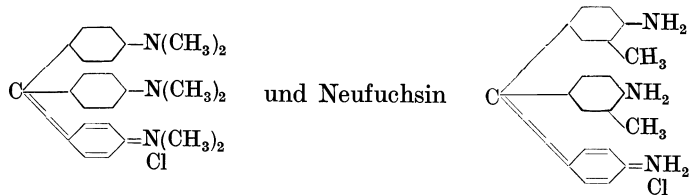
Die Methylgruppe wirkt auch in rein chemischer Hinsicht antireaktiv. So z. B. übt eine Methylgruppe in o-Stellung zu einem Aminostickstoff eine deutlich sterische Hinderung. Die antireaktive Wirkung der Methylgruppe zu primären, sekundären und tertiären Aminstickstoffen tritt in der o-Stellung am stärksten hervor, ist in der p-Stellung noch deutlich zu konstatieren, in m-Stellung ist sie gleich Null²⁾.

Die Diphenylmethanbasen



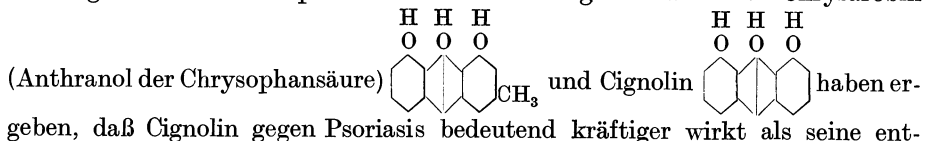
verhalten sich Jodmethyl gegenüber ganz verschieden. Während die Verbindung I Jodmethyl glatt addiert, erfolgt bei II keine oder nur sehr träge Addition.

Die salzsauren Salze von Krystallviolett³⁾



stellen typische Vertreter der beiden ähnlich konstruierten Farbstoffgruppen, nämlich der Pararosaniline und Rosaniline dar. Sie zeigen an und für sich bei Bakterienfärbungen keine besonderen Unterschiede, aber bei Hinzugabe von Lugolscher Jodlösung und nachheriger Entfärbung mit Aceton-Alkohol lassen sich Krystallviolett und Neufuchsin leicht unterscheiden. Bei der Färbung eines Lepraschnittes nach Gram sieht man die Körner des Lutz-Unnaschen Coccothrix wie eine Perlenschnur deutlich hervortreten, während das Neufuchsin unter meist gleichen Verhältnissen eine einfache Bacillenfärbung ergibt. Im Krystallviolett kann sich Jod an die tertiären Stickstoffatome leicht addieren, während im Neufuchsin die Kern-Methylgruppen sterisch hindernd einen vollen Addition überstehen.

Vergleichende therapeutische Untersuchungen zwischen Chrysarobin



¹⁾ Benda, L.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 47, S. 995. 1914. — Ehrlich, P. u. Benda (P. Ehrlich, Festschrift zum 60. Geburtstag). Jena: Gust. Fischer 1914.

²⁾ Bamberger, E.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 39, S. 4285. 1906.

³⁾ Unna, P.: Dermatol. Wochenschr. Bd. 64, S. 409. 1917.

sprechende Methylverbindung. Aus den Unnaschen Versuchen ergibt sich also, daß die paraständige Methylgruppe das Chrysarobin antireaktiv beeinflusst.

Durch Einführung von Methylgruppen in die Aminogruppe der p-Aminobenzoessäure nimmt die Giftigkeit erheblich zu. Ebenso bei den Toluidinen, da Dimethyl-p-toluidin noch differenter ist als p-Toluidin selbst¹⁾. Es ist in 1-g-Dosen pro die giftig und erzeugt Blutungen im Magendarmkanal.

Die Toluidine sind heftige Methämoglobinbildner, ebenso die durch Einführung von Methylradikalen in die Aminogruppe des Toluidins entstehenden Derivate. Dimethyl-o-toluidin führt zur Ausscheidung von Oxyhämoglobin neben Methämoglobinbildung. Diese Wirkung ist durch die o-Stellung der Methyl- zur Aminogruppe bedingt. Weder Dimethyl-p-toluidin, noch Dimethylanilin zeigen diese Wirkung²⁾.

Wenn man die Wasserstoffe des krampferregenden Ammoniaks durch Methylgruppen substituiert, so nimmt die krampferregende Wirkung ab, und der schließlich resultierende Körper Trimethylamin $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ ist wirkungslos. Beispiele: Monomethylamin $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_3$, Dimethylamin $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, Trimethylamin $\text{N}(\text{CH}_3)_3$. — Methylamin, Trimethylamin, Äthylamin $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{NH}_2$, Amylamin $\text{C}_5\text{H}_{11} \cdot \text{NH}_2$ reizen die Schleimhäute wie Ammoniak, besitzen aber sonst keine giftigen Eigenschaften. Ebenso wird Ammoniak durch Substitution mit Äthylgruppen ungiftig. Di- und Triäthylamin sind wirkungslos. Mit Zunahme der Methylierung nimmt die initiale Drucksteigerung (durch Gefäßkontraktion bedingt) zu. Die Ammonsalze zeigen diese nicht. Mit Zunahme der Methylierung ist die herzscheidende Wirkung schwächer. Die zentrale Erregung des Herzvagus wird mit Zunahme der Methylierung geringer³⁾. Primäre und sekundäre Amine verändern ihre physiologische Wirkung beim Ersatze ihrer freien Ammoniakwasserstoffe durch Alkyle nicht. Die tertiären Amine werden durch Anlagerung von Methylhalogen in die entsprechenden Ammoniumverbindungen umgewandelt (siehe Kapitel Alkaloide) und erhalten Curarewirkung.

Dimethylamin kann auch bei letalen Dosen echte Krämpfe auslösen. Die Curarewirkung des Methylamins wird durch Einführung des zweiten Methyls abgeschwächt⁴⁾, die Toxizität dagegen ist etwas vermehrt. Die Wirkungen auf das Zentralnervensystem sind bei Diäthylamin und Dimethylamin identisch. Mäuse zeigen aber nach Diäthylaminvergiftung schwere letal endende Krämpfe.

Trimethylamin ist ohne Wirkung auf den Blutdruck, Monomethylamin und Dimethylamin verursachen Blutdrucksenkung. Monomethylamin verändert die Atmung nicht, Dimethylamin nur schwach und vorübergehend während Trimethylamin eine starke und anhaltende Steigerung der Atemtätigkeit hervorruft, so daß eine Methylgruppe mehr oder weniger genügt, um verschiedene Wirkungen zu erhalten⁵⁾.

Das Chlorhydrat des Trimethylenimin $\text{CH}_2 \left\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array} \right\rangle \text{NH}$ macht in kleinen Dosen keine toxische Wirkung. Erst größere machen nervöse Symptome, Atemstörungen, aber keine Nierenveränderung.

Mit der Anfügung von Methylgruppen an die Stickstoffatome des Xanthinmoleküls wird nach Filehne die muskelerstarrende und rückenmarklähmende Wirkung des Xanthins mehr und mehr abgeschwächt. Hingegen nimmt

¹⁾ Hildebrandt, H.: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 7, S. 433. 1906.

²⁾ Hildebrandt, H.: Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 1327.

³⁾ Formanek, Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 7, S. 335.

⁴⁾ Brunton, L. u. J. Cash: Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B. Bd. 35, S. 324. 1883.

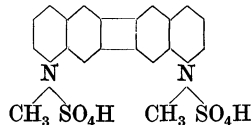
⁵⁾ Abelous, I. E. u. Bardier: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 66, S. 460.

die tonisierende Wirkung der Xanthinderivate mit der Anzahl der Methylgruppen zu¹⁾. Die Ersetzung der Imidwasserstoffe durch Alkylradikale mindert die Reizwirkung ab [Filehne²⁾].

Xanthin selbst hat keine kontrahierende Wirkung auf das Herz, im Gegenteil, es produziert einen atonischen Zustand desselben. Theobromin verursacht einen leichten Anstieg im Herztonus. Coffein erzeugt prononcierte idiomuskuläre Kontraktionen des embryonalen Herzens. Es bewirken also in der Xanthingruppe Xanthin (ohne Methylgruppe im Molekül) einen atonischen Zustand, mit zwei Methylgruppen im Molekül eine leichte Besserung der Systole, aber keinen prononcierten Tonus, mit drei Methylgruppen im Molekül prononcierte tonische Kontraktionen.

Wird bei den Anilinen ein Wasserstoff der Aminogruppe durch ein Alkylradikal der Fettreihe ersetzt, so hört die krampferregende Wirkung auf, wie beim Ammoniak, die betäubende Wirkung des Anilins bleibt jedoch erhalten. Zwischen Methylanilin und Äthylanilin bestehen keine Wirkungsdifferenzen³⁾. Methylanilin, Äthylanilin und Amylanilin aber wirken anders und schwächer als Anilin. Sie bedingen einen Verlust der Motilität und Stupor, später Stillstand der Respirationsbewegungen und der Reflexaktion bei Abschwächung der Irritabilität der Nerven und der Haltung der Muskeleerregbarkeit und der Herzaktion⁴⁾. Nicht immer zeigen Methyl- und Äthylgruppen Wirkungsdifferenzen. Weder Methylanilin noch Äthylanilin einerseits, noch Methylstrychnin und Äthylstrychnin andererseits zeigen solche Wirkungsdifferenzen. Verstärkt aber werden die Konvulsionen, wenn, wie im Toluidin, Alkylgruppen an Stelle eines H-Atoms im Benzolring substituiert werden⁵⁾. Hingegen verhält sich die Einführung von Äthyl- oder Methylgruppen an Stelle eines oder zweier Wasserstoffatome der Aminogruppe bei aromatischen Säureamiden durchaus verschieden. Die narkotische Wirkung des Benzamids oder Salicylamids tritt infolge solcher Substitutionen mehr und mehr zurück, während sich bei genügend großen Gaben ein der Wirkung des Ammoniaks und Strychnins vergleichbarer Symptomenkomplex einstellen kann⁶⁾.

Wie die Methylierung des Chinolins am Stickstoff mitunter wirken kann, zeigen die Untersuchungen von Georg Hoppe-Seyler am fälschlich sog. Chinotoxin⁷⁾, dem Dichinolin-dimethylsulfat. Diese wirkt curareartig und sehr giftig.



Die Verwandlung von Basen in Ammoniumbasen durch Methylierung am Stickstoff erzeugt, wie Brown und Fraser gezeigt haben, meist curareartige Wirkung. Chinolin- und Isochinolinmethyljodid wirken curareartig, töten aber durch Lähmung des Atmungszentrums (Ralph Stockmann). Dieses ist eine allgemeine Eigenschaft der quaternären Ammoniumbasen, aber die Chinolin-derivate wirken nach Jolyet und Cahours⁸⁾ nicht so (s. Kapitel Alkaloide:

¹⁾ Pickering: Journ. of physiol. Bd. 17, S. 395.

²⁾ Dubois' Arch. f. Physiol. 1886, S. 72.

³⁾ Jolyet u. Cahours: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 66, S. 1131.

⁴⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 66, S. 1131.

⁵⁾ Gibbs u. Hare: Dubois' Arch. f. Physiol. Suppl. 1890, S. 271.

⁶⁾ Nebelthau, Eberhard: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 36. S. 451.

⁷⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 24, S. 241.

⁸⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 66, S. 1131.

Die quaternären Ammoniumbasen). Methyl-, Äthyl- und Amylchinolin haben keine curareartige Wirkung. Nur ein Chinolinderivat zeigte nach den Untersuchungen von Bochefontaine¹⁾ diese lähmende Wirkung, nämlich das Ox-äthylchinoleinammoniumchlorid. Auch Chinolin selbst zeigt keine curareartige Wirkung, sondern lähmt das Zentralnervensystem. Aber im Dichinolindimethylsulfat muß die curareähnliche Wirkung auf die Methylgruppen am Stickstoff bezogen werden.

Im allgemeinen gilt die Regel, daß die antiseptische Wirkung aller Verbindungen mit einem Benzolkern (z. B. der Phenole) durch Ersatz von Kernwasserstoff durch beliebige Radikale (wenn nur die Substanz dadurch nicht den Charakter einer Säure erhält) ohne Unterschied verstärkt wird, ebenso bei Eintritt von Halogen (z. B. Chlor-, Brom-, oder Jodphenol) wie bei Kresolen durch Eintritt von Alkylgruppen als auch durch den Eintritt von Nitrogruppen. Es steigt auch die reizende und herzlähmende Wirkung dieser Verbindungen.

Eine bedeutende Abschwächung der Giftwirkung findet bei der Einführung einer zweiten Methylgruppe in das Arsenmolekül statt (A. v. Baeyer). $\frac{\text{As}(\text{CH}_3)\text{Cl}_2}{\text{stark giftig}}$, $\frac{\text{As}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}}{\text{schwach giftig}}$ (Arsendimethylechlorid). Bei Zinksalzen wird dagegen nach der Verbindung von Äthylradikalen mit dem Metall eine Steigerung der Giftwirkung beobachtet (Bodländer), ebenso bei Bleisalzen.

Die Methylgruppe kann auch einen an und für sich unwirksamen Körper zu einem wirkenden gestalten, indem anscheinend durch ihren Eintritt ein neuer Angriffspunkt für den Organismus gesetzt wird. So wird Phenylmethylpyrazolon erst durch Eintritt der Methylgruppe am Stickstoff zum Phenylmethylpyrazolon (Antipyrin), welches wirksam ist, aber das nicht methylierte Phenylmethylpyrazolon zeigt keine antipyretische Eigenschaft.

Interessant ist auch folgender Unterschied zwischen einer Methyl- und Äthylgruppe: p-Phenetolcarbamid (Dulcin genannt) $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ ist stark süß. Wird die Äthylgruppe in diesem Körper durch die Methylgruppe substituiert, p-Anisolcarbamid $\text{CO} \left\langle \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_3 \end{array} \right.$ so wird der süße Geschmack abgeschwächt²⁾.

Die Methylierung am Stickstoff entgiftet giftige Substanzen resp. schwächt ihre Wirkung ab. Wird Tetrahydrochinolin am Stickstoff methyliert, so sinkt die antiseptische Wirkung³⁾ im N-Methyltetrahydrochinolin.

Am Stickstoff methyliertes Phenylurethan (N-Methylphenylurethan) ist weniger schädlich als die nicht methylierte Verbindung, das Euphorin $\text{CO} \left\langle \begin{array}{l} \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \right.$ 4).

4. Bedeutung des Eintritts von Halogen in die organischen Verbindungen.

Der Eintritt von Chlor in aliphatische organische Verbindungen bedingt vor allem, daß der depressive Effekt auf Herz und Gefäße erhöht wird. Viel wichtiger ist aber die Eigenschaft, daß die Einführung von Chlor in die Körper der Fettreihe im allgemeinen die narkotische Wirkung der Verbindungen steigert. Die toxische Wirkung der gechlorten Verbindungen steht im direkten Verhältnisse zur narkotischen Wirkung. Je mehr Chlor substituiert ist, desto höher ist die Giftigkeit, wenn die Verbindung nicht wesentlich in bezug auf

¹⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 95, S. 1293. — S. auch Wurtz: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 95, S. 263.

²⁾ Therap. Monatsh. 1893, S. 27. — Zentralbl. f. inn. Med. 1894, S. 353.

³⁾ Loew, O.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 40.

⁴⁾ Giacosa: Ann. di chim. 1891.

Stabilität und physikalische Verhältnisse verändert worden ist. So ist Methylendichlorid (Dichlormethan) CH_2Cl_2 weniger giftig als Chloroform CHCl_3 , erregt weniger Erbrechen und ist auch ein leichteres Inhalations-Anaestheticum. Tetrachlormethan CCl_4 hingegen ist weitaus gefährlicher als Chloroform. Tetrachloräthan ist sehr giftig¹⁾. Die Chlorerivate des Methans und Äthans wirken hämolytisch. Die hämolytische Wirksamkeit der Verbindungen innerhalb der betreffenden homologen Reihe ist proportional dem steigenden Molekulargewicht bzw. dem Eintritt von Chloratomen ins Molekül²⁾. Penta- und Hexachloräthan und die Chlorerivate des Äthylens zeigen keine hämolysierende Wirkung, was Plötz³⁾ durch die geringe Wasserlöslichkeit dieser Verbindungen erklärt. Die Chlorerivate des Methans, Äthans und Äthylens machen am isolierten Froschherzen mit Ausnahme des Hexachloräthans und Tetrachloräthylens Ventrikelstillstand⁴⁾. Bei den chlosubstituierten Fettsäuren, insbesondere bei den Essigsäuren, nimmt die Wirkung mit steigendem Halogengehalte ab, so daß die Trichloressigsäure fast ungiftig, dagegen die Monochloressigsäure stark giftig ist. Die Qualität dagegen ist ziemlich dieselbe, Schlafsucht und Dyspnöe, endlich tiefe Narkose und Tod unter Krämpfen. Auch Trichlorbuttersäure wirkt schlafmachend und ist nur quantitativ von der Trichloressigsäure verschieden [Frese⁵⁾]. Die narkotische Wirkung der Natriumsalze der Essig-, Propion-, Butter- und Valeriansäure nimmt mit steigendem Kohlenstoffgehalt zu, während die Wirkung der gechlorten Fettsäuren mit steigendem Kohlenstoffgehalt abnimmt. Bei den gechlorten Säuren zeigt sich zuerst die motorische Lähmung stark ausgebildet, die sensorielle folgt später; bei den nicht gechlorten ist der Erfolg zeitlich umgekehrt und die motorische Lähmung nur schwach entwickelt. Es ist eine allgemeine Eigenschaft der Chlorerivate, den Blutdruck zu erniedrigen. Auch Trichloraminobuttersäure zeigt diese Eigenschaft. Methylen-acetochlorhydrin $\text{CH}_2\text{Cl}(\text{OC}_2\text{H}_5\text{O})$ macht Atemnot und raschen Tod⁶⁾. Der symmetrische Dichlordimethyläther besitzt außer seiner irritativ erstickenden eine spezifische Wirkung auf das nervöse Regulationszentrum des Gleichgewichtssinnes, aber nur bei Hunden. Außerdem besteht vertikaler Nystagmus⁷⁾.

ω -Bromacetophenon erzeugt schon in sehr geringen Mengen schmerzhaftes Blasen auf der Haut und greift die Augen sehr an⁸⁾.

Trichlor-*i*-propylalkohol hat eine größer desinfizierende und stärkere giftige Wirkung als *i*-Propylalkohol⁹⁾.

Daß die Einführung von Chlor die Giftigkeit der Verbindungen bedingt, zeigt die Untersuchung von Viet. Meyer¹⁰⁾ am Thioglykol. Thiodiglykchlorid $\text{S}(\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl})_2$ ist giftig und ruft auch beim Menschen Hautausschläge hervor. Diäthylsulfid $\text{C}_2\text{H}_5 > \text{S} < \text{C}_2\text{H}_5$ hingegen ist indifferent. Kaninchen sterben jedoch nach 2 g pro die häufig¹¹⁾. Einfach gechlortes Diäthylsulfid ist weniger

¹⁾ Grimm, V., A. Heffter u. G. Joachimoglu: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. Bd. 48, 2. Suppl., S. 161. 1914.

²⁾ Plötz, W.: Biochem. Zeitschr. Bd. 103, S. 243. 1920.

³⁾ Biochem. Zeitschr. Bd. 103, S. 243. 1920.

⁴⁾ Kießling, Werner: Biochem. Zeitschr. Bd. 114, S. 292. 1921.

⁵⁾ Diss. Rostock. 1889.

⁶⁾ Attilio Busacca: Ann. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 18, S. 106. 1920.

⁷⁾ Mayer, André, L. Plantefol u. Tournay, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 171, S. 60. 1920.

⁸⁾ Cox, H. E.: Analyst. Bd. 45, S. 412. 1920.

⁹⁾ Howard, J. W. u. F. D. Stimpert: Journ. of the Americ. pharm. assoc. Bd. 14, S. 487. 1925.

¹⁰⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 20, S. 1275. 1887.

¹¹⁾ Privatmitteilung von C. Neuberg.

giftig als das zweifach gechlorte Schwefeläthyl. Die physiologische Wirkung dieser beiden gechlorten Verbindungen hängt demnach direkt und allein vom Chlorgehalt ab. Dichloräthylsulfid besitzt außer den lokalen toxischen Wirkungen auch allgemeine toxische Eigenschaften, indem es Gliedersteife und Betäubung, in größeren Mengen epileptiforme Krämpfe macht. Es ist ein Lymphagogum¹⁾. Dichlordimethyläther macht bei Hunden Lungenödem, Gleichgewichtsstörung und Nystagmus verticalis. Katzen und Kaninchen zeigen nur Lungenödem²⁾. Dijodäthylsulfid (?) wirkt dem Dichloräthylsulfid analog stark auf Haut und Augen³⁾. Auch bei Dimethylarsin zeigt sich die Abhängigkeit der giftigen Wirkung von der Anzahl der Chloratome bei den gechlorten Produkten. Monochlordimethylarsin ist ein schwaches Gift, während Dichlormethylarsin ein starkes Gift ist.

Monochloracetiminoäthyläther bewirkt heftige Entzündung der Schleimhäute⁴⁾.

Brommethylamin und Chloräthylamin wirken giftig wie Vinylamin, sie erzeugen Krampferscheinungen und Nierenläsionen⁵⁾.

Die Eigenschaft, Eiweiß zu fällen, geht bei Arsenverbindungen der hautreizenden Eigenschaft parallel, während Dichloräthylsulfid, das in bezug auf die hautreizende Eigenschaft als das wirksamste anzusprechen ist, Eiweiß kaum fällt, was auf eine Verschiedenheit im Mechanismus der Wirkung des Dichloräthylsulfids einerseits und den Arsenverbindungen andererseits hinweist. In bezug auf die Hautpigmentierung, die nach der Heilung zu beobachten ist, sind Verschiedenheiten der Färbung festgestellt worden. Dichlordinitrosoacetone ruft keine Pigmentierung hervor. Beim Dichloräthylsulfid ist ein bräunliches Pigment, bei den Arsenverbindungen ein tiefbraunes Pigment, bei den organischen Selenverbindungen ein metallischgraues Pigment zu beobachten⁶⁾.

Dichloräthylsulfid ist ein starkes Hautreizmittel. Dichloräthylsulfoxyd $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{SO}$ macht leichtes Erythem, ebenso die entsprechende Jodverbindung $(\text{JCH}_2\text{CH}_2)_2\text{SO}$. Dichloräthylsulfon $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{SO}_2$ hat dieselbe Hautwirkung wie das Sulfid, aber es steht scheinbar diesem in der Wirksamkeit nach. Diacetyläthylsulfid $(\text{CH}_3\text{COO}\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{S}$ macht eine leichte Hautreaktion, ist aber bedeutend weniger wirksam als Senfgas. Die Stoffe haben weder antiseptische, noch bactericide Eigenschaften. Am giftigsten für Tiere ist Dijodäthylsulfon, danach Dichloräthylsulfon⁷⁾.

Die Giftwirkung des Thiodiglykolchlorids steht im engsten Zusammenhang mit der Anwesenheit der Chloratome. ω -Chlor-diäthylsulfid $\text{C}_2\text{H}_5\cdot\text{S}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}$ ist sehr viel weniger giftig, und das kein Halogen enthaltende Thiodiglykol $\text{S}(\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OH})_2$ ist durchaus harmlos⁸⁾.

O. Liebreich⁹⁾ stellte die Behauptung auf, daß eine große Reihe von Körpern existieren müsse, welche die Gruppe- CCl_3 , die Chloroformkomponente,

¹⁾ Mayer, A., H. Magne u. L. Plantefol: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 170, S. 1625. 1920.

²⁾ Mayer, André, L. Plantefol u. A. Tournay: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 171, S. 60. 1920.

³⁾ Fromm, E. u. B. Ungar: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 56, S. 2288. 1923.

⁴⁾ Journ. f. prakt. Chem. (2). Bd. 76, S. 93.

⁵⁾ Luzzatto, Riccardo: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 17, S. 455—480. 1914.

⁶⁾ Hanzlik, Paul u. Jesse Tarr: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 14, S. 221. 1919.

⁷⁾ Helfrich Oregon B. u. E. Emmer Reid: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 42, S. 1208. 1920.

⁸⁾ Steinkopf, W., J. Herold u. J. Stöhr: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 53, S. 1007. 1920.

⁹⁾ Berlin. klin. Wochenschr. 1869, S. 325. Derselbe: Chloralhydrat, ein neues Hypnoticum und Anästheticum. [Berlin.

enthalten und im Organismus Chloroform abspalten. Tatsächlich wird aber aus Chloral $\text{CCl}_3 \cdot \text{CHO}$, welches eminent hypnotische Wirkung zeigt, aber keineswegs im Organismus in Chloroform übergeht, durch Reduktion Trichloräthylalkohol $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$. Diese Liebreichsche Theorie stimmt auch für andere Körper nicht. Methylchloroform $\text{CH}_3 \cdot \text{CCl}_3$ spaltet in alkalischer Lösung kein Chloroform ab und die Spaltungsprodukte haben auch keine anästhesierende Wirkung, aber dieser Körper wirkt als solcher eminent anästhesierend. Auch das Verhalten des Monochloräthylenchlorid $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CHCl}_2$ spricht gegen die Liebreichsche Theorie. Es wirkt als solches sowie durch sein Spaltungsprodukt, das Dichloräthylen.

Glycerin selbst ist keineswegs als giftiger Körper zu bezeichnen, aber wenn man die Hydroxyle der Glycerins durch Acetylgruppen verschließt, so bekommt man eine toxische Substanz, das Triacetin. Noch viel giftigere Substanzen erhält man, wenn man die Hydroxyle durch Chlor ersetzt. Diese Chlorhydrine zeigen narkotische Wirkungen, lähmende, sowie die den Chlorverbindungen der aliphatischen Reihe eigene Einwirkung auf die Gefäße, nämlich eine starke Dilatation derselben. Bei den Chlorhydrinen erweist sich Monochlorhydrin $\text{CH}_2(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$ als am schwächsten wirkend, Dichlorhydrin $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$ als stärker und Trichlorhydrin $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CHCl} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$ als am stärksten wirksam und am giftigsten¹⁾.

Am größten ist bei den flüchtigen Chlorverbindungen die Giftigkeit der perchlorierten Stoffe. Hexachlorkohlensäuremethylester ist giftiger als Perchlora-meisensäuremethylester. Wenn man vom chlorfreien Kohlensäureester oder vom Chlorkohlensäureester ausgeht, so steigt die Giftigkeit mit dem Eintritt von Chlor in die Moleküle erst rasch, dann langsamer an. Bei gleicher Zahl von Chloratomen im Molekül sind die Derivate der Chlorkohlensäure giftiger als die der Kohlensäure²⁾.

Chlormethylchlorkohlensäureester sind giftiger als die Methylchlorkohlensäureester, letztere übertreffen aber die Kohlensäuremethylester an Giftigkeit, so daß die Zahl der Chloratome für den Grad der Giftigkeit ausschlaggebend ist.

Coffein wirkt auf den Herzmuskel und regt denselben zu tonischen Kontraktionen an. Chlorcoffein hingegen produziert weit weniger tonische Kontraktionen des Herzens als Coffein selbst. Hier besteht also ein physiologischer Antagonismus. Der eine Teil des Moleküls, die Methylgruppen, löst tonische Kontraktionen aus, während der andere Teil, das Chloratom, eine depressive Herzwirkung entfaltet. Die physiologischen Effekte des Coffeins, die stimulierende Aktion auf das Gehirn und die Steigerung der Diurese werden durch die Einführung von Chlor nicht tangiert³⁾.

Tetrachlordinitroäthan wirkt auf Mäuse sechsmal giftiger als Chlorpikrin ein. Seine tränenerregende Wirkung auf Menschen ist achtmal größer als die des Chlorpikrins⁴⁾.

Eine Reihe von Körpern, darunter Arsenrichlorid, Bromtrifluorid, Chlorisonitrosoaceton, Dinitrochlorbenzol, Äthylchlorarsin, Dichloräthylsulfid, Jodtrifluorid, Methylchlorarsin, Methylchlorarsin, Phenylchlorarsin, organische Selenbromverbindungen haben die Eigenschaft, schwere Veränderungen der Haut hervorzurufen: Hyperämie, Schwellung und Ödem, Geschwüre,

¹⁾ Marshall und Heath: Journ. of gen. physiol. Bd. 22, S. 38.

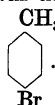
²⁾ Mayer, André, H. Magne u. Plantefol: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 172, S. 136. 1921.

³⁾ Pickering: Journ. of gen. physiol. Bd. 17, S. 395. 1895.

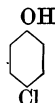
⁴⁾ Argo, W. L., E. M. James u. J. L. Donnelly: Journ. of physical. chem. Bd. 23, S. 578. 1919.

Nekrosen und Blasenbildung. Folgende Körper sind weniger wirksam, sie rufen nur Hyperämie, leichte Schwellung, leichtes Ödem und Zucken hervor, und zwar Butyldichlorarsin, o-Chlorchloracetanilid, Chloracetophenon, Chloräthylmethylsulfid, Dimethylarsincyanid, Diphenylchlorarsin, Diphenylecyanarsin, Dichlordimethyldithioloalat, Jodacetophenon, Isothiocyanmethylester, Isothiocyandimethylester, Monochloräthylacetat, Monobromäthylacetat, verschiedene organische Selenverbindungen usw. Lokal reizende Eigenschaften auf der menschlichen Haut oder auf der Haut des Hundes fehlen bei: Bromacetamid, Benzylsulfo cyanat, Fluorsulfosäureäthylester, Senfgasquecksilberchlorid, Iuglon, Tetramethylblei, Dimethylquecksilber, p-Bromchloracetophenon, Tetrachlordinitroäthan, Trichloräthylenquecksilber. Im allgemeinen sind Arsenverbindungen stärker wirksam als Dichloräthylsulfid. Die Geschwüre, die sie hervorrufen, sind schmerzhafter, scharf begrenzt, trocken und ihre Basis ist gerötet. Die Heilung erfolgt schnell. Die Unterschiede zwischen verschiedenen Arsenverbindungen sind nur quantitativer Art. Dichloräthylsulfid wirkt langsamer als die Arsenverbindungen. Die akuten Symptome sind weniger ausgesprochen, die Geschwüre haben unregelmäßigen Rand, sind unrein und eitern. Im allgemeinen sind sie schmerzhaft und sekundäre Infektion tritt häufig ein.

Die Einführung von Halogen in den Benzolkern modifiziert die Wirkung des Benzols nur zum Teil. Monochlorbenzol affiziert das Rückenmark mehr als Benzol, indem es Krämpfe und rapide Herabsetzung der Reflexe erzeugt, es schwächt auch die Zirkulation, scheint aber die motorischen Nerven und Muskeln nicht in Mitleidenschaft zu ziehen. Die hypnotische Wirkung fehlt anscheinend allen aromatischen Chlorverbindungen. Selbst Trichlorbenzol ist ohne hypnotische und anästhesierende Wirkung. Bei den aromatischen Bromverbindungen sehen wir ebenfalls analoge Verhältnisse wie bei den Chlorverbindungen, doch hat Brombenzol eine kräftigere paralyisierende Wirkung auf das

Gehirn als Chlorbenzol. Auffallend groß ist die Giftigkeit des p-Bromtoluols .

Die aromatischen Chlor- und Bromderivate zeigen keine hypnotische Wirkung. Hingegen nimmt die antiseptische Kraft der Benzolderivate durch Einführung von

Halogen in den Benzolkern meist zu. So ist p-Chlorphenol  ein weit

intensiveres Antisepticum als Phenol.

Die Halogenderivate des Phenols sind weniger toxisch als dieses, die Chlorderivate unter ihnen am wenigsten wirksam. Chlor- und Bromphenol rufen noch starkes Zittern hervor, beim Jodphenol ist dasselbe am wenigsten ausgesprochen (Paul Binet).

Der Eintritt von Brom in Verbindungen der aliphatischen Reihe bewirkt wie der des Chlors das Auftreten der hypnotischen Wirkung. Es bestehen zwischen der Wirkung der gebromten aliphatischen Verbindungen und der gechlorten sehr weitgehende Analogien. Einzelne bilden Ausnahmen, so z. B. ist Bibrompropionsäuremethylester sehr giftig und macht heftige Entzündungen und Nekrosen¹⁾.

Jodmethyl CH_3J und Äthylendibromid $\text{C}_2\text{H}_4\text{Br}_2$ sind für Kaninchen intern sehr giftig²⁾.

¹⁾ Ber. d. Morph. Phys. Ges. München 1890, S. 109.

²⁾ Hailer, E. u. W. Rimpau: Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt Bd. 36, S. 409.

Die organischen Jodverbindungen unterscheiden sich von den übrigen Halogenverbindungen insbesondere durch die erhöhte antiseptische Kraft sowie durch die verringerten anästhesierenden Funktionen. Die Giftigkeit der Jodverbindungen übersteigt die der analogen Chlor- und Bromverbindungen wesentlich. — Die vorzüglichen Wirkungen der organischen wie der anorganischen Jodverbindungen als Alterantien, resorptionsbefördernde Mittel, sowie als Antiseptica haben sie zu den gebräuchtesten und wohl am meisten variierten Mitteln gemacht (s. Kapitel „Jodverbindungen“ im speziellen Teil).

Die jodierten Imidazole und auch Tribromimidazol rufen im Gegensatz zu den halogenfreien Basen, die noch in relativ großen Dosen gut vertragen werden, schon in kleinen Dosen sowohl nach intravenöser als auch nach subcutaner Injektion und per os starke Steigerung der Puls- und Atemfrequenz hervor. Diese Wirkung dauert nach mäßigen Dosen mehrere Stunden, während höhere Dosen rasch zum Tode führen, wahrscheinlich durch Lähmung des Respirationszentrums. Nur das N- α - β - μ -Tetrajodimidazol macht eine Ausnahme, weil es sehr schwer löslich und wahrscheinlich nur sehr langsam resorbiert wird. Beim Tetraiodhistidinanhydrid wurden keine Wirkungen beobachtet, es ist anscheinend sehr schwer resorbierbar¹⁾. Untersucht wurden β -Monojod- α -methylimidazol, α - β -Dijod- μ -methylimidazol sowie die zwei erwähnten Jodderivate. N- α - β - μ -Tetrajodimidazol wirkt antiseptisch wie Tetraiodpyrrrol. Die bromsubstituierten Imidazole scheinen giftiger zu sein als die jodsubstituierten. Von den jodsubstituierten wirkt am giftigsten β -Monojod- α -methylimidazol, dann folgt α - β -Dijod- μ -methylimidazol, während am relativ ungiftigsten α - β - μ -Trijodimidazol ist²⁾. Trijodimidazol wirkt in schon kleinen Dosen stark Atmung und Puls steigernd, ohne daß diese Wirkung auf Jodspaltung zurückzuführen ist.

Dijodtyramin wirkt viel stärker auf die Metamorphose der Kaulquappen als das jodfreie Tyramin³⁾.

Die aromatischen Jodverbindungen sind giftiger als die analogen nicht jodierten. Insbesondere nimmt die antiseptische Kraft der jodierten aromatischen Verbindungen durch den Eintritt des Jods beträchtlich zu. Es besteht aber ein Unterschied, ob Jod im Kern oder in der Seitenkette substituiert ist. Im allgemeinen machen die Substitutionen in der Seitenkette die Substanzen wirksamer und giftiger, während Substitutionen im Kern sich im Organismus so verhalten, daß aus denselben Jodalkalien im Organismus nur schwer gebildet werden können. Sie haben also nur Eigenwirkungen, zeigen aber nicht die Wirkungen des Jodions.

Über die physiologischen Wirkungen der Jodoniumverbindungen liegt eine Mitteilung von R. Gottlieb⁴⁾ vor, daß sie curareartige Wirkungen zeigen.

Jodonium-, Jodo- und Jodosverbindungen verhalten sich im Organismus folgendermaßen: Jodoniumbasen wirken curareartig⁵⁾. Jodosobenzol ist relativ giftig und wirkt als solches und nicht sein Umwandlungsprodukt, das Jodbenzol, auf das zentrale Nervensystem. Im Organismus wird es zu Jodbenzol reduziert. Zum Teil wird aber Jodion abgespalten⁶⁾.

Jodobenzol ist viel weniger giftig als Jodosobenzol. Es wird leicht im Or-

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 43, S. 2249. 1910.

²⁾ Gundermann, K.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 65, S. 259. 1911.

³⁾ Ikeda, Y.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 7, S. 121. 1915.

⁴⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 27, S. 1592. 1894.

⁵⁾ Meyer, V. u. R. Gottlieb: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 27, S. 1592. 1894.

⁶⁾ Luzzatto, R. u. G. Satta: Arch. di farmocol. sperim. e scienze aff. Bd. 8, S. 554.

ganismus zu Jodbenzol reduziert, welches als Acetyljodphenylmercaptur-
 $\text{CH}_2 \cdot \text{S} \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{J}$
 säure $\text{CH} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ ausgeschieden wird. Jodobenzol macht bei Fröschen keine
 COOH

curareähnlichen Symptome¹⁾. Jodosobenzoat $\text{C}_6\text{H}_4 \left\langle \begin{matrix} \text{J} = \text{O} \\ \text{COONa} \end{matrix} \right.$ kann Sauerstoff für die Peroxydasereaktion liefern wie Wasserstoffsuperoxyd, es wirkt depressiv auf das Respirationszentrum und macht Apnoe. Jodosobenzoessäure schmeckt wie Wasserstoffsuperoxyd²⁾. Von der Jodosobenzoessäure wissen wir, daß sie örtlich stark reizend wirkt und in Berührung mit im Blut kreisenden Jodalkalien freies Jod abspaltet [Heinz³⁾].

o-Jodobenzoessäure $\text{JO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH}$ ist noch kräftiger in der Erzeugung von Apnoe. Jodbenzoessäure $\text{J} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH}$ hingegen ist unwirksam.

5. Bedeutung der basischen stickstoffhaltigen Reste.

Der Eintritt von stickstoffhaltigen Resten in aliphatische oder aromatische Verbindungen sowie die Anwesenheit von Stickstoff in ringförmig gebundenen Basen kann von sehr verschiedener pharmokologischer Bedeutung sein. Die pharmakologische Wirkung hängt zum großen Teil von dem stickstofffreien Reste des Moleküls, von der Art der Bindung, der Wertigkeit des Stickstoffes sowie von der Reaktionsfähigkeit des stickstoffhaltigen Restes ab. Ammoniak, die einfachste stickstoffhaltige Base, wirkt krampferregend.

Äthylamin und Isoamylamin werden im Organismus des Hundes zerstört⁴⁾.

Isoamylamin ist schwach wirksam. Man erhält Tränenfluß und Speichelsekretion. Es hat auch eine geringe curareartige Wirkung. Die letale Dosis scheint die gleiche wie die des Methyl- und Äthylamins zu sein; es wirkt aber im Sinne der sympathomimetischen Gruppe. So nennen Barger und Dale die adrenalinähnlichen Wirkungen, welche sich auf das sympathische System beziehen. Die einfachsten primären Alkylamine, welche niedriger sind als Isoamylamin, zeigen nur eine sehr geringe Wirkung, und Isobutylamin zeigt erst in größeren Dosen diese Wirkung. Die Isoverbindungen sind relativ schwächer wirksam als die normalen Basen, wie man es bei den Amylaminen und Butylaminen sehen kann. Die Amine mit längerer Kette als Amylamin zeigen folgendes Verhalten: Normales Hexylamin ist das am stärksten wirkende der normalen Serie, normales Heptylamin ist bemerkbar weniger wirksam. Mit isomolekularer Isoamylaminlösung auf ihre blutdrucksteigernde Wirkung an der Rückenmarkskatze verglichen, hat n-Hexylamin eine über doppelt so starke Blutdrucksteigerung zur Folge, n-Heptylamin ist ebenfalls über zweimal so wirksam wie Isoamylamin, während bei n-Octylamin eine erhebliche Wirksamkeitsabnahme gegen Heptylamin zu konstatieren ist. Die höheren Glieder dieser Serie werden immer giftiger, und der Effekt auf das sympathische System läuft parallel mit einer depressiven Wirkung auf das Herz und mit der Produktion von Krämpfen spinalen Ursprungs. Die direkte depressive Wirkung auf den Herzmuskel ist schon bei Isoamylamin bemerkbar (Dale und Dixon). Octylamin wirkt weniger auf das sympathische System als Heptylamin. Die Wirkung auf den Blutdruck ist noch beim Tridekylamin gut bemerkbar und Pentadekylamin konnte wegen der Unlöslichkeit des Hydro-

¹⁾ Luzzatto, R. u. G. Satta: Arch. di farmocol. sperim. e scienze aff. Bd. 9, S. 241. 1910.

²⁾ Loevenhart, A. S. u. W. E. Grove: Journ. of biol. chem. Bd. 7, XVI. 1909—1910.

³⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., Bd. 155, Heft 1.

⁴⁾ Schmiedeberg O.: Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 8, S. 1. 1873. S. auch Guggenheim, M. u. W. Löffler: Biochem. Zeitschr. Bd. 72, S. 325. 1915.

chlorids im Wasser nicht mehr geprüft werden. Die Blutdruckwirkung wird schon beim Isoamylamin, noch stärker beim Octylamin teilweise verdeckt durch direkte Herzhemmung und durch eine am Rückenmark ausgelöste Krampfwirkung.

Cyclohexylamin (Hexahydroanilin) hat eine Wirkung auf den Blutdruck, die quantitativ sehr ähnlich ist der des normalen Hexylamins, obgleich sie viel langsamer eintritt und stärker prolongiert ist. Es ist aber möglich, daß diese Base nicht nach dem Typus der sympathomimetischen Gruppe wirkt.

Die Dissoziation der primären Alkylamine ist stärker als die des Ammoniaks, die sekundären Amine sind noch etwas stärker, die tertiären dagegen etwa ebenso stark oder schwächer dissoziiert wie die primären. Ein Teil der Giftwirkung der Aminbasen beruht auf den in ihren wässrigen Lösungen enthaltenen Hydroxylionen. Die hämolytische Wirkung geht dem Dissoziationsgrad parallel.

Die Giftigkeit des Methylamins steht hinter der des Ammoniaks weit zurück. Äthylamin wirkt wie Methylamin, nur etwas schwächer. Isopropylamin und n-Propylamin wirken nur unbeträchtlich. Bei Butylamin wird die Wirkung einigermaßen ausgesprochen. Von dieser Substanz wirkt die n-Form etwas stärker als die Isoform¹⁾.

Butylamin verursacht Blutdrucksenkung, Atmungserregung, Krämpfe, vermehrte Peristaltik und Temperatursenkung²⁾.

Tributylamin ist nach Hanzlic giftiger als Di- und Monobutylamin.

Die normalen Butylamine sind giftig, Monobutylamin am wenigsten, Dibutylamin stärker und am stärksten Tributylamin (dosis letalis 0.6 ccm pro kg Ratte Monobutylamin, 0.47 Dibutylamin, 0.45 Tributylamin). Sie machen erhöhte Reflexerregbarkeit, Krämpfe, Dyspnöe, intravenös raschen Fall des Blutdrucks. Die glatte Muskulatur wird von allen Butylaminen gereizt³⁾.

Dipropylamin erregt Kaninchen sehr. Diisobutylamin macht bei Katze Krämpfe. Diisoamylamin macht apomorphinartige Erregung⁴⁾.

Die aliphatischen sekundären Amine wirken bei Kaltblütern und Warmblütern verschieden. Sie lähmen Kaltblüter, während sie auf Warmblüter sehr wenig wirken. Je größer der aliphatische Rest im Molekül, um so geringer ist die Wirkung⁵⁾.

Die Giftigkeit steigt rasch an: Dipropylamin ist fast 10mal so giftig als Diäthylamin, Diisobutylamin ist noch giftig, noch giftiger Diisoamylamin⁶⁾.

Triäthylamin wirkt wie Trimethylamin, nur etwas schwächer, nur die Drüsensekretion fehlt.

Diäthylamin ist unwirksam, Methylisoamylamin wirkt aber viel schwächer als Isoamylamin. Die Wirksamkeit ist ungefähr auf die Hälfte herabgesetzt. Diisoamylamin $(C_5H_{11})_2 \cdot NH$ wirkt äußerst schwach.

Trimethylamin ist nach den Untersuchungen von Barger und Dale ohne Wirkung auf den Blutdruck. Tetraäthylammoniumjodid wirkt ebenfalls nicht auf den Blutdruck. Von aromatischen Aminbasen ohne Phenolhydroxyl wurden untersucht: Phenylamin (Anilin), $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ Benzylamin, α -Phenyläthylamin, β -Phenyläthylamin, Methyl- β -phenyläthylamin, Phenyläthanolamin, Methylphenyläthanolamin, Phenylpropylamin, β -Tetrahydro-naphthylamin. Die Wirkung des β -Phenyläthylamins ist viel stärker als die des stärksten aliphatischen Amins, des Hexylamins, es erhöht den Blutdruck, macht

¹⁾ Barger u. Dale: Americ. Journ. of physiol. Bd. 38, LXXVI. 1909.

²⁾ Hanzlic, P. J.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 17, S. 327. 1921.

³⁾ Hanzlic, P. J.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 20, Nr. 6. 1923.

⁴⁾ Hildebrandt, H.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie. Bd. 8, S. 499. 1901.

⁵⁾ Hildebrandt, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 54, S. 134. 1906.

⁶⁾ Hanzlic, P. J.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 17, S. 327. 1921.

die charakteristische Erweiterung der Pupille usw. Die Wirkungsstärke steht zwischen den fetten Aminen und dem p-Oxyphenyläthylamin. Die Verlängerung der Kohlenstoffseitenkette erweist sich bei den reinen aliphatischen Aminen bis zu einem bestimmten Punkt parallel laufend mit einer Erhöhung der Wirksamkeit. Bei fettaromatischen Basen gibt aber die Seitenkette mit zwei Kohlenstoffen schon das Optimum der Aktivität.

Das ungesättigte Vinylamin ist stark giftig. Iso-Allylamin $\text{CH}_3 - \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{NH}_2$ ist sehr giftig. Allylamin $\text{CH}_2 = \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ erregt und lähmt heftig das Atemzentrum, macht starke Diarrhöe, tiefe Blutdrucksenkung, Temperatursturz¹⁾.

Oxypropylendiisoamylamin macht bei Hunden große Beschleunigung des Herzschlages, Erhöhung des Blutdrucks, Verlangsamung und Vertiefung der Atmung und epileptische Krampfanfälle, während welcher das Herz tetanisch stillsteht. Alle diese Symptome werden durch die Lähmung des Herzvagus erklärt [Louise²⁾].

Salzsaures Äthylendiamin ist ziemlich ungiftig. Bei Kaninchen sieht man bei einer fast letalen Dosis (0.4 g pro kg intravenös) eine vorübergehende Erregung der Atmung und ein Sinken der Körpertemperatur. Es setzt die Aktivität und den Tonus der glatten Muskulatur herab, der Blutdruck wird herabgesetzt³⁾.

Äthylendiamin wird nur zum Teil im Organismus zersetzt. Die Froscherythrocyten zeigen Degenerationen wie bei Methylaminvergiftung. Es macht klonische Krämpfe, dann Lähmungserscheinungen. Die Temperatur sinkt.

Trimethylendiamin macht verlangsamte Tätigkeit des Herzens, starke Dyspnöe. Tod infolge schwerer Nierenveränderung.

Die Giftigkeit des Putrescin (Tetramethylendiamin) scheint größer als die des Äthylendiamins zu sein.

Cadaverin und Putrescin werden in kleinen Mengen vom Organismus zersetzt, von großen wird ein Teil unverändert ausgeschieden⁴⁾.

Die aliphatischen Diamine Tetramethylendiamin (Putrescin) $\text{NH}_2 \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{NH}_2$ und Pentamethylendiamin (Cadaverin) $\text{NH}_2 \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{NH}_2$ sind ganz ungiftig. Aber das Formaldehydderivat des Cadaverins $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2$ ist giftig, und zwar wirkt es lähmend auf das Zentralnervensystem und Herz. Das heftig giftige Sepsin $\text{C}_5\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ist nach E. S. Faust⁵⁾ als Derivat des Pentamethylendiamins oder Tetramethylendiamins aufzufassen.

Tetramethylmethylendiamin $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{CH}_2$ und Methylmethyleneimin $\text{CH}_3\text{N}:\text{CH}_2$ haben dieselbe Curarewirkung auf Froschmuskeln wie Coniin⁶⁾.

Diaminoäthyläther ist für den Frosch giftig; Kaninchen hingegen vertragen relativ hohe Dosen. Diaminodiäthylsulfid verhält sich vollkommen analog dem Diaminoäthyläther⁷⁾. Diaminoaceton wirkt weder auf Zirkulationsverlauf noch den Darm.

Wird für einen Wasserstoff des Ammoniaks ein Säurerest eingeführt, so bekommt man ganz wirkungslose oder wenig wirksame Verbindungen.

¹⁾ Piazza, J. G.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 17, S. 318. 1915.

²⁾ Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 40, S. 155, 265, 385.

³⁾ Barbour, G. Henry und Axel M. Hjort: Journ. lab. clin. med. Bd. 5, S. 477. 1920.

⁴⁾ Udranski u. Baumann: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 15, S. 77. 1891.

⁵⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51, S. 262. 1904.

⁶⁾ Snow, O. W. u. J. F. S. Stone: Journ. of the chem. soc. (London). Bd. 123, S. 1509. 1923.

⁷⁾ Luzatto, Riccardo: Arch. di farmocol. sperim. e scienze aff. Bd. 17, S. 455—480. 1914.

Die Amide sind wie die Amine relativ wenig giftig. Neben zentral ausgelösten Erregungserscheinungen gehen Lähmungssymptome einher. Acetamid $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ z. B., wird im Organismus überhaupt nicht angegriffen und passiert unverändert in den Harn, macht daher auch keine physiologischen Wirkungen¹⁾. Auch für Bohnenpflanzen ist Acetamid ungiftig. Hingegen behauptet H. H. Meyer, daß Acetamid pikrotoxinartige Krämpfe erregt, hervorgerufen durch das bei der Verseifung abgespaltene Ammoniak. Wird im Ammoniak ein Wasserstoff in der Art durch eine aliphatische Säure ersetzt, daß man zu einer Aminofettsäure gelangt, so bekommt man pharmakologisch gänzlich unwirksame Körper, die im Organismus zu Harnstoff umgesetzt werden. So gehen alle α -Aminosäuren, wie Glykokoll $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, Alanin $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$, Leucin $\text{CH}_3 > \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$, welche körpereigentliche Eiweißspaltlinge sind, glatt in Harnstoff über, ohne irgendwelche pharmakologische Wirkung auszuüben. Sie gehören vielmehr zu einer Reihe von Verbindungen, die als Nährstoffe verbrannt werden. Aminokohlensäure (Carbaminsäure) $\text{CO} < \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ ist giftig²⁾, wohl wegen ihres sehr labilen Charakters. Sie erzeugt Krämpfe usw. ähnlich, wie Ammoniak. Verestert man die Carboxylgruppe und macht die Verbindung auf diese Weise resister, so erhält man eine hypnotisch wirksame Verbindung, Urethan $\text{O} = \text{C} < \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$, das wenig giftig und dessen Giftigkeit und Wirkung wesentlich von der Alkylkomponente abhängt.

Tettrarhodanato-diaminochromsaures Natrium (Reineckesaures Natrium) $[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2 \cdot (\text{SCN})_4]\text{Na}$ macht Krämpfe, Muskelstarre, diastolischen Herzstillstand. Das Vergiftungsbild hat Ähnlichkeit mit Rhodanatwirkung³⁾.

Bei der Untersuchung von Hexamminkobaltichlorid $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$, Hexamminkobaltinitrat $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6](\text{NO}_3)_3$, Aquopentamminkobaltichlorid $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}_3$, Hydroxopentamminkobaltichlorid $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5(\text{HO})]\text{Cl}_3$, Chloropentamminkobaltichlorid $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]\text{Cl}_2$, Diaquotetramminkobaltichlorid $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NH}_3)_4]\text{Cl}_3$, Hydroxoquotetramminkobaltibromid $[\text{Co}(\text{NH}_3)_4(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]\text{Br}_2$, Dinitrotetramminkobaltichlorid $[\text{Co}(\text{NO}_2)_2(\text{NH}_3)_4]\text{Cl}$, Trinitrotetramminkobaltichlorid $[\text{Co}(\text{NO}_2)_3(\text{NH}_3)_3]$ wirken alle qualitativ gleich. Sie erregen die motorischen Zentren und lähmen sie in größeren Dosen. Bei größeren Dosen tritt zuerst allgemeine Lähmung, dann die exzitomotorischen Symptome in Erscheinung.

Die stärkste Wirksamkeit haben die Hexaminverbindungen, geringere die Pentamine und noch geringere die Tetramine. Mit abnehmendem Gehalt an Ammoniakradikalen scheint die Wirkungskraft abzunehmen. Die Wirksamkeit der Basen ist als eine Funktion der Ammoniakradikale anzusehen. Hexamminnickelbromid $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6]\text{Br}_3$ wirkt wie die entsprechende Kobaltverbindung.

Hexahydroxododekamminchromchlorid $[\text{Cr}[(\text{OH})_2\text{Cr}(\text{NH}_3)_4]_3]\text{Cl}_6$ wirkt wie die Nickel- und Kobaltverbindung, aber wesentlich stärker als die Hexaminverbindung, was auf die größere Zahl der angegliederten Ammoniakmoleküle zurückzuführen ist. Oktammindioldikobaltichlorid $[\text{Co}_2(\text{NH}_3)_8(\text{OH})_2]\text{Cl}_4$ übertrifft die Hexaminverbindung an Wirksamkeit.

Sowohl die Dodekammin- als auch die Oktamminverbindung haben ein wesentlich stärkeres peripheres Lähmungsvermögen als die Hexaminverbindung,

¹⁾ Schultzen u. M. Nencki, Zeitschr. f. Biol. Bd. 8, S. 124. — Nencki: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 148, S. 366.

²⁾ Haas, G.: Biochem. Zeitschr. Bd. 76, S. 76. 1916.

³⁾ Külz, F. u. G. Leonhardi: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 103, S. 163. 1924.

woraus vielleicht geschlossen werden kann, daß mit steigender Zahl der angegliederten Ammoniakreste das periphere Angriffsvermögen wächst.

Natriumferritrioxalat $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{O}_4)_3]\text{Na}_3$, Kaliumferritrioxalat machen allgemeine Lähmung, in weit geringerem Grade Kaliumrhodiumtrioxalat. Sie zeigen eine auffallende Ähnlichkeit in ihrem physiologischen Verhalten mit den Metallammoniakten, aber die Wirkung beruht lediglich auf der Oxalsäurekomponente.

Chromo-malonato-natrium $[\text{Cr}(\text{C}_3\text{H}_2\text{O}_4)_3]\text{Na}_3$ hat trotz des komplexen Charakters keine Spur der Wirkung der Metallammoniakte. Die Wirkung der letzteren beruht also auf der Gegenwart der Ammoniakreste.

Die Verbindungen, die die stärkste Wirksamkeit zeigen sind diejenigen, die im Wasser am leichtesten dissoziieren.

r-Kobalttriäthylendiamintriiodid $[\text{Co}(\text{C}_2\text{H}_4(\text{NH}_2)_2)_3]\text{J}_3$, d-Chromtriäthylendiamintriiodid $[\text{Cr}(\text{C}_2\text{H}_4(\text{NH}_2)_2)_3]\text{J}_3$, r-Chromtriäthylendiaminiodid $[\text{Cr}(\text{C}_2\text{H}_4(\text{NH}_2)_2)_3]\text{J}_3$, l-Chromtriäthylendiaminiodid $[\text{Cr}(\text{C}_2\text{H}_4(\text{NH}_2)_2)_3]\text{J}_3$ zeigen, daß das durch die Äthylendiaminverbindung hervorgerufene Vergiftungsbild dem der Metallammoniakte gleicht. Ganz genau so wirkt Äthylendiamin, so daß das angegliederte Radikal seine dynamische Eigenschaft beibehält.

Wird das eine Diäthylendiaminradikal durch ein stickstofffreies Radikal ersetzt, so bleibt die Wirkung die gleiche, ist aber abgeschwächt, wie das Verhalten des l-Diäthylendiaminacetylacetonkobaltiodid $1\text{-}[\text{Co}(\text{C}_2\text{H}_4(\text{NH}_2)_2)_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH} : \text{CO} \cdot \text{CH}_3]\text{J}_2$ beweist, ebenso das d-Nitrobromodiäthylenkobaltipersulfat $[\text{Co}(\text{NO}_2) \cdot \text{Br} \cdot (\text{C}_2\text{H}_4(\text{NH}_2)_2)_2\text{S}_2\text{O}_8]$ und l-Dinitrodiäthylendiaminkobaltibromid $[\text{Co}(\text{NO}_2)_2(\text{C}_2\text{H}_4(\text{NH}_2)_2)]\text{Br}_2$. Auch hier nimmt also mit der Zahl der angegliederten Stickstoffatome die Wirksamkeit ab.

Verbindungen mit cyclischen Basen: Tridipyridylferrobromid $[\text{Fe}(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)_3]\text{Br}_2$, Triphenathrolinferrobromid $[\text{Fe}(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)_3]\text{Br}_2$ bewirken allgemeine Lähmung und sonstige Symptome wie Pyridin und Phenathrolin, so daß auch hier das angegliederte Radikal seine dynamischen Eigenschaften beibehalten hat.

Bocks Angabe, daß Hexamminkobaltchlorid typische Curarewirkung auslöst, ist unrichtig, es tritt nur eine sekundäre Endlähmung der motorischen Nerven ein, nachdem vorerst das gesamte Zentralnervensystem affiziert wurde¹⁾. Für die Kobalt-, Rhodium- und Chromammoniakverbindungen zeigte nämlich J. Bock²⁾, daß sie nur durch ihre chemische Konfiguration wirken, während das in die Verbindung eintretende Metall der Wirkung dieser Stoffe kein charakteristisches Gepräge verleiht, sondern in dieser Beziehung von ganz untergeordneter Bedeutung zu sein scheint.

Die Hexamminkobaltsalze mit dem dreiwertigen komplexen Kation $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]$ sind starke curareartige Gifte, die später Muskelzuckungen und Krämpfe erzeugen. Aquopentamminkobaltsalze mit dem Kation $(\text{H}_2\text{O})\text{Co}(\text{NH}_3)_5$ sind viel weniger giftig. Die Diaquotetramminverbindungen sind sehr schwache Gifte, die weder Curarewirkung noch Tetanus erzeugen. Die Chloropentamminverbindungen mit dem zweiwertigen Radikal $\text{Cl} \cdot \text{Co}(\text{NH}_3)_5$ haben die Toxizität der Aquopentamminverbindungen. Die Chloroaquotetramminverbindungen $\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{Co}(\text{NH}_3)_4$ sind fünfmal geringer wirksam und haben weder narkotische noch Curarewirkung. Die gleichen Verhältnisse zeigen sich bei den analogen Rhodium- und Chromverbindungen.

Sehr interessant nach dieser Richtung sind Hofmeisters Untersuchungen über Platinammine³⁾.

1. Koordinativ gesättigte nicht leitende Verbindungen.

¹⁾ Oswald, Ad.: Biochem. Zeitschr. Bd. 127, S. 156. 1922.

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmokol. Bd. 52, S. 1. 1905.

³⁾ Sämtliche Namen sind in der modernen Nomenklatur.

a) Platosamminnitrat $(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{Pt} \cdot (\text{NH}_3)_2$ macht Reflexsteigerung und Krämpfe, dabei schwache Curarewirkung bei Fröschen, bei Kaninchen ist es fast wirkungslos.

b) Platosemidiamminnitrat gleicher Formel, der vorigen stereoisomer, wirkt stärker lähmend auf Frösche. Auf Kaninchen wirkt es wie die stereoisomere.

c) Tetrachlordiamminplatin $[\text{Cl}_4 \cdot \text{Pt} \cdot (\text{NH}_3)_2]$ wirkt bei Fröschen wie die genannten Verbindungen. Bei Kaninchen treten rudimentäre Krampferscheinungen auf.

2. Einlagerung eines NH_3 . Chlorotriamminplatochlorid $[\text{Cl} \cdot \text{Pt} \cdot (\text{NH}_3)_3] \cdot \text{Cl}$ hat stärkere Curarewirkung und Pikrotoxinwirkung, auch bei Kaninchen.

3. Einlagerung von zwei NH_3 . Dichlorotetramminplatinichlorid $[\text{Cl}_2 \cdot \text{Pt} \cdot (\text{NH}_3)_4] \cdot \text{Cl}_2$ hat starke Curarewirkung, in kleinen Dosen Pikrotoxinwirkung. Dem Tetramminplatochlorid $[\text{Pt} \cdot (\text{NH}_3)_4] \cdot \text{Cl}_2$ fehlt die Curarewirkung. Der Grund ist unbekannt, vielleicht wird es leicht verändert.

4. Einlagerung von vier NH_3 . Hexamminplatinichlorid $[\text{Pt} \cdot (\text{NH}_3)_6] \cdot \text{Cl}_4(?)$ hat reine Curarewirkung.

Die zweiwertigen Komplexionen wirken analog wie Calcium, Strontium, Magnesium. Sie wirken wie Kaliumionen auf Muskel (einwertige Komplexationen können dies nicht). Die dreiwertigen Komplexionen wirken nach Art der dreiwertigen Kationen, z. B. der der seltenen Erden¹⁾.

Die pharmokologischen Eigenschaften der Kobaltamine ähneln denen der Platamine²⁾.

1. Die koordinativ gesättigte nicht leitende Verbindung Trinitrotriamminkobaltiat $[(\text{NO}_2)_3 \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_3]$ hat zentrallähmende Wirkung, die ebenso stark wie bei den Tetramminverbindungen ist.

2. Einlagerung eines NH_3 .

a) Dinitrotetramminkobaltinitrat = Flavokobaltinitrat $[(\text{NO}_2)_2 \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_4] \cdot \text{NO}_3$ hat keine Curarewirkung, hingegen macht es Erschlaffung, eine langdauernde Stellungsanomalie der Hinterbeine, Oxyhämoglobin wird in Methämoglobin umgewandelt.

b) Carbonatotetramminkobaltichlorid $[\text{CO}_3 \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_4] \text{Cl}$ und

c) Oxalatotetramminkobaltichlorid $[(\text{CO}_2)_2 \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_4] \cdot \text{Cl}$ wirken im ganzen wie a), nur sind sie für Warmblüter ungiftiger.

3. Einlagerung von zwei NH_3 bzw. von einem NH_3 und H_2O oder OH .

d) Chloropentamminkobaltinitrat = Purpurekobaltinitrat $[\text{Cl} \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_5] \cdot (\text{NO}_3)_2$ hat curareartige Wirkung bei Fröschen, nicht bei Meerschweinchen.

e) Nitropentamminkobaltichlorid = Xanthokobaltichlorid $[\text{NO}_2 \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_5] \cdot \text{Cl}_2$ wirkt curareartig bei Fröschen. Narkose bei Meerschweinchen, wie nach d)

f) Chloroaquotetramminkobaltichlorid $\left[\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \text{H}_2\text{O} \end{array} \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_4 \right] \text{Cl}_2$ hat gar keine curarinartige Wirkung.

g) Hydroxaquotetramminkobaltibromid $\left[\begin{array}{c} \text{H}_2\text{O} \\ \text{HO} \end{array} \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_4 \right] \cdot \text{Br}_2$ macht bei Fröschen allgemeine Lähmung und in großen Dosen Krämpfe.

4. Einlagerung von 3 NH_3 , von 2 NH_3 und 1 H_2O oder OH sowie von 1 NH_3 und 2 H_2O .

h) Hexamminkobaltichlorid = Luteokobaltichlorid $[\text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_6] \cdot \text{Cl}_3$ macht bei Fröschen Curarewirkung, später Krämpfe.

i) Aquopentamminkobaltisulfat $(\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_5)$. H_2SO_4 1 $\frac{1}{2}$ ist für Frösche viel ungiftiger als die Hexamminverbindung, ebenso für Säuger.

¹⁾ Hofmeister, F.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 16, S. 393. 1883.

²⁾ Bock, J.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 52, S. 1, 30. 1905. — Oswald, Ad.: Biochem. Zeitschr. Bd. 127, S. 156. 1922.

k) Hydroxopentamminkobaltchlorid $[\text{HO} \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_5] \cdot \text{Cl}_2$ bewirkt beim Frosch zentrale Lähmung und Zuckungen.

l) Diaquotetramminkobaltisulfat $[(\text{H}_2\text{O})_2 \cdot \text{Co} \cdot (\text{NH}_3)_4] \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ $1\frac{1}{2}$ ist sehr ungiftig, nur $\frac{1}{100}$ so giftig wie Hexamminkobaltisalz.

5. Oktammindiolkobaltchlorid $[(\text{NH}_3)_4\text{Co} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{OH} \end{smallmatrix} \text{Co}(\text{NH}_3)_4] \text{Cl}_4$ hat sehr starke Curarewirkung.

Rhodiumamine verhalten sich analog wie die Kobaltverbindungen; das Hexamminrhodiumnitrat wirkt curareartig, später treten Muskelzuckungen auf wie bei Kobaltverbindungen.

Nitropentamminrhodiumnitrat $[\text{NO}_2 \cdot \text{Rh} \cdot (\text{NH}_3)_5] \cdot (\text{NO}_3)_2$ und Aquopentamminrhodiumnitrat haben wie die Kobaltpentamminverbindungen schwächere Curarinwirkung. Bei Meerschweinchen macht die Nitroverbindung die gleichen Symptome wie die entsprechende Kobaltverbindung, während die Aquoverbindung keine Krämpfe bewirkt.

Chromamine, Hexamminchromnitrat $[\text{Cr} \cdot (\text{NH}_3)_6] \cdot (\text{NO}_3)_3$ wirkt genau wie die entsprechende Kobalt- und Rhodiumverbindung.

Hexahydroxododekamminchlorid $[\text{Cr} \cdot [(\text{OH})_2 \cdot \text{Cr} (\text{NH}_3)_4]_3] \cdot \text{Cl}_6$ wirkt stärker als die Hexamminverbindung.

Den Einfluß von Aufbau und Wertigkeit der komplexen Ionen auf ihre Giftigkeit (nach Bohr) ersieht man aus folgender Tabelle:

Im komplexen Kation sind enthalten:

	NH ₃	H ₂ O	Säure	Als Zentralation			
				Co	Rh	Cr	
	Gruppen						
Einwertig . .	4	0	2	0,67	—	—	} Dos. min. letalis pro kg Meerschweinchen
Zweiwertig .	5	0	1	0,083	0,056	—	
Zweiwertig .	5	0	1	0,050	—	—	
Dreiwertig .	6	0	0	0,01	0,008	0,01	
Dreiwertig .	5	1	0	0,083	0,071	—	
Dreiwertig .	4	2	0	1,25	—	—	

V. Nickelamine. Das Hexamminnickelbromid $[\text{Ni} \cdot (\text{NH}_3)_6] \cdot \text{Br}_3$ wirkt wie die entsprechende Kobaltverbindung.

Einige Chromdiäthylendiaminverbindungen vom Typus $[\text{Cr} \cdot \text{C}_2\text{H}_4 \cdot (\text{NH}_2)_3]$

J_3 und die entsprechende Kobaltverbindung wirken nach Oswald auf Frösche wie die Ammoniake.

Komplexe Metallverbindungen mit eingelagerten cyclischen Basen, wie Tridipyridylferrobromid $[\text{Fe} \cdot (\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)_3] \text{Br}_2$, wie Triphenathrolinferrobromid $[\text{Fe} \cdot (\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)_3] \cdot \text{Br}_2$ haben die typische Wirkung der Ammine. Bei Fröschen werden die motorischen Nervenenden gelähmt und bei Warmblütern erscheinen klonische Krämpfe.

Zum Zustandekommen der pharmakologischen Wirkung auf die Temperatur und den Blutdruck muß im Molekül eine freie oder eine alkylierte Aminogruppe vorhanden sein. Es kommt aber daneben auch auf den sonstigen chemischen Aufbau der Substanz an und die Anwesenheit einer Aminogruppe bietet an und für sich noch keine Gewähr für eine biologische Wirkung. Die Einführung einer Säurekomponente in das Molekül oder die Acylierung der Aminogruppe führt zu einer Abschwächung der Wirkung. In ähnlichem Sinne scheint die Harnstoffbindung oder die Carbäthoxylierung an der Aminogruppe zu wirken. Durch Eintritt einer NO_2 - oder einer NH_2 -Gruppe in das Molekül des Tyramins wird die blutdrucksteigernde Wirkung vermehrt, der Einfluß auf die Körpertemperatur geht aber verloren.

Von den aliphatischen Aminen wirken nur Äthyl- und Propylamin in hohen Dosen temperaturerhöhend, alle anderen untersuchten Amine zeigten keinen

Einfluß auf die Temperatur. Die Wirkung auf den Blutdruck ist bei diesen Stoffen deutlicher ausgesprochen. Mit zunehmendem Molekulargewicht (vom Propyl- zum Amylamin) nimmt auch die blutdrucksteigernde Wirkung zu. Amylamin wirkt z. B. auf den Blutdruck fast ebenso stark wie Tyramin¹⁾.

Formamid macht bei Fröschen pikrotoxinartige Krämpfe, bei Hunden peripher bedingte Blutdrucksenkung und Lähmung des Atemzentrums.

Acetamid wirkt bei Hunden diuretisch.

Propionamid ist beim Kaninchen wirkungslos, bei Hunden wird der Blutdruck gesteigert.

Valeramid macht Narkose, durch eine Äthylgruppe. Die Substitution eines Wasserstoffatoms der Amidgruppe verstärkt die narkotische Wirkung.

Valerdimethylamid macht tiefe Narkose.

Valerdiäthylamid macht schon in kleinen Dosen schwere klonisch-tonische Krämpfe mit tödlicher Respirationslähmung.

Valerdipropylamid tötet in kleinen Dosen Kaninchen unter Krämpfen.

Valerdiamylamid ist schwächer wirksam¹⁾.

Butyramid $C_3H_7 \cdot CO \cdot NH_2$ macht bei Fröschen reine Lähmung ohne Krämpfe. Bei Kaninchen wirkt der Blutdruck.

Milchsäureamid wirkt wie Propionamid.

Bei der Substitution von zwei Amidwasserstoffatomen durch Methyl-, Äthyl- oder Amylgruppen steigt die narkotische Wirkung für den Frosch, die Milchsäure-diäthylamid und -diamylamidverbindungen machen bei Kaninchen heftige tonisch-klonische Krämpfe²⁾.

Wenn man äquivalente Dosen von Acetamid, Propionamid, n-Butyramid und n-Valeramid subcutan fastenden Katzen gibt, so verringert sich die Menge des ausgeschiedenen Amids im Harne fortschreitend mit dem Steigen der Zahl der Kohlenstoffe. Die Geschwindigkeit der Hydrolyse der Amide im Körper steigt mit der Länge der Paraffinkette.

In vitro ist nicht das gleiche Verhalten zu sehen. Hydrolysiert man mit Säure, so ist Propionamid ein wenig stabiler als Acetamid, aber Butyramid und Valeramid sind viel beständiger als jedes von den beiden vorher erwähnten. Bei der alkalischen Hydrolyse ist die Regel gerade umgekehrt wie im Organismus, d. i. die Beständigkeit wächst mit dem Molekulargewicht³⁾.

Aminomalonsäure ist eine das Atem- und Gefäßzentrum tonisierende und nicht leicht verbrennbare Substanz⁴⁾. Der sehr reaktionsfähige Aminoacetaldehyd $NH_2 \cdot CH_2 \cdot CHO$ geht im Tierkörper zum Teil in Pyrazin über⁵⁾, Aminoacetal $NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH \begin{matrix} \diagup OC_2H_5 \\ \diagdown OC_2H_5 \end{matrix}$ hingegen geht nur zum Teil unverändert in den Harn. Die primäre Wirkung ist Lähmung der Atmung, wie beim Ammoniak, und eine curareähnliche, so daß bei Verabreichung von Aminoacetal bei Warmblütern, bei denen ja die Hautatmung keine Rolle spielt, der Tod verursacht wird; 0.5 g des Chlorhydrates sind intravenös für Kaninchen letal, während Acetal ein leichtes Hypnoticum ist. Kaltblüter leben weiter, bis Herzlähmung eintritt⁶⁾.

Weit giftiger als Ammoniak ist Diamid (Hydrazin), $\begin{matrix} NH_2 \\ | \\ NH_2 \end{matrix}$. Dieser so außerordentlich reaktionsfähige Körper legt selbst in stärkst saurer Lösung jede

¹⁾ Cloetta, M. u. F. Wünsche: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 96, S. 307. 1923.

²⁾ Harras, P.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie. Bd. 11, S. 431. 1903.

³⁾ Fiske, C. H.: Journ. of biol. chem. Bd. 55, S. 191. 1923.

⁴⁾ Hahn, M., Massen, M. Neneky u. Pawlow: Archiv des sciences biol. de St. Petersbourg. Bd. 1.

⁵⁾ Neuberg, C. u. T. Kikkoji: Biochem. Zeitschr. Bd. 20, S. 463. 1909.

⁶⁾ Mallèvre, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 49, S. 484.

Aldehydgruppe fest, während Ketone nur auf die freie Base reagieren. Hydrazin ist für niedere Tiere sehr giftig, bei höheren Tieren wirkt es ähnlich wie Ammoniak: Erregungssymptome, gelegentliche Krampferscheinungen. Methylhydrazin und Äthylhydrazin schädigen im Gegensatz zum Phenylhydrazin die Erythrocyten der Warmblüter nicht¹⁾. Das Diamidsulfat ist nach Untersuchungen von Borissow²⁾ für Hunde äußerst giftig. Wasserfreies Hydrazin macht Benommenheit und Schwindelanfälle, wenn man seine Dämpfe einatmet. Dibenzoyldiamid $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_5$ wirkt schwächer als Diamid³⁾.

s-Diisopropylhydrazin wirkt als Blutgift ähnlich wie Phenylhydrazin⁴⁾.

Hydroxylamin $NH_2 \cdot OH$ ist⁵⁾ ein sehr heftiges Gift, welches zuerst Erregung, hierauf Kollaps mit Erstickungssymptomen bewirkt; die roten Blutkörperchen werden angegriffen. O. Loew⁶⁾ nimmt auch für das Hydroxylamin an, daß es wegen seiner großen Reaktionsfähigkeit mit Aldehydgruppen als sog. substituierendes Gift wirkt.

Hydroxylamin ist bei niederen Organismen ein allgemeines Protoplasmagift, bei den höher stehenden Tieren aber nicht. Die Protoplasmawirkung steht hier hinter den sehr spezifischen Wirkungen auf das Zentralnervensystem und auf das Hämoglobin zurück.

Wir haben früher bemerkt, daß Ammoniak ein weit schwächeres Gift ist als Diamid. Die entsprechenden aromatischen Verbindungen Anilin $C_6H_5 \cdot NH_2$ und Phenylhydrazin, $C_6H_5 \cdot NH \cdot NH_2$ zeigen das gleiche Verhältnis. Phenylhydrazin, welches chemisch auch weit reaktionsfähiger ist als Anilin, ist nach den Untersuchungen von M. v. Nencki, Rosenthal und G. Hoppe-Seyler⁷⁾ ein außerordentlich heftig wirkendes Gift. Während die aromatischen Substitutionsprodukte mit Ammoniak oder Hydrazin alle intensiv Temperaturherabsetzende Eigenschaften zeigen, bewirkt Tetrahydro- β -naphthylamin⁸⁾ eine starke Steigerung der Eigenwärme und eine beträchtliche Steigerung des Eiweißumsatzes.

Bei Ratten und Kaninchen werden nach Acetylphenylhydrazinvergiftung, im Gegensatz zu Hydroxylamin- und Hydrazinvergiftung, Hautödeme und Serosaergüsse beobachtet. Unter den drei isomeren Tolyhydrazinen kommen diese nur bei der m-Verbindung zur Erscheinung⁹⁾, während die Giftigkeit von o- und p-Tolyhydrazin etwas geringer als die des Phenylhydrazins ist¹⁰⁾.

Verschuß des Amino- oder Iminowasserstoffes selbst durch Nitrosogruppen schwächt die Giftwirkung ab. Nitrosophenylhydroxylamin (Cupferron) $C_6H_5 \cdot N(NO) \cdot OH$ ist viel weniger giftig als Phenylhydroxylamin und als Hydroxylamin selbst¹¹⁾.

Semicarbazid $NH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot NH_2$, Aminoguanidin $HN : C < \begin{matrix} NH_2 \\ NH \cdot NH_2 \end{matrix}$ und Brenzcatechinmonokohlensäurehydrazid sind für niedere Tiere und für

¹⁾ Heinz, R.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 122, S. 112. 1890.

²⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 19, S. 499. 1894.

³⁾ Raschig F.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 44, S. 1927. 1910.

⁴⁾ Bodansky, M. u. H. C. Hartman: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 20, S. 297. 1923.

⁵⁾ Raimundi u. Bertoni: Gazz. chim. ital. Bd. 12, S. 199.

⁶⁾ Natürliches System der Giftwirkungen. München 1893.

⁷⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 9, S. 39. 1885.

⁸⁾ Stern, Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 22, S. 777. 1889. — Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 115 u. 117.

⁹⁾ Heß, L. u. H. Müller: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 17, S. 72. 1914.

¹⁰⁾ Gibbs, W. u. R. T. Reschert: Arch. f. Anat. u. Physiol. 1892. Suppl. 259.

¹¹⁾ Sieburg, E.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 92, S. 331. 1914. — N. Spindler: Diss. Rostock 1914.

Pflanzen giftig. Die beiden ersteren wirken schwächer, Brenzcatechinmonokohlensäurehydrazid ungefähr ebenso stark als das freie Hydrazin. Das freie Semicarbazid ist ein intensiveres Gift als das salpetersaure Aminoguanidin¹⁾.

Hydrazine und Semicarbazide bewirken Allantoinausscheidung, ebenso Aminoguanidin und Hydroxylamin²⁾.

$\text{H}_2\text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{N} \\ \vdots \\ \diagdown \text{N} \end{array}$ Diazomethan³⁾ ist sehr giftig, macht Atemnot, Brustschmerzen und

Abgeschlagenheit.

Die Stickstoffwasserstoffsäure (Azoimid) N_3H ist für Pflanzen giftig, wenn auch weniger als Hydroxylamin und Diamid. Bakterien gegenüber wirkt diese Säure stark antiseptisch; bei Säugetieren macht sie blitzartig auftretende Krämpfe und sofortigen Tod. Das Blut wird sehr dunkel. Das Einatmen von Natriumazoimidlösung⁴⁾ macht Schwindel und Kopfschmerz. O. Loew erklärt die Wirkung durch den plötzlichen explosiven Zerfall der Verbindung, welcher eine Umlagerung des aktiven Protoplasmas herbeiführt. Phenylazoimid und Naphthylazoimid sind schwache Gifte, letzteres das schwächere (O. Loew).

Die Oximidverbindungen werden im Organismus entweder in die entsprechenden Aldehyde und Hydroxylamine zerlegt oder gleich oxydiert, so daß statt der letzteren Nitrite erscheinen (Bonfred). Die pharmakologische Wirkung ist aus der des Aldehyds und der der Nitrite zusammengesetzt. Die

Oximidogruppe = $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{N} - \text{H}$ scheint wie Nitrit zu wirken.

Den Acetoximen⁵⁾ geht die Wirkung des Hydroxylamins vollkommen ab, da letzteres schon in sehr kleinen Dosen das Auftreten von Methämoglobin bewirkt. Die Acetoxime schließen sich in ihrer Wirkung im allgemeinen der Gruppe des Alkohols an, indem Narkose, hie und da auch Rausch und Herabsetzung des Blutdruckes auftreten; es wird anscheinend Aceton aus Acetoxim regeneriert⁶⁾. Der Eintritt der Oximidogruppe in ein Keton hat keinen nennenswerten Einfluß auf die Wirkung. Nur beim Campher tritt eine Änderung insofern auf, als beim Frosche und beim Meerschweinchen die erregende Wirkung die lähmende übertrifft. Beim Hunde bleibt Campheroxim, wie so häufig auch Campher, wenigstens bei subcutaner Applikation, ohne Wirkung. Da man Acetoxim auch als Isonitrosopropan auffassen kann, so untersuchten Paschkis und Obermayer auch Isonitrosoacetone $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH} : \text{N} \cdot \text{OH}$, welches sich als weit giftiger erwies als Acetoxim $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{C} = \text{N} \cdot \text{OH}$.

Während Salicyldehyd $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \diagdown \\ \text{COH} \end{array}$ bei Fröschen und Hunden hauptsächlich Paralyse hervorruft, macht dessen Oxim Erregungserscheinungen und erst zuletzt bei starken Vergiftungen Paralyse. Diese Beobachtungen von Modica steht im Einklang mit der Beobachtung von Curci über die physiologische Wirkung der Oximgruppe. Acetoxim wirkt anders, was aber auf die Wirkung des abgespaltenen Acetons zurückzuführen sein dürfte, da schon Modica nach Acetoximeingabe Aceton im Harn beobachtete.

1) Loew, O.: Chem.-Ztg. Bd. 22, S. 349.

2) Bonnar: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 19, S. 499. 1894.

3) Pechmann, H. v.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 27, S. 1888. 1894.

4) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 24, S. 2953. 1891.

5) Paschkis, H. u. F. Obermayer: Monatshefte für Chemie. Bd. 13, S. 451. 1892.

6) Schwarz, Leo: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 40, S. 184.

Äthylaldoxim bräunt Blut, macht Dyspnöe und starke Temperatursenkung, ähnlich wirkt Benzaldoxim¹⁾.

Calcium und Guanidin sind Antagonisten. Guanidin besitzt zwei Wirkungen: 1. zu Anfang starke Sympathicusreizung mit Hyperglykämie, die durch vermehrte Bildung von Adrenalin noch gesteigert wird; 2. Hypoglykämie zufolge Vagusreizung und Ausschüttung von Insulin²⁾.

Guanidin wird in kleinsten Dosen vom Kaninchen vollständig, in kleinen Dosen fast vollständig, in giftigen Gaben nur zum kleinsten Teil ausgeschieden und scheint vom Organismus nicht angegriffen zu werden. Guanidin macht Tremor, klonische Zuckungen und charakteristische Zeichen der experimentellen Tetanie.

Kräftige antiseptische Wirkungen bewirkt das Guanidin nicht. Somit ist das Guanidin für niedrige Organismen kein so heftiges Gift wie höheren Tieren gegenüber³⁾.

Diäthylguanidin ist im Gegensatz zu dem Tetanie erzeugenden Dimethylguanidin, bei Warm- und Kaltblütern ohne Wirkung⁴⁾.

Sowohl Guanidin, wie Methyl- und asymmetrisches Dimethylguanidin erzeugen am isolierten Froschmuskel, wie am ganzen Tier sehr charakteristische fasciculäre und fibrilläre Muskelzuckungen.

Methylguanidin übt eine excitosekretorische Wirkung auf die verschiedenen Drüsenapparate und wirkt auch auf andere Systeme. Es macht Pulsverlangsamung, Steigerung der Gefäßspannung, Muskelzittern und Steigerung des Muskeltonus⁵⁾.

Dimethylguanidin ist 8 mal so giftig wie Guanidin und erzeugt Spasmophilie⁶⁾.

Methylguanidin erzeugt Blutdrucksteigerung. Guanidin wirkt nicht so stark, am schnellsten und intensivsten wirkt asymmetrisches Dimethylguanidin. Es tritt eine starke Verlangsamung des Herzschlages ein⁷⁾.

Monomethylguanidin, as-N-N-Dimethylguanidin, s-N, N'-Dimethylguanidin zeigen die für Guanidin charakteristischen fibrillären Muskelzuckungen. Die Monomethylverbindung hat eine erregbarkeitssteigernde Wirkung auf das Tonussubstrat. Namentlich das s. Dimethylguanidin wirkt außerdem positiv tonotrop. N, N', N''-Trimethylguanidin wirkt nur curareartig; gegenüber hochmethylierten Guanidinen hat es auch in geringen Konzentrationen tonolytische Eigenschaften. s- und as-Tetramethyl-, Pentamethylguanidin und Hexamethylguanidoniumjodid zeigen neben verstärkter Curarelähmung zunehmende Tonuswirkung, die namentlich bei dem letzteren stark hervortritt und durch die quartäre Alkylierung erhältlich ist. Bei den Di- und Tetramethylverbindungen wirken die symmetrischen Verbindungen etwas stärker tonisierend als die as-Verbindung. Alle Methylguanidine wirken am Herzen in kleineren Konzentrationen vaguslähmend, in größeren tritt diastolischer Stillstand ein⁸⁾.

Guanidinchlorhydrat gibt die Symptome infektiöser Encephalitis⁹⁾.

Guanidin $\text{HN}:\text{C} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ ist wegen seiner Iminogruppe ein stark wirkendes

¹⁾ Scheidemann: Diss. Königsberg 1892. — Leech: Brit. med. journ. 1893. June, July u. Lancet: 1893, Bd. I, S. 1499; Bd. II, S. 76.

²⁾ Clark, G. A.: Journ. of physiol. Bd. 58, S. 294. 1924.

³⁾ Emich, F.: Monatsh. f. Chem. Bd. 12, S. 23. 1891.

⁴⁾ Nothmann, M.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 33, S. 316. 1923.

⁵⁾ Komarow, S. A.: Biochem. Zeitschr. Bd. 147, S. 221. 1924.

⁶⁾ Frank, E., L. Stern u. M. Nothmann: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 24. S. 341. 1921.

⁷⁾ Major, Ralph H. u. Walter Stephenson: Bull. of the Johns Hopkins hosp. Bd. 35, S. 140, 186. 1924.

⁸⁾ Graevenitz, F.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 105, S. 278. 1925.

⁹⁾ Fuchs, Alfred: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 97, S. 79. 1923.

Gift. Nur ein kleiner Teil des Guanidins verläßt den Organismus unverändert. Durch Guanidinhydrochlorid und Guanidincarbonat läßt sich bei Katzen und Kaninchen das vollständige Bild der nach Parathyreoidektomie auftretenden Tetanie hervorrufen, ebenso durch Methylguanidinnitrat bei Ratten¹⁾.

Guanidin, Methylguanidin und Dimethylguanidin bewirken baldiges Erbrechen, Steigerung der motorischen und psychischen Erregbarkeit, Muskelkrämpfe, vermehrte Speichelsekretion und Pupillenweiterung, das Krankheitsbild ist ähnlich dem der postoperativen Tetanie, aber nicht identisch²⁾.

Methylguanidin macht anaphylaktischen Schock und Lungenstarre. M. Heyde³⁾, H. Fühner⁴⁾, M. Loewit⁵⁾, A. Schittenhelm⁶⁾ konnten die Lungenstarre nicht beobachten, hingegen aber R. Klinger⁷⁾.

Methylguanidin $\text{CH}_3 \cdot \text{N} : \text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ tötet nach Hoffa⁸⁾ Kaninchen in kurzer Zeit unter den Symptomen der Dyspnöe und Konvulsionen. Aminoguanidin⁹⁾ $\text{NH}_2 \cdot \text{N} : \text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ macht bei Fröschen fibrilläre Zuckungen, bei Warmblütern klonische Krämpfe und allgemeine Lähmungen. Durch Addition von Benzaldehyd und Aminoguanidin entstehendes Benzalaminoguanidin macht bei Warmblütern epileptische Krämpfe, bei Fröschen nur Lähmung ohne fibrilläre Zuckung.

Cyanamid ist giftig und wird im Organismus in Harnstoff umgewandelt. Es entsteht weder eine Rhodan- noch eine Cyanverbindung¹⁰⁾. Dicyanamid ist weniger giftig¹¹⁾.

Dicyandiamidin $\text{NH} : \text{C}(\text{NH}_2) \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ (Guanylharnstoff) ist nicht ungiftig¹²⁾.

Cyanamid $\text{CN} \cdot \text{NH}_2$ macht ähnliche Vergiftungserscheinungen wie Guanidin und Methylguanidin, geht aber nicht unverändert in den Harn über [Beobachtung von Gergens und Baumann¹³⁾]. Cyanimid ruft eine Lähmung der Atmungsorgane hervor. Dicyandiamid ist sehr giftig¹⁴⁾. Hingegen behaupten A. Stutzer und J. Söll, daß es für Hunde nicht giftig sei. Bei Meerschweinchen war es giftig¹⁵⁾. Nach O. Loew ist es für Wirbeltiere kein Gift, auch gegen niedere Organismen ist es sehr indifferent.

Methylcyanamid bewirkt in kleinen Dosen Gefäßverengung, in größeren Paralyse und Krämpfe, in noch größeren Tod¹⁶⁾.

Cyanamid und Guanidin erweisen sich als giftig für das Wachstum der Pflanzen, während Harnstoff eine außerordentlich kräftige Entwicklung der Pflanzen bewirkt. Kaliumcyanid und Kaliumcyanat zeigen Giftwirkung. Der Einfluß der giftigen Substanzen zeigt sich sowohl in der Bildung als auch in der Hydrolyse der Stärke¹⁷⁾.

¹⁾ Noel-Paton, D., Leonard Findlay u. David Bruns: Journ. of physiol. Bd. 49, Proceed. Bd. 17. 1915.

²⁾ Klinger, R.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 90, S. 129. 1921.

³⁾ Zentralbl. f. Physiol. Bd. 25, S. 441. 1919.

⁴⁾ Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 583.

⁵⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 73, S. 15. 1913.

⁶⁾ Verh. d. dtsh. Ges. f. inn. Med. 1913, S. 47.

⁷⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 90, S. 140. 1921.

⁸⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1889, S. 533. ⁹⁾ Jordan: Diss. Dorpat 1892.

¹⁰⁾ Raida, Hanns: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 31, S. 215. 1923.

¹¹⁾ Monaco, D. Lo: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 26, S. 179. 1922.

¹²⁾ Loew, O.: Chem.-Ztg. Bd. 32, S. 676.

¹³⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 12, S. 213. — Nach Falek (Coester: Diss. Kiel 1896) wirkt es rein lähmend, ungleich schwächer als Blausäure.

¹⁴⁾ Kionka: Frühlings landw. Ztg. Bd. 58, S. 397. 1909.

¹⁵⁾ Biochem. Zeitschr. Bd. 25, S. 215. 1910.

¹⁶⁾ Koch, W. F.: Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 1, Nr. 5.

¹⁷⁾ Ciamician, G. u. C. Ravenna, Gazz. chim. ital. Bd. 49, II, S. 83. 1919.

Benzamidin $C_6H_5 \cdot C \begin{matrix} \swarrow NH \\ \searrow NH_2 \end{matrix}$ und Acetamidin $CH_3 \cdot C \begin{matrix} \swarrow NH \\ \searrow NH_2 \end{matrix}$ sind im Gegensatz zum Guanidin physiologisch indifferent und verlassen den Organismus unverändert¹⁾.

Aldehydammoniak $CH_3 \cdot CH(OH)NH_2$) hat die Wirkung der Ammoniumsalze²⁾. Er macht Reizsymptome und Tod durch Atmungsstillstand. Die Herzaktion wird schwer ergriffen³⁾.

Diacetonmethylamin $(CH_3)_2C \begin{matrix} \swarrow CH_2 \cdot CO \cdot CH_3 \\ \searrow NH \cdot CH_3 \end{matrix}$ hat mentholartigen Geruch und erzeugt bei starkem Einatmen Schwindel und Kopfschmerzen⁴⁾.

Von großem pharmakologischem Interesse sind die Beobachtungen und Untersuchungen über den Eintritt von Aminogruppen in den Benzolkern, weil sie grundlegend sind für die Synthese einer großen Gruppe unserer künstlichen Antipyretica. Man kann Aminobenzol $C_6H_5 \cdot NH_2$ (Anilin) als ein Benzol ansehen, in welches eine Aminogruppe eingetreten ist, oder als ein Ammoniak, in welches ein Benzolring eingetreten ist. Konform mit dieser Konstitution differieren die bewirkten Symptome von den Wirkungen des Benzols und erinnern eigentlich mehr an Ammoniak, da heftige Kämpfe auftreten sowie eine starke Paralyse der Muskeln und Nerven. Die Symptome differieren aber von denen mit Ammoniak hervorgerufenen, da die Krämpfe nie zu einem wahren Tetanus ausarten. Mit Ausnahme der Hydroxylverbindung bewirkt Anilin das rascheste Auftreten der motorischen Phänomene, starkes Zittern, aber nie tonische Krämpfe. Wird aber im Anilin ein Wasserstoff der Aminogruppe durch ein aliphatisches Alkylradikal ersetzt, so hört die Krampfwirkung auf und es kann zu einer lähmenden Wirkung kommen. Wird beim Anilin ein Wasserstoff des Kerns substituiert, so bleibt die Krampfwirkung erhalten, wenn die substituierende Gruppe ein einfaches Element ist, z. B. Brom. Sie wird verstärkt, wenn ein Alkylradikal eintritt und aufgehoben, wenn eine zusammengesetzte Gruppe, insbesondere eine saure Gruppe eintritt; so ist z. B. Aminobenzolsulfosäure (Sulfanilsäure) gänzlich wirkungslos. Aber der Eintritt der Aminogruppe bewirkt außerdem, daß diese Substanzen heftige Blutgifte werden, welche Methämoglobin bilden. Bei stärkeren Dosen wird der Harn hämoglobinhaltig⁵⁾.

p-Aminodiphenyl $C_6H_4 \begin{matrix} \swarrow NH_2 \\ \searrow C_6H_5 \end{matrix}$ (1) (2) ist ein starkes Gift und tötet Hunde nach kurzer Zeit⁶⁾.

Dianisidin $NH_2 \cdot (CH_3O) C_6H_3 \cdot C_6H_3(OCH_3) \cdot NH_2$ erzeugt krampfhaftes Niesen. Größere Gaben wirken auf Hunde tödlich.

p-Aminodiphenylamin macht bei einzelnen Individuen eine mäßige Dermatitis, ebenso p-Aminophenyltolylamin, auch 1.2-Naphthylendiamin wirken in gleicher Weise. Alle drei Basen erzeugen diese Hautreizungen erst nach etwa 8—10 Tagen. Auch p-Aminophenol erzeugt Dermatitis. Durch Sulfurierung werden diese Eigenschaften aufgehoben⁷⁾.

Diphenylamin $C_6H_5 \cdot NH \cdot C_6H_5$, Benzylanilin $C_6H_5 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$ besitzen nur eine schwache physiologische Wirkung⁸⁾.

Benzidin $4 \cdot NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot C_6H_4 \cdot NH_2 \cdot 4$, erzeugt Glykosurie und nervöse Symptome, es ist ein Blutgift.

Während die aliphatischen Diamine physiologisch gänzlich wirkungslos sind, gehören die aromatischen Diamine zu unseren heftigsten Giften, ins-

1) Pommering; Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 1, S. 561. 1902.

2) Gibbs u. Reichert: Dubois Arch. f. Physiol. 1893, S. 201.

3) Giacosa, Arch. per le scienze med. Bd. X, S. 293. 1886. 4) D.R.P. 237802.

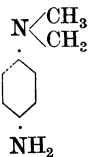
5) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 40, S. 843.

6) Klingenberg, Diss. Rostock 1891.

7) Tomaszczewsky, E. u. E. Erdmann: Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 8, S. 359.

8) Vittinghof, V.: Studie über Anilinbasen. Marburg 1899.

besondere durch ihre Fähigkeit auf den Blutfarbstoff indirekt schädigend einzuwirken.

Alle Phenylendiamine sind giftig, Dimethyl-p-phenylendiamin 


ist am giftigsten, m-Phenylendiamin am wenigsten giftig, bei einzelnen Tieren ist es ungefähr so giftig wie p-Phenylendiamin.

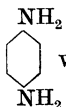
Die Giftigkeit fällt also vom Dimethyl-p-phenylendiamin über Diäthyl-p-phenylendiamin, p-Phenylendiamin zum m-Phenylendiamin. Sie erzeugen alle eine Erregung des Kreislaufes und der Respiration, Temperaturabfall, Krämpfe, Koma, Tod¹⁾.

m- und p-Phenylendiamin sowie die Dimethyl- und Diäthyl-derivate des p-Phenylendiamins verursachen bei oraler Gabe Nausea, Erbrechen, Ödeme, Krämpfe.

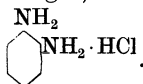
o- und m-Phenylendiamin werden vom Frosch im Gegensatz zur p-Verbindung in großen Mengen ohne besondere Wirkung gut vertragen, o-Phenylendiamin außerdem ohne jede Beeinflussung auch vom Kaninchen. Katzen bekommen nach o-Phenylendiamin die für die p-Verbindung typischen Ödeme an Hals und Kopf.

Nach m-Phenylendiamin trat bei Katzen starke Salivation und heftiges Niesen auf; Ödeme bleiben aus. Kaninchen zeigen nach der m-Verbindung ebenfalls keine Ödeme, dagegen regelmäßig Ascites.

m-Phenylendiamin  bewirkt Brechen, Husten, Koma und Tod.

p-Phenylendiamin  wirkt noch stärker und macht Störungen der Motilität.

p-Phenylendiamin²⁾ bewirkt beim Menschen Asthma, Ekzeme, Dermatitis, Magenaffektionen und Augenentzündungen³⁾. Es macht keine Zersetzung des Hämoglobins, hingegen heftige Schleimhautentzündungen sowie Krampfanfälle. Die Wirkung beruht auf dem ersten Oxydationsprodukt, dem Chinondiimin $\text{NH} : \text{C}_6\text{H}_4 : \text{NH}$. p-Phenylendiamin macht bei Fröschen eine narkoseähnliche Lähmung, dann fibrilläres Muskelzucken, wie bei Phenolvergiftung, schließlich Muskelstarre. Beim Kaninchen wird der Blutdruck nicht beeinflusst, die Atmung beschleunigt und Ödem erzeugt⁴⁾. Auffallend groß ist die Giftigkeit

des o-Phenylendiaminchlorhydrates .

Toluylendiamin $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot (\text{NH}_2)_2$ erzeugt sogar Ikterus⁵⁾. Der Ikterus wird nicht, ebenso wie die Cytolyse, durch Toluylendiamin bewirkt, denn in

¹⁾ Hanzlik, Paul J.: Journ. of industr. hyg. Bd. 4, S. 386, 448. 1923.

²⁾ Erdmann, E. u. E. Vahlen: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 53, S. 402. 1905.

³⁾ Dubois, R. u. L. Vignon, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 107, S. 533. 1888. — Arch. de physiol. 4. Ser. Bd. 2, S. 255. 1888. — Kobert: Lehrb. d. Intoxikationen 1893, S. 444.

⁴⁾ Meißner, Richard: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 84, S. 181. 1918.

⁵⁾ Stadelmann: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 14, S. 231; Bd. 16, S. 118; Bd. 23, S. 427.

vitro greift diese Substanz die Erythrocyten nicht an, sondern in der Leber werden Stoffe erzeugt, die hämolytisch wirken¹⁾.

Die methylierten Derivate (Dimethyl- und Tetramethylphenylendiamine) bewirken zerebrale Erscheinungen und Exitus schon nach sehr kleinen Dosen, Ödeme bilden sich nicht am Kopf und Hals.

Diäthyl-p-phenylendiamin macht in doppelter Dose die gleichen Erscheinungen wie reines p-Phenylendiamin. Ein ähnliches Resultat gibt Monacetyl-p-phenylendiamin. Die Versuche mit dem unlöslichen Diacetyl-p-phenylendiamin und dem schwer löslichen Äthoxy-p-phenylendiamin verlaufen negativ.

m-Phenylendiamin ist nach Dubois und Vignon beim Hunde fast ebenso giftig wie p-Phenylendiamin. Örtlich appliziert macht es starken Schnupfen, Niesen und Husten. Matsumoto sah Dyspnöe, aber weder Lähmungen noch Krämpfe. Boye empfahl es unter dem Namen Lentin gegen Durchfälle.

o-Phenylendiamin wirkt nach den Angaben von Matsumoto sehr schwach, entgegen den übrigen Untersuchungen (s. S. 89), es macht Atembeschleunigung. Die typischen Kopf- und Halsödeme sieht man nur bei Katzen, aber nicht nach m-, sondern nur nach p- und o-Phenylendiamin. Bei m-Phenylendiamin wird die Gewebeflüssigkeit in anderer Form, nämlich als Ascites, abge sondert.

4-Amino-2'-4'-diaminodiphenylenamin ist ein Nieren- und Krampfgift.

4-Amino-2'-4'-diaminophenylensulfosäure geht wirkungslos durch den Körper.

Triaminobenzol und Triaminotoluol machen bei Fröschen allgemeine Lähmungen, Verfärbung der Leber und Herzstillstand in der Systole. Nach Triaminophenol tritt Herzstillstand in der Diastole ein. Bei Kaninchen zeigten sich selbst nach größeren Dosen keine besonderen Erscheinungen. Bei der Katze wirkt Triaminobenzol unter Methämoglobinbildung tödlich, Triaminotoluol macht schwere Lähmungserscheinungen und schwere Methämoglobinvergiftung²⁾.

Azobenzol³⁾ $C_6H_5 \cdot N = N \cdot C_6H_5$ und Azooxybenzol⁴⁾ $C_6H_5 \cdot N = N \cdot C_6H_4 \cdot OH$ sind beide schwer giftig. Azobenzol macht Hämoglobinurie; im Blute treten Methämoglobinstreifen auf. Naphthylazoessigsäure ist nach Oddo⁵⁾

ungiftig. Triazobenzol (Phenylazoimid) $C_6H_5 \cdot N < \begin{matrix} N \\ \vdots \\ N \end{matrix}$ ist für Kaninchen ein schwaches, für Hunde ein starkes Gift. Diazoverbindungen sind wegen der Leichtigkeit der Abspaltung gasförmigen Stickstoffs giftig⁶⁾. Phenylhydroxylamin wirkt nach C. Binz⁷⁾ direkt auf die Nervenentren lähmend, ohne daß die Lähmung durch die Veränderung des Blutes bedingt ist. Es verursacht Methämoglobinbildung. Im tierischen Stoffwechsel wird es, wie L. Lewin glaubt, teilweise in Azooxybenzol umgewandelt⁸⁾.

$C_3H_3N_2(C_4H_3O)_3$ Furfurin wirkt wie $\begin{matrix} C_6H_5 \cdot CH \cdot NH \\ | \\ C_6H_5 \cdot C = N \end{matrix} > CH \cdot C_6H_5$ Amarin, aber 15mal schwächer giftig. Es wird im Organismus völlig zersetzt. Fur-

¹⁾ Pick, E. P. u. G. Joanovics: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 7, S. 185. 1910.

²⁾ Meissner, R.: Biochem. Zeitschr. Bd. 93, S. 149. 1919.

³⁾ Baumann, E. u. Herter, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1, S. 267. 1877—1878. — Zentralbl. f. med. Wissensch. 1881, S. 705.

⁴⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 35, S. 413.

⁵⁾ Gazz. chim. ital. Bd. 21, II, S. 237.

⁶⁾ Jaffé, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 2, S. 1.

⁷⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 113.

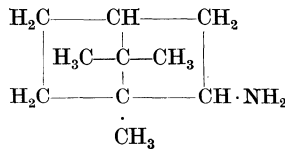
⁸⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 35, S. 401.

furamid ($C_4H_3O \cdot CH$)₃ N₂ ist unwirksam, es verhält sich chemisch und pharmakologisch wie Hydrobenzamid $\begin{matrix} C_6H_5 \cdot CH = N \\ C_6H_5 \cdot CH = N \end{matrix} > CH \cdot C_6H_5$ zu Amarin. Das Amarin ist ein phenylsubstituiertes Imidazolderivat. Die Giftigkeit des Furfurin ist auf die beiden Iminogruppen zu beziehen. Die größere Giftigkeit des Amarin beruht auf der schwierigeren Zerstörbarkeit im Organismus¹⁾.

Die aliphatischen Säureamide entbehren zumeist einer physiologischen Wirkung; die aromatischen hingegen machen Schlaf, aber die den aromatischen Säureamiden zukommende narkotische Wirkung ist vom Charakter der aromatischen Säure abhängig. Die entsprechenden aromatischen Harnstoffe sind wirkungslos. Wird an Stelle eines oder beider H-Atome der Amidgruppe eines aromatischen Säureamides eine Methyl- oder Äthylgruppe eingeführt, so tritt die narkotische Wirkung immer mehr und mehr zurück, während sich bei genügend großen Gaben ein der Wirkung des Ammoniaks und des Strychnins vergleichbarer Symptomenkomplex einstellen kann²⁾.

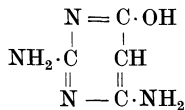
Campher wirkt erregend auf das Herz und steigert den Blutdruck.

Bornylamin

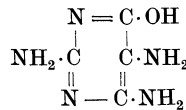


wirkt curareartig, ebenso Aminocampher, aber weit schwächer. Auf das Herz wirkt Bornylamin verlangsamernd³⁾, Aminocampher ebenso, aber erst in größerer Dosis. Bei Warmblütern macht Bornylamin Rollkrämpfe. Der Blutdruck bleibt bei Anwendung von Aminocampher unverändert, während Bornylamin denselben bedeutend erhöht. Auch die Atemfrequenz wird durch Bornylamin bedeutend gesteigert.

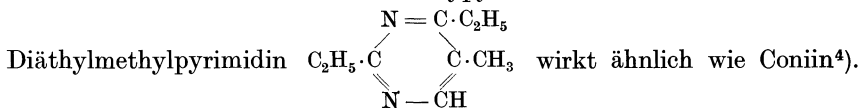
Vom Sulfat des
2.4-Diamino-6-oxypyrimidin
wirken bei Ratten 0.2 g letal.




Vom Sulfat des
2.4.5-Triamino-6-oxypyrimidin
wirken bei Ratten 0.1 g letal.



Beide erwiesen sich bei Hunden zu 1 g verabreicht als toxisch, während alle anderen Körper dieser Reihe keine Störungen hervorriefen. In den Harnkanälchen und im Harne ist Triaminoxypyrimidin unverändert enthalten.



Pyridin ist fast ungiftig, Aminopyridine wirken stark giftig; chemisch nähern sich die Aminopyridine der Fettreihe.

α -Aminopyridin  macht Erregung und Paralyse bei Fröschen und

ist auch tödlich wirkend. Es wirkt cocainähnlich, schmeckt schwach bitter und


¹⁾ Modica, Ann. di chim. e farm. 1896, S. 246.

²⁾ Nebelthau, Eberhard: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 36, S. 451.

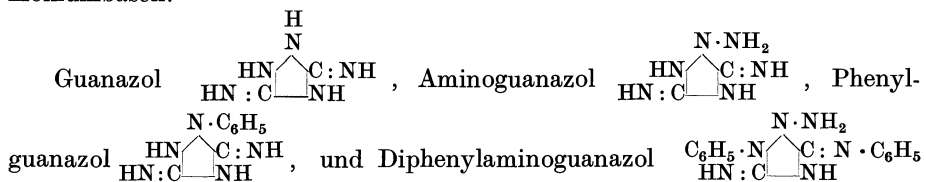
³⁾ Lewin, L.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27, S. 235.

⁴⁾ Kraft, Organische Chemie, S. 691.

hinterläßt auf der Zunge lange dauernde Anästhesie¹⁾. Acetyl- α -aminopyridin wirkt ganz gleich. Bei Kaninchen und Hunden macht die Base konvulsive ununterbrochene Zuckungen, welche bald letal ausklingen. Das Acetylderivat wirkt erst in der fünffachen Dosis. Es wirkt anästhesierend auf die Hornhaut²⁾.

Verbindungen, welche tertiär gebundenen Stickstoff haben, sind wohl infolge der geringen Reaktionsfähigkeit sehr wenig giftig, oft ganz wirkungslos. So sind Pyridin  und Collidin (Dimethylpyridin) sehr wenig giftige Körper. Wird

aber durch Reduktion Wasserstoff in der Weise zugeführt, daß Stickstoff in die Imidogruppe HN verwandelt wird, so erhalten wir sehr stark wirkende Körper. Die verschiedenartigen Wirkungen dieser Körper werden bei Überführung in Ammoniumbasen alle in der Weise verändert, daß die resultierenden Körper mehr oder weniger curareartige Wirkung haben. S. Kapitel: Alkaloide: Ammoniumbasen.



wirken alle ähnlich. Sie machen Krämpfe, Respirationsstörungen, diastolischen Herzstillstand. Die Toxizität ist wenig verschieden, beim Guanazol am geringsten, beim Diphenylaminoguanazol am höchsten³⁾. Die Toxizität nimmt vom Guanazol bis zum Diphenylaminoguanazol zu, nur Aminoguanazol und Phenylguanazol sind schwach bactericid, was beim Phenylguanazol wahrscheinlich auf dem Phenylrest beruht.

Indol macht zu 1 g keine Intoxikation (Nencki), 2 g machen Diarrhöe und Hämaturie. Herter⁴⁾ sah Herz- und Atmungsschwäche, klonische Krämpfe. Bei Menschen erzeugt es starke Müdigkeit, Unfähigkeit zu geistiger Arbeit, bei größeren Dosen Schlaflosigkeit, Symptome der Neurasthenie. β -Skatol ist fast ungiftig. Es wirkt lähmend auf Zirkulation und Nervensystem⁵⁾.

6. Bedeutung der Nitro- und Nitrosogruppe.

Der Eintritt einer Nitro- (NO_2 -) oder Nitrosogruppe (NO -) bewirkt im allgemeinen, daß die Verbindungen sehr giftige Eigenschaften annehmen, unabhängig davon, ob die Nitro- oder Nitrosogruppe an Kohlenstoff oder Sauerstoff gebunden ist. Aber in der Qualität der Wirkung besteht zwischen der Kohlenstoff- und Sauerstoffbindung ein sehr großer Unterschied.

Nitro- oder Nitrosogruppen an Sauerstoff gebunden.

Die Alkylester der salpetrigen Säure wirken nicht auf das Zentralnervensystem, sondern direkt auf die Gefäße, welche sich stark erweitern. Der Reihe nach fällt die Stärke der Gefäßalteration vom α -Amyl-, β -Amyl-, Isobutyl-, sek. Butyl-, prim. Butyl-, sek. Propyl-, prim. Propyl-, Äthyl-, zum Methyl-

¹⁾ Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. 1903. S. 240.

²⁾ Pitini, A.: Ann. chim. analyt. appl. Bd. 2, S. 213. 1914.

³⁾ Zanda, G. B.: Ann. farmocol. Bd. 18, S. 108. 1914.

⁴⁾ New York med. journ. 1898.

⁵⁾ Salant, W. u. N. Kleitmann: Journ. of pharmacol a. exp. therap. Bd. 19, S. 307. 1922.

nitrit, welches das schwächste ist. Alle Nitrite bewirken eine Blutdrucksenkung und Pulsbeschleunigung durch periphere Gefäßerweiterung¹⁾. Die physiologische Wirkung der Salpetersäure- oder Salpetrigsäureester der fetten Reihe ist jedoch nicht allein abhängig und in einzelnen Fällen nicht einmal hauptsächlich von der Menge der Nitrogruppe NO_2 -, welche sie enthalten. Die sekundären und tertiären Nitrite sind kräftiger als die korrespondierenden primären. Dies muß man hauptsächlich nicht etwa der direkten Wirkung der sekundären oder tertiären Gruppen, sondern der Leichtigkeit mit welcher diese Verbindungen sich in Alkohol und Nitrit zerlegen, zuschreiben.

In bezug auf die Stärke der Acceleration des Pulses wächst die Stärke der Nitrite direkt mit ihrem Molekulargewicht und ist umgekehrt der Quantität von NO_2 -, welche sie enthalten, proportioniert. Dieses scheint nicht so sehr das Resultat des physiologischen Einflusses der substituierten Methylgruppen zu sein, als vielmehr von der erhöhten chemischen Zersetzlichkeit, welche die höheren Glieder dieser Reihe haben, abzuhängen.

Nach Haldane, Mackgill und Mavrogordato wirken Nitrite nur durch die Einwirkung auf das Blut, nicht aber durch direkte giftige Wirkung auf das Gewebe²⁾.

Die flüchtigeren Nitrite mit niederem Molekulargewicht, welche relativ mehr Nitroxyl enthalten, sind in bezug auf die Dauer des subnormalen Blutdrucks sowie auf die Schnelligkeit der Muskelkontraktionen aktiver.

Es ist wahrscheinlich, daß sich die einfachen Nitrite rascher mit dem Blute und den Muskeln verbinden und rascher wirken als die höheren Verbindungen und durch ihre große Beständigkeit länger wirken als die höheren und leichter zersetzlichen Körper. Die Nitrite verwandeln Hämoglobin nicht einfach in Methämoglobin, sondern in eine Mischung von Methämoglobin und Stickoxydhämoglobin. Die Wirkung der Nitrite bezieht sich aber nur zum kleinen Teil auf ihre chemische zerstörende Einwirkung auf den Blutfarbstoff und den daraus folgenden Sauerstoffmangel, sondern sie sind auch direkte Gewebegifte.

Die Wirkungsweise der Salpetersäureester wird von einzelnen Forschern in der Weise erklärt, daß vorerst anorganische Nitrite durch Aufspaltung der Ester und Reduktion der Salpetersäure zu salpetriger Säure gebildet werden, die dann zur Wirkung gelangen³⁾. Nach O. Loew würde das Nitrit direkt in eine Aminogruppe eingreifen, und so eine wichtige chemische Veränderung des Protoplasmas setzen. Andere Forscher, insbesondere Marshall⁴⁾ und Haldane, sprechen sich mit Recht gegen diese Anschauung aus und glauben, daß die Salpetersäureester direkt auf die Gewebewirken. A. Fröhlich und O. Loewi⁵⁾ fanden, daß ins Blut injizierte Nitrite ohne jeglichen Einfluß auf den Erfolg der Reizung sympathischer sowie aller fördernder autonomer Nervenfasern sind. Dagegen wird der Erfolg der Reizung der autonom hemmenden Fasern vorübergehend oder dauernd aufgehoben. Die Nitrite sind also ein Mittel zur selektiven Unterbrechung autonomer hemmender Nervenimpulse. Die Eigenschaft der Salpetersäureester, die Gefäße zu erweitern, läßt dieselben geeignet erscheinen, therapeutisch verwertet zu werden, was auch vielfach geschieht.

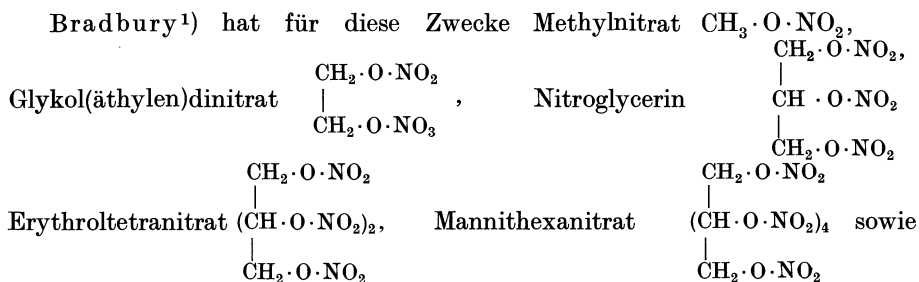
1) Cash u. Dunstan: Philos. transact. of roy. soc. Bd. 84, S. 505. 1893.

2) Journ. of. physiol. Bd. 21, S. 160.

3) Brit. med. journ. 1893, I, S. 1305; II, S. 4, 56, 108, 169. — Marshall: Contribution of the pharmacological action of the organic nitrates. Diss. Manchester 1899.

4) Journ. of. physiol. Bd. 22, S. 2.

5) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 59, S. 34. 1908.



die Salpetersäureester der Dextrose, Lävulose und Saccharose untersucht und empfahl besonders Erythroltetranitrat wegen der lange anhaltenden Wirkung. Marshall und Wigner²⁾ fanden Mannitpentanitrat weniger wirksam als Erythroltetranitrat, aber stärker wirksam als Mannithexanitrat.

Dinitroglycerin wirkt auf die Kopfnerven wie Trinitroglycerin³⁾.

Nitrodimethylin $\text{CH}_3 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{O} \cdot \text{NO}_2) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OCH}_3$ hat eine dem Nitroglycerin analoge Wirkung. Es wirkt aber nicht konvulsiv wie Nitroglycerin, sondern bloß paralyisierend⁴⁾.

Nitro- und Nitrosogruppen am Kohlenstoff.

I. Aliphatische Nitro-C-Verbindungen.

Ist aber die Nitrogruppe am Kohlenstoff aliphatischer Verbindungen gebunden, wie z. B. im Nitropentan $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NO}_2$, so ist ein großer Unterschied in der physiologischen Wirkung zwischen einer solchen Verbindung und etwa Amylnitrit, wo Sauerstoffbindung vorliegt. Dem Nitropentan kommen wohl giftige Effekte zu, aber keine gefäßerweiternde Wirkung⁵⁾. Daher haben wir auch gar keine therapeutische Indikation für die Verwendung solcher Körper. Ebenso sind Nitromethan $\text{CH}_3 \cdot \text{NO}_2$, Nitroäthan $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{NO}_2$ und Nitrosoäthylen $\text{CH}_2 : \text{CH} \cdot \text{NO}$ giftig, indem sie in relativ geringen Dosen die Tiere durch Atmungslähmung töten.

Nitroäthylen $\text{CH}_2 : \text{CH} \cdot \text{NO}_2$ macht unerträgliche Reizwirkung auf die Schleimhäute der Augen und der Atmungsorgane, es wirkt nach dieser Richtung hin stärker als Bromaceton oder Benzyljodid. Wenn man an die große physiologische und auch chemische Ähnlichkeit denkt, die die Nitroverbindungen mit den Aldehyden und Ketonen besitzen — Nitrobenzol — Benzaldehyd, Bromnitromethan — Bromaceton, Nitromethan — Aceton (hinsichtlich der Kondensationsfähigkeit) — wird man zur Gegenüberstellung des Nitroäthylens mit dem Acrolein und damit zum Verständnis jener Reizwirkung geführt⁶⁾.

Nitrosomethylmethan⁷⁾ macht auf der Haut rote juckende Stellen und Blasen, bei Einatmung hartnäckigen Bronchialkatarrh, schmerzhaftes Entzündungen und Akkommodationsstörungen der Augen. Die Vergiftung ist der Diazomethanvergiftung ähnlich, so daß sie vielleicht auf einer Verwandlung des Nitrosomethylmethans in Diazomethan im Organismus beruht. Diese aliphatischen Verbindungen sind Reizgifte für die Schleimhäute und wirken tödlich durch Atemlähmung.

¹⁾ Brit. med. journ. Bd. 1895, S. 1820. ²⁾ Brit. med. journ. 1902, 18. Okt.

³⁾ Will, W.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 41, S. 1111. 1908.

⁴⁾ Piantoni, Giovanni: Arch. d. farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 9, S. 495.

⁵⁾ Schadow, Gottfried: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 6, S. 194. — Filehne, Wilhelm: Zentralbl. f. med. Wissensch. 1876, S. 867.

⁶⁾ Wieland, Heinrich u. Euklid Sakellarios: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 52, S. 899. 1919.

⁷⁾ Klobbie, siehe Pechmann: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 28, S. 856. 1895.

Nitroisobutylglycerin und Nitrotrimethylenglykol sind stark giftig. Nach subcutaner Injektion kommt ein ausgebreitetes lokales Ödem zustande. Es treten nervöse Symptome auf, hauptsächlich Ataxie¹⁾.

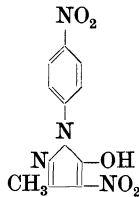
2. Cyclische Nitroverbindungen.

Die Substitution einer Nitrogruppe für Kernwasserstoff erhöht die Giftigkeit des aromatischen Körpers. So bewirkt Nitrobenzol $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ Lethargie mit steigendem Bewegungszittern und zeitigem Aufhören der Reflexe. Nitrothiophen $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ zeigt (Marmé) genau dieselben Eigenschaften wie Nitrobenzol, indem schon kleine Mengen tödliche Wirkung hervorrufen und die so charakteristische schokoladebraune Färbung des Blutes erzeugen. Durch die Nitrogruppe wird die Giftigkeit in o-Stellung vermindert, in p-Stellung vermehrt, in m-Stellung ist sie ohne Einfluß. Die Nitroverbindungen haben keine exzitierenden Eigenschaften, dagegen wirken sie zersetzend auf das Blut. Nitrobenzol ist toxischer als Benzol selbst, es ist, wie die Hydroxylamine, vorwiegend ein Nervengift. Die Blutwirkung steht in zweiter Linie. Dinitrobenzol hingegen ist ein ausgesprochenes Blutgift. Bei nicht zu niedriger Konzentration wandelt Dinitrobenzol Oxyhämoglobin sowohl innerhalb des Kreislaufs als auch im Glase bei Berührung mit Blutlösungen in Methämoglobin um²⁾. Es hat sich selbst in geringen Mengen als sehr giftig für empfindliche Personen erwiesen³⁾. Sehr reines Trinitrophenylmethylnitramin und Pikrinsäure sind nicht giftig, ebenso reines Trinitrotoluol, wohl aber das technische Produkt.

o-Nitrophenol ist wenig giftig.

Dinitrophenol verläßt den Organismus fast unverändert, größere Mengen wirken tödlich⁴⁾. 1.2-Dinitrophenol-4 ist giftiger als Pikrinsäure.

Pikrinsäure ist viel giftiger als Pikrolonsäure⁵⁾.



Pikrinsäure (1.3.4-Trinitrophenol-6) verlangsamt die Herzaktion und macht Reizung und Lähmung des Respirationszentrums. Pikraminsäure (1.3-Dinitro-5-amino-6-phenol) ist zweimal so giftig als Pikrinsäure.

Symm. Trinitrotoluol ist nach R. P. White⁶⁾ und nach den Massenerfahrungen während des Krieges nicht giftig.

Mononitronaphthalin und Dinitronaphthalin sind sehr wenig giftig, besonders das Dinitroprodukt⁷⁾.

Trinitroxylol ist völlig unschädlich. Trinitrophenol (Pikrinsäure) erzeugt beim Tier in Dosen, die beim Trinitroxylol, den Nitrotoluolen und Nitronaphthalinen völlig unschädlich sind, akute und chronische Vergiftungserscheinungen.

¹⁾ Potrz, Hedwig: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 22, S. 224. 1921.

²⁾ Rabe, F.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 85, S. 93. 1919.

³⁾ Duin, C. F. van: Chem. Weekblad Bd. 16, S. 202. 1919.

⁴⁾ Lutz, L. u. G. Baume: Bull. des sciences pharmacol. Bd. 24, S. 129. 1917.

⁵⁾ Hugouenq, L., G. Florenceu. E. Couture: Bull. de la soc. de chim. biol. Bd. 7, S. 58. 1925.

⁶⁾ Lancet 1901, 31. Aug. — Merkbl. d. Berl. Gesundheitsamts über nitrierte Kohlenwasserstoffe. Berlin: Julius Springer 1918. — Kölsch, F.: Münch. med. Wochenschr. Bd. 64, S. 965. 1917. — Moore, Benj.: Med. Research Committee special report series Nr. 11.

⁷⁾ Kölsch, F.: Zentralbl. f. Gewerbehyg. Bd. 5. S. 109ff. 1917.

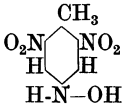
Beim Menschen ist die Toleranz gegenüber Pikrinsäure verhältnismäßig hoch; schwerere Gesundheitsschädigungen wurden nicht beobachtet. Trinitroanisol ist für den Menschen weniger harmlos als Pikrinsäure. Es bewirkt zwar gleichfalls keine Allgemeinvergiftungen, doch verursacht es bei empfindlichen Personen starke Hautreizungen¹⁾.

Trinitrobenzol ist nach White und Hay²⁾ nicht viel giftiger als Dinitrobenzol. Es ist nicht angegeben, welches Trinitrobenzol untersucht wurde.

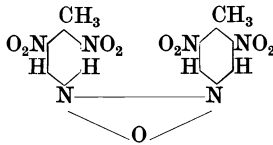
p-Nitrochlorbenzol macht Dyspnöe, fibrilläre Zuckungen, Atemlähmung³⁾.

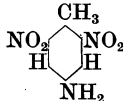
Dinitrochlorbenzol, erhalten durch Nitrieren von m-Chlornitrobenzol, wirkt qualitativ und quantitativ ähnlich wie p-Chlornitrobenzol.

Im Harn verschiedener Tiere und Menschen mit Ausnahme der Katze tritt nach Tinitrotoluolgabe die Glykuronsäureverbindung des 2.6-Dinitro-

4-hydroxylaminotoluol  auf, die durch Kochen mit Salzsäure in

2.6-Dinitro-4-azoxytoluol

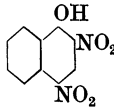


und weiter in 2.6-Dinitro-4-aminotoluol  verwandelt wird.

Die intermediär im Körper entstehende Hydroxylaminverbindung ist ungefähr dreimal so giftig wie Trinitrotoluol selbst.

Trinitrotoluol erzeugt, allerdings in wesentlich höheren Dosen, gleichartige Wirkungen wie Dinitrobenzol. Bei Frauen besonders sah man leichte Vergiftungen während des Krieges unter dem Bilde des „Anilismus“ und auch tödliche Vergiftungen mit dem Bilde der akuten Leberatrophie. Die Ursache ist die Zerstörung roter Blutkörperchen.

Dinitronaphthol (dessen Na- oder seltener Ca-Salz das Martiusgelb ist)



wirkt schon in kleinen Mengen vom Magen aus, oder bei subcutaner Injektion giftig, ebenso wie die Nitroderivate Aurancia und Safranin giftig sind⁴⁾.

P. Ehrlich⁵⁾ hat Kaninchen subcutan Nitrophenylpropiolsäure beigebracht und danach Hämoglobinurie und eigentümliche Infarkte im Herzen beobachtet, was aber auf die Wirkung der ungesättigten Säure zu beziehen ist.

Die Giftwirkung des Nitrophenylhydroxylamin besteht in einer starken Veränderung des Blutes sowohl was den Farbstoff betrifft als auch das morphologische Bild. Die Folge davon ist eine Dyspnöe des Tieres. Im Harn tritt Nitranil in auf.

Hydroxylamine übertreffen die Nitroverbindungen an Giftigkeit in ihrer Wirkung auf Bac. Proteus vulgaris und Froschspermatozoen. Die Giftwirkung geht dem Auftreten der Nitrophenylhydroxylaminreaktion parallel, wie ver-

¹⁾ Ilzhöfer, Hermann: Arch. f. Hyg. Bd. 87, S. 213. 1918.

²⁾ Lancet 1901, II, S. 583.

³⁾ Chilian, O.: Diss. Würzburg. 1902.

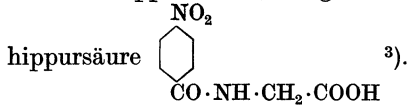
⁴⁾ Weyl, Th.: Teerfarbstoffe. Berlin 1889.

⁵⁾ Ehrlich, P.: Zentralbl. f. med. Wissenschaft. 1881, Nr. 42.

gleichende Untersuchungen mit m-Nitrophenylhydroxylamin und m-Dinitrobenzol, sowie β -Phenylhydroxylamin und Nitrobenzol zeigen¹⁾.

Die lebenden Zellen entziehen den Nitroverbindungen Sauerstoff und verwandeln sie in Hydroxylaminverbindungen, die schwerste Blutgifte sind, so z. B. kann m-Dinitrobenzol durch Muskulatur zum m-Nitrophenylhydroxylamin reduziert werden. Hingegen wird Anilin durch Froschmuskeln, Frosch- und Kaninchenleber oxydativ nicht verändert, ebenso verlaufen Versuche Nitrobenzol, Trinitrotoluol und m-Nitranilin durch Froschmuskulatur zu reduzieren, negativ. o-Dinitrobenzol läßt sich wie die p-Verbindung in gleich charakteristischer Weise reduzieren²⁾.

Aber nicht alle Nitroverbindungen sind giftig. So ist p-Nitrotoluol bei innerer Darreichung fast ungiftig, was auf der Oxydation der CH_3 -Gruppe zur COOH -Gruppe beruht, die gebildete p-Nitrobenzoesäure paart sich zu p-Nitro-



Die Einführung einer negativen Gruppe hebt also die giftige Wirkung der Nitrogruppe auf oder schwächt sie. Aus demselben Grunde wirken die nitrierten aromatischen Aldehyde ungiftig, weil sie im Organismus zu den entsprechenden Carbonsäuren oxydiert werden.

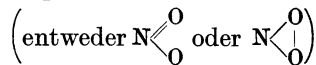
Die Einführung der Nitrogruppe in die Benzoesäure ist keine Entgiftung. o-Nitrobenzoesäure ist etwas weniger giftig als die Benzoesäure, aber das gilt nicht für die beiden anderen Nitrosäuren. Bei den beiden Di-Nitrobenzoesäuren tritt die Giftwirkung bei der Form 1 : 3 : 5 sehr kräftig hervor.

Nitrosalicylsäure, Nitrobenzoesäure und Nitrourethan machen keine Vergiftung⁴⁾.

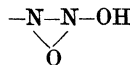
* * *

Die Eigenschaften der Salpetrigsäure- und Salpetersäureester, Gefäße zu erweitern, ist so charakteristisch, daß man durch die physiologische Prüfung von Substanzen entscheiden kann, wie eine Nitrogruppe daselbst gebunden ist.

Methylnitramin $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$ kann eine verschiedenartige Konstitution haben. Nach Franchimont hat es zwar einen sauren Charakter, demselben fehlt aber eine OH-Gruppe, das an N gebundene H-Atom wird durch zeitweise Näherung an den O des NO_2



mitunter molekular verändert⁵⁾. A. Hantzsch⁶⁾ hingegen glaubt, daß die Gruppe



in den Nitraminen vorhanden ist; dieselben seien eher Hydroxyldiazoxyverbindungen. Die physiologische Wirkung des Methylnitramins konnte aber

¹⁾ Hertwig, Günther u. Werner Lipschitz: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 183, S. 275. 1920.

²⁾ Lipschitz, W. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 109, S. 189. 1920.

³⁾ Jaffé, Max: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 7, S. 1673. 1874. S. a. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 2, S. 47. 1878.

⁴⁾ Walko, Karl: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 46, S. 181. 1901.

⁵⁾ Franchimont: Recueils des travaux chim. des Pays-Bas. Bd. 7, S. 354.

⁶⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 32, S. 3072. 1899.

diese Frage zur Entscheidung bringen, da es sich zeigen mußte, inwiefern die Wirkung dieses Körpers mit derjenigen echter Nitrokörper übereinstimmte, oder mit derjenigen der Nitrite, welche die Gruppe $O = N - O - R$ enthalten.

Das neutralisierte Methylnitramin hat keine Methämoglobinbildung zur Folge, im Gegensatz zu Natriumnitrit und Nitromethan. Die Substanz macht, wie Natriumnitrit, eine Herabsetzung der Atemfrequenz, aber ohne letale Wirkung (im Gegensatz zu Nitrit) und erst in der fünfmal so starken Dosis. Natriumnitrit setzt die Hubhöhe des Blutes durch die Herzkontraktion herab, da es die Herzarbeit vermindert. Natriummethylnitramin ist ohne jedwede Einwirkung. Ferner setzt Natriumnitrit den Blutdruck herab, Natriummethylnitramin steigert ihn. Wie Nitropentan erscheint Methylnitramin als ein ziemlich indifferenten Körper, mit Ausnahme der epileptiformen Krämpfe, welche übrigens auch beim Nitropentan beobachtet werden, aber nicht mit der Nitrogruppe im Zusammenhange zu stehen scheinen. Die physiologische Untersuchung spricht also mehr für die Franchimontsche Formel als für die von Hantzsch¹⁾.

7. Die Cyangruppe.

Die Blausäure (Cyanwasserstoff CNH) wirkt als ungemein heftiges Gift, indem es das Atmungszentrum in der Medulla oblongata lähmt. Die große chemische Reaktionsfähigkeit sowie die Giftigkeit dieser Substanz dürften in engen Beziehungen zu dem zweiwertigen Kohlenstoff stehen, da ja ungesättigte Verbindungen, wie Kohlenoxyd z. B. infolge dieser Eigenschaft besonders giftig sind²⁾. Cyan $CN - CN$ wirkt nach Benevenuto Bunge³⁾ fünfmal schwächer als Cyanwasserstoff. Cyan und Cyanwasserstoff haben das Wesen der Wirkung gemein, doch wirkt Cyan weniger rasch und auf einen längeren Zeitraum ausgedehnt.

Im allgemeinen bewirken die Isonitrile, Carbylamine ($R \cdot N : C$) Lähmung des Respirationszentrums, während die echten Nitrile oder Cyanide $R \cdot C : N$ Koma bewirken.

Die Salze der Knallsäure⁴⁾ $> C : N \cdot OH$, die nach Nef⁵⁾ mit Carbyloxim identisch sind und als solche zu den Derivaten der Blausäure in Beziehung stehen, haben eine Wirkung wie Cyansalze.

Nach Calmels ist Methylisocyanid⁶⁾ (Methylcarbylamin) $CH_3 \cdot N = C$ beim Einatmen noch giftiger als wasserfreie Blausäure.

Äthylcarbylamin, Cyanäthyl (Äthylisocyanid) $CH_3 \cdot CH_2 \cdot N = C$ ist achtmal weniger giftig als Blausäure. Der Tod erfolgt erst nach einigen Stunden⁷⁾, daher haben mehrere Forscher [Maximowitsch⁸⁾] die toxische Wirkung des Cyanäthyls geleugnet.

Das Nitril der Propiolsäure (Cyanacetylen $HC : C \cdot CN$ sowie das Kohlenstoffsubnitrid (Dicyanacetylen), $NC \cdot C : C \cdot CN$ machen Paralyse und Atemlähmung. Sie sind weniger giftig als Blausäure. Die Einschlebung der Acetylengruppe zwischen H und CN der Blausäure oder zwischen die zwei CN des Dicyans verringert also die Giftigkeit beträchtlich, und zwar im gleichen

1) Stockvis u. Spruyt: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie. Bd. 6, S. 279.

2) Liebig's Ann. d. Chem. Bd. 270, S. 267.

3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 12, S. 41.

4) Schinkhoff: Diss. Kiel bei Falck.

5) Liebig's Ann. d. Chem. Bd. 280, S. 303.

6) Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 98, S. 536.

7) Fiquet, Edmund: Bull. de la soc. de chim. biol. [3]. Bd. 25, S. 591.

8) Petersburger med. Wochenschr. 1877, Nr. 38.

Verhältnis bei jedem der Nitrile, da Kohlenstoffsubnitrid ungefähr viermal weniger giftig ist, als Cyanacetylen. Gegenüber anderen Nitrilen z. B. Acetonitril ist die Giftigkeit noch erhöht. Natriumthiosulfat ist gegenüber dem Kohlenstoffsubnitrid eine schützende Substanz, nicht aber gegenüber dem Cyanacetylen¹⁾.

Cyansaure Salze wirken gar nicht oder äußerst wenig giftig.

Chlorcyan CNCl ist sehr stark giftig, Bromcyan²⁾ und Jodcyan sind schwächer giftig als Blausäure³⁾. Alle drei reizen die Schleimhäute sehr intensiv. Trichlorcyan ist ebenfalls giftig, wenn auch weniger als Chlorcyan, und riecht nach Mäuseharn.

H
 $\begin{array}{c} \text{N}\equiv\text{C} \\ \text{N}\equiv\text{C} \end{array} \text{C} \text{---} \text{NH}_2 \cdot \text{HCN}$, ein polymeres der Blausäure, ist bei der letalen

Dosis der Blausäure ohne Wirkung. Bei größeren Dosen sieht man eine verzögerte Blausäurevergiftung⁴⁾.

Azulminsäure, das braune amorphe Zersetzungsprodukt der wässrigen Blausäure, ist weniger schädlich als Blausäure und viel weniger giftig. Die Symptome erinnern an Blausäurevergiftung, da sich die Azulminsäure in Blausäure spaltet.

Cyanessigsäure $\text{CN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ ist unwirksam. Erst in größerer Dosis macht sie lang dauernde Narkose.

Auch die Carbonsäuren der Carbylamine z. B. die Isocyanessigsäure $\text{C} : \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ wirken so.

Die Nitrile verlieren bei der Substitution mit Kohlenwasserstoffen der Fettreihe die Intensität und den ursprünglichen Charakter ihrer Wirkung. Nur wenn Blausäure sich im Organismus wieder bilden kann, tritt die entsprechende Wirkung ein. In der Gruppe der Phenolnitrile⁵⁾ z. B. m-Oxycyanzimsäurenitril, p-Oxycyanzimsäurenitril, sieht man, wie die Phenolgruppe, welche die Giftigkeit der Stammsubstanz in den meisten Verbindungen erhöht, die Giftigkeit des Nitrils durch ihren Eintritt herabsetzt.

Nitrile gesättigter Fettsäuren.

Acetonitril $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CN}$ ist schwach wirksam. Die höheren Homologen Propio-, Butyro-, Capronitril sind aber heftige Gifte⁶⁾. Acetonitril hebt die Reflexerregbarkeit auf, die Einatmung der Dämpfe wirkt anästhesierend auf Ratten, weniger auf Kaninchen, nicht auf Hunde. Tiere der beiden letztgenannten Arten werden durch Einatmung von Acetonitril und besonders von Propionitril leicht getötet. Die toxikologische Wirkung der Nitrile ist, wie erwähnt, von derjenigen der Cyanwasserstoffsäure wesentlich verschieden ist.

Acetonitril wird im Organismus so zerlegt, daß Blausäure abgespalten und die Methylgruppe zu Ameisensäure oxydiert wird.

Propionitril erzeugt wie Blausäure Atemlähmung. Blausäure wird abgespalten.

Butyronitril wirkt sehr ähnlich wie Propionitril. Isovaleronitril wirkt ähnlich wie Acetonitril. Capronitril (2-Methylpentancyanid) wirkt wie Blausäure.

α -Diäthylaminopropionsäurenitril ($\text{CH}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{N} (\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{CN}$) ist isotoxisch mit Blausäure.

¹⁾ Desgrez, C. A.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 152, S. 1707. 1911.

²⁾ Meyer, Diss. Kiel 1896.

³⁾ Wedekind: Diss. Kiel 1896.

⁴⁾ Bedel, Ch: Journ. de pharmac. et de chim. Bd. 30, S. 189. 1924.

⁵⁾ Goldfarb: Diss. Dorpat 1891.

⁶⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 34, S. 247.

Triacetonamincyanhydrin wirkt wie Blausäure. Das Molekül ist relativ weniger giftig als das der fetten Nitrile.

Reid Hunt¹⁾ kommt bei zusammenfassendem Studium der Nitrilwirkungen zu folgenden Schlüssen:

1. Es gibt keine bestimmte und konstante Beziehung zwischen der Giftigkeit und dem Molekulargewicht der Nitrile, denn bei den Nitrilen der normalen Fettsäurereihe (Blausäure ausgeschlossen) nimmt die Giftigkeit mit dem Molekulargewicht zu (aber nicht in irgendeinem konstanten Verhältnis) vom Acetonitril zu Butyronitril; das Molekül der letzteren ist für Säugetiere fast isotoxisch mit Blausäure. Mit dem nächsten Homologen (Valeronitril) nimmt jedoch die Giftigkeit wieder ab. Die hemmende Wirkung dieser Nitrile auf Gärungs- und Oxydationsprozesse durch Zellen nimmt mit dem Molekulargewicht zu.

2. Die Giftigkeit der Dinitrile ist bei verschiedenen Tieren verschieden. Sie nimmt beim Frosch mit steigendem Molekulargewicht ab, obgleich in keinem beständigen Verhältnis; bei der Taube nimmt sie bis zum 3. Gliede ab (Bernsteinsäurenitril), worauf sie wieder zunimmt. Bei Säugetieren ist die Giftigkeit des zweiten Gliedes größer als die des ersten, das dritte Glied ist weniger giftig als das zweite und das vierte ist giftiger als das dritte.

3. Die Giftigkeit der Isoverbindungen der Fettsäurereihe nimmt (von dem Isobutyro- zu dem Isocapronitril) beim Frosch und der Taube zu, nimmt aber bei dem Kaninchen und der Maus ab.

4. In der aromatischen Reihe nimmt die Giftigkeit für den Frosch und die Taube vom Benzonitril zu o-Toluylsäurenitril zu; beim Kaninchen nimmt sie ab. Benzyleyanid ist bei Warmblütern viel giftiger, aber weniger giftig für den Frosch als o-Toluylsäurenitril.

Normale und Isoverbindungen.

Normales Butyronitril ist giftiger für den Frosch und die Taube als die Isoverbindung; es gibt einen geringen Unterschied in ihrer Giftigkeit für das Kaninchen. Bei der Maus ist Isovaleronitril giftiger als die normale Verbindung.

Einfluß einer OH Gruppe. Eine Hydroxylgruppe in der α -Stellung zu dem CN vermehrt die Giftigkeit, sowohl in der Fett- wie in der aromatischen Reihe. In den meisten Fällen macht sie das Molekül isotoxisch mit dem von Blausäure. Die Oxynitrile (Mandelsäure- und Milchsäurenitrile) haben eine größere hemmende Wirkung auf die spontane Oxydation von Cystein als Capronitril.

Milchsäurenitril ist giftiger für Algen und Pilze als es Nitrile sind, welche keine Hydroxylgruppe enthalten.

Eine Hydroxylgruppe hat eine fast gleich große Wirkung in einer α -Cyan-säure (α -Cyanmilchsäure). Eine Hydroxylgruppe in der α -Stellung vermindert die Giftigkeit (β -Oxy-n-buttersäurenitril ist $3^{1/2}$ mal weniger giftig als n-Buttersäurenitril; die γ -Oxyverbindung ist noch weniger giftig). Eine Hydroxylgruppe in der Phenylgruppe vom Benzylecyanid und α -Cyanzimsäure setzt die Giftigkeit herab; in der letzteren Verbindung ist die o-Oxy- am meisten, die m-Oxyverbindung bei weitem am wenigsten giftig. (Die Einführung von einer Methylgruppe in die Phenylgruppe vom Phenylaminoacetonitril vermindert die Giftigkeit; die o-Verbindung ist etwas giftiger als die p-Verbindung.)

Einfluß von doppelten und dreifachen Bindungen. Von den Nitrilen, welche dieselbe Anzahl von C-Atomen haben, sind jene mit einer C : C-Gruppe giftiger, als es die mit gesättigten Gruppen sind; jene mit einer C : C-Gruppe sind giftiger als jene mit einer doppelten Bindung (der Unterschied ist weniger deutlich in Verbindungen, welche eine Phenylgruppe enthalten). Die Moleküle

¹⁾ Heffter, A.: Handbuch d. Pharmakol. Bd. I, S. 814.

von manchen dieser Verbindungen sind praktisch isotoxisch mit jenen von Blausäure. So hat eine doppelte oder dreifache Bindung eine analoge Wirkung zu der von einer Hydroxylgruppe in der α -Stellung.

Phenylgruppe. Eine für ein Wasserstoffatom substituierte Phenylgruppe vermehrt in allen Fällen die Giftigkeit, jedoch weniger als eine Methylgruppe in derselben Stellung.

Aminogruppe. Die Einführung einer NH_2 -Gruppe in $\text{CH}_3 \cdot \text{CN}$ oder $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ (α -Stellung) hat keine Wirkung auf die Giftigkeit; die Substitution der Wasserstoffe der Aminogruppe durch Äthylgruppen erhöht die Giftigkeit in beiden Fällen stark, indem das Molekül isotoxisch mit Blausäure wird. Die Einführung einer Diäthylaminogruppe in Propionitril oder Acetonitril macht das Molekül der neuen Verbindungen so giftig wie Blausäure. Die Addition von Jodmethyl zu den Stickstoffen der $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ -Gruppe in den obigen Verbindungen vermindert die Giftigkeit. Die Substitution einer Phenyl- oder Toluylgruppe für eines der H-Atome des NH_2 vom Aminoacetonitril erhöht die Giftigkeit stark. Die Substitution einer NH_2 -Gruppe für eines der H-Atome der CH_2 -Gruppe vom Benzylcyanid vermindert die Giftigkeit. Piperidoacetonitril ist auch viel giftiger (ungefähr 37mal) als Acetonitril.

Carboxylgruppe. Die Einführung einer COOH -Gruppe in ein Nitril vermindert die Giftigkeit für Säugetiere (aber nicht für Frosch und Taube).

Der Äthylester der Cyanessigsäure ist giftiger (für Kaninchen und Taube), als die Säure selbst. Die verminderte Giftigkeit in der Reihe der Methylester von Cyanessigsäure, Cyanbernsteinsäure und β -Cyantricarballylsäure kann von der Zunahme der Anzahl von Carboxylgruppen herrühren. Die Substitution einer COOH -Gruppe für eine der CN -Gruppen in einem Dinitril (Malonsäuredinitril) vermindert die Giftigkeit für alle Tierklassen sehr (271mal bei der Maus).

Eine Amidgruppe (wenigstens bei Acetonitril) vermehrt die Giftigkeit (die Giftigkeit von Cyanacetamid ist mehr als doppelt so groß als die von Acetonitril). Die Einführung einer $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NHCO}$ -Gruppe in Acetonitril erhöhte die Giftigkeit noch mehr (Cyanacetylharnstoff ist 10mal so giftig wie Acetonitril).

Auch bei aliphatischen Nitrilen kommt es zu einer wesentlichen Entgiftung durch den Eintritt der Carboxylgruppe. Acetonitril ist zweimal so giftig wie Cyanessigsäure. Zimtsäurenitril ist zweimal so giftig als cyanzimtsaures Natrium¹⁾.

Die Nachbarschaft eines Hydroxyls zur Cyangruppe erniedrigt die Giftigkeit der letzteren, in der Cyanessigsäure ist die Giftigkeit der Cyangruppe ganz verschwunden. Milchsäurenitril zersetzt sich in Wasser und wirkt ganz wie Blausäure. α -Cyan- α -milchsäure wirkt hingegen nicht wie Blausäure krampferregend, sondern rein paralyisierend²⁾. Formaldehydcyanhydrin ist viel giftiger als Acetonitril, was Reid Hunt³⁾ durch raschere Oxydierbarkeit wegen der Anwesenheit eines Hydroxyls erklärt.

[Aethoxy-methylen]-malonitril $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{CH} : \text{C}(\text{CN})_2$ erzeugt auf der Haut starke Entzündungen und ruft beim unvorsichtigen Arbeiten damit heftige Reizungen der Schleimhäute der Nase und des Rachens hervor⁴⁾.

Die Dinitrile zeigen ein Verhalten, welches sich nicht in ein bestimmtes Gesetz kleiden läßt.

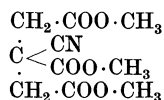
¹⁾ Fiquet: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 130, S. 942.

²⁾ Kastein: Diss. Kiel 1896.

³⁾ Arch. de pharmaco-dyn. Bd. 12. S. 447.

⁴⁾ Diels, O., H. Gärtner und R. Kaack: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 55, S. 3439. 1922.

Die Giftigkeit des Oxalsäure-, Malonsäure-, Bernsteinsäure- und Brenzweinsäuredinitrils steht in keinem Verhältnisse zum Molekulargewichte¹⁾. Bei verschiedenen Tierspezies erweisen sich die Gifte als verschieden giftig. Die Verschiedenheit und Regellosigkeit dürfte mit der verschieden leichten Abspaltbarkeit der CN-Gruppe, welche eigentlich giftig ist, zusammenhängen. Hingegen konnte Barthe und Ferré²⁾ Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung in dieser Gruppe finden und feststellen. Sie untersuchten Methylcyanotricarballylat, Methylcyanosuccinat und Methylcyanoacetat. Das Molekulargewicht nimmt vom ersten zum letzten Körper ab. Der letzte Körper hat zwei substituierbare Wasserstoffe in der Methangruppe $\text{H}_2\text{C} \begin{array}{l} \text{CN} \\ \diagdown \\ \text{COO} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$, der zweite einen substituierbaren Wasserstoff $\text{HC} \begin{array}{l} \text{CN} \\ \diagdown \\ \text{COO} \cdot \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$, der erste ist aber gesättigt und hat keinen substituierbaren Wasserstoff mehr:



Dieser chemischen Reihenfolge entspricht nun auch eine Skala der physiologischen Wirkung, derart, daß die Verbindung mit dem geringsten Molekulargewicht und den zwei noch substituierbaren Wasserstoffen des Methanrestes am energischsten, der reinen Blausäure am ähnlichsten wirkt, der einen substituierbaren Wasserstoff enthaltende Körper steht in der Mitte und der gesättigte (Methylcyanotricarballylat) zeigt gar keine toxische Wirkung. Die Giftwirkung besteht in Betäubung, zunehmender Respirationsfrequenz und steigender Diurese. — Es sind also die CN-Substitutionsprodukte um so aktiver, je mehr substituierbare Wasserstoffatome sie besitzen und je weniger hoch das Molekulargewicht ist.

Die aromatischen echten Nitrile³⁾ verhalten sich folgendermaßen: Benzotrinitril $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CN}$ wirkt selbst in großen Dosen unsicher. Die Giftigkeit des Benzotrinitrils beruht nicht auf Abspaltung von Blausäure⁴⁾. Phenylacetnitril (Benzylcyanid) $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ bewirkt ähnlich dem Benzotrinitril vollständige Paralyse, es fehlen hier jedoch die bei jenem auftretenden Krämpfe cerebralen Ursprunges. Es ist 5—6mal so giftig als Benzotrinitril. Benzylcyanid scheint im Organismus Blausäure abzuspalten, zum Teil erscheint es als Phenylacetylaminooessigsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ im Harn. Mandelsäurenitril $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CN}$ ist giftiger als Benzylcyanid. Piperidoessigsäurenitril $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ scheint leicht Blausäure abzuspalten. Nitrile, die ein Aminostickstoffatom in Verbindung mit Äthylgruppen (Diäthylaminoacetnitril $\begin{array}{l} \text{CN} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$, Diäthylaminomilchsäurenitril $\text{CH}_3 \begin{array}{l} \text{CN} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$ enthalten, geben — möglicherweise durch Oxydationsprozesse — Blausäure ab, während Nitrile, die das N-Atom in Verbindung mit einer Phenylgruppe enthalten (Phenylaminoacetnitril $\begin{array}{l} \text{CN} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$, o- und m-Tolylaminoacetnitril $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ Blausäure im Organismus nicht abspalten. Tolylaminoacetnitril steht wegen des Eintrittes der

¹⁾ Heymanns und Masoin: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 3, S. 77.

²⁾ Arch. de physiol. [5] Bd. 4, S. 488.

³⁾ Giacosa, P.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 8, S. 95. 1883—1884.

⁴⁾ Hunt, Reid: l. c.

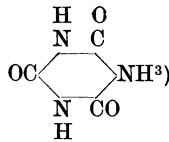
Methylgruppe in den Kern dem Phenylaminoacetonitril gegenüber an Giftigkeit nach. Die Addition von Jodmethyl zu Diäthylaminoacetonitril und Diäthylaminomilchsäurenitril vermindert deren Giftigkeit.

Chloralcyanhydrin ist 30mal so giftig als Blausäure, was Reid Hunt durch das erleichterte Eindringen des Chloralcyanhydrins in Organe, die sehr leicht durch Blausäure geschädigt werden, erklärt. Äthylchloralcyanhydrin wirkt wesentlich durch die Blausäure¹⁾.

Die Isomerie in der Struktur der Cyanderivate ändert die Natur der physiologischen Wirkung nicht ab, sofern man nicht einen Übergang der Isocyanverbindungen in Cyanverbindungen innerhalb des Organismus annimmt, wozu aber kein Grund vorhanden. Da ferner Äthylcarbimid wirksamer ist als Isothiocyansäureäthyläther, trotz der Gleichheit des Alkylradikals, so muß gefolgert werden, daß die Sauerstoff enthaltenden Cyanderivate giftiger sind als diejenigen mit Schwefel.

Isocyansäureäthylester (Äthylcarbimid) $OC:N \cdot C_2H_5$ und der Isocyanursäureäthylester (Triäthylcarbimid) $(OC:N \cdot C_2H_5)_3$ wirken im wesentlichen auf die Atmung, und zwar erregen sie zuerst die Zentren, um sie später zu lähmen²⁾. Bei Vergleichung von Äthylcarbimid und Triäthylcarbimid zeigen sich die bei Aldehyd und Paraldehyd gefundenen Verhältnisse. Der erste Körper wirkt heftiger als der zweite. Abgesehen von der Giftigkeit ist die Wirkung beider Substanzen doch der der Blausäure soweit ähnlich, um sie mit dieser in eine Gruppe vereinigen zu können. Nähere Beziehungen rücksichtlich des physiologischen Verhaltens zeigen die beiden Äther mit dem Dithiocyansäureäther und dem Isothiocyansäureäther und dem Isocyanursäureäthyläther.

Cyanursäure



und das Cyanmelid $(COHN)_x$ sind fast unschädliche Verbindungen, was um so wichtiger ist, als gleiche Verhältnisse bei den schwefelhaltigen normalen Cyanverbindungen obwalten. So ist z. B. Dithiocyansäureäthyläther ein ziemlich starkes Gift, während dithiocyansaures Kalium unschädlich ist oder höchstens durch seinen Kaligehalt schädigt. Auch thiocyansaures Kalium ist bei Warmblütern nur ein schwaches Gift, im Gegensatze zum Cyankalium⁴⁾.

Im Ferrocyanatium hat weder die Cyangruppe, noch das Eisen eine physiologische oder pharmakologische Wirkung. Auch Platincyannatium ist ebenfalls als Metallgift und Cyanderivat wirkungslos und ungiftig, während Platinsalze sonst sehr giftig sind, da dem komplexen Ion die Wirkungen des Platin- und Blausäureion fehlen.

Nach L. Hermann⁵⁾ tötet Nitroprussidnatrium $Fe(CN)_3(NaCN)_2NO + 2H_2O$ Warmblüter unter den Erscheinungen der Blausäurevergiftung. In den Körperhöhlen der vergifteten Tiere kann man Blausäuregeruch wahrnehmen.

Cyanacetylguanidin ist giftig.

¹⁾ Landgraff: Diss. Kiel 1896.

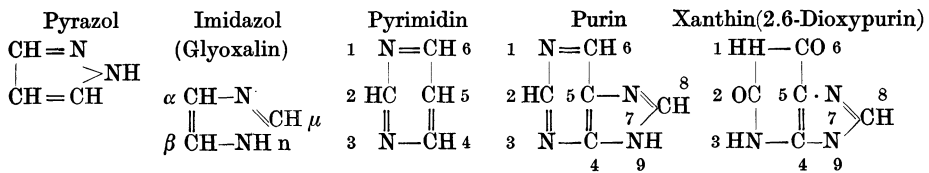
²⁾ Baldi: Lo Sperimentale 1887. Sett. 302. Ann. di chim. e di farmac. Bd. 7, S. 205. 1888. — Coppola, F.: Rendiconti delle acad. dei Lincei Bd. 5, I, S. 378.

³⁾ Gibbs und Reichert: Dubois' Arch. 1893. Suppl. 210.

⁴⁾ Coppola: Rendiconti della acad. dei Lincei Bd. 5, I, S. 378.

⁵⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 39, S. 149; siehe auch Cromme: Diss. Kiel 1891.

8. Wirkungen der Puringruppe.



Pyrazol ist in seinen Derivaten recht giftig, so z. B. Phenyl dimethylpyrazol.

Imidazol ist sehr wenig giftig und physiologisch ziemlich indifferent. Es bringt periphere Gefäße zur Kontraktion und wirkt auch auf andere glatte Muskeln erregend [Uterus¹⁾] ebenso auf den Gefäßtonus. Sowohl dem Imidazol als auch dem Pyrimidin kommt noch keine besondere Wirkung zu, erst der Kombination beider Ringsysteme zum Purin.

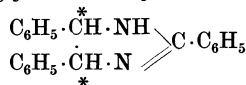
Glyoxalinaldehyd wirkt grundsätzlich andersartig: strychninartig, zentral reflexsteigernd und später lähmend. Auch Oxymethylglyoxalin besitzt eine stark abgeschwächte Glyoxalinwirkung²⁾. Methylimidazol erzeugt bei Hunden Erbrechen, starke Atemnot und darauffolgende Lähmung des Atemzentrums³⁾ und ist giftig, während Histidin in 5 mal so großer Dosis ungiftig ist. Der Organismus vermag den Imidazolring leicht aufzusprengen, besonders bei Histidin, aber wenn das Imidazol keine Seitenkette trägt, so vermag der Organismus das Ringsystem nicht zu zerstören⁴⁾.

Benzimidazol $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{NH} \end{array}$ macht leichte Narkose, lähmt die glatte Muskulatur des Darms und Uterus.

Methylbenzimidazol $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{NH} \end{array}$ $\text{C} \cdot \text{CH}_3$ wirkt etwas stärker auf das Herz als Benzimidazol, sonst wie Benzimidazol. Benzimidazol und Methylbenzimidazol lassen sich nach Eingabe im Harne nicht nachweisen.

Phenylbenzimidazol $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{NH} \end{array}$ $\text{C} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ wirkt nicht giftig.

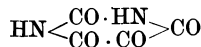
Amarin $\mu \alpha \beta$ -Triphenylglyoxalin-dihydrid ($\alpha \beta$)



ruft bei Hunden Vergiftungserscheinungen hervor, schwächer giftig wirkt es auf Kaninchen. Dasselbe Vergiftungsbild gibt Methylamarin $\text{C}_{21}\text{H}_{17}(\text{CH}_3)\text{N}_2$.

Lophin $\mu \alpha \beta$ -Triphenylglyoxalin $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} \cdot \text{NH} \\ | \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \overset{*}{\text{C}}\text{H} \cdot \text{N} \end{array} \text{C} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ ist ohne Wirkung, wahrscheinlich wegen seiner geringen Löslichkeit⁵⁾. Diäthyllophinhydrojodid $\text{C}_{21}\text{H}_{16}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}_2 \cdot \text{JH}$ erzeugt innerlich bei Hunden Erbrechen, subcutan ist es wirkungslos.

Lusini⁶⁾ hat verschiedene Harnsäurederivate, Alloxan (Mesoxalylharnstoff)



Alloxantin $\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}(\text{OH}) \cdot \text{C}(\text{OH}) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}$

Parabansäure (Oxalylharnstoff) $\text{HN} \begin{array}{c} \text{CO} \cdot \text{NH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CO} \cdot \text{CO} \end{array}$ auf Giftwirkung untersucht und

¹⁾ Auvermann, Hellmut: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 84, S. 155. 1918.

²⁾ Kuroda, J.: Journ. of biophysics. I. XIV. Tokio 1923.

³⁾ Kowalevsky, K.: Biochem. Zeitschr. Bd. 23, S. 4. 1910.

⁴⁾ Leiter, L.: Journ. of biol. chem. Bd. 64, S. 125. 1925.

⁵⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 57, S. 93. — Modica Ann. di chim. e farmac. 1894, S. 257.

⁶⁾ Ann. di chim. e farm. Bd. 21, S. 241; Bd. 22, S. 385.

gefunden, daß ihre Wirksamkeit von der Ureidgruppe $\text{CO} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \text{NH} \end{smallmatrix}$ und nicht von der Imidgruppe $\text{HN} \begin{smallmatrix} \text{CO} \\ \text{CO} \end{smallmatrix}$ herrührt, da die Wirkung des Succinimids $\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}$ und Chloralimids $(\text{CCl}_3 \cdot \text{CH} : \text{NH})_3$ wesentlich von der der genannten Körper abweicht.

Alloxan ist am stärksten, Parabansäure am schwächsten giftig. Sie machen alle diastolischen Herzstillstand. 0.8 g Alloxan töten ein Kaninchen. Alloxan wirkt abführend. Im Organismus werden alle drei zerstört. Nach Verfütterung von Alloxan finden sich nur äußerst geringe Mengen Alloxantin und Parabansäure im Harn; nach Alloxantinfütterung schwache Spuren von Alloxantin, außerdem geringe Mengen Dialursäure, Parabansäure und Murexid; nach Parabansäure nur sehr geringe Spuren der eingeführten Substanz. Alloxan und Alloxantin machen in 8 g-Dosen bei Hunden leichte Diarrhöe ohne andere Symptome¹⁾, während Lusini²⁾ fand, daß die Haut angegriffen wird und Reflexübererregbarkeit und später Reflexuntererregbarkeit eintritt. Alloxan macht beim Frosch Mydriasis.

Die Pyrimidinderivate Thymin, Cytosin und Uracil wirken weder auf den Eiweißstoffwechsel, noch diuretisch und keineswegs toxisch³⁾.

Analog dem Alloxantin, aber schwächer, wirken die Salze der Purpursäure (Murexid); bei Warmblütern ist Murexid inaktiv. Bei direkter Herzwirkung tritt diastolischer Stillstand auf. Murexid wird unzersetzt eliminiert (Lusini).

Purin⁴⁾ macht eine Steigerung der Gehirnerregbarkeit, wie die Ammoniumsalze, mit Neigung zu konvulsivischen Krämpfen, ohne daß diese indes zum Ausbruch kommen, außerdem erhöhte tetanische Reflexerregbarkeit und Lähmung. Die muskelerstarrende Wirkung des Coffeins besitzt auch das Purin, doch tritt sie erst bei Anwendung konzentrierter Purinlösung und viel langsamer als nach Coffein ein. Die für Theobromin und Coffein charakteristische Kombination der Muskelwirkung mit dem Tetanus hängt von dem Purinkern selbst ab.

Durch den Eintritt von Sauerstoff und von Alkylgruppen in den Purinkern wird nur die Wirksamkeit im allgemeinen und das gegenseitige Stärkeverhältnis der verschiedenen Wirkungen verändert. Eine Gesetzmäßigkeit in der Beeinflussung dieser Verhältnisse durch die Anzahl und die Stellung der Sauerstoffatome und der Alkylgruppen im Molekül läßt sich aber nicht erkennen (O. Schmiedeberg).

Ein unbedingter Parallelismus zwischen Nerv-Muskelwirkung und Diurese besteht in der Puringruppe nicht⁵⁾.

7-Methylpurin steht dem Coffein viel näher als Purin. Auf Muskeln wirkt es stärker als Purin. Die Wirksamkeit dagegen ist eine verhältnismäßig geringe.

6-Oxypurin (Hypoxanthin, Sarkin) macht Tetanus, aber keine Muskelstarre. Die Arbeitsleistung der Muskeln wird durch Hypoxanthin nicht beeinflusst⁶⁾. Im Organismus des Hundes wird es fast vollständig in Allantoin umgewandelt, beim Menschen größtenteils zu Harnsäure oxydiert⁷⁾. Es bewirkt erst nach 6 Stunden Reflex-Empfindlichkeit und Reflex-Irradiation, spontane Krampfanfälle; allgemeiner Starrkrampf, wie beim Coffeintetanus, stellt sich ein; die Totenstarre tritt sehr bald und in ausgesprochenem Maße auf.

¹⁾ Koehne: Inaug.-Diss. Rostock 1894.

²⁾ Ann. di chim. e die farmac. Bd. 21, S. 145, 241. 1895; Bd. 22, S. 341, 385. 1895.

³⁾ Mendel, B. Lafayette und Viktor C. Myers: Americ. Journ. of Physiol. Bd. 26. S. 77.

⁴⁾ Schmiedeberg, O.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 34, S. 2550. 1901.

⁵⁾ Starkenstein: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 57, S. 27. 1907.

⁶⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 15, S. 62.

⁷⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 41. S. 403.

8-Oxypurin zeigt im Gegensatz zum Hypoxanthin keinen Tetanus, sondern nur Muskelstarre. Die Substanz wirkt sehr schwach.

1.7-Dimethylhypoxanthin wirkt vorwiegend tetanisierend. Bei Fröschen zeigt sich auch die Muskelwirkung, aber schwächer als bei Coffein.

7.9-Dimethyl-8-oxypurin macht im Gegensatz zu seiner nicht alkylierten Muttersubstanz Muskelstarre und Tetanus. In bezug auf die Stärke der Wirkung ist die Substanz etwa dem Theobromin analog.

Während die Dimethylderivate beider Oxypurine gleichartig wirken, zeigen die Oxypurine selbst Differenzen in der Wirkung, welche sich vielleicht durch die Verschiedenheit ihrer Resorbierbarkeit erklären lassen.

Xanthin (2.6-Diooxypurin) hat eine eigentümliche, Muskel erstarrende¹⁾ und Rückenmark lähmende Wirkung. Xanthin stimmt in seinen Wirkungen völlig mit dem 8-Oxypurin überein. Es erzeugt eine kaum nennenswerte Diurese, es macht aber Hämaturie.

6.8-Diooxypurin ist so schwer löslich, daß man über seine Wirkungen nicht ins klare kommen kann. Anscheinend wirkt es auf das Nervensystem.

Die monalkylierten Xanthine wirken ohne Ausnahme ähnlich wie Coffein und Theobromin sowohl auf Muskeln als auch auf das Nervensystem, jedoch mit dem Unterschiede, daß sie im Verhältnis zu der erregbarkeitssteigernden, insbesondere der tetanisierenden Wirkung die Muskeln stärker starr machen als Coffein und selbst Theobromin.

7-Methylxanthin (Heteroxanthin) wirkt weniger erregbarkeitssteigernd und mehr lähmend auf das Zentralnervensystem als 3-Methylxanthin. Auch ist es wirksamer als jenes. Beide machen Muskelstarre²⁾. Die für Frösche letale Dosis des 7-Methylxanthin bewirkt vom 3-Methylxanthin verwendet nur eine leichte und vorübergehende Muskelsteifigkeit: Während Theobromin und Coffein einen ausgesprochenen Tetanus hervorrufen, tritt dieser nach Injektion der beiden Monomethylxanthine gar nicht oder nur einmal auf. 3-Methylxanthin macht keine Krämpfe, sondern nur Lähmungserscheinungen. Die Monomethylxanthine (Albanese) stehen der Wirkung nach zwischen Xanthin und den höher methylierten Derivaten. Bei Kaninchen erregen sie Diurese³⁾ (namentlich 3-Methylxanthin). Beim Hunde machen sie keine Diurese. Nur 10% der injizierten Menge erscheinen unverändert im Harn wieder.

Den methylierten Xanthinderivaten kommt eine therapeutisch sehr stark verwendete Eigenschaft zu, nämlich die, vorzüglich diuretisch zu wirken. Die diuretische Wirkung der Purinderivate geht Hand in Hand mit der Muskelwirkung und steht im Gegensatz zu der Erregbarkeitssteigerung der Nervensystems. Je stärker ein Purinderivat im Verhältnis zu der Erregbarkeitssteigerung des Nervensystems auf die Muskeln wirkt, um so leichter ruft es auch eine verstärkte Harnabsonderung hervor. Daher wirken hervorragend in diesem Sinne 3- und 7-Methylxanthin und die drei Dimethylxanthine.

Heteroxanthin (7-Methylxanthin) und Paraxanthin (1.7-Dimethylxanthin) zeigen in ihrer physiologischen Wirkung fast übereinstimmende Resultate, indem sie die Respiration lähmen, die Skelettmuskulatur träge und unbehilflich machen bei Absinken der Reflexe. Doch ist Paraxanthin bei Fröschen 2—3mal so wirksam als Heteroxanthin. Es steigt also hier die Wirksamkeit mit der Anzahl der Methylgruppen [M. Krüger und G. Salomon⁴⁾].

Die drei bekannten Dimethylxanthine verhalten sich folgendermaßen:

¹⁾ Filehne, Wilhelm: Dubois' Arch. f. Physiol. 1886, S. 72.

²⁾ Albanese, Manfredi: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 43, S. 305.

³⁾ Arch. ital. de Biol. Bd. 32, fdl. 3.

⁴⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 21, S. 169. 1895—1896.

3.7-Dimethylxanthin (Theobromin) wird in bezug auf die Muskelwirkung ein wenig von dem Theophyllin (1.3-Dimethylxanthin) übertroffen und dieses wiederum von Paraxanthin (1.7-Dimethylxanthin), welches nur Muskelstarre hervorruft. Theophyllin wirkt stärker diuretisch als Theobromin, am stärksten Paraxanthin¹⁾.

Paraxanthin ist in seiner Wirkung dem Xanthin und Theobromin ähnlich, indem es die Muskulatur in eine der Totenstarre ähnlichen Zustand versetzt und die Reflexerregbarkeit bis zum allmählichen Erlöschen vermindert (Salomon).

Theobromin hat ebenfalls noch die muskelerstarrende Einwirkung (Eigenschaft des Xanthins), die dadurch hervorgerufen wird, daß sowohl dem Xanthin als dem auch Theobromin eine direkte Gerinnung veranlassende Wirkung auf die Muskelflüssigkeit zukommt. Nun bestehen aber zwischen dem Muskelprotoplasma und der Gangliensubstanz derselben Tierart bestimmte Beziehungen, und je empfindlicher das Protoplasma, desto empfindlicher ist die Gangliensubstanz gegen die Wirkung des betreffenden Körpers. Coffein mit drei Methylgruppen zeichnet sich durch Hervorrufung von Reflexübererregbarkeit und prompt eintretender Totenstarre der Muskeln bei Fröschen aus. Die methylierten Xanthine, Coffein und Theobromin, lassen das Herz intakt. Xanthin erzeugt aber Zeichen von stellenweise auftretender Totenstarre des Herzens. Durch die Einführung von Methylgruppen an die Stickstoffatome des Xanthinmoleküls wird die muskelerstarrende und rückenmarkklähmende Wirkung des Xanthins mehr und mehr abgeschwächt²⁾. Theobromin und Coffein steigern die Erregbarkeit des Zentralnervensystems. Auf die quergestreifte Muskulatur wirken beide in der Weise, daß sich die Muskeln leichter und ergiebiger kontrahieren als vorher und größere Gaben Starre erzeugen.

Theobromin wirkt stärker auf die Muskeln als Coffein, im Vergleich zu der Steigerung der Erregbarkeit des Zentralnervensystems.

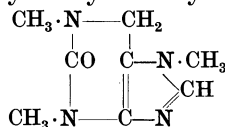
J. W. Golowinski fand beim Studium der Einwirkung von Purinderivaten auf den Muskel, daß ein Ersatz des Methyls am N durch Äthyl die Wirksamkeit des Xanthinkerns gar nicht oder doch höchstens in ganz geringem Grade ändert, so z. B. bei Methyltheobromin und Äthyltheobromin oder Methoxy- und Äthoxycoffein.

Eine gewisse Abstufung des Wirkungsgrades ist zu bemerken bei Lageveränderung der Methyl- und Äthylgruppen in den isomeren Verbindungen: Äthyltheophyllin, Äthyltheobromin, Äthylparaxanthin, Theophyllin, Theobromin, Paraxanthin, indem die Wirkung von Theophyllin zum Paraxanthin zunimmt, wogegen die Wirkung des Coffeins infolge Anlagerung der Methoxy- und Äthoxygruppe an den Kohlenstoff abnimmt. Die Unterschiede sind aber nicht sehr groß.

Alle alkylierten Xanthine wirken erregend auf den Skelettmuskel und diese Vermehrung der Erregbarkeit steht in direkt proportionalem Verhältnis zur Alkylierung des Xanthinkerns. Paraxanthin hat von den Dimethylxanthinen nach dieser Richtung hin die stärkste, Theophyllin die schwächste Wirkung, Theobromin nimmt zwischen beiden mittlere Stellung ein.

Isocoffein (1.7.9-Trimethyl-6.8-dioxypurin) wirkt nur schwach diuretisch, sonst wie Coffein, aber schwächer.

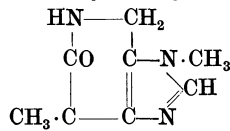
Noch mehr tritt der diuretische Effekt bei den Monooxypurinen zurück. Desoxycoffein (1.3.7-Trimethyl-2-oxy-1.6-dihdropurin)



¹⁾ Albanese, Manfredi u. Narius: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44, S. 319. 1900.

²⁾ Filehne, W.: Dubois' Arch. f. Physiol. 1886.

und Desoxytheobromin (3.7-Dimethyl-2-oxy-1.6-dihydropurin)

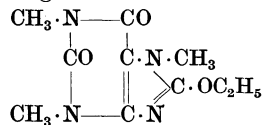


bewirken in größeren Dosen eine Herabsetzung der Diurese. Desoxytheobromin zeigt noch Wirkungen, während Desoxycoffein nach kleinen Dosen ganz ohne Wirkung ist. Ähnlich verhalten sich auch ja auch Theobromin und Coffein zueinander. Desoxycoffein macht in größeren Dosen tetanische Krampfanfälle und Tod, nur treten die Wirkungen wegen der leichten Löslichkeit der Substanz dem Coffein gegenüber sehr rasch ein¹⁾, während dieselbe Dosis Desoxytheobromin ohne auffallende Wirkung ist.

Heteroxanthin macht neben einer starken Schädigung der Nierenfunktion eine Steigerung der Reflexerregbarkeit.

Nach N. Ach ist die Grundbase Xanthin für die diuretische Wirkung der Xanthinderivate von untergeordneter Bedeutung. Erst die methylierten Derivate wirken diuretisch; die Methylierung an bestimmten Stellen des Purinkernes steht in inniger Beziehung zur eintretenden Diurese. Trotzdem wurde versucht, Xanthindoppelsalze als Diuretica einzuführen.

Coffeinmethylhydroxyd zeigt keine deutliche Wirkung. Äthoxycoffein



erzeugt Diurese, wirkt aber narkotisch.

Der Eintritt von Chlor verringert die Coffeinwirkung, welche sich auf die tonischen Kontraktionen des Herzens erstreckt. Die Einfügung des Cyans in das Coffeinmolekül überbietet die physiologische Wirkung der drei Methylgruppen und Cyancoffein wirkt giftiger als Coffein selbst, während Chlorcoffein weniger giftig wirkt²⁾.

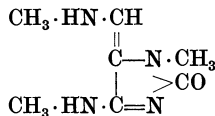
1.3.9-Trimethylxanthin, welches vom Coffein nur durch die Stellung der einen Methylgruppe verschieden ist, weicht in seinen Wirkungen ganz erheblich von Coffein ab. Es wirkt viel schwächer, die Muskelstarre bleibt aus und die tetanischen Erscheinungen treten gegenüber der Lähmung in den Hintergrund.

8-Methylcoffein (1.3.7.8-Tetramethylxanthin) weicht nur wenig in der Wirkung vom Coffein ab. Annähernd gleich ist auch 3-Methyl-1.7-diäthylxanthin.

7.9-Dimethyl-6.8-dioxy purin ist schwach wirksam, ähnlich im Charakter wie die Dimethylxanthine, am ehesten wie Theophyllin.

Von den Spaltungsprodukten des Coffeins ist folgendes bekannt:

Beim Coffeidin

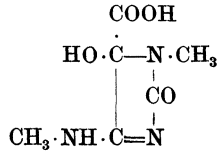


ist pharmakologisch eine schwere Schwächung der physiologischen Wirksamkeit gegenüber dem Coffein zu erkennen, obschon die pharmakologische Zusammengehörigkeit der beiden Substanzen sich nicht verleugnet, erst größere Gaben machen Muskelerstarrung und später zentrale Paralyse, wie Coffein.

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 34, S. 2556. 1901.

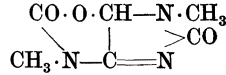
²⁾ Pickering: Journ. of physiol. Bd. 17, S. 395.

Coffursäure



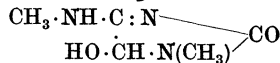
macht keine Störung, in größeren Dosen eine vorübergehende und mäßige Steigerung der Reflexerregbarkeit und eine gewisse Ungeschicklichkeit der Muskelaktion.

Hypocoffein

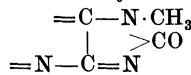


ist wirkungslos, in größeren Gaben tritt eine geringe Betäubung ein; jedenfalls ist Hypocoffein ein sehr wenig wirksamer Körper und in Gaben, welche beim Coffein enorm giftig sind, ganz indifferent.

Coffolin erscheint gänzlich wirkungslos.



So nimmt also die Wirkung der Substanzen mit dem Abbau des Coffeinmoleküls überall ab, trotz des Bestehenbleibens jenes charakteristischen Restes:



Guanin (2-Amino-6-oxypurin) ist innerlich gegeben völlig unwirksam. Es macht bei intravenöser Injektion eine deutliche Senkung des arteriellen Blutdruckes¹⁾. Guanin wirkt also intravenös gegeben hypotensiv, während die anderen Körper der Purinreihe hypertensiv wirken, eine Wirkung, welche mit dem Oxydationsgrad und dem sauren Charakter des Moleküls ansteigt. Die Guaninwirkung hängt mit der Aminogruppe zusammen. Denn Monomethylamin, Äthylendiamin, Hydrazin wirken ebenso depressorisch²⁾. 5-Aminomalonylguanidin ist subcutan giftig und wirkt auf das Epithel der Tubuli contorti, per os ist es harmlos.

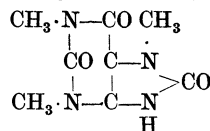
Barbitursäure und Malonylguanidin wirken nicht hypnotisch. Barbitursäure wirkt abführend.

2.6.8-Trioxypurin (Harnsäure) ist unwirksam. Sie wirkt bei Kaninchen leicht diuretisch.

3- und 7-Monomethylharnsäure sind Erregungsgifte für das Zentralnervensystem und haben vorübergehende Anurie, später Polyurie und Tod zur Folge.

1.3-Dimethylharnsäure wirkt leicht diuretisch ohne Schädigung des Organismus.

Hydroxycoffein (1.3.7-Trimethylharnsäure)



wirkt stark diuretisch, zeigt aber keine Wirkung auf Muskeln und Nerven. Es hat keine schädlichen Nebenwirkungen und wird unverändert ausgeschieden.

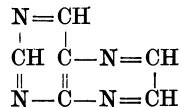
1.3.7.9-Tetramethylharnsäure ist wirksam, macht Muskelstarre, Lähmung und dann Tetanus.

¹⁾ Desgrez und Dorléans: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 154, S. 1109.

²⁾ Desgrez und Dorléans: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 156, S. 823.

Erst die Bildung des Imidazolringes bei der Entstehung der Purinderivate, nicht aber die Pyrimidingruppe, gibt den Verbindungen der Purinreihe die Wirkung auf quergestreifte Muskeln (Vernichtung der Querstreifung), auf Herz und Zentralnervensystem, ferner die diuretische Wirkung. Monoformyl-1.3-dimethyl-4.5-diamino-2.6-dioxyypyrimidin wirkt nicht, das durch Schließung des Imidazolringes entstehende 1.3-Dimethylxanthin (Theophyllin) ist stark wirksam¹⁾. Doch hat die Trimethylverbindung diese Eigenschaft im geringeren Grade als die Dimethylverbindung, das Theobromin.

Azinpurine²⁾ unterscheiden sich von den Purinen dadurch, daß nicht wie bei ihnen ein Imidazolring mit dem Pyrimidin, also ein 5- und ein 6-Ring verbunden ist, sondern ein Pyrazinring, also zwei Sechsringe miteinander vereinigt sind. Die Grundsubstanz ist also



Die physiologischen Wirkungen sind denen der entsprechenden Purinverbindungen ähnlich, die harntreibende ist zwar noch vorhanden, aber nicht verstärkt, die krampfregende dagegen erhöht.

9. Bedeutung der Carbonylgruppe.

A. Aldehydgruppe.

Die Wirkung der Aldehydgruppe scheint mit der chemischen Reaktionsfähigkeit derselben in engen Beziehungen zu stehen.

Formaldehyd $\text{H} \cdot \text{CHO}$ zeigt ungemein reizende Eigenschaften auf alle Schleimhäute, stark härtende Eigenschaften für Gewebe sowie intensive antiseptische Fähigkeiten. Acetaldehyd $\text{CH}_3 \cdot \text{CHO}$ läßt die Wirkung der Aldehydgruppe sowie der Alkylgruppe hervortreten. Dieser Körper macht Anästhesie, Schlaf und ruft vorher einen Erregungszustand hervor. In viel stärkerer Weise und viel nachhaltender macht diese Erscheinungen der polymere Paraldehyd $(\text{CH}_3 \cdot \text{CHO})_3$. Giftiger wirkt Metaldehyd $(\text{CH}_3 \cdot \text{CHO})_x$.

Bei aliphatischen Aldehyden tritt bei den niederen Homologen ein rascher Abfall der hemmenden Wirkung auf Bakterien ein.

Mit dem Eintritt von Hydroxylgruppen in die Aldehyde bzw. mit der Kondensation zu Aldolen sinkt die Wirksamkeit dieser Körper bedeutend herab. Die Aldosen haben wohl infolge der abschwächenden Wirkung der vielen Hydroxylgruppen gar keine schlafmachende Wirkung mehr. Es scheint durch den Eintritt von Hydroxylgruppen in Aldehyd der Angriffspunkt im Organismus verändert zu sein.

Glykolaldehyd $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{CHO} \end{array}$ der einfachste Zucker, tötet in Dosen von 10 g Kaninchen³⁾.

Glyoxal $\begin{array}{c} \text{CHO} \\ | \\ \text{CHO} \end{array}$ ist sehr giftig; 0.2 g töten einen 7 kg schweren Hund⁴⁾.

Glyoxylsäure $\begin{array}{c} \text{CHO} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$ wirkt ähnlich wie Oxalsäure, das Herz wird direkt geschädigt und später gelähmt.

Aliphatische Aldehyde bewirken bei Kaninchen (nicht aber bei anderen Tieren) Arterienveränderungen, Furfurol, aromatische Aldehyde, Ketone

¹⁾ Dreser, H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 102, S. 1.

²⁾ F. Sachs und G. Meyerheim Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 41, S. 2957. 1908.

³⁾ Mayer, P.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 38, S. 154. 1903.

⁴⁾ Pohl, J.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 37, S. 415.

und Natriumaceton vermögen aber keine typische Arterionekrose zu erzeugen¹⁾.

Die aromatischen Aldehyde sind von geringer Giftigkeit. Bei der großen Resistenz des Kernes wird in erster Linie die Aldehydgruppe im Organismus zur Carboxylgruppe oxydiert, es verliert daher die Verbindung rasch ihre ursprüngliche Wirkung und wir haben es dann mit der Wirkung einer Carbonsäure zu tun, welche ja meist gering ist, und nur in relativ großen Dosen und nur in bestimmten Stellungen eine giftige oder pharmakodynamisch verwertbare Wirkung zeigt. Er tritt nur bei stark reizenden Körpern eine giftige Wirkung durch Veränderungen auf den Schleimhäuten auf. Die einfachste Form eines aromatischen Aldehyds, der Benzaldehyd $C_6H_5 \cdot CHO$ ist von geringer Giftigkeit, wirkt auf das Zentralnervensystem und erregt tonische Zuckungen²⁾.

α -Furfurol $C_4H_3O \cdot CHO$ (Aldehyd der Brenzschleimsäure) wird im Organismus zu Brenzschleimsäure oxydiert. Brenzschleimsäure selbst hat eine nicht unbeträchtliche bactericide Kraft³⁾. Furfurol hemmt in 0.2 proz. Lösung die Hefegärung. Lokal reizt es und anästhesiert die Haut. Es erregt Lähmung, Tod durch Atemstillstand⁴⁾. Bei subcutaner Verabreichung wirkt es durch motorische Lähmung sehr giftig⁵⁾, indem es neben Narkose starke lokale Reizung verursacht, während es vom Magen namentlich in Verbindung mit Alkalien gegeben, gar keine Vergiftungssymptome hervorruft⁶⁾. Injektionen von Furfurol erzeugen sofort Beschleunigung des Herzschlages, Blutdruckerniedrigung, Beschleunigung, später Verflachung der Atmung, leichte Krämpfe, Diarrhöe, Schläfrigkeit, Speichelfluß und schließlich Tod. Lokal bewirkt Furfurol totale Anästhesie der Cornea und Conjunctiva und Verengerung der Pupillen. Furfurin $C_3H_3N_2(C_4H_3O)_3$, ein Derivat des Imidazols, wirkt ähnlich wie Furfurol. Furfuralkohol $C_4H_3O \cdot CH_2 \cdot OH$ wirkt toxisch, macht Respirationslähmung, zunächst aber eine Zunahme der Atemfrequenz⁷⁾.

Protocatechualdehyd $CH_2 \left\langle \begin{array}{c} O \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Ring} \\ \diagdown \quad \diagup \\ O \end{array} \right\rangle -CHO$ und $\begin{array}{c} CH_3O \\ | \\ \text{Ring} \\ | \\ CH_3O \end{array} -CHO$ Vanillinmethyläther haben bei subcutaner Einführung vorübergehende Störungen in Form von motorischer Reizbarkeit und Paralysen zur Folge. Methylvanillin hat auch eine gewisse hypnotische Wirkung, Vanillin und Isovanillin (p-Methylprotocatechualdehyd), werden dagegen auch bei intravenöser Einführung gut vertragen⁸⁾. Piperonal (Heliotropin) $CH_2 \left\langle \begin{array}{c} O \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Ring} \\ \diagdown \quad \diagup \\ O \end{array} \right\rangle -CHO$ geht im Organismus in Piperonylsäure $CH_2 \left\langle \begin{array}{c} O \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Ring} \\ \diagdown \quad \diagup \\ O \end{array} \right\rangle -COOH$ über und ist bei Warmblütern physiologisch unwirksam⁹⁾. Bei Fröschen lähmt es äußerst schnell das Zentralnervensystem¹⁰⁾.

B. Ketone.

Den Ketonen kommen im allgemeinen jene Wirkungen zu, welche für die Gruppe der Alkohole eigentümlich sind, u. z. Narkose und Herabsetzung des Blutdruckes. Die Wirkung der einzelnen Glieder der Ketonreihe ist nicht gleich

¹⁾ Loeb, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 114. 1912.

²⁾ Jordan: Dorpater Arbeiten XI./XII, S. 293.

³⁾ Kaufmann, A. P.: Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 83, S. 581. 1919. — Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 55, S. 289. 1922.

⁴⁾ Guigan, Hugh Mc.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 21, S. 65. 1923.

⁵⁾ Chem.-Ztg. 1902, S. 73.

⁶⁾ Lepine: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1887, S. 437.

⁷⁾ Erdmann, E.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 48, S. 233. 1902.

⁸⁾ Ann. di chim. 1896, S. 481.

⁹⁾ Heffter, A.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 35, S. 342.

¹⁰⁾ Kleist, H.: Bericht v. Schimmel & Co. in Miltitz bei Leipzig.

und es scheint, als ob die Stärke der Wirkung zunächst mit der Zunahme des Molekulargewichtes wachsen würde. Aber dieses ist nicht ausschließlich maßgebend, da beim Methylnonylketon $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot (\text{CH}_2)_8 \cdot \text{CH}_3$ nur eine gewisse Trägheit und geringere Reaktion gegen Reize eintreten, so daß die Differenz in der Wirkung verschiedener Ketone wohl hauptsächlich auf die Anwesenheit der verschiedenen Alkylgruppen im Molekül zu beziehen ist. Aceton¹⁾ $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ und Acetessigsäure $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ haben die unangenehmen Nebenwirkungen, daß sie das Nierenepithel schädigen und dadurch Albuminurie hervorrufen. Die leicht in Aceton und Kohlensäure zerfallenen Acetessigsäure ist relativ wenig giftig, in größeren Dosen ruft sie diabetisches Koma hervor. Aceton²⁾ wird im Organismus sonst gut vertragen und ist weniger giftig als Äthylalkohol. Aceton wirkt erst in großen Dosen betäubend und lähmend³⁾.

Die Kondensationsprodukte des Acetons verhalten sich folgendermaßen: Mesityloxyd $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ > \text{C} \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \cdot \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ macht Narkose, Phoron $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ > \text{C} \\ \text{CH}_3 \end{matrix} = \text{CH} - \text{CO} - \text{CH} = \text{C} < \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ macht Darmreizung und Narkose. Beide Substanzen verwandeln sich im Organismus in geschwefelte Ketone⁴⁾.

β -Acetylpropionsäure (Lävulinsäure) $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ ist beim Menschen giftig⁵⁾.

Nach Albanese und Parabani⁶⁾ haben alle der Ketongruppe angehörigen Körper eine ähnliche Wirkung. Die aliphatischen Ketone haben infolge der Alkylgruppen schlafmachende Wirkung, ebenso die gemischten. Aceton (Dimethylketon), $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ erzeugt einen Zustand von Trunkenheit und Erregung der Herztätigkeit, späterhin Lähmung des Zentralnervensystems. Diäthylketon $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ zeigt sich deutlich als Schlafmittel, welches die Herztätigkeit nicht beeinflusst. Dipropylketon $\text{C}_3\text{H}_7 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_3\text{H}_7$ ist ein leichtes Schlafmittel. Die CH_3 -Gruppe bei den aliphatischen Ketonen scheint keinen, die C_2H_5 -Gruppe einen günstigen Einfluß auf die hypnotische Wirkung zu haben. Benzophenon $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ wirkt hypnotisch, wenn auch schwächer als die aliphatischen Ketone. Die gemischten Ketone zeigen Wirkungen, welche sowohl der Ketongruppe als auch den aliphatischen Alkylen entsprechen, während die aromatische Gruppe an der Wirkung nicht mitbeteiligt ist. Methylphenylketon (Acetophenon) $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ ruft Lähmungserscheinungen hervor. Äthylphenylketon $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ und Propylphenylketon $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_3\text{H}_7$ rufen Schlaf hervor. Äthylphenylketon ist der wirksamere Körper. Die Stärke der Wirkung scheint mit der Zunahme der Molekulargewichte zu wachsen⁷⁾.

Chinon⁸⁾ $\text{OC} < \begin{matrix} \text{CH} = \text{HC} \\ \text{CH} = \text{HC} \end{matrix} > \text{CO}$ macht ein rasches Aufhören der Lebensfunktionen, sowie rasche Braunfärbung der Gewebe. Es zeigt sich eine starke Reizung der Nerven, welche sich in Schmerzäußerungen erkennen läßt. Tiere zeigen auch eine schwere Schädigung des Intestinaltraktes. Ähnlich verhält sich Toluchinon $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2\text{O}_2$. Trichlorchinon und Tetrachlorchinon (Chloranil

¹⁾ Albertoni, P. und Bisenti: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 23, S. 393. 1887.

²⁾ Albertoni: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 18, S. 218.

³⁾ Coßmann: Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 1556 — Albertoni und Bisenti: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 23, S. 393. 1887. — Schwarz, L.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 40, S. 175.

⁴⁾ Lewin, L.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 56, S. 346. 1907.

⁵⁾ Weintraud, W.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 34, S. 367.

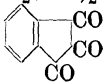
⁶⁾ Ann. di chim. e farmacol. 1892, S. 124 und 125.

⁷⁾ Lewin, L.: Toxikologie, S. 192.

⁸⁾ Schulz, Otto: Diss. Rostock 1892.

$C_6Cl_4O_2$) gleichen sich in ihren zerstörenden Wirkungen auf das Blut. Größere Dosen Chloranil erzeugen Durchfall.

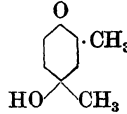
Chloranilsäure (Dichlordioxychinon $C_6Cl_2(OH)_2 + 3H_2O$ wirkt nicht schädlich.

Ninhydrin (Triketohydrindenhydrat)  ist ein allgemeines Gift für

verschiedene niedere und höhere Lebewesen, was mit seiner Ketonnatur zusammenhängt¹⁾.

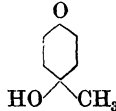
Cicutoxin $C_{19}H_{26}O_3$ ist nach Ansicht von C. A. Jacobson ein komplexes Pyronderivat, es macht Krämpfe und greift das Nervenzentrum im Calamus scriptorius an; 5 cg pro Kilogramm per os töten Katzen²⁾.

m-Dimethylchinol



ist für Kaninchen ziemlich giftig, es verursacht cerebrale Erregungszustände und allgemeine Krämpfe. Bei Hunden macht es keine Vergiftungserscheinungen. Im Harn ist weder Chinol noch Hydrochinon nachweisbar.

Toluchinol



ist sehr giftig, die Wirkungsart ist gleich der des Dimethylchinol. Es macht bei Hunden Erbrechen und Durchfall, heftige Krämpfe und dann Lähmungen. Im Harne ist weder Chinol noch Hydrochinon nachweisbar.

10. Bedeutung des Eintrittes von Säuregruppen.

Die Giftigkeit der Säuren ist durchaus nicht immer Funktion ihrer Dissoziation. Die Stärke der Salpetersäure ist fast so groß wie die der Salzsäure, und doch ist dieselbe bedeutend weniger giftig. Die Schwefelsäure ist fast nur halb so stark wie die Salpetersäure, und doch töten beide Säuren in gleicher Zeit. Daher ist die physiologische Wirkung einer Säure nicht allein von ihrem Dissoziationsgrad abhängig, Nitrate und Sulfate sind bedeutend giftiger als Chloride.

Über den Einfluß des Carboxyls in der Fettreihe hat Fodera³⁾ Untersuchungen angestellt mit Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Adipinsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure und Brenztraubensäure. Der Eintritt des Carboxyls in die Moleküle der Fettreihe erhöht deren Toxizität. Indem aber die Verbindungen durch das Anwachsen der Carboxyle im Moleküle immer weniger leicht oxydierbar werden, so werden für die Säugetiere Substanzen, welche zwei Carboxyle enthalten, weniger aktiv, als die mit nur einem (die Oxalsäure würde hier eine Ausnahme bilden). Das Carboxyl an und für sich hat cerebral lähmende Wirkung. Die größere Giftigkeit der Malonsäure bei intravenösen Injektionen bei Säugetieren im Vergleich zu Essigsäure ist auf geringe Stabilität zurückzuführen.

Bei der künstlichen Parthenogenese⁴⁾ erweist sich für die Membranbildung am Echinodermenei die chemische Konstitution der Säuren für deren Wirkung von großer Bedeutung. Kohlensäure und Fettsäuren sind sehr wirksam, starke Mineralsäuren, sowie zwei- und dreibasische organische Säuren unwirksam. Die

¹⁾ Löwe, Oskar: Biochem. Zeitschr. Bd. 69, S. 111. 1915.

²⁾ Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 37, S. 916. 1915.

³⁾ Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. 1894, S. 417.

Oxysäuren sind weniger wirksam als die entsprechenden einbasischen Fettsäuren. Mit der Zunahme der Kohlenstoffatome nimmt die Wirksamkeit der Fettsäuren zu, der Eintritt einer Hydroxylgruppe hat die entgegengesetzte Wirkung, die gerade Kette der Kohlenstoffatome ist wirksamer als die verzweigte. Die Differenz der Wirkung beruht auf den Beziehungen zwischen Konstitution und Geschwindigkeit der Absorption der Säuren durch das Ei¹⁾.

Für die physiologische Wirksamkeit der Säuren ist also nicht lediglich ihr Dissoziationsgrad maßgebend; so hat es sich in der Untersuchung von Jacques Löb gezeigt, daß es sich für die Hervorrufung der Membranbildung nur um die in das Ei eingedrungene Säuremenge handelt und die Wirksamkeit daher abhängig ist von dem Verteilungskoeffizienten der Säure. Hierbei ist die Zeit, welche erforderlich ist, einen bestimmten Prozentsatz der Eier zur Membranbildung zu veranlassen, um so kürzer, je größer die Zahl der Kohlenstoffatome der Säure ist, analog dem Verhalten der Alkohole, deren narkotische und hämolytische Wirksamkeit ebenfalls für die Glieder derselben Reihe bei Zunahme der Zahl der Kohlenstoffatome wächst.

Bei der Untersuchung der Giftwirkung von Säuren und Oxysäuren auf die Muskeln des curarisierten Frosches fand László Karczag²⁾, daß die Verzweigung der Kohlenstoffkette die Giftwirkung der isomeren Buttersäuren nicht beeinflusst, da die Giftigkeit der Butter- und Isobuttersäure ziemlich die gleiche ist. Bei den Oxysäuren aber wurde die Giftigkeit durch die Verzweigung stark beeinflusst gefunden, denn die α -Oxybuttersäure $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$ ist giftiger als die α -Oxyisobuttersäure $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$ und letztere ist giftiger als die β -Oxybuttersäure $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$. Die Stellung des Hydroxyls übt auf die Wirksamkeit der Oxysäuren einen nicht unbedeutlichen Einfluß aus, und zwar ist die Giftigkeit um so geringer, je weiter das Hydroxyl vom Carboxyl entfernt ist. α -Oxybuttersäure ist weitaus giftiger als β -Oxybuttersäure. Die Zunahme an alkoholischen Gruppen steigert die Giftwirkung. β , γ -Dioxybuttersäure ist giftiger als γ -Oxybuttersäure und diese wieder giftiger als die normale Buttersäure. Die Giftigkeit der α -Oxybuttersäure ist der der β , γ -Oxybuttersäure gleich, was durch die Stellung der Hydroxylgruppe bedingt ist. α -Oxyisobuttersäure ist auch giftiger als Isobuttersäure, jedoch ist hierbei die Rolle der Hydroxylstellung unentschieden. Auch auf die Muskel nicht curarisierter Frösche ist die Giftwirkung der Säuren und Oxysäuren gleich. Bei Untersuchungen des Nervenmuskelpräparates, und zwar bei der Einwirkung auf die Nerven wirken die normalen und verzweigten Säuren und ihre Oxysäuren umgekehrt wie auf die Muskeln. Die Säuren sind nach dieser Richtung hin giftiger als ihre Oxysäuren und lähmen die Nervenplättchen mit der relativen größten Geschwindigkeit.

Die narkotische Wirkung der Fettsäuren nimmt mit steigender Kohlenstoffzahl zu.

Bei den homologen Fettsäuren findet man in einzelnen Fällen eine zwar nachweisbare, aber relativ unbedeutende Zunahme der Wirksamkeit mit der Zunahme der Kohlenstoffatome. Jacques Löb zeigte dieses durch die Einwirkung auf den positiven Heliotropismus, durch das Sich-zur-Lichtquelle-Wenden von Süßwassercrustaceen, welche von Haus aus negativ heliotropisch sind³⁾.

Während aliphatische Säuren mit einer Carboxylgruppe nur selten Vergiftungserscheinungen hervorzurufen in der Lage sind⁴⁾, ist es sehr auffällig,

1) Löb, Jacques: Künstliche Parthenogenese. Berlin 1909.

2) Zeitschr. f. Biol. Bd. 53, S. 93.

3) Löb, Jacques: Biochem. Zeitschr. Bd. 23, S. 93. 1910.

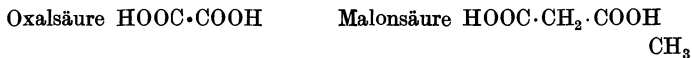
4) Die Ameisensäure $\text{H} \cdot \text{COOH}$ macht eine Ausnahme. Ebenso wirkt die Buttersäure $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ toxisch, macht Schlaf, selbst Tod. Die inaktive β -Oxybutter-

daß sowohl Oxalsäure $\begin{matrix} \text{COOH} \\ | \\ \text{COOH} \end{matrix}$ als auch ihre neutralen Salze intensive Giftwirkungen an Pflanzen und Tieren hervorrufen. Oscar Loew¹⁾ erklärt die Giftwirkung der Oxalate nach seinen Beobachtungen am Zellkern, welche zeigen, daß an der Organisation des Zellkernes der Pflanzen, mit Ausnahme der niederen Pilze, Calciumverbindungen beteiligt sind. Durch das Eintreten der Oxalsäure in den Zellkern wird unlöslicher oxalsaurer Kalk gebildet, und so eine große Schädigung des Zellkerns hervorgerufen. Hingegen hat nach Rob. Koch²⁾ die Oxalsäure eine giftige Elementarwirkung auf Muskel und Nerven und wirkt auf das Zentralnervensystem primär lähmend. Wie die Kalisalze, so ist auch Oxalsäure ein entschiedenes Herzgift.

Die Giftigkeit der Säuren hängt weitgehend von der Natur der Säure und nicht allein von der Ionenkonzentration ab. Versuche mit Phosphorsäure, Milchsäure, Essigsäure und Propionsäure ergaben, daß die Lebensdauer von Fischen für die gleiche Säure je nach p_{H} sehr verschieden ist. Sie steigt zuerst langsam, dann sehr schnell an, wenn die Konzentration der H-Ionen abnimmt. Die einzelnen Säuren sind verschieden stark. Bei gleichen H-Ionenkonzentrationen leben die Fische in Phosphorsäure stundenlang, in Essigsäure nur wenige Minuten; so starben Stichlinge bei $p_{\text{H}} = 4$ in Phosphorsäure nach 8 Stunden, in Milchsäure nach $2\frac{1}{2}$ Stunden, in Essigsäure nach 11 Minuten, in Propionsäure nach noch kürzerer Zeit³⁾.

Bei den organischen Säuren sieht man keine gesetzmäßigen Beziehungen oder einen Parallelismus zwischen physiologischer Wirkung und Dissoziationsgröße. Bei den organischen Säuren ist die Dissoziationskonstante kein Maß ihrer Giftwirkung⁴⁾.

Die Giftigkeit der Säuren mit zwei Carboxylgruppen nimmt rasch ab, wenn zwischen die beiden Carboxyle Methylengruppen eingeschaltet werden. Heymanns⁵⁾ untersuchte die relative Giftigkeit der



Bernsteinsäure $\text{HOOC}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ und Brenzweinsäure $\text{HOOC}\cdot\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$

Durch die Einschaltung der Methylengruppen nimmt die Acidität von der Oxalsäure gegen die Brenzweinsäure zu ab. Die Giftigkeit ist nach Heymanns nicht umgekehrt proportional dem Molekulargewicht, sondern nimmt viel schneller ab, und zwar in seinem Verhältnis zu dem Abstieg der Acidität dieser homologen Säuren. Während oxalsaures Natrium giftig ist, nimmt die Giftigkeit der zwei homologen Säuren sehr stark ab, so daß diesen Substanzen kaum mehr der Namen von Giften zukommt.

In $\frac{1}{100}$ -n-Lösung steigert Natriumcitrat die Stärke der rhythmischen Kontraktionen am Kaninchendünndarm unter Herabsetzung ihrer Geschwindigkeit. Dieses beruht wahrscheinlich auf Erregung sympathischer Nervenorgane⁶⁾.

säure $\text{CH}_3\cdot\text{CH}(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ wird, ohne irgendwelche Erscheinungen zu machen, verbrannt (?); die aktive β -Oxybuttersäure hingegen macht die Symptome der Säureintoxikation, und das Natronsalz ruft einen dem diabetischen Koma vergleichbaren Zustand hervor. Sternberg: Virchows Arch. f. die ges. Physiol. 1899.

¹⁾ Natürl. System d. Giftwirkungen. 119.

²⁾ Arch. f. exp. Patol. u. Pharmakol. Bd. 14, S. 153.

³⁾ Gueylard, France und Marcel Duval: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 175, S. 1243. 1922.

⁴⁾ Szili, Alexander: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 130, S. 134. 1909.

⁵⁾ Dubois' Arch. f. Physiol. 1889, S. 168.

⁶⁾ Salant, W. und E. W. Schwartz: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 9, S. 497. 1917.

Starke und mittlere Konzentrationen von Natriumsuccinat wirken allgemein anregend auf den Darm, am deutlichsten auf den Dünndarm. Malat wirkt in starker Konzentration herabsetzend, in schwächeren Lösungen auf den Dickdarm ebenso auf den Dünndarm aber erregend. l-Tartrat regt in Konzentrationen von $\frac{1}{25}$ — $\frac{1}{400}$ -n-Lösungen den Dünndarm an, setzt aber die Tätigkeit des Dickdarms herab; dl-Tartrat und Mesotartrat können in $\frac{1}{100}$ -n-Lösungen den Dünndarm mäßig anregen. Es wird aber durch alle Oxyderivate der Bernsteinsäure die Tätigkeit des Dickdarms herabgesetzt und diese Wirkung nimmt mit der Zahl der Hydroxylgruppe zu¹⁾.

Diejenigen Stoffe, welche im Organismus Paarungen eingehen, sind stets giftig, und es ist eine Hauptaufgabe des Organismus, solche Stoffe in die ganz oder wenigstens verhältnismäßig indifferenten gepaarten Verbindungen mit Glykokoll, Schwefelsäure oder Glykuronsäure überzuführen, also in eine Säure zu verwandeln. Der Ersatz von Wasserstoff der Hydroxylgruppen durch Säuregruppen bewirkt, obwohl das Molekül eigentlich chemisch nicht tangiert wird, eine starke Veränderung in bezug auf die physiologische Wirkung. Der Eintritt von sauren Gruppen schwächt die physiologische Wirkung bedeutend oder hebt sie ganz auf. Die Untersuchungen von P. Ehrlich haben gezeigt, daß basische Farbstoffe das Gehirn grau färben, überhaupt färben sie Nervensubstanzen sehr gut, sie sind daher als Neurotrope zu betrachten. Die Farbstoffe hingegen färben Nervensubstanz nicht, und insbesondere die substituierten Sulfosäuren färben die Gewebe keineswegs. Wir sehen vor allem bei den Phenolen, welche je relativ starke Gifte sind, daß man beim Ersatz der Hydroxylgruppen durch Schwefelsäure zu ungiftigen Körpern gelangt. Während Phenol giftig ist, ist die Phenolätherschwefelsäure $C_6H_5 \cdot O \cdot SO_3H$ ganz ungiftig. So ist Phenyl dimethylpyrazol²⁾ giftig, während Phenyl dimethylpyrazol sulfosäure keine merkbare Wirkung zeigt. Es wird hier durch den Eintritt der Schwefelsäuregruppe die Giftigkeit der Substanz wesentlich herabgesetzt. Dieselben Erscheinungen sind auch für Morphin bekannt. Während Morphin hypnotisch wirkt, geht der Morphinätherschwefelsäure diese Wirkung gänzlich ab³⁾. Ebenso ist Chininätherschwefelsäure völlig unwirksam. Andererseits wirken Farbstoffe wie Trypanrot und Trypanblau trotz der Gegenwart mehrerer Sulfogruppen stärker trypanocid. Bei Morphin und Chinin wird aber durch den Eintritt der Sulfosäure diejenige Gruppe, das Hydroxyl, welche den Gesamtkörper zur Wirkung gelangen läßt, verschlossen. Aber dieselbe Wirkung hat das Eintreten der Sulfosäuregruppe auch bei solchen Körpern, deren wirksame Gruppe durch das Eintreten der Schwefelsäure nicht tangiert wird. Die aromatischen Nitroderivate haben eine starke Giftwirkung, und zwar bedingt durch die Nitrogruppe. Tritt aber an eine aromatische Nitroverbindung eine Carboxyl- oder eine Sulfosäuregruppe, oder können beim Passieren durch den Organismus oxydativ Carboxylgruppen entstehen, so kommt der Giftcharakter der Nitrogruppe wenig oder gar nicht zum Vorschein. Das schon in kleinen Mengen giftige Martiusgelb (Dinitronaphthol) wird durch die Überführung in die Sulfosäure (Naphtholgelb S) durchaus unschädlich⁴⁾, ein Beweis, daß die Entgiftung durch die Sulfosäure die Nitrowirkung vollständig aufheben kann. Auch andere Farbstoffe, bei denen Sulfosäuren im Molekül vorhanden, sind selbst in sehr großen Dosen absolut unschädlich. Arloing und Cazeneuve⁵⁾ untersuchten Roccellinrot und Roccellin B, die

¹⁾ Salant, W., C. W. Mitchell und E. W. Schwartze: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 9, S. 511. 1917.

²⁾ Tappeiner, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 37, S. 325.

³⁾ Stolnikow, : Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 8, S. 235. 1883—1884.

⁴⁾ Weyl, Th.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 21, S. 512. 1888.

⁵⁾ Arch. de physiol. [3] Bd. 9, S. 356.

Nitroderivate der Roccellinsulfosäure und der α -Naphthylaminazo- β -naphtholdisulfosäure und fanden sie absolut unschädlich.

Es ist für den physiologischen Effekt gleichgültig, ob die eintretende SO_3H -Gruppe am Sauerstoff oder am Kohlenstoff gebunden ist, ob es sich um eine Ätherschwefelsäure oder eine aromatische Sulfosäure handelt. Sowohl die Phenolätherschwefelsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{SO}_3\text{H}$ als auch die Phenolsulfosäure $\text{C}_6\text{H}_4 < \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{SO}_3\text{H} \end{smallmatrix}$ sind ganz ungiftig. Nur die Eigenschaft der neuen Substanz als Säure zu fungieren, bedingt deren Ungiftigkeit.

Ätherschwefelsäure $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{SO}_3\text{H}$ ist ungiftig und verläßt den Organismus unverändert, Äthylsulfosäure ist ebenfalls ungiftig und wird im Organismus nicht verändert. Das Natriumsalz der Äthylschwefelsäure zeigt keinerlei Wirkung, die Säure selbst hat reine Säurewirkung¹⁾. Isoäthionsäure $\begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H} \end{smallmatrix}$ wird zum Teil oxydiert, ist aber wirkungslos. Taurin (Aminoäthylsulfosäure) $\begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2 \\ \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H} \end{smallmatrix}$ bildet beim Kaninchen keine Taurocarbaminsäure $\begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H} \end{smallmatrix}$. An Kaninchen verfütterte Taurocarbaminsäure wird unverändert ausgeschieden. Disulfätholsäure $\begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H} \end{smallmatrix}$ wird unverändert ausgeschieden²⁾.

Der Einfluß der Gegenwart einer Carboxylgruppe zeigt sich deutlich auch beim Vergleiche von Cholin und Betain, welche sich wie Alkohol und Säure verhalten



Cholin, der Alkohol, ist schwach wirksam, Betain, die Säure, ganz unwirksam.

Betainchlorid ruft in größeren Dosen bei kleineren Tieren Durchfall, Erbrechen und starke Speichelsekretion hervor und scheint auch das Herz anzugreifen. Bei subcutaner Injektion größerer Dosen treten Nekrosen auf. Bei Kaninchen und Katzen erscheint verfüttertes Betain zum Teil als solches im Harn, daneben tritt auch vielleicht Trimethylamin auf³⁾.

α -Homobetain erscheint zu 20 % unverändert im Harn. Glutaminsäurebetain macht keine Erscheinungen, erscheint zu 12 % unverändert im Harn.

Von großem therapeutischen Interesse sowie von großem Interesse für die Synthese von Arzneimitteln ist der Eintritt von Carboxylgruppen in aromatische Verbindungen⁴⁾. Eine Anzahl aromatischer Verbindungen werden relativ ungiftig, wenn in ihre Moleküle die mit Sauerstoff gesättigte und im Organismus nicht weiter oxydierbare Carboxylgruppe eingeführt wird. Benzol wird intern in Dosen von 2—8 g pro die vertragen. Die entsprechende Carbonsäure, Benzoessäure, ist viel weniger giftig. 12—16 g pro die werden ganz gut vertragen und vom Menschen als Hippursäure ausgeschieden. Ein Plus an eingeführter Benzoessäure wird als solche ausgeschieden. Benzoessäure und Salicyl-

säure bewirken Contracturen und Dyspnöe, die Gallussäure $\begin{smallmatrix} \text{COOH} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ be-

wirkt keine Zuckungen, sie zeigt in abgeschwächter Weise die Wirkung des Pyrogallol auf das Blut. Naphthalincarbonsäure $\text{C}_{10}\text{H}_7 \cdot \text{COOH}$ macht keine physiologischen Wirkungen oder Störungen und passiert den Organismus unverändert. Phenol kann man in Dosen von 1—2 g geben, bei welchen es aber schon giftig zu wirken anfängt. Wir kennen nun drei von Phenol sich ableitende Carbonsäuren. m- und p-Oxybenzoessäure sind selbst in großen Dosen un-

1) Uyada, Keiji: Therap. Monatsh. 1910, Jan.

2) Salkowski, E.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 66, S. 315.


3) Kohlrausch, Arnt: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 23, S. 143.

4) v. Nencki, M.: Arch. f. d. ges. Pathol. u. Pharmokol. Bd. 30, S. 300.

schädlich und therapeutisch unwirksam, hingegen wird Salicylsäure (die o-Verbindung), welche die einzig wirksame ist und stark antiseptisch und antifebril wirkt, in Dosen von 4—6 g pro die noch sehr gut vertragen. Es wird also Phenol durch Eintritt von Carboxyl in zwei Stellungen gänzlich unwirksam gemacht, in einer, (der o-Stellung), in einen wirksamen, aber weit weniger giftigen Körper verwandelt. Dabei ist zu bemerken, daß die elektrische Leitfähigkeit der Salicylsäure weitaus höher ist als die der beiden isomeren Verbindungen. Die dem

Brenzcatechin entsprechende Carbonsäure (Protocatechusäure)  hat

im Gegensatz zu Brenzcatechin keine toxische oder therapeutische Wirkung. Die Dioxibenzoensäuren und die ihnen entsprechenden Aldehyde sind für den menschlichen Organismus fast indifferent, sie wirken nicht antiseptisch und

fast gar nicht antipyretisch¹⁾. Pyrogallol  wirkt stark giftig, hauptsächlich

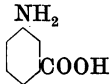
wegen seiner reduzierenden Eigenschaften. Die entsprechende Carbonsäure, Gallussäure, ist nicht giftig und hat weder antipyretische, noch antiseptische Eigenschaften. Menschen vertragen 4—6 g Gallussäure pro die gut.

β -Naphthol wirkt bei Hunden in Dosen von 1—1 $\frac{1}{2}$ g tödlich. β -Naphthoesäure wirkt bei Hunden erst in Dosen von 4 g giftig, doch erholen sich die Tiere sehr bald vollständig. Auch o-Oxychinolincarbonsäure ist selbst in größeren Dosen nicht giftig und wird unverändert im Harne ausgeschieden.

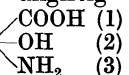
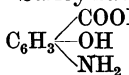
Bei Säuren der aromatischen Reihe sind die Natriumsalze nur halb so giftig wie die Äthylester dieser Säuren [Benzosäure, Salicylsäure, Zimtsäure²⁾].

Im allgemeinen sind die aromatischen Kohlenwasserstoffe und Phenole für den Tierkörper viel giftiger als die zugehörigen Carbonsäuren, d. h. durch den Eintritt der Carboxylgruppe in die aromatischen Verbindungen wird ebenso wie durch den Eintritt einer Sulfogruppe die Giftigkeit herabgesetzt oder ganz vernichtet. Während Benzol, Naphthalin, Phenol, Naphthol in den Geweben zum Teil hydroxyliert werden, Benzol zu Phenol, Naphthalin zu Naphthol, Phenol zu Brenzcatechin und Hydrochinon, Naphthol zu Dioxynaphtholen, also die schon einfach hydroxylierten Körper zu zweifach hydroxylierten und sich diese Substanzen mit Schwefelsäure oder Glykuronsäure im Organismus paaren, unterliegen die aromatischen Carbonsäuren in den Geweben weit weniger der Oxydation und werden zum Teil hydroxyliert, zum Teil ganz unverändert ausgeschieden oder sie paaren sich mit Aminoessigsäure.

Auch die Aminverbindungen verlieren durch die Einführung des Carboxyls einen großen Teil ihrer toxischen Wirkung³⁾. Das so heftig giftige Anilin wird durch Eintritt einer Carboxylgruppe fast ganz entgiftet. m-Aminobenzoe-

säure  wird nach den Untersuchungen von E. Salkowski selbst in

Dosen von 5 g des Natriumsalzes gut vertragen und macht nur wenig Übelkeit. Schon das Eintreten von Hydroxylen in das Anilin vermag letzteres weniger giftig zu machen, so sind p-Aminophenol und o-Aminophenol weniger giftig als Anilin. Ganz ungiftig sind die entsprechenden Salicylsäuren:

o-Aminosalicylsäure C_6H_3  (1) (2) (3) und p-Aminosalicylsäure C_6H_3  (1) (2) (5)

¹⁾ Marfori, Pio: Ann. di chim. e farm. 1896, Nov.

²⁾ Okushima, Kwanichiro: Acta scholae med. Kioto Bd. 5, S. 1. 1921.

³⁾ v. Nencki, M. und Boutmy: Arch. des sciences biolog. St. Pétersbourg Bd. 1, S. 62.

sind selbst in Dosen von 10 g pro die für die Menschen ganz unschädlich. Die dem o-Oxycarbanil entsprechende Carbonsäure $\text{OC}:\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\left\langle\begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{COOH} \end{array}\right.$ ist selbst in Dosen von 5 g ungiftig und passiert im Gegensatze zu o-Oxycarbanil den Organismus unverändert. o-Hydrazin-p-oxybenzoesäure und p-Hydrazinsalicylsäure sind relativ sehr wenig giftig, werden im Tierkörper unzersetzt oder nur teilweise abgebaut ausgeschieden¹⁾. Malanilsäure $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ kann man als ein Acetanilid auffassen, in welchem ein Wasserstoff des Methyls durch eine Carboxylgruppe ersetzt ist. Malanilsäure, welche sich also von Acetanilid nur durch die Gegenwart einer Carboxylgruppe unterscheidet, hat selbst in Dosen von 6 g beim Fiebernden gar keinen Effekt und wird unverändert ausgeschieden. Phenacetin (Acetyl-p-aminophenoläthyläther) wirkt antipyretisch. p-Phenacetincarbonsäure hingegen $\text{C}_6\text{H}_4\left\langle\begin{array}{l} \text{O}\cdot\text{C}_2\text{H}_5 \text{ (1)} \\ \text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH} \text{ (4)} \end{array}\right.$ ist selbst in größeren Dosen indifferent. Der Ersatz eines Wasserstoffes also in der Seitenkette durch eine Carboxylgruppe hebt die Wirkung des Phenacetins vollkommen auf. Dies ist um so interessanter, da man durch Ersatz des gleichen Wasserstoffes durch eine Aminogruppe einen ausgesprochen wirksamen Körper bekommt $\text{C}_6\text{H}_4\left\langle\begin{array}{l} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}_2 \end{array}\right.$, das Phenokoll.

Die Wirkung des Anilins oder analoger Körper geht durch den Eintritt der Sulfosäuregruppe verloren. Beim Bromanilin geschieht diese Umwandlung in eine saure Verbindung nicht, daher geht der ursprüngliche Charakter nicht verloren.

Obleich die Phenylmethylpyrazolcarbonsäure eine ähnliche Konstitution besitzt wie Antipyrin, so hat sie wegen der Anwesenheit der Carboxylgruppe keine temperaturherabsetzende Wirkung.

Pyrrrol $\begin{array}{c} \text{HC} \quad \text{CH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{HC} \quad \text{CH} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$, welches nach Ginzberg²⁾ schwer lähmend und stark

fäulniswidrig wirkt, wird durch Eintritt einer Carboxylgruppe unwirksam, denn die α -Carboxypyrrrolsäure $\text{COOH}\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{N}$ macht keine Vergiftung und wird als solche ausgeschieden.

Piperidinsäure macht beim Frosch Steigerung der Reflexerregbarkeit, Lähmung des Zentralnervensystems, Herzstillstand in der Diastole³⁾.

Der durch Einführung von Säuregruppen verlorengegangene physiologische Grundcharakter eines Körpers kann wieder auftreten, wenn man die Säuregruppe, welche die Reaktion mit dem Organismus verhindert oder die Verteilung ändert, dadurch unwirksam macht, daß man sie verestert. (Beispiele: Cocain, Arecaidin.) So ist auch Tyrosin kein Gift, während der salzsaure Tyrosinäthylester für Kaninchen stark giftig ist⁴⁾.

Lactone habe eine Santoninwirkung, d. h. die Wurmmuskulatur erregende Wirkung. Santonin und seine Lactongruppen enthaltende Derivate besitzen eine solche Wirkung, ebenso Pilocarpin, während pilocarpinsaures Natrium nicht wirkt. Ebenso Cumarin, während o-cumarsaures Natrium nicht wirkt⁵⁾.

Durch Einführung der Carboxylgruppe wird die Anilinwirkung vernichtet:

Anthranilsäure (o-Aminobenzoessäure) $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$ lähmt bei Fröschen das

Zentralnervensystem⁶⁾. Bei Warmblütern ist sie unschädlich oder ohne sicht-

¹⁾ Kobert, R.: Dtsch. med. Wochenschr. 1890, S. 21.

²⁾ Diss. Königsberg 1890. ³⁾ Goldschmitt: Diss. Würzburg 1884.]

⁴⁾ Cohn, R.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 14, S. 189. 1890.

⁵⁾ Trendelenburg, Paul: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 79, S. 190. 1915.

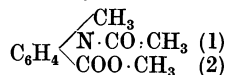
⁶⁾ Kleist, H.: Bericht von Schimmel & Co. Miltitz bei Leipzig 1903.

bare Wirkung, tritt im Harn unverändert auf, verursacht aber bei Menschen und Hunden Glykosurie, nicht aber beim Kaninchen.

Acetylanthranilsäuremethylester $C_6H_4 \begin{cases} NH \cdot CO \cdot CH_3 & (1) \\ COO \cdot CH_3 & (2) \end{cases}$ wirkt wie Anthranilsäure und wird im Organismus in Anthranilsäuremethylester verwandelt.

Methylanthranilsäuremethylester $C_6H_4 \begin{cases} NH \cdot CH_3 & (1) \\ COO \cdot CH_3 & (2) \end{cases}$ wirkt ebenfalls so, wird aber im Organismus nicht zerlegt.

Acetylmethylanthranilsäuremethylester



wirkt wie Methylanthranilsäuremethylester, aber rascher, verursacht bei Hunden keine Glykosurie und ist wirkungslos, bei Kaninchen aber erzeugt er Glykosurie, bei größeren Dosen Lähmung des Zentralnervensystems. Im Organismus wird die Acetylgruppe abgespalten.

Von besonderer Bedeutung für die Synthese der Arzneimittel ist die Anlagerung saurer Reste an wirksame, vorzüglich basische Körper (Acylierung). Die beliebteste und verbreitetste Art ist die Acetylierung der Hydroxyl- oder Aminogruppe. Durch diese Anlagerung der sauren Reste wird der basische Charakter der Substanz nicht aufgehoben, ebensowenig ihre Wirkung. Es wird aber die Basizität oder der saure Charakter abgeschwächt und die Wirkung verlangsamt, denn solche Körper treten zum Teil in der Weise im Organismus in Wirkung, daß der saure Rest sich langsam abspaltet und dann die Base oder Säure zur Wirkung gelangt. Kann der in Aminogruppen substituierte saure Rest im Organismus nicht abgespalten oder aboxydiert werden, so kann dann auch die Base meist nicht ihren physiologischen Effekt auslösen. Die Art der eingeführten Gruppe (Acetyl-, Lactyl-, Salicyl- usw. Reste) hängt von dem Wunsche des Synthetikers ab, einen mehr oder minder leicht löslichen und resistenten Körper zu erhalten. Die Lactylderivate gehören bei den meisten Basen zu den löslichsten, schwerer löslich sind die Acetylderivate, dann folgen die Benzoyl- und schließlich die Salicylderivate, die letzteren sind häufig so schwer löslich und insbesondere so schwer im Organismus in die Komponenten spaltbar, daß die mit Salicylsäureresten oder anderen aromatischen Acylgruppen substituierte Base überhaupt nicht mehr zur Wirkung gelangt, z. B. Salicylphenetidid.

Von eigentümlicher Bedeutung ist die Gegenwart von Säureradikalen, welche einen Hydroxylwasserstoff in basischen Körpern ersetzen, insbesondere in Alkaloiden. Ekgoninmethylester wirkt gar nicht anästhesierend. Benzoyl-ekgoninmethylester (Cocain) hingegen verdankt seine energische anästhesierende Wirkung dem Eintreten des Benzoylrestes in den Ekgoninmethylester. Tropin, sowie eine Reihe anderer Alkaloide erweisen sich¹⁾ als cocainartig wirkend, wenn man den Benzoylrest anlagert. Eine ähnliche, wenn auch viel schwächere Wirkung in dieser Richtung zeigen die Reste der Tropasäure und der Mandelsäure. Es besteht eine steigende Reihe in der Wirksamkeit von der Tropasäure über die Mandelsäure zur Benzoesäure. Die große Giftigkeit des Aconitins steht im innigsten Zusammenhange mit der Gegenwart von Acetyl- und Benzoylgruppen im Molekül. Spaltet man diese ab, so erhält man einen wirkungslosen Körper. Schon die bloße Abspaltung des Acetylrestes im Aconitin macht eine auffällige Abnahme der Giftigkeit und vernichtet völlig die stimulierende Wirkung des Aconitins auf das Respirationszentrum und den Lungenvagus²⁾.

Die Bedeutung der Säuregruppen in Estern von hydroxylierten Basen, wie Tropin, Ekgonin, Morphin usw. wird ausführlich im Kapitel Alkaloide besprochen.

¹⁾ Filehne: Berlin. klin. Wochenschr. 1887, S. 107.

²⁾ Cash u. Dunstan: Proc. of roy. soc. (London) Bd. 68, S. 378. 1901.

11. Bedeutung des Eintrittes von nicht oxydiertem Schwefel.

Wenn man gleichzeitig mit Cyaniden Natriumthiosulfat einem Tiere injiziert, so tritt eine Entgiftung der an und für sich giftigen Cyanide ein¹⁾. Dieselbe entgiftende Rolle kann der bleischwärende Schwefel des nativen Eiweißes spielen, und zwar die Sulphydrylgruppe des Cysteins. Die entstehenden Rhodanverbindungen $R \cdot CNSH$ sind, wenn auch pharmakologisch nicht unwirksam, so doch im Vergleich zu der Giftigkeit der Cyanide als ungiftig zu bezeichnen.

Rhodanwasserstoff ist für den Frosch sehr giftig, sonst aber nicht. Er macht Krämpfe tonischer und klonischer Natur und vermehrt die Peristaltik²⁾.

Die Dämpfe von Phosphortrirhodanid erzeugen Kopfschmerzen und sind giftig³⁾.

Die einfachste organische Schwefelverbindung, Schwefelkohlenstoff CS_2 , ist ein heftiges Gift. Kohlenoxysulfid COS verursacht schon in kleinen Mengen Erstickungstod. Es greift das Zentralnervensystem an. Insbesondere das Atemzentrum wird beeinflusst. Der Tod tritt durch Atemstillstand ein. COS wirkt nicht hämolytisch⁴⁾. Nach den Untersuchungen von L. Lewin⁵⁾ wird Xanthogensäure gerade auf in Schwefelkohlenstoff und Alkohol gespalten. Es tritt nach Einführung von Xanthogensäure $SC \begin{matrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{SH} \end{matrix}$ in geeigneter Dosis eine vollständige Anästhesie des ganzen Körpers ein, wie sie bereits früher bei Vergiftungen mit Schwefelkohlenstoff beim Menschen beobachtet wurde. Die xanthogensauren Alkalien sind vorzügliche Konservierungs- und Desinfektionsmittel. Sie können eine medikamentöse Verwendung des dazu gänzlich ungeeigneten Schwefelkohlenstoffs ersetzen.

Nach den Untersuchungen von Bruylants wird Schwefelkohlenstoff im tierischen Organismus zu Sulfoeyansäure.

Die Mercaptane $C_nH_{2n+1} \cdot SH$ zeichnen sich durch einen äußerst intensiven Geruch aus, der mit der Zunahme des Molekulargewichtes ansteigt. Die in der Stinkdrüse von Skunks (*Mephitis mephitis*) vorkommenden Mercaptane Butylmercaptan $C_4H_9 \cdot SH$ und Amylmercaptan $C_5H_{11} \cdot SH$ gehören zu den intensivst riechenden Substanzen, die wir kennen⁶⁾. Aber die Giftigkeit der Mercaptane ist geringer als die des Schwefelwasserstoffes. Es scheinen Alkylgruppen auf Schwefelwasserstoff entgiftend zu wirken⁷⁾. Methylmercaptan $CH_3 \cdot SH$ wirkt ähnlich wie Schwefelwasserstoff, vor allem auf das Respirationszentrum. Die Tiere werden bald nach dem Einatmen unruhig und zeigen eine stark beschleunigte Respiration, hierauf Lähmung der Extremitäten und Krämpfe, schließlich tritt der Tod durch Atmungslähmung ein. Bei Injektion der Kalkverbindung des Methylmercaptans zeigen sich ebenfalls Vergiftungserscheinungen⁸⁾. Schwefeläthyl $\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix} > S$ ist physiologisch ein ganz indifferenter Körper von schwachem Geruch. Nach Curci⁹⁾ wirkt Methylsulfid $CH_3 \cdot S \cdot CH_3$ zentral lähmend. Trimethylsulfoniumjodid $(CH_3)_3SJ$ hat die Curarewirkung der Ammoniumbasen. Trimethylsulfoniumoxydhydrat $(CH_3)_3S(OH)$ wirkt noch stärker curareartig, aber es erzeugt auch ein Exzitationsphänomen (Curci, A. J. Kunkel).

¹⁾ Lang, S.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 36, S. 75.

²⁾ Paschkis, H.: Wiener med. Jahrb. 1885.

³⁾ Miquel: Annales de chim. [5] Bd. 11, S. 349.

⁴⁾ Fischer, R.: Biochem. Zeitschr. Bd. 125, S. 12. 1921.

⁵⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 78, S. 1879.

⁶⁾ Aldrich: Americ. Journ. of exp. med. Bd. 1, S. 323.

⁷⁾ Rekowski: Arch. des sciences biol. St. Pétersbourg Bd. 2, S. 205. 1893.

⁸⁾ Monatshefte für Chemie Bd. 10, S. 862. 1889 und Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 28, S. 206.

⁹⁾ Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 4, S. 2, 80. 1896.

Pharmakologische Untersuchungen über Thioverbindungen sind nicht sehr zahlreich.

Thiomilchsäure wird leicht oxydiert und ist ungiftig. Thioglykolsäure ist giftig, wird aber etwas weniger leicht oxydiert wie Thiomilchsäure¹⁾.

Thiophenol $C_6H_5 \cdot SH$ und p-Thiokresol $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot SH$ sind viel giftiger als die aliphatischen Thioderivate, aber es findet keine bemerkenswerte Oxydation des Schwefels der Mercaptogruppe statt, die direkt am Benzolring befestigt ist.

Thioharnstoff $SC \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ macht lang gesteigerte Puls- und Atemfrequenz²⁾.

Nach Eingabe von Thioharnstoff findet man beim Kaninchen keine Vermehrung der Sulfozycansäure im Harn³⁾.

Er hebt zunächst zentral die willkürlichen Bewegungen, dann die Reflexe auf, ohne Störungen der Sensibilität zu verursachen; das Herz wird allmählich gelähmt, bei Warmblütern erfolgt der Tod ohne Konvulsionen, bei Fröschen kann die Wirkung mit tetanischen Erscheinungen beginnen. Das Blut zeigt spektroskopisch keine Veränderungen⁴⁾. Nach Lusini und Calilebe ist Thioharnstoff nicht giftiger als gewöhnlicher Harnstoff. Thioharnstoff kommt nach französischen Autoren in kleineren Mengen im normalen Harn vor.

Nach den Untersuchungen von A. Döllken macht Thiosinamin (Allylthioharnstoff) $NH_2 \cdot CS \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH : CH_2$ Narkose, Tod durch Lungenödem und Hydrothorax⁵⁾. Allylthioharnstoff ist wegen der Seitenkette mit doppelter Bindung höchst giftig. Die zweifach substituierten Derivate sind wieder unschädlich, wenn die Alkyle gleich sind und giftig, sobald zwei verschiedene Alkyle vorhanden sind.

Allylselenharnstoff ist zu 0.01 g pro kg Kaninchen tödlich unter zentralnervösen Symptomen, hauptsächlich Atemzentrumserscheinungen. Es wirkt wie selenigsaure Salze, aber bedeutend giftiger. Jodäthylallylselenharnstoff wirkt zu 0.02 g pro kg tödlich unter zentralnervösen Erscheinungen, wobei das Krampfzentrum besonders gereizt wird⁶⁾.

Propylenpseudothioharnstoff $NH : C(SC_3H_7)NH_2$ macht starke Reflexsteigerung, Tetanus und Krämpfe. Bei innerlicher Verabreichung werden die Tiere apathisch und deren Reflexe herabgesetzt. Propylenharnstoff $C_3H_7 \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$ hingegen verursacht eine bedeutende Steigerung der Reflexe. Diese Substanzen haben einen Einfluß auf die Respiration. Sie erregen zuerst das Zentralnervensystem, um es dann zu lähmen. Aber nur bei langsamer Resorption zeigt sich die erregende Wirkung des Thiosinamins⁷⁾.

Acetylthioharnstoff $CS \begin{matrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ bleibt in seiner Giftigkeit hinter Thiosinamin zurück. Phenylthioharnstoff tötet Hunde schon in 1 g Dose.

Die durch Substitution eines Wasserstoffatoms in der zweiten Amidgruppe des Thiosinamins entstehenden Körper: Allyläthylthioharnstoff $CS \begin{matrix} \text{NH} \cdot C_3H_5 \\ \text{NH} \cdot C_2H_5 \end{matrix}$ und Allylphenylthioharnstoff besitzen zwar noch eine erhebliche Giftigkeit, aber es kommt zu keiner Exsudation.

Diphenylthioharnstoff $SC \begin{matrix} \text{H} \\ \text{N} \\ \text{H} \end{matrix} \begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$ ist nicht wie in der Literatur angegeben,

1) Hill, R. M.: und H. B. Lewis: Journ. of biol. chem. Bd. 59, S. 556. 1924.

2) Lange: Diss. Rostock 1894.

3) Dezani, Serafino: Arch. farmacol. specim. Bd. 26, S. 115. 1918.

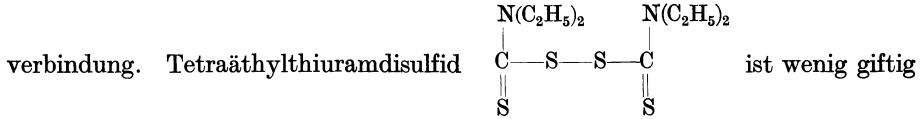
4) Ann. di farmacoterap. 1897.

5) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 38, S. 321. 1897.

6) Schmidt, H.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 54, S. 2067. 1921.

7) Dtsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 35, S. 591.

unwirksam, sondern macht zentrale Lähmung und Methämoglobinbildung, Gleichgewichtsstörungen, verlangsamte Atmung bei großen Dosen Tod unter Krämpfen, Di-o-toluythioharnstoff ist nur halb so giftig, aber auch bei Katzen giftiger als bei Kaninchen. Beide reizen die Haut nicht. Tetramethylthiuramdisulfid ist 10mal giftiger für Kaninchen als die entsprechende Äthyl-



und wirkt rein zentral lähmend. Beide machen Gleichgewichtsstörungen, Herabsetzung der Körpertemperatur, verlangsamte Atmung und Herzaktion.

Bei Untersuchung von Phenylthioharnstoff $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2$, Äthylthioharnstoff $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2$ und Acetylthioharnstoff $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2$ finden sich folgende Verhältnisse: Äthylthioharnstoff ist nahezu ganz unwirksam, die beiden anderen wirken wie Thiosinamin, Phenylthioharnstoff indes anscheinend stärker. Diphenylthioharnstoff ist ebenso wie alle anderen Diphenylverbindungen unwirksam. Dimethylthioharnstoff $\text{CH}_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$ macht intravenös injiziert eine kurz dauernde leichte Narkose. Methyläthylthioharnstoff bewirkt gesteigerte Atemfrequenz, Schwäche und Schlafsucht, in den nächsten Tagen Reflexsteigerung und Tetanus, Tod. Äthylthioharnstoff wirkt schwach narkotisch. Allylphenylthioharnstoff macht intravenös injiziert krampfähnliche Bewegungen, Speicheln, Zittern, Flankenatmen des Versuchstieres.

Verbindungen dieser Reihe mit symmetrischer Anordnung, wie Harnstoff, sind sehr schwach wirksam oder unwirksam. — Die übrigen, bei denen nur eine NH_2 -Gruppe mit einem Radikal verbunden ist und die, welche doppelt alkyliert sind, aber mit ungleichen Radikalen, sind sehr energisch wirksam. Gleiche Wirkungen haben sie keineswegs. Die mit der Pseudoformel $\text{HN} : \text{C}(\text{SH})(\text{NH}_2)$ entfernen sich in ihrer Wirkung am meisten vom Harnstoff und Thioharnstoff $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2$. Näher den letzteren stehen die monalkylierten Verbindungen, während die dialkylierten mit verschiedenen Radikalen die Mitte zwischen beiden einnehmen¹⁾.

Nicht eine bestimmte Gruppe, sondern die Art der Verknüpfung ist hier für die Wirkung maßgebend.

Während Hydantoin (Glykolylharnstoff) $\text{CO} \begin{array}{l} \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \end{array}$ ungiftig ist, ist 2-Thiohydantoin für Kaninchen giftig. Die Substitution einer Alkylgruppe in die Stellung 4 vermindert die Toxizität. 2-Thio-4-methylhydantoin ist weniger giftig als 2-Thiohydantoin, während 2-Thiohydantoin-4-essigsäure in 2 g-Dosen ungiftig ist. 2-Thio-4-methylhydantoin macht in letalen Dosen eine Albuminurie bei Kaninchen. Der Schwefel des 2-Thiohydantoin wird nicht oxydiert²⁾.

Thiocarbaminsäureäthylester (Xanthogenamid) $\text{SC} \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ ist viel giftiger als Carbaminthiosäureäthylester (Thiurethan) $\text{NH}_2 \cdot \text{C} \cdot \text{SO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, welcher nur eine kleine Appetitstörung macht diese I. hnKolensäurederivaten bildet die Substitution von Schwefel für Sauerstoff eine Verbindung, welche viel giftiger ist, wenn der Schwefel die $\text{CS} \cdot \text{OH}$ -Stelle einnimmt, als wenn er den Sauerstoff in der Hydroxylgruppe $\text{CO} \cdot \text{SH}$ ersetzt³⁾.

¹⁾ Hanzlik, P. J. und A. Irvine: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 17, S. 349. 1921.


²⁾ Lewis, Howard B.: Journ. of biol. chem. Bd. 13, S. 347. 1912.

³⁾ Smith: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 53, S. 481.

Schwefelhaltige Säuren der Fettreihe, in denen der Schwefel mit ein oder zwei Sauerstoffatomen zusammenhängt, wirken nicht giftig.

Der cyclisch gebundene Schwefel, wie beim Thiophen, im Ichthyol, usf. bewirkt neben seinen antiseptischen und antiparasitären Eigenschaften eine wesentliche Vermehrung der Resorption, eine Wirkung, welche an die Jodwirkung erinnert, pharmakologisch aber mit ihr keineswegs identisch ist. Die cyclischen Verbindungen mit substituiertem Schwefel zeigen überdies auffällige schmerzstillende Eigenschaften, welche nur dem Eintritte von Schwefel in diese Gruppe zuzuschreiben ist.

Eine ähnliche entgiftende Wirkung wie sie Schwefel auf Cyan ausübt, indem er noch aktives, aber weitaus weniger giftiges Rhodan erzeugt, übt Schwefel nach den Untersuchungen von Edinger und Treupel¹⁾ auf Chinolin aus.

Chinolin  ist ein starkes Protoplasmagift. Erhitzt man Chinolin mit

Schwefel, so erhält man Thiochinanthren $\text{NC}_9\text{H}_5 < \underset{\text{S}}{\text{S}} > \text{H}_5\text{C}_9\text{N}$. Dieses Thiochinanthren ist ungiftig und überhaupt wirkungslos. Hingegen sollen alle Chinolinrhodanate stark antiseptisch wirken²⁾ (?).

[Amino-4'-phenyl]-2-methyl-6-benzothiazol (Dehydrothiotoluidin) wirkt schädigend auf die Haut und ruft Ekzeme hervor. Ähnlich wirkt o-Aminophenylmercaptan und o-Aminothiokresol, das durch alkalische Spaltung von Dehydrothiotoluidin entsteht³⁾.

Thialdin $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NS}_3$ macht bei Fröschen zentrale Lähmung, bei Kaninchen Schlafsucht und diastolischen Herzstillstand. Carbothialdin macht Tetanus und diastolischen Herzstillstand.

Thioaldehyd $\text{CH}_2(\text{OH})(\text{SH})$ wirkt energischer als Aldehyd und insbesondere $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{S}$
Trithioaldehyd $\text{S} < \text{S} > \text{CH} \cdot \text{CH}_3$ wirkt stärker und nachhaltender als Paraldehyd $(\text{CH}_3 \cdot \text{CHO})_3$. Paraldehyd wirkt nicht auf das Herz, aber hypnotisch. Thioaldehyd wirkt hypnotisch und auf das Herz stark giftig⁴⁾.

12. Bedeutung der doppelten und dreifachen Bindung.

Verbindungen mit doppelter Kohlenstoffbindung sind giftiger als die entsprechenden gesättigten Substanzen (O. Loew).

Während die Alkohole im allgemeinen keine besondere Giftigkeit zeigen, konnte Mießner⁵⁾ bei Arbeitern, die Allylalkohol aus Glycerin und Oxalsäure darstellten, sehr schwere Vergiftungserscheinungen beobachten. Er fand starke Sekretion aus den Augen und Nase, Druckschmerz des Kopfes und der Augen, tagelang anhaltende Weitsichtigkeit. Während Propylalkohol $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ ungiftig ist und nur einen Rauschzustand macht, erzeugt der ungesättigte Allylalkohol $\text{CH}_2 : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ Beschleunigung der Atmung, Lähmungen und Tod durch Respirationsstillstand. Er erzeugt keinen Rausch, sondern wirkt nur depressiv. Dem Allylalkohol geht die für alle Alkohole der gesättigten Reihe typische narkotische Wirkung ab. Die eigentümliche stark giftige Wirkung des Allylalkohols ist seinem Charakter als ungesättigte Verbindung, seiner doppelten Bindung der Kohlenstoffatome zuzuschreiben.

¹⁾ Therap. Monatsh. 1898, S. 422.

²⁾ Journ. f. prakt. Chem. [2] Bd. 54, S. 340; [2] Bd. 66, S. 209. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 30, S. 2418. 1897.

³⁾ Hunter, R. F.: Journ. of chem. soc. (London) Bd. 127, S. 911. 1925.

⁴⁾ Lusini: Ann. di chim. e farm. Bd. 15, S. 14; 1891, Jul. S. 35, Okt. S. 181.

⁵⁾ Berlin. klin. Wochenschr. 1891, S. 819.

Charakteristisch für die Wirkung des Allylkohols ist die heftige Schleimhautreizung, die starke Gefäßerweiterung und die dadurch verursachte starke Blutdrucksenkung. Damit ist auch ein beträchtlicher Eiweißverlust verbunden. Allylkohol ist fünfzigmal so giftig als Propylalkohol. Die antiseptischen Wirkungen des Allylkohols sind nach Salkowskis Angaben¹⁾ sehr mäßig, während andere Autoren sie als stark angeben. Daß die hohe Giftigkeit dieser Verbindung tatsächlich mit der doppelten Bindung zusammenhängt, zeigt eine Reihe von analogen Verhältnissen bei anderen Körpern mit doppelter Bindung der Kohlenstoffatome.

So ist Dijodacetyliden $JC : CJ$ äußerst energisch giftig, und zwar so giftig, daß die Wirkung die der meisten Gifte übertrifft²⁾. Es hemmt in stärkster Verdünnung die Entwicklung von Mikroorganismen. Per os gegeben ist es wegen seiner Schwerlöslichkeit ein weit schwächeres Gift, während die Dämpfe, von Säugetieren eingeatmet, diese töten. Der ungesättigte Charakter der Verbindung und die dreifache Bindung bedingt die Giftigkeit des Dijodacetylidens. Aber auch Acetyldijodid $JHC : CHJ$ ist giftig, viel giftiger als Jodoform CHJ_3 , und die Giftwirkung beruht nicht auf dem Jodgehalte allein.

Äthylenoxyd ist als Anaestheticum ungeeignet, da es Erbrechen, Diarrhöe und leichte Narkose, dann baldigen Tod macht³⁾.

Vinylaminchlorhydrat $CH_2 : CH \cdot NH_2 \cdot HCl$ ist sehr giftig. Vinylamin tötet unter schweren Erscheinungen des Nervensystems unter starken Krämpfen. Im Gehirn und Rückenmark sind Herde primärer Degeneration. Die mikroskopischen Befunde ähneln der multiplen Sklerose.

Allylamin ist ebenfalls ein spezifisches Nervengift, daß tollwutähnliche Erscheinungen am Hunde hervorruft.

Merkwürdigerweise soll Allylamin $CH_2 : CH \cdot CH_2 \cdot NH_2$ durchaus ohne Wirkung sein⁴⁾. Aber diese Angabe ist nach Piazza unrichtig. Allylamin wirkt im Gegensatz zu Levaditis Angaben auf das Herz, indem es diastolischen Stillstand macht. Auf die glatte Muskulatur wirkt es, wenn auch schwach, ein. Es verengt das Gefäßsystem und erweitert die Pupille am isolierten Froschauge. Bei Säugetieren macht es sehr starke akute Vergiftungssymptome, einen Temperaturabfall, schwere Darmreizungen.

Isoallylamin $CH_3 \cdot CH : CH \cdot NH_2$ hat die Gruppe $-C : CH \cdot NH_2$, welche dem Allylamin fehlt. Es ist sehr stark giftig. Nach S. Gabriel und C. v. Hirsch⁵⁾ erstreckt sich die Wirkung des Giftes eigentümlicher Weise auf eine ganz bestimmte Stelle, nämlich auf den sog. Papillaranteil der Niere.

Allylformiat ist stark wirksam, aber in ganz anderer Richtung als Allylamin. Es reizt die Nieren und erzeugt eine akute parenchymatöse Degeneration der Nieren und teilweise Verkalkung, es macht Ikterus. Im Gegensatz zu Tallqvist und E. St. Faust gibt I. Georg Piazza an, daß acrylsaures Natrium nicht hämolysieren könne, auch Allylformiat kann nicht hämolysieren. Während also Vinylamin vorwiegend auf die Nierenpapille wirkt, schädigt das homologe Allylamin die Organe nicht wesentlich, das Allylformiat schädigt vorwiegend die Leber. Allylacetat macht bei höherer Dosierung deutlichen Temperatursturz. Allylsenföhl $CH_2 : CH \cdot CH_2 \cdot NCS$ wiederum bedingt in toxischen Dosen nach Paul Mayer Erbrechen, Gastroenteritis, Nephritis, während eine Entzündung oder Nekrose von Leberzellen nicht beobachtet wurde. Es wirkt

¹⁾ Biochem. Zeitschr. Bd. 108, S. 244. 1920.

²⁾ Loew, O.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 37, S. 222.

³⁾ Stehle, R. L., W. Bourne und E. Lozinsky: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 104, S. 82. 1924.

⁴⁾ Levaditi: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 8, S. 1,48.

⁵⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 29, S. 2747. 1896.

sehr stark gegen Gärungen. Allylalkohol macht einen deutlichen Temperaturabfall. Allylanilin macht nur die typischen Anilinerscheinungen, Methämoglobinurie. Diallylessigsäure ist unwirksam. Allylsulfid ist ungiftig. Allyljodid wirkt lokal sehr stark reizend. Allylharnstoff ist vollständig wirkungslos. Diallylthioharnstoff und Dithiosinamin erzeugen keine Wirkungen. Dimethylallylamin ist wirkungslos. Diallylbarbitursäure erzeugt einzelne Symptome wie Allylamin, insbesondere bei der Atmung und in bezug auf die Körpertemperatur¹⁾ (s. bei Dial).

Diallylcarbinol $(C_3H_5)_2 \cdot CH \cdot OH$ wird in größeren Dosen vertragen, aber teilweise unverändert exhaliiert, teilweise als Glucuronsäureverbindung durch den Harn ausgeschieden. Diallylmalonsäure $COOH \cdot C(C_3H_5)_2 \cdot COOH$ konnte nach Verfütterung in unveränderter Form aus dem Harn wiedergewonnen werden²⁾.

Das äußerst giftige ungesättigte Crotonöl verliert durch Reduktion mit Wasserstoff seine Reizwirkung auf das Auge; das Reduktionsprodukt führt, bei Kaninchen und Hunden in großen Dosen innerlich gegeben, weder Durchfall noch Entzündung herbei³⁾.

Ölsäure wirkt hämolysierend und wirkt bei Kaninchen so, daß die Erythrocyten und das Hämoglobin sowohl bei Verfütterung als auch bei subcutaner Einverleibung des Natriumsalzes zurückgehen⁴⁾. Die Natronsalze der niederen Glieder der gesättigten Fettsäurereihe bis zur Capronsäure sind vollständig unwirksam, dagegen die höheren von der Caprinsäure aufwärts sehr stark, nicht schwächer als Ölsäure hämolytisch wirksam. Die Nonylsäure bildet etwa ein Zwischenglied, indem sie schwach hämolytisch wirkt⁵⁾.

Camphylamin $C_8H_{14} \begin{matrix} \diagup C-NH_2 \\ \diagdown CH \end{matrix}$ wirkt rapid toxisch. Es macht Erregung, Lähmung, intermittierende Krämpfe, aber keine Veränderung in den Organen. Kleinere Dosen erzeugen schwere nervöse Erscheinungen. Die Gruppe $-C:CH \cdot NH_2$ ist vorhanden, aber eng an einen aromatischen Komplex gebunden.

Galegin $C \begin{matrix} \diagup NH_2 \\ \diagdown NH_2 \\ \diagdown N-CH_2-CH=C_6H_5 \end{matrix}$ geht bei der Fäulnis in Oxydihydrogalegin über, welches weniger giftig ist als Galegin, da es keine Kohlenstoffdoppelbindung mehr besitzt. Letzteres ist ziemlich stark giftig.

Die Verbindungen der Safrolgruppe haben alle eine Seitenkette mit doppelter Bindung⁶⁾ und sind giftig.

Apiol wirkt, weil es eine Allylseitenkette wie Safrol hat, nur treten hier starke lokal reizende Eigenschaften hinzu. Dem Cubebin fehlen giftige Erscheinungen nur aus dem Grunde, weil es wegen seiner Unlöslichkeit überhaupt nicht zur Resorption gelangt. Die eigentümliche Wirkung auf den Stoffwechsel, die Apiol und Safrol zeigen, kommt auch dem Thymol $C_6H_3 \begin{matrix} \diagup OH \\ \diagdown CH_3 \\ \diagdown C_3H_7 \end{matrix}$ zu.

So verfettend wie die Safrolgruppe wirken auch Dihydrosafrol, Eugenol, i-Eugenol, Methyleugenol, Methyl-i-eugenol, Menthon, Limonen $\Delta^{1,8}$, Terpinen $\Delta^{1,4}$, Terpinolen $\Delta^{1,4}$, α -Phellandren $\Delta^{1,5}$, β -Phellandren $\Delta^{2,1}$ und Sabinol. Nicht verfettend wirken Thujylalkohol, Menthenon, i-Pulegon, Δ^8 -Dihydrocarvon und Δ^3 -Carvenon.

1) Piazza, Georg I.: Zitschr. f exp. Pathol. u. Therap. Bd. 17, S. 1. 1915.

2) Pohl, J.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38, S. 520. 1923.

3) Paal, C., Karl Roth und Heintz: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 42, S. 1546. 1909.

4) Faust, E. S.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1908, Suppl. Schmiedeberg-Festschrift, S. 171.

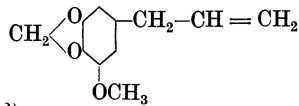
5) Shimazono, J.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65, S. 361. 1911.

6) Heffter, Arthur: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 35, S. 342.

Die Toxizität nimmt bei den gesättigten Körpern stark ab, die leberverfettende Wirkung ist in den untersuchten Gruppen unabhängig von der Stellung der Doppelbindung in oder zum Kern. Sättigung oder Nichtsättigung spielt hierbei überhaupt keine Rolle. Toxizität und Grad oder Lokalisation der Verfettung in der Leber zeigen keinen Parallelismus. Zwischen Leberverfettung und Hämolyse bestehen keine erkennbaren Zusammenhänge¹⁾.

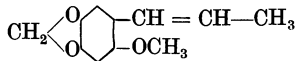
Isomyristicin ist weniger giftig als Myristicin, wie überhaupt die Allylverbindungen giftiger sind als die Propenylverbindungen.

— Myristicin, der Methylenäther des Allylpyrogallols

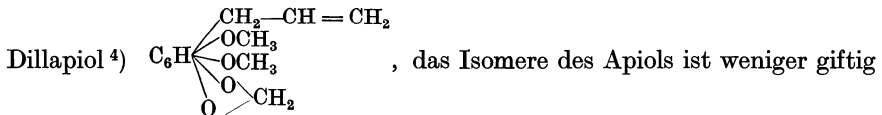


wirkt wie Safrol und Apio²⁾.

Asaron, der Methylenäther des Propenyl-oxyhydrochinons



macht Nausea und Brechen wie Emetin. Es hat keinerlei spezifische Wirkung³⁾.



als Apio¹⁾. J. Chevalier beschreibt aber ein Vergiftungsbild mit erhöhter Reflexerregbarkeit, epileptiforme Krämpfe, Paralyse, Coma. Tod.

Safrol $\text{CH}_2 \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{O} \diagup \end{array} \text{CH}_2-\text{CH}:\text{CH}_2$ (Allylbrenzcatechinmethylenäther) ist bei weitem giftiger als alle bis nun untersuchten ätherischen Öle, es bewirkt eine Herabsetzung des Blutdruckes durch Lähmung der vasomotorischen Zentren. Safrol bewirkt geradeso wie der gelbe Phosphor in einer Reihe von Organen hochgradigste fettige Entartung, vorwiegend in der Leber und den Nieren, es entsteht ein ausgesprochener Ikterus. Daher ist Safrol eine für Menschen stark giftige Substanz.

Isosafrol, Propenylbrenzcatechinmethylenäther $\text{CH}_2 \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \diagdown \text{O} \diagup \end{array} \text{CH}=\text{CH}\cdot\text{CH}_3$ hat statt der Allylgruppe die isomere Propenylgruppe und ist in gleicher Dosis weniger giftig. Bei der Safrolvergiftung fehlen alle Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems vollkommen. Eine sehr bald auftretende und rasch zunehmende Schwäche und Hinfälligkeit sind das einzige Symptom. Dieses fehlt fast ganz bei der Isosafrolwirkung; vielmehr treten hier deutlich nervöse Erscheinungen auf, sogar Krämpfe, Taumeln. Pathologische Befunde geben uns eine deutliche Aufklärung über diesen Unterschied der Vergiftungsbilder: Beim Safrol eine starke deletäre Einwirkung auf den Stoffwechsel, die sich durch hochgradige Verfettung, wie bei der Phosphorvergiftung, charakterisiert; beim Isosafrol das völlige Fehlen jeder Degeneration und nur die Veränderungen, die durch längeren Nahrungsmangel hervorgerufen wurden. Da die Allylverbindungen einen höheren Wärmewert besitzen als die Propenylverbindungen, so sind sie auch die labileren und

1) Graevenitz, F. v.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 104, S. 289. 1924.

2) Jürsz, F.: Arb. d. Inst. f. Pharmakol. Rostock 1904.

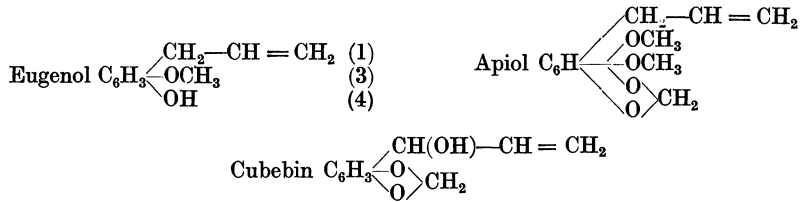
3) Feneulle und Lassaigne, s. E. Harnack: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 3, S. 62. 1874.

4) Chevalier, J.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 68, S. 306.

gehen mit dem Protoplasma heftigere Reaktionen ein, während das stabilere Propenyllderivat es unbeeinflusst läßt.

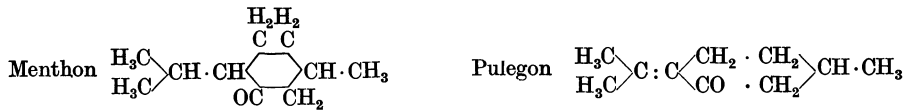
Auch Anethol (Allylphenolmethyläther) $C_6H_4 \begin{cases} CH=CH-CH_3 & (1) \\ OCH_3 & (3) \end{cases}$ bringt wegen seiner doppelten Bindung beim Menschen Kopfschmerzen und leichten Rausch hervor. Es kann grammweise an Kaninchen ohne Schaden verabreicht werden und wirkt nicht schädlich, sondern ausgezeichnet entzündungshemmend.

Die Gegenwart der Seitenkette mit doppelter Bindung verleiht Anethol, Eugenol, Safrol, Isosafrol, Apiol und Cubebin giftige Eigenschaften.

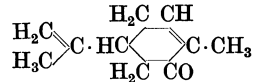


Die giftigen Eigenschaften dieser Verbindungen sind wesentlich von der Seitenkette abhängig und die Giftigkeit bei den Körpern mit einer Allylgruppe überwiegt die solcher Substanzen, welche eine Propylengruppe enthalten, weit. Je weiter entfernt die doppelte Bindung der Seitenkette vom Kernkohlenstoff ist, desto giftiger ist die Verbindung. Eugenol, welches ein freies Hydroxyl enthält, wird in ziemlich großen Dosen vertragen, ohne daß Vergiftungssymptome auftreten.

Pulegon aus Poley-Öl macht fettige Degeneration der Organe und Phosphorismus (Steigen der N-Ausscheidung). Durch Wasserstoffanlagerung entsteht Menthon, welches von viel geringerer Giftigkeit ist. Menthon



(Keto-hexahydrocymol) ist weit weniger giftig als Carvon



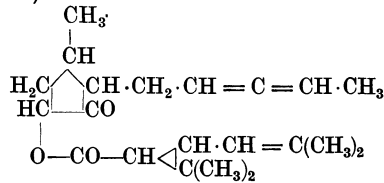
An Stelle der zwei doppelten Bindungen des Carvons sind zwei Wasserstoffe angelagert¹⁾. Carvon (Ketodihydrocymol) erweist sich im Tierversuche als nicht sehr aktiv, es zeigt hauptsächlich paralyisierende Wirkungen im Gegensatz zu seinen Isomeren: zum Campher und Fenchon. Von diesen unterscheidet sich Carvon auch chemisch: so erleidet es leicht eine Hydrolyse unter Bildung von Oxytetrahydrocarvon und es ist leicht anzunehmen, daß Carvon eine ähnliche Umwandlung auch im Organismus erfährt²⁾. Es macht ununterbrochene Krämpfe und Betäubung

Von den Verbindungen Menthan, Menthen, Terpinen und Cymol wirkt nur das Menthen, welches eine Doppelbindung hat, hämolytisch, während das Terpinen mit zwei ungesättigten Gruppen nicht wirksam ist. Es läßt sich dies vielleicht dadurch erklären, daß sich bei sog. konjugierten Doppelbindungen die Valenzen gegenseitig absättigen³⁾.

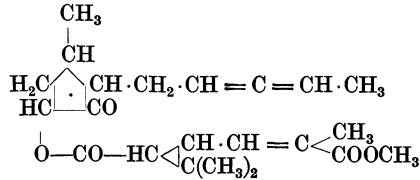
¹⁾ Hildebrandt, H.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 36, S. 453. 1902.

²⁾ Rimini, Enrico: Atti d. reale accad. dei Lincei, rendiconti, 1. u. 2. Sem. Roma [5] Bd. 10, I. Teil, S. 435.

³⁾ Heubner, W.: 28. Kongreß für innere Medizin, S. 559. Wiesbaden 1911.

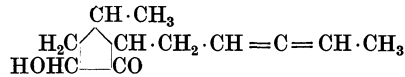
Der Ester Pyrethrin¹⁾ I

und Pyrethrin II

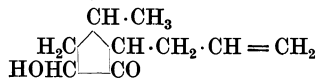


zeigen dieselbe Giftwirkung auf Insekten wie reines Insektenpulver.

Zwecks Feststellung des Einflusses der Seitenkette des Pyrethrolons



auf die insekten-tötende Wirkung wurde versucht, das Allylderivat



zu synthetisieren. Die Darstellung gelingt durch Umlagerung des Methylcyclopentenolnäthyläthers und Reduktion, wobei ein Gemenge von Allyl-


derivat und $\begin{array}{c} \text{CH} \cdot \text{CH}_3 \\ | \\ \text{H}_2\text{C} \diagup \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} = \text{CH}_2 \\ | \quad \diagdown \\ \text{OC} \quad \text{CHOH} \end{array}$ entstand, das nicht trennbar war. Beim Verestern mit Chrysanthemumsäure wurde ein schwach wirksames Pyrethrin erhalten. Die Wirkung soll dem Ester des Allylderivats zukommen. Ersichtlich ist aber, daß auch ein Körper mit kürzerer Seitenkette und nur einer Doppelbindung nach dem Verestern mit Chrysanthemumsäure auf Insekten giftig wirkt²⁾.

In einem ungesättigten Kohlenwasserstoffrest, wenn er an Halogen, Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff gebunden ist, hat die β - γ -Stellung der Doppelbindung zu diesen vier Elementen ganz allgemein eine besonders lockere Bindung zur Folge, Hand in Hand damit wird vielfach auch die pharmakologische Wirkung gewisser Derivate beeinflußt. Aber es ist nicht immer der Fall.

β -Butenylhomocholinbromid $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \rangle \text{N} \langle \begin{array}{l} (\text{CH}_3)_2 \\ \text{Br} \end{array} \cdot \text{OH}$ und N- β -Butenyl-

norkodein $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O} \begin{array}{l} \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{O} \langle \text{OCH}_3 \\ \text{OH} \end{array}$ sind vollkommene Analoga des

Allylhomocholins und Allylnorkodeins, denn das erstere wirkt als Antagonist des Muscarins, das letztere als Antagonist des Morphins. Der Grad ihrer Wirkung ist aber geringer als der Allylderivate. Das gleiche gilt von der Verbindung

$(\text{CH}_3 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2)_2 \text{C} \begin{array}{l} \text{CO} - \text{NH} \\ \text{CO} - \text{NH} \end{array} \rangle \text{CO}$ dem Analogon des Dials. 

riecht ähnlich wie Esdragol. Während also der Butenylrest chemisch aktiver, ist er pharmakologisch weniger wirksam als der Allylrest³⁾.

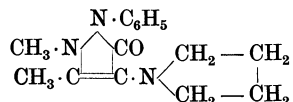
¹⁾ Staudinger, H. und L. Ruzicka: Helv. chim. Acta Bd. 7, S. 177, 201, 212, 236. 1924.

²⁾ Staudinger, H. und L. Ruzicka: Helv. chim. Acta Bd. 7, S. 406. 1924.

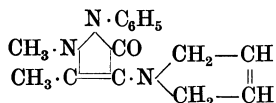
³⁾ v. Braun, J. und W. Schirmacher: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 56, S. 538. 1923.

Der Cinnamylrest scheint sich trotz seiner das Allyl weit überragenden Größe dem letzteren tatsächlich in physiologischer Richtung anzuschließen, denn die unter den Allylverbindungen physiologisch allercharakteristische Verbindung, das N-Allylnorkodein, findet in dem zum Morphin antagonistisch wirkenden N-Cinnamyl-norkodein ihr völliges Analogon.

Die Verbindung

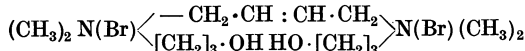


ist wirksamer als das analog gebaute Piperidylantipyryn. Beim Übergang dieser Verbindung in



macht sich eine kleine Schwächung des pharmakologischen Effektes bemerkbar.

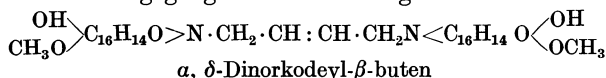
Im Gegensatz zum Allyl-homocholin zeigen



und



keine dem Muskarin entgegengesetzte Wirkung.



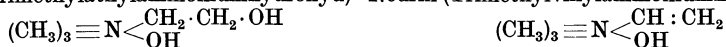
wirkt im Gegensatz zum N-Allyl- und N-Cinnamyl-norkodein dem Morphin gegenüber nicht antagonistisch. Die Wirkung von $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ON}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{N}_2\text{OH}_{23}\text{C}_{19}$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ON}_2 \cdot \text{O} = \text{Hydrocupreylrest}$) Pneumokokken gegenüber ist etwa dieselbe wie $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ON}_2 \cdot \text{O} \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{O} \cdot \text{N}_2\text{OH}_{23}\text{C}_{19}$. Sie ist bedeutend schwächer als die des Optochins (Äthylhydrocupreins) und nähert sich der des Vucins (Isoctylhydrocupreins).

Gegenüber den allylhaltigen Verbindungen erscheinen die hier beschriebenen Verbindungen sehr träge. Die chemische Analogie der Allyl- und Butenylkörper spiegelt sich nicht in einer parallel laufenden pharmakologischen Analogie wieder. Braun¹⁾ erklärt dieses durch eine doppelte Ursache. Entweder ist das ungemein große Anwachsen des Moleküls an der Erscheinung schuld, oder die räumliche Trennung der physiologisch wirksamen Zentren ist bei Gegenwart der Kette $-\text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2-$ eine so geringe, daß sie eine gegenseitige Störung zur Folge hat.

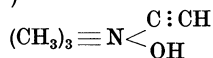
Piperinsäure besitzt eine Seitenkette mit doppelter Bindung $1.2.4\text{-C}_6\text{H}_3 (\text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O}) \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COOH}$, sie lähmt bei Fröschen das Zentralnervensystem und stellt das Herz in der Diastole still.

Denselben Einfluß der doppelten Bindung sehen wir bei Vergleichung des schwach giftigen Cholins mit dem stark giftigen Neurin.

Cholin (Trimethyläthylammoniumhydroxyd) Neurin (Trimethylvinylammoniumhydroxyd)



Wird dem Neurin noch Wasserstoff entzogen, so erhält man Acetyltrimethylammoniumhydroxyd²⁾



¹⁾ v. Braun, J. und G. Lemke: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 55, S. 3536. 1922.

²⁾ Schmidt: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 267, S. 249.

welches noch viel giftiger ist als Neurin. Intravenös injiziert bewirkt es bei Warmblütern Stillstand der Herztätigkeit und Respiration.

Eine Ausnahme macht nur das von Hans H. Meyer untersuchte Allyltrimethylammoniumhydroxyd $(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH}_2$, das Homologe des

OH
|
Neurins, welches aber nur schwach giftig ist.

Tritt das Allylradikal an Stelle von einem Methyl in den Cholinkomplex ein, so schlägt dessen muscarinähnliche Wirkung in das Gegenteil um, soweit es sich wenigstens um das Kaltblüterherz handelt¹⁾. Die Allylgruppe erzeugt, wenn sie an Stelle des Methyls am Stickstoff in das Codeinmolekül eingeführt wird, aus dem Codein einen Antagonisten des Morphins, was weder der Äthyl- und der Propylrest, noch die höheren Homologen tun²⁾.

Es entsteht die Frage, ob es die lockere Bindung des Allyls an Elemente wie Stickstoff, Halogen usf. ist, die das singuläre physiologische Verhalten einiger (nicht aller) allylhaltiger Verbindungen bedingt, und weiter die Frage, ob für beide Klassen von Erscheinungen die Anwesenheit der doppelten Bindung überhaupt oder ihr Auftreten in einer bestimmten Entfernung vom Ende des Moleküls oder ihre Vergesellschaftung mit einem Kohlenwasserstoffrest von bestimmter Größe maßgebend sei.

Das chemische Verhalten der Reste: 1. Cinnamyl (γ -Phenyl-allyl) $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2$, 2. Furomethyl $\begin{array}{c} \text{C} : \text{HCH} \\ | \\ \text{CH} : \text{C} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$ und 3. δ , ϵ -Pentenyl, $\text{CH}_2 : \text{CH}(\text{CH}_2)_3$ zeigen, daß es die β : γ -Stellung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-

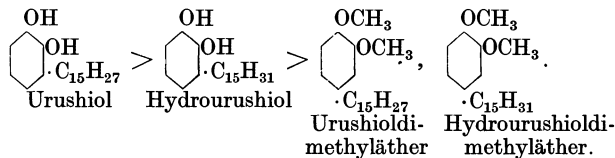
Doppelbindung ist; welche — ohne Rücksicht auf die absolute Größe und den mehr oder weniger komplizierten Bau des ungesättigten Alkylrestes — seine lockere Bindung an Stickstoff, Brom usf. bedingt; denn die Reste 1. und 2. schließen sich recht genau dem Allyl, der Rest 3. hingegen schließt sich den gesättigten Kohlenwasserstoffresten an³⁾.

Interessant ist auch, daß die ungesättigte Aconitsäure $\text{CH} \cdot (\text{COOH}) : \text{C}(\text{COOH}) \cdot \text{CH}_2(\text{COOH})$ unwirksam ist. 2 g einem Kaninchen subcutan injiziert, erzeugten nur durch kurze Zeit Unruhe.

Acrolein $\text{CH}_2 : \text{CH} \cdot \text{CHO}$, Crotonaldehyd $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CHO}$ ⁴⁾ sind aber giftiger als die gesättigten entsprechenden Verbindungen. Acrolein wirkt sogar auf kleine Tiere narkotisch. Crotonaldehyd macht Dyspnöe, allgemeine Lähmung, lokale Ätzung.

Die Giftigkeit des Japanlackes beruht auf dem Gehalt an Urushiol (Vernicoferol). 0.01 mg Urushiol rufen bei überempfindlichen Personen auf der Haut Knötchenbildung und Zucken hervor. 0.001 mg machen noch Zucken.

Nach der Stärke der Giftigkeit geordnet ergibt sich folgende Reihenfolge:



Die Giftigkeit beruht auf dem Zusammenwirken der beiden benachbarten Hydroxylgruppen mit dem ungesättigten Alkylradikal, die Wirkung der

¹⁾ v. Braun, J. und E. Müller: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 50, S. 290. 1917.

²⁾ v. Braun, J.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 49, S. 977. 1916. — Pohl, J.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 17, Heft 3. 1915.

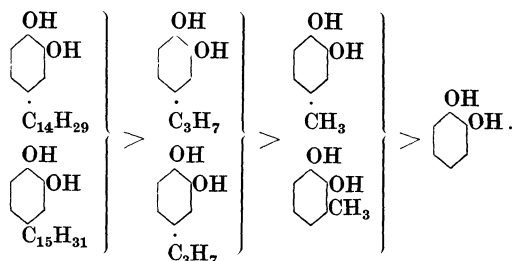
³⁾ v. Braun, J. und Z. Kohler: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 51, S. 79. 1918.

⁴⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 18, S. 239.

Hydroxylgruppe ist größer als die des ungesättigten Alkyls. Hydrourusholdimethyläther, welcher weder eine freie Hydroxylgruppe noch ein ungesättigtes Alkylradikal enthält, ist bei Menschen ganz unschädlich.

Brenzcatechin wirkt auf die Haut nicht¹⁾, Homobrenzcatechin und Isohomobrenzcatechin machen eine leichte, aber deutliche Entzündung der Haut. Die Giftigkeit von 2.3-Dioxy- und 3.4-Dioxy-1-propylbenzol ist deutlich stärker als die des Homo- und Isohomobrenzcatechins, dagegen schwächer als die des Hydrourushols und Urushols. 3.4-Dioxytetradecylbenzol und Hydrourushiol greifen die Haut beinahe in demselben Grade an. Die Verbindungen mit einer größeren Seitenkette scheinen aber schädlicher zu wirken, aber die Stellung der Seitenkette übt darauf keinen merklichen Einfluß aus.

Die unterschiedliche Wirkung des Brenzcatechins und seiner Derivate auf die Haut läßt sich in folgender Reihenfolge zum Ausdruck bringen:



Toyama untersuchte ferner die Giftigkeit der Hauptbestandteile der anderen Naturlacke und fand, daß das Lacool aus Indochinalack beinahe ebenso stark giftig wie das Thitsiol aus Burma-Lack, aber beide Substanzen greifen die Haut viel schwächer an als das Urushiol aus Japan- oder Chinalack. Dieser Unterschied rührt vielleicht von der verschiedenen Größe der Seitenkette einerseits des Lacools und Thitsiols und andererseits des Urushols her²⁾.

13. Unterschiede in der Wirkung bedingt durch Stellungsisomerien.

Nach den Untersuchungen von Bokorny³⁾ an Pflanzen und niederen Tieren bestehen Unterschiede in der Giftigkeit zwischen o- und p-Verbindungen, und zwar in dem Sinne, daß die p-Verbindungen meist die giftigeren sind.

Doch ist diese Regel keineswegs von allgemeiner Gültigkeit. p-Nitrophenol

ist stärker giftig als m-Nitrophenol

p-Nitrotoluol

zeigt sich bei den Toluidinen.

Die ausgedehnten Untersuchungen von Gibbs und Hare über die Wirkung isomerer Verbindungen auf den tierischen Organismus zeigen, daß die Nitrophenole der Giftigkeit nach in folgender Ordnung stehen: die p-Verbindung ist die giftigste, dann folgt die m-Verbindung und die o-Verbindung ist die am

¹⁾ Toyama: Journ. of cutan. diseases 1918, S. 157—165.


²⁾ Majima, Riko: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 55, S. 191. 1922.

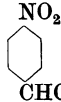
³⁾ Journ. f. prakt. Chem. Bd. 36, S. 272.

⁴⁾ Dubois' Arch. f. Chem. Bd. 1889, Suppl. Bd. S. 272.

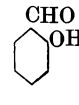
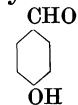
wenigsten giftigste. Sie töten alle durch Herzlähmung und haben keinen Einfluß auf die Körperwärme. Die Angriffspunkte und die Wirkungsweise sind also gleich, trotz der Verschiedenheiten in der Stellung der Gruppen. Nur eine Differenz besteht: die o- und m-Verbindung reizen den Vagus, während die p-Verbindung seine Tätigkeit schwächt.

Doch ist nur die Wirkungsdifferenz allgemeine Regel, keineswegs aber das Überwiegen des toxischen Effektes der p-Verbindungen über die o-Reihe; denn viele Verbindungen zeigen ein gegenteiliges Verhalten, die o-Verbindungen sind

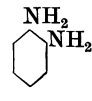
die giftigeren. o-Nitrobenzaldehyd  ist giftiger als die p-Verbindung

 . Beim Anisidin $\text{CH}_3 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$ scheint die p-Verbindung weniger

schädlich zu wirken als die o-Verbindung. Auch bei den Oxybenzaldehyden ist die

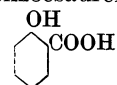
o-Verbindung  schädlicher als die p-Verbindung  . Sehr hervor-

stechend ist der Unterschied bei den sehr giftigen Phenylendiaminen, wo

die o-Verbindung  erheblich wirksamer ist als die p-, diese als die m-Verbindung¹⁾.

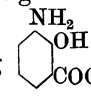
Ebenso zeigen die Nitraniline eine Abnahme der Giftigkeit von der p- über die m- zur o-Verbindung. Sie zeigen Symptome der Anilinvergiftung überhaupt, nämlich Methämoglobinbildung und bei großen Dosen starke Herzlähmung, ferner zeigen sie alle reizende Wirkung auf die peripheren Ausbreitungen des Vagus. Bemerkenswert ist, daß die p-Verbindung 10mal so giftig ist als die o-Verbindung.

Nitrobenzoesäuren aller Stellungen sind gänzlich unschädlich und unwirksam für den tierischen Organismus.

p- und m-Oxybenzoesäuren sind beide unwirksam²⁾, während die o-Verbindung (Salicylsäure)  die bekannten energischen Wirkungen ausübt.

Die drei isomeren Aminobenzoensäuren zeigen ein ähnliches Verhalten. Die o-Verbindung, Anthranilsäure, ist die giftigste, m-Aminobenzoensäure ist sehr wenig giftig³⁾.

Die drei isomeren Aminoxybenzoensäuren sind alle wenig giftig.

In ihren antiseptischen Fähigkeiten ist die o-Verbindung  den beiden anderen überlegen.


Unter den Dioxybenzolen ist die o-Verbindung, Brenzcatechin, die giftigste. Ihr steht die p-Verbindung, Hydrochinon, in bezug auf die Giftigkeit am nächsten, während Resorcin, die m-Verbindung, sich als am wenigsten giftig erwies. Ebenso verhält es sich mit der antifermentativen Wirkung dieser Verbindungen sowie der antipyretischen, doch ist die Anwendung des Brenzcatechins als Antipyreticum zu vermeiden. Brenzcatechin ist 16mal, Hydrochinon 10mal so giftig wie Resorcin⁴⁾.

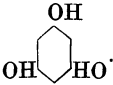
¹⁾ Dubois u. Vignon: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 107.

²⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1, S. 259. 1878.

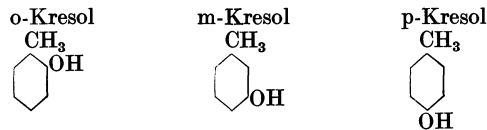
³⁾ Hildebrandt, H.: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 3, S. 369 1903.

⁴⁾ Gibbs und Hare: Dubois' Arch. f. Physiol. 1889, Suppl.-Bd. 272.



Wie die Dioxybenzole, so zeigen auch die Trioxybenzole große Verschiedenheiten in der physiologischen Wirkung. Pyrogallol  ist bei weitem giftiger


als Phloroglucin.  Es bedarf der 20fachen Menge Phloroglucin dem Pyrogallol gegenüber, um letale Wirkungen auszuüben. Sowohl Phloroglucin als Pyrogallol hemmen den Puls, reizen den Vagus, verändern das Aussehen des Blutes. Beide töten durch Aufhebung der Atmung.

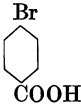
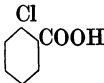
Die drei Kresole zeigen erhebliche Unterschiede in bezug auf die Wirkung und die Giftigkeit. o-Kresol wirkt auf das Herz in kleinen Gaben lähmend ein, in größeren ist es ein kräftig wirkendes Gift für alle Gewebe. Auch p-Kresol wirkt als Herzgift und in zweiter Linie auf die Nerven. Hingegen ist m-Kresol kein so starkes Herzgift und beeinflusst auch nicht den Hemmungsapparat, sondern wirkt mehr auf das vasomotorische System. Alle drei Kresole wirken lähmend auf das sensible und motorische System. Während die o- und p-Verbindung die Hemmungsvorgänge anregen, hat die m-Verbindung keine solche Wirkung. o-Kresol scheint von beiden das stärkere Reizmittel für die Hemmung zu sein und ist das stärkste Herzmittel der Gruppe. Ihm zunächst steht in dieser Hinsicht p-Kresol, während m-Kresol auf das Herz verhältnismäßig schwach wirkt. Hingegen scheint m-Kresol die vasomotorischen Nerven stärker anzugreifen als p-Kresol, wahrscheinlich aber nicht stärker als o-Kresol. Als Reizmittel für die Hemmungsnerven und Herzgifte bilden o- und p-Kresol eine Gruppe. Als Gifte für die vasomotorischen Nerven bilden o- und m-Kresol eine Gruppe.



Beim Kaninchen¹⁾ ist m-Kresol etwas weniger giftig als Phenol, Phenol weniger giftig als o- und p-Kresol. o-Kresol ist giftiger als m-Kresol. p-Kresol ist das giftigste. Für die Maus ist p-Kresol doppelt so giftig als Phenol, o-Kresol ebenso giftig, m-Kresol weniger giftig als Phenol. Dasselbe gilt von den Natriumsalzen. Die drei isomeren Kresole haben untereinander eine verschiedene Giftigkeit. [Nur für den Frosch sind die Kresole weniger giftig als Phenol²⁾.]

Beim Kaninchen erweisen sich p-Chlor- und p-Brom-toluol ,  als die giftigsten, am wenigsten giftig sind die o-Verbindungen. In der Mitte steht

m-Chlortoluol³⁾ .

p-Brombenzoesäure  erweist sich bei Anwendung molekularer Mengen als erheblich giftiger als o-Chlorbenzoesäure⁴⁾ . In der Mitte steht

¹⁾ Meili: Diss. Bern 1891.

²⁾ Tollens, Karl: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 52, S. 220. 1904.

³⁾ Hildebrandt, H.: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 3, S. 369. 1903.

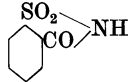
⁴⁾ Ebenda S. 370.

m-Chlorbenzoesäure. Aber auch die o-Verbindung ist noch giftiger als Benzoesäure selbst.

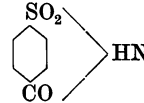
Die drei isomeren Toluidine¹⁾ $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$ zeigen in ihrer physiologischen Wirkung sehr große Ähnlichkeiten. Alle wirken wie Anilin $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH}_2$ zerstörend auf den roten Blutfarbstoff und bilden Methämoglobin. Sie lähmen das Rückenmark und wirken durch die Aufhebung der Atmung tödlich. Es steigt die Giftigkeit vom o-Toluidin über m-Toluidin zum p-Toluidin. Nach der Acetylierung hingegen verhalten sich die drei Toluidine verschieden. Hier ist die p-Verbindung merkwürdigerweise unwirksam, und wie es scheint, auch die m-Verbindung. Beide sind völlig ungiftig, und giftige Eigenschaften kommen nur dem o-Acettoluid zu. Eine Temperatur herabsetzende Wirkung kommt nur dem m-Acettoluid zu, die p- und o-Verbindungen sind ohne bemerkenswerten Einfluß auf die Körperwärme. Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Temperatur vermindern Wirkung und der Art der chemischen Umsetzung läßt sich nicht nachweisen. Denn existierte ein solcher, so müßte das o-Acettoluid, dessen chemisches Verhalten im Tierkörper dem des Antifebrins vollkommen analog ist, dem letzteren auch in bezug auf den antipyretischen Effekt am nächsten stehen. Bei einer Reihe von Verbindungen konnte kein Unterschied wahrgenommen werden, so bei den Dimethyltoluidinen.

Erwähnenswert ist noch der frappante Unterschied zwischen o- und p-Benzoesäuresulfid in der Geschmackswirkung.


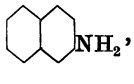
o-Benzoesäuresulfid


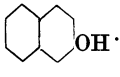


p-Benzoesäuresulfid



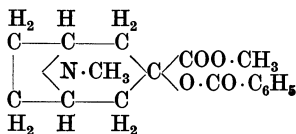
Erstere Verbindung, Saccharin, ist 500mal so süß als Zucker, während die entsprechende p-Verbindung geschmacklos ist.

α -Naphthylamin  ist giftiger als β -Naphthylamin²⁾, .

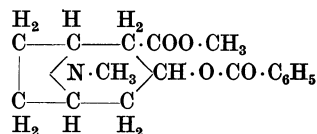
α -Naphthol  ist giftiger als β -Naphthol .

α -Methylindol ist wenig toxisch, Skatol, (β -Methylindol) giftig³⁾.

α - und γ -Aminobuttersäure sind in bezug auf Narkose unwirksam; die β -Aminobuttersäure hat neben einer stark narkotischen Wirkung eine exzitierende auf das Atmungszentrum aufzuweisen⁴⁾.

 α -Cocain

Cocain



unterscheidet sich von Cocain nur durch die Stellung der Carboxylgruppe im Ekgoninkern, ruft aber keine Anästhesie hervor⁵⁾.

In der Reihe der Purinbasen finden wir ebenfalls ein ganz charakteristisches Beispiel dafür. Die drei stellungsisomeren Dimethylxanthine Theobromin,

¹⁾ Jaffé u. Hilbert: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 12, S. 295. 1888. — Hildebrandt, H.: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 3, S. 372. 1903.

²⁾ Petrini, Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 5, S. 574. 1897. — Presse méd. 1894, 13, I.

³⁾ Quattrini, Mario: Giorn. ital. di malatt. vener. e di pelle Bd. 64, S. 20. 1923.

⁴⁾ Sternberg, W.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38, S. 65.

⁵⁾ Willstätter, R.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 29, S. 1575, 2216. 1896.

Theophyllin, Paraxanthin, haben eine qualitativ identische diuretische Wirkung, doch wirkt Theophyllin weitaus kräftiger als Theobromin. Paraxanthin übertrifft an Wirkungsstärke Theophyllin bedeutend¹⁾.

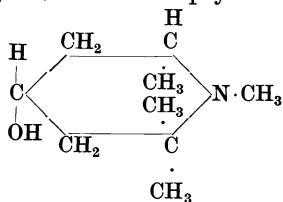
Bei Cis-Transisomeren liegen folgende Beobachtungen vor:

Von den Hexahydrobenzylaminocarbonsäuren sind die Cisverbindungen farblose, betäubend riechende Öle, die Transverbindungen fest und geruchlos. Die beiden N-Methylvinylidiacetonalkamine (stabil und labil) verhalten sich in Form ihrer Mandelsäureester physiologisch verschieden. Die stabile Verbindung ist unwirksam, die labile erzeugt Mydriasis.

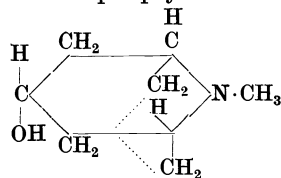
Die Cisstellung der Hydroxylgruppe zu zwei Alkyl-, resp. zwei Alkylenresten ist hier, wie bei allen verwandten Verbindungen (s. bei Cocain) die physiologisch-aktive Raumgruppierung.

Die mydriatisch wirkenden Isomeren haben folgende Raumformeln:

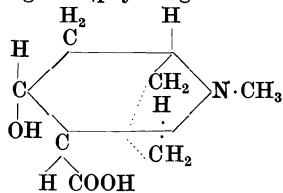
N-Methylvinylidiacetonalkamin physiol. aktiv



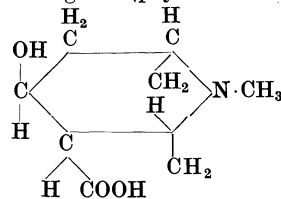
Tropin physiol. aktiv



d-Ekgonin (physiologisch aktiv)



Pseudekgonin (physiol. inakt.)



14. Stereochemisch bedingte Wirkungsdifferenzen.

Wir haben in vorhergehendem gesehen, wie Stellungsisomeren ein durchaus verschiedenes physiologisches Verhalten verursachen. Ebenso bedingen Stereoisomeren verschiedenes physiologisches Verhalten.

Die sehr auffallende Tatsache, daß zwei Substanzen, welche völlig gleiche Gruppierungen enthalten, und nur durch eine differente Anordnung im Raume sich unterscheiden, in ihrem physiologischen Verhalten wesentlich voneinander abweichen, hat zuerst Louis Pasteur beobachtet, der sofort auch den einzig richtigen Schluß zog, daß die physiologische Wirkung von der Lagerung der Atome im Raume abhängig ist.

L. Pasteur²⁾ beobachtete, daß *Penicillium glaucum* und andere Pilze auf einer optisch inaktiven Weinsäurelösung gezüchtet, die Lösung optisch aktiv machen, so daß eine linksdrehende Lösung resultiert. Die Mikroorganismen verbrauchen also aus der racemischen Weinsäure (Traubensäure), die wir uns aus gleichen Teilen rechts- und linksaktiver Weinsäure zusammengesetzt vor-

stellen, die rechtsdrehende (d-Weinsäure) $\text{HOOC} \cdot \overset{\text{H}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}} \cdot \overset{\text{OH}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}} \cdot \text{COOH}$ als Nahrungs-

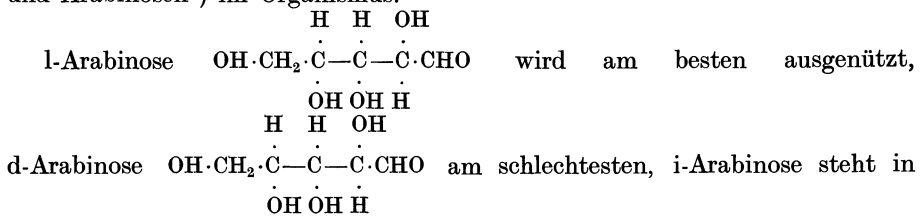
¹⁾ Schmiedeberg, O.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 34, S. 2550. 1901.

²⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 32, S. 110; Bd. 36, S. 26; Bd. 37, S. 110, 162.

mittel, die linksdrehende lassen sie fast unberührt. Diese Pilze verwerten also die rechtsdrehende Weinsäure als Nahrungsmittel, während vorerst die linksdrehende, trotz des sonst gleichen Baues, nicht ausgenützt wird. Sobald die d-Weinsäure verbraucht ist, wird später auch die l-Weinsäure angegriffen¹⁾. Ähnlich different verhalten sich die Weinsäuren in ihrer Giftigkeit für höhere Organismen bei intraperitonealer Injektion. Die l-Weinsäure ist die giftigste, die d-Weinsäure nur halb so giftig, die Traubensäure nur ein Viertel so giftig. Sehr wenig giftig, wenigstens weniger giftig als Traubensäure, ist Mesoweinsäure, welche ein optisch l-aktives und ein optisch d-aktives C-Atom enthält und daher selbst optisch inaktiv ist. Das Verhältnis der Giftigkeit ist nach den Untersuchungen von Chabrie²⁾ l-Weinsäure: d-Weinsäure: Traubensäure: Mesoweinsäure = 31:14:8:6. Bei Verfütterung an Tiere wird die l- und Mesoweinsäure am stärksten, viel weniger die d-Weinsäure, am wenigsten die Traubensäure oxydiert³⁾. Nach den Untersuchungen von Carl Neuberg und Sumio Saneyoshi⁴⁾ besteht hinsichtlich der Verbrennbarkeit von d- und l-Weinsäure kein Unterschied. Bei der Traubensäureverfütterung wird nur optisch inaktive Weinsäure ausgeschieden, was nur bei absolut gleicher Verbrennbarkeit beider Komponenten möglich ist. Die Traubensäure wird also nicht asymmetrisch angegriffen.

Die Weinsäuren haben verschiedene und verschieden starke Wirkungen auf das Herzhemmungszentrum und auf die vasomotorischen Zentren. Die d-Weinsäure ist physiologisch die inaktivste, sie hat auf das Hemmungszentrum eine schwache, kurzdauernde Wirkung und beeinflusst die Vasomotorenzentren nur ganz unbedeutend; die l-Weinsäure erweist sich am aktivsten, sie wirkt auf beide Zentren stark; die Traubensäure und die Mesoweinsäure wirken stärker als die d-Weinsäure, aber schwächer wie die l-Weinsäure⁵⁾.

Ähnlich different wie die Weinsäuren verhalten sich die drei Mannosen⁶⁾ und Arabinosen⁷⁾ im Organismus.



der Mitte zwischen beiden. Ähnliche Unterschiede zeigen sich im Verhalten der drei Arabonsäuren $\text{OH} \cdot \text{CH}_2(\text{CH} \cdot \text{OH})_3 \cdot \text{COOH}$ im Organismus.

Hefe vergärt d-Glucose, d-Mannose, d-Galaktose und d-Fructose, greift aber die Antipoden nicht an, aber man kann durch allmählichen Zusatz des anfangs nicht vergärbaren Zuckers die Hefe an die Vergärung des anfangs nicht gärbaren Zuckers gewöhnen. Das gleiche gelingt bei Bakterien⁸⁾.

J. Wohlgemuth beobachtete bei Verfütterung inaktiver Aminosäuren aus Eiweiß, dl-Tyrosin, dl-Leucin, dl-Asparaginsäure und dl-Glutaminsäure

¹⁾ Duclaux: *Traité de Microbiologie* I, S. 220. Paris 1898.

²⁾ *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences*. Bd. 116, S. 1140.

³⁾ Brion, A.: *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 25, S. 283. 1898. Diss. Straßburg 1898.

⁴⁾ *Biochem. Zeitschr.* Bd. 36, S. 32. 1911.

⁵⁾ Karczag, L.: *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 53, S. 218. 1910.

⁶⁾ Neuberg, C. u. Paul Mayer: *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 37, S. 530. 1903.

⁷⁾ Neuberg, C. u. Wohlgemuth: *Ber. d. dtsh. chem. Ges.* Bd. 34, S. 1745. 1901.

⁸⁾ Frankland, M. Gregor u. J. R. Appleyard: *Journ. of the chem. soc.* Bd. 63, S. 1012. 1893.

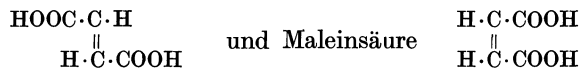
an Kaninchen, daß diese im tierischen Organismus zerlegt werden, und zwar so, daß die im Organismus selbst vorkommende aktive Modifikation verbrannt wird, während die andere Komponente zum Teil im Harn unverändert ausgeschieden wird¹⁾. Nach Verfütterung racemischer Aminosäuren gelangt also sehr oft die im Körpereweiß nicht vorkommende optisch-aktive Komponente zur Ausscheidung, während die im Körpereweiß vorkommende verbrannt wird.

Racemisches Valin wird durch Fäulniserreger asymmetrisch unter Bildung von l-Valin zerlegt²⁾; der Angriff von racemischer Asparaginsäure³⁾ und Glutaminsäure⁴⁾ erfolgt dagegen symmetrisch.

l-Dioxyphenylalanin ist wie alle Aminosäuren pharmakologisch ziemlich indifferent. r-3.4-Dioxyphenylalanin macht bei Hunden heftigen Brechreiz und eine Erregung der Haarmuskeln, bei Kaninchen einen Erregungszustand⁵⁾.

Stereoisomerie durch doppelte Bindung verursacht.

Das einfachste Beispiel dieser Art ist das besondere chemische wie physiologische Verhalten der Fumarsäure



Die labile Maleinsäure läßt sich durch bloßes Kochen mit Wasser in die stabile Fumarsäure umlagern. Durch die doppelte Bindung der beiden Kohlenstoffe ist eine sterische Isomerie bedingt. Die Maleinsäure ist für höhere Tiere giftig, die Fumarsäure ungiftig [Fodera, Ishizuka⁶⁾]. In Lösungen von Maleinsäure entwickelt sich *Pencillium glaucum* schlecht oder gar nicht, wächst aber sehr gut in Fumarsäurelösungen. Auch sonst ist es häufig, daß die labile, umlagerbare Form einer Verbindung viel wirksamer ist als die stabile, umgelagerte Form.

β -Cholestanol hebt die hämolytische Wirkung gewisser Blutgifte, z. B. der Saponine (Digitonin) auf, und zwar annähernd wie Cholesterin. ε -Cholestanol steht dagegen an Wirksamkeit weit hinter dem β -Cholestanol zurück und besitzt die antihämolytische Fähigkeit gegenüber Saponinen nur in geringem Grade. Die entgiftende Wirkung beruht auf einer Verbindung beider Substanzen. β -Cholestanol gibt eine Verbindung mit Digitonin, während ε -Cholestanol sich mit Digitonin nicht verbindet. Das verschiedene physiologische Verhalten der stereoisomeren Cholesterinalkohole ist hiernach auf die Fähigkeit bzw. Unfähigkeit zur Bildung inaktiver komplexer Verbindungen zurückzuführen⁷⁾.

Stereoisomerie durch asymmetrischen Kohlenstoff verursacht.

Cis- und Transformen. Labile und stabile Verbindungen.

Die Beispiele des verschiedenen Verhaltens der Weinsäure dem Organismus gegenüber, sowie der Mannose und Arabinose und der Arabinsäure wurden oben erwähnt. Viel deutlicher wird die Verschiedenheit bei optischer Stereoisomerie bei den Alkaloiden.

Durch Erhitzen mit Alkalien gehen das im l-Cocain enthaltene l-Ekgonin und seine Derivate in d-Ekgonin über, von welchem d-Ekgonin aus man zu

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 38, S. 2064. 1905.

²⁾ Neuberg, C. u. Karczag: Biochem. Zeitschr. Bd. 18, S. 434. 1909.

³⁾ Neuberg, C.: Biochem. Zeitschr. Bd. 18, S. 431. 1909.

⁴⁾ Neuberg, C.: Arch. di fisiol. Bd. 7, S. 87. 1909.

⁵⁾ Guggenheim, M.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 88, S. 284. 1913.

⁶⁾ Malys Jahresber. f. Tierchem. Bd. 26, S. 97.

⁷⁾ Windaus, A.: Nachr. v. d. Ges. d. Wiss., Göttingen, Mathem.-physik. Kl. 1916, S. 301.

einem d-Cocain gelangen kann. Diese optische Inversion ist nicht ohne Einfluß auf die physiologische Wirkung, da die Abstumpfung der Sensibilität beim d-Cocain regelmäßig schneller eintritt und intensiver ist als beim l-Cocain, aber auch in kürzerer Zeit wieder verschwindet [P. Ehrlich, E. Poulsson¹].

Ein ähnlicher Unterschied ist zwischen Cinchonin $C_{19}H_{22}N_2O$ und dem optisch isomeren linksdrehenden Cinchonidin nachweisbar. Letzteres wirkt viel langsamer, auch nur in etwas größeren Gaben, macht aber viel häufiger als Cinchonin Erbrechen, seine krampferregende Wirkung bei Tieren ist sehr ausgesprochen²).

Auch bei dem wichtigsten Chinarindenalkaloid, dem linksaktiven Chinin $C_{19}H_{20}N_2(OH)(OCH_3)$ selbst konnte man eine Differenz seinen optischen Isomeren, dem Chinidin (Conchinin) (Pasteur), gegenüber beobachten. Conchinin wirkt febrifug wie Chinin, ohne gleichzeitig narkotische Wirkung hervorzurufen, wie es Chinin macht [Macchiavelli³].

Von Campher, Chinin, Cinchonin sind für Lupinenkeimlinge die l-Formen giftiger als die d-Formen⁴).

Ebenso ist es bekannt, daß Hyoscyamin und Atropin in ihrer Wirkung differieren. Hyoscyamin ist die linksdrehende, Atropin die racemische Verbindung. Von Gadamer wurde auch d-Hyoscyamin dargestellt. Arthur R. Cushny⁵) hat die pharmakologischen Wirkungen dieser drei Stereoisomeren geprüft und sie in bezug auf die Nervenendigungen im Frostmuskel und am Froschherzmuskel gleich gefunden. Auf das Froschrückenmark wirkt Atropin viel stärker erregend als l-Hyoscyamin, und d-Hyoscyamin noch stärker als Atropin. Auf die Nervenenden in den Drüsen, im Herzen und der Iris wirken diese drei Verbindungen aber ganz anders different. Hier wirkt l-Hyoscyamin zweimal so stark als Atropin und etwa 12—18mal so stark als d-Hyoscyamin.

Cushny erklärt diese Wirkungsdifferenz und ihre quantitativen Unterschiede in der Weise, daß Atropin in der Lösung in seine beiden aktiven Komponenten zerfällt und daß es fast nur durch seinen Gehalt an l-Hyoscyamin auf die Drüsen, Herzhemmungsnerven und Iris wirkt, während seine reflex-erregende Wirkung am Frosche hauptsächlich auf den Gehalt an d-Hyoscyamin zurückzuführen ist.

Atropin ist in seiner Wirkung auf die Speicheldrüse 20mal stärker als d-Hyoscyamin, l-Hyoscyamin 40mal so stark als die rechtsdrehende Verbindung. Von den beiden optisch isomeren Homatropinen erweist sich die linksdrehende Form nur als doppelt so wirksam wie die rechtsdrehende: Das racemische Homatropin ist ungefähr 30mal schwächer als Atropin. Vergleicht man die doppelte Wirksamkeit der linksdrehenden Modifikation des Homatropins gegenüber der rechtsdrehenden mit der 40mal stärkeren Wirkung des l-Hyoscyamin gegenüber seinen Isomeren, so ergibt sich, daß der Einfluß der Drehungsrichtung in dieser Gruppe einander nahestehender Gifte, denen wir zweifellos die gleichen Angriffspunkte zuschreiben müssen, sich im gleichen Sinne geltend macht, aber in beiden Fällen sehr ungleich stark. Cushny⁶) schließt daraus, daß die Wirkung der verschiedenen Tropeine auf einer gleichartigen chemischen Reaktion mit den Angriffspunkten beruht, daß die physikalischen Eigenschaften der entstehenden Reaktionsprodukte, ihre Löslichkeit usf.

¹) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27, S. 307.

²) Albertoni, Pietro: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 15, S. 272.

³) Jahresber. üb. d. Fortschritte d. Chem. 1875, S. 772.

⁴) Macht, J. David: Proc. of the the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 20, S. 35. 1922.

⁵) Cushny, A. R.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 17, S. 41. 1921.

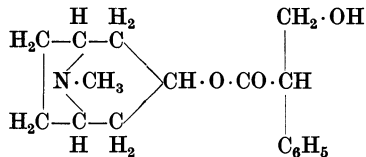
⁶) Cushny, A. R.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 15, S. 105. 1920.

aber je nach der Drehungsrichtung wesentlich differieren. Durch diese Verschiedenheiten wird die verschiedene Wirkungsstärke auch bei Annahme gleichartiger Reaktion erklärt. Gestützt wird diese Erklärung durch die von Cushny gefundene Analogie bei der Reaktion der optisch-isomeren Tropeine mit den optisch-aktiven Camphosulfosäuren. Diese Verbindungen zeigen je nach der Drehungsrichtung des Hyoscyamins und Homatropins verschiedene relative Löslichkeit, und die Differenz zwischen den Löslichkeiten der entstehenden Verbindungen erweist sich bei den beiden optisch isomeren Paaren gleichfalls als verschieden groß.

Für die Wirkung ist die Gegenwart eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms in dem mit Tropin veresterten Säureradikale von großer Wichtigkeit. Auch die Tropeine mit aliphatischen Säureradikalen zeigen, sofern die letzteren einen asymmetrischen Kohlenstoff enthalten, eine — wenn auch nur ungewein geringe — Atropinwirkung. Die Tropeine mit aromatischen Säureradikalen zeigen eine große Steigerung der charakteristischen Tropeineigenschaften, die dem Tropin selbst fehlen, durch die Gegenwart einer Hydroxylgruppe und eines asymmetrischen Kohlenstoffes in der Seitenkette. Der höchste Wirkungsgrad wird erreicht, wenn das ganze Molekül linksdrehend ist. Aber auch die rechtsdrehenden Isomeren sind viel stärker wirksam als die nächststehenden Homologen, welche keinen asymmetrischen Kohlenstoff besitzen. Die tabellarische Aufstellung zeigt, wie dementsprechend ein Sprung in der Wirksamkeit von den Tropeinen mit einfacheren aromatischen Säuren zum Homatropin stattfindet, obgleich sich Phenacetyltropin vom Homatropin nur dadurch unterscheidet, daß das letztere eine Hydroxylgruppe in der Seitenkette enthält. Die Wirksamkeit des Atropins zu 300 angenommen, ergibt sich für die Wirksamkeit der wichtigsten Tropeine die folgende Tabelle:

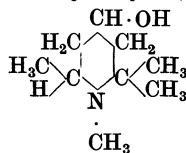
l-Hyoscyamin	600	Phenylacetyltropin	1
Methylatropin	450	Benzoyltropin	1
Atropin	300	o-Oxybenzoyltropin	1
d-Hyoscyamin	15	m-Oxybenzoyltropin	< 1
l-Homatropin	14	p-Oxybenzoyltropin	< 1/3
dl-Homatropin	10	d-Tartryltropin	0
d-Homatropin	7		

Atropin



ist der Ester der Tropasäure (α -Phenyl- β -oxypropionsäure) und des Tropins.

Tropin läßt sich leicht in das geometrisch Isomere ψ -Tropin umlagern. Während nun Atropin (Tropasäuretropein) und Homatropin $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N} \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ (Mandelsäuretropein) mydriatisch wirken, kann diese typische Wirkung durch Tropasäure- ψ -tropein und Mandelsäure- ψ -tropein nicht hervorgerufen werden. Ganz analog verhalten sich die synthetischen niedrigeren Homologen dieser Basen, die N-Methylvinylidiacetonalkamine



und zwar die α - und die β -Verbindung¹⁾. Die Entstehung der beiden α - und

¹⁾ Harries: Ber. d. dtsh chem. Ges. Bd. 29, S. 2730. 1896.

β -N-Methylvinyl-diacetonalkamine beruht auf dem Vorhandensein zweier asymmetrischer Kohlenstoffatome im Ring. Die β -Verbindung ist labil und läßt sich in die stabile α -Verbindung umlagern. Nur die Ester der β -Reihe, die den Verbindungen des Tropins gleichen, sind wirksam. Das Mandelsäurederivat der β -Base, welches labil ist, gleicht dem Homatropin, das der α -Verbindung, welche stabil ist, dem Mandelsäure- ψ -tropein, letzteres ruft daher auch keine mydriatische Wirkung hervor¹⁾.

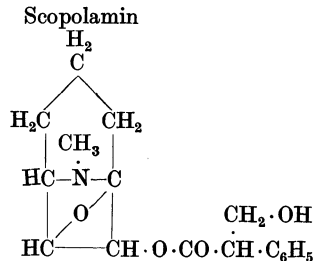
In der mydriatischen Wirkung von d-, l- und rac. Homatropin ist nur eine geringe Differenz. Die l-Verbindung wirkt am stärksten²⁾.

Der Umstand, daß Hyoscin nur atropinartig, aber nicht anästhesierend wirkt, läßt sich daraus erklären, daß das durch Spaltung von Hyoscin erhaltene sog. Pseudotropin ganz verschieden ist von dem ψ -Tropin. Dieses wird nun Oscin genannt.

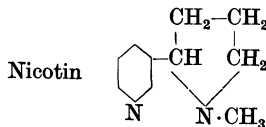
l-Hyoscin besteht aus l-Tropyl-d-Oscin und l-Tropyl-l-Oscin. l-Tropyl-dl-Oscin und d-Tropyl-dl-Oscin wurden untersucht. Das linksdrehende Hyoscin ist 16—18mal so wirksam wie das rechtsdrehende in bezug auf die Endigungen der Chorda und des Herzvagus. Die curareartige Wirkung ist aber gleich³⁾.

l-Hyoscin beeinflusst die psychischen Funktionen depressiv, während die d-Form in dieser Hinsicht unwirksam ist⁴⁾.

Das linksdrehende Hyoscin wirkt zweimal stärker als das racemische auf die Endigungen der sekretorischen Nervenfasern der Speicheldrüsen und die hemmenden Herznerven. Hingegen wirken beiden Basen auf das Zentralnervensystem der Säugetiere gleich, ebenso auf die motorischen Nerven des Frosches⁵⁾.



l-Scopolamin wirkt doppelt so stark lähmend auf die sekretorischen Nerven der Speicheldrüse wie die racemische Base. Auf das Zentralnervensystem haben beide den gleichen Wirkungswert⁶⁾. l-Scopolamin wirkt auf den Vagus 3—4mal, auf den Oculomotorius fast zweimal so stark wie i-Scopolamin⁷⁾.



d- und l-Nicotin sind⁸⁾ in ihrer Wirkung ganz verschieden. l-Nicotin ist zweimal so giftig als d-Nicotin. l-Nicotin macht Erregung und Schmerzen bei

¹⁾ C. Harries: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 269, S. 328; Bd. 294, S. 336.

²⁾ Jowett, H. A. D. u. F. L. Pyman: Proc. of the VIIte Internat. Congr. of Applied Chemistry 1909, London.

³⁾ Cushny, A. R.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 17, S. 41. 1921.

⁴⁾ Moir, J. C.: Brit. med. journ. 1925, II, S. 514.

⁵⁾ Cushny, A. R. u. Peebles: Journ. of physiol. Bd. 32, S. 501.

⁶⁾ Cushny, A. R.: Journ. of physiol. Bd. 32, S. 501. 1905.

⁷⁾ Hug, E.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 45. 1912.

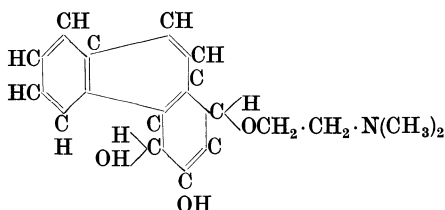
⁸⁾ Mayor, A.: Siehe bei Pietet, Amé u. Rotschy: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 37, S. 1225. 1904.

der Injektion. d-Nicotinjektionen hingegen scheinen schmerzlos zu sein. l-Nicotin erzeugt Lähmungserscheinungen, Krämpfe, Verlangsamung des Herzschlages, Tod durch Atmungsstillstand. d-Nicotin macht nur starkes Zittern, welches aber bald verschwindet.

Dorothy Dale und G. R. Mainz untersuchten salzsaures und bromcampersulfosaures d- und l-Tetrahydrochinaldin (Tetrahydro-2-methylcholin). Sie reduzieren die Systole und führen zu diastolischem Herzstillstand. Die l-Verbindung wirkt auf den Skelettmuskel viel stärker kontrahierend als die d-Verbindung, die Wirkung der Racemform liegt zwischen beiden. Die l-Verbindung ist ungefähr $1\frac{1}{2}$ mal so stark in bezug auf das Verursachen einer Kontraktion eines Skelettmuskels als die d-Verbindung¹⁾.

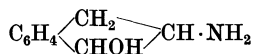
Von großem physiologischen Interesse ist das verschiedene Verhalten der drei Adrenaline. l-Adrenalin ist das natürliche, in der Nebenniere vorkommende. Durch Einspritzung von d-Adrenalin kann man Mäuse an große Mengen l-Adrenalin gewöhnen²⁾. d-Adrenalin macht bei gleicher Dosis wie l-Adrenalin im Gegensatz zu diesem am Froschauge keine Pupillenerweiterung und beim Säugetier keine Zuckerausscheidung³⁾. l-Adrenalin wirkt auf den Blutdruck doppelt so stark als dl-Adrenalin, so daß wahrscheinlich d-Adrenalin gar nicht wirkt⁴⁾.

Erhitzt man Methylmorphimethin

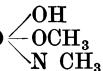


mit Essigsäureanhydrid, so entsteht Morphenol, und daneben geht die Hälfte des angewendeten Methylmorphimethins nicht in die Reaktion ein, sondern erfährt nur eine Umlagerung in eine stereoisomere Verbindung, das rechtsdrehende β -Methylmorphimethin, welches schwächer als das α -Methylmorphimethin wirkt. (Ebenfalls Übergang von der labilen zur stabilen Form.)

Die beiden aktiven Formen des von Pope und Read⁵⁾ dargestellten Hydroxyhydrindamins



üben keine spezifische physiologische Wirkung aus, sondern sind nur milde allgemeine Protoplasmagifte. Der Wirkungsunterschied zwischen ihnen ist nur gering und im Gegensatz zu den bisher bei den optisch aktiven Formen spezifisch wirksamer Stoffe gemachten Erfahrungen zugunsten der d-Form⁶⁾.

Die rechtsdrehende Modifikation des Bebeerin $C_{16}H_{14}O$  wirkt intensiver als die linksdrehende⁷⁾. Die amorphen Modifikationen wirken

¹⁾ Journ. of physiol. Bd. 42, S. XXXI. 1911.

²⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 49, S. 129. 1906; Bd. 61, S. 119. 1909; Bd. 62, S. 404. 1909.

³⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 59, S. 22. 1909.

⁴⁾ Cushny, A. R.: Journ. of physiol. Bd. 37, S. 130.

⁵⁾ Journ. of the chem. soc. (London). Bd. 101, S. 758. 1912.

⁶⁾ Ikeda, Yasuo: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 7, S. 121. 1915.

⁷⁾ Hildebrandt, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 57, S. 279. 1907.

stärker als die krystallisierenden. Die rechtsdrehende amorphe wirkt viel stärker als die krystallisierende rechtsdrehende. Die linksdrehende amorphe ist weniger wirksam, aber stärker als das wenig wirksame krystallisierende. Innerlich ist rechtsdrehendes amorphes Bebeerin unwirksam¹⁾.

Auf sterische Differenzen dürfte auch das toxikologisch so verschiedene Verhalten der Muscarine zurückzuführen sein. Das natürliche Fliegenpilzmuscarin erregt bekanntlich alle peripheren Nervenendigungen, welche Atropin lähmt.

Hingegen konnte bei den drei optisch verschiedenen Coniinen keine Wirkungsdifferenz konstatiert werden²⁾.

Durch Addition von Halogenalkylen an ein am N alkyliertes Coniin entstehen immer dann zwei isomere Verbindungen, wenn die fünf an N gebundenen Radikale verschieden sind³⁾. Die α -Verbindung läßt sich durch Schmelzen in die β -Verbindung überführen. H. Hildebrandt⁴⁾ prüfte die Äthyl-benzyl-, Propyl-benzyl-, Butyl-benzyl- und Isoamyl-benzyl-coniniumjodide sowie die Äthyl-allyl-coniniumjodide und fand, daß die niedrig schmelzenden α -Verbindungen (Isomeren) eine geringere Giftwirkung besitzen, als die höher schmelzenden β -Verbindungen. Bei den Äthyl-, Propyl- und Butylverbindungen ergab sich mit steigendem Molekulargewicht eine Verminderung der Giftwirkung. Nur die Isoamylderivate sind in ihrer Wirkungsstärke mit den Äthylverbindungen identisch. Die Körper zeigen eine erheblich größere Giftigkeit als Coniin und N-Äthylconiin.

Emetin und Isometin sind stereoisomer, letzteres ist weniger als halb so giftig als ersteres (H. H. Dale).

G. A. Pari zeigte, daß l-Campher für Kaninchen und Hündinnen 13mal giftiger ist als d-Campher. Bruni weist auch daraufhin, daß l-Campher fast geschmacklos und wenig prickelnd ist, im Gegensatz zu dem frischen, pikanten Geschmack des gewöhnlichen Camphers⁵⁾.

Pinocamphon, Verbanon und Verbenon sind isomer. Ersteres ist wesentlich wirksamer und stärker schädigend als die anderen Substanzen⁶⁾.

Der Geruch der Methylester der aktiven Transhexahydrophthalsäuren scheint verschieden zu sein⁷⁾. Inaktive Terpene riechen oft schwächer als aktive (Tiemann und Schmidt).

d-Dimethyloctanal $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{CH} \cdot (\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO}$ und die dl-Verbindung haben einen citronenähnlichen sehr angenehmen Geruch, die Nuancen sind aber verschieden. Der inaktive riecht angenehmer und intensiver, er erinnert deutlich an Citronellal, während sich der rechtsdrehende mehr dem Citrol nähert⁸⁾.

Der Geruch der beiden dl- und d-4.8-Dimethylnonane $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{OH}$ ist ein recht angenehmer und erinnert an Geranienblätter; auch hier sind aber Unterschiede wahrnehmbar; der inaktive Alkohol riecht intensiver und hat eine rauhere Nuance⁹⁾.

Schließlich sind noch einige Beispiele einer Differenz im Geschmacke zwischen zwei optisch Isomeren zu erwähnen.

l-Isoleucin schmeckt im Gegensatz zum bitteren d-Isoleucin süß¹⁰⁾.

¹⁾ Hildebrandt, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 57, 284. 1907.

²⁾ Ladenburg u. Falck: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 247, S. 83.

³⁾ Scholtz, M.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 37, S. 3627. 1904; Bd. 38, S. 595. 1905.

⁴⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 38, S. 597. 1905. ⁵⁾ Gazz. chim. ital. Bd. 38, II, 1.

⁶⁾ Siegel, Rudolf: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 110, 364. 1926.

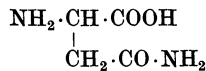
⁷⁾ Werner u. Conrad: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 32, S. 3052. 1900.

⁸⁾ Launoy, L.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 848. 1923.

⁹⁾ Braun, J. v. u. W. Kaiser: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 56, S. 2268. 1923.

¹⁰⁾ Ehrlich, F.: Biochem. Zeitschr. Bd. 63, S. 379. 1914.

Piutti¹⁾ beobachtete, daß d-Asparagin



süß schmeckt, l-Asparagin geschmacklos (fad) ist.

Menozzi und Appiani²⁾ fanden Geschmacksdifferenzen zwischen d- und l-Glutaminsäure $\text{COOH} \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$. Glutaminsäure d: eigentümlich, schwach sauer, hinterher fade, l: geschmacklos.

Bei Phenylalanin schmeckt die d-Form ausgesprochen süß, die l-Form leicht bitter, bei Valin d: ganz schwach süß und gleichzeitig etwas bitter, l: ziemlich stark süß, dl: schwach süß, wohl infolge des Geschmacks der l-Verbindung. Leucin d: ausgesprochen süß, l: fade und ganz schwach bitter, dl: schwach süß. Histidin d: süß, l: bitter bis fade, dl: schwach süß. Tryptophan d: fast geschmacklos, l: leicht bitter, dl: süß. Serin d: ausgesprochen süß, l: schwach süß mit fadem Beigeschmack, dl: süß. γ -Oxyprolin a: stark süß, b: fade, N-Methyl- γ -oxyprolin a: stark süß, b: süßlich-fad. 2-Amino-d-glykoheptonsäure α : deutlich süß mit fadem Nachgeschmack, β : süß, erheblich schwächer als die α -Verbindung. Asparagin, Aminobernsteinsäuremonamid d: intensiv süß: geschmacklos. l-Prolyl-phenylalanin d: bitter, l: geschmacklos. Diacetylmeso-weinsäurenitril schwach süß, Diacetyltraubensäurenitril, völlig geschmacklos. Rhodeohexonsäurelacton α : angenehm süß, β : süßlich. Glykosepentaacetat α : sehr bitter, β : schwach bitter. Chloralose α : geschmacklos, β : bitter. Arabinosetetraacetat: bitter, Xylosetetraacetat: sehr bitter. Arabinamin: ätzend, schwach süß, Xylamin: ätzend und süß. Fumarsäure: rein sauer, Maleinsäure: kratzend sauer, ekelregend. Mesaconsäure: herb-sauer, Citraconsäure: sauer und bitterlich. Angelikaäthylester: süßlich, Tiglinsäureäthylester: brennend. p-Nitrobenzaldoxim α anti: schwach süß, β -syn: geschmacklos. Anisaldoxim α -anti: intensiv süß, β -syn: geschmacklos. s-Menthol: cis: stechend kühl, trans: bitter kühlend.

α - und β -Benzyl- β -aminocrotonsäureester unterscheiden sich durch den Geschmack. Die α -Verbindung schmeckt gar nicht, die β -Verbindung intensiv süß und pfefferartig. Chinontetrahydrür wirkt kühlend, während Isochinontetrahydrür schwach süß schmeckt³⁾.

Furylacetaldoxim $\text{C}_4\text{H}_3 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{NOH}$ ist stark süß in der Antiform, die Synform ist nur halb so süß⁴⁾.

Die Wirkung ist geknüpft an bestimmte sterische Lagerung.

Die angeführten Beispiele zeigen, daß sich für alle Isomeriefälle, Stellungsisomerie, Strukturisomerie durch doppelte Bindung, Strukturisomerie durch asymmetrischen Kohlenstoff, labile und stabile Formen, Differenzen in der physiologischen Wirkung nachweisen lassen, so daß es wahrscheinlich wird, daß die Wirkungen der Substanzen nicht so sehr allein von der Art der Gruppierungen im Molekül als von ihrer Lagerung im Raume abhängig sind. Scheinbar läßt sich für Substanzen, die keine Isomeren haben, die Abhängigkeit der Wirkung von der geometrischen Lagerung im Raume nicht nachweisen, so daß die Differenz in der Wirkung Isomerer nur die Bedeutung eines Kuriosums hätte. In Wirklichkeit aber läßt sich die gewonnene Erfahrung weiter ausbauen

¹⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 103, S. 305. — Gazz. chim. ital. Bd. 17, S. 126, 182.

²⁾ Acc. d. Lincei 1893 [2], S. 421.

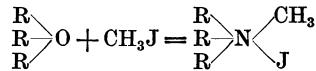
³⁾ Cohn, G.: Geschmack und Konstitution bei organischen Verbindungen. Stuttgart: Ferdinand Enke 1915.

⁴⁾ Asahina, Y. u. A. Fujita: Journ. pharmac. soc. Japan 1922, Nr. 490, 3, XII.

und auch für andere Substanzen die Bedeutung der geometrischen Konfiguration für die Art und Weise der Wirkung zeigen, so daß man zur Anschauung gelangen muß, daß für das Zustandekommen der Wirkungen eben diese sterische Anordnung mehr maßgebend ist als die Radikale und die denselben zugrunde liegenden Elemente.

* * *

Durch die klassischen Untersuchungen von Crum Brown und Fraser¹⁾ wurde der Nachweis geführt, daß durch die Einwirkung (Addition) von Methyljodid die Alkaloide ohne Unterschied ihres ursprünglichen Wirkungscharakters einen neuen Wirkungscharakter annehmen; alle diese Methyljodidadditionsprodukte der Alkaloide erhalten physiologisch den Wirkungscharakter des Curare, d. h. sie lähmen die Endplatten der motorischen Nerven in den Muskeln. Die chemische Vorgang ist hierbei ein Übergang des dreiwertigen Stickstoffs in fünfwertigen, eine Verwandlung dieser Alkaloide in quaternäre Ammoniumbasen



Nun kommt allen Ammoniumbasen ohne Rücksicht auf den übrigen Bau des Moleküls (welcher nur die Wirkungsstärke sowie nebenher laufende Wirkungen, nicht aber den Wirkungscharakter in bezug auf die motorischen Nervenendplatten beeinflusst) Curarewirkungen zu. Ja, Curarin selbst ist eine Ammoniumbase. R. Böhm²⁾ ist es gelungen, aus der im Curare vorkommenden tertiären Base Curin $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ durch Addition von Methyljodid Curarin $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, welches 226mal so giftig ist als die Muttersubstanz, darzustellen, und diesem Curarin kommt in exquisiter Weise der lähmende Charakter des Curare zu.

Bei dem Übergange von der Trivalenz zur Pentavalenz haben die beiden manifest werdenden Valenzen entweder eine besondere, mit den drei übrigen Valenzen nicht identische räumliche Anordnung, stimmen untereinander aber überein oder die eine Valenz nimmt eine durchaus verschiedene Richtung an, während die vier übrigen identisch orientiert sind.

Wir haben durch die Resultate der Untersuchungen von Crum Brown und Fraser sowie der an diese Arbeiten sich anschließenden Prüfungen verschiedener quaternärer N-Verbindungen gelernt, daß durch die veränderte räumliche Anordnung beim Übergange des Stickstoffs von der Trivalenz zur Pentavalenz die curareartige Wirkung zustande kommt. Hängt nun diese von dem fünfwertigen Stickstoff ab? Nein; sie hängt vielmehr ab von der räumlichen Anordnung der Radikale um den fünfwertigen Stickstoff, ist in ihrer Qualität wenig abhängig von der Natur der Radikale selbst, sie ist aber sonst unabhängig von dem Elemente: Stickstoff. Wenn wir in solchen Verbindungen ein anderes fünfwertiges Element an Stelle des Stickstoffs setzen, so haben die entstehenden Verbindungen, wie sie chemisch den Charakter der Ammoniumbasen tragen, so auch physiologisch die den Ammoniumbasen eigentümliche curareartige Wirkung.

Basen, welche an Stelle von Stickstoff entweder Arsen, Antimon oder Phosphor enthalten, zeigen keineswegs die dem Arsen, Antimon oder Phosphor eigen-

¹⁾ Transact. of the roy. soc., Edinbourgh. Bd. 25, S. 707. 1868. — Proc. of the roy. soc., Edinbourgh. 1869, S. 590.

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 6, S. 101. — Arch. d. Pharmaz. Bd. 235, S. 660.

tümlichen Wirkungen; vielmehr zeigen Arsonium-, Stibonium-, Phosphonium-basen physiologisch Curarewirkung¹⁾.

Tetramethylarsoniumjodid wird im Organismus nur zum Teil zerlegt, der größere Teil unverändert im Harn ausgeschieden. Es hat keine Arsenwirkung²⁾.

Es läßt sich aber dann weiter zeigen, daß die Curarewirkung keineswegs von allen um ein fünfwertiges Element angeordneten Radikalen abhängt, sondern vielmehr nur von den zwei Gruppierungen an den manifest gewordenen potentiellen Valenzen, welche sterisch eine von den drei übrigen durchaus verschiedene Anordnung haben oder von denen eine eine ganz besondere Stellung inne hat. Durch die Untersuchungen von Kunkel³⁾ sowie Curci⁴⁾ ist es sichergestellt, daß die Sulfiniumbasen, z. B. Trimethylsulfiniumhydroxyd ($\text{CH}_3)_3 \cdot \text{S} \cdot \text{OH}$, curareartig wirken. Bei der Bildung dieser Base ist der zweiwertige Schwefel in den vierwertigen übergegangen.

Aber auch für den Übergang eines einwertigen Elements in ein dreiwertiges läßt sich dasselbe nachweisen. Viktor Meyer⁵⁾ verdanken wir die Kenntnis, daß Jod unter Umständen Verbindungen stark basischen Charakter verleihen kann. So sind die Jodoniumverbindungen als Substanzen anzusehen, in welchen Jod als dreiwertiges Element fungiert, und die von R. Gottlieb⁵⁾ durchgeführte physiologische Prüfung des salzsauren Jodoniums $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{J} \cdot \text{Cl}$ hat dessen curareartige Wirkung ergeben.

Wir ersehen aus den vorgebrachten Tatsachen, daß die lähmende Wirkung auf die Endplatten der motorischen Nerven verursacht wird nicht etwa durch eine bestimmte elementare Zusammensetzung oder durch die Gegenwart bestimmter Radikale oder durch bestimmte als Zentrum für eine räumliche Anordnung dienende Elemente, sondern sie ist lediglich abhängig von dem Manifestwerden zweier potentieller Valenzen, die den an ihnen gebundenen Radikalen eine ganz bestimmte differente Orientierung im Raume geben, unabhängig von der Anzahl sonst vorhandener Hauptvalenzen und unabhängig von deren räumlicher Orientierung.

Wir glauben durch diese Darlegung gezeigt zu haben, daß es sich auch außerhalb der Wirkungsverschiedenheiten durch Isomerien, insbesondere sterische Isomerien, erweisen läßt, wie das Zustandekommen physiologischer Wirkungen ganz wesentlich abhängig ist von der Orientierung der Atome oder Radikale im Raume und erst in zweiter Linie von der Natur der Atome oder Radikale bedingt wird. Es wird nun klar, daß eine einseitige Auffassung der Beziehungen zwischen chemischem Aufbau und physiologischer Wirkung, welche sich nur auf die Natur der Atome und Radikale beschränkt, keineswegs zur Aufklärung dieser Beziehungen ausreichen kann, wir vielmehr dahin geführt werden, den Wirkungscharakter und das Zustandekommen der Wirkungen aus der räumlichen Lagerung der wirkenden Substanz im Zusammenhalt mit deren chemischem Aufbau zu erklären. Die zuerst von Schmiedeberg geäußerte Anschauung über das stereochemische Bedingtheitsein der pharmakologischen Wirkungen erhält durch das Ausgeführte jene Auslegung, welche sie nicht in Gegensatz zu den Anschauungen über die Abhängigkeit der Wirkung von der Konstitution bringen kann, sondern sie vielmehr als Erweiterung und weitergehende Erklärung erscheinen läßt. Wir gewinnen auch dadurch Einblick in die ebenfalls stereochemisch bedingte Wirkungsmöglichkeit der Enzyme, deren Erkenntnis wir L. Pasteur und E. Fischer verdanken.

1) Vulpian: Arch. de physiol. norm. et pathol. Bd. 1, S. 472.

2) Bürgi, Emil: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 56, S. 101. 1907.

3) Lehrbuch der Toxikologie. Jena 1901.

4) Arch. de pharmac. et de thérap. Bd. 4. 1896.

5) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 27, S. 1592. 1894.


H. H. Meyer¹⁾ erklärt die Curarewirkung der Ammoniumbasen durch den Umstand, daß sie sich durch ihre selbst Kali und Natron übertreffende basische Stärke (Avidität) auszeichnen. Zu ähnlichen Vorstellungen gelangt H. Fühner²⁾.


15. Beziehungen zwischen Wirkung und Molekulargröße. Wirkungen homologer Reihen.

Die Beziehungen zwischen Wirkung und Molekulargröße der Substanzen sind noch recht spärlich bearbeitet. Am klarsten treten sie wohl bei den einfachen und polymeren Zuständen desselben Körpers auf. Acetaldehyd $\text{CH}_3 \cdot \text{CHO}$ ruft nach den Untersuchungen von Coppola³⁾ bei Fröschen zu 0.01 g, nach einem Stadium der Aufregung eine vollständige Anästhesie hervor, welche schnell vorübergeht, da der niedrig siedende Körper rasch durch die Lungen ausgeschieden wird. Paraldehyd $(\text{CH}_3 \cdot \text{CHO})_3$ ist weniger wirksam, 0.03 g verursachen eine leichte Narkose, auf die dreifache Dosis folgt eine lang andauernde Anästhesie. — Der in Wasser unlösliche Metaldehyd $(\text{CH}_3 \cdot \text{CHO})_x$ wird langsam resorbiert, er wirkt nicht lähmend, sondern erhöht die Reflexerregbarkeit in der Weise, daß er als eine wahrhaft tetanisierende Substanz anzusehen ist. Er ist aber giftiger. Auf die Herztätigkeit wirken alle drei Körper wenig, am deutlichsten noch Acetaldehyd.

Der Anstieg der Wirksamkeit bei den Fettsäuren, Alkoholen und Ketonen mit der Anzahl der C-Atome ist schon früher besprochen worden.

Die alkylierten Pyridinbasen zeigen ebenfalls beim Aufsteigen in der Reihe Steigerung der Intensität der Wirkung. Pyridin $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ wirkt am schwächsten, die Picoline $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}$ stärker, die Lutidine $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$ übertreffen sie an Wirksamkeit, während die Kollidine $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}$ etwa sechsmal, Parvolin $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}$ achtmal so stark als Pyridin wirken. Sie machen alle einen rauschähnlichen Zustand mit Atem- und Pulsbeschleunigung, dann Sopor, Herabsetzung des Herzschlages und der Atmung⁴⁾.

Die Kondensation cyclischer Verbindungen hat verschiedene Effekte. So ist Diphenyl $\text{H}_5\text{C}_6 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ in dem zwei Benzolkerne direkt verbunden sind, weit weniger giftig als Benzol, ebenso verhalten sich die Derivate dieser beiden Grundsubstanzen. Naphthalin, welches aus zwei Benzolkernen besteht, die zwei benachbarte Kohlenstoffatome gemeinsam haben  ist weniger giftig als Benzol, ebenso ist Naphthol weniger giftig als Phenol.

Chinolin  besteht aus einem Benzolkern und einem Pyridinkern

und ist nach Analogie des Naphthalin gebaut. Diese Verbindung ist aber weit giftiger als die an und für sich weniger wirksamen Komponenten Benzol und Pyridin.

Höheres Molekulargewicht unterdrückt den Geruch unzweideutig, ein mäßig großes erhöht ihn⁵⁾.

		Geruch entwickelt sich bei:	Maximaler Geruch bei:	Geruch verschwunden bei:
Aliphatische gesättigte	Alkohole	C_5	C_8	C_{14}
„	Aldehyde	C_1	C_{10}	C_{16}
„	Ketone	C_8	C_{11}	C_{16}
„	Säuren	C_1	C_5	C_{14}
„	Ester	C_6	C_8	C_{17}

¹⁾ Asher-Spiro: *Ergebn. d. Physiol.* I. Jg., II. Abt., S. 199.

²⁾ Fühner, H.: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 58, S. 1. 1907.

³⁾ *Ann. di chim. e di farmacol.* [4], Bd. 5, S. 140.

⁴⁾ Dubois' *Arch.* 1890, S. 401.

⁵⁾ Durran: *Parfumery a. essential oil record* Bd. 10, S. 104. 1919.

16. Beziehungen zwischen Geschmack und Konstitution.

Im allgemeinen scheint der Geschmack von Säuren, Basen und Salzen nur durch die Ionen bedingt zu sein, der saure Geschmack ist der Wasserstoffionen-konzentration proportional (Richards). Nach Richards und Kastle läuft die Konzentration der Wasserstoffionen dem Säuregeschmack nicht ganz proportional. Kahlenberg¹⁾ behauptet, daß man H-Ionen noch in $\frac{1}{800}$ -N-Lösungen durch den Geschmack nachweisen kann. Unterhalb $\frac{1}{200}$ -Normalität verursachten H-Ionen nur einen adstringierenden Geschmack. Essigsäure schmeckt stärker saurer als ihrer Ionenkonzentration entspricht. Der alkalische Geschmack der Hydroxylionen wird noch in Lösungen von $\frac{1}{400}$ Normalität wahrgenommen. Chlorionen haben einen salzigen Geschmack und werden noch in $\frac{1}{50}$ -N-Lösungen empfunden. Ähnlich, aber nicht identisch ist der Geschmack der Bromionen; die Konzentration, bei der sie noch wahrgenommen werden, ist etwas höher als der Grenzwert der Chlorionen. Ähnlich, aber wenig scharf ist der Geschmack von ClO_3^- - und BrO_3^- -Ionen. Jodionen schmecken salzig, aber schwächer als Brom- und Chlorionen; die geringste Konzentration, bei der sie erkannt werden, ist $\frac{1}{6}$ N. NO_3^- -Ionen haben einen sehr schwachen, SO_4^- - und Acetationen einen noch weit schwächeren Geschmack. Sehr schwach und eigentümlich ist der Geschmack der Natriumionen; deutlicher, und zwar bitter der der Kaliumionen. Ebenfalls sehr schwach ist der Geschmack der Lithiumionen. Magnesiumionen haben einen bitteren Geschmack, der noch in $\frac{1}{6}$ -N-Lösung zu erkennen ist. Gleichfalls bitter, aber von dem der Magnesiumionen verschieden ist der Geschmack der Calciumionen. Ammoniumionen schmecken auch bitter. Der metallische Geschmack der Silberionen ist noch in $\frac{1}{5000}$ -N-Lösung, der Quecksilberionen in $\frac{1}{2000}$ -N-Lösung zu erkennen. Je größer die Beweglichkeit der Ionen, d. h. ihre Wanderungsgeschwindigkeit ist, um so leichter werden sie im allgemeinen durch den Geschmack erkannt (Kahlenberg). Doch gilt diese Regel nicht ausnahmslos.

Von den anorganischen Verbindungen ist zu bemerken, daß fast ausnahmslos nur Salze einen süßen Geschmack zeigen, in erster Linie die Salze des Beryllium und des Bleies. Die übrigen Elemente der zweiten Gruppe haben als Salze einen bitteren Geschmack, allen voran die Magnesiumsalze.

Die Salze der dreiwertigen Borsäure schmecken süß. Aluminiumsalze schmecken ebenfalls süß, ebenso die Salze des Scandium, des Yttrium, Lanthan, Ytterbium, Cer und Blei. Auch Didym, Erbiumoxydsalze und Terbiomerdesalze schmecken süß. Die Salze des Fluors, Jod und Brom schmecken leicht bitterlich.

Schwefel wird häufig in bitter schmeckenden, Chlor in süß schmeckenden Substanzen gefunden.

Die dulcigenen Elemente zeigen einen doppelten Charakter, indem sie sich mit Säuren als Basen und mit Basen als Säuren zu Salzen verbinden. Die amaragenen Elemente haben einen deutlich ausgeprägten positiven oder negativen Charakter. Das Vermögen, einen Geschmackseindruck zu erwecken, ist wie der Geruch eine Eigenschaft einiger ganz bestimmter Elemente, und zwar solcher, welche im periodischen System auf regelmäßigen Entfernungen sich befinden. Die Periodizität, der wir hier beim Geschmackssinn begegnen, dürfte nach der Ansicht Sternbergs auf ein mit dem Wachsen der Atomgewichte zusammenhängendes Wachsen der Wellenlänge von Schwingungen hinweisen. Der Geschmack wäre also, wie fast alle physikalischen Eigenschaften, eine periodische Funktion der Atomgewichte.

¹⁾ Bull. of the Univ. Wisconsin.

Die Kationen sind für die Geschmacksintensität bestimmend, indem für dasselbe Kation die Schwellenwerte der Salze mit verschiedenen Anionen sehr nahe beieinander liegen. Doch weisen die Bromide stets die niedrigsten, die Jodide den höchsten Schwellenwert auf. NH_4 hat den niedrigsten Schwellenwert. In absteigender Reihenfolge Na , Li , Rb , Cs und K . Reinen Salzgeschmack zeigt nur Chlornatrium. Andere 17 Salze zeigen einen salzig-bitteren Mischgeschmack, der je nach der Konzentration variiert.

Es werden folgende drei Gruppen unterschieden:

I. NaCl , KCl , NH_4Cl , LiCl , RbCl , NaBr , NH_4Br , LiBr , NaJ , LiJ mit überwiegendem Salzgeschmack.

II. KBr und NH_4J mit gleichzeitig ausgeprägtem salzigen und bitteren Geschmack.

III. CsCl , RbBr , CsBr , KJ , RbJ und CsJ mit überwiegend bitterem Geschmack.

Danach scheint das Anion doch einen bestimmenden Einfluß auf den Geschmack auszuüben. Bei den 4 Salzen mit den höheren Mol.-Gew. überwiegt der bittere Geschmack, bei den mittleren vermischen sich die Geschmacksqualitäten, bei den übrigen 8 überwiegt der salzige Geschmack. CsCl fällt aus der Reihe¹⁾.

Für den salzigen Geschmack ist die Konzentration der Anionen der Salze (Cl , Br , SO_4 usf.) verantwortlich, für den süßen diejenige der Hydroxylionen, für den sauren die der Säureionen.

Jeder Stoff schmeckt anders und es kommt nicht auf die Ionengattung allein, sondern auf beide Ionenarten zugleich an, so geben Na , K , Li , Mg , Ca und Ammonium einen verschiedenartig bitteren Einschlag²⁾.

Herlitzka³⁾ fand die Ionen Li , Na , K , Rb , Cs , Mg , Ca , Sr , Ba , Ferriion, Co , Ru , Jr , Ag , Au , Hg , Th bitter. Süß wirken Be , Al , Y , La , Zr , Ce , V , Cr (Chromion), Zn , Cd , Pb . Ungleich süß und bitter sind Th , Cr (Chromion), Mn (Mangano-Ion), Fe (Ferro-Ion), Ni , Cu , Sn .

Der Geschmack hängt vom Lösungsdruck der Ionen ab. Je schwächer dieser, desto mehr wird das Vorherrschen des Geschmackes der entsprechenden Ionenart betroffen.

Kolloide schmecken nicht, auch nicht auf elektrischem Wege gewonnene metallische Kolloide, nur kolloidale Wolframsäure schmeckt bitter.

Die Intensität des Geschmackes von organischen Verbindungen, welche die Aminosäure-, Säureamid-, alkoholische Hydroxyl- und die Aldehydgruppe enthalten, ist im allgemeinen um so größer, je leichter sie das Protoplasma durchdringen. Auch der sehr intensive Geschmack der Alkaloide läßt sich durch deren große Fähigkeit in Protoplasma einzudringen erklären. Kolloidale Lösungen sind geschmacklos.

Haycraft⁴⁾ war wohl der erste Forscher, welcher überhaupt über die Natur der Moleküle, die auf die Geschmacksnerven wirken, Forschungen anstellte. Nach ihm werden ähnliche Geschmacksempfindungen durch chemische Verbindungen erzeugt, welche Elemente, wie Li , K , Na , mit periodischer Wiederkehr gewöhnlicher physikalischer Eigenschaften enthalten. Die Kohlenstoffverbindungen, welche übereinstimmende Geschmacksempfindungen hervorrufen, müssen einer Gruppierung der Elemente angehören. Unter den organischen Säuren stoßen wir auf die Gruppe $\text{CO} \cdot \text{OH}$; bei den süßschmeckenden

¹⁾ Kionka, H. u. F. Strätz: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 95, S. 241. 1922.

²⁾ Hoeber, R. u. F. Kiesow: Arch. per le scienze med. 1898, S. 90 — Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 27, S. 601. 1898.

³⁾ Arch. di fisiol. Bd. 5, S. 217. 1908 und Bd. 7, S. 557. 1909.

⁴⁾ Haycraft: Nature 1882, S. 187 und 1885, S. 562.

Substanzen auf die Gruppe $\text{CH}_2 \cdot \text{OH}$. Zwischen der Qualität der Geschmacksempfindungen und hohem Molekulargewicht besteht kein Zusammenhang, ausgenommen, daß Substanzen mit sehr hohem und sehr kleinem Molekulargewicht überhaupt keinen Geschmack haben.

Die Empfindungen von süß und bitter spielen insbesondere bei Arzneimitteln eine sehr große Rolle, da ja der Geschmack derselben von großem Einfluß darauf ist, ob die Arzneimittel gerne genommen werden oder nicht. Die jahrhundertlang übliche Methode war, den Geschmack der Arzneimittel durch Korrigentien zu decken. Doch hat die moderne synthetische Chemie auch auf diesem Gebiete wenigstens zum Teil Wandel geschaffen und die unangenehmen Eigenschaften einzelner Körper in bezug auf den Geschmack durch Anlagerung bestimmter Gruppen, ohne daß der therapeutische Effekt der Grundsubstanz geschmälert worden wäre, zu unterdrücken versucht. Allgemeingültige Regeln über die Beziehungen zwischen der Konstitution und dem Geschmack lassen sich nur wenige ableiten. Wir wissen aber, daß bei den aliphatischen Alkoholen mit der Zunahme der Hydroxylgruppen der süße Geschmack ansteigt. So ist Glycerin, mit drei Hydroxylgruppen, schon ein recht süßer Körper. Doch verschwindet der süße Geschmack völlig, wenn man die drei Hydroxyle durch Acylierung verschließt. Die Zucker sind alle mehr oder weniger süß. Doch sind die ihnen entsprechenden Alkohole, z. B. Mannit, weniger süß wie etwa der Traubenzucker, so daß auch die Aldehydgruppe an dem süßen Geschmack beteiligt zu sein scheint. Andererseits ist die Biase Rohrzucker intensiv süßer als Dextrose bzw. Lävulose, ohne daß eine freie Aldehydgruppe vorhanden wäre. Hingegen sind die reduzierenden Biosen, Maltose und Milchzucker, weniger süß als der Rohrzucker. Für die Beteiligung der Aldehydgruppe an dem süßen Geschmacke der Zucker spricht insbesondere der intensiv bittere Geschmack der Glykoside. Geht eine Aldose eine Reaktion mit einem aliphatischen oder aromatischen Alkohol ein und kommt es zur Bildung eines Glykosids, so geht der süße Geschmack des Zuckers, ebenso wie der mehr oder minder neutrale Geschmack des betreffenden Alkohols verloren, und wir erhalten sehr intensiv bitter schmeckende Körper. Wenn wir in einem Zucker die Hydroxylgruppen durch Acetyl- oder Benzoylgruppen verschließen, so erhalten wir neutrale oder bitter schmeckende Verbindungen. Es mag sein, daß daran auch der Umstand mit schuld ist, daß die Aldehydgruppe bei den Acetyl- und Benzoylzuckern keineswegs mehr reaktionsfähig ist und die Acylverbindung keinen Aldehydcharakter mehr zeigt, da sich der Zucker in die γ -Lactonform umlagert. Das von E. Fischer dargestellte Glucoseaceton schmeckt ebenfalls bitter. Andererseits schmeckt Mannit süß, ohne eine Aldehyd- oder Ketongruppe zu besitzen.

Bei den bekanntesten künstlichen Süßstoffen, Saccharin und Dulcin, finden wir folgende Verhältnisse: Beim Saccharin ändert die Einführung einer Aminogruppe den Geschmack nicht wesentlich, hingegen erzeugt die Substituierung einer Methylgruppe einen bitteren unangenehmen Nachgeschmack. Analog verhält sich das Dimethylsaccharin¹⁾. Durch Einfügung von Halogenen und Nitrogruppen wird der süße Geschmack in noch viel stärkerem Maße geschädigt. Das Saccharinmolekül bleibt sehr süß, wenn man in der p-Stellung eine positive NH_2 -Gruppe einfügt, wenn man aber an dieselbe Stelle eine Nitrogruppe bringt, so erhält man das sehr bitter schmeckende p-Nitro-benzoensäuresulfimid.

Das Lacton der Saccharinsäure hat einen bitteren Geschmack; während Saccharin süß schmeckt, ist Benzolsulfonbenzamid geschmacklos.

¹⁾ Noyes: Ann. Bd. 8, S. 172. 1886. D. R. P. 48583. — Hall u. Remsen: Ann. Bd. 2, S. 131. 1880.

Alle Salze des Saccharins schmecken süß, auch die Alkylaminoderivate des Saccharins schmecken süß. Man erhält sie durch Einwirkung von Saccharin auf die Aminbasen¹⁾.

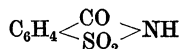
Sucramin ist das Ammoniumsalz des Saccharins. Die alkoholische Lösung von Sulfaminbenzoesäuresulfimid schmeckt intensiv süß.

Methylsaccharin ist sehr süß, wenn auch nur halb so süß wie Saccharin. Der Äthylester des Saccharins und die Verbindung von Formaldehyd mit Saccharin schmecken beide süß. 5-Chlorsaccharin schmeckt anfangs süß, dann aber bitter²⁾. p-Bromsaccharin schmeckt stark süß und äußerst bitter, p-Fluorsaccharin schmeckt stark süß und schwach bitter. p-Chlorsaccharin schmeckt süßbitter. p-Jodsaccharin schmeckt bitter. p-Aminosaccharin schmeckt süß. p-Aminobenzoylsulfimid ist sehr intensiv süß, hingegen schmeckt p-Nitrosaccharin bitter. Die im Benzolkern substituierten Derivate des Saccharins schmecken fast ausnahmslos entweder süß oder bitter. Ist die Imidgruppe durch andere Radikale substituiert, so sind diese Derivate geschmacklos, wie z. B. Methyl-, Äthyl-, Phenyl-, Tolylsaccharine.

p-Brombenzoylsulfimid $C_6H_4Br\langle\begin{smallmatrix} CO \\ SO_2 \end{smallmatrix}\rangle NH$ schmeckt vorn an der Zunge süß, hinten bitter und anfangs sehr süß, dann sehr bitter. Hingegen verliert Saccharin seinen süßen Geschmack völlig, wenn man den Imidwasserstoff äthyliert. Aber der Ersatz desselben Imidwasserstoffes durch Natrium ändert am Geschmack gar nichts.

Die drei isomeren Naphthosaccharine besitzen sämtlich ausgesprochenen bitteren Geschmack. Noch ausgesprochen bitterer schmecken die leichtlöslichen Alkalisalze. Es ist damit bewiesen, daß durch Anwendung eines kondensierten Ringsystems bei chemisch sonst weitgehender Analogie die Geschmackswirkung eine völlig andere ist³⁾.

Für die intensiv süßen Eigenschaften des Saccharins



ist es von Interesse, daß nur die o-Verbindung süß ist, die p-Verbindung keinen süßen Geschmack zeigt.

Selensaccharin, ein Saccharin in dem statt Schwefel Selen steht, hat gar keinen süßen Geschmack⁴⁾.

Das Ammoniumsalz des Thiosaccharin $C_6H_4\langle\begin{smallmatrix} SO_2 \\ SO_2 \end{smallmatrix}\rangle NH$ schmeckt sehr süß mit bitterem Nachgeschmack, jedoch schwächer als Saccharin.

Benzoldisulfamid ist in Wirklichkeit das Ammoniumsalz des Thiocaccharins $C_6H_4\langle\begin{smallmatrix} SO_2 \\ SO_2 \end{smallmatrix}\rangle N \cdot NH_4 + H_2O$. Es schmeckt süß mit bitterem Nachgeschmack, aber weniger süß als Saccharin und Dulcin, etwa dem Methyldulcin entsprechend⁵⁾.

Zur Prüfung des Einflusses mehrerer CO-NH-SO₂-Gruppen am Benzolkern auf den Geschmack der betreffenden Verbindungen wurde die Disaccharine I und II dargestellt, bei I ausgehend vom Nitro-m-xylool, bei II vom p-Xyliden. Der Geschmack von I ist bitter, der von II sehr schwach bitter. Der Geschmack des Imids der Chinolindicarbonsäure III erwies sich als rein sauer⁶⁾.

1) F. P. 322096.

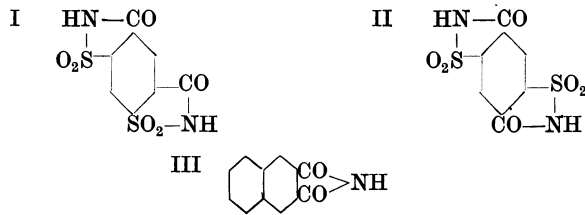
2) Gerver, J. H., Jaarb. v. de kon. acad. v. wetensch. (Amsterdam) Wisk. en Nath. Afd. Bd. 30, S. 236. 1921.

3) Kaufmann, H. P. u. H. Zobel: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 55, S. 1499. 1922.

4) Lesser, R. u. R. Weiß: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 45, S. 1835. 1912.

5) Holleman, A. F.: Recueils des travaux chim. des Pays-Bas. Bd. 40, S. 446. 1921.

6) Holleman, A. F.: Recueils des travaux chim. des Pays-Bas. Bd. 42, S. 839. 1923.



Der süße Geschmack des Saccharins hängt nicht von seinem Molekül, sondern von seinem Anion ab, je dünner die Lösung desto relativ süßer ist sie¹⁾.

Es schmecken stark süß p-Anisol- und p-Phenetolcarbamid, sowie deren Aminoderivate, ferner schwach süß p-Methyl-o-phenetylharnstoff und m-Oxyphenyl-p-phenetylharnstoff. Kernhomologe des Dulcins schmecken nicht süß.

Von der Derivaten des p-Äthoxyphenylmethans, das dem Dulcin im Aufbau verwandt ist, schmeckt keines süß, doch haben diese Verbindungen antipyretische Wirksamkeit, insbesondere die Allylthioharnstoffderivate. Beschrieben sind o-Nitro-, o-Amino- und o-Methylamino-p-äthoxyphenylurethan, 1-Äthoxy-p-phenyl-2.4-diurethan, 1-Äthoxy-2-carbamido-4-phenylurethan, 1-Äthoxy-3-carbamido-4-phenylurethan, 1-Äthoxy-2-allylthiocarbamido-4-phenylurethan, 1-Äthoxy-3-allylthiocarbamido-4-phenylurethan²⁾.

Die meisten Substitutionen heben den süßen Geschmack des Dulcins auf³⁾. Dies gilt für Nitro-, Amino-, Sulfo- und Halogenderivate, die aus den entsprechend substituierten Phenetidinen hergestellt werden⁴⁾.

β -Oxypropyl-p-oxyphenylcarbamid (p-Ureidophenoxy- β -oxypropyläther hat schwach süßlichen Nachgeschmack⁵⁾.

Methylphenetidylharnstoff $C_2H_5O \cdot C_6H_4 \cdot N(CH_3) \cdot CO \cdot NH_2$ ist ausgeprägter süß als Dulcin, hat aber einen unangenehmen Nebengeschmack, der bei Ersatz von CH_3 durch C_2H_4OH abgeschwächt wird, aber für praktische Zwecke noch zu stark bleibt. Durch Alkyle mit mehreren OH-Gruppen (Dioxypropyl) wird der süße Geschmack ganz aufgehoben, auch Äthoxymethyl wirkt ungünstig⁶⁾.

Beim p-Phenetolcarbamid mit Substituenten am β -C der OC_2H_5 -Gruppe zeigt nur das Bromderivat noch stark süßen, dem des Dulcins aber nachstehenden Geschmack. Auch Ersatz der OC_2H_5 -Gruppe durch andere Substituenten läßt den süßen Geschmack verschwinden⁷⁾.

p-Phenetolcarbamid wird weder als Süßstoff noch als Antipyreticum benutzt, es ist 250mal süßer als Zucker.

Dulcin $C_6H_4 \left\langle \begin{array}{l} O \cdot C_2H_5 \\ NH \cdot CO \cdot NH_2 \end{array} \right.$ (p-Phenetolcarbamid) ist intensiv süß, der süße Geschmack ist an das Vorhandensein der Äthylgruppe gebunden. Wird die Äthylgruppe in diesem Körper durch die Methylgruppe substituiert, so wird der süße Geschmack abgeschwächt⁸⁾. Der Ersatz durch höhere Alkylgruppen

¹⁾ Magidson, O. J. u. S. W. Gorbatschow: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 56, S. 1810. 1923.

²⁾ Pelchrzim, Hertha: Arb. a. d. pharmazeut. Inst. d. Univ. Berlin Bd. 12, S. 10. 1921.

³⁾ Thorns: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 3, S. 133. — Spiegel u. Sabbath: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 34, S. 1935.

⁴⁾ Thorns, H. u. K. Nettessheim: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 30, S. 227. 1920.

⁵⁾ Speckan, C.: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 32, S. 83. 1922.

⁶⁾ Bergmann, M., F. Camachö u. F. Dreyer: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 32, S. 83. 1922.

⁷⁾ Speckan, C.: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 32, S. 83. 1922.

⁸⁾ Therap. Monatsh. 1893, S. 27. — Spiegel: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 34, S. 1935. 1901.

bedingt ebenfalls Verlust des süßen Geschmackes. Er verschwindet auch durch Einführung der Sulfogruppe.

Das sucrolsulfosaure Natron $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{NaSO}_3 > \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$ schmeckt nicht mehr süß.

Die Einführung von OH in die Alkylgruppe der Oxyphenylharnstoffäther bewirkt keine höhere Süßkraft. Oxydulcin $\text{CH}_2(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ schmeckt zwar im ersten Augenblick deutlich süß, aber schwächer als Dulcin, und nach einigem Verweilen auf der Zunge, in wässriger Lösung, sofort markant bitter, und dem Dioxypropylderivat fehlt süßer Geschmack vollkommen. Im Gegensatz zu den Süßstoffen p-Phenetol-carbamid und p-Anisol-carbamid ist p-Phenoxylessigsäure-carbamid $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ nicht mehr süß. Auch die Umwandlung des p-Phenoxyessigsäurecarbamids in das zugehörige Amid führt zu einer geschmacklosen Verbindung¹⁾.

Führt man in durch Sauerstoff gebundene Alkyl der a-N-Alkyl-p-alkoxyphenylharnstoffe eine Hydroxylgruppe ein, so werden Verbindungen erhalten, die eine höhere Süßkraft haben²⁾.

Die Einführung einer Alkylgruppe wie Methyl- oder Äthyl- an Stelle eines Wasserstoffatoms der Imidogruppe eines Monoarylharnstoffs bewirkt sowohl eine Erhöhung der Süßkraft als auch der Löslichkeit des Harnstoffs in Wasser. Das methylierte p-Phenetolcarbamid (N-Methyl-p-phenetolcarbamid) ist etwa 275 mal süßer als Zucker, während p-Phenetolcarbamid um etwa 200 mal süßer als Zucker ist³⁾.

Bei einzelnen Alkaloiden, die sich durch ihren intensiv bitteren Geschmack auszeichnen, kann man seltsame Analogien zwischen ihrem Geschmack und ihrer Konstitution und Wirkung sehen. Cinchonin ist nur wenig bitter, aber auch wenig wirksam. Durch Einfügung der Methoxylgruppe entsteht das sehr bittere, aber auch sehr wirksame Chinin. Ersetzt man nun in der Methoxylgruppe die Methylgruppe durch andere höhere Alkylreste, so erhält man noch immer sehr bittere und sehr wirksame Substanzen. Auch der Ersatz der Hydroxylgruppe des Chinins durch saure Reste bewirkt nicht immer Abschwächung des bitteren Geschmackes. Während wir durch den Eintritt der Methoxylgruppe beim Chinin den bitteren Geschmack erst entstehen sehen, wird der weit intensiver bittere Geschmack des Strychnins durch das Eintreten von zwei Methoxylgruppen (im Brucin) stark herabgesetzt, ebenso aber auch die Wirksamkeit.

Die Pflanzenalkaloide sind meist bitter, obenan Strychnin und Chinin. Dieses Verhalten versucht Sternberg durch ihre cyclische Natur zu erklären. So entsteht aus der geschmacklosen ungiftigen γ -Aminobuttersäure durch Ringschluß das bittere, giftige Pyrrolidon und aus γ -Aminovaleriansäure das ebenfalls bittere und giftige Oxypiperidon.

Die Bemühungen, den Geschmack der Substanzen zu korrigieren, werden meist in der Weise ausgeführt, daß man einzelne Gruppen durch Anlagerung von Resten verschließt. Eine andere Art der Geschmackskorrektur, welche auch vielfach darauf gerichtet ist, ätzende Nebenwirkungen der Substanzen zu beseitigen, ist das Unlöslichmachen der Substanzen, welche dann erst meist im Darmkanal aufgespalten werden und dort zur Wirkung gelangen. So wird Chinin in das unlösliche Chinintannat übergeführt und dieses überdies noch im Wasser zusammengeschmolzen und auf diese Weise entbittert. Den unangenehmen herben Geschmack des bei Darmkatarrh so gut wirkenden Tannins sowie den ebenso unangenehmen Geschmack des Ichthyols kann man unterdrücken, wenn man Tannin oder Ichthyol in eine unlösliche Verbindung mit irgendeinem Eiweißkörper, wie Hühnereiweiß, Casein oder Leim überführt und diese statt

¹⁾ Boedeker, F. u. R. Rosenbusch: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsch. pharmazeut. Ges. Bd. 30, S. 251. 1920.

²⁾ D.R.P. 377816.

³⁾ Böhringer, Waldhof, D.R.P. 367611.

der ursprünglichen Substanz verwendet. Diese geschmacklosen und unlöslichen Eiweißverbindungen werden im Darmkanal aufgespalten und dort die wirksamen Komponenten entwickelt. In diese Kategorie gehört auch das von M. v. Nencki in die Arzneimittelsynthese eingeführte Salolprinzip. Es werden hierbei wirksame aromatische Säuren mit wirksamen Alkoholen oder Phenolen esterartig gebunden, und diese unlöslichen Verbindungen werden im Darms zum Teil durch das verseifende Enzym der Bauchspeicheldrüse, zum Teil durch die Bakterienwirkung in ihre wirksamen Komponenten gespalten. Bei dieser Art von Synthese spielt nicht nur der Geschmack, sondern auch hauptsächlich die ätzende Wirkung und die Giftigkeit der betreffenden Arzneimittel eine große Rolle. Diese schädliche Nebenwirkungen und den schlechten Geschmack unterdrückt man durch Veresterung. Insbesondere Synthesen mit Phosgenas und Äthylkohlen säurechlorid haben für diese Körperklasse (besonders Phenole) große Bedeutung erlangt. Es gelingt auf diese Weise, die ätzende Wirkung des Kreosots und des Guajacols zu unterdrücken, es gelingt, den bitteren Geschmack des Chinins zu mäßigen sowie den scharfen Geschmack mancher Substanzen wie Menthol zu coupieren.

Wilhelm Sternberg¹⁾ hat sich mit der Frage nach dem Zusammenhange zwischen dem chemischen Baue und Geschmacke der süß und bitter schmeckenden Substanzen beschäftigt und behauptet, daß den Elementen als solchen gar kein Geschmack zukommt. Die Kohlenwasserstoffe, gleichgültig, ob mit offener oder geschlossener Kette, entbehren ebenfalls des Geschmackes. Hingegen werden sie schmeckend, wenn in dem Molekül Sauerstoff oder Stickstoff oder auch beide eintreten. Ja eine Sauerstoffstickstoffverbindung für sich, das Lustgas N_2O schmeckt süß.

Die Gruppen $-OH$ und $-NH_2$ sind die einzigen geschmackerzeugenden oder wie sie Sternberg nennt saphoren.

Diese beiden Gruppen müssen nun mit den entgegengesetzten kombiniert sein, die negative OH -Gruppe mit der positiven Alkylgruppe, die positive NH_2 -Gruppe mit der negativen Carboxylgruppe. Dieses ist die grundsätzliche Verschiedenheit zwischen dem Verhalten der schmeckenden und färbenden Verbindungen. Die färbenden Körper verlieren sofort ihre färbenden Eigenschaften, wenn man der Aminogruppe ihre Basizität, dem Hydroxyl seine sauren Eigenschaften nimmt, worauf ja O. Witt hingewiesen.

Der einmalige Eintritt der OH -Gruppe bringt den Körpern Geruch, der zweimalige Geschmack, und zwar süßen, wenn die übrigen Alkyle der primären Alkohole oder der Aldehyde oder Ketone Sauerstoff aufnehmen. Aber die Gegenwart eines Carboxyls macht unter allen Umständen sauren Geschmack, wenn auch in der restlichen Kette noch so viele OH -Gruppen vorhanden sind.

Mit der Länge der hydroxylhaltigen Kette steigt der süße Geschmack, welcher seinen Höhepunkt in den Aldosen und Ketosen findet. Aber diese Steigerung ist nicht ganz regelmäßig. Octite, Nonite, Gluconose und Mannose schmecken nicht mehr so süß.

Bei den Alkoholen ist der Geschmack eine Funktion der Zahl der Hydroxylgruppen. Glykole und Glycerine sind ausgesprochen und in den niederen Gliedern rein süß. Mit vier und mehr Hydroxylen tritt der Süßstofftyp so offensichtlich zutage, daß ein Einfluß anderer Atomkomplexe auf die Qualität des Geschmacks fast völlig verschwindet. Die Ringform ist ohne Einfluß auf den Geschmack der Alkohole.

Die alicyclischen Alkohole schmecken bitter.

¹⁾ Dubois' Arch. f. Physiol. 1898, S. 451; ebenda 1899, S. 367. — Zeitschr. d. Vereins f. Rübenzuckerindustrie 1899, S. 376. — Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 15, H. 2. 1905.

Die einfachen Glykole schmecken süß. Je größer das Molekül und je komplizierter die Struktur wird, um so schwächer wird der Geschmack, bis er schließlich einem bitteren Platz macht.

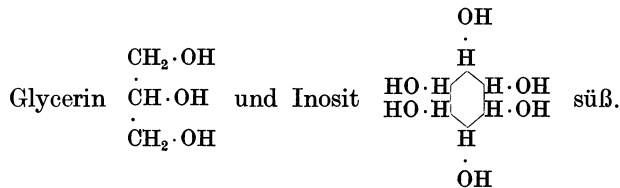
In den Glyceringruppen herrscht der Süßgeschmack durchaus vor. Alkohole mit vier Hydroxylen schmecken süß. Die Verbindungen mit fünf Hydroxylen schmecken süß, die Alkohole mit sechs, sieben und acht Hydroxylen schmecken zwar süß, doch hat unverkennbar eine Abschwächung der Geschmacksstärke stattgefunden.

Der Geschmack der Polyoxycarbonsäureanhydride ist im allgemeinen, weil durch die Hydroxylgruppe bedingt, süß. Nur in vereinzelten Fällen verursacht die Anhydridbildung einen bitteren Geschmack oder Beigeschmack. Die freien Säuren schmecken sauer.

Die Aminoderivate der Zuckerarten bewahren den süßen Geschmack der letzteren. Die natürlich vorkommenden Glykoside sind von bitterem Geschmack. Die Glykoside des Methyl- und Äthylalkohols schmecken mit wenig Ausnahmen süß. Glykoside höherer Alkohole, besonders der Terpenreihe oder solcher aromatischer Natur, schmecken bitter, desgleichen Glykoside, die sich von Aldehyden (z. B. Chloral) und Ketonen, von Mercaptanen und Thiophenolen ableiten und zum allergrößten Teil auch Glykoside von Phenolen.

Die stereogeometrische Konfiguration des Zuckers ändert an dem Geschmacke nichts¹⁾, während wir bei den Aminosäuren den Geschmack von der stereochemischen Konfiguration abhängig finden.

Sternberg meint, daß zum Zustandekommen des süßen angenehmen Geschmackes ein gewisses harmonisches Verhältnis der negativen Hydroxyl- und der positiven Alkylgruppen notwendig ist. Jeder Alkylgruppe muß eine Hydroxylgruppe gegenüberstehen; daher schmecken



Ein einziges Mal kann die Alkylgruppe der Hydroxylgruppe gegenüber vermehrt sein, so daß das Molekül ein Sauerstoffatom weniger als Kohlenstoffatome enthält, ohne daß der süße Geschmack verschwindet. Daher schmecken die Disaccharide süß, aber alle Tri- und alle anderen Polysaccharide sind geschmacklos.

Dies ist auch der Grund, warum Methylglykoside, Glykolglykosid und Methylinosit süß schmecken.

Die Harmonie des Aufbaues erträgt wohl leichte Erschütterungen, meint Sternberg, aber stärkere Erschütterungen bringen den Verlust des süßen Geschmackes mit sich. Äthylglykose schmeckt daher schon schwach süß, Methylrhamnose aber schon bitter. Äthylrhamnosid schon stark und anhaltend bitter.

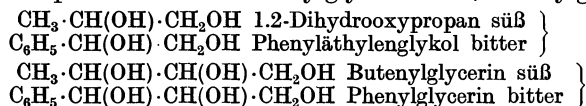
d-Glykuronsäure hat einen ausgesprochen sauren Geschmack, während d-Glykuron deutlich süß schmeckt²⁾.

Bei den Bitterstoffen fällt es auf, daß sie sehr wenig Sauerstoff im Molekül haben.

¹⁾ Mayer, P. u. C. Neuberg: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 37, S. 547. 1903.

²⁾ Ehrlich, F. u. Kurt Rehorst: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 58, S. 1989. 1925.

Wenn man in den Zuckern das positive Alkylradikal bei der Glykosidbildung durch den negativen Phenolrest ersetzt, so erhält man intensiv bitter schmeckende Körper. Daher ist Methylglykosid süß, Phenylglykosid bitter.



Die natürlichen Glykoside sind aus dem Grunde bitter, weil sie zumeist Phenol-derivate sind.

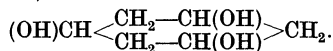
Es ergibt sich aus diesen Ausführungen, daß die Substitution eines Wasserstoffes in dem süß schmeckenden Methylglykosid durch eine C_6H_5 -Gruppe ebenfalls bitteren Geschmack zur Folge hat. Die Benzylglykose $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_6$ schmeckt intensiv bitter und beißend.

Der bittere Geschmack verschwindet nicht, wenn man in das Benzylradikal auch ein Hydroxyl einführt, denn das Glykosid Salicin $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2(\text{OH}) \cdot \text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_6$ schmeckt ebenfalls intensiv bitter und selbst die Einführung weiterer negativer Gruppen benimmt noch nicht den bitteren Geschmack, denn Monochlorsalicin und Monobromsalicin schmecken noch bitter; führt man aber noch mehr negative Gruppen ein, so erhält man das geschmacklose Tetraacetylchloralicin. Auch durch das Abstumpfen des sauren Hydroxyls im Salicin erhält man einen geschmacklosen Körper. Daher ist Salicinnatrium $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_7 \cdot \text{Na}$ geschmacklos. Weitere Hydroxylierung des Salicins zum Helicin $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CHO}$ (Aldehydbildung) macht einen geschmacklosen Körper. Führt man in das Hydroxyl des Salicins eine Benzoylgruppe ein, so erhält man Populin $\text{C}_{13}\text{H}_{17}(\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO})\text{O}_7$, einen süßlich schmeckenden Körper. Die zweimalige Einführung des Benzoylrestes in das Salicin macht eine geschmacklose Substanz.

Hingegen wird der süße Geschmack der Aminoessigsäure (Glykokoll) $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ durch Einführung einer Benzoylgruppe (Hippursäurebildung $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$) in einen sauren verwandelt, während die bitter schmeckende Cholalsäure $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_5$ durch ihren Eintritt in die Aminoessigsäure dieselbe in die sehr bitter schmeckende Glykocholsäure $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ verwandelt.

Nach Sternberg hängt der süße und bittere Geschmack der Verbindungen von dem Verhältnis oder Mißverhältnis der positiven zu den negativen Gruppen ab. Eine kleine Änderung kann daher schon den süßen Geschmack in einen bitteren verwandeln. Die Verbindung der Zucker mit Ketonen macht daher die entstehenden Körper alle bitter. Die Einführung von sauren Resten in die Zucker macht die Substanz bitter oder sauer und schließlich verschwindet der Geschmack ganz. Ebenso verwandelt sich der Geschmack in einen bitteren, wenn man in ein Hydroxyl eine Base einführt. Daher ist reiner Zuckerkalk bitter.

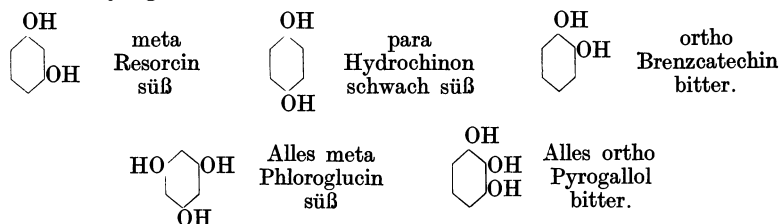
Die Symmetrie der hydroxylierten Verbindungen ist als Hauptquelle des süßen Geschmackes anzusehen. Daher schmeckt das symmetrische Trioxyhexamethylen (Phloroglucit) süß.



Bei den zwei- und dreiwertigen Phenolen sind es die OH-Gruppen in der symmetrischen m-Stellung, die süßen Geschmack hervorrufen.


Der Geschmack der Phenole hängt in erster Linie von der Zahl der Hydroxylgruppen ab. Bei reinen Monophenolen ist Süßgeschmack selten. Unter den Phenolen mit zwei, drei und mehr Hydroxylgruppen ist der Süßgeschmack bei den m-Verbindungen in charakteristischer Weise ausgeprägt. Die Phenole der p-Reihe schmecken gleichfalls süß. In der o-Reihe schmecken die einfachst zusammengesetzten Verbindungen (Brenzcatechin, Pyrogallol) bitter. Die

Aldehydgruppe ist dem Süßgeschmack der Phenole nicht zuträglich, ebenso schädigen ihn die Halogene. Pyrogallolcarbonat $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \left\langle \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix} \right\rangle \text{CO}$, ein Derivat des bitteren Pyrogallols, schmeckt süß.

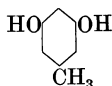


Pyrogallol schmeckt nach Emil Fischer süß, nach W. Sternberg deutlich bitter.

Phloroglucin, Phloroglucinmethyläther, resorcylsaures Natrium schmecken süß wie Resorcin selbst.

β -Orcin  ist schon wieder geschmacklos.

Von den Dioxytoluolen ist das einzig süß schmeckende das symmetrische Orcin.



3.5-Dioxyppyridin schmeckt süß¹⁾, während die entsprechende Chinolinverbindung²⁾ nicht schmeckt. Ähnlich ist es beim Geruche, wo Cumarin Waldmeistergeruch besitzt, Naphthocumarin geruchlos ist.

Beim Benzolring müssen also ebenfalls zwei saure Gruppen zum Zustandekommen des süßen Geschmackes vorhanden sein. Aber eine von diesen kann auch eine Carboxylgruppe sein, nur muß die symmetrische Metastellung gewahrt werden.

Nitromethylsalicylsäure (1-Methoxy-4-nitrobenzol-carbonsäure-2 schmeckt sehr bitter.

1-Methoxy-4-carbamidbenzol-carbonsäure-2 $(\text{CH}_3\text{O})(\text{COOH})(\text{C}_6\text{H}_3)\text{NHCONH}_2$ schmeckt schwach sauer, das Natriumsalz in Alkohol schwach süß, in Wasser geschmacklos, der Äthylester bitter.

Di-[1-methoxybenzol-2-carbonsäure]-4-carbamid $(\text{CH}_3\text{O})(\text{COOH})\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})(\text{OCH}_3)$ ist geschmacklos, das Natriumsalz schwach salzig.

1-Methoxy-4-thiocarbamidbenzol-carbonsäure-2 und 1-Äthoxy-4-carbamidbenzol-carbonsäure-2 schmecken schwach sauer. Das Natriumsalz schmeckt schwach süß, erregt leicht Übelkeit. Der Äthylester schmeckt bitter.

1-Äthoxy-4-thiocarbamidbenzol-carbonsäure-2 schmeckt schwach sauer. 1-Äthoxy naphthalin-4-carbamid schmeckt bitter.

1-Äthoxynaphthalin-4-thiocarbamid schmeckt sehr bitter³⁾.

m-Oxybenzoesäure schmeckt süß, während die p-Säure geschmacklos ist. Die o-Stellung kann ebenfalls zu einem süßlichen Geschmacke führen. So ist Salicylsäure sauer und süßlich, salicylsaures Natron ist noch süßer (widerlich süß). Der süßliche Geschmack bleibt noch im Salipyridin (salicylsaures

¹⁾ Königs u. Geigy: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 17, S. 1836. 1884.

²⁾ Friedländer u. Weinberg: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 15, S. 2679. 1882.

³⁾ Behrend, Robert u. Paul Herrmann: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 429, S. 163. 1922.

Antipyrin) erhalten, während Antipyrin allein leicht bitter schmeckt, er bleibt auch in Salithymol (Salicylsäurethymolester), in Salokoll (Phenokollsalicylat) und in Dijodsalicylsäure.

Während aber *m*-Oxybenzoesäureamid bitter schmeckt, ist Salicylsäureamid geschmacklos.

Alle sechs Dioxibenzoensäuren sind geschmacklos.

Bei den aromatischen Ketonen sind die ungesättigten Kondensationsprodukte durch einen schärferen Geschmack ausgezeichnet als die entsprechenden gesättigten Verbindungen. Die Einführung von Brom, einer Methoxy- und Methylgruppe an Stelle eines Wasserstoffes des Benzolkernes, sowie eine Verlängerung der Seitenkette erzeugen eine deutliche Steigerung der geschmacklichen Wirkung¹⁾.

Die NH₂-Gruppe gibt den Kohlenwasserstoffen ebenfalls den süßen Geschmack, und zwar dann, wenn eine negative COOH-Gruppe vorhanden ist, so zwar, daß die entgegengesetzten Gruppen möglichst innig verknüpft sind. α -Aminosäuren schmecken süß²⁾; bei den β -Aminocarbonsäuren tritt dieser süße Geschmack zurück; β -Aminoisovaleriansäure schmeckt sehr schwach süß und hinterher schwach bitter. γ -Aminobuttersäure ist gar nicht mehr süß, sondern schmeckt etwas fade. Leucin schmeckt deutlich süß, ebenso α -Amino-*n*-capronsäure, während *d*-Isoleucin bitter schmeckt. Auch bei den Oxyaminosäuren liegen die Verhältnisse ähnlich; Serin (α -Amino- β -oxypropionsäure) und α -Amino- γ -oxyvaleriansäure schmecken stark süß, Isoserin (β -Amino- α -oxypropionsäure) dagegen nicht. α -Pyrrolidincarbonsäure



ist ebenfalls süß. 1-Pyrrolidincarbonsäure wird im Tierkörper zerstört. In großen Dosen gegeben wird sie z. T. unverändert im Harn ausgeschieden³⁾. Anders verhalten sich die aromatischen Aminosäuren: Phenylaminoessigsäure C₆H₅ · CH(NH₂) · COOH und Tyrosin sind nahezu geschmacklos bzw. schmecken schwach fade (kreideartig), während Phenylalanin C₆H₅ · CH₂ · CH(NH₂) · COOH süß ist. *dl*-Tryptophan schmeckt süß, aktives ist fast geschmacklos, dasselbe gilt für Leucin. Methylcyclopropylaminoessigsäure (α -Cyclopropylalanin [CH₂]₂CH · C(CH₃) · (NH₂) · COOH schmeckt ziemlich süß, riecht deutlich nach Milch⁴⁾. Von den zweibasischen Aminosäuren schmeckt Glutaminsäure HOOC · CH₂ · CH₂ · CH · (NH₂) · COOH schwach sauer und hinterher fade, Asparaginsäure HOOC · CH₂ · CH · (NH₂) · COOH stark sauer, etwa wie Weinsäure.

α -Aminosäuren schmecken süß. Der Geschmack bleibt der gleiche, wenn die Amino- und Carboxylgruppe einem Ring angehören. Der Süßstoffcharakter ist sehr stark ausgeprägt, denn selbst aromatische Reste, auch wenn sie Halogene enthalten oder basischer Natur sind, vermögen ihn nicht zu verwischen. Eintretende Hydroxylgruppen sind ohne Einfluß auf die Geschmacksqualität, d. h. α -Aminooxysäuren schmecken gleichfalls süß.

Im Gegensatz zu den Aminosäuren schmecken Peptide nicht süß, sondern mehr oder weniger bitter.

Diketopiperazine, das sind ringförmig geschlossene α -Aminosäureanhydride, schmecken ausnahmslos bitter.

Bei den β -Aminosäuren ist der Süßgeschmack, wenn noch vorhanden, stark abgeschwächt, oder es hat einem indifferenten oder bitteren Platz gemacht.

¹⁾ Pearson, Leonore Kletz: Pharmaceut. Journ. [4] Bd. 49, S. 78. 1919.

²⁾ Fischer, E.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 35, S. 2660. 1902.

³⁾ Bethke, R. M. u. H. Steenbock: Journ. of biol. chem. Bd. 58, S. 105. 1923.

⁴⁾ Zelinsky, N. D. u. E. F. Dengin: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 55, S. 3354. 1922.

Diaminosäuren der Fettreihe schmecken nicht mehr süß, selbst wenn sie beide NH_2 -Gruppen in α -Stellung enthalten.

Die Alkylierung aliphatischer Aminosäuren führt nur ganz ausnahmsweise einen Umschlag von süß nach bitter herbei (α -Methylamino-n-capronsäure schmeckt bitter). In der Regel bleibt der Süßgeschmack unverändert, oder die Alkylierung erweckt sogar Süßgeschmack bei geschmacklosen Aminosäuren, z. B. γ -Aminobuttersäure ist nicht süß, γ -Methylaminobuttersäure süß.

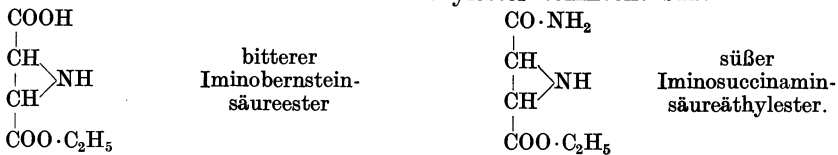
Beim Übergang von Aminosäuren in Guanidosäuren findet eine Abschwächung des Süßgeschmackes statt. Er erhält meist einen Beigeschmack von bitter oder erfährt einen Umschlag nach bitter.

γ -Amino- β -oxybuttersäure unterscheidet sich von der isomeren α -Amino- γ -oxybuttersäure durch das Fehlen des süßen Geschmackes¹⁾.

Analog den α -Aminosäuren (wegen der benachbarten Stellung), verhalten sich in der aromatischen Reihe die o-Verbindungen.

Die Dicarbonsäuren dieser Gruppen, z. B. Asparaginsäure schmecken nicht mehr süß, sondern sauer, ebenso wie bei der Umwandlung des Traubenzuckers in Glykuronsäure $\text{COOH} \cdot (\text{CH} \cdot \text{OH})_4 \cdot \text{CHO}$ der süße Geschmack in den sauren übergeht.

Stumpft man aber eine Carboxylgruppe der Asparaginsäure durch Überführung in Amid ab, so erhält man das süß schmeckende Asparagin. Diaminobernsteinsäure ist geschmacklos, auch wenn man beiden Carboxylen durch Amidierung oder Esterifizierung den sauren Charakter nimmt. Hingegen schmeckt Iminobernsteinsäureester bitter. Will man diesen bitteren Geschmack in einen süßen verwandeln, so braucht man nur die Carboxylgruppe in Amid überzuführen. Iminosuccinaaminsäureäthylester schmeckt süß.



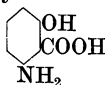
Die einmalige Methylierung ändert an dem süßen Geschmack dieser Gruppe nichts, hingegen die Dimethylierung und die Äthylierung, welche zur Geschmacklosigkeit führt. Sarkosin (ungiftig) $\text{CH}_2\text{—NH} \cdot \text{CH}_3$ ist daher süß. Durch Aus-

tritt von einem Molekül Wasser geht es aber in das bitter schmeckende Sarkosinanhydrid über. Auch die geschmacklose Trimethylaminobuttersäure wird auf diese Weise bitter.

Die Nähe des Carboxyls und der NH_2 -Gruppe ist nicht nur bei den aliphatischen, sondern auch bei den aromatischen Körpern zum Zustandekommen des süßen Geschmackes notwendig.

Daher ist Anthranilsäure $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$ süß, nach anderen geschmacklos, während p-Aminobenzoesäure $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$ geschmacklos ist. m-Aminobenzoesäure soll süß schmecken.

Deshalb schmeckt o-Aminosalicylsäure noch schwach süßlich,

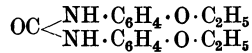


während p- und m-Aminosalicylsäure beide geschmacklos sind.

¹⁾ Tomita, M.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 134, S. 254. 1923.

o-Aminobenzoesäure verliert nach dem Ausgeführten durch Eintritt einer zweiten sauren Gruppe ihre Süßigkeit. Daher schmeckt o-Sulfamidbenzoesäure $\text{SO}_2 \cdot \text{NH}_2$ gar nicht und erst durch Anhydridbildung kommt jener intensiv süße Geschmack des Saccharins zustande.

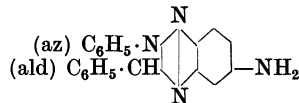
Süß schmeckt der unsymmetrische α - α' -Dimethylharnstoff $\text{OC} \begin{matrix} \text{N} \cdot (\text{CH}_3)_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$, während der symmetrische α - β -Dimethylharnstoff $\text{CO} \begin{matrix} \text{NH} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{NH} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$ geschmacklos ist. Phenylharnstoff ist bitter, p-Tolyharnstoff süß. Ebenso ist auch der symmetrische Di-p-phenetolharnstoff geschmacklos.



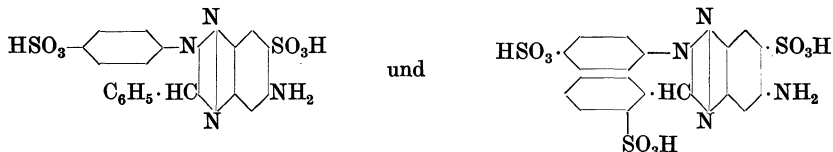
Bei den normalen Alkylimidäthern der Diglykolsäure nimmt mit steigendem C-Gehalt den süße Geschmack zu; der n-Propylimidäther ist als ausgesprochener Süßstoff anzusehen, praktisch jedoch wegen leichter Zersetzbarkeit mit Wasser nicht verwendbar. Die Isoverbindungen dagegen sind sehr bitter. Arylimidäther sind fast völlig geschmacklos. Während Saccharin bei Ersatz des Imidwasserstoffes seine Süßkraft verliert, erhält das an und für sich indifferent schmeckende Diglykolimid dieses erst durch Alkylierung¹⁾.

α -Anti-Anisaldoxim schmeckt süß. β -syn-Anisaldoxim ist geschmacklos. Der Farbstoff 1.2.3.4-Tetramethyl-5-chlor-indoleniniumjodid besitzt einen intensiv bitteren Geschmack²⁾.

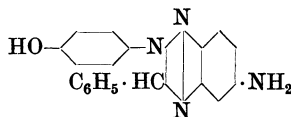
Die Sulfosäuren, die sich von az-Phenyl-ald-phenyl-dihydroaminophentriazin ableiten, sind als Natriumsalze unter dem Namen Glucin eine Zeitlang im Handel gewesen. Die Base selbst und ihr Chlorhydrat sind geschmacklos.



Die Aminogruppe des Süßstoffes kann ohne Schädigung des Geschmackes entfernt werden. Der süße Geschmack beruht nicht auf der Anwesenheit der Aminogruppen, ersetzt man diese durch Jod, so bleibt der Geschmack. Dagegen spielt die Stellung der Sulfogruppen eine wichtige Rolle. Unter den Monosulfosäuren sind nur diejenigen fähig, der Base Süßstoffcharakter zu verleihen, welche im ar-Phenyl haften, während ein Bitterstoff entsteht, wenn eine Sulfogruppe in die m-Stellung des ald-Phenyls getreten ist. Von Di- und Trisulfosäuren sind nur zwei, beide süß schmeckend, bekannt.



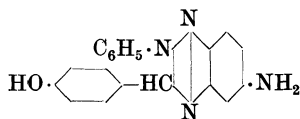
Führt man Hydroxylgruppen in das Phentriazin ein, so ist auch deren Stellung von Einfluß auf den Geschmack. Die Base



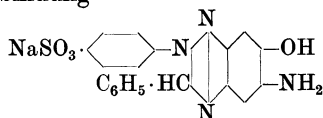
¹⁾ Sido, Max: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 31, S. 118. 1921.

²⁾ König, W.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 57, S. 685. 1924.

gibt bei der Sulfonierung keinen Süßstoff, wohl aber die isomere Base

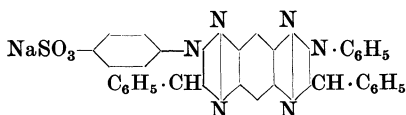


Es schmeckt süß die Verbindung



Chrysoidin, welches aus tetrazotiertem *m*-Phenylendiamin und 2 Mol. derselben Base entsteht, gibt mit Benzaldehyd ein Triazin, dessen Sulfosäure ein stark süß schmeckendes Natriumsalz liefert.

Durch Kondensation des Farbstoffes $\begin{matrix} \text{Sulfanilsäure-azo} \\ \text{Anilin-azo} \end{matrix} > m\text{-phenylendiamin}$ mit Benzaldehyd entsteht die süß schmeckende Verbindung.



Das Ammoniumsalz der Toluylendioxamsäure $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH} \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH} \end{matrix}$ schmeckt intensiv süß.

Glycyrrhizin ist das Ammoniumsalz einer Säure, schmeckt süß, während die freie Säure nicht süß schmeckt. Das Kaliumsalz schmeckt süß¹⁾.

Das tertiäre Isobutylglykol- β -hydroxylamin schmeckt süß, ebenso das tertiäre Isobutylglyceryl- β -hydroxylamin. Dioxyaceton schmeckt süß und sein Oxim süßlich.

p-Methylphenylguanidinnitrat schmeckt sehr bitter. Theobromin schmeckt bitter, ebenso seine Salze, ebenso Theophyllin und seine Verbindungen. Coffein ist nur schwach bitter. Die Salze aller Ammoniumbasen haben schon in kleinen Mengen einen außerordentlich bitteren Geschmack.

Piperazin schmeckt bitter, Hexamethylentetramin hat einen ausgesprochen süßen, nachher etwas bitteren Geschmack.

Glucosephenylhydrazon schmeckt bitter, sehr bitter schmeckt Anhydroglykoso-*o*-diaminobenzol, ebenso Glykoso-*m*- und Glykoso-*p*-diaminotoluol und Biglykoso-*o*-diaminobenzol und Glykosidoguaicol. Glykosotoluid schmeckt bitter.

Hydrobenzamid schmeckt schwach süß, das isomere Amarin sehr bitter, Trinitroamarin ist stark bitter. Chinolingelb schmeckt süß. Äthylphosphin schmeckt sehr bitter, Tetraäthylphosphoniumhydroxyd schmeckt bitter, Tetramethylstiboniumjodid schmeckt ebenfalls bitter. Japancampher hat einen brennend bitteren Geschmack. Aminocampher²⁾ hat süßen Geschmack. Von einem *o*-Aminocampher berichtet P. Caze neuve³⁾, der sehr leicht bitter schmeckt.

Dihydrobenzaldoxim schmeckt unangenehm süß. Hydrastinin schmeckt sehr bitter.

¹⁾ Sternberg, Wilhelm: Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiologische Abteilung. 1905, S. 201.

²⁾ Tiemann, F. u. Schmidt: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 29, S. 903. 1896.

³⁾ Bull. de la soc. chim. de Paris, T. II (3), S. 715. 1889.

Die Amine sind vorherrschend bittere Substanzen, insbesondere die Alkaloide, während die Säuren nur in wenigen Fällen bitter schmecken, wie Cetrarsäure, Colombosäure, Lupulinsäure, Gymnemasäure und Chrysophansäure.

Zum Unterschiede von den niederen Fettsäuren schmecken die Oxyfettsäuren angenehm sauer.

Betain schmeckt süßlich. Kreatin schmeckt bitter. Taurin ist geschmacklos. Glykocholsäure schmeckt bittersüß, Hyoglykocholsäure schmeckt bitter.

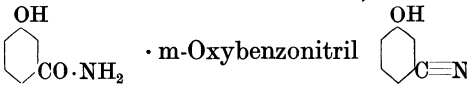
Methylaminopropionsäure und Methylaminobuttersäure schmecken süß. Trimethylaminobuttersäure ist geschmacklos, ihr Anhydrid schmeckt bitter. Aminooxybuttersäure schmeckt süß¹⁾. Hingegen hat Aminooxyisobuttersäure keinen süßen Geschmack. Die isovaleriansauren Verbindungen haben einen süßen Beigeschmack.

Die Derivate des Piperidins sind alle sehr bitter. β -Oxy- α -piperidon schmeckt süßlich.

Aminotridekanäthylester schmeckt intensiv bitter. Oxalsäureäthylester schmeckt bitter.

l-Glucosaminsäure schmeckt süß. Sulfosalicylsäure schmeckt süßlich. Die drei isomeren Sulfaminobenzoesäuren schmecken sauer, das Anhydrid der o-Säure ist das Saccharin. Benzbetain schmeckt bitter, Äthyl-m-aminobenzoesäure ist fast geschmacklos. m-Oxybenzoesäureamid schmeckt bitter, o-Oxybenzoesäureamid ist geschmacklos.

Stumpft man aber die saure Gruppe durch Amidbildung ab, so geht der süße Geschmack in den bitteren über, wie bei m-Oxybenzoesäure-amid


 \cdot m-Oxybenzonitril schmeckt wieder intensiv süß und zugleich beißend.

m-Oxybenzoesäure schmeckt süß, ebenso m-Aminobenzonitril, welches ein süß schmeckender Farbstoff ist.

p-Aminophenylalanin schmeckt süß. Die Salze der Toluylendiaminoxamsäure sind sehr süß. Formamid schmeckt bitter, Chloroform schmeckt süß, Chloralhydrat schmeckt bitter. Chloralformamid schmeckt bitter, Acetamid sehr bitter, ebenso Diacetamid und Propionamid, während Butyramid von süßem, hinterher bitterem Geschmack sein soll.

Antifebrin in alkoholischer Lösung schmeckt bitter, ebenso Phenacetin. Methacetin schmeckt salzig bitter, Acet-p-anisidin ist schwach bitter. Lactophenin scharf bitter, Phenosal sauer und bitter. Harnstoff bitter.

Die Nitroparaffine sind nicht süß, hingegen die Nitroverbindungen der aromatischen Kohlenwasserstoffe.

Die Halogenderivate der Paraffine schmecken süß, während die cyclischen Derivate nicht schmecken. Dinitroäther soll aber süßen Geschmack haben. 2-Nitroäthanol hat einen stechenden Geschmack, 3-Jodpropanol hat einen scharfen Geschmack, 3-Nitropropanol einen schwach stechenden Geschmack. Bromnitropropanol hat einen scharfen Geschmack. Tertiäres Nitrobutan hat einen scharf ätzenden Geschmack. 2-Nitropentanol ist bitter, ebenso Nitroisopentanol und Nitroform. Die Ester der Salpetersäure schmecken süß, haben aber einen bitteren Nachgeschmack.

Die NO_2 -Gruppe findet sich in süßen und bitteren Verbindungen.

Äthylnitrit und Nitroglycerin schmecken schwach süß. Glycerinmononitrat schmeckt scharf aromatisch.

Nitrolsäuren haben süßen Geschmack. Äthylnitrolsäure schmeckt intensiv süß, während die Propylnitrolsäure süß, aber beißend schmeckt. Nitrobenzol

¹⁾ Melikoff, P.: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 234, S. 208. 1886.

schmeckt süß, hingegen nicht Chlorbenzol. o-Nitrophenol schmeckt süß, Dinitrobenzol bitter, ebenso Trinitrobenzol, Pikrinsäure (Trinitrophenol) sehr bitter.

o-Nitrobenzoesäure schmeckt intensiv süß, Dinitrobenzoesäure und Trinitrobenzoesäure sehr bitter, m-Nitrobenzoylaminsäure stark bitter, 2-Nitro-m-oxybenzoesäure intensiv süß, alle anderen Nitro-m-oxybenzoesäuren schmecken süß, während die Trinitro-m-oxybenzoesäure intensiv bitter schmeckt.

Monochlordinitrophenole schmecken sehr bitter, während Dichlornitrophenole nicht mehr schmecken.

6-Chlor-2.4-dinitrophenol schmeckt sehr bitter, 4-Chlor-2.6-dinitrophenol bitter.

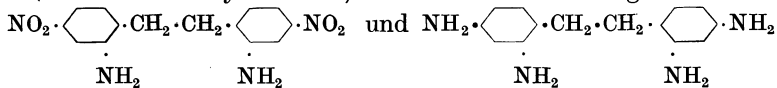
p-Nitrophenyl- α -aminopropionsäure schmeckt bittersüß, während die entsprechende Aminoverbindung süß schmeckt. 4-Nitro-2-sulfamidbenzoesäure ist geschmacklos, während das Anhydrid, p-Nitrobenzoesulfinid, sehr bitter schmeckt.

m-Nitroanilin schmeckt intensiv süß, o-Nitroanilin schmeckt nicht süß und p-Nitroanilin ist fast geschmacklos.

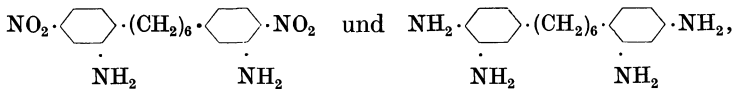
Alle Derivate des m-Nitranilins schmecken süß, z. B. 4-Nitro-2-toluidin, 4-Nitro-2-aminophenol, 5-Nitro-2-chloranilin, 5-Nitro-2-bromanilin, 6-Nitro-2-aminobenzoessäure, 4-Nitro-2-aminobenzoessäure, 6-Chlor-4-nitro-2-aminophenol. Letztere Verbindung hat daneben einen bitteren Geschmack.

Die Derivate des süßschmeckenden o-Nitrophenols wie 3-Nitro-4-kresol, 2-Nitroresorcin, Nitrohydrochinon, 4.6-Dibrom-2-nitrophenol, 2-Nitro-3-oxybenzoesäure, 2-Nitro-3-cumarsäure, Nitro-m-oxybenzonnitril sind sehr verschieden in der Intensität des Geschmackes, qualitativ aber alle süß.

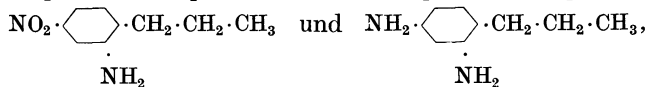
4.4'-Dinitro-2.2'-diaminodiphenylhexan und 4.4'-2.2'-Tetraaminodiphenylhexan, welche als Derivate von Nitrom-toluidin bzw. Toluyldiamin aufgefaßt werden können, schmecken nicht süß. Die Verdoppelung des substituierten Benzolkernes im Molekül hemmt die Entfaltung der physiologischen Eigenschaften (auch der hämolysierenden). Denn die Verbindungen



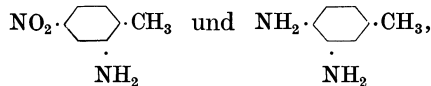
sind so indifferent wie



während

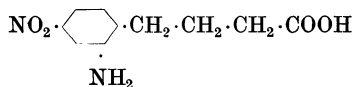


sowie Nitro-m-toluidin

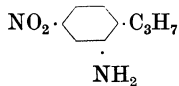


wenn auch schwächer wirken.

Die Verbindung



ist gänzlich geschmacklos, was sehr bemerkenswert, wenn man sich den süßen Geschmack von



auf der einen und von $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH}$
 NH_2

auf der anderen Seite vergegenwärtigt.

Die Verbindung $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$
 NH_2

ist sehr bitter, was bemerkenswert, da

$\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{C}_3\text{H}_7$ süß und $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$
 NH_2 NH_2

völlig geschmacklos ist.

$\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{Cl}$ zeigt süßen Geschmack wie $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$.
 NH_2 NH_2

$\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHCl} \cdot \text{CH}_3$ ist sehr süß¹⁾.
 NH_2

Phthalimid hat keinen süßen Geschmack.

Die drei isomeren Sulfaminbenzoesäuren schmecken schwach säuerlich, und zwar je nach ihrer Wasserlöslichkeit mehr oder minder sauer. Das Ammoniumsalz der o-Säure ist geschmacklos. Nur die o-Verbindung kann ein Anhydrid geben.

Unsymmetrisches o-Sulfobenzimid schmeckt nicht süß. Urethan schmeckt sehr bitter. Phenylurethan bitter. Oxyphenylacetylurethan bitter, ebenso Thermodin und Hedonal. Maretin ist geschmacklos.

Veronal schmeckt bitter. Nitropyruvureid schmeckt süß.

Ditolylsulfoharnstoff schmeckt auffallend bitter. Thiosinamin bitter. Thiobiuret sehr bitter.

Die Safranine schmecken wie die übrigen Ammoniumbasen bitter.

Diphensäure und ihre Derivate schmecken bitter.

Häufig sind die Halogene die Ursache des süßen Geschmackes.

Monochlormalonamid und Methylchlormalonamid sind dreimal so süß wie eine 6 proz. Rohrzuckerlösung; Dichlor-, Äthyl-, n-Propyl, i-Propyl- und n-Butylchlormalonamid sind fast neunmal, die n-Hexylchlorverbindung fast hundertmal so süß. Sie ist süßer als Dulcin. Die Isobutyl-, Isoamyl- und Benzylverbindungen schmecken stark bitter; die n-Butylverbindung ist süß und bitter zugleich. Dibrommalonamid schmeckt anfangs süß, bald darauf erinnert der Geschmack aber stark an den von Wasserstoffsperoxyd²⁾.

Systematische Untersuchungen über Geschmack. in verschiedenen chemischen Gruppen verdanken wir G. Cohn³⁾, der eine Reihe von Regeln abzuleiten versuchte.

Homologe Verbindungen haben häufig ähnlichen Geschmack. Die Isomerie beeinflusst auch den Geschmack, aber der Einfluß ist regellos. Alkylierung einer Aminogruppe erzeugt häufig Süßgeschmack. Alkylierung einer sauren

¹⁾ Braun, J. v. u. Margarete Rawicz: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 49, S. 799. 1916.

²⁾ Dox, A. W. u. B. Houston: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 46, S. 1278. 1924.

³⁾ Cohn, G.: Die organischen Geschmacksstoffe. Berlin: Franz Siemenroth. 1914. — Derselbe: Geschmack und Konstitution bei organischen Verbindungen. Stuttgart: F. Enke 1915.

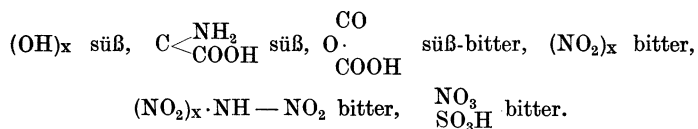
Imidgruppe vernichtet den Süßgeschmack, ebenso Alkylierung einer Hydroxylgruppe. Der Eintritt einer Phenylgruppe in das Molekül eines Süßstoffes oder der Ersatz eines Alkyls durch Phenyl schädigt den Geschmack. Es tritt Umschlag nach bitter oder Geschmacklosigkeit ein. Die Nitrogruppe schädigt den Süßgeschmack. Sie schwächt ihn ab, vernichtet ihn, gibt ihm einen bitteren Beigeschmack oder ersetzt ihn vollständig durch bitteren Geschmack. Bei Eintritt einer Aminogruppe in das Molekül eines Süßstoffs bleibt der Geschmack erhalten. Öfters verleiht die Aminogruppe einem geschmacklosen oder bitteren Körper süßen Beigeschmack. Ein Süßstoff wird durch Sulfurierung geschädigt. Es tritt Vernichtung des Geschmackes oder Umschlag nach bitter ein. In den einfach zusammengesetzten aliphatischen Halogenkohlenwasserstoffen ist das Halogen die Ursache des Geschmackes, und zwar des Süßgeschmackes. Die Art des Halogens ist von untergeordneter Bedeutung. Daher findet man in der Fettreihe so viele Süßstoffe mit hohem Chlorgehalt. Chloralverbindungen schmecken, wenn überhaupt, meist bitter. In aromatischen Verbindungen ist das Halogen keine Wesensgrundlage des Geschmackes. Der Süßgeschmack aromatischer Verbindungen wird vielleicht durch Halogene im allgemeinen beeinträchtigt, geschwächt oder vernichtet, ganz oder teilweise in bitter umgewandelt. Die Methoxylgruppe beeinträchtigt den süßen Geschmack aromatischer Verbindungen nicht, sondern hat im Gegenteil die Tendenz, geschmacklose Substanzen in süße zu verwandeln und eine bittere Geschmackskomponente durch eine süße zu ersetzen.

Wenn Schwefel in mercaptanartiger oder sulfidischer Form vorliegt, entstehen Bitterstoffe: Mercaptane, Thiophenole, Mercaptale, Sulfide, Disulfide. Wenn Schwefel in Thiocarbonylform $-\text{CS}-$ vorliegt, so entstehen bitter schmeckende Substanzen: Thioamide, Thioharnstoffe, Thiobiurete und Dithiobiurete. Durch Süßgeschmack zeichnen sich Xanthogensäureester aus. Sulfinsäureester wie Sulfonal usf. sind ausnahmslos bitter. Sulfamide sind bitter, Sulfimide schmecken süß. In Süßstoffen, welche Hydroxyle oder saure Imidstoffe enthalten, wird durch Alkylierung der Geschmack geschwächt, vernichtet oder noch häufiger in bitter umgewandelt. Sowohl die Äther- als auch die Ester- und Amidbildung hat den Verlust des süßen Geschmackes zur Folge. Die Angehörigen einer Reihe ändern mit steigendem Molekulargewicht ihren Geschmack von süß nach bitter hin.

Die Cohnsche Regel, daß mit steigenden Molekulargewicht chemisch einer Klasse angehörende Verbindungen ihren Geschmack von süß nach bitter oder geschmacklos ändern, trifft beim Beispiel Glykokoll und Alanin zu, da Alanin weniger süß ist als Glykokoll und bei den höheren Gliedern, da Leucin nur noch schwach süß schmeckt. Die Einführung einer Methylgruppe in die Aminogruppe des Glykokolls bewirkt keine Veränderung des süßen Geschmackes. Beispiel: Sarkosin, welches so süß ist wie Glykokoll. d-Alanin ist viel süßer als dl-Alanin¹⁾.

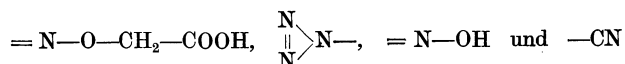
Polyhydroxylverbindungen schmecken süß, d-Aminosäuren süß, o-Benzoylbenzoesäuren süß-bitter, hochnitrierte Körper, nitrierte Nitramine, Nitrobenzol-(naphthalin)sulfosäuren bitter.

G. Cohn hält den Geschmack durch folgende Gruppenbündel im Molekül bedingt:



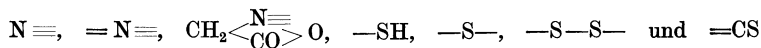
¹⁾ Heiduschka, A. u. E. Komm: Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. 38, S. 291. 1925.

Ferner schmecken viele Repräsentanten der Oximacetsäure, Azimido-verbindungen, Oxime und Nitrile süß. Ihr Geschmack ist von den Gruppen:



abhängig. Tertiäre Amine, Ammoniumbasen und Betaine, Sulphhydrate, Sulfide, Disulfide, Thioamide und Thioharnstoffe schmecken bitter.

G. Cohn führt ihren Geschmack auf die Atome, bzw. Atomkomplexe:



zurück.

Die einzelnen Gruppen NO_2- oder OH sind nicht die Träger eines bestimmten Geschmackes, sondern überhaupt nur geschmackverleihend (sapphor). Erst durch ihre Vereinigung mit anderen gleich- oder ungleichartigen Gruppen sind sie befähigt, einen spezifischen Geschmack hervorzurufen. Dagegen ist die Gruppe $\text{C} < \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \text{COOH} \end{array} >$ stets der Träger süßen Geschmackes (dulcigen). Die Gruppen bzw. Atome $-\text{SH}$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$ haben stets Bitterkeit im Gefolge (amarogen), die Gruppen $-\text{COOH}$ und $-\text{SO}_3\text{H}$ erzeugen stets sauren Geschmack (acidogen).

Vielfach können Halogene einander vertreten, ohne eine Geschmacksänderung hervorzubringen. Bei den niederen Halogenverbindungen herrscht der süße Geschmack fast ausnahmslos vor. Kohlenwasserstoffe, welche mehrere verschiedenartige Halogenatome enthalten, schmecken ausnahmslos süß. Halogenisierte Ester der Salpetersäure schmecken, wie Salpetersäureester allgemein, fast ausnahmslos süß.

Aromatische Verbindungen, welche drei oder mehr Nitrogruppen enthalten, schmecken bitter. Auch bei Anwesenheit von zwei NO_2 -Gruppen entstehen weit überwiegend Bitterstoffe.

Gesättigte Mono- und Dinitrokohlenwasserstoffe der Fettreihe schmecken süß, während nitrierte Alkohole und Äther bitter schmecken. Nitrolsäuren schmecken süß.

Bei aromatischen o-Nitroverbindungen beobachtet man auffallend oft süßen Geschmack. Mono-Nitrokohlenwasserstoffe schmecken süß. Von Nitroaminoverbindungen können nur Abkömmlinge des m-Nitranilins süß schmecken. Nitrochinoline schmecken wie Chinolinderivate überhaupt bitter. Nitrophenoläther schmecken süß. Derivate der m-Nitrobenzoesäure und alle Nitronaphthalincarbonsäuren schmecken bitter. Nitrosulfonsäuren schmecken ausnahmslos bitter. Dinitroverbindungen schmecken bitter.

Bei aromatischen Oximen ist Süßgeschmack durchaus vorherrschend. Der Einfluß der Isomerie ist beträchtlich: o- und p-Nitrobenzaldoxime schmecken süß, die m-Verbindung nicht; o-Anisaldoxim: nicht süß, p-Anisaldoxim: süß. Sehr wesentliche Bedeutung hat die stereochemische Anordnung der Atomgruppen. Im Gegensatz zu den süß schmeckenden Antiverbindungen scheinen die Synverbindungen geschmacklos zu sein.

Die Carbonsäuren schmecken sauer, um so saurer, je kleiner ihr Molekül.

Die Anhydridbildung ist von einschneidender Bedeutung für den Geschmack. Viele haben einen intensiv süßen Geschmack. Polyoxycarbonsäuren schmecken süß, ebenso Oximacetsäuren und α -Aminosäuren, aromatische o-Oxycarbonsäuren schmecken häufig süß, Derivate der m-Nitrobenzoesäure schmecken bitter, ebenso Nitronaphthalincarbonsäuren, aromatische o-Ketocarbonsäuren zeigen alle Nuancen von bitter zu süß und umgekehrt, meist beide Geschmacksqualitäten gleichzeitig.

Die Oxacetsäuren schmecken salzig-bitter. Oximacetsäuren schmecken in Form ihrer Natriumsalze intensiv süß.

Alle o-Benzoylbenzoesäuren sind Geschmacksstoffe. Aber nur die wenigsten schmecken rein süß oder rein bitter, die meisten zeigen, und das ist für die ganze Gruppe charakteristisch, beide Geschmacksqualitäten, und zwar in allen Schattierungen, gleichzeitig oder hintereinander, erst bitter, dann süß oder auch umgekehrt.

Oxysäuren sind ausgesprochene Geschmacksstoffe. o-Oxysäuren neigen zu süßem Geschmack. Polyhydroxylierte Estersäuren pflegen adstringierend zu schmecken.

Freie Phenol-(Naphthol-)sulfosäuren schmecken meist herb, adstringierend, ihre Salze bitter, manchmal mit süßem Beigeschmack, alle Nitrosulfosäuren sowie Sulfosäuren von Azo- und Azimidverbindungen schmecken bitter.

Die Ätherbildung beeinträchtigt im allgemeinen den Süßgeschmack, weil sie seine Träger, die Hydroxylgruppen, beseitigt. Manche Äther schmecken süß, wie Diäthyldioxyaceton, Hexindioxyd, Dibenzylmethyl. Wenn der Süßgeschmack nicht auf die Anwesenheit von Hydroxylgruppen, sondern von anderen Komplexen, wie $-\text{NO}_2$ oder $=\text{N}-\text{OH}$ beruht, so wird er durch die Ätherifizierung nicht beeinflusst.

Halogenierte Äther und Oxyde der Fettreihe schmecken süß.

Die Verbindungen der mehrwertigen Alkohole (Zuckerarten) mit Aceton und Chloral schmecken ausnahmslos bitter.

Ausschlaggebend für den Geschmack eines Esters ist im allgemeinen die Säure. Ester haben die Tendenz bitteren Geschmack anzunehmen. Es sind nur drei rein süß schmeckende Ester bekannt, die aus bitter schmeckenden Alkoholen entstehen: Bromäthylacetat, Pyrogallolcarbonat und Populin. Der Süßgeschmack des ersteren ist durch Halogen bedingt.

Ester der Salpetersäure schmecken süß. Sulfinsäureester schmecken ausnahmslos bitter. Die sauren Ester der Schwefelsäure neigen zu bitterem Geschmack.

Ester aliphatischer Fettsäuren verhalten sich sehr verschieden, doch herrscht Bitterkeit vor. Die Ester des Resorcins und Orcins sind süß, während die süßesten Zuckerarten durch Einführung mehrerer Säureradikale bitteren Geschmack erhalten. Eine Reihe von Estern aliphatischer Säuren verdankt Halogenen ihren Süßgeschmack. Cyclische Ketocarbonsäureester schmecken ausnahmslos bitter.

Kohlensäureester von Phenolderivaten sind (mit Ausnahme von Pyrogallolcarbonat) geschmacklos. Dagegen zeichnen sich die Ester der Xanthogensäure durch starken Süßgeschmack aus. Die sonstigen Ester zwei- und mehrbasischer Säuren, insbesondere die Derivate des Malonesters schmecken intensiv bitter. Ester aromatischer Säuren sind zum großen Teil, weil unlöslich, geschmacklos, sonst bitter. Alkaminester, wie Stovain, Alypin, Cocain sind bitter. Durch Süßgeschmack ist die Thiazolgruppe charakterisiert: 4-Methylthiazol-5-carbonsäureäthylester und 2-Chlor-4-methylthiazol-5-carbonsäureäthylester.

Lactone von Polyoxycarbonsäuren schmecken süß, die übrigen Lactone mit Ausnahme von α -Oxy-n-buttersäureanhydrid und Chinid bitter, z. B. α - und β -Angelikalacton, Cumarin, Brenzcatechinacetsäurelacton¹⁾.

Soweit esterifizierte Oxysäuren einen Eigengeschmack haben, ist er bitter, z. B. Milchsäureanhydrid, Salicylosalicylsäure. Eine Ausnahme ist Weinsäuremonoäthylester, welcher süß schmeckt.

¹⁾ Ott, E. u. F. Eichler: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 55, S. 2653. 1922.

Basen schmecken gewöhnlich bitter. Insbesondere zeichnen sich Schiffsche Basen durch intensiven Bittergeschmack aus.

Süßgeschmack findet sich nur, wenn bestimmte Atomkomplexe im Molekül enthalten sind, die für ihren Träger diesen Geschmack verleihen oder die mit einer anderen Aminogruppe zusammen Süßgeschmacksträger sind.

Ammoniumbasen sind durch bitteren, sehr intensiven Geschmack ausgezeichnet. Nur bei wenigen, Atropinmethylbromid und den Salzen des Äthoxylstrychnins ist der bittere Geschmack von süßem begleitet.

Phosphoniumbasen und ihre Salze schmecken ausnahmslos bitter. Dasselbe gilt von Arsonium- und Stiboniumbasen. Oxoniumverbindungen schmecken bitter. Substanzen mit vierwertig gebundenem Schwefel (Sulfiniumbasen, Thioniumchinone, Thetine) schmecken bitter oder auch salzig.

Betaine schmecken bitter, doch sind auch viele süße bekannt, z. B. Betain, α -Homobetain, Stachhydrin, Turizin und Betonizin, Nipicotinsäuredimethylbetain, Picolinsäureäthylbetain und Taurobetain. Salzig schmeckt Trigonellin.

Süßstoffe sind: naphthionsaures Natrium, p-äthoxyphenylaminsulfosaures Natrium, Benzidinsulfonsulfosäure (anfangs bitter) und 4-Aminoazobenzol-4'-sulfosäure (erst geschmacklos, dann schwach bitter). p-Aminoazobenzol-sulfosäure bitter und gleichzeitig süß. Tyrosinsulfosaures Barium schmeckt süß.

$\Delta\alpha\beta$ -Nonylensäure-4-oxy-1-benzylamid schmeckt sehr scharf¹⁾.

Allophansäureäther sind geschmacklos.

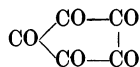
Sulfamide schmecken mit Ausnahme des s-Dimethylsulfamids $\text{CH}_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$, das süß ist, bitter.

Unter den aliphatischen Nitrilen überwiegt der bittere Geschmack. Unter den aromatischen Nitrilen überwiegt durchaus der Süßgeschmack.

Aromatische Azoverbindungen schmecken bitter, 4-Nitro-2-diazophenol ist gleichzeitig süß. Rein süß schmeckt das Kaliumsalz der Benzenyldioxytetrazot-säure, ferner Diazoaminomethan $\text{CH}_3 \cdot \text{N} = \text{N} - \text{NH} \cdot \text{CH}_3$.

Oxy- und Aminoazimidoverbindungen schmecken süß. Carbon- und Sulfosäuren von Azimiden sind bitter.

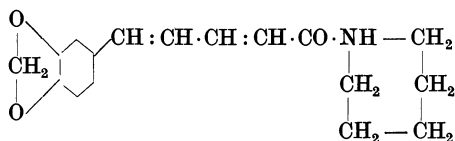
Von den Kohlenwasserstoffen schmecken Propylen, Isoamylen, n-Octylbenzol und Di-2-p-tolylbuten süßlich. Unter den Aldehyden zeichnen sich Önanthol, Isobutyrylformaldehyd $\text{CH}_3 \text{>CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CHO}$ und Zimtaldehyd durch Süßgeschmack aus. Unter Ketonen mit offener Kette findet sich nur Hexachloraceton $\text{CCl}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CCl}_3$ als Süßstoff, während alle anderen bitter schmecken oder nur brennen. Von Ketonen, deren Carbonylgruppe in einem Ring enthalten ist, schmecken zwei süß: Isochinontetrahydrür und Leukonsäure



Hydroaromatische Ketone rufen oft eine kühlende Empfindung hervor. Carbylamine schmecken unerträglich bitter.

Bei den Cisverbindungen ist eine größere physiologische Wirkung zu beobachten. So Maleinsäure gegenüber Fumarsäure.

Piperin



schmeckt nur ziemlich schwach pfefferig.

¹⁾ Ott, Erwin u. Kurt Zimmermann: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 425, S.314. 1922.

Die Schärfe der Acylbenzylamide hängt ab vom ungesättigten Charakter der Acylgruppen. Ein phenolisches Hydroxyl steigert die Schärfe, ein zweites steigert sie noch mehr¹⁾.

Benzyl- β -aminocrotonsäureester (F. 79—80°) ist vollkommen geschmacklos, die Modifikation (F. 210°) hat einen intensiv-süßen, gleichzeitig pfefferartigen Geschmack.

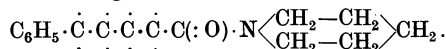
Im allgemeinen schmecken Amide, zumal die der aromatischen Reihe, bitter.

as- β -Benzylamino-crotonsäureäthylester ist intensiv süß und zugleich pfefferartig schmeckend. Die trans. Form (höher schmelzend) ist vollkommen geschmacklos.

Piperin und Chavicin sind höchstwahrscheinlich zwei entgegengesetzt geometrisch isomere Äthylenverbindungen. Piperin schmeckt noch ziemlich scharf, Chavicin viel intensiver scharf.

H. Röhmer fand Fural-phenylelessigsäurepiperidid pfefferartig schmeckend.

Das Molekül des Piperins kann ziemlich weit verändert werden, ohne daß der Pfeffergeschmack verloren geht. Wesentlich für den Pfeffergeschmack ist die säureamidartige Bindung des Piperidins mit einer aliphatisch-aromatischen Säure; und zwar tritt der Geschmack bei Derivaten der δ -Phenyl-n-valeriansäure am schärfsten hervor, so daß man folgende Gruppierung als wichtig für das Auftreten von Pfeffergeschmack bezeichnen kann.



Die säureamidartige Bindung mit dem Piperidin macht den Geschmack, da das Piperidinsalz der Piperidinsäure nicht scharf schmeckt.

Die Dioxymethylengruppe des Piperins ist zur Hervorbringung von Pfeffergeschmack nicht notwendig, da das Piperidid der β -Cinnamenyl-acrylsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}:\text{CH} \cdot \text{CH}:\text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{N}(\text{CH}_2)_5$ dieselben physiologischen Eigenschaften in verstärktem Maße hat wie Piperin. Das stereoisomere β -Cinnamenylacrylsäurepiperidid schmeckt ebenso scharf.

Die Doppelbindungen sind für die Hervorbringung des Pfeffergeschmackes fast bedeutungslos, denn alle drei Dihydro- $[\beta$ -Cinnamenyl-acrylsäure]-piperidide haben ausgesprochenen Pfeffergeschmack. Auch das Tetrahydropiperin hat Pfeffergeschmack²⁾.

Unbedingt notwendig für das Zustandekommen eines ausgesprochenen Pfeffergeschmackes sind sowohl die Phenylgruppe, wie die vier Kohlenstoffatome in der Seitenkette. Das Piperidid der Sorbinsäure besitzt keinen Pfeffergeschmack mehr, sondern schmeckt unangenehm brennend, wie viele Piperidide rein aliphatischer Säuren. Dagegen ist Palmitinsäure-piperidid fast geschmacklos; auffallenderweise schmeckt Malon-methylestersäurepiperidid wieder etwas scharf mit unangenehmem Beigeschmack³⁾.

Zwischen der Größe des Alkylradikals bei den verschiedenen synthetischen Vanillylacylamiden und ihrem scharfen Geschmack besteht ein Zusammenhang⁴⁾. Wenn der gleiche Geschmack von Capsaicin als 100 angenommen wird so ist:

Vanillyl-n-hexoyl-amid	5
„ n-heptoyl-amid	25
„ n-octoyl-amid	75
„ n-nonoyl-amid	100

¹⁾ Ott u. Zimmermann: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 425, S. 314. 1922. — Jones, E. C. S. u. F. L. Pyman: Proc. of chem. soc. (London) Bd. 127, S. 2588. 1925.

²⁾ Staudinger, H. u. H. Schneider: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 56, S. 699. 1923.

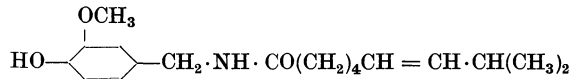
³⁾ Nelson: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 41, S. 1115, 2121. 1919.

⁴⁾ Nelson, E. K.: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 41, S. 2129. 1919.

Vanillyl-n-decoyl-amid	50
„ undecoyl-amid	25
„ n-dodekoyl-amid	25
„ n-undecenoyl-amid	25

Daß auch die aliphatische Seitenkette des Piperins für den Pfeffergeschmack von Bedeutung ist, zeigt die Untersuchung rein aromatischer Säuren wie der Benzoesäure und der Naphthoesäuren. Benzoesäurepiperidid schmeckt sehr unangenehm, die Derivate der Naphthoesäuren sind fast geschmacklos, ähnlich wie Toluol-p-sulfonsäurepiperidid. Auch Substitution im aromatischen Kern bringt keinen ausgeprägten Pfeffergeschmack hervor, wie die Untersuchung des p-Methoxybenzoesäure-piperidids und des Methylen-protocatechusäure-piperidids zeigt. Letzteres schmeckt etwas weniger unangenehm. Die Methylen-dioxygruppe ist für das Hervorbringen des Pfeffergeschmackes sicher nicht wichtig. Ein Vergleich der Derivate der Zimtsäure, p-Methoxyzimtsäure und Methylenkaffeesäure beweist dies. Die drei Produkte schmecken ungefähr gleich.

Capsaicin, der Pfeffergeschmacksträger ist das Vanillylamid der Δ^6 , 8-Methylnonensäure



das Dihydrocapsaicin (8-Methylnonylvanillylamid), das gesättigte Produkt hat denselben Pfeffergeschmack wie Capsaicin¹).

Der Pfeffergeschmack des Capsaicins verschwindet bei der Methylierung der freien Phenolgruppe. Das Säureamid des Vanillylamins mit der Undecylensäure besitzt ausgeprägten Pfeffergeschmack. Die bisher bekannten Träger des scharfen Pfeffergeschmackes sind Säureamide aus ungesättigten Säuren mit Oxybenzylaminen. Mit der Reduktion der Doppelbindung des Ölsäurevanillylamids oder der Beseitigung der völligen Substitution der freien Phenolgruppe verschwindet der scharfe Geschmack oder geht stark zurück. Die Hydroxylgruppe in p-Stellung zur $\text{CH}_2 \cdot \text{NH}$ -Gruppe bedingt viel schärferen Geschmack als in o-Stellung; die Lage der Doppelbindung in der Fettsäurekette ist weniger ausschlaggebend. Nur die Derivate aliphatischer bzw. fettaromatischer Amine, nicht aber die aromatischen Basen zeigen scharfen Pfeffergeschmack. Einen erheblich verstärkenden und zugleich angenehm aromatisierenden Einfluß übt die Methoxygruppe des Vanillylamins aus. Von den Olefin-Carbonsäuren liefern die mit mittleren C-Zahlen (9–11) die schärfsten und aromatischsten Pfefferstoffe.

Vanillylamid schmeckt sehr scharf pfefferig, riecht aprikosenähnlich. 4-Oxy-1-benzylamid schmeckt ziemlich scharf. Salicylamid schmeckt weniger scharf. 4-Methoxy-1-benzylamid (Anisylamid) ist geschmacklos. Benzylamid ist ohne Geschmack, riecht nach Aprikosen. p-Oxyanilid ist geschmacklos. Sorbinsäurepiperidid schmeckt bitter, aber nicht pfefferig. Vanillylamid mit Crotonsäure schmeckt ziemlich scharf. Vanillylamid mit Hexylensäure schmeckt ziemlich scharf; mit $\Delta\alpha\beta$ -Nonylsäure schmeckt es sehr scharf pfefferig; mit Ölsäure schmeckt es sehr scharf, aber nicht aromatisch. Mit Zimtsäure schmeckt es nicht sehr stark, aber angenehm aromatisch pfefferig. Mit Palmitinsäure schmeckt es ziemlich scharf, wahrscheinlich nur infolge eines Gehaltes an Ölsäurevanillylamid. Mit Stearinsäure ist es geschmacklos.

¹) Nelson, E. K. u. L. E. Dawson: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 45, S. 2179. 1923.

Gelagerter Pfeffer schmeckt, da in ihm Piperin krystallisiert vorhanden ist, viel weniger scharf als frischer Pfeffer, bei dem das Piperin noch in dem Pfefferöl gelöst oder emulgiert ist. Krystallisiertes Piperin schmeckt wenig scharf. Alkoholische Lösungen schmecken selbst in hoher Verdünnung brennend scharf¹⁾. Eine Reihe von Homologe des Piperins, ferner das Methylenkaffeesäurepiperidid zeigen ebenfalls Pfeffergeschmack, so daß Veränderungen im sauren Bestandteil des Piperins vorgenommen werden können, ohne daß die physiologischen Eigenschaften verloren gehen²⁾.

Durch Kondensation von Vanillin mit Methylketonen in Gegenwart von Natronlauge und Reduktion mittels Na-Amalgam wurden die Homologen des Zingerons aufgebaut, welche beißenden Geschmack wie Zingeron haben ([β -(4-Oxy-3-methoxyphenyl)äthyl]methylketon. Die CO-Gruppe in der Seitenkette des Zingerons hat eine gewisse Wirkung aber keine wesentliche für den beißenden Geschmack. Die OCH₃-Gruppe in p-Stellung zur Seitenkette erhöht den beißenden Geschmack, denn m-Oxyphenyläthylmethylketon zeigt ihn weniger als i-Zingeron, das seinerseits ebenso beißend ist wie Zingeron³⁾.

¹⁾ Staudinger, H. u. H. Schneider: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 56, S. 699. 1923.

²⁾ Scholtz, M.: Berichte d. dtsh. chem. Ges. Bd. 28, S. 1196. 1895.

³⁾ Murai, J.: The science reports of the Tohoku imp. univ. Bd. 14. — Namura, H.: Bd. 14.

Viertes Kapitel.

Veränderungen der organischen Substanzen im Organismus.

Zum Verständnis der physiologischen Wirkung der organischen Substanzen sind die Kenntnisse der physiologisch-chemischen Vorgänge durchaus notwendig. Sie belehren uns nicht nur über die Veränderung, welche die wirksamen Substanzen im Organismus erleiden, sondern sie geben uns vielfach wertvolle Anhaltspunkte für die Darstellung von weniger giftigen Substanzen. Die dem Organismus zugeführten Arzneimittel (Gifte) werden vorerst in dem Sinne verwandelt, daß sie der Organismus durch verschiedenartige chemische Prozesse unschädlich zu machen sucht. Die chemischen Vorgänge innerhalb des Organismus beruhen hauptsächlich auf Prozessen oxydativer Natur und auf Reduktionsvorgängen einerseits, andererseits auf Kondensationen unter Abspaltung und Spaltungen unter Aufnahme von Wasser. Dazu gesellen sich im Magendarmkanal hydrolytische Spaltungen und Reduktionen.

Wollen wir vorerst die Vorgänge im Verdauungstrakt betrachten. Speichel hat auf die wenigsten Arzneimittel wegen der Kürze der Einwirkung und weil er nur ein einziges, und zwar diastatisches Enzym enthält, einen modifizierenden Einfluß. Anders verhält es sich mit dem Magen. Vom Magen aus können eine Reihe von wirksamen Körpern zur Resorption gelangen. Viele können aber schon im Magen ihre nachteiligen Nebenwirkungen ausüben und daher richtet sich ein großer Teil der Bestrebungen der modernen Arzneimittelsynthese darauf, bekannte wirksame Substanzen in der Weise zu modifizieren, daß sie im Magen gar keine Wirkung auszuüben vermögen und von da aus auch nicht zur Resorption gelangen. Der Magensaft, welcher der Hauptsache nach aus sehr verdünnter (0,1—0,5%) Salzsäure und Pepsin besteht, wirkt insbesondere auf Arzneimittel durch die Salzsäure. Dieser kommt außer ihrer lösenden Wirkung, insbesondere auf Basen, noch eine spaltende Wirkung für Acylreste zu, welche Wasserstoff in Aminogruppen substituieren. Eine solche Wirkung kann z. B. der Magensaft beim Lactophenin ausüben, während sich die Acetylgruppe im Phenacetin in dieser Beziehung weitaus resistenter verhält. Pepsin selbst übt auf die gebräuchlichen Arzneimittel so gut wie gar keine Wirkung aus, kann aber selbst von einer Reihe dieser geschädigt werden. Eine Ester verseifende Kraft kommt dem Magensaft nur in geringem Maße zu. Er kann z. B. emulgiertes Fett spalten. Im Darm unterliegen eine große Anzahl von Arzneimitteln wichtigen Veränderungen. Der gemischte Verdauungssaft im Darne (Darmdrüsenseaft, Galle und Pankreassekret) entspricht einer 0,2—0,5proz. Lösung von kohlen-säurem Natron. Die in ihm gelösten Enzyme können Ester leicht verseifen. Es ist daher klar, daß der Darmsaft unlösliche Säuren als Salze in Lösung zu bringen vermag, er verseift wirksame Substanzen, die Ester sind, und läßt so die Komponenten resorptionsfähig und wirksam werden. Der gemischte Darmsaft hat auch infolge seiner alkalischen Reaktion die Fähigkeit, in Lösung befindliche Substanzen auszufällen und so der Resorption zu entziehen (z. B. Metallsalze, Basen), sie können im Darm selbst ihren therapeutischen Effekt ausüben. Auch unlösliche Verbindungen (z. B. Wismutsalze, Tanninverbindungen) werden hier in einer Weise verändert, daß die eine Komponente gelöst zur Wirkung gelangt, während die andere in ungelöstem Zustande ihre

Wirkungen entfaltet. Als Beispiel führen wir Tannalbin (Eiweiß-Tanninverbindung) an, aus dem vom Darmsaft die Gerbsäure losgelöst wird und zur Wirkung gelangt. Ein anderes Beispiel sind die Wismutverbindungen, etwa salicylsaures Wismut. Dieses wird in salicylsaures Natron und kohlen-saures Wismut zerlegt. Das erstere ist leicht löslich, das letztere unlöslich. Salicylsaures Natron (bzw. Salicylsäure) übt hier seine antiseptische Wirkung aus, während das unlösliche Wismutsalz teils die Wunden der katarrhalischen Darmflächen schützt, teils den reizenden Schwefelwasserstoff usf. bindet und unwirksam macht, schließlich noch adstringierend wirkt. Neben den enzymatischen Wirkungen des Darmsaftes kommt es im Darm aber zu einer Reihe von chemischen Prozessen, welche durch Mikroorganismen, insbesondere handelt es sich um Spalt- und Sproßpilze, hervorgerufen werden. Dieser im gesunden Organismus vor sich gehende Prozeß kann durch eine bloße Steigerung schon krankhafte Erscheinungen hervorrufen und ein großer Teil unserer Arzneimittelwirkungen richtete sich eine Zeitlang dahin, die Darmgärungen zu unterdrücken.

Oxydationen.

Im Körper selbst können die organischen Arzneimittel wie viele unwirksame organische Substanzen, entweder völlig oxydiert und zu Kohlensäure und Wasser bzw. Harnstoff verbrannt werden, oder sie unterliegen einer geringen chemischen Umwandlung im Molekül, wobei insbesondere die cyclischen Systeme erhalten bleiben. Außerdem hat der Organismus die Fähigkeit, mit einer Reihe von Substanzen Synthesen durchzuführen und sie auf diese Weise zum Teil an ihrer Wirkung zu verhindern oder sie ganz unwirksam zu machen. Die Kenntnisse dieser Vorgänge haben schon manche wertvolle Bereicherung unseres Arzneischatzes mit sich gebracht. Verbindungen, wie sie die drei großen Gruppen unserer Nahrungsmittel, Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate umfassen, werden fast vollständig im Organismus bis zu den niedrigsten Stoffwechselprodukten, Kohlensäure, Wasser, Harnstoff zerlegt. Im allgemeinen sind die aliphatischen Verbindungen der Oxydation leichter zugänglich. Resistenter verhalten sich hauptsächlich jene Körper, welche einen ringförmig gebundenen Kern besitzen, in diesen werden nur die fetten Seitenketten oxydiert, doch kann unter Umständen auch der Benzolkern im Organismus verbrannt werden.

Die höheren Fettsäuren und Oxyfettsäuren, bis auf die ganz niedrigen: Ameisensäure, Essigsäure, Milchsäure werden völlig oxydiert, und zwar in der Weise, daß die Fettsäuren in β -Stellung zur Carboxylgruppe angegriffen werden und in β -Ketonsäuren übergehen. Auf diese Weise erleiden sie einen paarigen Abbau, indem eine um zwei Kohlenstoffatome ärmere Carbonsäure sich bildet. Alle Fettsäuren werden (Knoop, Dakin) in der Weise oxydiert, daß die Wasserstoffatome am β -Kohlenstoff zuerst oxydiert werden, ebenso bei wie der Oxydation in vitro. Injiziert man die Natriumsalze von Fettsäuren, wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Capronsäure, so findet man im Harn 10- bis 30mal soviel Ameisensäure als in der Norm¹⁾. Im allgemeinen werden die flüchtigen kohlenstoffärmeren Säuren schwerer als die kohlenstoffreicheren verbrannt, und sie gehen deshalb auch in großen Mengen unverändert in den Harn über. Beim Abbau der gesättigten Fettsäuren scheint vorerst eine Verwandlung dieser in ungesättigte, anscheinend durch Oxydation, voranzugehen, ebenso eine Verschiebung der doppelten Bindung²⁾.

¹⁾ Dakin, H. D. u. A. J. Wakemann: Journ. of biol. chem. Bd. 9, S. 329. 1911.

²⁾ Leathes, J. B. u. L. Meyer-Wedell: Journ. of gen. physiol. Bd. 38. — Ioannovics, G. u. E. P. Pick: Wien. klin. Wochenschr. 1910, S. 573.

Die Ameisensäure wird, als Salz verabreicht, nur zur Hälfte bis zu zwei Drittel im Organismus bis zur Kohlensäure oxydiert. Die Säuren der Äthanreihe sind ebenfalls resistent, die Essigsäure wird zum kleinsten Teile, vielleicht zur oder über die Oxalsäure verbrannt. Die Essigsäure wird vielleicht zum kleinsten Teil verbrannt und vielleicht hauptsächlich zu Synthesen, wie Acetylierungen, Kohlenhydratsynthesen verwendet. Die erstere Funktion beansprucht wohl nur minimale Mengen von Essigsäure, während die Kohlenhydratsynthese, wie man sich vorstellen könnte, vielleicht so abläuft, daß die Essigsäure sich unter Atomverschiebung in Glykolaldehyd umwandelt, dessen Kondensation zu Zucker sich dann leicht vollzieht.

Nach Verfütterung von Glykolsäure und Glyoxylsäure wird Oxalsäure in erheblichen Mengen ausgeschieden¹⁾.

dl-Äpfelsäure wird in der Weise verbrannt, daß die in der Natur vorkommende l-Äpfelsäure etwas leichter angreifbar ist als ihr synthetischer Antipode. Sie verhält sich wie dl-Arabonsäure und dl-Mannonsäure im Organismus.

In der Propanreihe werden die Säuren völlig oxydiert²⁾, und zwar ist dieses bekannt für die Propionsäure, Milchsäure, Glycerinsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure [Malonsäure wird schon bei mäßigen Gaben von Kaninchen und Katzen unvollkommen zerstört³⁾], Tartronsäure, Mesoxalsäure, α - und β -Alanin, Diaminopropionsäure, Hydracrylsäure, β -Jodpropionsäure und Acrylsäure. Je flüchtiger die Säuren sind und je kohlenstoffärmer, desto leichter entgehen sie der Oxydation und erscheinen im Harn. Wenn man aber in Fettsäuren Wasserstoffatome durch Halogen ersetzt, so entgehen sie entweder völlig der Oxydation oder sind schwieriger oxydierbar. Trichloressigsäure und Trichlorbuttersäure z. B. werden zum Teil unter Abspaltung von Salzsäure oxydiert.

Malonsäure $\text{COOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ wird nur in verschwindend kleiner Menge in Oxalsäure verwandelt, ein kleiner Teil geht unverändert in den Harn über. Tartronsäure $\text{OH} \cdot \text{CH}(\text{COOH})_2$, Brenztraubensäure $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$ erweisen sich selbst grammweise als verbrennbar.

Brenztraubensäure macht subcutan bei Kaninchen in Dosen bis 7 g keine Erscheinungen und wird verbrannt. Der Harn enthält Traubenzucker und etwas unverändertes brenztraubensaures Salz, ferner racemische Milchsäure⁴⁾.

Beachtenswerterweise werden Brenztraubensäure, ferner Oxalessigsäure $\text{COOH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, Glycerinsäure $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$, Weinsäure, sowie eine Reihe anderer einfacher aliphatischer Verbindungen, durch Hefe sehr lebhaft unter CO_2 -Entwicklung zerlegt⁵⁾. Der Vorgang ist, bei wie der Vergärung der eigentlichen Zuckerarten, von der lebenden Hefe trennbar⁶⁾. Das Ferment, welches diese Reaktion durchführt, wird Carboxylase genannt.

Muskelgewebe macht aus Fumarsäure ausschließlich l-Äpfelsäure. Maleinsäure gibt keine optisch aktive Äpfelsäure, sondern bleibt größtenteils unverändert. Glutaconsäure gibt kleine Mengen β -Oxyglutarsäure. Inaktive Äpfelsäure liefert etwas Fumarsäure und relativ mehr d-Äpfelsäure⁷⁾.

Die zweibasischen Säuren verhalten sich wie folgt: Oxalsäure $\begin{matrix} \text{COOH} \\ | \\ \text{COOH} \end{matrix}$ wird zum Teil im Harn ausgeschieden⁸⁾; sie zeigt eine gewisse Resistenz gegen

¹⁾ Dakin: Journ. of. biol. chem. Bd. 3, S. 63. 1906.

²⁾ Luzzatto, R.: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 7, S. 456. 1906.

³⁾ Wise, L. E.: Journ. of biol. chem. Bd. 28, S. 185. 1916.

⁴⁾ P. Mayer, P.: Biochem. Zeitschr. Bd. 40, S. 441. 1912.

⁵⁾ Neuberg, C. u. Hildesheimer: Biochem. Zeitschr. Bd. 31, S. 170. 1910.

⁶⁾ Neuberg, C. u. Tir: Biochem. Zeitschr. Bd. 32, S. 323. 1910.

⁷⁾ Dakin, H. D.: Journ. biol. chem. Bd. 52, S. 183.

⁸⁾ Marfori, Pio: Ann. di chim e farm 1897, Mai, S. 202.

Oxydation. Einige Autoren behaupten, daß sie überhaupt im Organismus keiner Oxydation unterliegt. P. Marfori¹⁾ untersuchte die Frage, ob die Säuren der Oxalsäurereihe im Organismus vollständig zu Kohlensäure verbrannt oder nur teilweise zu flüchtigen Fettsäuren verwandelt werden. Er fand, daß Oxalsäure im Organismus zum größten Teil oxydiert wird. Oxalsaures Natron wird in größerer Menge oxydiert, als die freie Säure. Es erscheinen nur 30% der Säure wieder im Harn, während der Rest trotz der gegenteiligen Angaben J. Pohls im Organismus oxydiert wird. Bei den Vögeln wird Oxalsäure nicht oxydiert, sondern unverändert durch den Harn ausgeschieden. Er konnte aber eine Vermehrung der flüchtigen Säuren nach Darreichung der zweibasischen Säuren nicht beobachten. Hingegen konnte E. S. Faust²⁾ die ganze Hunden injizierte Menge Oxalsäure im Harne wiederfinden. W. Autenrieth und Hans Barth fanden aber beim Kaninchen, daß Oxalsäure fast vollständig oxydiert wird³⁾.

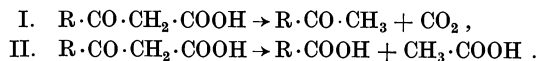
Chelidonsäure $\text{CO}(\text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH})_2$ die beim Kochen mit Kalkmilk quantitativ in 1 Mol. Aceton und 2 Mol. Oxalsäure zerfällt, wird nach subcutaner Injektion vom Kaninchen innerhalb 24 Stunden unverändert und quantitativ ausgeschieden. Nach Darreichung per os werden innerhalb des ersten Tages nur 5 $\frac{1}{2}$ % der verfütterten Chelidonsäure unverändert ausgeschieden, dann erscheinen nur noch Spuren. Der Rest wird wahrscheinlich im Darm durch Bakterien zerstört⁴⁾.

Die α - und β -substituierten Säuren werden in β -Stellung oxydiert. Bei den $\beta\gamma$ -substituierten kann der γ -Kohlenstoff der Angriffspunkt der Oxydation sein. Die ungesättigten Säuren werden wie die gesättigten abgebaut. Sie können entweder vorerst in Ketosäuren übergehen oder vielleicht dann einer Reduktion unterliegen und zum Teil in Oxysäuren übergehen. Die gesättigten Säuren mit verzweigter Kette scheinen sich in ihrem oxydativen Mechanismus zu unterscheiden. Die in der α -Stellung substituierten scheinen vielfach so angegriffen zu werden, daß die substituierte Gruppe an der Hauptkette oxydiert wird, dann unter Verlust von Kohlensäure in die unverzweigte gerade Kette übergeht. Aber diese Regeln scheinen nicht allgemeine Gültigkeit zu haben. Vielleicht wird an der Stelle der Verzweigung für die gerade Seitenkette Wasserstoff oder Hydroxyl eingeführt. Bei vielen verzweigten Fettsäuren findet anscheinend eine Oxydation unter intermediärer Bildung von Acetessigsäure statt.

F. Knoop nimmt eine weitgehende Gültigkeit des Oxydationsprinzips nach der Richtung hin an, daß der Organismus vorzüglich in der β -Stellung oxydiert, während ein Angriff auf das γ -Kohlenstoffatom unmöglich zu sein scheint⁵⁾.

Der Abbau der Fettsäuren im Organismus erfolgt durch β -Oxydation, $\text{R} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \rightarrow \text{R} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, wobei als intermediäre Produkte β -Ketonsäuren auftreten, die vielleicht β -Oxysäuren als Vorstufe haben.

Der Organismus kann diese durch Keton- oder durch Säurespaltung abbauen.



Die aromatischen Fettsäuren mit paariger Kohlenstoffseitenkette werden zu Phenyllessigsäure und die mit unpaariger zur Benzoesäure oxydiert. Es

¹⁾ Ann. di chim. e farm 1896, S. 183.

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44, S. 217. 1901.

³⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 35, S. 327. 1902.

⁴⁾ Stransky, Emil: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 258, S. 56. 1920.

⁵⁾ Knoop, F.: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 6, S. 150. 1906.

wird also bei diesen zuerst der Kohlenstoff angegriffen, welcher zur Carboxylgruppe in β -Stellung steht. Bei Verfütterung von phenylsubstituierten gesättigten Fettsäuren entstehen α - β -ungesättigte Derivate z. B. aus Phenylpropionsäure und Phenylvaleriansäure, Zimtsäure¹⁾, aus Furfurpropionsäure entsteht Furfuracrylsäure²⁾. Bei der Verfütterung von Phenylpropionsäure wird im Organismus Zimtsäure gebildet, was Dakin durch die intermediäre Bildung von Phenyl- β -oxypropionsäure erklärt. Sehr merkwürdig ist aber, daß Phenyl- β -oxypropionsäure viel schwerer als Phenylpropionsäure oxydiert wird; wahrscheinlich ist die vorhergehende Bildung einer Ketosäure, Zimtsäure verwandelt sich im Organismus in Acetophenon, Phenyl- β -oxypropionsäure und Hippursäure. Die ungesättigte Säure wird in die korrespondierende β -Oxysäure übergeführt. Die Phenylvaleriansäure wird wahrscheinlich vorerst zu Phenylpropionsäure oxydiert. Die Gegenwart einer dreikohlenstoffigen α -substituierten Seitenkette ist die notwendige Bedingung für die völlige Oxydation des Benzolringes oder anderer Ringsysteme im Organismus, aber dieser Aufbau hat nicht immer den Effekt der Ringzerstörung, wie man aus dem Verhalten des Phenylserins und der beiden isomeren Phenylglycerinsäuren ersehen kann. Denn Phenylserin wird bei Katzen in β -Stellung oxydiert und die gebildete Benzoesäure als Hippursäure ausgeschieden. Die beiden Phenylglycerinsäuren sind schwer angreifbar, aber beide werden durch β -Oxydation in Benzoesäure verwandelt³⁾.

Nach Verabreichung von Phenylpropionsäure tritt Acetophenon beim Hunde auf⁴⁾.

Bei der subcutanen Injektion von Diäthyllessigsäure fanden Blum und Koppel⁵⁾ im Harn des Hundes Methylpropylketon. Die Oxydation ist selbst bei Gegenwart eines tertiären Kohlenstoffatoms am β -Kohlenstoffatom erfolgt.

Der paarige Abbau der normalen gesättigten Fettsäuren verläuft nicht unter Essigsäureabspaltung. Es ist daher nach E. Friedmanns Ansicht auch kein Grund zur Annahme, daß die normalen gesättigten Fettsäuren über die β -Ketonsäuren durch Säurespaltung zu den um zwei Kohlenstoffatome ärmeren Fettsäuren abgebaut werden⁶⁾.

Der Modus der Oxydation von Fettsäuren mit verzweigter Kohlenstoffkette zeigt sich bei der Untersuchung von β -Phenyl-iso-buttersäure. Diese gibt Benzoesäure, α -Methylzimtsäure $C_6H_5 \cdot CH : C(CH_3)COOH$, Cis- und Transform gehen beide zum Teil in Benzoesäure über. Keine Form war bei der Oxydation begünstigt. Die ungesättigte Säure ist nicht ein obligatorisches Zwischenprodukt im Abbau der Isobuttersäure und die zum Benzolring konjugierte Doppelbindung begünstigt die Ringsprengung. γ -Phenyl-iso-valeriansäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3)COOH$ gibt nicht mehr als 50% an Phenyllessigsäure. Die α -ständige Methylgruppe wird bei den Fettsäuren entfernt, so daß die gleichen Stoffwechselprodukte entstehen wie aus den Fettsäuren⁷⁾.

Nach subcutanen Gaben von β -Phenyl-i-buttersäure als Na-Salz an Hunden und Katzen wurde im Harn Benzoesäure und Hippursäure, und zwar 77% der Theorie gefunden. Es ist also nur β -Oxydation eingetreten. Außerdem manchmal vielleicht etwas β -Oxy- β -phenyl-i-buttersäure oder β -Oxy- β -phenylpropionsäure und als Intermediärprodukt α -Methylcinnamylsäure.

¹⁾ H. D. Dakin: Journ. of biol. chem. Bd. 4, S. 419. 1907; Bd. 6, S. 221. 1909.

²⁾ Sasaki, T.: Biochem. Zeitschr. Bd. 25, S. 272. 1910.

³⁾ Neubauer, O. u. Falta: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 42, S. 81. 1904.

⁴⁾ Dakin, H.: Oxydations and reductions in the animal body. London 1913.

⁵⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 44, S. 3576. 1911.

⁶⁾ Friedmann, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 55, S. 442. 1913.

⁷⁾ Kay, H. D. u. H. S. Raper: Biochem. Journ. Bd. 18, S. 153. 1924.

Über das Verhalten der ungesättigten Säuren ist folgendes bekannt:

Die ungesättigte Acrylsäure wird im Organismus zerstört¹⁾, ebenso wird die Zimtsäure in Form von Hippursäure ausgeschieden, was beweist, daß sie vorerst zur Benzoesäure abgebaut wurde. Phenylisocrotonsäure $C_6H_5 \cdot CH : CH \cdot CH_2 \cdot COOH$ geht in Phenacetursäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$ über, so daß sie vorerst zur Phenyllessigsäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$ oxydiert wird²⁾. Die überlebende Hundeleber kann Dimethylacrylsäure in Acetessigsäure verwandeln, während Citraconsäure und Mesaconsäure nicht umgewandelt werden. Aus Crotonsäure aber entsteht Acetessigsäure. Dimethylacrylsäure geht durch Wasseranlagerung in β -Oxyisovaleriansäure über, welche zur Acetessigsäure abgebaut werden kann. Crotonsäure wird wahrscheinlich zuerst in β -Oxybuttersäure und dann erst in Acetessigsäure übergeführt³⁾. E. Friedmann nimmt an, daß α - β -ungesättigte Säuren in der Weise intermediär in Acetessigsäure übergehen, daß diese Säuren unter Wasseranlagerung in die entsprechenden gesättigten β -Oxysäuren übergehen und als solche abgebaut werden. Die α - β -ungesättigten Säuren können zu den um zwei Kohlenstoffatome ärmeren Säuren abgebaut werden, ohne die Zwischenstufe der β -Ketonensäuren zu durchlaufen, denn der Abbau der Furanpropionsäure und der Furfuracrylsäure zur Brenzschleimsäure verläuft nicht über die Zwischenstufe der β -Ketonensäure, der Furoylessigsäure⁴⁾.

Die γ -substituierten Fettsäuren werden entweder als Lacton, meist aber unverändert ausgeschieden. Der Hund scheidet Phenyl- γ -oxybuttersäure als Lacton aus. Phenyl- β - γ -dioxybuttersäure wird zum Teil als Phenyl- β -oxybutyrolacton ausgeschieden, ein Teil aber wird abgebaut und bis zur Benzoesäure oxydiert. Ist jedoch bloß die γ -Stellung substituiert, so tritt ein anderer Vorgang auf. Benzoylpropionsäure $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ wird zu Phenyllessigsäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$ abgebaut, wobei natürlich vorerst eine Reduktion der Carbonylgruppe zur Methylengruppe stattfinden muß.

Aminofettsäuren, und zwar α -Aminosäuren, gehen unter oxydativer Desaminierung am α -Kohlenstoff in α -Ketocarbonsäuren über, die eventuell in α -Oxysäuren unter Reduktion verwandelt werden. Bei der Oxydation der Ketocarbonsäuren wird Kohlensäure abgespalten und das Carbonyl zum Carboxyl oxydiert. Die restliche fette Kette wird nun wie eine gewöhnliche Fettsäure paarig abgebaut. Embden nimmt an, daß der Abbau der aliphatischen Monaminomonocarbonsäuren in der Art geschieht, daß sie unter Kohlensäureabspaltung und Desaminierung wahrscheinlich in die entsprechenden Fettsäuren, die um ein C ärmer sind, übergehen. Nach Umwandlung in Fettsäuren werden sie unter Oxydation am β -Kohlenstoff abgebaut. Dieses gilt für Fettsäuren mit gerader und verzweigter Kette.

Die Aminofettsäuren verhalten sich wie folgt: Aminoessigsäure (Glykokoll) $NH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ wird, wenn sie nicht zur Paarung benützt wird, glatt in Harnstoff verwandelt. Ebenso verhält sich Alanin (α -Aminopropionsäure) $CH_3 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$. Leucin wird vollständig verbrannt. Asparaginsäure⁵⁾ und Asparagin⁶⁾. $COOH \cdot C_2H_3(NH_2) \cdot CO \cdot NH_2$ gehen im Organismus in Harnstoff über. Asparagin ist ohne besondere physiologische Wirkung. 38 g konnten in eineinhalb Tagen ohne jede Störung genommen werden⁷⁾.

1) Luzzatto: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 7. S. 456. 1906.

2) Knoop: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 6, S. 150. 1905.

3) Friedmann, E.: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 11, S. 365, 371. 1908.

4) Friedmann, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 35, S. 40. 1911.

5) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 42, S. 207. 1904.

6) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1, S. 213. 1878.

7) Weiske: Zeitschr. f. Biol. Bd. 15, S. 261.

Als Regel kann gelten, daß alle Aminosäuren in der Weise oxydiert werden, daß zuerst eine Desaminierung unter Bildung einer Ketonsäure entsteht; unter Abspaltung der Carboxylgruppe geht die Ketosäure über Aldehyd in die um einen Kohlenstoff ärmere Säure über. Daneben kann aber aus der Ketosäure wieder synthetisch eine Aminosäure entstehen und eventuell noch acetyliert werden und ebenso aus der Ketosäure durch Reduktion eine α -Oxysäure: Übergang von Carbonyl in sekundären Alkohol. Die racemischen Verbindungen Alanin, Aminobuttersäure und Aminovaleriansäure werden völlig verbrannt, während bei gleicher Dosis von der racemischen Aminocaprinsäure 13 $\frac{1}{2}$ % im Harn ausgeschieden werden¹⁾.

Bei den Aminosäuren muß man eine oxydative und eine reduktive Desaminierung unterscheiden. Bei der Hefe geht die Umwandlung der Aminosäuren hauptsächlich den Weg, daß die um einen Kohlenstoff ärmeren Alkohole neben kleinen Mengen von Aldehyd und Säure entstehen.

Wenn in der Aminoessigsäure ein Wasserstoffatom der Aminogruppe durch CH_3 ersetzt wird (Sarkosin) $\text{CH}_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, so bleibt dieser Körper im Organismus unverändert. Sarkosin wird vom Menschen und Hunde zum größten Teil unverändert ausgeschieden²⁾.

Toluolsulfosarkosin durchläuft zum größten Teil unverändert den Organismus, ein kleiner Teil erleidet die Oxydation der Methylgruppe zur Carboxylgruppe, trotzdem schon eine Carboxylgruppe im Molekül ist. $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \rightarrow \text{HOOC} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ · Benzolsulfosarkosin geht unverändert in den Harn über³⁾.

Sind aber die Ketten verzweigt, so werden sie vom Organismus anders angegriffen als die geraden Ketten. n-Valeriansäure geht beim Diabetiker nicht in β -Oxybuttersäure über, hingegen d-Isovaleriansäure. Leucin gibt bei der Leberdurchblutung Acetessigsäure, normales Leucin mit unverzweigter Kette bildet jedoch diese Säure nicht (Embden). Die substituierten Aminosäuren weichen in ihrem Verhalten im Organismus von den Aminosäuren ab. Durch den Ersatz des α -ständigen tertiären Wasserstoffs durch den Methylrest geht die Angreifbarkeit für den Organismus annähernd verloren. Die Anwesenheit eines zweiten tertiären Wasserstoffatoms in den monomethylierten α -Aminosäuren erhöht ihre Angreifbarkeit für den Organismus. Die Anwesenheit eines tertiären Wasserstoffatoms in β -Stellung zur Carboxylgruppe bildet für die monomethylierten α -Aminosäuren die größte Möglichkeit der Angreifbarkeit im Organismus. Die Benzoylderivate der Aminosäuren mit normalen Ketten verlassen den Organismus unzersetzt, z. B. Benzoylalanin, Benzoylamino-buttersäure, Benzoylasparaginsäure und Benzoylglutaminsäure⁴⁾. Ähnlich verhalten sich auch die ungesättigten benzoilylierten Aminosäuren. Benzoyl- α -aminozimtsäure wird immer quantitativ im Harn wiedergefunden. p-Oxybenzoyl- α -aminozimtsäure wird nur nach subcutaner Eingabe im Harn gefunden und in variierender und verringerter Menge. Bei oraler Verabreichung findet man sie selten und nur in sehr geringer Menge im Harn. Benzoyl-o-aminozimtsäure wird fast quantitativ wieder ausgeschieden. Hunde oxydieren Cinnamyltyrosin fast vollständig. Bei Kaninchen findet man nach subcutaner Darreichung minimale Mengen im Harn, bei oraler Verabreichung findet man nur Hippursäure. Im Gegensatz zum Benzoyltyrosin wird Cinnamyl-

¹⁾ Friedmann, E.: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 11, S. 151. 1908.

²⁾ Salkowski, E.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4, S. 100 u. Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 8, S. 638. 1875.

³⁾ Thomas, Karl u. Herbert Schotte: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 104, S. 141. 1919.

⁴⁾ Magnus-Levy, A.: Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 2168 u. Biochem. Zeitschr. Bd. 6, S. 541. 1907.

tyrosin zersetzt¹⁾. Da nun Sarkosin und die benzoilierten Aminosäuren nicht oxydiert werden, so hat es den Anschein, als ob die Abbaufähigkeit der Aminosäuren durch Substitution eines Wasserstoffatoms der Aminogruppe durch fette Reste sowohl, als auch durch aromatische vermindert oder verhindert wird und E. Friedmann fand, daß bei den am Stickstoff methylierten Derivaten der Aminosäuren die niederen Glieder zu ungefähr ein Drittel unverändert wieder ausgeschieden werden, während die höheren Glieder zum größten Teil unangegriffen den Organismus verlassen.

Der Ersatz des α -ständigen tertiären Wasserstoffs durch den Methylrest in der Gruppe $R \cdot CH < \begin{matrix} NH \cdot CH_3 \\ COOH \end{matrix}$ hebt die Angreifbarkeit für den Organismus auf. Wenn beide Wasserstoffatome der NH_2 -Gruppe durch Methylreste substituiert sind, wird der Abbau der Aminosäure nicht weiter erschwert. Die untersuchten dimethylierten Aminosäuren werden zu durchschnittlich 50% wieder ausgeschieden.

Der Ersatz eines H-Atoms der NH_2 -Gruppe durch die Methylgruppe für die Glieder C_2, C_3, C_4 bedeutet eine erhebliche Erschwerung und für die Glieder C_5 und C_6 nahezu eine Aufhebung des Abbaues.

Durch gärende Hefe wird jede Aminosäure in den Alkohol mit der nächst niederen Zahl von Kohlenstoffatomen übergeführt, während im Organismus der Säugetiere die Aminosäuren über die um ein Kohlenstoffatom niederen Fettsäuren abgebaut werden.

Beim höheren Tier bildet sich die Ketonsäure und anscheinend auch der Aldehyd. Dieser wird zur Fettsäure oxydiert²⁾. Die intermediäre Bildung des Aldehyds ist aber bis jetzt experimentell nicht erwiesen, sondern nur theoretisch supponiert.

Außer dem von Neubauer aufgefundenen Abbaueweg der Aminosäuren, der oxydativen Desaminierung zu den entsprechenden Ketosäuren, der von Kotake³⁾ beim Tyrosin und Phenylalanin bestätigt wurde, kommt auch eine hydrolytische Desaminierung, die zu entsprechenden Alkoholsäuren führt, in Betracht. Diese Alkoholsäuren können aber nicht nur primär durch hydrolytische Desaminierung der Aminosäuren entstehen, wobei die optische Aktivität der Aminosäuren gewahrt bleibt, sondern auch durch asymmetrische Reduktion der durch oxydative Desaminierung entstandenen Ketosäuren, wobei die Drehungsrichtung die gleiche bleibt, wie bei der unmittelbarer Entstehung der Alkoholsäuren aus den Aminosäuren. Umgekehrt ist auch beobachtet worden, wie die Alkoholsäure im Tierkörper wieder zur Ketosäure oxydiert werden kann. Ferner ist die Oxydation der Phenylbrenztraubensäure zur Oxyphenyltraubensäure festgestellt.

Y. Kotake⁴⁾ faßt die Erfahrungen dahin auf, daß eine Alkoholsäure, welche im Organismus aus einer bestimmten Aminosäure primär durch die hydrolytische Desaminierung oder sekundär durch die der oxydativen folgende Reduktion gebildet wird, immer optisch aktiv ist, und zwar zeigt sie unabhängig von der Bildungsweise, gleich gerichtete Drehung. Diese Auffassung läßt sich wahrscheinlich auch auf die alipathischen Aminosäuren übertragen.

Nach Verfütterung von Glykokoll, dl-Alanin, dl-Amino-n-buttersäure, dl-Amino-n-valeriansäure werden diese völlig beim Hunde ausgenützt, während der Kohlenstoff der dl-Amino-n-capronsäure zu 13,5% im Harn ausgeschieden

¹⁾ Ando, Hidezo: Journ. of biol. chem. Bd. 38, S. 7. 1919.

²⁾ Neubauer, O. u. K. Fromherz: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 70, S. 326. 1911.

³⁾ Kotake Y.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 122, S. 241. 1922.

⁴⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 143, S. 240. 1925.

wird¹⁾. Sarkosin, dl- α -Methylalanin und dl- α -Methylaminobuttersäure werden zu ein Drittel unverändert ausgeschieden, während die höheren Glieder, die dl- α -Methylaminovaleriansäure und die dl- α -Methylaminocaprinsäure zum größten Teil unverändert den Organismus verlassen.

Der Abbau eines methylierten Phenylalanins erfolgt in gleicher Weise ob die Methylgruppe in p- oder in m-Stellung zur Seitenkette steht, ob die Hydroxylierung in p-Stellung möglich ist oder nicht.

Der Abbau ist also sowohl durch primäre p-Oxydation als auch durch primäre Oxydation an anderer Stelle möglich.

p-Oxy-m-methylphenylalanin wird vom normalen Menschen, wie vom Alkaptonuriker zum größten Teil zerstört, ohne daß beim Alkaptonuriker ein Hydrochinonderivat entsteht. Es ist also nach eingetretener p-Oxydation immer noch neben dem Weg über das Hydrochinonderivat ein anderer Abbauweg selbst für den Alkaptonuriker möglich²⁾.

Die Alkohole der Fettreihe werden zu Säuren oxydiert, so Methylalkohol $\text{CH}_3 \cdot \text{OH}$ zu Ameisensäure $\text{H} \cdot \text{COOH}$ ³⁾. Wie Methylalkohol, so gehen auch die Ester desselben, ferner die Methylamine, Oxymethansulfosäure, Formaldehyd im Körper zum Teil in Ameisensäure über. Die Methylgruppe aliphatischer Substanzen ist meist schwer angreifbar.

Der Organismus verbrennt den Methylalkohol nur schwer und unvollständig, bedeutend schwerer als den Äthylalkohol. Werden beide Alkohole gleichzeitig verabreicht, so werden größere Mengen des Methylalkohols im Harn ausgeschieden⁴⁾.

Kleine Dosen Isopropylalkohol werden zu mehr als 80% im Organismus oxydiert, während vom Äthylalkohol mehr als 90% oxydiert werden⁵⁾.

Glykol $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{array}$ wird im Organismus zum Teil zu Glykolsäure $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$ verbrannt, weiterhin zu Oxalsäure.

Nach Glycerinfütterung sieht man beim Hunde eine unzweifelhafte Steigerung der Ameisensäureausscheidung im Harn, die sich jedoch in bescheidenen Grenzen hält. Die Ameisensäurebildung aus Glycerin erfolgt höchstwahrscheinlich über den Formaldehyd⁶⁾.

Die höheren Alkohole der Fettreihe werden aber nicht immer glatt verbrannt. Isopropylalkohol $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{CH} \cdot \text{OH}$ ⁷⁾ z. B. verwandelt sich zum Teil in Aceton und wird zum Teil unverändert ausgeschieden. Die primären und sekundären Alkohole werden im Organismus leicht oxydiert, schwieriger der sechswertige Alkohol Mannit, welcher fast ganz unverändert bei Hunden im Harn auftritt⁸⁾, bei Kaninchen zum Teil unverändert. Mannit wird nicht angegriffen, da er ein Derivat der wegen ihrer sterischen Konfiguration sehr resistenten Mannose ist, während der von der Glucose sich ableitende Sorbit oxydiert wird. Die tertiären und alle halogensubstituierten Alkohole sind hingegen sehr schwer oxydierbar. So erscheinen tertiärer Amylalkohol

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{C}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$, tertiärer Butylalkohol $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} > \text{C} \cdot \text{OH}$, ebenso wie Trichlor-

1) Friedmann, E.: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 11, S. 152. 162. 1908.

2) Fromherz, Konrad und Leo Hermanns: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 89, S. 101, 113. 1914; Bd. 91, S. 194. 1914.

3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 31, S. 281.

4) Fellenberg, Th.: Biochem. Zeitschr. Bd. 85, S. 45. 1918.

5) Pohl, Julius: Biochem. Zeitschr. Bd. 127, S. 66. 1922.

6) Salkowski, E.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 104, S. 161. 1919.

7) Albertoni, P.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 18, S. 218.

8) Jaffé, M.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 7, S. 297. 1883.

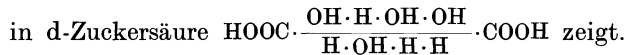
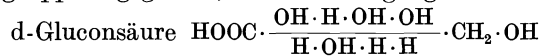
äthylalkohol $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ und Trichlorbutylalkohol $\text{CH}_3 \cdot \text{CHCl} \cdot \text{CCl}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ zum großen Teil an Glykuronsäure gebunden im Harn¹⁾).

Aceton wird schwer angegriffen; während Diäthylketon $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ zu 90% oxydiert wird, werden von Methyläthylketon $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ und Methylpropylketon $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_3\text{H}_7$ 32% bzw. 25% ausgeschieden²⁾. Äthylalkohol $\text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$

und Aceton geben keine Ameisensäure. Acetondicarbonsäure $\text{CO} \quad \text{wirkt}$
 $\text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$

nur in großen Dosen durch Lähmung letal. Sie wird schon im Magen unter CO_2 -Abspaltung zum Teil zerlegt. Die Tiere exhalieren Aceton. Nur ein kleiner Teil geht unverändert in den Harn über. Bis jetzt konnte man aber im tierischen Organismus die Entstehung von Aldehyden durch Oxydation aus Alkoholen nur in kleinsten Mengen beobachten. Hingegen können Aldehyde zu Alkoholen reduziert werden, z. B. Chloral $\text{CCl}_3 \cdot \text{CHO}$ zu Trichloräthylalkohol $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$, Butylchloral zu Trichlorbutylalkohol.

d-Gluconsäure verbrennt ein Kaninchen völlig. Bei großen Dosen findet man d-Zuckersäure. Zum Teil wird die Gluconsäure unverändert ausgeschieden³⁾. Bei der Oxydation der Monocarbonsäuren der Aldoexosen wird die primäre Alkoholgruppe angegriffen, wie der Übergang von



Dimethylengluconsäure und Monomethylenzuckersäure gehen beim Kaninchen unverändert in den Harn über. Formaldehyd wird nicht abgespalten im Gegensatz zur Anhydromethylencitronensäure. Die Ursache dafür dürfte sein, daß bei dem Citronensäurederivat auch eine Carboxylgruppe mit dem Methylen in Verbindung steht⁴⁾.

Paul Mayer zeigte, daß Oxalsäure durch unvollkommene Oxydation aus der Glykuronsäure und aus Traubenzucker entstehen kann, daß Zuckersäure über Oxalsäure verbrannt wird und daß die Oxydation der Gluconsäure ihren Weg über die Zuckersäure nimmt. Hingegen wird Glykuronsäure nicht zu Zuckersäure oxydiert⁵⁾. Glykuronsäure vermehrt die Oxalsäure im Harn, aber weder Aceton noch Ameisensäure. Wahrscheinlich wird auch Zuckersäure gebildet, vielleicht auch Gulose. Die in den Organismus eingeführte Glykuronsäure wird nicht zur Paarung verwendet und die gepaarten Glykuronsäuren bilden sich im Organismus nicht durch direkte Vereinigung der Komponenten⁶⁾. Entgegen den Untersuchungen von P. Mayer hat E. Schott⁷⁾ gefunden, daß sowohl beim Kaninchen als auch beim Hund Glykuronsäure als solche, aber nie Zuckersäure ausgeschieden wird. Bei Injektion von Zuckersäure wird ein Teil im Harne ausgeschieden. Subcutan und intravenös eingeführte Glykuronsäure wird quantitativ wieder ausgeschieden, selbst kleine parenteral beigebrachte Mengen von Glykuronsäure und Zuckersäure erscheinen im Harn wieder⁸⁾.

¹⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 6, S. 480. 1882. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 15, S. 1019. 1882. — Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 28, S. 506 u. Bd. 33, S. 221.

²⁾ Schwarz, Leo: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 40, S. 178.

³⁾ Biochem. Zeitschr. Bd. 65, S. 479. 1914.

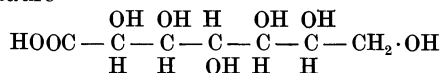
⁴⁾ Paderi, Cesare: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 23, S. 353. 1917.

⁵⁾ Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47, S. 68.

⁶⁾ Paderi, Cesare: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 11, S. 29. 1911.

⁷⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65, S. 35. 1911.

⁸⁾ Biberfeld, Johannes: Biochem. Zeitschr. Bd. 65, S. 479. 1914.

d- α -Glucoheptonsäure

und zwar ihr süß schmeckendes Anhydrid, ist unschädlich und wird teilweise im Organismus zerstört¹⁾. Sie wirkt zuckerherabsetzend beim Diabetiker²⁾.

Bernsteinsäure $\text{HOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ und Äpfelsäure $\text{HOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$ lassen, selbst in großen Dosen gereicht, keine Weinsäure oder ein anderweitiges Zwischenprodukt in den Harn übertreten. Die ungiftige Äpfelsäure wird vollständig verbrannt³⁾. Glutarsäure $\text{HOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ als solche oder als Natronsalz eingegeben, geht nur in sehr geringer Menge in den Harn über, der größte Teil wird oxydiert.

Das Natriumsalz der Zuckersäure macht, innerlich gegeben, starke Reizwirkungen. Im Harne tritt Oxalsäure auf, aber auch unveränderte Zuckersäure⁴⁾.

Aus Bernsteinsäure entsteht durch tierische Gewebe Fumarsäure (Battelli und Stern, Einbeck).

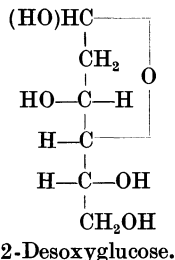
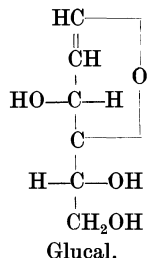
Kaninchen oxydieren Citronensäure stärker als Katzen. Innerlich sind erst sehr große Dosen giftig⁵⁾.

Der einfachste Zucker Glykolaldehyd gibt bei der Verbrennung im Organismus keine Zwischenprodukte.

Von den stereoisomeren Aldoheptosen wird die Dextrose von Gesunden glatt verbrannt, ebenso der der Dextrose entsprechende Alkohol, der Sorbit, während die anderen Zucker und die von ihnen derivierenden Alkohole sich resistent verhalten, wenn die Leber sie nicht in Dextrose bzw. Glykogen umzulagern oder umzuwandeln vermag. Auch die Lävulose wird glatt, manchmal sogar leichter verbrannt als die Dextrose. Beim Diabetes kann der Organismus unter Umständen den Zucker nicht mehr angreifen, hingegen gelingt es ihm leicht, die ersten Oxydationsprodukte künstlicher Art wie die Gluconsäure, Glykuronsäure, Zuckersäure, Schleimsäure usf. zu verbrennen⁶⁾.

Glucal ist nicht giftig, in größeren Dosen wird es nicht verbrannt, sondern erscheint zum Teil im Harn. Es wird durch Hefe und Bakterien nicht zerlegt⁷⁾.

Beim Kaninchen geht es zu 2—3% in 2-Desoxyglucose über, welche ungiftig ist und nach Verfütterung zu 7% wieder im Harne erscheint⁸⁾.



¹⁾ Rosenfeld, G.: Berlin. klin. Wochenschr. Nr. 29. 1911. — Ohta, Kohshi: Biochem. Zeitschr. Bd. 38, S. 421. 1912.

²⁾ Pringsheim, J.: Therap. Monatsh. 1911, S. 657. — Rosenfeld, Fr.: Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 47.

³⁾ Wise, L. E.: Journ. of biol. chem. Bd. 28, S. 185. 1917.

⁴⁾ Paderi, Cesare: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 22, S. 96. 1906.

⁵⁾ Salent, Will. u. Louis E. Wise: Journ. of biol. chem. Bd. 28, S. 25. 1917.

⁶⁾ Baumgarten, O.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 2, S. 53.

⁷⁾ Balcar, O.: Journ. of biol. chem. Bd. 26, S. 163. 1917.

⁸⁾ Kondo, M.: Biochem. Zeitschr. Bd. 150, S. 337. 19124.

Während Glykosamin im Organismus nicht zur Glykogenbildung verwendet und nur äußerst schwer verbrannt wird, wird der Glykosaminkohlensäure-äthylester vom Organismus verbrannt und auch vom pankreas-diabetischen Hunde nicht zur Zuckerbildung verwertet¹⁾.

Inosit verläßt bei intravenöser Injektion den Organismus zum Teil unzer-
setzt²⁾. Inosit wird beim Menschen zu etwa 90 % im Harn ausgeschieden. In
den Faeces wird nichts gefunden³⁾. Beim Hund hingegen fand Anderson
in den Faeces 77 %, im Harne nur sehr kleine Mengen. Erythrit und Quercit
werden vom Organismus nicht angegriffen.

Die Amide der Fettreihe verwandeln sich zugleich mit der Oxydation
leicht in Harnstoff, die niedrigen sind aber resistenter gegen die Oxydation
und laufen meist unverändert durch. So Acetamid $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ nach
M. v. Nencki⁴⁾, Oxamid $\begin{matrix} \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \\ | \\ \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \end{matrix}$ nach Ebstein und Nicolayer. Oxamin-
säure $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$ wird zu 65 % als solche von Hunden ausgeschieden
und macht keine Veränderungen in den Nieren⁵⁾, wohl aber Oxamäthan (Oxa-
minsäureäthylester) $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, welches für einzelne Tiere ein
starkes Gift ist. Oxaminsäure ist ungiftig, ebenso ihr Äthylester bei Hunden;
Kaninchen gehen bei längerer Verfütterung zugrunde⁶⁾. Äthylloxaminsäure
wird leichter zersetzt als Oxaminsäure⁷⁾.

Oxamid wird unverändert ausgeschieden, in kleinen Dosen ist es ungiftig,
größere Dosen führen zur Oxamidablagerung in der Niere, die den Tod ver-
ursachen können⁸⁾.

Nach subcutaner Zufuhr von Acetophenon erscheinen im Harne von Kanin-
chen außer Hippursäure und Methylphenylcarbinolglykuronsäure auch Mandel-
säure und freies Acetophenon bzw. Methylphenylcarbinol⁹⁾. 35.7 % des ein-
geführten Acetophenons werden zu Carbinol reduziert und als gepaarte Glykuron-
säure ausgeschieden, 24.3 % zu Benzoesäure oxydiert. 40 % werden völlig
abgebaut. Nach subcutaner Zufuhr von Äthylbenzol wird von Kaninchen außer
Hippursäure und Methylphenylcarbinolglykuronsäure auch Mandelsäure aus-
geschieden. Ein kleiner Teil des Isopropylbenzylketons wird zu Phenyllessigsäure
oxydiert.

Propiophenon, Butyrophenon, Propylbenzylketon, Isopropylbenzylketon
werden zu dem entsprechenden Carbinol reduziert und als gepaarte Glykuron-
säure ausgeschieden.

Von Succinimid $\begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \end{matrix} \text{NH}$ passiert nach Verfütterung an Hunden ein
kleiner Teil den Organismus unverändert, während weitaus der größte Teil
zersetzt wird¹⁰⁾. Allophansäureäthylester $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ wird voll-
kommen zerstört, während Biuret (Allophansäureamid) $\text{CO} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \end{matrix}$

1) Forschbach: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 8, S. 313. 1906.

2) Giacosa: Giorn. della r. acad. di Torino. Bd. 68, S. 375.

3) Anderson, R. J. u. A. W. Bosworth: Journ. of biol. chem. Bd. 25, S. 399. 1916.

4) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 148, S. 366. — Zeitschr. f. Biol. Bd. 8,
S. 124.

5) Schwarz, L.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 41, S. 60. 1898.

6) Gibbs, W. u. S. T. Reichert: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1893
Suppl. 201.

7) Oelkers, L.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 22, S. 1566. 1889. — Halsey, F. T.:
Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 25, S. 235. 1898.

8) Ebstein, W. u. A. Nicolaier: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 148,
S. 366. 1897. — Krohl, P.: Arb. a. d. pharmazeut. Inst. zu Dorpat. Bd. 7, S. 130. 1891.

9) Thierfelder u. Daiber: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 130.

10) Koehne: Diss. Rostock 1894.

quantitativ in den Harn übergeht. Cyanursäure geht, wie Coppola fand, fast unverändert in den Harn über, ebenso Parabansäure $\text{CO} \begin{matrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \end{matrix}$. Aber die Angaben über das Schicksal der Parabansäure im Organismus sind sehr widersprechend. Subcutan Hunden injizierte Oxalursäure, Parabansäure und Alloxan werden völlig oxydiert¹⁾. Hingegen fand Julius Pohl²⁾, daß Parabansäure zum Teil unverändert in den Harn übergeht, zum Teil als Oxalsäure ausgeschieden wird.

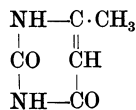
Alloxan $\text{CO} \begin{matrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \\ \text{NH} \cdot \text{CO} \end{matrix} \text{CO}$ wird größtenteils zerstört und nur zum Teil als Parabansäure ausgeschieden³⁾.

Man beobachtet selten, daß durch Oxydation von primären Alkoholen im Organismus Aldehyde entstehen, während aus sekundär alkoholischen Gruppen sich sehr häufig Ketone bilden, ebenso wie aus Ketonen durch Reduktion sekundäre Alkoholgruppen entstehen können.

Die primären Monaminbasen der Fettreihe werden, wenn auch schwierig, so doch zum Teil zersetzt, die aromatischen noch schwieriger. Wenn aber in einer primären fetten Monaminbase ein Wasserstoff des Alkylradikals durch einen aromatischen Kohlenwasserstoff ersetzt ist, so verhält sich der fette Rest wie die ursprüngliche Verbindung. Daher gehen Amine der aliphatischen Reihe wie Trimethylamin, Tetramethyldiamin, Pentamethyldiamin, Cholin, zum großen Teil, manche völlig unverändert durch den Organismus. Der Abbau des Cholins geschieht im Organismus unter intermediärer Bildung von Ameisensäure⁴⁾. Cholin wird vom Kaninchen fast völlig ausgeschieden. Rattenharn enthält nach Cholindarreichung kein Cholin⁵⁾.

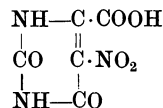
Thymin wird im Organismus gespalten, Uracil passiert den Organismus des Hundes⁶⁾.

Methyluracil



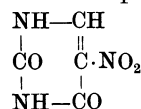
passiert den Organismus unverändert.

Nitrouracilcarbonsäure



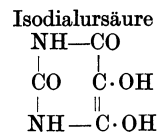
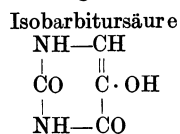
erfährt im Organismus eine vollkommene Spaltung.

Nitrouracil



tritt unverändert in den Harn.

Nach Verfütterung von Isobarbitursäure und Isodialursäure tritt weder



¹⁾ Luzzatto: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 37, S. 225. 1903. — Koehne: Diss. Rostock 1894.

²⁾ Pohl, Julius: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 8, S. 308. 1910.

³⁾ Wiener, Hugo: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42, S. 35.

⁴⁾ Hößlin: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 8, S. 27. 1906.

⁵⁾ Shanks, W. F.: Journ. of physiol. Bd. 58, S. 230. 1923.

⁶⁾ Steudel: Sitzungsber. d. Ges. z. Bef. d. ges. Naturgesch. Marburg 1901, Jan.

ein schwer lösliches Oxydationsprodukt, noch die ursprüngliche Substanz im Harn auf, ebenso bei Verfütterung von Thymin und 2.6-Dioxyypyrimidin. Auffallend ist, daß im Gegensatz zu Thymin, das nur in der Stellung der Methylgruppe von ihm verschiedene Methyluracil (4-Methyl-2.6-dioxyypyrimidin) keiner Spaltung unterliegt. Ebenso wird Nitrouracil (5-Nitro-2.6-dioxyypyrimidin) nicht angegriffen, so daß also die Nitrogruppe in derselben Stellung wie die Methylgruppe den Pyrimidinring vor einer Spaltung mit Erfolg zu schützen vermag.

Pyrimidin und Uracil werden quantitativ unverändert ausgeschieden, aber wenn Uracil in der Form eines Nucleosids oder Nucleotids verfüttert wird, so wird nur eine kleine Menge Uracil ausgeschieden; aber Uracil in Form von Hefenucleinsäure wird anscheinend vollständig im Organismus zerstört¹⁾.

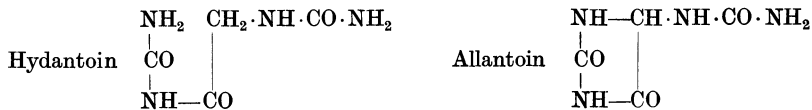
Freies Thymin und Thymin in Form einer tierischen Nucleinsäure zeigen nach Sweet und Levene²⁾ das gleiche Verhalten.

Die Desaminierung der Purine kann stattfinden, so lange diese noch mit anderen Verbindungen kombiniert sind³⁾ 4).

Adenin (6-Aminopurin) verläßt den Organismus größtenteils unzerstört⁵⁾. Bei der Ratte⁶⁾ und ebenso beim Hunde⁷⁾ geht es durch Oxydation in 6-Amino-2.8-dioxyypurin über.

Carbonyldiharnstoff $\begin{matrix} \text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \\ \text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \end{matrix} > \text{CO}$ wird im Organismus verbrannt⁸⁾.

Hydantoin (Glykolyldiharnstoff) geht durch Oxydation beim Hunde in Allantoin über⁹⁾.



Es wird nach Lewis unverändert im Harn ausgeschieden¹⁰⁾.

Iminoallantoin erzeugt keine Giftwirkung und wird im Organismus nicht zersetzt. Uroxansäure erzeugt ebenfalls keinen Effekt¹¹⁾.

Hydantoinensäure wird, als Ester verabreicht, ebenfalls nicht vom Organismus angegriffen. Der Hydantoinring wird von Katze, Kaninchen und Hund nicht zerstört¹²⁾.

Nach Theobromin- und Coffeinverfütterung tritt nach Abspaltung einer oder zweier Methylgruppen durch Oxydation Monomethylxanthin mit verschiedener Stellung des Methyls oder auch bei Kaninchen Xanthin im Harn auf¹³⁾. Coffein wird leicht von Tieren zersetzt¹⁴⁾.

1) Wilson, D. W.: Journ. of biol. chem. Bd. 56, S. 215. 1923.

2) Journ. of exp. med. Bd. 9, S. 229. 1907.

3) Jones, W.: Journ. of biol. chem. Bd. 9, S. 169. 1911.

4) Jones, W. und S. Amberg: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 73, S. 407. 1911.

5) Steudel, H.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 32, S. 284. 1901.

6) Nicolaier: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45, S. 359.

7) Minkowski, O.: Dtsch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 28, S. 499.

8) Henius, Kurt: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 10, S. 293. 1912.

9) Eppinger, H.: Hofmeister Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 6, S. 287. 1905.

10) Lewis: Journ. of biol. chem. Bd. 13, S. 347. 1912.

11) Saiki, Tadasu: Journ. of biol. chem. Bd. 7, S. 263. 1909.

12) Lewis, B. Howard: Journ. of biol. chem. Bd. 13, S. 347. 1912.

13) Albanese, Manfredi: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 34, S. 449. — Bondzynski, St. und R. Gottlieb: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 36, S. 45; Bd. 37, S. 385. — Krüger, M. und P. Schmidt: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 32, S. 2677, 2818, 3336. 1899 und Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 36, S. 1. 1902.

14) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 81, S. 15. 1917.

2.8-Dioxyypurin wird, beim Kaninchen subcutan injiziert, nicht in Allantoin umgewandelt, sondern fast quantitativ unverändert im Harn ausgeschieden. Bei gleicher Applikation wird Harnsäure fast zur Hälfte als Allantoin und zu 12⁰/₁₀ unverändert ausgeschieden.

2.8-Dioxy-6-methylpurin, 2.8-Dioxy-9-methylpurin und 2.8-Dioxy-6.9-dimethylpurin führen nicht zur Steigerung der Allantoinausscheidung. Letztere Verbindung schädigt die Niere. 2.8-Dioxy-6-methylpurin wird zum Teil unverändert ausgeschieden. Keine von diesen Verbindungen macht beim Kaninchen Diurese¹⁾.

Xanthin wird im menschlichen Organismus in Harnsäure verwandelt, ein Teil unverändert ausgeschieden, ein anderer Teil als Allantoin²⁾.

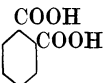
Interessant sind die Verhältnisse der aromatischen Verbindungen im tierischen Körper.

Im allgemeinen verhält sich der Benzolkern im Organismus sehr resistent, doch kennen wir eine Reihe von Beispielen, welche uns zeigen, daß der Organismus imstande ist, den Benzolring vollständig zu Kohlensäure und Wasser zu verbrennen, und unsere Kenntnisse dieser Umwandlung sind von der Art, daß wir angeben können, unter welchen Bedingungen der Benzolring im Organismus erhalten bleibt und unter welchen Bedingungen er zerstört wird. Nur diejenigen Aminosäuren der aromatischen Reihe, welche eine Seitenkette von drei Kohlenstoffatomen enthalten, von denen das mittlere die Gruppe-NH₂ trägt, werden im Organismus völlig zerstört. Daher machen Phenyl- α -aminopropionsäure C₆H₅·CH₂·CH(NH₂)·COOH, α -Aminozimtsäure C₆H₅·CH : CH(NH₂)·COOH, Tyrosin (p-Oxyphenyl- α -aminopropionsäure) C₆H₄(OH)·CH₂·CH(NH₂)·COOH keine Vermehrung der aromatischen Substanzen im Harne³⁾. Phenylalanin wird vom Fleischfresser größtenteils zerstört, aber nicht vom Pflanzenfresser, und kommt im Harn zu etwa ²/₅ als Hippürsäure, zu ³/₅ als Phenacetursäure zum Vorschein⁴⁾. Schon die in o-Stellung oder m-Stellung befindliche Hydroxylgruppe des o- oder m-Tyrosin verhindert im Gegensatz zum p-Tyrosin die vollständige Verbrennung. Halogensubstitution im Benzolkern führt ebenfalls zu schwer verbrennbaren Stoffen. m- und p-Chlorphenylalanin werden schwer angegriffen. p-Methyl- und p-Methoxyphenylalanin werden verbrannt.

Nach subcutaner Einführung von p-Methoxyphenylpropionsäure wird im Harn von Kaninchen keine ungesättigte Säure gefunden, lediglich Anissäure und Anisylglykokoll⁵⁾.

m-Tolylalanin wird im Organismus noch vollständiger verbrannt als p-Tolylalanin⁶⁾. Es scheint also die Methylgruppe im Kern den Abbau des Benzolkerns nicht zu stören. Rund ²/₃ der verfütterten Menge werden verbrannt. Ein Teil verläßt den Organismus als m-Tolylacetursäure⁷⁾.

Beim Alkaptonuriker werden Tolylalanine ohne Bildung eines Hydrochinonderivates verbrannt.

Vom Hunde wird nach Juvalta⁸⁾ auch Phthalsäure  und Phthal-

¹⁾ Goldschmidt, Samuel: Journ. of biol. chem. Bd. 19, S. 83. 1914.

²⁾ Levinthal, W.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 77, S. 274. 1912.

³⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 7, S. 23. 1882; Bd. 8, S. 63, 65. 1884; Bd. 10, S. 130. 1886; Bd. 11, S. 485. 1887; Bd. 14, S. 189. 1890.

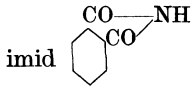
⁴⁾ Vasiliiu, Haralamb: Mitteilungen des Landwirtschaftlichen Instituts. Breslau 1909, S. 703.

⁵⁾ Matsuo, Iwao: Journ. of biol. chem. Bd. 35, S. 291. 1918.

⁶⁾ Böhm, L.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 89, S. 112.

⁷⁾ Fromherz, K. und L. Hermanns: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 89, S. 120.

⁸⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 13, S. 26. 1889. — Mosso: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 26, S. 267.



zerstört. Hingegen wird vom Kaninchenorganismus o-Phthalsäure unangegriffen quantitativ ausgeschieden¹⁾. Entgegen den Angaben von M. C. Porcher²⁾, welcher behauptet, daß m- und p-Phthalsäure beim Hunde zu 75% im Harne wieder erscheinen, o-Phthalsäure hingegen fast vollständig im Organismus verbrannt wird, konnte Julius Pohl in Wiederholung der Versuche von E. Pribram³⁾ zeigen, daß der Hundeorganismus o-Phthalsäure quantitativ unangegriffen ausscheidet⁴⁾. Alle drei Phthalsäuren paaren sich nicht mit Glykokoll. Die übrigen aromatischen Substanzen verhalten sich aber im Organismus sehr resistent; es können wohl Veränderungen in der Seitenkette eintreten, nie aber eine völlige Spaltung des Benzolringes vorkommen. Die aromatische Gruppe schützt sogar aliphatische Reste vor der Oxydation, wie wir bei den aromatischen Monaminbasen beobachten können, ebenso bei Aminosäuren.

Wenn man in Aminosäuren wie Glykokoll, Alanin, Leucin, Glutamin, Glutaminsäure, Asparagin, Asparaginsäure und Ornithin u. z. in die Aminogruppe den Rest der Phenylacetylsäure einführt, so werden die zugrunde liegenden Aminosäuren vor der Umsetzung im Organismus geschützt⁵⁾.

Die Oxydationen können den Benzolring selbst betreffen oder in einer Seitenkette verlaufen. So wird nach Verfütterung von Benzol im Organismus Phenol gebildet und dieses dann zum Teil weiter zu Dioxybenzolen oxydiert⁶⁾.

Die Oxydation des Benzolkernes greift insbesondere die Kernwasserstoffe an, welche hydroxyliert werden. Ist eine fette Seitenkette vorhanden, so wird diese bis zum Carboxyl oder einer Essigsäure je nach dem Baue der Seitenkette oxydiert. Manchmal geht vorzüglich bei der Oxydation der Methylgruppen die Oxydation nur bis zur Bildung von Carbinol. $R \cdot CH_3 \rightarrow R \cdot CH_2 \cdot OH$. Sind mehrere fette Ketten vorhanden, so wird nur eine zur Carboxylgruppe oxydiert und dann ist der Organismus fähig, Substanzen dieser Art durch Synthesen den weiteren Eingriffen der oxydativen Funktionen der Zellen zu entziehen.

Aber der Benzolkern ist durchaus nicht so unaufspaltbar, wie man anfänglich geglaubt hat. Max Jaffé wies nach, daß Benzol selbst⁷⁾ zum Teil zur Muconsäure $HOOC \cdot CH : CH \cdot CH : CH \cdot COOH$ oxydiert wird, wobei eine Ringsprengung des Benzols eintritt.

Die überlebende Leber vermag Muconsäure in Aceton zu verwandeln⁸⁾. Bei der Verfütterung von Benzol fand Max Jaffé im Maximum zu 0.3% das Auftreten von Muconsäure, es ist aber sehr wahrscheinlich, daß diese sehr leicht oxydable Säure sehr schnell weiter verändert wird, daß aber 25–30% des resorbierten Benzols in Muconsäure verwandelt werden. Der Organismus scheint sich an die Aufspaltung des Benzolkernes zu gewöhnen und bei Verfütterung von Benzol steigende Mengen davon zu oxydieren⁹⁾. Hingegen fand Yoshitane Mori¹⁰⁾ im Gegensatz zu Jaffé, daß Muconsäure, Kaninchen

¹⁾ Pribram, E.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51, S. 379. 1904.

²⁾ Biochem. Zeitschr. Bd. 14, S. 351. 1908.

³⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51, S. 378. 1904.

⁴⁾ Biochem. Zeitschr. Bd. 16, S. 68. 1909.

⁵⁾ Shiple, G. J. und C. P. Sherwin: Journ. of biol. chem. Bd. 53, S. 463. 1922.

⁶⁾ Dubois' Arch. f. Physiol. 1867, S. 340. — Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 12, S. 148.

⁷⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 62, S. 58. 1909.

⁸⁾ Hensel, Marie und Otto Rieser: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 88, S. 38. 1913.

⁹⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 62, S. 58. 1909.

¹⁰⁾ Mori, Yoshitane: Journ. of biol. chem. Bd. 35, S. 341. 1918.

innerlich verabreicht, zum größten Teile unverändert im Harn ausgeschieden wird, ganz ähnlich wie Adipinsäure. Während nach dieser stets Vermehrung der Oxalsäure im Harn festgestellt wurde, war dies nach Muconsäurefütterung nicht der Fall. Die Ansicht von Jaffé, daß Benzol zu einem erheblichen Teile über Muconsäure abgebaut wird, dürfte nicht oder nur sehr eingeschränkt zutreffen. Auch diejenigen aromatischen Verbindungen, welche entweder scheinbar unverändert oder nur in der Seitenkette abgebaut oder in gepaarter Verbindung zur Ausscheidung gelangen, kann man nur zum großen Teil, aber nie quantitativ im Harn wiederfinden, während Benzolverbindungen, die eine dreigliedrige Seitenkette tragen, restlos verbrannt werden. Der Angriff des oxydierenden Sauerstoffes trifft entweder den Benzolkern oder das dem Benzolring nächst verbundene Kohlenstoffatom. Aber nicht einmal beim Phenol ist der Benzolring ganz unangreifbar und ein Teil kommt immer zur Verbrennung.

Aber noch andere Ringzerstörungen sind uns bekannt. Methylcholine werden vielfach völlig oxydiert, auch *o*-Nitrobenzaldehyd.

Sehr resistent verhält sich die Carboxylgruppe im aromatischen Kern, so wird Benzoesäure $C_6H_5 \cdot COOH$ im Organismus nicht verändert, ebensowenig wird Phenyllessigsäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$ oxydiert, in welcher ein Kohlenstoffatom zwischen Benzolkern und Carboxyl eingeschaltet ist. Phenylpropionsäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ aber, mit zwei Kohlenstoffatomen zwischen Benzolkern und Carboxyl, wird zu Benzoesäure oxydiert¹⁾. Beim Hunde gibt Phenylpropionsäure Hippursäure und keine Phenacetursäure. Phenylpropionsäure wird anscheinend in der Weise im Organismus umgesetzt, daß einerseits *l*-Phenyl- β -oxypropionsäure und aus dieser Phenylzimtsäure entsteht, welche letztere reversibel wieder sich in Phenyl- β -oxypropionsäure umsetzen kann. Andererseits entsteht Benzoylessigsäure und Acetophenon und aus beiden sowie aus der Phenylzimtsäure Benzoesäure. Inaktive Mandelsäure geht unverändert durch, Phenyllessigsäure gibt Phenacetursäure, aber keine Hippursäurevermehrung. Äthylbenzol wird in Hippursäure, nicht aber in Phenacetursäure verwandelt. Phenylglykolsäure $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot COOH$ wird im Organismus gar nicht angegriffen, sondern quantitativ im Harn ausgeschieden. Phenylaminoessigsäure $C_6H_5 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$, welche ja nur zwei Kohlenstoffatome in der Seitenkette hat, geht zum Teil in Phenylglykolsäure über. (Siehe Kapitel: Desaminierung.)

Die aromatischen Carbonsäuren gehen zum größten Teil unverändert durch den Organismus durch, so z. B. geht Phenylglycin-*o*-carbonsäure beim Verfüttern an Kaninchen in Indican über, doch ist die Ausbeute geringer als bei *o*-Nitrophenylpropionsäure. Aus parenteral zugeführter Phenylglycin-*o*-carbonsäure entsteht kein Indican im Gegensatz zu *o*-Nitrophenylpropionsäure. Von der Methyltrihydroxy-*o*-chinolincarbonsäure geht der größte Teil unverändert in den Harn über, aber ein kleiner Rest erscheint als Methyl-dioxychinolincarbonsäure im Harn, so daß beim Durchgang der Hydrosäure durch den Organismus von den drei Wasserstoffatomen zwei als Wasser abgespalten und das dritte zum Hydroxyl oxydiert worden ist.

Nach der Verabreichung von *p*-Oxybenzoesäure treten beim Hunde 32% derselben als Phenol und *p*-Kresol auf²⁾.

Über die Oxydation aliphatischer Ketten, welcher beiderseits durch aromatische Reste verschlossen sind, haben Ernst Liebing und Erich Harloff³⁾ am Dibenzyl, Desoxybenzoin, Hydrobenzoin, Benzoin, Benzil und Benzilsäure Versuche gemacht.

¹⁾ Salkowski, E.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 7, S. 168. 1882.

²⁾ Siegfried, M. und R. Zimmermann; Biochem. Zeitschr. Bd. 46, S. 210. 1912.

³⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 108, S. 195. 1920.

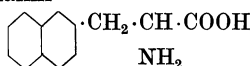
Dibenzyl $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$ geht beim Kaninchen in eine gepaarte Glykuronsäure über, welche beim Kochen mit Säure Stilben $C_6H_5 - CH = CH - C_6H_5$ abspaltet. Wahrscheinlich entsteht Stilben aus dem eigentlichen Paarling Diphenyläthanol (Stilbenhydrat) $C_6H_5 - CH_2 - CH(OH) - C_6H_5$. Hydrobenzoin, Desoxybenzoin, Benzoin und Benzil paaren sich mit Glykuronsäure, aus der Glykuronverbindung läßt sich o-Benzylbenzoesäure abspalten $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot COOH$. Diese ist giftiger als ihre Muttersubstanz.

Phenylbuttersäure verwandelt sich im Hundeorganismus in Phenacetursäure, nicht aber in Hippursäure. Phenylvaleriansäure geht in Hippursäure über. Phenyl- β -milchsäure liefert Hippursäure, aber keine Mandelsäure.

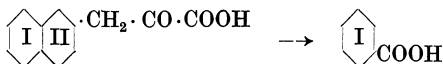
Phenylparaconsäure, eine Lactonsäure $C_6H_5 \cdot \overset{\text{COOH}}{\underset{\text{O}}{\text{CH}}} - \overset{\text{O}}{\text{CH}} - CH_2 - \overset{\text{O}}{\text{CO}}$ geht unverändert durch den Organismus durch.

Phenyl- α -milchsäure und Phenyl- α -ketopropionsäure werden im Organismus zerstört. Es wird also die α -Ketonsäure, die α -Oxy- und die α -Aminosäure ganz im Organismus umgesetzt. Andere Ketonsäuren zeigen aber kein identisches Verhalten, denn Benzoylessigsäure gibt Hippursäure.

Der Naphthalinkern kann im Organismus gesprengt werden, denn bei Verfütterung von β -Naphthylalanin



und β -Naphthylbrenztraubensäure erhält man Benzoesäure, bzw. Hippursäure



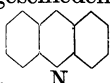
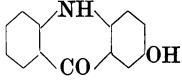
Es wird der Kern II und nicht der Kern I aufgespalten, da man sonst Phenacetursäure erhalten würde¹⁾.

Chinolin selbst geht nicht als solches in den Harn über, sondern es tritt im Harn eine durch Brom fällbare, noch unbekannte Substanz in reicher Menge auf. Nach Donath ist der im Harn auftretende Körper Pyridincarbonsäure, was aber anscheinend nicht richtig ist. Chinolin wird sehr wahrscheinlich als 5.6-Dioxychinolin mit Schwefelsäure oder Glykuronsäure gepaart durch die Niere ausgeschieden²⁾.

Nach R. Cohn wird der Chinolinkern im Organismus besonders leicht zerstört, da die drei isomeren Methylchinoline (Chinaldin, o- und p-Methylchinolin) keine Synthesen im Organismus eingehen. Methylchinoline werden im Organismus meist vollständig oxydiert³⁾.

Außer dem 5.6-Chinolinchinon entstehen aus Chinolin im Kaninchenorganismus p-Oxy- γ -chinolin (?) und o- und p-Oxychinolin⁴⁾.

α -Chinolincarbonsäure wird zum größten Teil mit Glykokoll gepaart, zum kleinen Teil unverändert ausgeschieden. β -Chinolincarbonsäure wird unverändert ausgeschieden.

Acridin  wird in 5-Keto-3-oxy-5.10-dihydroacridin  verwandelt⁵⁾.

Dimethyltoluidin wird zu Dimethylaminobenzoesäure oxydiert, die zum größten Teil als Glykuronsäure im Harn auftritt.

¹⁾ Kikkaji, T.: Biochem. Zeitschr. Bd. 35, S. 57. 1911.

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 55, S. 27. 1900.

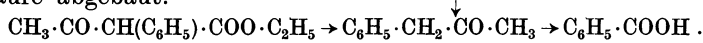
³⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 20. S. 215. 1895.

⁴⁾ Scheunemann, B.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 100, S. 51. 1923.

⁵⁾ Fühner, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51, S. 391. 1904.

Benzolsulfomethylaminocaprinsäure folgt auch dem Gesetze der β -Oxydation, aber sie wird nur bis zur Buttersäure abgebaut und kann zu 44% als solche aus dem Harn der Kaninchen dargestellt werden. γ -Benzolsulfomethylaminobuttersäure verläßt quantitativ unverändert den Organismus¹⁾.

Phenylacetessigester wird zu Benzylmethylketon und Benzoesäure, bzw. Hippursäure abgebaut.



Benzylacetessigester liefert wenig Phenyläthylmethylketon und Hippursäure. Phenyläthylmethylketon liefert ausschließlich Phenacetursäure. Phenylpropylacetessigester liefert Hippursäure und wenig Phenylbutylketon. Phenylbutylketon liefert Phenacetursäure. Daraus schließt Leo Hermanns, daß der Abbau der Fettsäuren im intermediären Stoffwechsel nicht über die Ketone führt, sondern daß eine paarige Abspaltung von Kohlenstoffatomen stattfindet²⁾.

Phenylglykokoll geht in Mandelsäure über, wobei zuerst Phenylglyoxylsäure entsteht, die zu Mandelsäure reduziert wird. Es entsteht aus Phenylglykokoll durch Desaminierung Phenylessigsäure und Phenylglykolsäure (Nencki), aber es entsteht kein Indikan, ebensowenig wie aus Phenylglycin. o-carbonsäure³⁾. Verfüttert man racemische Phenylaminoessigsäure, so findet man hauptsächlich im Harn l-Phenylaminoessigsäure oder statt ihrer i-Uraminophenylessigsäure, l-Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure. Die letztere Substanz ist das Abbauprodukt der verschwundenen rechtsdrehenden Aminosäuren. Es geht also die Aminosäure in eine Ketonsäure über. Die racemische Verbindung spaltet sich im Hundeorganismus in ihre beiden optisch aktiven Komponenten. Der l-Anteil wird unverändert ausgeschieden, der d-Anteil geht durch Desaminierung in Phenylglyoxylsäure über, die durch optisch aktive Reduktion sich in l-Mandelsäure verwandelt. Ein kleiner Teil der beiden Modifikationen verwandelt sich in Benzoesäure. Ähnlich wie beim Hund verhält sich die Substanz beim Kaninchen. Dieses scheidet den l-Anteil des Phenylglykokolls unverändert aus, verwandelt den d-Anteil aber in Phenylglyoxylsäure. Aber die sekundäre Reduktion der gebildeten Ketosäure zur l-Mandelsäure tritt nicht ein. Beim Menschen verhält sich die Substanz wie beim Hund. Die Bildung von Ketonsäuren aus den Aminosäuren geht also unter Ammoniakabspaltung und Oxydation vor sich.

Nach Verfütterung von Tyrosin tritt nicht Oxymandelsäure, sondern l-Oxyphenylmilchsäure auf, wie bei akuter gelber Leberatrophie und Phosphorvergiftung. Sie entsteht auch in kleiner Menge bei Verfütterung von Oxyphenylbrenztraubensäure, die als Zwischenprodukt bei der Umwandlung des Tyrosins in jene zu betrachten ist. Wird dl-Oxyphenylmilchsäure gegeben, so erleidet sie teilweise asymmetrische Zersetzung, indem die d-Säure unangegriffen bleibt. Bei der Bildung von l-Oxyphenylmilchsäure aus Oxyphenylbrenztraubensäure muß diese daher asymmetrische Reduktion erfahren⁴⁾.

Bei Verfütterung von Oxyphenylbrenztraubensäure an Menschen geht ein Teil durch optisch-aktive Reduktion in d-p-Oxyphenylmilchsäure über, ebenso wie Phenylglyoxylsäure vom Menschen und Hund zur aktiven l-Mandelsäure reduziert wird. Bei Verfütterung von d-p-Oxyphenylmilchsäure wird die Hälfte bis $\frac{3}{4}$ beim Menschen im Harn wieder ausgeschieden, und zwar größtenteils als d-p-Oxyphenylmilchsäure. Die dem Tyrosin entsprechende Ketonsäure wird

¹⁾ Thomas, Karl und Herbert Schotte: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 104, S. 141. 1919.

²⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 85, S. 233. 1913.

³⁾ Asayama, Chûai: Acta scholae med. univers. Kioto. Bd. 1, Nr. 1, S. 123. 1926.

⁴⁾ Kotake, Yashiro und Zenji Matsuoka: Journ. of biol. chem. Bd. 35, S. 319. 1918.

vom gesunden Menschen viel besser verbrannt als die Oxysäure. Phenylbrenztraubensäure wird zu $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{5}$ im Harn wiedergefunden. Ein Teil scheint in l-Phenylmilchsäure überzugehen. Phenyl- α -milchsäure ist ziemlich gut verbrennlich, nur die Hälfte wird ausgeschieden, und zwar als Linksform¹⁾.

Leber, Niere und Milz des Hundes vermögen Phenylbrenztraubensäure und Oxyphenylbrenztraubensäure teilweise in die entsprechenden linksdrehenden Alkoholsäuren, l-Phenylmilchsäure und l-Oxyphenylmilchsäure umzuwandeln²⁾.

Sowohl d- wie l-Phenylmilchsäure bilden in der überlebenden Leber Acetessigsäure, letztere in erhöhtem Maße wie die erstere. l-Oxyphenylmilchsäure liefert wenig, die d-Form gar keine Acetessigsäure³⁾.

Nach Verfütterung von dl-Phenylmilchsäure scheiden Hund, Kaninchen und Affe im Harn die d-Säure, der Mensch die l-Säure aus. Da es wahrscheinlich ist, daß die untersuchten Tiere und der Mensch die Säure verschieden asymmetrisch abbauen, wird angenommen, daß die dl-Phenylmilchsäure beim Menschen vorzugsweise über die Phenylbrenztraubensäure abgebaut wird, welche dann zum Teil einer asymmetrischen Reduktion zu l-Phenylmilchsäure unterliegt. Bei den Tieren wird von der dl-Phenylmilchsäure die l-Komponente direkt verbrannt, die d-Säure unverändert ausgeschieden⁴⁾.

Phenylmilchsäure wird im Organismus zum Teil in Phenylbrenztraubensäure übergeführt. Namentlich beim Menschen ist dieser Vorgang deutlich, hier scheidet sich etwas mehr unveränderte l-Säure aus, offenbar bedingt durch Rückbildung aus Phenylbrenztraubensäure⁵⁾.

Phenylbrenztraubensäure wird im menschlichen und tierischen Organismus zum Teil unverändert, zum Teil als l-Phenylmilchsäure ausgeschieden⁶⁾.

Nach reichlicher Verfütterung von l- und dl-Phenylalanin bildet das Kaninchen Phenylbrenztraubensäure. Ein Teil derselben wird zu Oxyphenylbrenztraubensäure oxydiert⁷⁾.

Nach Verfütterung von racemischer β -Oxybuttersäure erhält man im Harn Acetessigsäure und Aceton, ein kleiner Teil der Säure bleibt aber unangegriffen, und dieser erweist sich als linksdrehend. Es wird daher die d-Säure im Körper leichter zersetzt als die l-Säure⁸⁾.

Nach Verfütterung von dl-Alanin wird das körperfremde l-Alanin ausgeschieden⁹⁾, das d-Alanin verbrannt.

Nach Verfütterung größerer Mengen Histidin scheidet der Hund Urokaninsäure aus, aber nicht Imidazolylmilchsäure und Imidazolylbrenztraubensäure. Da nach Verfütterung von Imidazolylmilchsäure keine Urokaninsäure ausgeschieden wird, wird angenommen, daß diese Säure aus Histidin durch direkte Desaminierung entsteht¹⁰⁾.

Aus d-Histidin entsteht im Gegensatz zu l-Histidin keine Urokaninsäure¹¹⁾.

¹⁾ Suwa, Akikazu: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 72, S. 113. 1911.

²⁾ Mori, Y. und T. Kanai: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 122, S. 206. 1922.

³⁾ Mori, Y.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 122, S. 225. 1922.

⁴⁾ Kotake, Y. und Y. Mori: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 122, S. 176. 1922.

⁵⁾ Mori, Y.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 122, S. 186. 1922.

⁶⁾ Kotake, Y. und Y. Mori: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 122, S. 191. 1922.

⁷⁾ Kotake, Y., Y. Masai und Y. Mori: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 122, S. 195. 1922.

⁸⁾ MacKenzie, Alex.: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 81. 1902.

⁹⁾ Schittenhelm und Katzenstein: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 2, S. 560.

¹⁰⁾ Kotake, Y. und M. Konishi: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 122, S. 230. 1922. Konishi, M. und Y. Tani: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 143, S. 193. 1925.

¹¹⁾ Konishi, M.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 143, S. 189. 1925.

Die Urokaninsäure (Imidazolylakrylsäure) wird bei verschiedenen Tieren gleich leicht abgebaut und führt zu keiner nennenswerten Vermehrung des Kreatinins¹⁾.

l-Pyrrolidincarbonsäure wird im Kaninchenorganismus abgebaut. In großen Mengen aufgenommen, wird sie zum Teil im Urin wiedergefunden²⁾.

Tyrosin wird bei Verabreichung großer Mengen (und auch kleinerer Mengen) vom Kaninchen in Oxyphenylbrenztraubensäure und l-Oxyphenylmilchsäure verwandelt, welche letztere durch Reduktion der ersteren entsteht. Auch kleine Mengen dl-Oxyphenylmilchsäure entstehen aus l-Tyrosin. Daneben werden reichliche Mengen Phenol gebildet. Die mit Tyrosin überfütterten Tiere erkranken oder sterben an nephritischen Erscheinungen³⁾.

Oxyphenylglyoxylsäure wird beim Hund nicht in die optisch aktiven Komponenten umgewandelt, sondern unverändert ausgeschieden. Die Fähigkeit des Tierkörpers Racemverbindungen derart zu spalten, daß ein optischer Antipode verbrannt und der andere wenigstens zum Teil unverändert im Harn ausgeschieden wird, ist aber nicht für alle Körper anzunehmen. Die dl-Oxymandelsäure wird vom Kaninchen nicht zerlegt⁴⁾.

Nach subcutaner Einspritzung des Natriumsalzes der Indolbrenztraubensäure wird im Harn von Kaninchen Kynurensäure gefunden, nicht hingegen nach α -Methyltryptophan⁵⁾.

Anilin geht in p-Aminophenol über⁶⁾. Naphthalin⁷⁾ wird in Naphthol und zum Teil in Dioxynaphthalin⁸⁾ übergeführt. α -Monochlor- und α -Monobromnaphthalin passieren größtenteils unoxidiert bei Kaninchen in den Harn⁹⁾, nur ein kleiner Teil wird zu Halogenaphthol oxidiert, welches mit Schwefelsäure gepaart im Harn auftritt. β -Naphthylamin paart sich mit Schwefelsäure und Glykuronsäure. Es wird im Organismus zu Aminonaphthol und Dioxyaminonaphthalin oxidiert, und zwar quantitativ¹⁰⁾. Doch muß bemerkt werden, daß selbst beim Phenol der Benzolring nicht ganz unangreifbar ist und zum Teil vollkommen zur Verbrennung gelangt. Nach Nencki und Giacosa¹¹⁾ trifft der Angriff des oxydierenden Sauerstoffes stets entweder den Benzolkern oder das mit dem Benzol verbundene Kohlenstoffatom. Es wird daher Äthylbenzol $C_2H_5 \cdot C_6H_5$ wahrscheinlich zuerst in Acetophenon $CH_3 \cdot CO \cdot C_6H_5$ und sodann unter Oxydation der Methylgruppe in Benzoesäure und Kohlensäure umgewandelt¹²⁾. Toluol $CH_3 \cdot C_6H_5$ wird zu Benzoesäure, Xylol $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot CH_3$ zu Toluylsäure $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot COOH$ oxidiert¹³⁾. Ebenso wird normales Propylbenzol $C_3H_7 \cdot C_6H_5$ zu Benzoesäure oxidiert. Hingegen entsteht aus Isopropylbenzol $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH_3 > CH \cdot C_6H_5 \end{matrix}$ (Cumol) im Organismus Phenol, wie aus Benzol. Aus keinem der drei isomeren Butylbenzole entsteht aber Benzoesäure. Die beiden Isobutylbenzole werden zu Oxybutylbenzolen oxidiert, ebenso normales Butylbenzol.

¹⁾ Konishi, M.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 143, S. 181. 1925.

²⁾ Bethke, R. M. und H. Steenbock: Journ. of biol. chem. Bd. 58, S. 105. 1923.

³⁾ Kotake, Y., Z. Matsuoka und M. Okagawa: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 122, S. 166, 201. 1922.

⁴⁾ Ellinger, Alexander und Jaschyro Kottake: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 65, S. 413. 1910.

⁵⁾ Ellinger, A. und Z. Matsuoka: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 91, S. 45. 1914.

⁶⁾ Schmiedeberg, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 8, S. 1.

⁷⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 19, S. 1534. 1886.

⁸⁾ Lesnik: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 24, S. 164.

⁹⁾ Kuckein: Diss. Königsberg 1898.

¹⁰⁾ Engel: Zentralbl. f. Gewerbehyg. u. Unfallverh. Bd. 8, S. 81. 1920.

¹¹⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4, S. 325. 1880.

¹²⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4, S. 237. 1880.

¹³⁾ Dubois' Arch. f. Physiol. 1876, S. 353.

Sind mehrere Seitenketten vorhanden, so wird nur eine davon oxydiert, die übrigen bleiben unverändert. Es wird z. B. aus Xylol Toluylsäure, aus Cymol Cuminsäure.

Das Kaninchen oxydiert m-Xylol zu m-Toluylcarbonsäure, die Bildung eines Xylenols ist zweifelhaft. o-Xylol wird als o-Toluylcarbonsäure aus-
geschieden. Mesitylen (1.3.5-Trimethylbenzol) wird zu Mesitylensäure (1.3-Di-
methylbenzoesäure · 5) · Uvitätsäure und Trimesinsäure werden nicht gebildet.
Cyclohexan $\text{CH}_2 \left\langle \begin{array}{l} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array} \right\rangle \text{CH}_2$ wird hauptsächlich zu Cyclohexanon oxydiert,
ein geringer Teil vielleicht auch zu Adipinsäure. Cyclohexanon $\text{CH}_2 \left\langle \begin{array}{l} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array} \right\rangle \text{CO}$
wird jedoch bis zur Adipinsäure $\text{HOOC} \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{COOH}$ abgebaut¹⁾.

Saligenin (Oxybenzylalkohol) $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ geht nach Nencki²⁾
in Salicylsäure über, Benzylalkohol $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ kann zu Benzoesäure
oxydiert werden, aber nur dann, wenn die Einwirkung nicht zu kurz dauert.

Salicylaldehyd $\text{C}_6\text{H}_4 \left\langle \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{CHO} \end{array} \right\rangle$ wird zu Salicylsäure $\text{C}_6\text{H}_4 \left\langle \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{COOH} \end{array} \right\rangle$ oxydiert.

Wasserstoffatome der Ringsysteme werden oxydiert, so daß Wasserstoff
durch Hydroxylgruppen ersetzt wird und die entsprechenden Phenole ent-
stehen.

Indol $\text{C}_6\text{H}_7 \left\langle \begin{array}{l} \text{CH} \\ \text{NH} \end{array} \right\rangle \text{CH}$ wird zu Indoxyl $\text{C}_6\text{H}_4 \left\langle \begin{array}{l} \text{C(OH)} \\ \text{NH} \end{array} \right\rangle \text{CH}$

β -Skatol³⁾ $\text{C}_6\text{H}_4 \left\langle \begin{array}{l} \text{C(CH}_3\text{)} \\ \text{NH} \end{array} \right\rangle \text{CH}$ wird oxydiert zu β -Skatoxyl $\text{C}_6\text{H}_4 \left\langle \begin{array}{l} \text{C(CH}_2 \cdot \text{OH)} \\ \text{NH} \end{array} \right\rangle \text{CH}$ ⁴⁾

o-Nitrotoluol $\text{C}_6\text{H}_4 \left\langle \begin{array}{l} \text{NO}_2 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right\rangle$ zu o-Nitrobenzylalkohol $\text{C}_6\text{H}_4 \left\langle \begin{array}{l} \text{NO}_2 \\ \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{array} \right\rangle$, und hierauf ent-
steht durch Paarung Uronitrotoluylsäure.

Diphenylmethan $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ wird zu Oxydiphenylmethan C_6H_5
 $\text{CH(OH)} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ ⁶⁾, Campher $\text{C}_8\text{H}_{14} \left\langle \begin{array}{l} \text{CH}_2 \\ \text{CO} \end{array} \right\rangle$ zu Campherol $\text{C}_8\text{H}_{14} \left\langle \begin{array}{l} \text{CH} \cdot \text{OH} \\ \text{CH} \cdot \text{OH} \end{array} \right\rangle$ oxydiert⁷⁾.

Die substituierten Säureamide verhalten sich folgendermaßen: Dibenzamid
 $\text{NH} \cdot (\text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5)_2$ wird zu Benzoesäure oxydiert, hingegen wird Phthalimid
bis auf Spuren völlig zerstört⁸⁾. Benzoylharnstoff $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$
wird in Benzoesäure umgewandelt. Während Biuret im Organismus nicht
angegriffen wird, kann Diphenylbiuret $\text{NH}(\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5)_2$ nur in kleinen
Mengen im Harn wieder gefunden werden. Ebenso p-Oxydiphenylbiuret
 $\text{NH}(\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH})_2$. Benzylidenbiuret $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{N} : \text{HC} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$
hingegen ergab beim Durchgange durch den Organismus Benzoesäure.

Gentisinsäure⁹⁾ $\text{C}_6\text{H}_3 \left\langle \begin{array}{l} \text{OH} \quad (1) \\ \text{OH} \quad (4) \\ \text{COOH} \quad (5) \end{array} \right\rangle$ wird teilweise und Homogentisinsäure

¹⁾ Fillips, Ed.: Ann. di chim. e farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 18, S. 178.

²⁾ Dubois' Arch. f. Physiol. 1870, S. 406.

³⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4, S. 416. 1880.

⁴⁾ Baumann, E. und Brieger: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3, S. 254. 1879.

⁵⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 2, S. 47. 1878.

⁶⁾ Klingenberg: Diss. Rostock 1891.

⁷⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3, S. 422. 1879; s. auch Juvalta: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 13, S. 26. 1889.

⁸⁾ Köhne: Diss. Rostock 1894. 2 g Phthalimid machen bei Hunden keine Störung, 4 g nach Stunden Erbrechen, Zittern.

⁹⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 21, S. 422. 1895/96.

$\text{C}_6\text{H}_3 \begin{cases} \text{OH} \\ \text{OH} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \end{cases}$ (1) (4) größtenteils verbrannt¹⁾. Aus Tyrosin und Phenylalanin entsteht beim Alkaptonuriker Homogentisinsäure²⁾.


Blum erhielt nach Thymolfütterung im Harn Thymo-hydrochinon und ein Chromogen³⁾.

K. Klingenberg⁴⁾ hat das Verhalten einiger aromatischer Körper, welche mehr als einen Benzolkern enthalten, im Organismus untersucht.

Bei Versuchen mit Benzidin $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_4\text{—NH}_2 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{—NH}_2 \end{matrix}$ (4) ließ sich eine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren nicht nachweisen, es besteht demnach keine Analogie mit dem Anilin, welches bekanntlich im Tierkörper oxydiert wird. Entgegen den Angaben von Klingenberg fand O. Adler⁵⁾, daß Benzidin nicht unverändert in den Harn übergeht, es entsteht 4.4'-Diaminodioxydiphenyl.

p-Dibromdiphenyl $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_4\text{—Br} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{—Br} \end{matrix}$ wird nicht oxydiert.

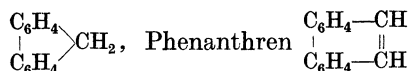
Diphenylharnstoff wird fast gar nicht resorbiert⁶⁾, Phenylharnstoff wird in Anilin, Ammoniak und Kohlensäure zerlegt und ersteres zu p-Aminophenol oxydiert, welches in Form einer Ätherschwefelsäure ausgeschieden wird.

Oxanilsäure  verläßt den Organismus unangegriffen.

Carbazol $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{matrix} \text{NH}$ wird im Tierkörper zu Oxycarbazol $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_3\text{—OH} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{matrix} \text{NH}$ umgewandelt und in Form der Ätherschwefelsäureverbindung ausgeschieden.

Phenylglucosazon ist für den Organismus indifferent und wird nicht gespalten⁷⁾.

Bei Verfütterung von Fluoren



und Phenanthrenchinon $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_4\text{—CO} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{—CO} \end{matrix}$ ließ sich keine Oxydation nachweisen. Hingegen beobachteten Bergell und Pschorr⁸⁾ nach Verfütterung von Phenanthren an Kaninchen das Auftreten einer Phenanthrolglykuronsäure, was eine Oxydation des Phenanthrens zu Phenanthrol beweist.

Bei Diphenylamin $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \text{NH}$ ergab sich eine bedeutende Vermehrung der Ätherschwefelsäure und aus dem Harn konnte p-Oxydiphenylamin $\begin{matrix} \text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{matrix} \text{NH}$ dargestellt werden.

Die Resultate der Klingenberg'schen Untersuchung ergaben eine Bestätigung resp. Erweiterung der Nöltingschen Regel, nach welcher bei der Hydroxylierung aromatischer Körper im Organismus, wie in vitro, die Hydroxylgruppe zu einer schon besetzten Stelle

¹⁾ Wolkow und Baumann: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 15; S. 228. 1891. — Embden, H.: ebenda Bd. 18. — Neubauer und Falta: ebenda Bd. 42.

²⁾ Wolkow und E. Baumann: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 15. S. 228. 1891; s. auch Falta und Langstein: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 37, S. 513. 1903.

³⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1891, S. 186. ⁴⁾ Diss. Rostock 1891.

⁵⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 58, S. 167. 1907.

⁶⁾ Salaskin und Kowalevsky: Biochem. Zeitschr. Bd. 4, S. 210. 1907.

⁷⁾ Pigorini: Atti d. reale accad. dei Lincei Roma [5] Bd. 17, II, S. 132.

⁸⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 38, S. 16. 1903.

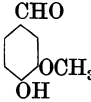
in Parastellung tritt; ist aber die Parastellung schon besetzt, so erfolgt die Hydroxylierung im Tierkörper nicht.

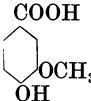
Auch beim Phenylurethan $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot O \cdot C_2H_5$ tritt eine Hydroxylierung in der Parastellung im Organismus ein, und wir erhalten im Harne p-Oxyphenylurethan $OH \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot O \cdot C_2H_5$.

Der Benzolkern wird nach Ziegler¹⁾ überhaupt nicht angegriffen, wenn ein oder mehrere Wasserstoffe desselben durch kohlenstoffhaltige Seitenketten vertreten sind. Aus p-Cymol $C_6H_4(C_3H_7)(CH_3)$ entsteht Cuminsäure $C_6H_4(C_3H_7)(COOH)^2)$.

Santonin³⁾ wird im Organismus in Oxysantonine verwandelt. Es werden Mono- und Dioxysantonine ausgeschieden⁴⁾. Santonin $C_{15}H_{28}O_3$ (Lacton der Santoninsäure) ist ein Derivat des Hexahydronaphthalins. Im Harne tritt Santogenin auf $C_{30}H_{36}O_9$, welches das Anhydrid der zweibasischen Santogeninsäure ist.

Benzylamin wird zu Benzoesäure oxydiert⁵⁾. Ebenso Hydrobenzamid, Phenylpropionsäure⁶⁾. Die aromatischen Aldehyde und Ketone werden zu den entsprechenden Carbonsäuren oxydiert, z. B. Benzaldehyd zu Benzoesäure⁷⁾. Bei Hunden wird er zu Benzylalkohol reduziert, (s. bei

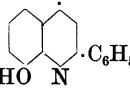
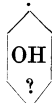
Reduktionen). Vanillin⁸⁾ mit mehreren Seitenketten  wird zu Va-

nillinsäure  oxydiert.

Oxyanthrachinone werden beim Passieren des Organismus oxydiert. Chrysarobin z. B. geht unter Sauerstoffaufnahme in Chrysophansäure über.

Pyridin wird anscheinend im Organismus nicht oxydiert, sondern geht Synthesen ein oder wird als solches ausgeschieden. Picolin (α -Methylpyridin), wird zur Pyridin- α -carbonsäure (Picolinsäure) oxydiert⁹⁾. Piperidin geht wegen seiner raschen Oxydierbarkeit keine Methylierungs-Synthese wie Pyridin ein.

Atophan geht im Organismus in 8-Oxy-2-phenylchinolin-4-carbonsäure $COOH$ $CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH^{10)}$.

 über. Ferner findet man Oxypyridinursäure 

Die hydroaromatischen Säuren Hexahydrobenzoesäure und Hexahydroanthranilsäure gehen zum Teil in Hippursäure über, hingegen geben Cyclohexanessigsäure und Cyclohexanoleessigsäure weder Hippursäure noch Phenacetursäure, was eine Oxydation durch Dehydrierung des hydrierten Benzolkernes erweist¹¹⁾.

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 1, S. 65.

²⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 5, S. 749. 1872. Bd. 12, S. 1512. 1879.

³⁾ Jaffé, M.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 22, S. 538. 1896/97.

⁴⁾ Wedekind: Pharm. Ztg. 1901, S. 598—600.

⁵⁾ Bülow: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 57, S. 93. — Cohn, R.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. d. physiol. Chem. Bd. 17, S. 279. 1893.

⁶⁾ Schmiedeberg, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 8, S. 1.

⁷⁾ Nencki, M.: Journ. f. prakt. Chem. Bd. 18, S. 288. 1878.

⁸⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4, S. 213. 1894.

⁹⁾ Cohn, R.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 18, S. 123. 1894.

¹⁰⁾ Dohrn, Max: Biochem. Zeitschr. Bd. 43, S. 240. 1912.

¹¹⁾ Friedmann, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 35, S. 49. 1911.

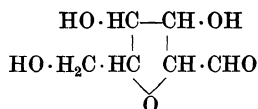
In bezug auf die Stellung unterscheiden sich die verschiedenen Substanzen in ihrem physiologisch-chemischen Verhalten im Organismus; so werden viele o-Verbindungen im Organismus leicht oxydiert, während die m- und p-Reihen sich viel resistenter verhalten.

So ist von den isomeren Dioxybenzolen die o-Verbindung Brenzcatechin in Analogie mit dem Verhalten außerhalb des Organismus, im Tierkörper leichter zerstörbar als die m- und p-Verbindung [Hydrochinon, Resorcin¹⁾].

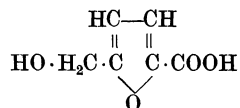
Meconsäure $\text{CO} < \begin{array}{c} \text{C(OH):C}\cdot\text{COOH} \\ >\text{O} \\ \text{CH}=\text{C}\cdot\text{COOH} \end{array}$ (Oxyppyrondicarbonsäure) wird im Orga-

nismus völlig zerstört (bis auf Spuren). Meconsäure ist auch in größeren Dosen physiologisch unwirksam. Warmblüter oxydieren sie scheinbar sehr rasch und leicht. Auch der Frosch verträgt sie gut²⁾. Die gleiche Wirkung zeigt die Säure, wenn man die Hydroxylgruppe acyliert oder alkyliert, wie die Acetyl- und Benzoylmeconsäure und der Äthyl- und Propyläther. Eine stärkere Lähmung läßt sich beim Frosch erreichen, wenn man die eine oder beide Carboxylgruppen der Meconsäure verestert. Hier zeigen die Äthyl- und Propylderivate stärkere narkotische Wirkung, während die höheren aliphatischen und aromatischen Ester schwächer wirken. Die Ätherverbindungen dieser Ester wirken nicht stärker als die Ester. Die Diazofarbstoffe der Ester wirken wie die Ester selbst. Kondensiert man die Carboxylgruppe der freien Meconsäure oder deren Ester mit Hydrazinderivaten, so erhält man stark giftige Substanzen, die in sehr geringen Mengen tödlich wirken. Das Urethanderivat ist wenig wirksam. Das Harnstoffderivat macht beim Frosch Krämpfe, dann Lähmung. Äthyl- und Propylmeconylharnstoff sind den entsprechenden Meconsäureestern in der Wirkung ähnlich. Meconylthioharnstoff steht dem Harnstoffderivat in seiner Wirkung um das Dreifache nach. Das Propylderivat des Meconylthioharnstoffs macht beim Frosch Lähmung und Betäubung. Beim Kaninchen ist es unwirksam. Komensäure (Oxypyronmonocarbonsäure) verhält sich analog wie Meconsäure, ebenso die Bromkomensäure. Der Pyronkern ist also der Oxydation im Organismus gegenüber wenig widerstandsfähig. Komenaminsäure (Dioxycolinsäure) ist wirkungslos, wird teils oxydiert, teils unverändert im Harne ausgeschieden³⁾.

Chitose, der E. Fischer und Andreae⁴⁾ die Konstitution eines Hydrofuranderivates



zuschreiben, verwandelt sich im Organismus in



Oxymethylbrenzschleimsäure.

Es entsteht also aus dem Hydrofuranderivat ein Furanderivat mit Doppelbindungen in der α - β -Stellung⁵⁾.

1) Cohn, R.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 17, S. 295. 1893.

2) Lautenschläger, L.: Biochem. Zeitschr. Bd. 96, S. 73. 1919.

3) Tuschnow-Philipoff: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51, S. 183.

4) Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 36, S. 2589. 1903.

5) Suzuki, N.: Journ. of biol. chem. Bd. 38, S. 1. 1919.

Desaminierung und Aminierung.

In vielen Fällen vermag der Organismus N-haltige Substanzen zu desaminieren, ein Vorgang, welcher zuerst von S. Fränkel¹⁾ für die Bildung von Kohlenhydraten aus Eiweißspaltungsprodukten (Aminosäuren) behauptet wurde. Für solche Desaminierungen sind zahlreiche Beispiele bekannt (siehe Kapitel Oxydationen).

Die aromatischen Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin werden in den Reticuloendothelien unter Bildung der entsprechenden Ketonsäuren oxydiert, in den Parenchymzellen aber unter Bildung der entsprechenden Alkoholsäuren hydrolytisch desaminiert. Der erstere Prozeß geht symmetrisch vor sich, d. h. die beiden Antipoden der genannten Aminosäuren werden in die entsprechenden Ketonsäuren umgewandelt; der letztere jedoch asymmetrisch, d. h. es wird dabei nur die natürliche Modifikation angegriffen.

Aus Serin (α -Aminomilchsäure) entsteht Milchsäure²⁾.

α - β -Diaminopropionsäure wird im Organismus zu Glycerinsäure: $\text{CH}_2(\text{NH}_2) - \text{CH}(\text{NH}_2) - \text{COOH}$ zu $\text{CH}_2(\text{OH}) - \text{CH}(\text{OH}) - \text{COOH}$ ³⁾. Überhaupt geht die Oxydation der Aminosäuren unter Desaminierung vor sich. Der Prozeß ist zum Teil reversibel, denn es können auch Aminierungen im Organismus zustande kommen, wie sie F. Knoop und Kerteß bei Ketosäuren beobachtet haben, dann Embden und Schmitz⁴⁾ bei Durchblutung von Leber mit den Ketosäuren, welche dem Phenylalanin, Tyrosin und Alanin entsprechen. Aus den Ammonsalzen dieser Ketosäuren bildet die Leber die entsprechenden Aminosäuren.

Beim Hunde wird p-Oxyphenyläthylamin zu 25% zu p-Oxyphenylessigsäure oxydiert⁵⁾. p-Oxyphenyläthylmethylamin wird weniger rasch und Hordenin (p-Oxyphenyläthylmethylamin) noch langsamer in p-Oxyphenylessigsäure umgewandelt als das primäre Amin. Der Betrag der nicht nachweisbaren Basen wird vom primären zum tertiären Amin progressiv größer, so daß die völlige Zerstörung der Substanz im Organismus durch Einführung von Methylgruppen erleichtert zu werden scheint.

Nach den Angaben von M. Guggenheim und W. Löffler werden Isoamylamin, Phenyläthylamin, p-Oxyphenyläthylamin, β -Indolyläthylamin und β -Imidazoläthylamin im Organismus durch Desaminierung und Oxydation entgiftet; als Endprodukte dieser Vorgänge resultieren Carbonsäuren der gleichen Kohlenstoffzahl wie die der entgifteten Amine. Aus Isoamylamin entsteht Isovaleriansäure, aus β -Phenyläthylamin Phenylessigsäure, aus p-Oxyphenyläthylamin p-Oxyphenylessigsäure, aus β -Indolyläthylamin Indolylessigsäure; β -Indol-pr-3-äthylamin geht beim Durchblutungsversuch in β -Indol-pr-3-essigsäure, beim Füttern in Indolacetursäure über. Kynurensäure bildet sich nicht⁶⁾. Der Nachweis der β -Imidazolylessigsäure aus β -Imidazolyläthylamin ist bis jetzt nicht gelungen. Die Zwischenprodukte bei der Oxydation der Amine zu den Carbonsäuren sind die entsprechenden Alkohole wie Isoamylalkohol, Phenyläthylalkohol, p-Oxyphenyläthylalkohol⁷⁾.

¹⁾ Monatshefte für Chemie. Bd. 19, S. 747. 1898.

²⁾ Langstein, L. und C. Neuberg: Engelmans Arch. 1903. Suppl. 514. S. ferner Lang, S.: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 5, S. 321. 1904 und Hirsch, Rachel: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 1.

³⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 42, S. 59. 1904.

⁴⁾ Biochem. Zeitschr. Bd. 49, 423. S. 1910.

⁵⁾ Ewins, A. J. und P. P. Laidlaw: Journ. of physiol. Bd. 41, S. 78. 1910.

⁶⁾ Ewins, A. J. und P. P. Laidlaw: Biochem. Journ. Bd. 7, S. 18.

⁷⁾ Biochem. Zeitschr. Bd. 72, S. 325. 1916.

Reduktionen.

Reduzierende Wirkungen übt der Organismus in manchen Fällen aus. So wird Chloral $\text{CCl}_3 \cdot \text{CHO}$ zu Trichloräthylalkohol $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$, Butylchloral zu Trichlorbutylalkohol reduziert¹⁾. Benzaldehyd wird nach Verfütterung bei Hunden zum Teil als Benzylglykuronsäure ausgeschieden, die sich in Benzylalkohol $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ und Glykuronsäure spalten läßt²⁾.

Chinon $\text{OC} \begin{matrix} \text{CH}=\text{HC} \\ \text{CH}=\text{HC} \end{matrix} \text{CO}$ wird im Organismus vorerst zu Hydrochinon reduziert³⁾ und als Hydrochinonglykuronsäure ausgeschieden. Nach Chloranil (Tetrachlorchinon $\text{C}_6\text{Cl}_4\text{O}_2$)-Verabreichung findet sich im Harn Tetrachlorhydrochinonglykuronsäure und die Ätherschwefelsäure des Tetrachlorhydrochinons. Nach Eingabe von Chloranilsäure (Dichloroxychinon) findet sich im Harn Hydrochloranilsäure mit Glykuronsäure gepaart. Chloranilaminsäure $\text{C}_6\text{Cl}_2\text{O}_2(\text{NH}_2) \cdot \text{OH} + 3 \text{H}_2\text{O}$ scheint im Tierkörper vorerst in Chloranilsäure verwandelt zu werden, welche dann weiter zu Hydrochloranilsäure reduziert wird.

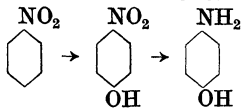
Chinasäure $\text{C}_6\text{H}_7 \cdot \text{COOH}(\text{HO})_4$ geht im Organismus in Benzoesäure über, was nur durch Reduktion möglich ist⁴⁾. Sie wird beim Menschen oral eingenommen zu $\frac{1}{3}$ unzersetzt ausgeschieden.

Chloräthylamin $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ soll nach R. Luzzatto⁵⁾ ebenso wie die entsprechende Bromverbindung im Organismus in Vinylamin übergehen. Die Vergiftungssymptome sind die gleichen wie bei Vinylamin⁶⁾.

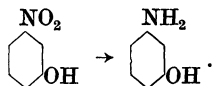
Brenztraubensäure geht in der überlebenden Hundeleber in α -Milchsäure über⁷⁾.

Ungesättigte Säuren können im Tierkörper in gesättigte übergeführt werden. —CO- und —CHOH-Gruppen können zu Methylengruppen reduziert werden. Die Gesetzmäßigkeiten über den Abbau von Säuren werden durch die Anwesenheit von Carbonylgruppen oder Doppelbindungen in dem vom Carboxyl entfernten Teil eines Säuremoleküls nicht beeinträchtigt; dort scheinen vielmehr reduktive Prozesse leichter einzusetzen als in der Nachbarschaft der Carboxylgruppe.

Ferner wird in einigen Fällen die Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduziert. Nitrobenzol geht in p-Nitrophenol und dann in p-Aminophenol über,



, welches sich mit Glykuronsäure paart⁸⁾. Auch m-Nitrophenol wird vom Kaninchen zum Teil zu m-Aminophenol reduziert,



o-Nitrophenol wird unverändert ausgeschieden⁹⁾. Beim m- und p-Nitrobenzaldehyd wird die Aldehydgruppe zur Carboxylgruppe im Kaninchenorganismus

¹⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 6, S. 440. 1882. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 15, S. 1019. 1882. — Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 28, S. 506 und Bd. 33, S. 221.

²⁾ Inaug.-Diss. v. Konrad Siebert (Jaffé): Königsberg 1901.

³⁾ Schulz, Otto: Diss. Rostock 1892.

⁴⁾ Chem. Ztg. Rep. 1902/220. — Schmid, J.: Zentralbl. f. inn. Med. 1905, Nr. 3. — Liebig's Ann. d. Chem. Bd. 125, S. 9.

⁵⁾ Ann. d. farm. sperim. Bd. 17, S. 455. 1914. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 16, S. 18. 1914.

⁶⁾ Oka: Virchow. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 214, S. 149. 1913.

⁷⁾ Otani, Z.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 143, S. 229. 1925.

⁸⁾ Meyer, E.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 46, S. 502. 1905.

⁹⁾ Baumann, E. u. Herter: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1, S. 252. 1877.

oxydiert, die Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert, es tritt noch eine Acetylierung am Aminorest ein, so daß das Resultat dieser differenten Verwandlungen Acetylaminobenzoesäure $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH}$ ist. Also drei differente Prozesse an einem eingeführten Körper¹⁾.

Die Fälle der Reduktion einer Nitrogruppe zu einer Aminogruppe können durchaus nicht generalisiert werden, häufig wird die Nitrogruppe nicht zu einer Aminogruppe reduziert, z. B. nicht bei der m-Nitrobenzoesäure.

N. Sieber und Smirnow²⁾ fanden beim Hunde, daß alle drei Nitrobenzaldehyde im Organismus zu den entsprechenden Nitrobenzoesäuren oxydiert werden. Ausgeschieden wird p-Nitrobenzoesäure als p-nitropippursaurer Harnstoff, m-Nitrobenzoesäure als m-Nitrohippursäure und o-Nitrobenzoesäure ohne jede Paarung.

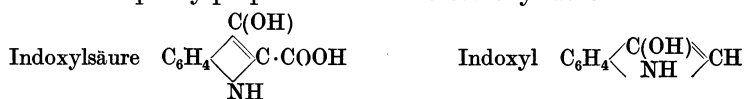
Es scheinen also bei derselben Substanz zwei differente Verwandlungen nebeneinander zu laufen.

Aus l-Nitroanthrochinon entsteht l-Aminoanthrachinon, l-Amino-4-oxyanthrachinon und 1.2.7.-Trioxyanthrachinon³⁾.

Ein weiterer Fall von Reduktion der Nitrogruppe ist die partielle Reduktion der Pikrinsäure (Trinitrophenol) $\text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3 \cdot \text{OH}$ zu Pikraminsäure (Dinitroaminophenol) $\text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_2 \cdot (\text{NH}_2) \cdot \text{OH}$ ⁴⁾ im Organismus.

Tetralin wird im Harn in Form gepaarter Dihydronaphtholglykuronsäuren ausgeschieden. Beim Kaninchen besteht als Hauptprodukt die Glykuronsäure des opt. akt. ac. β -Tetralols, beim Hunde bildet sich ac- α -Tetralolglykuronsäure. Daneben entsteht etwas Dihydronaphthalin. Tetralin macht bei Hunden Durchfälle, bei Kaninchen Abortus⁵⁾.

o-Nitrophenylpropionsäure $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{C} : \text{C} \cdot \text{COOH} \\ \text{NO}_2 \end{matrix}$ (1) wird im Organismus in Indoxylschwefelsäure verwandelt⁶⁾, was wohl in der Weise gedeutet werden kann, daß o-Nitrophenylpropionsäure erst zu Indoxylsäure



reduziert wird, welche sodann CO_2 abspaltet und in Indoxyl übergeht, das sich dann mit Schwefelsäure paart.

Nach Injektion von Benzoylessigsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ an Katzen findet man im Harn unveränderte Benzoylessigsäure in ziemlichen Mengen und Acetophenon, daneben aber viel l-Phenyl- β -oxypropionsäure und wenig Zimtsäureglykokoll. Es handelt sich also hier um eine asymmetrische Reduktion.

Weiter kennen wir eine Reihe von Reduktionen von Farbstoffen zu ihren Leukoverbindungen durch die Untersuchungen von P. Ehrlich, H. Dreser und F. Röhm ann.

Die Organe enthalten ein Nitrate reduzierendes Ferment, Chlorate werden nicht reduziert, Bromate wenig, Jodate aber reichlich. Jodoanisol wird zu Jodanisol, lösliches Berlinerblau wird zu Dikaliumferroferrocyanid reduziert⁷⁾.

¹⁾ Cohn, R.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 17, S. 285. 1893.

²⁾ Monatshefte für Chemie. Bd. 8, S. 88. 1887.

³⁾ John, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. 155, S. 161. 1925. — John, H. und Viktor Fischl, ebenda. Bd. 167, S. 419. 1926.

⁴⁾ Rymysza: Diss. Dorpat 1889. — Walko: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 46, S. 181. 1901.

⁵⁾ Röckemann, W.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 92, S. 52. 1922.

⁶⁾ Hoppe-Seyler, G.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 7, S. 178. 1882.

⁷⁾ Harris, D. F. und W. Moodi: Journ. of physiol. Bd. 34, S. 32. — Biochem. Journ. Bd. 1, S. 365. 1906.

Synthesen im Organismus.

Paarung im Organismus. (Entgiftung durch Paarung.)

Außer diesen meist oxydativen und Reduktionsvorgängen kommt es im Organismus zu einer Reihe von Synthesen, welche hauptsächlich giftige Substanzen entgiften, eine Funktion, welche der Organismus schon bei den Oxydationen, die wir soeben besprochen haben, durchführt. Diese Synthesen schaffen hauptsächlich durch Anlagerung saurer Reste aus Alkoholen und Phenolen gepaarte saure Verbindungen, die physiologisch wenig wirksam oder unwirksam sind und in diesem leicht löslichen Zustande als Salze durch den Harn leicht eliminiert werden können. Zu dieser Paarung wird vor allem die aus dem Eiweiß durch Oxydation des Sulfhydrylschwefels entstehende Schwefelsäure verwendet, welche aus noch so giftigen Verbindungen die im Organismus indifferenten Ätherschwefelsäuren bildet¹⁾. Neben dieser die Hauptrolle spielenden Paarung tritt bei einer Reihe von später zu besprechenden Substanzen die Paarung mit Glykuronsäure auf. Die Glykuronsäure ist das erste Oxydationsprodukt des Traubenzuckers, aber anscheinend nur dann, wenn der Zucker zuvor eine glykosidartige Verbindung eingegangen, bei welcher die Aldehydgruppe des Zuckers, welche mit einem Phenolhydroxyl reagiert hat, verdeckt wird. Gewisse Substanzen paaren sich nur mit ihr; bei anderen tritt sowohl eine Paarung mit Schwefelsäure, als auch mit Glykuronsäure ein; bei letzterer meist erst dann, wenn die zur Paarung disponible Schwefelsäure verbraucht ist. Vielfach gehen die Substanzen gleichzeitig die Paarung mit Schwefelsäure und Glykuronsäure ein.

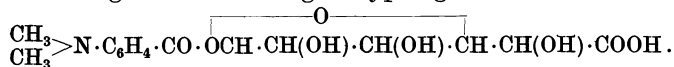
Die Bildung von Glykosiden bei der Paarung im Organismus macht den Paarling schwer diosmierbar, da das Glykosid nur sehr schwer in Zellen eintreten kann. Es bildet sich ein im Organismus durch die in ihm enthaltenen Fermente nicht spaltbares β -Glykosid.

β -Menthollactosid z. B. wird unverändert ausgeschieden²⁾, da unser Organismus β -Glykoside überhaupt nicht aufzuspalten vermag.

Die Chloralose wird vom Hunde im Harn teils als solche, teils in der Form einer neuen Glykuronsäureverbindung, der nicht krystallisierbaren Chloraloseglykuronsäure, ausgeschieden³⁾.

Durch die Paarung wird der Paarling so verändert, daß das Paarungsprodukt die Oberflächenspannung des Wassers nicht mehr beeinflußt, der Paarling somit seine Oberflächenaktivität verliert.

Nicht alle Glykuronsäureverbindungen sind aber nach dem gewöhnlichen Typus des β -Glykosids gebaut. p-Dimethylaminobenzaldehyd wird z. B. vom Kaninchen zu p-Dimethylaminobenzoessäure oxydiert und mit Glykuronsäure verbunden ausgeschieden. Diese Glykuronsäure reduziert im Gegensatze zu den sonstigen gepaarten Glykuronsäuren Fehlingsche Lösung. Sie ist wahrscheinlich nach folgendem esterartigen Typus gebaut:



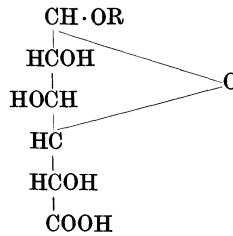
Primäre und sekundäre Alkohole werden, wenn sie nicht der Oxydation anheimfallen, partiell mit Glykuronsäure gepaart, aber diese Synthese geht beim Hunde viel schwächer vor sich als beim Kaninchen.

¹⁾ Zuerst wurde diese Paarung beim Phenol von Baumann und Herter: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1, S. 247. 1877 und Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 9, S. 1389. 1876 beobachtet, welche zeigten, daß dieses als phenolätherschwefelsaures Kali $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{OK}$ den Organismus verläßt.

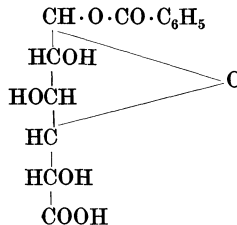
²⁾ Fischer, Hans: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 70, S. 256. 1911.

³⁾ Tiffenau: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 160, S. 38. 1915.

Man unterscheidet zwei Klassen von Glykuronsäureverbindungen: Die glykosidischen und die Esterglykuronsäuren. Ersteren kommt höchstwahrscheinlich die Konstitution



der Esterklasse vielleicht z. B. der Benzoeglykuronsäure die Konstitution



zu. Zu letzterer Klasse gehört Dimethylaminobenzoeglykuronsäure, vielleicht auch Salicylglykuronsäure, vielleicht auch die Mercaptursäureglykuronsäure. Sie reduzieren Fehlingsche Lösung ohne Säurespaltung.

Trimethyläthylen (Isoamylen) und Octylen (Caprilen) werden im Organismus so verändert, daß sie unter Lösung der doppelten Bindung, also Reduktion und Aufnahme von Wasser, in die entsprechenden Alkohole, also zugleich Oxydation übergehen und sich dann paaren¹⁾. Alle tertiären Alkohole paaren sich mit Glykuronsäuren, während verschiedene primäre und sekundäre, ein- und zweiwertige Alkohole nicht imstande sind, die Glykuronsäurepaarung einzugehen. Tertiäre Alkohole werden aber nur von Kaninchen, nicht aber vom Hund oder Menschen gepaart. Tiere, welche die tertiären Alkohole nicht an Glykuronsäure binden, scheiden diese vollständig durch die Atmung aus²⁾.

Aber nur ein Teil der verfütterten paarungsfähigen Substanzen paart sich wirklich mit Schwefelsäure und Glykuronsäure. Je giftiger die Substanz ist, desto mehr wird sie durch Paarung entgiftet und aus dem Organismus weggeschafft. So beobachtete G. A. Pari bei Verfütterung der isomeren Campher, daß der l-Campher, welcher unter den drei Isomeren der giftigste ist, mehr als die beiden anderen sich mit Glykuronsäure paart und in dieser ungiftigen Verbindung weggeschafft wird.

Die o-Verbindungen verhalten sich den synthetischen Prozessen im Organismus gegenüber bemerkenswert verschieden.

Bei Verfütterung von Racemkörpern werden diese vor der Paarung mit Glykuronsäure in ihre optisch-aktiven Komponenten gespalten. Nur Methyl-äthylpropylcarbinol paart sich, ohne gespalten zu werden³⁾.

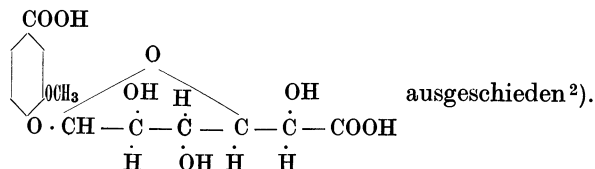
Es kann auch der Fall eintreten, daß eine Gruppe im Organismus zu Carboxyl oxydiert wird und doch die gebildete Carbonsäure, wenn ein freies Hydroxyl vorhanden, die Schwefelsäurepaarung eingeht.

¹⁾ Neubauer, Otto: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 46, S. 149. 1901.

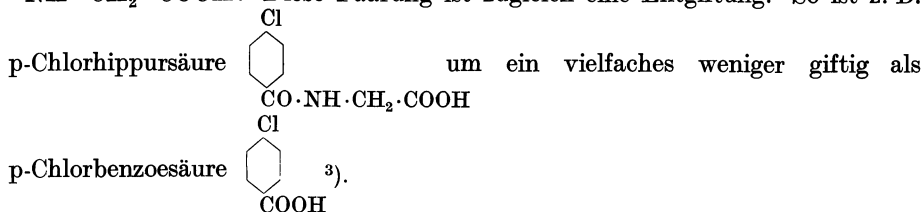
²⁾ Pohl, J.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Suppl. 1908, Schmiedeberg-Festschrift S. 427.

³⁾ Magnus-Levy, A.: Biochem. Zeitschr. Bd. 2, S. 319. 1907.

Vanillin z. B. $\text{H}_3\text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{CHO} \end{matrix}$ erscheint im Harn zum Teil als Ätherschwefelsäure der Vanillinsäure $\begin{matrix} \text{HOOC} \\ \text{H}_3\text{C} \cdot \text{O} \end{matrix} > \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{O} \cdot \text{SO}_3\text{H}^1)$. Es wird nämlich im Organismus Vanillin zur Vanillinsäure oxydiert und die letztere zum Teil mit Schwefelsäure, zum Teil mit Glykuronsäure gepaart, und zwar als Glykurovanillinsäure



Alle Substanzen, welche im Organismus zu Benzoesäure oxydiert werden, paaren sich mit Aminoessigsäure, dem Glykokoll, zur Hippursäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$. Diese Paarung ist zugleich eine Entgiftung. So ist z. B.



Benzoylpropionsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ geht in Phenacetursäure über.

Nach Verfütterung von 15 g Benzoylpropionsäure an Menschen erhält man im Harn Phenylacetylglutamin und seine Harnstoffverbindungen, etwas Hippursäure und Phenolbutyrolacton und aus diesem phenyl- γ -oxybuttersaures Natrium in seiner linksdrehenden Form. Die eingeführte Ketosäure wird zur Oxysäure reduziert und von dieser die l-Form zum größten Teile ausgeschieden, und zwar zu 81⁰/₁₀₀. Die d-Form ist zur Phenylbuttersäure reduziert und diese wenigstens teilweise auf dem Wege der β -Oxydation in die Phenylessigsäure umgewandelt, welche sich mit Glutamin verbindet. Die beim Menschen beobachtete Widerstandsfähigkeit der l-Modifikation zeigt sich beim Hunde nicht. Doch verhalten sich die Hunde in dieser Beziehung nicht gleich, nachdem in einem anderen Versuche am Hunde diese Säure gefunden werden konnte.

Phenyläthylalkohol wird beim Menschen zu Phenylessigsäure oxydiert, die in Phenylacetylglutamin übergeht. Nach größeren Gaben von Phenylessigsäure zeigen sich deutliche Giftwirkungen, insbesondere Schädigungen der Niere⁴⁾.

Nach Eingabe von Phenylessigsäure erscheint bei Affen, Hunden und Kaninchen Phenacetursäure im Harn⁵⁾. Hühner scheiden Phenylessigsäure als Phenacetornithursäure aus⁶⁾. Beim Menschen tritt nach Eingabe von Phenylessigsäure Phenylacetylglutamin auf. Daneben tritt Phenylacetylglutaminharnstoff auf⁷⁾.

¹⁾ Preuß: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4, S. 209. 1880.

²⁾ Kotake, Y.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 45, S. 320. 1905.

³⁾ Hildebrandt, H.: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 3, S. 370. 1903.

⁴⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 17, S. 5. 1893.

⁵⁾ Salkowski, E. und H.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 12, S. 653. 1879. — Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 7, S. 161. 1882/83.

⁶⁾ Totani: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 68, S. 75. 1910.

⁷⁾ Thierfelder, H. und C.P. Sherwin: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 47, S. 2630. 1914.

Die Darmfäulnis wird durch Einnahme von Phenylelessigsäure stark herabgesetzt. Unabhängig von der Höhe der Dosis wird allemal etwa 50% der Säure durch Verbindung mit Glutamin entgiftet¹⁾.

p-Oxybenzoesäure wird beim Affen zu 50—60% als freie Säure im Harn gefunden, bei niederen Tieren ist es nach älteren Versuchen ebenso, während beim Menschen ein Teil an Glykokoll gebunden wird. Einen analogen Unterschied zeigt das Verhalten der p-Oxyphenylelessigsäure. Sie paart sich zum Teil bei Tieren, während beim Menschen p-Oxyphenylelessigsäure im Harn ausschließlich als freie Säure erscheint²⁾.

Phenoxyessigsäure scheint sich nicht mit einem Stoffwechselprodukt des Organismus zu vereinigen. Dagegen erscheint die unveränderte Säure in reichlicher Menge im Harn³⁾.

p-Bromphenylelessigsäure wird sowohl beim Menschen als auch beim Hunde mit Glykokoll gepaart und als p-Bromphenylacetursäure ausgeschieden. Ebenso die p-Chlorphenylelessigsäure. Das Kaninchen scheidet die p-Chlorphenylelessigsäure unverändert aus.

m-Nitrophenylelessigsäure geht unvermindert beim Menschen und Kaninchen in den Harn über, beim Hunde paart sie sich mit Glykokoll. p-Nitrophenylelessigsäure verhält sich ebenso, während die o-Verbindungen bei allen drei Tierarten unverändert den Organismus passiert.

m-Aminophenylelessigsäure und o-Aminophenylelessigsäure wird vom Menschen und Hund nicht verändert, aber vom Kaninchen acetyliert, während p-Aminophenylelessigsäure vom Menschen und Kaninchen acetyliert und als m-Acetylaminophenylelessigsäure ausgeschieden wird. Der Hund scheidet sie als p-Aminophenylacetursäure aus.

m- und o-Oxyphenylelessigsäure wird von allen drei Tiergattungen unverändert ausgeschieden. Ebenso p-Oxyphenylelessigsäure. Nur beim Affen wird ein sehr kleiner Teil mit Glykokoll gepaart.

m-Chlorphenylelessigsäure paart sich mit Glykokoll, ebenso die p- und o-Verbindung, nur beim Kaninchen bleibt sie unverändert⁴⁾.

p-Aminophenylelessigsäure wird beim Menschen acetyliert, ebenso beim Kaninchen analog zu den Beobachtungen von R. Cohn und Ellinger und Hensel über die Acetylierung von m- und p-Aminobenzoesäure.

Der Hund entgiftet die p-Aminophenylelessigsäure, indem er sie in p-Aminophenylacetursäure verwandelt. Die Acetyl-p-aminophenylelessigsäure aber paart er nicht mit Glykokoll, da sie nicht giftig, sondern scheidet sie rasch ganz unverändert aus.

p-Aminophenylelessigsäure ist die am wenigsten giftige, während p-Bromphenylelessigsäure nur in großen Dosen giftig ist⁵⁾.

p-Nitrophenylelessigsäure verläßt den Harn des Menschen zu 68% in freiem Zustand und gibt keinerlei Verbindung, während beim Hund der größte Teil frei, ein kleinerer Teil mit Glykokoll verbunden als p-Nitrophenylacetursäure erscheint. Beim Huhn findet man einen kleinen Teil unverbunden, den größten Teil als p-Nitrophenylacetornithursäure⁶⁾.

Neben diesen drei Paarungen mit Säuren (Schwefelsäure, Glykuronsäure,

¹⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 7, S. 162. 1882; Bd. 9, S. 229. 1885. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 12, S. 1512. 1879. — Sherwin, Carl P., Max Wolf und William Wolf: Journ. of biol. chem. Bd. 37, S. 113. 1918.

²⁾ Sherwin, Carl P.: Journ. of biol. chem. Bd. 36, S. 309. 1918.

³⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 30, S. 552. 1900.

⁴⁾ Muenzen, Cerecedo und Sherwin: Journ. of biol. chem. Bd. 68, S. 503. 1926.

⁵⁾ Cerecedo, L. R. und C. P. Sherwin: Journ. of biol. chem. Bd. 62, S. 217. 1924.

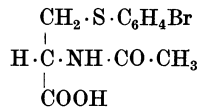
⁶⁾ Sherwin, Carl P. u. Max Helfand: Journ. of biol. chem. Bd. 40, S. 17. 1919.

Aminoessigsäure) soll auch noch eine Paarung mit Phosphorsäure auftreten, die jedoch nicht sicher festgestellt ist.

Eine weitere Synthese ist die Anlagerung einer Sulfhydrylgruppe zur Entgiftung bei den Cyanderivaten. Es werden sowohl die Blausäure selbst, als auch die Nitrile in Rhodanderivate übergeführt¹⁾. Der Organismus bedient sich hierzu der im Eiweiß (Cystingruppe) vorhandenen Sulfhydrylgruppe.

Acetylierungen.

Im Organismus verlaufen noch andere Synthesen. So tritt in mehreren Fällen eine Acetylierung auf: wenn man Halogenbenzol, z. B. Brombenzol $\text{Br} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ an Hunde verfüttert, so findet man im Harn eine mit Halogenphenylmercaptursäure gepaarte Glykuronsäure, z. B. Bromphenylmercaptursäure, d. i. Bromphenylacetylcystein²⁾.



Der Mensch und das Kaninchen entgiften die p-Aminophenyl-essigsäure durch Acetylierung, der Hund ohne Glykokollkuppelung zur p-Aminophenylacetursäure. Im Gegensatz zu Salkowski wird festgestellt, daß der Mensch beide sowohl p- als auch m-Aminobenzoesäure acetyliert.

Im allgemeinen acetyliert der Hund eine aliphatische Aminoverbindung oder die Seitenkette einer aromatischen Verbindung, während der Mensch und das Kaninchen solche Acetylierungen nicht durchzuführen vermögen, aber Aminogruppen am Benzolring acetylieren können. Die Acetylierung erfolgt in der Leber³⁾.

Phenylaminobuttersäure wird im Organismus asymmetrisch acetyliert, Pseudoleucin wird asymmetrisch angegriffen, die d-Komponente verbrannt, die l-Stereoisomere ausgeschieden.

Acetyl-pseudoleucin wird unverändert aus dem Harn wiedergewonnen⁴⁾.

Ein weiterer Fall ist das Auftreten der m-Acetylaminobenzoesäure, die nach Verfütterung von m-Nitrobenzaldehyd nach der Untersuchung von R. Cohn⁵⁾ entsteht.

Aus m-Nitrobenzaldehyd, p-Nitrobenzaldehyd, p-Aminobenzaldehyd und p-Aminobenzoesäure erhält man beim Kaninchen m-Acetylaminobenzoesäure, bzw. aus den drei letzteren p-Acetylaminobenzoesäure. Sehr erheblich ist die Ausbeute bei dem Versuche mit p-Aminobenzaldehyd und p-Aminobenzoesäure⁶⁾.

Die Acetylierungen im Organismus werden meistens beobachtet, wenn zugleich eine Reduktion, z. B. NO_2 - zu NH_2 - stattfindet. Die fertigen Aminoverbindungen werden z. T. nicht acetyliert (O. Neubauer).

F. Knoop und E. Kerteß⁷⁾ haben eine Aminierung und zugleich Acety-

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 34, S. 247. 280.

²⁾ Baumann, E. und Preuß: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5, S. 309. 1881. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 12, S. 806. 1879.

³⁾ Muenzen, J. B., L. R. Cerecedo, C. P. Sherwin: Journ. of biol. chem. Bd. 63, Proc. XVI. 1925.

⁴⁾ Knoop, F. und N. Okada: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 201. S. 3. 1923.

⁵⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. d. physiol. Chem. Bd. 17, S. 285. 1893 und Bd. 18, S. 132. 1894.

⁶⁾ Ellinger, A. und M. Hensel: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Bd. 91, S. 21. 1914.

⁷⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 71, S. 252. 1911.

lierung bei Verfütterung von γ -Phenyl- α -aminobuttersäure beobachtet. Verfüttert man die Ketosäure, so erhält man sowohl die d-Oxysäure als auch die Acetylaminosäure. Die Acetylierung wird im Organismus durch Verabreichung essigsaurer Salze erhöht. Acetessigsäure und Brenztraubensäure steigern die Acetylierungsvorgänge; es erscheint deshalb wahrscheinlich, daß tatsächlich Brenztraubensäure und Acetessigsäure im Organismus über Essigsäure abgebaut werden¹⁾.

Eine Acetylierung einer optisch-aktiven Komponente beobachtete H. D. Dakin. Nach der Verabfolgung großer Mengen inaktiven p-Methylphenylalanins ließ sich aus dem Harn eines Alkaptonurikers in geringer Menge d-Acetyl-p-methylphenylalanin isolieren, während normale Individuen es völlig verbrennen²⁾.

Methylierungen.

Wir kennen auch mehrere Fälle der Anlagerung der Methylgruppe im Organismus. Der eine ist das von F. Hofmeister beobachtete Auftreten von Tellurmethyl nach Verfütterung von telluriger Säure³⁾, eine Beobachtung, die aber nur durch den Geruch, nicht aber durch die Analyse gemacht wurde. Namentlich die drüsigen Organe, insbesondere der Hoden, vermögen viel Tellurmethyl zu bilden. Selenige Säure gibt in gleicher Weise Selenmethyl. Der zweite Fall ist das Auftreten von Methylpyridylammoniumhydroxyd $C_5H_5 \cdot N \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ nach Verfüttern von Pyridin an Hunde⁴⁾. Pyridin wird vom Hunde methyliert, nicht aber vom Kaninchen⁵⁾, hingegen aber vom Huhn⁶⁾.

Nach Injektion von Pyrrol ist bei Hunden und Kaninchen im Harn Methylpyridylammoniumhydroxyd nachweisbar, so daß eine Ringverweiterung eintritt⁷⁾.

Nicotinsäure geht beim Hund durch Methylierung und Betainbildung in Trigonellin über. Trigonellin wird von Kaninchen und von Katzen unverändert im Harn ausgeschieden. Ein Teil der Nicotinsäure geht in Nicotinursäure über⁸⁾.

Chinolin verwandelt sich im Hundeorganismus in Methylchinoliniumhydroxyd, ähnlich wie Pyridin. Beim Kaninchen erscheint Chinolin mit Schwefelsäure und Glykuronsäure gepaart im Darm, beim Huhn nur mit Schwefelsäure gepaart. Auch beim Hunde wird ein Teil des Chinolins wahrscheinlich oxydiert und als gepaarte Schwefelsäure bzw. Glucuronsäure ausgeschieden⁹⁾.

H. Hildebrandt¹⁰⁾ beobachtete eine weitere Methylierung im Tierkörper. Kondensationsprodukte von Piperidin mit Phenolen und Formaldehyd sind neue Basen, die dadurch charakterisiert sind, daß das Phenolhydroxyl nicht in die Reaktion eintritt. Im Organismus des Kaninchens gehen diese Verbindungen Paarungen mit Glykuronsäure ein, bei gleichzeitiger Methylierung am N des Piperidinringes. Die nach Einführung des Kondensationsproduktes aus

¹⁾ Hensel, Marie: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 93, S. 401. 1915.

²⁾ Journ. of biol. chem. Bd. 9, S. 151. 1911.

³⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 198. 1894.

⁴⁾ His, W.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 22, S. 253 und Cohn, R.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 18, S. 116. 1894.

⁵⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 59, S. 32. 1909.

⁶⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 62, S. 118. 1909.

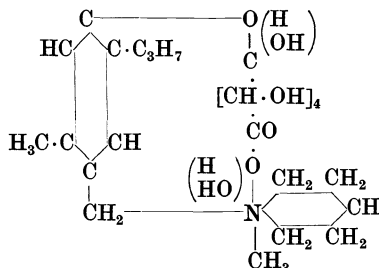
⁷⁾ Shimizu, T.: Biochem. Zeitschr. Bd. 117, S. 266. 1921.

⁸⁾ Ackermann, D.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 59, S. 17. 1912.

⁹⁾ Shizuaki, T.: Acta cholae med., Kioto Bd. 6, S. 449. 1924.

¹⁰⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44, S. 278. 1900. — Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 43, S. 249.

Piperidin, Thymol und Formaldehyd im Organismus erzeugte Verbindung fällt aus dem Harn krystallinisch aus.



Die Aldehydgruppe der Glykuronsäure paart sich mit dem in p-Stellung befindlichen Phenolhydroxyl, ferner addiert sich Methylalkohol an den tertiären Stickstoff, und die dabei entstehende quaternäre Ammoniumhydroxybase spaltet mit der Carboxylgruppe der Glykuronsäure Wasser ab.

Glykocyamin (Guanidinessigsäure) geht im Kaninchenorganismus durch Methylierung in Kreatin über¹⁾. Im Organismus des Hundes tritt diese Synthese nicht ein.

Zu erwähnen ist noch die (wahrscheinliche) Methylierung des Chinins nach seiner Oxydation im Organismus²⁾.

J. Pohl beobachtete Methylierung oder Äthylierung nach Aufnahme von Thioharnstoff³⁾ $\text{SC} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$. Es tritt in der Expirationsluft Methyl- oder Äthylsulfid $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{S}$, $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} > \text{S}$ auf (wahrscheinlich letzteres).

Dimethylthioharnstoff und Thiosinamin erzeugen die gleiche Erscheinung, hingegen nicht Thiocarbazid.

Im Hundeharn fanden C. Neuberg und Großer⁴⁾ Diäthylmethylsulfoniumhydroxyd $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{S}(\text{CH}_3) \cdot \text{OH}$, dessen Entstehung in der Weise erklärt wird, daß das bei der Cystinfäulnis entstehende Äthylsulfid durch Methylierung entgiftet wird, wobei es in die Schwefelbase übergeht.

Entmethylierungen werden häufig im Organismus beobachtet. So entstehen aus Trimethylxanthin entmethylierte Xanthine, aber diese Entmethylierung hat ihre Grenzen, denn bei Verfütterung von mehr zu entmethylierender Substanz wird ein Teil unverändert im Harn gefunden. Methylierte Purinbasen werden anscheinend nicht weiter als bis zu den Monomethylderivaten abgebaut, da nach Trimethylxanthinfütterung keiner der Beobachter im Harn Xanthin finden konnte. 1.7-Dimethylamino-8-aminoxanthin spaltet eine Methylgruppe in der Stellung 1 beim Passieren des menschlichen Organismus ab, so daß 7-Methylamino-8-aminoxanthin resultiert⁵⁾. Der Ort der Entmethylierung ist beim Hund und beim Kaninchen verschieden, beim Kaninchen findet man nach Coffeingaben im Harn 1.7-Dimethyl-2.6-dioxypurin und 1 Methyl- sowie 7-Methyl-2.6-dioxypurin, beim Hund ist es umgekehrt. Es entsteht Theophyllin 1.3-Dimethyl-2.6-dioxypurin und 3-Methyl-2.6-dioxypurin, so daß die 7-Methylgruppe am meisten angreifbar ist. Entmethylierungen beobachtete man beim N-Dimethyltoluidin und Benzbetain, sowie Dimethylaminobenzaldehyd, welches in Monomethylaminobenzoesäure übergehen kann. Pyramidon wird ebenfalls im Organismus entmethyliert, und zwar derart, daß

1) Jaffé, M.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 48, S. 430. 1903.

2) Merkel, Adolf: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 47, S. 165. 1902.

3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51, S. 341. 1904.

4) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 19, S. 316.

5) Forschbach und S. Weber: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 56, S. 186. 1907

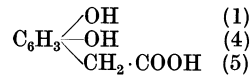
ihm die drei an den beiden N-Atomēn befindlichen Methylgruppen entzogen werden, während die mit Kohlenstoff verbundene intakt bleibt.

Nach Darreichung von Mono- oder Dimethyldibrom-o-toluidin an Kaninchen erfolgt eine vollständige Entmethylierung an der Aminogruppe¹⁾.

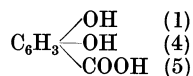
Wir müssen verschiedene Arten der Entmethylierung unterscheiden. Am besten studiert ist die Entmethylierung von Methyl am Stickstoff. Eine weitere Entmethylierung wird beobachtet, wenn die Methylgruppe direkt am Kohlenstoff befestigt ist. Bei aromatischen Substanzen wird sie hierbei zur Carboxylgruppe oxydiert, so z. B. geht Toluol in Benzoesäure über, und evtl. diese abgespalten. Ferner kennen wir eine Entmethylierung von der Sauerstoffbindung, wo Methylgruppen abgespalten werden wie bei der Entmethylierung von Guajacol zu Brenzcatechin.

* * *

Der Organismus wandelt durch diese verschiedenartigen Synthesen, durch Oxydationen und Reduktionen in erster Linie, giftige Substanzen in weniger giftige bzw. in leichter ausscheidbare (mehr harnfähige), doch verhalten sich die verschiedenen Gruppen von Körpern in bezug auf die Paarung und Oxydation, wie wir schon teilweise gesehen haben, verschieden. Die Phenole, die dem Organismus zugeführt werden, oder im Organismus entstanden sind, paaren sich in erster Linie mit Schwefelsäure und erst in zweiter Linie mit Glykuronsäure, wie überhaupt die Paarungen mit Schwefelsäure die häufigeren und wichtigeren sind²⁾. Stoffe, welche Paarungen eingehen, sind stets giftig und es ist deshalb eine der wichtigsten Aufgaben des tierischen Organismus, diese Stoffe möglichst rasch in die ganz oder wenigstens verhältnismäßig indifferenten Paarungen mit Glykokoll, Schwefelwasserstoff, Schwefelsäure und Glykuronsäure zu überführen. Nichtgiftige Stoffe paaren sich fast gar nicht. So konnte Likhatscheff zeigen, daß die fast ungiftige Homogentisinsäure beim Alkaptouriker



als solche im Harn erscheint und sich im Organismus nicht mit Schwefelsäure verbindet. Hingegen verbindet sich die giftige Gentisinsäure³⁾



zum Teil mit Schwefelsäure, ein anderer Teil wird unverändert ausgeschieden. Das giftige Hydrochinon wird bei kleineren Mengen nicht als solches ausgeschieden, sondern nur in Form von Ätherschwefelsäuren. Gepaarte Verbindungen mit Glykuronsäure liefern Aldehyde, Alkohole, Ketone, fette und aromatische Kohlenwasserstoffe und Phenole. Aldehyde und Ketone werden zuerst reduziert bzw. oxydiert, Kohlenwasserstoffe zu Alkoholen oxydiert, und die gebildeten Alkohole gehen mit Zucker glykosidartige Verbindungen ein, welche dann weiter zu gepaarter Glykuronsäure oxydiert werden und so zur Ausscheidung gelangen. Von den alipathischen Alkoholen gehen weder Methyl- noch Äthylalkohol solche Verbindungen ein, auch Aceton nicht, denn

¹⁾ Hildebrandt, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65, S. 80. 1911.

²⁾ S. auch Neubauer, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 46, S. 133. 1901; Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 33, S. 579. 1901.

³⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 21, S. 422. 1895—1896.

sie sind so flüchtig und so leicht oxydabel, daß sie sich diesen Umsetzungen entziehen können¹⁾.

Dichloraceton geht in Dichlorisopropylalkohol über und paart sich zu Dichlorisopropylglykuronsäure²⁾. Acetessigester $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, welcher sich in Aceton, Alkohol und Kohlensäure zerlegt, gibt kleine Mengen von Isopropylglykuronsäure, Acetophenon $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, welches nach M. Nencki der Hauptmenge nach in Benzoesäure übergeht, gibt bei Verfütterung im Harn eine kleine Menge einer Glykuronsäureverbindung. Es paaren sich überhaupt mit Glykuronsäure folgende Substanzen: Chloral, bzw. sein Reduktionsprodukt Trichloräthylalkohol, Butylchloral, Chloroform. (Nach der Chloroformnarkose tritt im Harn eine reduzierende, nicht flüchtige, chlorhaltige Säure auf, möglicherweise eine Glykuronsäureverbindung des Trichlor-methylalkohols). Euxanthon³⁾, Benzol, Nitrobenzol, Phenol, Resorcin, Hydrochinon, Brombenzol, Campher⁴⁾, o-Nitrotoluol⁵⁾, Phenethol⁶⁾ $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, Anisol $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_3$, Oxychinolin⁷⁾, Carbostyryl, Dichlorbenzol, Xylol, Cumol, o-Nitropropionsäure, Thymol⁸⁾. (Letzteres nur beim Menschen, beim Hunde nicht.) Chlorphenol, o-Nitrophenol, p-Nitrophenol, Kresol, Azobenzol, Hydrazobenzol, Anilin, Indol, Indoxyl, Skatoxyl⁹⁾, Kairin, Menthol¹⁰⁾, Borneol¹⁰⁾, p-Oxyphenethol $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \frac{\text{OC}_2\text{H}_5}{\text{OH}}$ (1) (4) gibt Chinaethonsäure $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \frac{\text{OC}_2\text{H}_5}{\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7}$ (1) (4)¹¹⁾. Naphthol¹²⁾, Naphthalin¹³⁾, ferner tertiäre Alkohole¹⁴⁾, tertiärer Butylalkohol und tertiärer Amylalkohol, Pinakon (tertiäres Hexylenglykol). Nach Paul Mayer¹⁵⁾ paart sich Morphin mit Glykuronsäure. Ebenso wird Fenchon¹⁶⁾, Carvon¹⁷⁾, Pinen, Phellandren, Sabinen¹⁸⁾ gepaart.

Carvon mit doppelter Bindung im Kern erfährt im Organismus ebenso wie die carbonylhaltigen Campherarten eine Oxydation zum Zweck der Paarung mit Glykuronsäure. Außerdem wird ein Methyl zu Carboxyl oxydiert.

Thujon unterliegt einer Hydratation und teilweisen Oxydation eines Methyls¹⁹⁾ zu Carboxyl und dann erfolgt Paarung mit Glykuronsäure. Camphen

¹⁾ Ausführliches über die gepaarten Glykuronsäuren siehe bei Neuberg, C.: Der Harn Bd. 1, S. 437—460. Berlin: Julius Springer 1911.

²⁾ Sundwik: Akademisk afhandling Helsingfors 1886.

³⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 19, S. 2918. 1886.

⁴⁾ Wird vorerst zu Camphenol oxydiert, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3, S. 422. 1879.

⁵⁾ Dieses geht vorerst in o-Nitrobenzylalkohol über, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 2, S. 47. 1878.

⁶⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4, S. 296. 1880; Bd. 13, S. 181. 1889.

⁷⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 28, S. 439. 1899.

⁸⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 16, S. 514. 1892.

⁹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 14, S. 288, 379. — Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 7, S. 403. 1882; Bd. 8, S. 79. 1883—1884; Bd. 12, S. 130. 1888.

¹⁰⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 17, S. 369. — Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 1, S. 304. 1902. — Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 34, S. 1, 1901—1902.

¹¹⁾ Lehmann, V.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 13, S. 181. 1889.

¹²⁾ v. Nencki, M. und M. Lesnik: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 19, S. 1534. 1886.

¹³⁾ Lesnik, M.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 24, S. 167. — Edlfeisen: Zeitschr. f. klin. Med. 1888, Beilage S. 90.

¹⁴⁾ Thierfelder und Mering: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 9, S. 511. 1885.

¹⁵⁾ Berlin. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 27.

¹⁶⁾ Wird vorerst zu Oxyfenchon $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ oxydiert. Rend. dell' accad. Lincei [5], Bd. 10, I, S. 244.

¹⁷⁾ Wird vorerst zu Oxycarvon oxydiert, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Chem. Bd. 30, S. 441. 1900.

¹⁸⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 33, S. 579. 1901.

¹⁹⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 33, S. 579. 1901; Bd. 36, S. 543. 1902.

$C_{10}H_{16}$ geht in Camphenglykol $HO \cdot C_{10}H_{14} \cdot OH$ über, das sich dann paart¹⁾. Santalol paart sich mit Glykuronsäure, aber erst nach erheblicher Verkleinerung des Moleküls²⁾.

Limonen (Orthoklasse der Terpene) wird hydroxyliert und die CH_3 -Gruppe zu $COOH$ oxydiert. Carbonylhaltige Campherarten mit nur einfacher Bildung im Kern zeigen zum Teil auch dieses Verhalten. Diejenigen Terpene, welche eine doppelte Bildung vom Kern aus nach der Methylengruppe hin in der Seitenkette enthalten (Pseudoklasse der Terpene: Sabinen, Camphen) erfahren lediglich eine Hydroxylierung. m-Methylisopropylbenzol geht abweichend vom p-Cymol im Organismus eine Glykuronsäurepaarung ein unter gleichzeitiger Oxydation der CH_3 -Gruppe³⁾.

Die hydroaromatischen Kohlenwasserstoffe werden durch einfache Oxydation hydroxyliert.

Bei den ungesättigten Menthen, Sabinen, Pinen und Norpinen wird die Doppelbindung nicht angegriffen, die entsprechenden gepaarten Säuren sind noch ungesättigt. Menthen wird entweder in Menthenol-2 oder 6, Sabinen in Sabinenol-3 oder 5, Pinen vielleicht in Pinenol-3 und Norpinen etwa in Norpinenol-2 oder 3 verwandelt. Das gesättigte Camphan wird zu Borneol und nicht zu β -Borneol oxydiert. Alkohole dieser Reihe gehen die Paarung primär unverändert ein. Die sekundären Alkohole Dihydrocarveol, Thujylalkohol, Sabinol, α -Santenol, Fenchyl- bzw. Isofenchylalkohol und Camphenilol, die tertiären β -Santenol und Camphenhydrat und das zweiwertige Terpin liefern entsprechende Glykuronsäuren. Durch sekundäre Prozesse können aber andere gepaarte Glykuronsäuren entstehen. So beim Thujylalkohol, welcher durch Hydratation in p-Menthandiol-2.4 verwandelt wird. Das Keton Camphenilon wird durch Reduktion hydroxyliert.

Im Gegensatz zu Campher und Borneol, wird bei Camphenilon, Camphenilol und Santenon die d-Komponente des Paarlings in größerem Umfange an Glykuronsäure gepaart, als die entsprechende optische Antipode⁴⁾.

Die Fähigkeit im Organismus sich mit Glykuronsäure zu paaren, ist allen tertiären Alkoholen gemeinsam. Verschiedene primäre und sekundäre, ein- und zweiwertige Alkohole sind nicht imstande, die Paarung mit Glykuronsäure einzugehen. Nach den Untersuchungen von M. Nencki⁵⁾ werden die aromatischen Oxyketone, wie: Gallacetophenon, Resacetophenon und p-Oxypropiophenon, nicht wie Acetophenon zur Carbonsäure oxydiert, sondern sie paaren sich mit Schwefelsäure oder Glykuronsäure. Sobald ein aromatisches Keton freies Hydroxyl enthält, wodurch die Möglichkeit einer Paarung mit Schwefelsäure oder Glykuronsäure gegeben ist, findet eine Oxydation der in ihm enthaltenen Seitenketten im tierischen Körper nicht statt. Diese Oxydation ist die Entgiftung durch Bildung saurer Gruppen in der Substanz selbst, welche häufig unterbleibt, sobald eine Möglichkeit der Paarung vorhanden ist. Gleichwie Oxyketone werden voraussichtlich auch ihre Ester vom Tierkörper ausgeschieden.

Ist noch ein Hydroxyl frei, wie z. B. im Paeonol $CH_3 \cdot CO \cdot C_6H_3(OH) \cdot OCH_3$ (Methylresacetophenon), dann findet nur einfache Paarung mit Schwefelsäure und Glykuronsäure statt.

Sind aber alle Hydroxylwasserstoffe durch Alkyle ersetzt, so dürfte nach M. Nencki eine Hydroxylierung im Benzolkern der Paarung mit Schwefel-

¹⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 37, S. 189. 1902.

²⁾ Hildebrandt, H.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 36, S. 453. 1902.

³⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 36, S. 453. 1902.

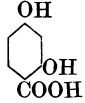
⁴⁾ Hämäläinen, Juho: Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 27, S. 141. 1912.

⁵⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 27, S. 2737. 1894.

säure resp. mit Glykuronsäure vorausgehen, denn die Oxydation der Ätheralkyle ist im Organismus äußerst schwierig. So wird nach A. Kossel¹⁾ Phenethol $C_2H_5 \cdot O \cdot C_6H_5$ zu p-Oxyphenethol, dem Äthyläther des Hydrochinons, oxydiert und liefert dann durch Paarung mit Glykuronsäure die Chinäthonsäure $C_{14}H_{18}O_9$.

Die Anwesenheit freier Hydroxyle disponiert zur Paarung ungemein, so paaren sich Protocatechu-, Vanillin- und Iovanillinsäure, die freie Hydroxyle haben und gehen als Äthersäuren in den Harn über, und nur zum kleinsten Teil in unveränderter Form. Veratrinsäure $C_6H_3(OCH_3)_2 \cdot COOH$ dagegen geht als solche in den Harn über, da ihre Hydroxyle veräthert sind. Auch Methylsalicylsäure und Anissäure paaren sich aus gleichem Grunde nicht. Die Aldehyde: Protocatechualdehyd, Vanillin und Iovanillin werden vollkommen zur Carbonsäure oxydiert. Methylvanillin nur zum Teil und findet sich als solche in kleinen Mengen im Harn wieder.

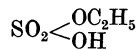
Salicylsäure paart sich zum Teil mit Glykokoll, während p-Oxybenzoesäure sich mit Glykuronsäure paart²⁾. Die Salicylsäure wird größtenteils unverändert ausgeschieden, ein Teil als Ätherschwefelsäure, als Salicylursäure und als Salicylglykuronsäure, schließlich auch als Oxysalicylsäure, und zwar wahrscheinlich als 1.2.-Dioxybenzoesäure 5³⁾.

Die Salicylsäure erscheint im Harn zum Teil als Gentsisinsäure  ⁴⁾.

Salicylursäure wird im Organismus des Hundes nicht gespalten, wie er auch Salicylsäure nicht mit Glykokoll zu paaren vermag⁵⁾.

α -Oxyvitinsäure wird aus dem Organismus unverändert ausgeschieden. Der Äthylester wird aus dem Organismus als α -Oxyvitinsäure ausgeschieden.

Während alle Phenole und Dioxybenzole sowie die Homologen im Organismus sich ähnlich wie Phenol selbst verhalten, indem sie gepaarte Verbindungen eingehen, verlieren sie diesen Charakter, wenn Wasserstoffatome des Benzolkerns durch Atomgruppen ersetzt werden, die die Verbindung in eine Säure verwandeln. Keine der aromatischen Oxy Säuren, die auf diese Weise entstehen, gibt eine wesentliche Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure im Harn. Weder Salicylsäure noch Tannin oder Gallussäure geben eine wesentliche Vermehrung der gepaarten Sulfate. Wenn man den sauren Rest in einen Äther oder in ein Amid verwandelt, so haben sie wieder die Fähigkeit, im Tierkörper in Ätherschwefelsäuren überzugehen. Die von E. Baumann und Herter ausgeführten Fütterungsversuche mit Salicylamid $C_6H_4 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \end{matrix}$ ⁽¹⁾ ⁽²⁾ und Salicylsäuremethylester $C_6H_4 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{COO} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$ ⁽¹⁾ ⁽²⁾ (Gaultheriaöl) geben dieser Theorie entsprechende Resultate⁶⁾. Die Überführung von Substanzen in ätherartige Verbindungen mit Säuren schützt die Körper vor der Oxydation und auch den Organismus vor der Einwirkung. Man sieht dies gut an dem Beispiel der Ätherschwefelsäure



Diese geht beim Hund unverändert in den Harn über und macht hier keine

¹⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 4, S. 296. 1880; Bd. 13, S. 181. 1889.

²⁾ Hildebrandt, H.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 43, S. 249. 1904—1905.

³⁾ Neuberg, C.: Berlin. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 18.

⁴⁾ Angelico, F.: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 31, S. 8. 1921.

⁵⁾ Baldoni, Alessandro: Bull. d. reale accad. med. di Roma Bd. 46, S. 74. 1920.

⁶⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1. S. 255. 1877.

Vermehrung der nichtgepaarten Schwefelsäure, woraus zu erschließen ist, daß die Alkylgruppe durch den Schwefelsäurerest völlig vor Oxydation geschützt ist.

Schwefelhaltige Säuren der fetten Reihe, in denen der Schwefel mit einem oder zwei Sauerstoffatomen zusammenhängt, werden im Organismus nicht verändert; hängt der Schwefel mit beiden Affinitäten am Sauerstoff, wie bei den eigentlichen Äthersäuren, so verändert sich die Substanz beim Durchgang durch den Organismus nicht. Hängt der Schwefel aber mit einer Valenz am Kohlenstoff, so ist es für das Verhalten von Einfluß, ob der Kohlenstoffkern eine Hydroxylgruppe enthält oder nicht. Im ersteren Falle wird die Verbindung leicht oxydiert, im letzteren nicht oder nur spurenweise. Ersetzt man eine Hydroxylgruppe durch eine Aminogruppe oder durch die Gruppe $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$, so wird die Substanz wieder resistent und passiert den Organismus unverändert¹⁾.

Sulfoessigsäure $\text{CH}_2 \begin{matrix} \text{SO} \cdot \text{OH} \\ \text{COOH} \end{matrix}$ wird im Organismus nicht gespalten²⁾, was zeigt, daß auch die Säuren durch Einführung von Schwefelsäure vor Oxydation geschützt werden.

o-Oxychinolin paart sich nach E. Rost mit Schwefelsäure, nach Brahm auch mit Glykuronsäure. Carbostyryl (α -Oxychinolin), welches in größeren Dosen curareähnlich wirkt, paart sich mit Schwefelsäure und Glykuronsäure³⁾.

Benzoesäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{COOH}$ paart sich mit Glykokoll $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ zu Hippursäure⁴⁾ $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$. Ebenso verhalten sich Salicylsäure⁵⁾, p-Oxybenzoesäure⁶⁾, Toluylsäure $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH}$, Nitrobenzoesäure⁷⁾, Chlorbenzoesäure, Anissäure $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH}$, Mesitylsäure $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{COOH}$ ⁸⁾. Die so gebildeten Produkte werden z. B. Salicylursäure, p-Oxybenzursäure, Tolursäure usw. benannt. Die zweifach und dreifach substituierten Benzolabkömmlinge haben ein solches Verhalten wie die einfach substituierten. Es wird nur der eine Rest zur Carboxylgruppe oxydiert, während die anderen Reste der Oxydation völlig entgehen. Wie erwähnt, entsteht aus Toluol im Organismus Benzoesäure, die mit Glykokoll gepaart als Hippursäure den Organismus verläßt. Cuminsäure wird zu Cuminursäure $\text{C}_9\text{H}_7 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ ⁹⁾. Doch geht immer nur ein Teil dieser Säuren die Paarung ein, während ein Teil den Organismus unverändert verläßt.

Von der o-Oxyphenylessigsäure, o-Chlorphenylessigsäure und 2-4-Dinitrophenylessigsäure geht nur die o-Chlorverbindung im menschlichen Körper eine Paarung ein und ist es merkwürdig, daß nicht das Glutamin, sondern Glykokoll zur Paarung benützt wird, so daß der menschliche Organismus wie der Hundeorganismus reagiert. Alle genannten fünf Verbindungen sind ungiftig¹⁰⁾.

p-Bromtoluol und o-Bromtoluol geben Brombenzoesäure resp. Bromhippursäure¹¹⁾. p-Chlortoluol liefert beim Verfüttern an Hunde p-Chlorhippursäure, ebenso gehen m- und o-Chlortoluol in die entsprechenden Hippursäuren über (Oxydation der Methyl- zur Carboxylgruppe und Paarung mit Glykokoll),

¹⁾ Salkowski, E.: Virchows Arch f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 66, S. 315.

²⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 17, S. 5. 1893.

³⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 30, S. 552. 1900.

⁴⁾ Boreis: Üre Berzelius Jahresber. Bd. 22, S. 567.

⁵⁾ Bertagnini: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 97, S. 248. — Baumann, E. u. Herter: Hoppe Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 1, S. 253. 1877.

⁶⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 7, S. 1673. 1874.

⁷⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 1, S. 420.

⁸⁾ Dubois' Arch. 1867, S. 352.

⁹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 5, S. 749. 1872.

¹⁰⁾ Cerecedo, L. R. u. C. P. Sherwin: Journ. of biol. chem. Bd. 58, S. 215. 1923.

¹¹⁾ Preuße: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 5, S. 57. 1881.

das gleiche gilt für bromsubstituierte Toluole. Beim Kaninchen entstehen aus chloresubstituierten Toluolen lediglich die entsprechenden Benzoesäuren, von den bromsubstituierten erhält man aus o-Bromtoluol vollständig o-Bromhippur-säure, während m- und p-Bromtoluole nach Oxydation zu den entsprechenden Benzoesäuren nur teilweise die Paarung eingehen¹⁾.

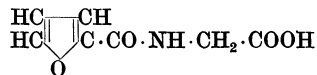
Die Kuppelung mit Glykokoll gehen fast nur Kerncarbonsäuren ein, außer ihnen allein die Phenyllessigsäure und die Phenyl- und Furoylacrylsäure.

Außer der Benzoesäure und ihren Derivaten paaren sich noch andere Verbindungen mit Glykokoll, so wird Furfurol $\begin{array}{c} \text{HC} \quad \text{CH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HC} \quad \text{O} \end{array} \cdot \text{CHO}$, welches große

Analogie mit dem Benzaldehyd hat, im Organismus zu Brenzschleimsäure $\begin{array}{c} \text{HC} \quad \text{CH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HC} \quad \text{O} \end{array} \cdot \text{COOH}$ oxydiert²⁾. Diese paart sich zum größten Teil mit Glykokoll

analog der Hippursäure und nur ein kleiner Teil geht als Brenzschleimsäure in den Harn über.

Pyromycursäure (Brenzschleimsäureglykokoll)



geht bei Hunden noch eine Verbindung mit Harnstoff ein³⁾. Es entsteht also aus Furfurol pyromycursaurer Harnstoff. Ähnlich verhält sich nach M. Jaffé das fast ungiftige p-Nitrotoluol. Im Harne läßt sich p-Nitrobenzoesäure und außerdem p-nitrohippursaurer Harnstoff nachweisen⁴⁾. Bei Vögeln zeigt sich ebenfalls ein ähnliches Verhalten, wie bei der Benzoesäure, indem Brenzschleimsäure mit Ornithin gepaart als Furfurornithursäure den Tierkörper verläßt⁵⁾. Auch Thiophenderivate zeigen ein gleiches Verhalten, das Schicksal des Thiophens selbst im Organismus ist unentschieden⁶⁾; α -Thiophensäure $\text{C}_4\text{H}_3\text{S} \cdot \text{COOH}$ paart sich mit Glykokoll zu α -Thiophenursäure⁷⁾. Methylthiophen (Thiotolen $\text{C}_4\text{H}_3\text{S} \cdot \text{CH}_3$) geht nur in minimalen Mengen in Thiophensäure über und aus dem größten Teil entstehen unbekannte und nicht faßbare Verbindungen. Kaninchen gehen nach subcutaner Einspritzung von 1 g Thiotolen zugrunde. Thiophen-aldehyd gibt Thiophenursäure $\text{C}_4\text{H}_3\text{S} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ ⁸⁾. Pyrrol und seine Derivate scheinen aber viel leichter einer Zerstörung im Organismus anheimzufallen. Furfurol geht aber noch eine eigentümliche Synthese mit Essigsäure ein, die analog ist der Perkinschen Synthese der Zimtsäure aus Benzaldehyd; es bildet sich nämlich aus Furfurol und Essigsäure unter Wasseraustritt Furfuracrylsäure $\text{C}_4\text{H}_3\text{O} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COOH}$, die sich mit Glykokoll paaren kann zur Furfuracrylsäure $\text{C}_4\text{H}_3\text{O} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$.

Die der Zimtsäuresynthese im Organismus analoge Synthese geht anscheinend in zwei Stadien vor sich. Zuerst reagiert Furfurol mit Essigsäure unter Aldolkondensation und Bildung von Furanmilchsäure, welche unter Abspaltung von einem Molekül Wasser in Furanacrylsäure übergeht.

¹⁾ Hildebrandt, H.: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 3, S. 365. 1903.

²⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 20. S. 2311. 1887.

³⁾ Jaffé, M. u. R. Cohn: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 20, S. 2311. 1887.

⁴⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 7, S. 1673. 1874.

⁵⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 21, S. 3461. 1888.

⁶⁾ Heffter, Arthur: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 39, S. 420.

⁷⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 20, S. 2315. 1887; Bd. 21, S. 3458. 1888.

⁸⁾ Cohn, R.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 17, S. 281. 1893.

Benzaldehyd geht beim Verfüttern sicher keine Zimtsäuresynthese ein, im Gegensatz zu Furfurol, welches eine ungesättigte Säure gibt¹⁾.

Verfüttert man Furfurpropionsäure an Tiere, so erhält man als Hauptprodukt des Abbaues ebenfalls Furfuracrylsäure, ein Teil wird als Pyromycursäure ausgeschieden²⁾. Aber nach den Untersuchungen von Jaffé und R. Cohn entsteht die Furfuracrylursäure im Maximum zu 1⁰/₀ des verfütterten Furfurols³⁾. Die Furfurpropionsäure liefert hingegen 21¹/₂ ⁰/₀ Furfuracrylursäure. Das Furanringssystem ist im Organismus weit weniger beständig als das Benzolringssystem.

Analog wie der Organismus nach Jaffés Entdeckung die ungesättigte Furfuracrylsäure bildet, kann er auch, wie Tappeiner⁴⁾ gezeigt hat, eine zweite ungesättigte Verbindung bilden. Bei der Verfütterung von Chloralacetophenon $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ erhält man im Harne Trichloräthylidenacetophenon $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}:\text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$.

α -Picolin wird zu α -Picolinursäure, d. h. zur Glykokollverbindung der α -Pyridincarbonsäure beim Kaninchen⁵⁾, beim Hunde aber nicht. Hier ist kein bestimmtes Umwandlungsprodukt zu fassen.

α -Naphthoesäure wird unverändert ausgeschieden. β -Naphthoesäure geht zum Teil beim Kaninchen unverändert durch den Organismus hindurch; ein nicht unerheblicher Anteil paart sich mit Glykokoll und wird als β -Naphthursäure ausgeschieden. Beim Hund ist es umgekehrt, die α -Säure geht die Glykokollsynthese ein, die β -Säure verläßt den Organismus unverändert⁶⁾.

Uraminosäurensynthese.

m-Aminobenzoesäure liefert nach E. Salkowski im Organismus Uraminobenzoesäure⁶⁾, aber in relativ geringen Mengen. Sarkosin⁷⁾, Taurin und Aminobenzoesäure gehen teils als Uraminosäuren, teils als Anhydride in den Harn über⁸⁾. Die o- und p-Aminosalicylsäuren⁹⁾ werden zum größten Teil als Uraminosäuren ausgeschieden, also ähnlich wie nach Salkowski die m-Aminobenzoesäure. Auch die Sulfanilsäure $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_3\text{H}$ geht zum Teil diese Synthese ein und verläßt als Sulfanilcarbaminsäure $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_3\text{H}$ den Organismus¹⁰⁾. Zum Teil geht sie unverändert durch. Auch Phenylalanin geht zum Teil in eine Uraminosäure über¹¹⁾.

* * *

Daß in seltenen Fällen eine Carboxylgruppe im Organismus abgespalten werden kann, mag vielleicht die Angabe Preußes beweisen, welcher nach Eingabe von Protocatechusäure auch eine Ätherschwefelsäure des Brenzcatechins im Harne fand. Aber es ist sehr wahrscheinlich, daß der tierische Organismus, ebenso wie die Fäulnisbakterien, aus Aminosäuren die entsprechen-

¹⁾ Friedmann, E. u. W. Türk: Biochem. Zeitschr. Bd. 55, S. 424. 1913.

²⁾ Sasaki, T.: Biochem. Zeitschr. Bd. 25, S. 272. 1910.

³⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 20, S. 2311. 1887.

⁴⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 364.

⁵⁾ Cohn, R.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 18, S. 119. 1894.

⁶⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 7, S. 93. 1882. — Cohn, R.: ebenda Bd. 17, S. 292. 1893.

⁷⁾ Größtenteils geht Sarkosin aber unverändert durch. Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 8, S. 584. 1875.

⁸⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 58, S. 461. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 6, S. 744. 1873.

⁹⁾ Gazeta lekarska 1889, S. 972 u. 992.

¹⁰⁾ Ville: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 114, S. 228. 1892.

¹¹⁾ Journ. of biol. chem. Bd. 6, S. 235. 1909.

den Amine durch Abspaltung von Carboxyl bilden kann, wofür ja u. a. die Bildung von Adrenalin aus Tyrosin spricht.

Eine Carboxylierung im Organismus beschreibt Hans Fischer¹⁾ beim Übergang des Kotporphyrins in das Harnporphyrin. Harnporphyrin wird dadurch entgiftet.

Verhalten verschiedener Aminderivate.

Eigentümlich ist das Verhalten der Amidgruppen. Während Amide der aliphatischen Säuren zum Teil den Organismus unverändert passieren, werden aromatische Säureamide vorerst in Säure und Ammoniak zerlegt. Hierauf paart sich erst die Säure. Bülow versuchte dem Organismus größere Mengen von Benzaldehyd in Form leicht spaltbarer Derivate einzuverleiben. Hydrobenzamid²⁾ $(C_6H_5CH)_3N_2$ wurde von Hunden und Kaninchen gut vertragen; bei größeren Dosen, 8 g pro die, sterben die Tiere, der Harn enthält Hippursäure, später Benzoessäure. Benzylidendiäcetamid³⁾ $C_6H_5 \cdot CH(NH \cdot CO \cdot CH_3)_2$ passiert bei Hunden den Körper größtenteils unzersetzt. Dasselbe scheint für Benzylidendiformamid $C_6H_5 \cdot CH(NHCHO)_2$ zu gelten, ein Teil aber wird im Körper in Hippursäure verwandelt³⁾. Benzylidendiureid $C_6H_5 \cdot CH(NH \cdot CO \cdot NH_2)_2$ zeigte in Mengen von 3 g keine Wirkung auf den Organismus, der Harn enthielt reichlich Hippursäure, entsprechend der leichten Zerlegbarkeit der Verbindung in Harnstoff und Benzaldehyd.

Aus Benzaldehyd, welcher im Organismus zu Benzoessäure oxydiert wird, kann Benzamid entstehen, nur bei Kaninchen kommt es nicht zu dieser Synthese. Benzamid selbst geht in Hippursäure über⁴⁾.

Formanilid gibt bei Fütterung an Hunde dieselbe Substanz wie Acetanilid, nämlich o-Carbanil $C_6H_4 \langle \begin{smallmatrix} N \\ O \end{smallmatrix} \rangle C \cdot OH$ durch Oxydation und nachherigen Wasseraustritt.

p-Acettoluid wird bei der Oxydation, welche ausschließlich an der CH_3 -Gruppe stattfindet, vollständig in p-Acetylaminobenzoessäure umgewandelt⁵⁾. Ganz anders verhält sich o-Acettoluid; dieses erfährt bei Hunden eine Umsetzung, welche der des Acetanilids vollkommen analog ist: während die Methylgruppe intakt bleibt, wird durch Eintritt von Hydroxyl ein Phenol gebildet, welches mit dem Oxydationsrest der Acetylgruppe im Zusammenhang bleibt; es entsteht als Endprodukt eine Verbindung von der Zusammensetzung $CH_3 \cdot C_6H_3 \langle \begin{smallmatrix} N \\ O \end{smallmatrix} \rangle C \cdot OH$ (Methyloxy-carbanil oder Oxycarbaminokresol), welches als das Anhydrid einer Säure CH_3

$C_6H_3 \cdot NH \cdot COOH$ (Oxykresylcarbaminsäure) aufgefaßt werden muß. m-Aceto-

toluid wird bei Hunden und Kaninchen einerseits zu m-Acetylaminobenzoessäure oxydiert, andererseits in nicht näher erforschte linksdrehende gepaarte Verbindungen verwandelt.

Für das Verhalten der Diazoverbindungen im Stoffwechsel möge die einfachste, Diazobenzol $C_6H_5 \cdot N:N \cdot OH$, als Beispiel dienen. In das Blut eingeführt, spaltet Diazobenzol gasförmigen Stickstoff ab. Die übrigen Produkte

¹⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 97, S. 109. 1916.

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 8, S. 166 und Friedländer: Diss. Berlin 1880.

³⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 57, S. 93 und Modica: Ann. di chim e. farm. 1894. S. 257.

⁴⁾ Nencki, M.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 1, S. 420. — Salkowski, E.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 8, S. 117. 1884 u. Hoppe-Seylers Arch. f. physiol. Chem. Bd. 1, S. 42. 1877.

⁵⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 12, S. 295. 1888.

waren nicht zu fassen. Per os eingeführt entsteht Phenol, welches wohl schon zum Teil im Magen gebildet wird.

Piperazin $\text{HN} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{NH}$ passiert den Organismus unverändert, die Hauptmenge wird sehr rasch durch den Harn ausgeschieden, der Rest aber langsam.

Halogen- und schwefelhaltige Verbindungen.

Die Halogenderivate der aliphatischen Reihe zerfallen zumeist im Organismus unter Abgabe von Halogen an Alkalien, wenigstens zum Teil, in der aromatischen Reihe verhält sich hingegen kernsubstituiertes Halogen ungemein resistent, und trotz vielfacher Veränderungen an dem eingeführten Körper bleibt das kernsubstituierte Halogen unverändert. Während also in der aliphatischen Reihe die Halogen-substitutionsprodukte z. T. in der Weise gespalten werden, daß wir die entsprechenden Halogenalkalien im Harn fassen können, sind wir nicht in der Lage, das in aromatischen Verbindungen substituierte Halogen nach Verfütterung letzterer an Alkalien gebunden im Harn wieder aufzufinden. Wenn wir Monobromessigsäure, Dibromessigsäure und Tribromessigsäure verfüttern, so können wir jeweilig Bromalkali im Harn finden. Bei Verfütterung von Monobrombenzoesäure und Monobrombenzol können wir dies nicht.

Von größerem Interesse ist noch das chemische Verhalten der geschwefelten Verbindungen im Organismus.

Der Organismus kann schweflige und selenige Säure zu Schwefelsäure bzw. zu Selensäure¹⁾ oxydieren. Der Schwefel der Sulphydrylgruppe im Cystin wird zu Schwefelsäure oxydiert²⁾. Ebenso wird Taurinschwefel vom Kaninchen zu Schwefelsäure oxydiert, teilweise tritt aber der Schwefel in Form von unterschwefliger Säure bei Kaninchen und Vögeln auf, nicht aber bei Menschen und Hunden. Kaninchen verbrennen Taurin vollständig.

Der Schwefel des Phenyluraminocystin wird nach dessen subcutaner Verabreichung vom Kaninchen nicht oxydiert, ebensowenig aber der des Cystins unter gleichen Bedingungen. Füttert man aber Phenyluraminocystin an Kaninchen, so wird ein kleiner Teil des Schwefels oxydiert. Da die Uraminosäuren im Organismus nicht zerstört werden, scheint die Oxydation des Cystinschwefels erst nach der Desaminierung der Verbindung zu erfolgen³⁾.

Alle Cystinderivate werden im Körper oxydiert, während jene Cysteinderivate, in denen die $-\text{NH}-$ und $-\text{SH}$ Gruppe blockiert ist, nicht vollständig oxydiert werden. Im intermediären Stoffwechsel beim Cystin- oder Cysteinabbau liegen die Angriffspunkte an der NH_2 - und $-\text{SH}$ Gruppe, die Carboxylgruppe kommt weniger in Betracht. Im Tierkörper findet eine reversible Umwandlung von Cystin \rightleftharpoons Cystein statt. Nach Verfütterung von Cystinderivaten kann man aus dem Harn Cystin, nach Verfütterung von Cystinderivaten Cystein isolieren⁴⁾.

Wir haben gesehen, daß der Organismus zweierlei Synthesen mit schwefelhaltige Säuren vornimmt. Einerseits verestert er die toxisch wirkenden Phenole und verwandte Verbindungen mit Schwefelsäure und bildet Ätherschwefelsäuren. Andererseits kann er aus den giftigen Nitrilen im Organismus Rhodanverbindungen erzeugen, welche weitaus weniger giftig sind. Der Organismus kann aus Aceto-, Propio-, Butyro-, Capronitril, welche alle heftige Gifte

¹⁾ Lewis, H. B. u. L. E. Rost: Journ. of biol. chem. Bd. 50, S. 303. 1922.

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 27, S. 261. — Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 110, S. 151.

³⁾ Journ. of physiol. Bd. 32, S. 175.

⁴⁾ Stuple, G. J., A. R. Rose u. C. P. Sherwin: Americ. journ. of physiol. Bd. 68, S. 114. 1924.

sind, weniger giftige Rhodanverbindungen erzeugen, und zwar durch Paarung mit der Sulfhydrylgruppe¹⁾. Die Rhodanide werden im Organismus teilweise zersetzt, nur $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{10}$ wird im Harn wieder ausgeschieden. Nach L. Pollak²⁾ werden sie quantitativ ausgeschieden. Während die durch Oxydation des Eiweißschwefels entstehende Schwefelsäure zu der ersteren Art von Synthesen verwendet wird, wird bei der entgiftenden Synthese mit der Sulfhydrylgruppe die Cystingruppe in Anspruch genommen, welche den bleischwärenden Schwefel führt. Hingegen werden die carboxylierten Nitrile, die entsprechenden Amide und die Nitrile der Benzolreihe nicht in Rhodanide übergeführt³⁾.

Xanthogensäure $SC < \begin{matrix} SH \\ OC_2H_5 \end{matrix}$ wird nach L. Lewin in Schwefelkohlenstoff und Alkohol gespalten. Äthylmercaptol und Thiophen werden nicht zu Schwefelsäure oxydiert. Diese Verbindung enthält aber zweiwertigen Schwefel, wovon jede Affinität durch Kohlenstoff gesättigt ist. Ähnlich verhält sich Äthylsulfid $\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix} > S$, doch schützt diese Konstitution nicht alle Körper vor der Oxydation zu Schwefelsäure. So bewirkt Carbaminthiosäureäthylester $NH_2 \cdot CS \cdot OC_2H_5$ und Carbaminthioglykolsäure $HOOC \cdot CH_2 \cdot S \cdot CO \cdot NH_2$ eine Vermehrung der Schwefelsäure im Harn. Carbaminthioglykolsäure spaltet sich wahrscheinlich im Magen zu Thioglykolsäure $HS \cdot CH_2 \cdot COOH$, welche zu Schwefelsäure oxydiert wird, auch bei subcutaner Einverleibung des Kalisalzes erscheint der größte Teil des Schwefels dieser Substanz in Form von Schwefelsäure im Harn. Wahrscheinlich ist die Ursache, daß dieser Körper im Organismus oxydiert wird, darin zu suchen, daß der Schwefel desselben in der Sulfhydrylform enthalten ist; auch im Eiweiß wird vor allem die Sulfhydrylgruppe zu Schwefelsäure oxydiert. Von folgenden untersuchten Schwefelverbindungen, Sulfid, Sulfon, Mercaptal, Thioaldehyd, wird nur bei den Thiosäuren nach Smith beim Durchgange durch den Organismus der Schwefel vornehmlich zu Schwefelsäure oxydiert. Nach Lusini wird Sulfaldehyd, Thialdin und Carbothialdin durch die Nieren in Form präformierter und Ätherschwefelsäure ausgeschieden. Auch die Sulfonsäure ergab nach Untersuchungen E. Salkowskis keine Vermehrung der Schwefelsäure mit Ausnahme der Isäthionsäure (Oxyäthylsulfonsäure), welche allerdings eine Ausnahmstellung einnimmt; für die Mercaptane wird es wahrscheinlich, daß sie nicht so leicht zu Schwefelsäure oxydiert werden, da sie zunächst in die sehr beständigen Sulfonsäuren übergehen können. E. Salkowski⁴⁾ konnte die Regel aufstellen, daß Ätherschwefelsäuren aliphatischer Natur unverändert den Organismus durchlaufen, die Sulfonsäuren aber nur dann, wenn sie keine Hydroxylgruppen am Kohlenstoffkern haben. Sulfonal wird wahrscheinlich zu Äthylsulfosäure oxydiert⁵⁾. Doch bestätigen die Versuche von Smith diese Voraussetzung nicht, da nach Einführung von Methylmercaptan und Äthylmercaptan der größte Teil des Schwefels in Form von Schwefelsäure im Harn auftritt.

Verhalten der Phthaleine, Tannine, Harze und Glykoside.

Phthaleine, wie Phenolphthalein, Fluorescein, o-Kresolsulfophthalein, Sulfofluorescein werden nach Injektion im Harn als komplexe Verbindungen ausgeschieden, die sich mit Alkali nicht färben und als Zersetzungsprodukt Phthalein geben. Vom o-Kresolsulfophthalein werden größere Mengen, von Phenolphthalein nur Spuren unverändert im Harn ausgeschieden⁶⁾.

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 34, S. 247. 281.

²⁾ Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 2, S. 430. 1902.

³⁾ Heymanns, Journ. of physiol. Bd. 23, Suppl. 23.

⁴⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 66, S. 315.

⁵⁾ Smith, W. J.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 17, S. 7. 1893.

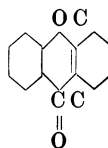
⁶⁾ Kastle: Bulletin of the U. S. Hygienic Labor. Bd. 23, I. Washington 1906.

Über das Verhalten des Tannins im Organismus gehen die Ansichten noch sehr auseinander. E. Harnack fand, daß der größte Teil der Gallussäure nach arzneilichen Gaben von Tannin mit den Fäkalien ausgeschieden wird und daß im Harn nur wenig Gallussäure ist¹⁾. Bei Fütterung größerer Mengen von Tannin geht ein Teil in den Harn über, in nicht sicher nachweisbarer Menge hingegen nach Einführung von Alkalitannatlösung. Nach Mörner²⁾ wird die Gallussäure zum größten Teil im Organismus oxydiert, ein Teil tritt als unveränderte Gallussäure im Harne auf. Er findet stets relativ und absolut mehr Gallussäure bei Gallussäurefütterung als bei Gerbsäurefütterung, da die Gallussäure keine unlöslichen Verbindungen mit Eiweiß usf. eingeht und so rasch und ungehindert resorbiert werden kann. E. Rost leugnet das Auftreten von Gerbsäure im Harne nach ihrer Verfütterung³⁾, während L. Lewin⁴⁾ und R. Stockmann⁵⁾ es behaupten, was E. Harnack⁶⁾ durch individuelle Verschiedenheiten zu erklären versucht. Nach W. Straub⁷⁾ kann man auch nach Verfütterung von Hamamelitannin im Harne nur Gallussäure nachweisen, unverändertes Tannin nur dann, wenn man es intravenös injiziert. Die Ätherschwefelsäuren sind nach Eingabe von Tannin stets vermehrt.

Harzbestandteile können mehr oder minder unverändert in den Harn übergehen: so fand R. Stockmann⁸⁾ nach Verabreichung großer Mengen von Perubalsam, Storax, Benzoe und Tolubalsam reichlich Harzbestandteile im Harne, welche durch Säurezusatz ausfallen. Gambogiasäure wird im Organismus verbrannt. Abietinsäure geht in den Harn über.

Nach Grisson⁹⁾ verhalten sich die Glykoside im Tierkörper folgendermaßen: Amygdalin wird weder durch Verdauungsenzyme, noch Organe zerlegt. Hefe und Invertin spalten es nicht, wohl aber Fäulnis. Amygdalin wirkt nur dadurch giftig, daß es durch die Fäulnisprozesse im Dünndarm gespalten wird. Salicin und Helicin verhalten sich wie Amygdalin, Leber und Niere können sie nicht spalten. Arbutin verhält sich ebenso, Leber und Niere spalten es nicht, aber Muskeln und Blut zeigen eine spaltende Wirkung, die, wie es scheint, nur an die lebende Zelle gebunden ist.

Rhamnoside oder Rhamnoseäther zerfallen bei der Hydrolyse in Rhamnose und kohlenstoffärmere Verbindungen. Einzelne liefern nur Rhamnose, andere Rhamnose und Glykose. Sie lassen sich als Flavonderivate ansprechen:



Quercitrin, Rutin, Hesperidin und Hesperetin passieren nach intravenöser sowie nach stomachaler Darreichung zum größten Teile unverändert den Organismus, da die Hydrolyse dieser Rhamnoside nicht oder nur spurenweise im Tierkörper eintritt. Sie sind alle nur wenig giftig. Am meisten giftig ist Rutin und Quercitrin, viel weniger Hesperidin und Naringin. Während Hesperidin nicht giftig ist, ist dies bei dem aus ihm entstehenden Hesperetin der Fall¹⁰⁾.

1) Schorn: Diss. Halle 1897.

2) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 15, S. 225. 1892.

3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 38, S. 346.

4) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 81. 1880.

5) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 40, S. 147.

6) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 24, S. 115. 1898.

7) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42, S. 1.

8) Zentralb. f. med. Wissensch. 1891, S. 352. 9) Grisson: Diss. Rostock 1887.

10) Garino, Maio: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 88, S. 1. 1913.

Die Ester verhalten sich so im Organismus, daß sie meist im Darmkanale durch das verseifende Enzym des Pankreas, sowie durch die Bakterientätigkeit in ihre Komponenten gespalten werden. Wegen ihrer schweren Löslichkeit werden sie vielfach nicht als solche resorbiert. Nach Einnahme von Salol zum Beispiel findet die Ausscheidung von Salicylsäure im Harne langsamer statt als nach Einnahme von Salicylsäure selbst. Distearylsalicylglycerid durch Erhitzen von Salicylsäuredichlorhydrinester mit stearinsaurem Silber dargestellt, wird im Organismus im Gegensatze zum Trisalicylglycerid fast vollständig resorbiert. Salicylsäure wird nach Aufnahme dieser Verbindung viel langsamer ausgeschieden als nach Einverleibung von Natriumsalicylat.

Man kann daher die wirksamen Säuren und Alkohole (Phenole) in Form von Estern geben (am besten, wenn diese unlöslich), um die Einwirkung zu protrahieren, da ja der Ester sich erst langsam in seine Komponenten im Darne zerlegt und diese dann erst sukzessive resorbiert werden.

Wir sehen bei den verschiedenen Veränderungen, welche die chemischen Substanzen im Organismus erleiden, daß es sich in erster Linie darum handelt, eine Reihe von diesen durch verschiedenartige Prozesse in unwirksame und unschädliche Körper zu verwandeln. Insbesondere ein Vorgang verdient für den Pharmakologen ein großes Interesse: Das Bestreben des Organismus, eine wirksame Substanz in eine Säure zu verwandeln. Die so durch Paarung oder Oxydation entstandene Säure verhält sich nun den Einflüssen des Organismus gegenüber ungemein resistent, und diese Resistenz bewirkt auch, daß das Stoffwechselprodukt der wirksamen Substanz, die gebildete Säure, ein ganz unwirksamer Körper ist. Dieses Verleihen saurer Eigenschaften seitens des Organismus an giftige Körper ist von fundamentaler Bedeutung für die Arzneimittelsynthese.

Spezieller Teil.

Erstes Kapitel.

Allgemeine Methoden, um aus bekannten wirksamen Verbindungen Verbindungen mit gleicher physiologischer Wirkung aufzubauen, denen aber bestimmte Nebenwirkungen fehlen.

I. Das Salol-Prinzip. M. v. Nencki war der erste, welcher darauf hingewiesen, daß es gelingt, die ätzenden Nebenwirkungen der Phenole sowie der aromatischen Säuren auf die Weise aufzuheben, daß man statt des Phenols oder statt der Säuren einen neutralen Ester in den Organismus einführt, der unverändert den Magen passiert und durch das Ester verseifende Enzym im Darne zerlegt wird und so langsam und fortlaufend die in kleinen Mengen abgespaltenen wirksamen Komponenten zur Wirkung gelangen läßt. Es werden entweder aromatische Säuren und Phenole unter Anwendung von Phosphoroxchlorid, Phosphorpentachlorid, Phosgen oder ähnlich wirkenden Kondensationsmitteln in Ester verwandelt, wobei dann beide Komponenten als wirksam anzusehen sind; oder es werden solche unlösliche, geschmacklose und nicht ätzende Verbindungen dargestellt, indem die ganz ungiftige und an und für sich wenig wirksame Benzoesäure mit dem Phenol einen neutralen Ester bildet. Die Darstellung dieser Benzoylverbindungen, welche relativ wenig in die Therapie Eingang gefunden hat, geschieht entweder durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf das Alkalisalz des betreffenden Phenols oder nach der Schotten-Baumann-Methode durch Behandlung der alkalischen Phenollösung mit Benzoylchlorid in der Kälte. Handelt es sich nur darum, aus einem Phenol nach dem Salolprinzip einen nicht ätzenden, geschmacklosen Körper zu erhalten, so ist es nicht notwendig, eine wirksame Säure in die Verbindung einzuführen, sondern mit viel größerem Vorteil bedient man sich zu diesem Zwecke der Einführung von fetten Säureradikalen, insbesondere aber der Veresterung des Hydroxyls mit Kohlensäure oder Carbaminsäure. Das Verestern mit Kohlensäure geschieht in der Weise, daß man auf das Phenol oder auf dessen Salz Phosgengas oder eine Lösung desselben einwirken läßt. Die Darstellung des Carbaminsäureesters kann man auf zweierlei Weise bewerkstelligen. Entweder läßt man Chlorkohlensäureamid mit dem Phenol reagieren, oder man läßt vorerst ein Molekül Phosgen auf ein Molekül der hydroxyhaltigen Substanz einwirken und hierauf behandelt man das entstandene Produkt mit Ammoniak. Die so erhaltenen Produkte sind meist feste, wasserlösliche Substanzen. Will man zu flüssigen gelangen, so eignet sich dazu die Behandlung der Phenole mit Chlorameisensäureester oder analogen Verbindungen, wobei dann man die meist flüssigen Alkylkohlensäureester erhält. Die gleichen Reaktionen, wie sie hier besprochen wurden, lassen sich auch dazu verwenden, um lösliche, geschmacklose Verbindungen der bitter oder schlecht schmeckenden Alkaloide, wie etwa des Chinins, zu erhalten, aber in diesem Falle sind die Alkylkohlensäureverbindungen ebenfalls feste Körper.

II. Um die Ätzwirkung sowie den schlechten Geschmack einer Reihe von Verbindungen zu coupieren, wendet man sehr häufig, insbesondere für Metalle die Bindung an Eiweißkörper oder deren Derivate, an Leim, Kohlenhydrate, insbesondere Polysaccharide oder ähnliche Substanzen an. Auf diese Weise gelangt man zu wasserunlöslichen Verbindungen der Gerbsäure, aus denen die Gerbsäure erst im Darmkanal als gerbsaures Alkali abgespalten wird. Man gelangt zu geschmacklosen, weil unlöslichen, Verbindungen der Alkaloide. Ferner gelingt es, die Ätzwirkung der Metalle in der Weise auszuschließen, daß man die Metalle den Eiweißkörpern substituiert, so zwar, daß die Metalle durch die gewöhnlichen Reagenzien nicht mehr nachgewiesen werden können, da diese komplexen Verbindungen kein Metallion an die Lösungen abgeben. Es gelingt auf diese Weise, die Wirkung der Metalle, wie des Silbers, des Quecksilbers, des Eisens frei von der ihnen zukommenden Ätzwirkung zur Geltung zu bringen. Wenn man freilich wie bei den Silberpräparaten auch die Ätzwirkung als therapeutisches Agens benötigt, welche lediglich Ionenwirkung ist, so muß man wiederum anorganische Metallverbindungen benutzen oder leicht dissoziierende, salzartige organische. Ist das Element, z. B. Arsen, so substituiert, daß es nicht ionisierbar ist, so kann die Verbindung auch ganz unwirksam oder weniger wirksam werden oder auch ihre Wirkungsqualität sehr ändern.

III. Reaktionen mit Formaldehyd. Zwei Umstände haben die große Anzahl von Formaldehydverbindungen, welche therapeutisch angewendet werden, begünstigt. Die Erkenntnis der ungemein großen Reaktionsfähigkeit dieses einfachsten und billigsten Aldehyds hat eine große Anzahl von Versuchen zeitigt, Methyl- statt Alkyl- oder Acylgruppen in ersetzbare Wasserstoffe einzuführen, andererseits hat die große antiseptische Wirkung des Formaldehyds und die steigende Verwendung desselben zu Versuchen ermuntert, Präparate darzustellen, aus denen sich langsam unter verschiedenerlei Einwirkungen in kleinen Mengen der wirksame Formaldehyd entbindet. Durch die Wechselwirkung von Formaldehyd und hydroxylhaltigen Körpern bei Gegenwart von starker Salzsäure kann man ebenso zu geschmacklosen Derivaten, oft auch zu unlöslichen gelangen, wie nach den oben besprochenen Methoden. Diese Verdeckung der Hydroxyle geschieht hier durch Bildung von Methylenderivaten der wirksamen Körper. Manchmal, wie beim Morphin, gelangt man aber zu unwirksamen Substanzen. Ebenso gelingt es durch Einwirkung von Formaldehyd basische Reste festzulegen, doch stehen die so erhaltenen Derivate weit hinter den durch Einführung von Säureradikalen in die Wasserstoffe der basischen Reste erhaltenen zurück, wenn man diese Reaktion vom Standpunkte der Entgiftung der zugrunde liegenden Base betrachtet. Der therapeutische Haupterfolg liegt in der Einführung des Hexamethylentetramins, von dem ganz unnötigerweise eine große Anzahl von Salzen verschiedenster wirksamer Säuren in die Therapie mit wenig Erfolg lanciert wurden.

IV. Einführung von Säureradikalen für Imid-, Amid- oder Amino-Wasserstoffatome. Zur Einführung gelangen fette oder aromatische Säureradikale. Beide verringern die Giftigkeit, indem sie eine höhere chemische Stabilität schaffen, so daß die wirksame Base vom Organismus erst langsam aus dieser säureamidartigen Verbindung herausgespalten werden muß. Handelt es sich um Aminogruppen mit zwei ersetzbaren Wasserstoffen, so ist es Regel, daß schon der Ersatz von einem Wasserstoff durch ein fettes Säureradikal eine wesentliche Entgiftung hervorruft. Die Einführung eines zweiten Radikals zum Ersatz des zweiten Wasserstoffes ist deshalb schwierig, weil das zweite fette Säureradikal im allgemeinen schon durch Wasser abgespalten wird und man so

wieder zu einer Monoacylverbindung gelangt. Andererseits ist die Einführung eines zweiten Säureradikals auch überflüssig, weil die unwesentlich eintretende Entgiftung durch die überaus leichte Verseifung der zweiten Säuregruppe illusorisch gemacht wird. Zur Einführung fetter Säureradikale in die ersetzbaren Wasserstoffe der Aminoreste eignet sich in erster Linie die Essigsäure, die anderen Glieder der Fettsäurereihe haben durchaus vor der Essigsäure keine Vorzüge. Statt der Essigsäure bedient man sich noch in einzelnen Fällen mit Vorteil der Gärungsmilchsäure, weil die resultierende Verbindung leichter in Wasser löslich, doch haben die so erhaltenen Derivate vor den Acetylderivaten den Nachteil, schon durch die bloße Einwirkung der Salzsäure des Magensaftes aufgespalten zu werden.

Die Methodik der Einführung der Säureradikale ist mannigfaltig. Entweder schüttelt man die wässrigen oder alkoholischen Lösungen der Base mit Essigsäureanhydrid oder man acetyliert durch Kochen mit Essigsäure und essigsauerm Natron, mit Essigsäureanhydrid oder auch mit Acetylchlorid. Die schwere Löslichkeit dieser Derivate in Wasser ermöglicht ihre leichte Isolierung und Reinigung.

Der Ersatz der an Stickstoff gebundenen Wasserstoffatome durch Radikale von aromatischen Säuren, von denen in erster Linie Benzoesäure und Salicylsäure mit Vorliebe gewählt werden, hat gegenüber der Einführung von fetten Radikalen den Nachteil, daß die so dargestellten Verbindungen eine ungemein große Resistenz dem Organismus gegenüber zeigen und meist ganz unlöslich sind, so daß sie in vielen Fällen wegen ihrer schweren Spaltbarkeit ganz unwirksam oder wenig wirksam sich erwiesen.

V. Einführung von Aldehydresten. In gleicher Weise kann der Ersatz von Wasserstoffen in basischen Resten in der Weise vorgenommen werden, daß man einen fetten oder aromatischen Aldehyd mit der Aminogruppe bei Gegenwart eines Kondensationsmittels in Wechselwirkung treten läßt. Auch hier hat der Eintritt eines aromatischen Radikals eine solche Stabilität der entstandenen Verbindung zur Folge, daß man zu physiologisch unwirksamen oder wenig wirksamen Substanzen gelangt. Die eintretenden fetten Säureradikale sind an und für sich unwirksam, während die eintretenden aromatischen, insbesondere die Salicylsäure, bei antipyretischen Mitteln sich an der Wirkung stark beteiligen können. Das Salicylsäureradikal wird wegen seiner spezifischen Wirkung bei Rheumatismus und wegen seiner antifebrilen Wirkung eingeführt.

VI. Einführung von Alkylresten in die Wasserstoffatome der Aminogruppe. Während der Eintritt von Säureradikalen in die Aminogruppe nur eine Verlangsamung der Wirkung der Basen verursacht und auf diese Weise eine Entgiftung zuwege gebracht wird, ohne daß an dem physiologischen Grundcharakter etwas sich geändert hätte, macht der Ersatz von Wasserstoffen des Aminorestes durch Alkylradikale öfters eine völlige Änderung der Wirkung, indem nicht mehr die physiologische Wirkung der Base allein zur Geltung kommt, sondern auch die Alkylgruppen als das Wirksame zu betrachten sind. Hierbei kann die Giftigkeit der Substanz auch ansteigen und eine Verschiebung der Wirkungsart eintreten.

Die Alkylgruppen entfalten nach dem ihnen eigenen Grundcharakter wesentlich narkotische Effekte, doch kann ihre Einführung in die Aminogruppe auch der neuen Substanz krampferregende Wirkungen verleihen.

VII. Einführung von Säureradikalen in die Hydroxyle von Basen. Während der Ersatz von Aminowasserstoffen durch saure Reste eine Entgiftung der zugrunde liegenden Verbindungen zur Folge hat, erhält man ganz anders wirkende Verbindungen, wenn man den Wasserstoff eines Hydroxyls in einer Base durch Säureradikale ersetzt. Hierdurch wird oft die Giftigkeit erheblich

erhöht. Der physiologische Grundcharakter der Base kann hierbei die eingreifendsten Veränderungen erleiden. Diese Veränderungen hängen mit der Konstitution des eintretenden Radikals wesentlich zusammen. Physiologisch verhalten sich die entstehenden Derivate sehr verschieden, je nachdem, ob der eintretende Säurerest ein fetter oder ein aromatischer ist. Es kann ferner auch der Bau und insbesondere die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe im aromatischen Säurerest von entscheidender Bedeutung für die Wirkung der neu entstehenden Verbindung sein. Es muß daher vor einem planlosen Einführen von Säureradikalen in die Hydroxylgruppen von Basen auf das entschiedenste gewarnt werden. Man kann auf diese Weise, von der falschen Voraussetzung ausgehend, daß man zu einer weniger giftigen Substanz, wie beim Ersatz von Wasserstoff in Aminogruppen der Basen, gelangen wird, zu höchst giftigen Verbindungen kommen.

VIII. Einführung von Alkylresten in die Wasserstoffe der Hydroxylgruppen.

Der Eintritt von Alkylresten erzeugt in erster Linie unabhängig von der spezifischen Wirkung des eintretenden Alkylrestes eine erhöhte Stabilität der Substanz, da die Alkyloxygruppen viel schwieriger den Einflüssen des Organismus unterliegen als die Hydroxylgruppen in einer analogen Verbindung. Es entfaltet aber die eintretende Alkylgruppe, insbesondere aber die Äthylgruppe, eine meist narkotische Wirkung. Diese narkotische Wirkung ist unabhängig von dem übrigen Bau der Substanzen. Sie ist die spezifische Wirkung der Äthylgruppe selbst. In geringerem Maße als die Äthylgruppe äußert die Methylgruppe narkotische Wirkung, und man wird immer vorziehen, wenn man Alkylgruppen in Hydroxyle einführt, um neue wirksame Substanzen zu erhalten, Äthylgruppen einzuführen, weil gerade diese die so oft erwünschte analgetische und narkotische Wirkung durch ihren Eintritt in die Verbindung derselben verleihen. Die höheren aliphatischen Alkylreste werden nur selten verwendet, da ihr Eintritt gegenüber dem Eintritte der Äthyl- oder Methylgruppe keine Vorteile bringt. Von aromatischen Alkoholen hat man insbesondere die Einführung des Restes des Benzylalkoholes in den Hydroxylwasserstoff des öfteren versucht, ohne auf diese Weise den aliphatischen Verbindungen gegenüber wirksamere oder aus anderen Gründen wertvollere Substanzen zu erzielen.

IX. Wasserlöslichmachen von Arzneimitteln. Eine sehr beliebte und mit sehr geringem Verständnis der pharmakodynamischen Wirkung ausgeführte Art, an und für sich in Wasser unlösliche Körper wasserlöslich zu machen und so deren Gebrauch oder deren Resorption zu erleichtern, ist die Methode, Körper dieser Art in Säuren umzuwandeln, die entweder als solche oder als entsprechende Alkalisalze wasserlöslich sind. Man vergaß nur immer hierbei, daß die Verwandlung einer Substanz in eine Säure entweder eine völlige Vernichtung der pharmakologischen Eigenschaften bewirkt oder eine ganz wesentliche Abschwächung derselben zur Folge hat. Man vergaß, daß man der meist unnötigen Wasserlöslichkeit zuliebe die physiologische Wirkung, auf die es doch in erster Linie ankommen muß, zum Opfer brachte.

Die verbreitetste, weil technisch billigste Art ist, aus den wirksamen Substanzen die entsprechenden Sulfosäuren darzustellen. Man erhält auf diese Weise meist sehr leicht, entweder schon durch bloße Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure bei niedrigen Temperaturen oder von anhydridhaltiger Schwefelsäure Sulfosäuren, die entweder selbst oder deren Alkalisalze löslich sind. Eine weitere Art ist die Darstellung von Carbonsäuren, deren Salze wasserlöslich sind. Die letztere Methode wird hauptsächlich in der Phenolgruppe angewendet, wo man entweder unwirksame Substanzen oder weniger giftige erhält. Wenn die Substanzen wirksam bleiben, so können sie in ihrer Wirkung von der Muttersubstanz beträchtlich differieren. (Beispiel: Phenol und Salicylsäure.)

Eine Methode, wasserlösliche Substanzen zu erhalten, ohne die Wirkung wesentlich zu beeinträchtigen, ist die Einführung einer Aminogruppe oder einer Glykokollgruppe in die fette Seitenkette einer Verbindung; man kann dann lösliche Chlorhydrate dieser Derivate erhalten. Die physiologische Wirkung der zugrunde liegenden Verbindungen wird hierbei manchmal gar nicht oder nur unwesentlich verändert.

X. Einführung von Halogen oder Schwefel. Eine ungemein verbreitete Art, neue Heilmittel darzustellen, ist, in schon bekannte Körper von verschiedensten physiologischen Wirkungen Halogen, insbesondere aber Brom und Jod, einzuführen. Man erhält im allgemeinen bei Einführung von Chlor in aliphatische Verbindungen mehr oder minder stark narkotisch wirkende Körper, häufig aber starke Herzgifte, bei Einführung von Chlor in aromatische, stärker antiseptisch wirkende Verbindungen als die Muttersubstanz. Man muß bei dem Endprodukte besonders auf die eventuellen Ätzwirkungen achten. Die Einführung von Brom in aliphatische Substanzen bringt meist ähnliche Effekte wie Chlor zuwege, andererseits nähern sich die antiseptischen Wirkungen dieser Substanzen schon den Jodderivaten. Die Einführung von Brom in aromatische Substanzen erhöht deren antiseptische Effekte, besitzt aber keine Vorteile vor den Jodpräparaten, es sei denn, daß sich die Bromderivate technisch billiger darstellen lassen. Die Einführung von Jod in aliphatische und aromatische Verbindungen verleiht denselben wesentlich antiseptische, resorptionsbefördernde und granulationsanregende Wirkung. Es ist hierbei keineswegs von Vorteil, wenn die neue Verbindung Jod sehr rasch abspaltet, andererseits ist es aber zwecklos, Jod in Verbindungen einzuführen, aus denen es der Organismus unter keinerlei Umständen wieder frei machen und zur Wirkung bringen kann.

Die Einführung von Schwefel geschieht mit Vorliebe, um antiseptisch wirkende oder resorptionsbefördernde Eigenschaften den neu entstehenden Verbindungen zu verleihen. Doch stehen in bezug auf die antiseptische Wirkung die Schwefelverbindungen den analog gebauten Jodverbindungen wesentlich nach. Eine Reihe von schwefelhaltigen Verbindungen, die durch Schmelzen mit Schwefel oder durch Schwefeln mittels eines Überträgers dargestellt sind, wurden in der Absicht, dem Ichthyol analog wirkende Substanzen künstlich zu gewinnen, hergestellt. Hierbei werden Kohlenwasserstoffe verschiedenster Provenienz, insbesondere ungesättigte, mit Schwefel behandelt. Andererseits gelingt es leicht, Schwefel durch Verschmelzen mit Substanzen, die eine doppelte Bindung enthalten, in diese einzuverleiben. Doch zeigen Körper der letzteren Art keine dem Ichthyol analogen physiologischen Eigenschaften.

XI. Darstellungen von verschiedenen Salzen wirksamer Säuren oder wirksamer Basen, insbesondere von Metallen. Hier wächst die Variationsmöglichkeit tatsächlich fast ins Unendliche, und wer die Verbindungen verschiedenster Art, die so dargestellt wurden, für neue Arzneimittel ansieht, hat vollauf Gelegenheit, sich über die Hochflut neuer Mittel zu beklagen. Wer aber einsieht, daß hier nicht die wirksame Substanz, sondern der meist unwirksame Anteil der Verbindung in verschiedenster, sehr häufig auch zweckloser Weise variiert wird, wird Verbindungen dieser Art keineswegs als etwas Neues anzusehen in der Lage sein.

XII. Kombination zweier wirksamer Substanzen. Bei dieser Art, neue Körper darzustellen, werden zwei meist ganz ähnlich wirkende Körper, etwa zwei antipyretische Mittel, wie Salicylsäure oder Antipyrin, oder zwei Schlafmittel, wie Amylenhydrat und Chloralhydrat in chemische Wechselwirkung gebracht, ohne daß die entstehenden Verbindungen andere physiologische Eigenschaften hätten, als etwa ein Gemenge der beiden Substanzen. Andererseits wurde versucht, zwei verschiedenartig wirkende Körper zu kombinieren, eine

Variationsmöglichkeit, die natürlich sehr groß ist, ohne aber bislang therapeutisch etwas Neues geliefert zu haben.

* * *

Wenn man die angeführten Variationsmöglichkeiten sich vor Augen hält und weiter berücksichtigt, daß man in den meisten Substanzen eine für die Grundwirkung unwesentliche Gruppe chemisch unzähligmal variieren kann, so wird es klar, wie eine Hochflut von sogenannten neuen Arzneimitteln möglich ist, ohne daß neue Verbindungen mit neuen Wirkungen geschaffen werden. Jeder neue Körper schafft wieder eine Reihe von Variationen, aber im Konkurrenzkampfe siegt doch nur das geeignetste und technisch billigste Präparat.

Zweites Kapitel.

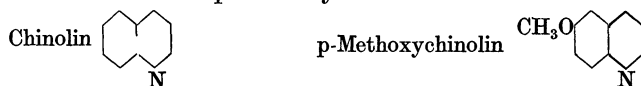
Antipyretica.

Chinin und Chinolinderivate.

Die synthetische Arzneimittelchemie hat auf dem Gebiete der antipyretischen Mittel sowie der Schlafmittel ihre größten Triumphe gefeiert. Eine große Reihe neuer Verbindungen wurde geschaffen, von denen einige in den dauernden Besitzstand der Heilkunde übergegangen sind. Aber die große Verbreitung verdanken die modernen Antipyretica nicht so sehr ihrer Temperatur herabsetzenden Wirkung, als vielmehr ihren vortrefflichen Nebenwirkungen auf das Nervensystem, vor allem der besonderen schmerzstillenden Funktion. Diese Substanzen wirken einerseits als Wärmecentrumnarkotica, andererseits als leichte Narkotica überhaupt.

Die ursprünglich treibende Idee der Synthetiker war, die Resultate der Erforschung der Konstitution des Chinins in der Weise zu verwerthen, daß man neue, dem Chinin, wie damals seine Konstitution aufgefaßt wurde, analoge Körper aufbaue. Die Anschauungen über den Bau des Chinins waren zu jener Zeit unrichtig, und auf Grund dieser unrichtigen Anschauungen gelangte man zu synthetischen Verbindungen, welche vom Chinin in ihrer Wirkung sich wesentlich unterschieden, die wohl Antipyretica waren, aber aus Gründen, die außerhalb der Analogie mit dem Chinin liegen. Der großen Reihe künstlicher Fiebermittel, welche alle das Chinin ersetzen sollten, mangelt eine, und zwar die wichtigste therapeutische Funktion des Chinins, nämlich die spezifische Wirkung bei der Malaria.

Chinin unterscheidet sich von dem ihm nahe verwandten Chinaalkaloide Cinchonin durch das Vorhandensein einer Methoxylgruppe in der p-Stellung im Chinolinringsystem, aber Cinchonin ist ein weit weniger wirksame Körper, so daß die Anwesenheit der p-Methoxylgruppe jene intensive Wirkung des Chinins auf das Fieber und seine spezifische Wirkung bei der Malaria bedingt. Schmilzt man Cinchonin und Chinin mit Kali, so erhält man im ersteren Falle Chinolin, im letzteren Falle p-Methoxychinolin.





Chinolin selbst hat nach den Untersuchungen von Julius Donath¹⁾ antiseptische, antizymotische und antipyretische Eigenschaften, aber es erregt sehr bald schon in relativ kleinen Dosen Kollaps und seine hochgradige Giftigkeit verhindert die therapeutische Anwendung, auch wenn man statt des salzsauren Chinolins, welches stark hygroskopisch ist, brennend schmeckt und durchdringend riecht, weinsaures Chinolin benützt. Donath verwendete bei seinen Versuchen Chinolin aus Steinkohlenteer, welches nicht rein war. Wenn man aber auch, wie es Biach und Loimann²⁾ getan haben, synthetisches Chinolin benützt, so kommt man zu den gleichen Resultaten. Chinolin erniedrigt wohl

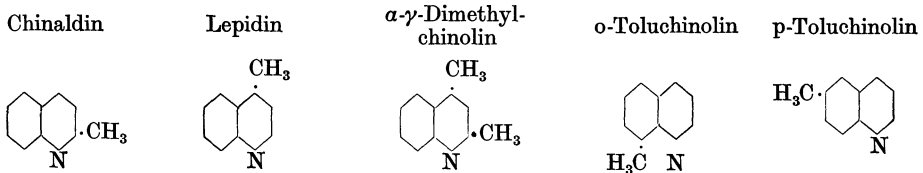
¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 14, S. 178, 1769. 1881. — Kendrick u. Dewar: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 7, S. 1458. 1874.

²⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 86, S. 456.

die Temperatur, und die Temperaturerniedrigung ist proportional der verabreichten Dosis, aber die Atembewegungen werden verringert und unregelmäßig, es treten Kollapserscheinungen auf, die Versuchstiere gehen unter Erscheinungen des Lungenödems zugrunde. Eine Zeitlang wurde Chinolin als Ersatzmittel des Chinins bei Keuchhusten in kleinen Dosen empfohlen. Doch haben die lästigen Nebenwirkungen sehr bald von einer weiteren Anwendung abgeschreckt¹⁾.

Die antiseptische Eigenschaft des Chinolins geht nach den Untersuchungen von Rosenthal²⁾ so weit, daß mit Chinolin vergiftete Tiere nicht faulen. Die chemische Tätigkeit des Protoplasmas der lebenden Zellen erleidet durch Chinolin eine wesentliche Änderung. Es wird die Aufnahme von Sauerstoff und die Erzeugung von Energie vermindert, daher sinkt auch die Wärmeproduktion. Wenn man am Krankenbett die Chinolinwirkung mit der Chininwirkung vergleicht, was ja im Tierversuch nicht so gut geht, so kommt man mit R. Jaksch³⁾ zu dem Resultate, daß Chinolin in bezug auf seine febrifuge Wirkung schwächer und unzuverlässiger wirkt als Chinin. Auf den Krankheitsverlauf hat es gar keinen günstigen Einfluß, bei der Malaria wirkt es überhaupt nicht und die meisten Patienten erbrechen das Mittel. Das Fieber bei Pneumonie wird vom Chinolin nicht beeinflußt. Chinolin und Acridin machen Retinitis⁴⁾.

Da eine Reihe von Alkaloiden zum Teil Chinolin  zum Teil Isochinolin  als Kern besitzen, so muß man die Frage aufwerfen, ob es einen Unterschied macht, ob sich diese Körper vom Chinolin oder vom Isochinolin ableiten. Die Untersuchungen von Ralph Stockmann⁵⁾ haben gezeigt, daß Chinolin und Isochinolin beide gleich stark antiseptisch, antipyretisch und auf das Zentralnervensystem depressorisch wirken. Vorerst wirkt es erregend auf die Reflexerregbarkeit dann central und peripher lähmend. Auch die Methyljodderivate beider Körper haben dieselbe Wirkung, nämlich eine paralysierende Wirkung auf die motorischen Nervenendplatten. Chinaldin (α -Methylchinolin)



Lepidin (γ -Methylchinolin), dann α - γ -Dimethylchinolin, o-Toluchinolin, p-Toluchinolin zeigen eine ähnliche Wirkung wie Chinolin oder Isochinolin, aber sie sind weniger wirksam. α - γ -Dimethylchinolin ist noch weniger wirksam als Chinaldin. Es läßt sich daher die Regel aufstellen: Die Substitution von Methylradikalen für Wasserstoffatome im Chinolin wirkt schwächend auf die depressorische Wirkung auf das Nervensystem, d. h., je mehr Wasserstoffatome durch Methylgruppen im Chinolin ersetzt werden, desto schwächer wirkt der substituierte Körper auf das Nervensystem. Es folgt ferner aus den Stockmannschen Untersuchungen, daß es für die physiologische Wirkung eines Chinolins gleichgültig ist, wo der Stickstoff steht, oder wo die Methylradikale sitzen, daß ferner die

¹⁾ Brieger: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 4, S. 296.

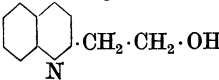
²⁾ Festschrift f. Zenker 1891, S. 206.

³⁾ Prager med. Wochenschr. 1881, Nr. 28.

⁴⁾ Jess, A.: Akten f. d. internat. ophthalmol. Kongreß Petersburg 1914, S. 101.

⁵⁾ Journ. of physiol. Bd. 15, S. 245.

Substitution von Methylradikalen für Wasserstoff die Wirkung nur in bezug auf den Grad ändert, aber nicht in bezug auf die Art und Weise. Es ist daher nicht unwahrscheinlich, daß es für die physiologische Wirkung der komplexeren Alkaloide gleichgültig ist, ob das Alkaloid vom Chinolin oder Isochinolin deriviert. Dieses ist für Synthesen von größter Wichtigkeit, da man unter sonst gleichen Umständen von dem billigen Chinolin ausgehen könnte.

Chinolin, Chinaldin, Chinaldylalkin  sind in ihren

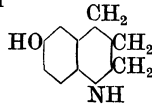
pharmakologischen Wirkungen nur wenig verschieden. Der Blutdruck wird von ihnen nicht wesentlich beeinflusst, die Pulsamplitude nur vom Chinaldylalkin verstärkt, ebenso haben sie auch keine Wirkung auf die Gefäßweite. Organe mit glatter Muskulatur werden von ihnen in schwacher Konzentration kaum merklich erregt, durch die stärkeren Dosen dagegen in lähmendem Sinne beeinflusst¹⁾.

Hefegärung wird vom Chinolin stärker, von Chinaldin und Chinaldylalkin schwächer als vom Chinin gehemmt. Chinolin wirkt auf Paramaecien $\frac{1}{10}$, Chinaldin weniger als $\frac{1}{20}$, Chinaldylalkin $\frac{1}{20}$ so stark wie Chinin.

α -Oxychinolin (Carbostyryl) ist wenig oder gar nicht giftig²⁾. γ -Oxychinolin ist ebenfalls ungiftig. p -Oxychinolin macht bei Kaninchen geringe Temperaturerniedrigung²⁾.

Durch die Hydrierung im Pyridinring werden die Chinolinderivate wirksamer, aber weitaus giftiger, was auch mit der Entstehung der Imidgruppe zusammenhängt.

Py-Tetrahydro- p -oxychinolin



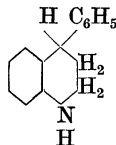
ist ein starkes Gift, es macht klonische Krämpfe³⁾.

p -Methoxychinolin (p -Chinanisol) ist ungiftig, p -Methoxy-tetrahydrochinolin (Thallin) wirkt stark antipyretisch, macht Cyanose und Methämoglobinbildung³⁾.

8-Äthoxychinolin hat im Abtötungsversuch gegen Pneumokokken die gleiche antiseptische Wirkung wie 8-Oxychinolin, es tritt also keine Steigerung der Bactericidie auf wie beim Übergang vom Hydrocuprein zum Äthylhydrocuprein (Optochin)⁴⁾.

α -Propyltetrahydrochinolin ist weit giftiger und physiologisch unähnlich dem Coniin⁵⁾.

Py-Tetrahydro- γ -phenylchinolin



ist für Paramaecien so giftig wie Chinin⁶⁾. Durch den Eintritt der Phenylgruppe wird also die Wirkung auf Paramaecien verzehnfacht.

¹⁾ Niderehe, Walter: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 6, S. 350. 1918.

²⁾ Schmidt, A.: Diss. Königsberg 1884. — Fenyvessy, B.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 30, S. 552. 1900. — Rosenhain, F.: Diss. Königsberg 1886.

³⁾ Jaksch, R.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 8, S. 442. 1884.

⁴⁾ Hirschfelder, A. D., Hermann H. Jensen u. W. W. Swanson: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 20, S. 402. 1923.

⁵⁾ Plugge, P. C.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de therapie Bd. 3, S. 173. 1897.

⁶⁾ Grethe: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 56, S. 189. 1896.

p-Äthoxytetrahydrochinolin und Äthylendioxytetrahydrochinolin üben subcutan einen gewissen antipyretischen Einfluß aus. Intravenös injiziert beeinflussen sie Atmung und Blutdruck, aber nur vorübergehend. Beim Frosch tritt zentrale und Herzlähmung auf. p-Äthoxy-tetrahydro-chinolin N-[carbonsäureamid] ist antipyretisch vollkommen unwirksam¹⁾.

Der Reichtum des Chinins an Wasserstoffatomen führte zu der Vermutung, daß in demselben Chinolin als Tetrahydrochinolin enthalten sei, eine Vermutung, die sich als irrtümlich erwies, aber zu den ersten Versuchen führte, synthetische, vom Chinolin sich ableitende Antipyretica darzustellen. Es war aber dazu notwendig, vorerst reines Chinolin in der Hand zu haben. Die Reindarstellung des im Steinkohlenteer vorkommenden Chinolins begegnet großen Schwierigkeiten; namentlich die Trennung von den Homologen läßt sich sehr schwer bewerkstelligen. Diesem Übelstand wurde durch die synthetische Darstellung des Chinolins abgeholfen.

Zur Gewinnung von chemisch reinem Chinolin erhitzt man nach Zdenko Skraup²⁾ Glycerin, konzentrierte Schwefelsäure, Nitrobenzol und Anilin, wobei anscheinend Anilin mit dem aus dem Glycerin gebildeten Oxaldehyd reagiert. Diese Skraupsche Synthese des Chinolins läßt sich auch übertragen auf die Darstellung von Oxychinolin sowie von Alkyloxychinolin. Es ist nur notwendig, statt des Nitrobenzols bzw. Aminobenzols, Nitrophenol bzw. Aminophenol zu nehmen³⁾. Bei der Synthese des Methyläthers des p-Oxychinolins z. B. verwendet man p-Aminoanisol, p-Nitroanisol, Glycerin und Schwefelsäure⁴⁾. Die Reaktion ist dieselbe wie bei der Synthese des Chinolins. Aber man bekommt, da man von p-substituierten Körpern ausgegangen ist, p-substituierte Oxychinoline. Später hat Kneuppel⁵⁾ die Skraupsche Chinolinsynthese dahin modifiziert, daß er Arsensäure, Glycerin und konzentrierte Schwefelsäure auf Anilin oder dessen Derivate einwirken ließ; diese Modifikation soll eine bessere Ausbeute bewirken, da die Harzbildung vermieden, ferner die Verarbeitung großer Substanzmengen auf einmal ermöglicht wird.

Das so dargestellte p-Chinanisol (p-Methoxychinolin) zeigte nach den Untersuchungen von R. v. Jaksch schwach antipyretische Eigenschaften. Es war jedenfalls durch den Eintritt der p-Methoxygruppe die antipyretische Wirkung des Chinolins abgeschwächt worden, eine Erscheinung, der wir später bei der Besprechung des Anilins und des Phenetidins wieder begegnen werden. Es besteht also ein fundamentaler Unterschied zwischen dem Verhältnisse der Wirkungen von Chinin zu Cinchonin und Methoxychinolin zu Chinolin. Beim Chinin verstärkt die Methoxygruppe die Wirkung gegenüber dem Cinchonin, beim Methoxychinolin wird sie dem Chinolin gegenüber abgeschwächt. Der Grund, daß man immer bei Synthesen in der Chinolinreihe vom Methoxychinolin ausgegangen, ist wohl in der Beobachtung vom Butlerow zu suchen, welcher ja beim Schmelzen des sehr stark wirkenden Chinins mit Kali Methoxychinolin erhalten, während bei demselben Prozesse das weniger wirksame Cinchonin Chinolin gab.

Wie erwähnt, faßte früher Z. Skraup und mit ihm andere Beobachter das Chinin als ein tetrahydriertes Chinolinderivat auf. Da p-Methoxychinolin nur schwach antipyretische Eigenschaften zeigt, so wahr es wahrscheinlich, daß ein hydriertes p-Methoxychinolin starke Wirkungen hervorrufen wird. Es gilt nämlich der Lehrsatz, daß hydrierte Basen viel energischer Wirkungen als die nichthydrierten haben. Die Hydrierung und die dadurch bedingte Lösung der doppelten Bindungen machen die Verbindungen für den Organismus wirkungsfähiger, wie einige Beispiele beweisen sollen. So ist Pyridin fast gar nicht wirksam, Piperidin hingegen, das Reduktionsprodukt des Pyridins, ist eine viel stärker wirkende Base. Auch beim Chinolin konnten E. Bamberger und Läng-

¹⁾ Sonn, A. u. F. Benirschke: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 54, S. 1730. 1921.

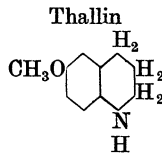
²⁾ A.P. 241738. ³⁾ D.R.P. 14976. ⁴⁾ D.R.P. 28324

⁵⁾ D.R.P. 87334. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 29, S. 703. 1896.

feld¹⁾ dieselbe Beobachtung machen. Die hydrierten Chinoline wirken im Gegensatz zum Chinolin dem Piperidin ähnlich. Dekahydrochinolin z. B. erweist sich schon in kleineren Dosen als Blutgift, wie es überhaupt als sekundäres Amin die für solche charakteristischen physiologischen Eigenschaften besitzt. Nach den Untersuchungen von Heintz¹⁾ steht Dekahydrochinolin in bezug auf physiologische Wirkung in denselben Beziehungen zum Chinolin wie Piperidin zum Pyridin. Diese vier Verbindungen haben alle gleichartige, wenn auch graduell verschiedene Wirkung. Die nichthydrierten Basen Pyridin und Chinolin sind in bezug auf allgemeine Nervenwirkung stärker wirksam als die hydrierten. Ferner machen die nichthydrierten frühzeitige Herzlähmung, während die hydrierten Körper das Herz lange intakt lassen. Alle vier Verbindungen zerstören die roten Blutkörperchen, aber die hydrierten weit rascher und intensiver als die nichthydrierten. Das schwächer hydrierte Hexahydrochinolin nähert sich in seiner Wirkung mehr dem Chinolin als dem Dekahydrochinolin. Nerven- wie Herzwirkungen sind intensiv, die blutschädigende Wirkung ist schwächer als bei dem letzteren, mehr den Wirkungen des Chinolins sich nähernd.

Wenn man das schwach wirkende p-Chinanol durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure hydriert, wie es Skraup getan, so kommt man zu einem stärker wirkenden Körper, dem Tetrahydrochinanol, welches Thallin genannt wurde²⁾.

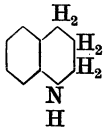
Die Salze des Thallins sind kräftige Antipyretica, wenn auch keine spezifisch (gegen Malaria) wirkenden Mittel³⁾.



(Thallinperjodat wurde von Mortimer Granville angeblich mit bestem Resultate bei der Krebsbehandlung verwendet⁴⁾).

Außer dem Thallin wurden noch eine Reihe alkylierter bzw. benzoylierter Tetrachinanine dargestellt, welche sich aber in ihrer Wirkung nicht in der Weise vom Thallin unterscheiden, daß sie ihm vorzuziehen wären. Thallin wirkt viermal so stark antipyretisch als Antipyrin. Doch ist die Wirkung nicht andauernd. Die Apyrexie (Entfieberung) dauert nur kurz und das Fieber setzt dann mit Schüttelfrösten wieder ein. Es macht eine schwere Blutschädigung. P. Ehrlich⁵⁾ sah Hämoglobininfarkt der Nierenpapille.

Während Chinolin nicht auf die Niere wirkt, macht Tetrahydrochinolin



typische Nekrose der Nierenpapillen⁶⁾. Ebenso Thallin, o-Thallin und

Anathallin, aber nicht bei allen Tieren. In gleicher Weise wirken Thallinharnstoff, Thallinthioharnstoff und Acetylthallin. Die Wirkung des Tetrahydrochinolins wird weder durch die Einführung eines Säureradikals, noch Alkylradikals in die NH-Gruppe verändert.

Dihydrochinoline zeigen im Gegensatz zu Tetrahydrochinolinen trotz ihrer sonstigen Giftigkeit gar keine Wirkung auf die Niere. Weder Kairin, noch das viel giftigere Trihydroäthyl-p-oxychinolin haben diese Eigenschaft⁷⁾.

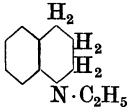
1) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 23, S. 1138. 1890. 2) D.R.P. 30426 und 42871.

3) Moniteur scient. 1887, S. 1230. 4) Lancet 1894, S. 10, III.

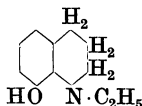
5) Therap. Monatsh. 1887, S. 53. 6) Rosenhain, F.: Diss. Königsberg 1886.

7) Rehns: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 8, S. 199.

W. Filehne hat bei einer Reihe von Chinolinderivaten gefunden, daß nur die am Stickstoff alkylierten Tetrahydrochinoline einer weiteren Prüfung am Menschen wert wären. Enthielten diese alkylierten Chinoline Hydroxylgruppen, so trat ihre Wirkung rascher ein, verschwand aber um so plötzlicher. (Eine Analogie mit der rasch verfliegenden antipyretischen Wirkung der hydroxylierten Benzolderivate Phenol, Brenzcatechin usw. ist hier nicht zu verkennen.) Auf Grund dieser Beobachtungen kam es zur Synthese des Kairolins durch W. Königs und Hoffmann und des Kairins durch O. Fischer¹⁾ Kairolin ist saures schwefelsaures Methyl- oder N-Äthyl-Tetrahydrochinolin,

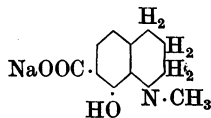
Das äthylierte Kairolin wird Kairolin A,  das methylierte Kairolin M genannt.

Kairin unterscheidet sich vom Kairolin nur durch die Gegenwart eines Hydroxyls, welches den Körper rascher zur Wirkung bringt. Es ist ein Tetrahydroäthyl- (oder Methyl)-o-oxychinolin.



Kairin wird nach O. Fischer dargestellt, indem man o-Oxychinolin, das durch Schmelzen von o-Chinolinsulfosäure mit Natron oder aus o-Nitrophenol nach der Skraupschen Synthese erhalten werden kann, reduziert und das gebildete Tetrahydroderivat mit Jodmethyl auf dem Wasserbade reagieren läßt. Unter heftiger Reaktion bilden sich die jodwasserstoffsäuren Salze der tertiären Oxyhydromethylchinoline.

Kairin zeigt dieselben unangenehmen Erscheinungen²⁾ bei der Anwendung am Menschen und hat so gefährliche Nebenwirkungen wie das später von Skraup dargestellte Thalin. Alle diese Substanzen sind als die ersten Versuche zur Synthese chininartig wirkender Substanzen zu betrachten, die aber keineswegs die spezifische Wirkung des Chinins haben, wie die Darsteller ursprünglich annahmen, sondern nur febrifuge Wirkungen zu eigen besitzen, weil ja Chinolin selbst antipyretisch wirkt und ja alle Benzolderivate die gleiche Eigenschaft zeigen. Aber die bei Verabreichung dieser Mittel am Menschen eintretenden schweren Erscheinungen sowie die unangenehmen Nebenwirkungen zeigten, daß der Gebrauch dieser Körper zu verlassen sei. An die am Stickstoff methylierten Derivate Kairolin und Kairin schließt sich das von Demme untersuchte methyltrihydroxychinolincarbonsäure Natron, welches schon in kleinen Gaben antiseptisch wirkt.



Nach Verfütterung dieser Substanz tritt im Harn Dioxychinolinmethylcarbonsäure $\text{CH}_3 \cdot \text{NC}_9\text{H}_5 \cdot \text{COOH}(\text{OH})_2$ auf. Es wird also beim Passieren des Organismus eine zweite Hydroxylgruppe gebildet, ähnlich wie bei der Oxydation des Phenols zu Brenzcatechin. Der Körper wirkt blutdrucksteigernd und pulsverlangsamend, er erzeugt sehr leicht Kollaps³⁾.

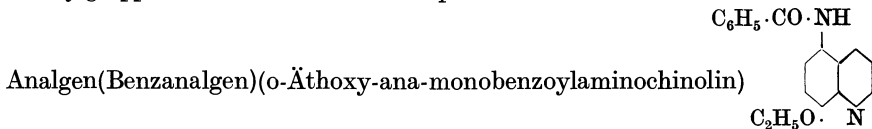
¹⁾ D.R.P. 21 150.

²⁾ Berlin. klin. Wochenschr. 1882, Nr. 45 und 1883, Nr. 6; 1883, Nr. 31. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 34, S. 106.

³⁾ Nencki, M. u. Krolikowski: Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss., Wien. Mathem.-naturw. Kl. I, IIa, IIb, III. Bd. 9, S. 208. 1888.

Der letzte bedeutendere Versuch von Chinolin zu einem Chininersatzmittel zu gelangen, ist die Darstellung des Analgens¹⁾ und ihm analoger Körper. Diese Synthese ist nach Analogie der Phenacetinidee ausgeführt, mit dem hauptsächlichsten Unterschiede, daß statt des einfachen Benzolringes der Chinolindoppelring der Verbindung zugrunde liegt. In diesem Falle wird Chinolin nicht hydriert, sondern o-Oxychinolin äthylirt.

Stellt man die Nitroverbindung und durch Reduktion dieser die Aminoverbindung dieses Äthers dar und ersetzt einen Wasserstoff der Aminogruppe durch den Benzoyl- oder Acetylgruppe, so erhält man diesen Körper.



steht zum Chinolin in demselben Verhältnis wie Phenacetin $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$ zum Benzol.

Analgen wirkt antipyretisch und auch antineuralgisch, ist aber in Wasser ganz unlöslich, spaltet hingegen seine Benzoylgruppe im Magendarmkanal ab. Seine Unlöslichkeit führte zu vielen Mißerfolgen, und seine inkonstante Wirkung verhinderte, trotzdem keine unangenehmen Nebenwirkungen bei der Anwendung desselben zu konstatieren waren, eine Einführung in der Praxis. Analog diesem Körper wurde p-Äthoxyacetylaminochinolin aufgebaut sowie die entsprechende Benzoylverbindung, welche beide Substanzen antipyretische und antineuralgische Eigenschaften besitzen²⁾. Im Gegensatz zu der Äthoxyverbindung ist angeblich 5-Acetamino-8-methoxychinolin physiologisch unwirksam³⁾.

Es wurden noch einige Versuche gemacht, denen die Idee zugrunde liegt, Oxychinolin als Ersatzmittel des Chinins zu verwenden. Einhorn⁴⁾ schlug p-Methoxydioxidihydrochinolin vor, welches auch bei Malaria wirksam sein soll. Zwei isomere Methoxyoxymethylchinoline⁵⁾, welche aus m-Aminophenyl-p-methoxychinolin mit Acetessigester erhalten wurden, mit nachträglicher Überführung in die Tetrahydroverbindung durch Reduktion. Diese Körper besitzen den bitteren Geschmack des Chinins und sollen angeblich auch die spezifische Wirkung desselben gegen Malaria besitzen (?), eine Angabe, die nie Bestätigung gefunden hat.

Ähnliche Ideen, wie sie bei der Darstellung der Antipyretica der Chinolin-Gruppe auftreten, nämlich durch Einführung einer Hydroxylgruppe in Chinolinverbindungen diese im Organismus rascher zur Wirkung zu bringen und wiederum die Hydroxylgruppe durch Alkylreste zu decken, um eine Analogie zwischen diesen Körpern und der p-Methoxygruppe des Chinins, die zur Auslösung der spezifischen Wirkung der Cinchoningruppe notwendig ist, herzustellen, wurden auch, aber gänzlich ohne praktischen Erfolg, auf die verwandten Chinidine übertragen

Oxyhydrochinaldin und die Methoxy- und Äthoxyderivate desselben wurden dargestellt, ohne je praktische Verwendung zu finden⁶⁾.

Es ist von vornherein klar, daß diesen Substanzen keine Vorzüge vor den hydrierten Chinolinen, die ja so unangenehme Erscheinungen erzeugen, zukommen können.

Da das dem Chinin nahestehende Apochinin seinerzeit fälschlich als Derivat des γ -Phenyl-p-oxychinolins $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C}_9\text{H}_5(\text{OH})\text{N}$ aufgefaßt wurde, haben

¹⁾ D.R.P. 60308, 65102, 65110, 65111.

²⁾ D.R.P. 69035.

³⁾ Freyss und Paira: Bull. soc. ind. Mulhouse Bd. 72, S. 239.

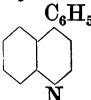
⁴⁾ D.R.P. 55119. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 23, S. 1489. 1890.

⁵⁾ D.R.P. 55009.

⁶⁾ D.R.P. 24317.

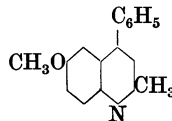
W. Königs und Jaeglé¹⁾ γ -Phenyl-p-methoxychinaldin und W. Königs und Meimberg²⁾ Derivate des γ -Phenylchinaldins dargestellt. H. Tappeiner und Grethe³⁾ untersuchten nun die Einwirkung dieser Substanzen auf niedere Organismen, insbesondere auf *Paramecium caudatum*.

Untersucht man die Einwirkung der beiden Spaltlinge des Chininmoleküls, p-Methoxy- γ -methylchinolin und Merochinen in dieser Richtung, so sieht man, daß Merochinen für diese Mikroorganismen unschädlich ist, während p-Methoxy-lepidin wirksam ist, wenn auch bedeutend schwächer als Chinin. Auch Chinolin ist wirksam, Lepidin (γ -Methylchinolin) steht in der Mitte. So gut wie unwirksam erwies sich Pyridin. Die Wirkung ist also an den Chinolinkern gebunden und wird durch die Methoxy- und Methyl-Seitenketten noch verstärkt.

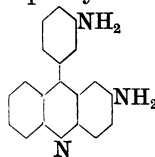
γ -Phenylchinolin  und mehrere seiner nächsten Derivate, welche

man als Spaltlinge des Chininmoleküls ansehen wollte, zeigen eine sehr starke, vielfach Chinin in seiner Wirkung übertreffende Reaktion auf kleinste Lebewesen. Durch den Eintritt des Phenylradikals in das Chinolin ist also die Wirkung auf Paramäcien erheblich gesteigert worden. Die Wirkung geht (Tappeiner) zum Teil von der im Moleküle enthaltenen Chinolingroupe aus. Der an ihr in der γ -Stellung hängende Atomkomplex vermag dieselbe unter Umständen wesentlich zu verstärken. Ganz losgelöst und in ein Pyridinderivat übergeführt (als Merochinen) ist er wirkungslos, in der Form, welche sich im Chinin befindet, verstärkt er die Wirkung erheblich, zur Phenylgruppe zusammengeschlossen (als γ -Phenylchinolin) übertrifft er die Wirkungen des Chinins um das Zehnfache.

Auf Protozoen wirkt am stärksten von den chininverwandten γ -Phenyl-p-methoxychinaldin



Die Erfahrung, daß der Eintritt eines Benzolkerns zum Pyridin dem gebildeten Chinolin solche Wirkung verleiht, welche durch Zutritt eines neuen Phenylrestes noch mehr verstärkt wird, veranlaßten Tappeiner, Phosphine genannte Farbstoffe zu untersuchen, in denen die Kondensation mit Benzolkernen einen noch höheren Grad erreicht hat. Es wurden untersucht Phosphin (die Aminoverbindung des Aminophenylacridins)



sowie Methyl- und Dimethylphosphin.

Die Wirkung dieser Phosphine auf Paramäcien ist eine erstaunliche und wird von keiner anderen organischen Substanz übertroffen.

γ -Phenylchinaldin und die Phosphine, welche Substanzen alle antipyretische Eigenschaften zeigen, aber die Atmung schädigen und in starken Dosen Krämpfe⁴⁾ machen, sollten nun bei dieser intensiven Wirkung auf Infusorien

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 28, S. 1046. 1895.

²⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 28, S. 1038. 1895.

³⁾ Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 56, S. 189, 369.

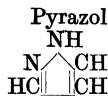
⁴⁾ Jodlbauer u. Fürbringer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 59, S. 158.

gegen Malaria als Specificum wirken. Die tödliche Dosis dieser Antipyretica ist die gleiche wie die des Antipyrins, die Phosphine zeigen einen lokal reizenden Einfluß. Julius Mannaberg¹⁾ prüfte diese Substanzen bei Malaria. Diese Verbindungen sind keine Heilmittel gegen Malaria und lassen sich mit Chinin nicht vergleichen. Methylphosphin wirkt ähnlich wie Methylenblau auf die Erreger der Malaria, diese werden gelähmt, während Chininlösung sie sofort zum Platzen bringt oder eine wirbelnde Pigmentbewegung die Degeneration erkennen läßt.

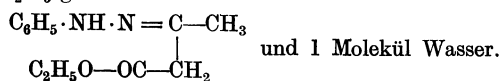
Diese Versuche zeigen wohl deutlich, daß die kondensierten Ringsysteme allein die spezifische Wirkung des Chinins auszulösen nicht vermögen und daß der Chinolinanteil des Chinins auch nicht der Träger der spezifischen Wirkung ist.

Antipyrin.

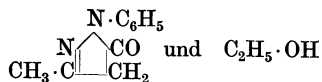
Mit der Absicht, ebenfalls zu einem chininähnlichen Körper zu gelangen, ist L. Knorr²⁾ zur Synthese des Antipyrins gekommen. Die Anschauungen der damaligen Zeit über den Aufbau des Chinins waren wohl unrichtig. Ebenso unrichtig waren Knorrs ursprüngliche Anschauungen über den Aufbau des von ihm durch Kondensation von Phenylhydrazin mit Acetessigester und nachträgliche Methylierung erhaltenen Antipyrins. Aber trotzdem ist es ihm gelungen, einen der wertvollsten synthetischen Körper zu finden, welcher auch den größten materiellen Erfolg errungen. Knorr faßte ursprünglich den von ihm gefundenen Körper als ein Dimethyloxychinin³⁾ auf, in welchem zwei im Pyridinkern verkettete Chinolinmoleküle enthalten sein sollen, wie man sie im Chinin vermutete. Der physiologische Effekt des Antipyrins sprach jedenfalls für diese Vermutung, daß ein chemisch analoger Körper synthetisch geschaffen wurde. Aber Knorr selbst konnte zeigen, daß seine ursprüngliche Auffassung der Konstitution des Antipyrins eine unrichtige ist und daß man vielmehr dasselbe auf einen neuen Ring, den Pyrazolkern, zurückführen muß.



Bei der Antipyrinsynthese von Knorr⁴⁾ erwärmt man Acetessigester mit Phenylhydrazin und methyliert das erhaltene Produkt. Hierbei reagiert vorerst die Ketogruppe mit dem Hydrazinrest und es kommt zur Bildung des Pyrazolonringes. Der gebildete Körper ist Phenylmethylpyrazolon. Als Nebenprodukt tritt Alkohol auf, so daß die Reaktion in folgende Formeln gekleidet werden kann: $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{NH}_2 + \text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ geben



Beim Erwärmen, aber auch beim längeren Stehen, tritt der Ringschluß ein sowie die Abspaltung von Äthylalkohol. Die Produkte sind Phenylmethylpyrazolon



Man erhitzt hierbei das durch Vermischen von Acetessigester und Phenylhydrazin im Verhältnis ihres Molekulargewichts erhaltene Kondensationsprodukt längere Zeit bis auf 100°, bis eine Probe beim Erkalten oder Übergießen mit Äther vollständig fest wird.

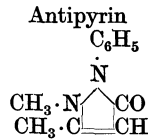
1) Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 59, S. 185.

2) Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 238, S. 137.

3) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 17, S. 2037. 1884.

4) D.R.P. 26429, 33 536, 40337, 42 726.

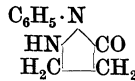
Läßt man Methyljodid bei 100° auf diesen Körper einwirken, so erhält man das jodwasserstoffsäure Salz des 1-Phenyl-2.3-dimethyl-5-pyrazolon =



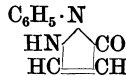
Durch Zusatz von Lauge erhält man dann die freie Base, Antipyrin. Dieses Verfahren wurde später dahin modifiziert, daß man gleich Methylphenylhydrazin auf Acetessigester einwirken läßt und so direkt zum Antipyrin gelangt.

Die Untersuchung von H. Thoms und J. Schnupp¹⁾ sprechen eher für die Knorr'sche Antipyrinformel, doch muß die Formulierung insoweit modifiziert werden, daß sie als „halbe“ Benzolformel ohne Doppelbindung geschrieben wird, um dadurch anzuzeigen, daß „Fließen“ der Doppelbindung möglich ist.

Ein anderes Verfahren zur Darstellung desselben Körpers haben Böhringer, Waldhof²⁾, eingeschlagen: Man kondensiert β -halogensubstituierte Fettsäuren bzw. deren Ester mit Phenylhydrazin auf dem Dampfbade und gelangt zum Phenylpyrazon.



Durch Oxydation in Chloroformlösung mit trockenem Quecksilberoxyd erhält man Dehydrophenylpyrazon



unter Austritt zweier Wasserstoffe. Wenn man diesen Körper nun mit Jodmethyl reagieren läßt, gelangt man zum Antipyrin.

Die Höchster Farbwerke erweiterten die Möglichkeit, zu demselben Körper zu gelangen, durch die Beobachtung, daß an Stelle des Acetessigesters in der Knorr'schen Synthese alle ähnlich konstituierten Säureester resp. Säuren verwendet werden können, welche als β -Derivate der Buttersäure bzw. Crotonsäure zu betrachten sind und welche danach imstande sind, eine Kette von drei Kohlenstoffatomen an den Stickstoff des Phenylhydrazins anzulagern. So kann man z. B. die β -halogenisierten Crotonsäuren zur Anwendung bringen³⁾, aber der mittels Halogencrotonsäure erhaltene Körper ist vom wahren Antipyrin verschieden und ist giftig. Er ist ein Isopyrazolon.

Die Höchster Farbwerke schützten ferner ein Verfahren, wobei durch Einwirkung von Chloressigäther auf Phenylhydrazin 1-Phenyl-3-methylpyrazol-5-oxoessigäther entsteht, welcher nach Methylierung mit Alkali in Antipyrin übergeführt wird.

Es wurde auch ein Antipyreticum geschützt, welches durch Einwirkung von Crotonsäure auf Phenylhydrazin unter Wasserabspaltung entsteht⁴⁾.

1-Phenyl-2-methyl-5-pyrazolon entsteht auch durch Reaktion zwischen Oxalessigäther und Phenylhydrazin, wobei sich Phenylpyrazoloncarbonsäureäther bildet⁵⁾. Man methyliert diesen Äther, verseift ihn und spaltet durch Erhitzen Kohlensäure ab. Denselben Körper erhält man, wenn man 1-Phenyl-5-äthoxy-pyrazol aus Oxalessigäther und Phenylhydrazin unter nachheriger Verseifung und Abspaltung von Kohlensäure darstellt, dann mit Jodmethyl behandelt und nachfolgend mit Alkali spaltet, oder wenn man zuerst mit Salzsäure spaltet und dann methyliert.

Wilhelm Krauth⁶⁾ hat 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon durch Einwirkung der dreifach gebundenen Tetrolsäure ($\text{CH}_3 - \text{C} \equiv \text{C} - \text{COOH}$) auf Phenylhydrazin dargestellt. Man gelangt so zu wahren Pyrazolonen, die antipyretisch wirken.

Antipyrin wirkt ausgezeichnet antipyretisch. Die Apyrexie setzt ohne Kollapserscheinungen ein, es treten keine Schädigungen des Blutfarbstoffes auf und es dauert auch die Apyrexie lange, dann setzt das Fieber ohne Schüttelfröste ein. Aber dem Antipyrin kommt, wie allen bis nun dargestellten Fiebermitteln die spezifische Wirkung des Chinins gegen die Malaria nicht zu. Hingegen haben zuerst französische Beobachter [Germain Sée⁷⁾] auf andere Wir-

¹⁾ Liebig's Ann. d. Chem. Bd. 434, S. 296. 1923.

²⁾ D.R.P. 53834.

³⁾ D.R.P. 64444.

⁴⁾ D.R.P. 62006.

⁵⁾ D.R.P. 69883.

⁶⁾ D.R.P. 77174.

⁷⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 104, S. 1085.

kungen des Antipyrins hingewiesen, in denen es Chinin, das typische Fiebermittel, weit übertrifft. Das sind seine großartigen Wirkungen als *Antinervinum*. Antipyrin kann nicht nur lokale Anästhesie erzeugen, sondern vermag auch neuralgische Schmerzen bei innerer Verabreichung zu coupieren. Nach Hénocque stehen Blutungen schneller, wenn die Wunde mit Antipyrin behandelt wird, als bei Anwendung von Eisenchlorid oder Ergotin. Antipyrin bewirkt Kontraktion der Gefäße, Retraktion der Gewebe und Koagulation des Blutes. Gerade die vorzüglichen Nervenwirkungen haben ihm und seinen Abkömmlingen zu dem großen Triumphzuge durch die ganze Welt verholfen. Daß dem Antipyrin Nebenwirkungen eigen sind und daß einzelne Individuen eine Idiosynkrasie gegen dieses Mittel besitzen, darf nicht wundern. Im allgemeinen kann man sagen, daß die therapeutische Anwendung desselben und die damit erzielten Erfolge die anfangs gehegten Erwartungen weit übertroffen haben. Wie durch Chinin und andere Antipyretica, so wird auch unter dem Gebrauch des Antipyrins der Gesamtstickstoff des Harns merklich vermindert, und hieraus hervorgehend der Stoffwechsel nicht bloß der Kohlenhydrate und Fette, sondern auch der Eiweißkörper verlangsamt¹⁾. Antipyrin²⁾ wird schnell resorbiert, aber langsam ausgeschieden, im Gegensatz zu Thallin und Kairin, von denen das erstere langsam resorbiert und langsam ausgeschieden, das letztere schwer resorbiert, aber schnell ausgeschieden wird.

Nach Lawrow wird Antipyrin in Form einer gepaarten Glykuronsäure ausgeschieden. Es bildet sich vorerst ein Oxyantipyrin vielleicht folgender

Konstitution $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{N} \begin{cases} \text{CO}-\text{CH} \\ \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{cases}$, welches sich dann paart³⁾.

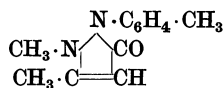
Antipyrin paart sich beim Menschen nicht mit Glykuronsäure. Es geht zum Teil unverändert, nach beträchtlichen Dosen an Schwefelsäure gebunden, in den Harn über⁴⁾.

Von großem Interesse für die Beziehungen zwischen der Konstitution und der Wirkung beim Antipyrin ist, daß Phenyl(mono)-methylpyrazolon, das Zwischenprodukt der Antipyridindarstellung, keine besondere entfiebernde Wirkung hat. Erst durch die Einführung der Methylgruppe am Stickstoff tritt die dem Antipyrin eigentümliche physiologische Wirkung auf. Ebenso ist es sehr merkwürdig, daß nur die Körper, welche sich von Pyrazolon ableiten, antipyretisch wirken, die Isopyrazolone aber giftig sind.

Nach Th. Curtius⁵⁾ wirken Pyrazolonderivate auch dann noch stark fieberwidrig, wenn sie keine aromatischen Substituenten enthalten, so daß scheinbar der Benzolring im Antipyrin ein nutzloser Ballast wäre. W. Filehne meint aber⁶⁾, daß der Pyrazolonkern ohne Benzolkern nicht ausreicht, um die spezifische Wirkung des Antipyrins vollständig zu erzeugen. Der Benzolkern ist daher von Bedeutung für die Wirkungsstärke.

Geht man von der Betrachtung des Benzolkerns aus, so ist die Substituierung eines Wasserstoffatoms durch die Pyrazolongruppe von entscheidender Bedeutung.

Tolpyrin⁷⁾ (p-Tolyl-2.3-dimethyl-5-pyrazolon), erhält man



¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 21, S. 161; Bd. 22, S. 127.

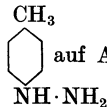
²⁾ Giacomo Carrara: Ann. di chim. e farm. 4. Ser. Bd. 4, S. 81.

³⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 33, S. 2344. 1900.

⁴⁾ Jonescu: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 16, S. 133.

⁵⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 26, S. 408. 1893.

⁶⁾ Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 32. ⁷⁾ D.R.P. 26429.

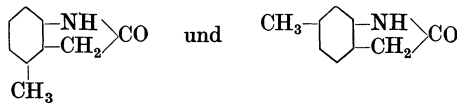
wenn man p-Tolyldiazin  auf Acetessigester einwirken läßt.

Tolpyrin hat wie Antipyrin anästhesierende Wirkung, aber es wirkt stärker reizend. 4 g des Tolpyrins, in dem ein Wasserstoff der Phenylgruppe durch einen Methylrest ersetzt ist, wirken nach Guttman ebenso stark wie 5–6 g Antipyrin. Die Zirkulation wird im Gegensatz zum Antipyrin durch das im Kern substituierte Tolpyrin ungünstig beeinflusst^{1) 2)}.

Indolinone.

Indolinone haben antipyretische und antineuralgische Eigenschaften.

Man stellt sie dar aus β -Acidyl-m-tolyldiaziden und β -Acidylderivaten des Phenylhydrazins oder homologer Phenylhydrazine, indem man letztere mit Kalk auf über 200° erhitzt oder die Alkalimetallverbindungen der Ausgangsstoffe auf höhere Temperaturen erhitzt³⁾. Es bilden sich zwei isomere Substanzen



Phenylhydrazinderivate.

Die mißverständliche Auffassung, als ob es sich beim Antipyrin um die Wirkung des Phenylhydrazins selbst handeln würde, führte zur Darstellung von mehr oder minder einfach gebauten Phenylhydrazinverbindungen. Um so mehr wurde man dazu verlockt, als Antipyrin um diese Zeit noch hoch im Preise war und wenige Konkurrenzmittel auf den Markt kamen. Phenylhydrazin $C_6H_5 \cdot NH \cdot NH_2$ erzeugt aber nach den Untersuchungen von Georg Hoppe-Seyler sehr giftige Wirkungen⁴⁾. Ähnlich wie Hydroxylamin $NH_2 \cdot OH$, Hydrazin $NH_2 \cdot NH_2$ und Anilin $C_6H_5 \cdot NH_2$, zerstört es den roten Blutfarbstoff⁵⁾. Die große Reaktionsfähigkeit des Phenylhydrazins mit allen Aldehyden und Ketonen sowie seine intensiv reduzierende Wirkung macht es ebenso zu einem heftigen Gewebegift wie zu einem Zerstörer des Hämoglobins durch Reduktion. Die meist erfolgreiche Art, durch Anlagerung von sauren Gruppen die Basen zu entgiften, wurde auch zuerst hier angewendet, und es kam zur Darstellung von Acetylphenylhydrazin, Diacetylphenylhydrazin, α -Monobenzoylphenylhydrazin.

Durch Anlagerung eines Acetylrestes wird wohl die ursprüngliche Wirkung des Phenylhydrazins etwas abgeschwächt, aber die Acetylverbindung reduziert Fehlingsche Lösung noch kräftig, wenn auch schwächer als die freie Base. Sie ist eine toxisch wirkende Substanz, welche unter dem Namen Hydracetin $C_6H_5 \cdot NH \cdot NH \cdot CO \cdot CH_3$ eine kurze Zeit verwendet wurde. Besonders macht sich eine intensiv braunrote Verfärbung der inneren Organe bemerkbar, wohl eine Folge der im Blute auftretenden vielfachen Zerfallsprodukte von Blutkörperchen. Die Temperatur wird schon in kleinen Dosen bei Fieber stark herabgesetzt. Starke Schweißausbrüche, Sinken der Puls- und Respirationsfrequenz, Kollaps sind zu beobachten, hierbei tritt Hämoglobinurie auf. Die Harnmenge ist bei Hunden sehr reduziert. Diese Momente zwangen alsbald die Untersucher, die Experimente mit dieser einfachsten Phenylhydrazinverbindung abzubrechen.

¹⁾ Therap. Monatsh. 1893, S. 180, 186.

²⁾ Filehne: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 32, S. 570.

³⁾ Böhringer, Waldhof, D.R.P. 218727.

⁴⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 9, S. 34. 1885.

⁵⁾ Pohl, J.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 48, S. 374. 1902.

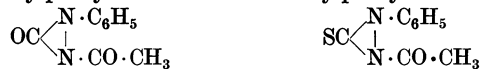
Die stark reduzierende Eigenschaft des Hydracetins veranlaßte Paul Guttman¹⁾, dasselbe als ein sehr gutes Mittel bei Psoriasis, bei welcher Hautkrankheit man so intensiv reduziernde Mittel wie z. B. Pyrogallol verwendet, anzupfehlen, aber selbst da traten Intoxikationen auf²⁾.

Diacetylphenylhydrazin $C_6H_5 \cdot NH \cdot N \cdot (CO \cdot CH_3)_2$, welche Kupferlösungen weniger reduziert, ist auch weniger giftig als Monoacetylphenylhydrazin. Hingegen zeigt sie kumulative Giftwirkung auf das Blut. Wegen ihrer Blutgiftigkeit läßt sich auch die Diacetylverbindung trotz ihres hohen antipyretischen Wertes praktisch nicht verwenden.

Monobenzoylphenylhydrazin $C_6H_5 \cdot NH \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_5$, Äthylenphenylhydrazin $[C_6H_5 \cdot N(NH_2)]_2 \cdot C_2H_4$ und Äthylenphenylhydrazinbernsteinsäure $C_2H_4[N(C_6H_5) \cdot NH \cdot CO \cdot C_2H_4 \cdot COOH]_2$ sind Blutgifte³⁾ schon in Dosen, die noch keine Einwirkung auf das Zentralnervensystem erkennen lassen, wenn auch in allen diesen Verbindungen eine relative Entgiftung des Phenylhydrazins durch Ersatz von Wasserstoffatomen der basischen Seitenkette durch Säure- oder Alkylreste zu erkennen ist. Auch wenn Phenylhydrazin teils durch Alkyl-, teils durch Acylgruppen entgiftet ist, so erhält man mit diesen Substanzen nicht das gewünschte Resultat, immer erwiesen sich die erhaltenen Substanzen als Blutgifte. Dies kann man durch die physiologische Wirkung des Acetylmethylphenylhydrazins $C_6H_5 \cdot NH \cdot N \cdot \begin{matrix} CH_3 \\ \diagup \\ CO \cdot CH_3 \end{matrix}$ und des Acetyläthylphenylhydrazins $C_6H_5 \cdot NH \cdot N \cdot \begin{matrix} C_2H_5 \\ \diagup \\ CO \cdot CH_3 \end{matrix}$ zeigen⁴⁾.

Aus der absteigenden Giftigkeit von Phenylhydrazin über das Monoacetylphenylhydrazin zum Diacetylphenylhydrazin ergibt sich, daß mit dem schrittweisen Ersatz von H-Atomen der basischen Gruppe durch organische Radikale die Giftigkeit abnimmt. Heinz sprach nun die Vermutung aus, daß vielleicht ein Körper, in welchem das letzte H-Atom des basischen Restes des Phenylhydrazins durch ein fettes Radikal ersetzt wäre, ungiftig sein könnte. Ein solcher Körper ist bis jetzt nicht dargestellt worden. Dagegen existieren andere aus dem Phenylhydrazin gewonnene Körper, die kein freies H mehr enthalten.

Acetylphenylcarbizin und Acetylphenylthiocarbizin



Hier sind die beiden N-Atome statt mit je einem Atom H mit ein und demselben C-Atom einer neu hinzutretenden CO- bzw. CS-Gruppe verbunden. Es zeigen sich auch bei diesen Körpern wiederum die charakteristischen Blutwirkungen bei Dosen, bei denen eine Wirkung auf das Zentralnervensystem noch nicht erkennbar ist.

Die Methylderivate des Phenylhydrazins $C_6H_5 \cdot N_2H_2(CH_3)_2J$ und $(C_6H_5 \cdot NH \cdot NH_2)_2CH_3J$ wirken beide in kleinen Dosen erregend und lähmend, machen bei Säugetieren Krämpfe, Kollaps und Tod. Sie sind starke Blutgifte. Die erstgenannte Verbindung affiziert das Nervensystem weniger⁵⁾.

p-Carbäthoxyphenylhydrazin kommt eine nennenswerte anästhesierende Wirkung zu⁶⁾. N-Allyl-N'-p-Carbäthoxyphenylharnstoff hat keine anästhesierende Wirkung⁷⁾.

¹⁾ Berlin. med. Ges. Sitzungsber. Mai 1889. ²⁾ Berlin. klin. Wochenschr. 1889, Nr. 28.

³⁾ Heinz: Berlin. klin. Wochenschr. 1890, Nr. 3. — Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 122, S. 114.

⁴⁾ D.R.P. 51597.

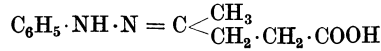
⁵⁾ Joannin: Bull. gén. de théor. 1889, Aug., S. 176.

⁶⁾ Thoms, H. u. K. Ritsert: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 31, S. 65. 1921.

⁷⁾ Morgenroth, J.: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 31, S. 76. 1921.

Sämtliche einfacheren Phenylhydrazinderivate sind wegen ihrer Blutgiftnatur als Nervina bzw. Antipyretica nicht zu gebrauchen. Von ihnen sind noch einige zu erwähnen, welche kurze Zeit in Verwendung standen.

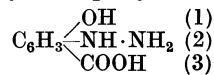
So wurde die von den Höchster Farbwerken¹⁾ nach einem Verfahren von Emil Fischer dargestellte Phenylhydrazinlävulinsäure unter dem Namen Antithermin²⁾ empfohlen.



Die Lävulinsäure ist an und für sich schon giftig. Antithermin ist ein starkes Antipyreticum, macht aber sehr schwere Nebenerscheinungen. Die Idee, welche die Darstellung veranlaßte, war wohl die der Verwandlung des Phenylhydrazins in eine Substanz, welche den Charakter einer Säure hat.

Antithermin entsteht, wenn man eine wässrige Lösung der Lävulinsäure $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ mit der äquivalenten Menge einer wässrigen Lösung von essigsäurem Phenylhydrazin zusammenbringt. Momentan scheidet sich das bald erstarrende Reaktionsprodukt ab.

R. Kobert³⁾ empfahl die o-Hydrazin-p-oxybenzoesäure unter dem Namen Orthin.

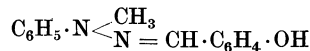


Die Entgiftung des Phenylhydrazins wird durch eine Hydroxyl- und eine Carboxylgruppe, welche im Kern substituiert sind, bewirkt. Die chemisch sehr labile Verbindung erwies sich aber in ihrer Anwendung als sehr unzweckmäßig und mit sehr unangenehmen Nebenerscheinungen verbunden.

Die Versuche der Firma Riedel, Phenylhydrazin nach der beim Chinolin besprochenen Methode, durch Einführung einer p-Methoxygruppe oder Äthoxygruppe in seiner Wirkung zu ändern, wie es ja mit Erfolg beim Acetanilid gelingt, welches durch Einführung einer Alkyoxylgruppe in die p-Stellung wesentlich an Giftigkeit einbüßt, müssen als gänzlich gescheitert hingestellt werden⁴⁾.

Einen anderen Weg zur Entgiftung des Phenylhydrazins schlug J. Roos⁵⁾ ein.

Er ging vom asymmetrischen Methylphenylhydrazin aus, welches an und für sich schon etwas weniger giftig ist als Phenylhydrazin selbst, und kondensierte dieses mit Salicylaldehyd oder mit Oxybenzalchlorid und kam so zur Verbindung



welche unter dem Namen Agathin in den Handel kam.

Hier ist die Entgiftung sowohl durch die Einführung des Methyls als auch des Salicylrestes durchgeführt. Die Verbindung ist in Wasser unlöslich. Erst Dosen von 4–6 g haben einen antineuralgischen Erfolg, die antipyretische Wirkung ist schwach. Es beruht dies auf einer Erscheinung, welcher wir noch häufig bei den Salicylderivaten der antipyretisch wirkenden Basen begegnen werden, daß die Verbindungen der Basen mit dem Salicylrest oder anderen aromatischen Radikalen im Organismus so schwer oder gar nicht aufgespalten werden, daß sie entweder ganz wirkungslos sind oder nur in relativ großen Dosen eine schwach antipyretische Wirkung ausüben; da sich hierdurch die Kosten der Behandlung erheblich steigern, sowie auch die Darstellung der Körper gegenüber den mit den anderen Säureresten substituierten erheblich teurer ist, so kann man es als Regel aufstellen, daß sich bei antipyretischen und antineuralgischen Mitteln die Anlagerung eines Salicylrestes oder aromatischer Radikale durchaus nicht empfehlen kann, weil dadurch ein meist ganz unwirksames oder nur in großen Dosen wirksames Mittel sich darstellen läßt.

1) D.R.P. 37727. 2) Nicot: Nouv. rem. 1887.

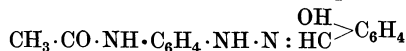
3) Dtsch. med. Wochenschr. 1890, Nr. 2. 4) D.R.P. 68719 u. 70459.

5) D.R.P. 68176, 74691 u. 76248.

Die Synthesen, welche einfache Derivate des Phenylhydrazins lieferten, waren also von geringerem praktischen Erfolg gekrönt.

p-Acetylaminophenylhydrazin wurde ursprünglich dargestellt als antipyretisch wirkender Körper, welcher die Wirkungen des Anilins mit denen des Hydrazins vereinigen sollte. Jedenfalls eine mehr als sonderbare Idee bei den bekanntlich sehr toxischen Eigenschaften des Anilins und Phenylhydrazins.

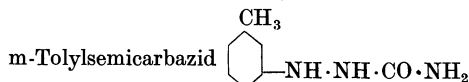
Hierbei wurde behufs Darstellung Acetanilid nitriert, das erhaltene p-Nitroacetanilid zu p-Aminoacetanilid reduziert, letzteres diazotiert und mittels Zinnchlorür in salzsaurer Lösung nach V. Meyer und Lecco¹⁾ das salzsaure Acetylaminophenylhydrazin hergestellt²⁾. Dieser Körper wurde auch noch in das Salicylderivat durch Kondensation mit Salicyldehyd in alkoholischer Lösung verwandelt³⁾. Der erhaltene Körper ist



Semicarbazidderivate.

Die aromatischen Semicarbazide $\text{R} \cdot \text{NH} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ (R bedeutet ein einwertiges aromatisches Radikal) besitzen alle antipyretische Eigenschaften. Phenyl-, Bromphenyl-, Methoxyphenyl-, Äthoxyphenyl- und m-Benzaminosemicarbazid zeigen bei ihrer physiologischen Prüfung, daß die Giftigkeit der Hydrazine durch die Einführung der $-\text{CO} \cdot \text{NH}_2$ -Gruppe in die entständige Aminogruppe des Hydrazins beträchtlich verringert wird. Als das wertvollste Mittel dieser Gruppe wurde Kryogenin genannt [m-Benzaminosemicarbazid⁴⁾]. Es macht mäßige, langsam eintretende Temperaturherabsetzung⁵⁾.

Phenylsemicarbazid und p-Tolylsemicarbazid machen bei interner Dargebung häufig Brechreiz. o-Tolylsemicarbazid ist schwach wirksam und intensiv bitter. 1-m-Tolyl-4-phenylsemicarbazid ist schwach wirksam und wenig löslich. Es soll nahezu geschmacklos und kräftig antipyretisch wirksam sein. Doch macht es schwere Blutveränderungen⁶⁾. Diese Verbindung (Carbaminsäure-m-tolylhydrazid) wird Maretin genannt. Barjanky⁷⁾ hält es für ein gutes, langsam wirkendes Antipyreticum. Aber es soll Schweißausbrüche hervorrufen und auch nicht sicher wirken⁸⁾.



wird dargestellt⁹⁾ durch Einwirkung von m-Tolylhydrazin bzw. dessen Salzen auf Harnstoff, Urethane oder Cyansäure bzw. deren Salze.

Man gewinnt ferner m-Tolylsemicarbazid, wenn man Di-m-tolylsemicarbazid mit Ammoniak erhitzt.

m-Tolylsemicarbazid¹⁰⁾ kann man auch darstellen, indem man das asymmetrische m-Tolyl-semicarbazid durch Erhitzen auf 140° umlagert. Man gewinnt durch Einwirkung von Benzaldehyd auf m-Tolylhydrazin in verdünnter alkoholischer Lösung das entsprechende Hydrazon $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{N} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3$. Durch Einwirkung von Phosgen auf dieses Hydrazon bei Gegenwart von Pyridin entsteht das Chlorid $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{N} \cdot \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3$,



welches in alkoholischer Lösung mit Ammoniak behandelt in Benzaldehyd-2-m-tolylsemi-

1) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 16, S. 2976. 1883.

2) D.R.P. 80843. 3) D.R.P. 81765.

4) Lumière u. Chevrotier: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 135, S. 187.

5) Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 135, S. 1382.

6) Benfey: Med. Klin. Bd. 1, S. 1165. 1905. — Lit. bei Heubner, W.: Therap. Monatsh. Bd. 25, Juni 1911.

7) Berlin. klin. Wochenschr. 1904, S. 607.

8) Litten: Dtsch. med. Wochenschr. 1904, S. 969.

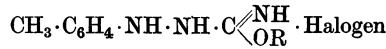
9) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 157572.

10) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 163035, Zusatz zu D.R.P. 157572.

carbazon übergeht. Durch Kochen der alkoholischen Lösung mit Schwefelsäure entsteht 2-m-Tolysemicarbazid $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N} \begin{smallmatrix} \text{NH}_2 \\ \text{CO} \end{smallmatrix} \cdot \text{NH}_2$.

m-Tolyhydrazincarbonsäurenitril $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{NH} \cdot \text{CN}$ ¹⁾ gibt mit verseifenden Mitteln, z. B. Schütteln der ätherischen Lösung mit salzsäurehaltigem Wasser m-Tolysemicarbazid. Das Nitril erhält man durch Einwirkung von Bromcyan auf m-Tolyhydrazin.

Spaltet man aus den Salzen der Iminoäther der m-Tolyhydrazincarbonsäure der allgemeinen Formel²⁾



durch Erhitzen oder durch Behandlung mit Wasser Halogenalkyl ab, so erhält man m-Tolysemicarbazid. Die salzsauren Iminoäther der m-Tolyhydrazincarbonsäure erhält man z. B. durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine ätherische Lösung von berechneten Mengen eines Alkohols und des m-Tolyhydrazincarbonsäurenitrils $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{NH} \cdot \text{CN}$. m-Tolysemicarbazid³⁾ erhält man auch, wenn man die Imidhalogenide bzw. das Amidin der m-Tolyhydrazincarbonsäure mit Wasser bzw. mit Ammoniak abspaltenden Mitteln behandelt. Die Halogenimide können durch Einwirkung von Halogenwasserstoff auf m-Tolyhydrazincarbonsäurenitril erhalten werden. Das Amidin der m-Tolyhydrazincarbonsäure wird durch Erhitzen von Cyanamid mit salzsaurem m-Tolyhydrazin in alkoholischer Lösung gewonnen.

Man kann m-Tolysemicarbazid auch erhalten aus Di-m-tolylcarbazon und Harnstoff oder Ammoniak. Durch Einwirkung von m-Tolyhydrazin auf Diphenylcarbonat erhält man Di-m-tolylcarbazon. Man schmilzt diesen mit Harnstoff auf 160° 2 Stunden lang oder erhitzt mit der gleichen Menge 10proz. Ammoniak 2 Stunden im Autoklaven auf 180⁴⁾.

Man erhält dieselbe Substanz durch Einwirkung von Carbaminsäurechlorid auf m-Tolyhydrazin in benzolischer Lösung⁵⁾.

Man erhält die gleiche Substanz aus m-Tolyhydrazincarbonsäureester und Ammoniak; durch Einwirkung von Chlorkohlensäurephenylester auf m-Tolyhydrazin erhält man Phenylester der m-Tolyhydrazincarbonsäure. Diese werden mit 1proz. Ammoniak eine Zeitlang erwärmt, ebenso kann man von Chlorkohlensäuremethylester den Carbonsäuremethylester erhalten und in gleicher Weise behandeln⁶⁾.

Salze des Antipyryns und Pyramidons.

Salipyryn (salicylsaures Antipyryn) wird dargestellt, indem man eine wässrige Antipyrynlösung mit einer ätherischen Salicylsäurelösung schüttelt oder wenn man Antipyryn und Salicylsäure mit wenig Wasser auf dem Dampfbad erhitzt. In der gleichen Weise läßt sich aus Tolopyryn salicylsaures Tolopyryn (Tolysal) gewinnen. Diese Körper können nur die Wirkungen des Antipyryns und der Salicylsäure zeigen. Wo man die Wirkung des Antipyryns allein braucht, ist die Beigabe der Salicylsäure nutzlos und sollte man die Wirkung des Antipyryns und der Salicylsäure wünschen, so ist es viel einfacher, diese beiden Körper für sich, ohne eine verteuernde und zwecklose chemische Kombination zu geben. Die dem Salipyryn nachgerühmten günstigen Wirkungen bei Gebärmutterblutungen sind nichts dieser Substanz Eigenes, sondern werden nur von der Antipyrynkomponente ausgelöst. Antipyryn allein kann dieselbe Wirkung äußern. Zu gleichem Zwecke wurde auch das salicylessigsäure Antipyryn dargestellt (Pyronal), welches vor dem Salipyryn den Vorzug stärkerer antipyretischer Wirkung besitzen soll. Die Salicylessigsäure wird durch Einwirkung von monochloressigsaurem Natron auf salicylsaures Natron gewonnen.

Antipyryn ist eine sehr schwache Base; seine Verbindung mit Salicylsäure (Salipyryn) ist in wässriger Lösung sehr weitgehend gespalten. Der ungespaltene Teil ist in der Hauptsache als eine komplexe Antipyrynsalicylsäure aufzufassen⁷⁾.

1) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 163 036, Zusatz zu D.R.P. 157 572.

2) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 163 037, Zusatz zu D.R.P. 157 572.

3) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 163 038, Zusatz zu D.R.P. 163 036.

4) D.R.P. 160 471, Zusatz zu D.R.P. 157 572.

5) D.R.P. 162 630, Zusatz zu D.R.P. 157 572.

6) D.R.P. 162 823, Zusatz zu D.R.P. 157 572.

7) Bodforss, Sven u. A. Guthe: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 57, S. 842. 1924.

Acetopyrin wurde ein acetyliertes Salipyren genannt, es besteht aus Acetylsalicylsäure und Antipyren, um die evtl. Nebenwirkungen der Salicylsäure abzuschwächen¹⁾.

Astrolin ist methyläthylglykolsaures Antipyren, das sehr leicht löslich ist.

Man erhält sehr leicht lösliche Verbindungen des Antipyrens mit Dialkylglykolsäuren und Monoalkylglykolsäuren von rein säuerlichem Geschmack. Dargestellt wurden durch Vereinigung oder Zusammenschmelzen von Säure und Base dimethylglykolsaures, diäthylglykolsaures, methyläthylglykolsaures, methylisopropylglykolsaures und α -oxyisovaleriansaures Antipyren²⁾.

Wir sehen, daß wir auf diese Weise keineswegs zu Körpern gelangen können, die bessere oder andere Wirkung bieten wie die G undsubstanz selbst. Eine ähnliche Kombination ist das mandelsaure Antipyren (Tussol). Die schwach narkotische Wirkung der Mandelsäure $C_6H_4 \cdot CH(OH) \cdot COOH$ besitzt der Körper ebenso wie die antifebrile des Antipyrens. Dieses Salz ist bitter. Man hat Tussol insbesondere bei Keuchhusten empfohlen³⁾. Die Ester und in geringerem Grade die Salze der Mandelsäure, haben lähmende Wirkung auf die glatte Muskulatur, machen Blutdrucksenkung und abdominale Gefäßerweiterung. Die Wirkung des Tussols bei Keuchhusten ist hauptsächlich auf die Mandelsäurekomponente zurückzuführen⁴⁾.

Das gerbsaure Salz des Antipyrens wurde nur aus dem Grunde für den Gebrauch empfohlen, weil es wegen seiner Unlöslichkeit geschmacklos ist. Der Antipyringeschmack aber an und für sich ist ein so geringer, daß gerbsaures Antipyren in der Therapie nur ein Eintagsleben fristete. Das gleiche läßt sich gegen die Darstellung von Antipyren-Saccharin einwenden.

Man erhält dieses Salz⁵⁾, wenn man äquivalente Mengen Saccharin und Antipyren in heißem Wasser löst und zur Krystallisation bringt.

Um dem Antipyren außer seinen febrifugen Eigenschaften auch die Fähigkeit zu verleihen, die starke Schweißabsonderung der Fiebernden zu beschränken, wurde es mit Camphersäure kombiniert, welche in größeren Dosen die Schweißsekretion vermindert. Aber die Menge Camphersäure, welche mit Antipyren in Verbindung tritt, ist zur Auslösung dieser Wirkung viel zu gering, so daß diese neue Substanz für den beabsichtigten Effekt sich als zu schwach erweisen muß.

Man erhält das neutrale camphersaure Antipyren durch Mischen und Zusammenschmelzen von 34.72% der Säure mit 65.27% Antipyren. Das leichter lösliche, saure, camphersaure Antipyren enthält 51.45% Camphersäure und 48.55% Antipyren und wird durch Zusammenschmelzen der beiden in diesem Verhältnisse gemischten Substanzen erhalten⁶⁾.

Die Verbindung soll stärkere antihydrotische Eigenschaften haben als die in ihr enthaltene Menge Camphersäure, was um so unrichtiger ist, als Antipyren selbst die Schweißsekretion vermehrt.

Arnold Voswinkel, Berlin, stellt salzartige Verbindungen aus Antipyren und Tolyren und Toluolsulfamiden her, indem er gleiche Moleküle dieser Körper zusammenschmelzen oder die Komponenten aus Lösungsmitteln zusammen auskrystallisieren läßt⁷⁾.

Allonal ist isopropyl-propenylbarbitursaures Pyramidon.

Antipyryliminodiäthylbarbitursäure ist antipyretisch und hypnotisch unwirksam.

Mischt man Pyramidon mit Veronal in äquimolekularen Lösungen, so krystallisieren die Komponenten nebeneinander wieder aus. Schmilzt man sie aber bei bestimmter Temperatur, so erhält man eine neue Doppelverbindung aus 2 Mol. Pyramidon, und 1 Mol. Veronal, Veramon genannt, die potenziert

¹⁾ Wien. klin. Wochenschr. 1900, S. 373.

²⁾ Riedel, Berlin, D.R.P. 218478.

³⁾ Therap. Monatsh. 1894, S. 574. — Zentralbl. f. med. Wiss. 1895, S. 861.

⁴⁾ Macht, D. J.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 27, S. 163. 1922.

⁵⁾ D.R.P. 131 741.

⁶⁾ A.P. 674 686, 674 687.

⁷⁾ D.R.P. 229 814.

analgetisch und vermindert narkotisch wirkt¹⁾. Nach H. Rheinboldt und M. Kircheisens Untersuchungen ist Veramon ein Gemisch der von Pfeiffer²⁾ dargestellten Additionsverbindung aus 1 Mol. Veronal + 1 Mol. Pyramidon und des Pyramidons³⁾.

Compral besteht aus äquimolekularen Mengen von Pyramidon und Trichlor-äthanolurethan.

Wie vom Antipyrin, so wurde auch vom Pyramidon ein salicylsaures und ein camphersaures Salz dargestellt. Ersteres erhält man durch Zusammenschmelzen der Komponenten mit oder ohne Lösungsmittel⁴⁾. Letzteres erhält man nur durch Konzentration wasserfreier Lösungen der beiden Körper in Äther⁵⁾.

Sekundäres citronensaures 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon erhält man durch Einwirkung von 1 Mol. Citronensäure auf 2 Mol. der Base⁶⁾.

Man läßt auf 4-Dimethylamino-1-phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon in Wasser lösliche Salze der 4-Äthoxyphenylmalonamidsäure in äquimolekularen Mengen einwirken und erhält eine in Wasser leicht lösliche Verbindung⁷⁾.

Es werden Doppelverbindungen von Pyramidon mit Coffein mit Hilfe von aromatischen Säuren, wie Salicylsäure, Benzoesäure, Phthalsäure, hergestellt⁸⁾. Statt des Pyramidon kann man in gleicher Weise Aminoacidylphenetidine verwenden, z. B. Aminoacet-p-phenetidid⁹⁾.

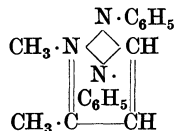
Durch Einwirkung von ω -Methylsulfosäure des Salicylsäure-p-aminophenylenesters auf 4-Dimethylamino-1-phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon erhält man eine neue Verbindung, welche zugleich antipyretisch, narkotisch und desinfizierend wirkt¹⁰⁾.

Verschiedene Pyrazolonderivate.

Man versuchte auch, Antipyrin mit anderen antipyretischen Mitteln zu verbinden. In diese Gruppe gehören Chinopyrin und Anilopyrin. Chinopyrin wurde dargestellt, um eine leicht lösliche Chininantipyrinverbindung zu subcutanen Injektionen bei Malaria zu haben. Zur Darstellung verwendet man Chininchlorhydrat. Diese Doppelverbindung, per os gegeben, ist außerordentlich giftig wegen der raschen Resorption und Aufspaltung im Magen. Weder diese Verbindung noch Anilopyrin haben je eine Bedeutung erlangt. In Wasser ist Anilopyrin leicht löslich und wenig giftig¹¹⁾. Vorteile von einer Mischung des Antifebrins und Antipyrins kann eine solche Substanz nicht haben.

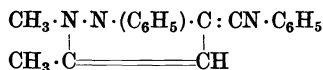
Anilopyrin wird durch Zusammenschmelzen eines Äquivalentes Antifebrin (Acetanilid) und zwei Äquivalenten Antipyrin erhalten.

Michaelis und Gunkel haben Aniloantipyrin oder Anilopyrin durch zwei-stündiges Erhitzen äquimolekularer Mengen von Anilin und Antipyrinchlorid auf 250° erhalten. Die Formel der Substanz leitet sich von der Betainformel des Antipyrins ab.



Es macht anfangs Erregung, dann Lähmung des Zentralnervensystems.

Silberstein¹²⁾ kondensierte Antipyrin mit primären aromatischen Basen bei Gegenwart wasserentziehender Mittel, wie POCl₃ oder PCl₅. Anilin und Antipyrin und POCl₃ auf 250° erhitzt, gaben



Ebenso entsteht ein Kondensationsprodukt C₁₈H₁₉N₃ aus Antipyrin und p-Toluidin.

¹⁾ Starkenstein, E.: Therap. Monatsh. Bd. 35, S. 639. 1921.

²⁾ Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 146, S. 98. 1925.

³⁾ Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 263, S. 513. 1925.

⁴⁾ A.P. 680278; F.P. 301458. ⁵⁾ D.R.P. 135729.

⁶⁾ Rudolf Otto, Frankfurt, D.R.P. 234631. ⁷⁾ Agfa, D.R.P. 357751.

⁸⁾ D.R.P. 243069. ⁹⁾ D.R.P. 244740, Zusatz zu D.R.P. 243069.

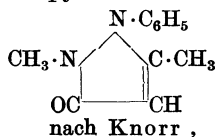
¹⁰⁾ D.R.P. 282264. ¹¹⁾ Gilbert u. Yvon: Presse méd. 1897, Nr. 55.

¹²⁾ D.R.P. 113384.

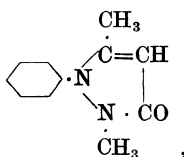
Ein anderes Anilopyrin erhält man durch Einwirkung von Antipyrenchlorid auf 2 Moleküle Anilin bei 125⁰¹). Es wirkt nach R. Kobert erheblich giftig und bei Warmblütern primär lähmend auf das Zentralnervensystem. Es ist kein Blutgift.

Salbrantin ist ein bromiertes Salicylantipyryn, und zwar ist das Antipyryn bromiert. Das Brom wird im Harn in anorganischer Form ausgeschieden²⁾.

3-Antipyryn geht in den Harn über, bei Warmblütern findet man einen gepaarten und einen ungepaarten Anteil. Analog verhält sich Isoantipyryn. 4-Aminoantipyryn tritt im Harn als solches, teils als Chromogen bzw. als Farbstoff auf. 3-Pyramidon (im Gegensatz zu Jaffés Versuchen mit Pyramidon) gibt keine Rubazonsäure im Harn, sondern erscheint vermutlich unverändert im Harn. Alle drei Antipyryne, sowie Aminoantipyryn, das gewöhnliche Pyramidon und 3-Pyramidon werden nach subcutaner Einverleibung rasch resorbiert. Das giftigste ist 3-Antipyryn



dann folgt Isoantipyryn (1-Phenyl-2.5-dimethylpyrazolon)



schließlich kommt Antipyryn. 4-Aminoantipyryn ist im Froschversuche viel weniger giftig. — 3-Antipyryn ist auch bei Warmblütern giftiger als Antipyryn. Isoantipyryn steht auch bei Warmblütern dem 3-Antipyryn an Giftigkeit sehr nach³⁾.

Die Verschiebung der CO-Gruppe aus der 5-Stellung in die 3-Stellung ist also mit einer Wirkungsverstärkung verbunden⁴⁾.

Alle drei Antipyryne, insbesondere 3-Antipyryn, wirken krampferregend. Die Einführung der Aminogruppe verstärkt die reizende Wirkung des Antipyryns nicht. Aminoantipyryn ist sicher weniger giftig als Antipyryn. Pyramidon und 3-Pyramidon unterscheiden sich bei Fröschen. Die unter heftigsten Krämpfen letal wirkende Pyramidondose ist 20—30 mg. Dieselbe Dose 3-Pyramidon wirkt nur depressiv. Auch die Jodmethylverbindung des 3-Pyramidons ist viel ungiftiger als gewöhnliches Pyramidon. Pyramidon ist 6—8mal giftiger als einfaches Aminoantipyryn. Bei Warmblütern ist 3-Pyramidon noch wirkungslos in Dosen, die beim gewöhnlichen Pyramidon mit Sicherheit töten.

o-Aminoantipyryn ist, wie 4-Aminoantipyryn, viel ungiftiger als Antipyryn. 1-o-Acetylaminoantipyryn ist wenig giftig. Isopyramidon wird, wie 3-Pyramidon, in mehr als doppelt so großen Dosen wie gewöhnliches Pyramidon vertragen, 4-Allylantipyryn ist eine relativ giftige Substanz. Ebenso ist Azoantipyryn sehr giftig.

m-Aminoantipyryn ist so gut wie unwirksam und m-Acetylaminoantipyryn wirkt nur ganz schwach. p-Dimethylaminoantipyryn wirkt wie Pyramidon, doch ist seiner Giftigkeit größer, ganz wirkungslos war das entsprechende Acetylderivat.

1) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 36, S. 3275. 1903.

2) Filippi, Eduardo: Arch. di farmacol. sperim. e psicoanal. Bd. 30, S. 113. 1920.

3) Kobert: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 62, 1.

4) Gilbert, A. u. P. Yvon: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 49, S. 634. 1897.

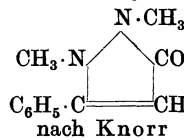
Durch Aminierung am Benzolkern dem Pyramidon gleichwertige Präparate zu erzielen, ist nicht gelungen. 4-Methylantipyryn wirkt besser antipyretisch als Antipyryn, ist aber auch giftiger. 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-diaminomethyl-5-pyrazolon wirkt schwächer als Antipyryn. 1-Phenyl-2.4-dimethyl-3-dimethylaminomethyl-5-pyrazolon ist sehr giftig und in kleinen Dosen antipyretisch wenig wirksam. Das hydroxylierte Methylantipyryn (1-Phenyl-2.4-dimethyl-3-methylol-5-pyrazolon) ist wenig wirksam, noch schwächer der zugehörige Benzoyl- und Salicylester sowie der Äthylsalicylester. An der geringen Wirkung dieser Ester ändert auch die Einführung einer Aminogruppe am Benzolring nichts, wie die Untersuchung des 1-Phenyl-2.4-dimethyl-3-p-aminobenzoyl-methylol-5-pyrazolon lehrt.

1-Phenyl-2.4-dimethyl-5-pyrazolon erweist sich als in der antipyretischen Wirkung inkonstant. 1.2-Dimethyl-3-phenyl-5-pyrazolon ist dem Antipyryn ungefähr gleichwertig. 1-Phenyl-2.5-dimethyl-4-dimethylamino-6-pyrazolon fand Biberfeld im Gegensatz zu R. Kobert als nicht vorteilhaft, da es zwar weniger giftig, aber auch weniger wirksam ist als Pyramidon.

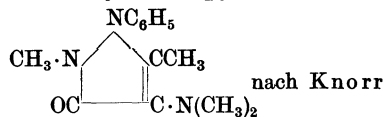
Von den höheren Homologen des Pyramidons ist 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-diäthylamino-5-pyrazolon ungefähr ebenso wirksam wie Pyramidon, 1-Phenyl-2-äthyl-3-methyl-4-diäthylamino-5-pyrazolon in seiner Wirkung inkonstant und ziemlich giftig.

Von den Derivaten des Iminopyryns erweist sich das salzsaure Benzoyl-iminopyryn (1-Phenyl-2.3-dimethyl-5-benzoliminopyryn), welches das Salz einer Ammoniumbase ist, unerheblich antipyretisch wirksam, aber die Giftigkeit ist ausgesprochen. Antipyryliminopyryn ist wenig wirksam, Methylantipyryliminopyryn antipyretisch besser wirksam. Sein salzsaures Salz wirkt wie Pyramidon, ist aber giftiger. Antipyryliminodiäthylbarbitursäure ist antipyretisch und hypnotisch unwirksam, ebenso Bisantipyrylpiperazin und Thio-bisantipyryn. 4-Piperidylantipyryn ist viel weniger antipyretisch wirksam als Pyramidon¹⁾.

Isoantipyryn von Michaelis = 3-Phenyl-1.2-dimethyl-pyrazolon (5)

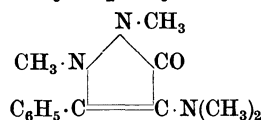


und 1-Phenyl-2.5-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-3



sind viel weniger giftig als Pyramidon (also umgekehrt wie bei den entsprechenden Antipyrynen), aber auch weniger antipyretisch wirkend. Im Harn tritt im Gegensatz zum Pyramidon keine Rubazonsäure auf, die Substanz erscheint vermutlich unverändert im Harn wieder.

Isopyramidon²⁾ = 1.2-Dimethyl-3-phenyl-4-dimethylamino-pyrazolon-5

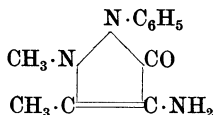


ist viel weniger giftig als Pyramidon, es macht keine Krämpfe

¹⁾ Biberfeld, Joh.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 5, S. 1.

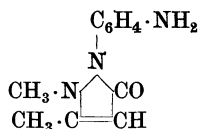
²⁾ Kobert, R.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 5, S. 28. 1909.

4-Aminoantipyryn



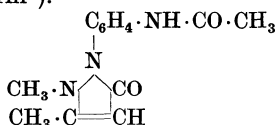
ist weniger giftig als Antipyryn, es erzeugt Krämpfe wie Antipyryn. Die Aminogruppe hat also nicht, wie sonst oft, die reizende Wirkung des Antipyryns verstärkt.

1-Aminoantipyryn



ist weniger giftig als Antipyryn. Es wirkt ähnlich dem 4. Aminoantipyryn. Die Einfügung der Aminogruppe in das Antipyryn wirkt also in gleicher Weise auf das Nervensystem reizmindernd, ob nun das NH₂ in den Fünfring oder in Sechsring des Moleküls eintritt.

1-m-Acetylantipyryn¹⁾.



macht auch in größeren Dosen keine Störungen und wirkt nicht antipyretisch.

1-p-Dimethylaminoantipyryn²⁾ besitzt eine energische antipyretische Wirkung. Es macht Trismus, Lähmung, Erbrechen und ist stark giftig.

1-p-Acetylaminophenyl-2.3-dimethyl-pyrazolon (5) wirkt nicht antipyretisch.

p-Dimethylaminopyramidon ist vielmal giftiger als Pyramidon. Der Tod tritt unter Krämpfen ein. Dabei hat es nur eine geringe antipyretische Wirkung.

1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-diäthylaminomethyl-pyrazolon (5), das höhere Homologon des Pyramidon wirkt schwächer als dieses antipyretisch und macht Krämpfe.

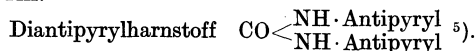
1-Phenyl-2.4-dimethyl-3-dimethylaminomethyl-pyrazolon-5 ist giftiger als Pyramidon und dabei antipyretisch wenig wirksam.

1-Phenyl-2.4-dimethyl-3-diäthylaminomethyl-pyrazolon-5 ist weniger giftig und antipyretisch wirksam als Pyramidon.

1-Phenyl-2-äthyl-3-methyl-4-diäthylamino-pyrazolon-5 ist von inkonstanter antipyretischer Wirkung.

Bisantipyryl-piperazin und Thiobisantipyryn sind antipyretisch unwirksam. Piperidylantipyryn ist relativ giftig und weniger antipyretisch wirksam als Pyramidon³⁾. Bisantipyrylpiperazin und Antipyrylpiperidin haben die gleiche toxische Dosis wie Antipyryn, Antipyrylpiperidin ist in kleineren Dosen wirksamer als Antipyryn⁴⁾.

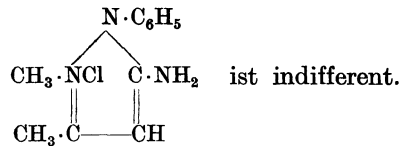
Diantipyrylharnstoff wirkt entfiebernd, macht keinen Kollaps, hat keine zentralen Nervenwirkungen und auch keine antineuralgischen zum Unterschiede von Antipyryn.



Azoantipyryn macht schon in kleinen Dosen Erbrechen⁶⁾.

1) Kobert, R.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 62, S. 57. 1907.
 2) Biberfeld: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 5, S. 28. 1909.
 3) Biberfeld im Gegensatz zu Kobert: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 62, S. 57. 1907.
 4) Luft: Ber. d. dtsh chem. Ges. Bd. 38, S. 4044. 1905.
 5) Göttler, Maximilian: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 48, S. 1765. 1915.
 6) Kobert, Karl: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 9, S. 1. 1911.

Salzsaures Iminopyrin

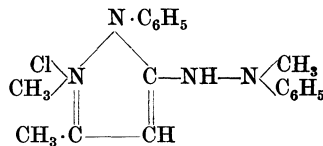


Antipyryliminopyrin ist antipyretisch wenig wirksam.

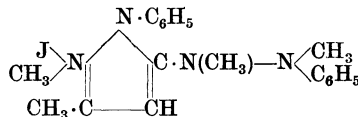
Methylantipyryliminopyrin wirkt ähnlich wie Pyramidon, aber giftiger. Beim Frosch sieht man curareartige Wirkung.

Benzoyliminopyrin (1-Phenyl-2.3-dimethyl-5-benzoyliminopyrin) erzeugt Krämpfe und ist wenig antipyretisch wirksam.

2.5-Methylphenylhydrazinopyrinchlorid macht Methämoglobinbildung.

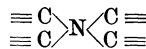
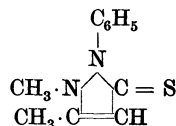


Das Jodmethylat



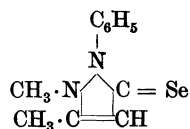
hat im Gegensatz zum salzsauren Salz keine Blutwirkung und wahrscheinlich auch keine Lähmungswirkung auf das Zentralnervensystem; dagegen curareartige Lähmung der peripheren motorischen Nervenendigungen.

Karl Kobert¹⁾ glaubt diese eigenartige Wirkungsdifferenz darauf zurückführen zu können, daß hier auch das letzte H-Atom des basischen Restes des Phenylhydrazins durch ein organisches Radikal ersetzt ist (R. Heinz), und daß die Curarewirkung durch die vier an die N-N-Gruppe gebundenen C-Atome bedingt und erklärt wird.

5-Thiopyrin¹⁾

ist ohne Wirkung auf Blut. Auf Frösche stärker krampferregend wirkend als Antipyrin macht es Tod durch nachfolgende Lähmung. Bei Warmblütern herrschen die Lähmungserscheinungen vor. Es wird vom Magen schlechter vertragen als Antipyrin.

Selenopyrin



wirkt nicht auf das Blut. Es steigert die Reflexerregbarkeit und wirkt wie Thiopyrin aber schwächer.

Valerylaminoantipyrin (Neopyrin) ist sehr bitter, weniger giftig als Antipyrin, hohe Dosen töten unter Krämpfen. Es wirkt stark antipyretisch. Bromvalerylaminoantipyrin ist ca. 10 mal giftiger²⁾.

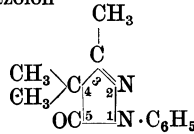
¹⁾ Kobert, Karl: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 9, S. 1. 1911.

²⁾ Bachem, C.: Therap. Monatsh. Bd. 23, S. 588.

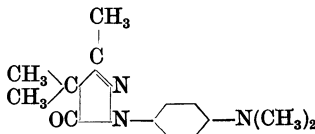
Läßt man auf 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon oder dessen Salze, sei es in Lösung oder in Aufschwemmung in unwirksamen Lösungsmitteln, die Halogenide der Isovaleriansäure oder der α -Bromisovaleriansäure einwirken, so entsteht 4-Isovaleryl- bzw. 4- α -Bromisovalerylamino-1-phenyl-2.3-dimethyl-5-pyrazolon¹).

Wenn man 1-Phenyl-3-methyl-4-isovalerylamino-5-pyrazolon, 1-Phenyl-3-methyl-4-isovalerylamino-5-isovaleryloxy-pyrazol, 1-Phenyl-3-methyl-4-isovaleryl-amino-5-äthoxy-pyrazol und 1-Phenyl-3-methyl-4-isovaleryl-amino-5-chlorpyrazol oder analoge α -Bromisovalerylverbindungen mit methylierenden Mitteln behandelt, so erhält man 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-isovalerylamino-5-pyrazolon und 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4- α -bromisovalerylamino-5-pyrazolon²).

1-Phenyl-3.4.4-trimethyl-5-pyrazolon



wirkt schwach antipyretisch. Durch die Einführung der Dimethylaminogruppe in p-Stellung des Phenylrestes erhält man das gut antipyretisch wirkende 1-p-Dimethylaminophenyl-3.4.4-trimethyl-5-pyrazolon

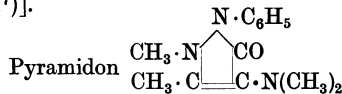


Man erhält die Verbindung, wenn man 1-p-Aminophenyl-3.4.4-trimethyl-5-pyrazolon mit methylierenden Mitteln behandelt³).

1-p-Dimethylaminophenyl-3.4.4-trimethyl-5-pyrazolon erhält man aus 1-p-Aminophenyl-3.4.4-trimethyl-5-pyrazolon mit methylierenden Mitteln⁴).

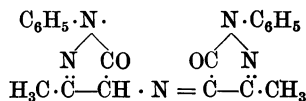
1-p-Dimethylaminophenyl-2.3.4-trimethyl-5-pyrazolon erhält man durch Behandlung von 1-p-Aminophenyl-3.4-dimethyl-5-pyrazolon oder 1-p-Aminophenyl-3.4-dimethyl-5-halogenpyrazolon oder 1-p-Aminophenyl-3.4-dimethyl-5-alkyloxy-pyrazol oder 1-p-Aminophenyl-2.3.4-trimethyl-5-pyrazolon oder deren Alkyl- und Säurederivaten mit methylierenden Mitteln⁵).

Von Antipyrin ausgehend wurde nur ein Körper dargestellt, der mit ihm in erfolgreiche Konkurrenz treten kann, um so mehr, als er 3mal so kräftig wirkt als Antipyrin selbst⁶), überdies die Wirkungen viel allmählicher sich entwickeln und länger andauern als beim Antipyrin, es ist dies Pyramidon [4-Dimethylaminoantipyrin⁷)].



Im Pyramidon sind alle Wasserstoffe des Pyrazolonringes substituiert. Die im Antipyrin neusubstituierte Dimethylaminogruppe wurde von Filehne aus dem Grunde eingeführt, weil nach Knorr auch im Morphin ein methyliertes, tertiäres Stickstoffatom anzunehmen war. Die Substitution erfolgte aus dem Grunde am Pyrazolon- und nicht am Benzolring, weil die höheren Homologen des Antipyrin, wie z. B. Tolypyridin, keine Vorzüge vor dem Antipyrin besitzen, im Gegenteil die Zirkulation ungünstig beeinflussen⁸).

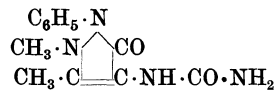
Im Harn tritt nach Gebrauch von Pyramidon nach Jaffés Beobachtung⁹) Rubazonsäure auf:



1) Knoll & Co., Ludwigshafen a. Rh., D.R.P. 227013. 2) Höchst, D.R.P. 238373.
 3) Höchst, D.R.P. 248887. 4) Höchst, D.R.P. 248887. 5) Höchst, D.R.P. 238256.
 6) Filehne, W.: Berlin. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 48. — Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 32, H. 5 u. 6.
 7) D.R.P. 90959, 97011. 8) Filehne, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 32, S. 569.
 9) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 34, S. 2739. 1901.

Eigentlich ist im Harne eine Vorstufe dieser Substanz enthalten, welche durch Oxydation an der Luft in diesen Farbstoff übergeht.

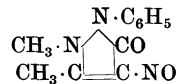
Es wird also im Organismus Pyramidon, wenn auch zu einem geringen Bruchteil entmethyliert, und zwar derart, daß ihm die drei an den beiden N-Atomen befindlichen Methylgruppen entzogen werden, während die mit Kohlenstoff verbundene intakt bleibt. Bei der Verschmelzung der Pyramidonmoleküle zu Rubazonsäure findet überdies eine Abspaltung von Ammoniak statt. Auch eine gepaarte Glykuronsäure tritt im Harne auf. Ferner tritt Antipyrinylharnstoff auf (Uraminoantipyrin)



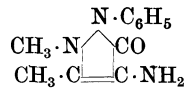
Es muß also zuerst eine Entmethylierung vorangegangen sein, und an die regenerierte Aminogruppe lagert sich dann der Atomcomplex—CO·NH₂¹⁾. Pyramidon als solches ist im Harne nicht nachweisbar.

Die von Knorr dargestellten Diäthylderivate des Aminoantipyrins und das Monoäthylmonomethylderivat wirken analog, ohne Vorzüge zu zeigen. Ferner wurden die homologen Tolylderbindungen sowie die alkylierten Aminoderivate der p-Äthoxyantipyrine aus analogen Gründen hergestellt.

Pyramidon wird dargestellt, indem man zuerst Nitrit auf eine saure Lösung des Antipyrin einwirken läßt und so Nitrosoantipyrin



erhält. Reduziert man nun dieses, so gelangt man zum Aminoantipyrin²⁾,



welches sich nur als Benzylidenverbindung in der Weise abscheiden läßt, daß man Benzaldehyd in Essigsäure löst und Alkohol zu der Lösung des Aminoantipyrins hinzufügt. Benzylidenaminoantipyrin zerlegt man nun mit verdünnter Salzsäure, wobei sich Benzaldehyd abspaltet, den man dann mit Äther von der salzsauren Lösung des Aminoantipyrins trennt. Außer diesem Verfahren kommt man noch auf diese Weise zum Ziele, daß man Acetaminophenylhydrazin mit Acetessigester reagieren läßt und die Acetylgruppe durch starke Salzsäure abspaltet und hierauf alkyliert.

Bei der Darstellung des Pyramidons werden die beiden Wasserstoffe des Aminorestes im Aminoantipyrin durch Methylgruppen ersetzt, und es resultiert, wie oben erwähnt, Dimethylaminodimethylphenylpyrazolon = Pyramidon.

An Stelle der Alkylierungsmittel des D.R.P. 90959 und 91504 kann man eine α -Halogenessigsäure resp. -propionsäure anwenden und aus dem vorerst entstehenden Säurederivat Kohlensäure abspalten, und zwar durch Erhitzen über den Schmelzpunkt oder Kochen mit Wasser. Dieses Verfahren gibt quantitative Ausbeute³⁾.

Ferner wurde vorgeschlagen, 4-Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon⁴⁾ in der Weise darzustellen, daß man die Salze des 4-Dimethylaminophenyldimethylpyrazolonmethylhydroxyds in wässriger oder alkoholischer Lösung erhitzt.

1-Aryl-2,3-dialkyl-4-dimethylamino-5-pyrazolone erhält man durch Behandlung von 1-Aryl-2,3-dialkyl-4-amino-5-pyrazolon mit Formaldehyd oder dessen Polymerisationsprodukten zweckmäßig in Gegenwart wässriger Ameisensäure. Es genügt das primäre Amin mit dem Aldehyd und der Säure einige Stunden unter Rückfluß zu erhitzen. Die Methylierung erfolgt glatt ohne Bildung von quaternären Ammoniumbasen.

Beschrieben sind: 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylaminopyrazolon, 1-Phenyl-2-äthyl-3-methyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon, 1-p-Tolyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon⁵⁾.

¹⁾ Jaffé: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 35, S. 2891. 1902.

²⁾ D.R.P. 97332.

³⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 144393.

⁴⁾ D.R.P. 111724.

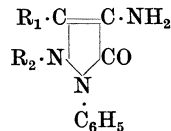
⁵⁾ Höchster, D.R.P. 360423.

1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon erhält man, wenn 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-nitroso-5-pyrazolon mit Formaldehyd oder dessen Polymeren und reduzierenden Mitteln, gegebenenfalls unter Zusatz von CuSO_4 als Katalysator behandelt¹⁾.

1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon erhält man durch Reduktion von 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-nitroso-5-pyrazolon mit SH_2 : man trägt die wässrige Lösung des 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolons ohne dieses abzuscheiden in ein heißes Gemisch von Formaldehyd und Ameisensäure ein²⁾.

Man läßt Benzylhalogenid auf 4-Dimethylamino-1-phenyl-2.3-dimethyl-5-pyrazolon bei Gegenwart eines Metalljodids einwirken. Hierbei tritt unter Verdrängung eines Methylrestes ein Benzylrest in das Mol des Dimethylaminophenylmethylpyrazolons ein und es entsteht 4-Benzylmethylamino-1-phenyl-2.3-dimethyl-5-pyrazolon. Es wirkt stark antipyretisch und wenig toxisch³⁾.

Carbaminsäurederivate der Pyrazolonreihe erhält man durch Behandlung von 4-Aminopyrazolonen oder deren Derivaten mit Alkalidicarbonaten. Die basischen Aminopyrazolone der allgemeinen Formel

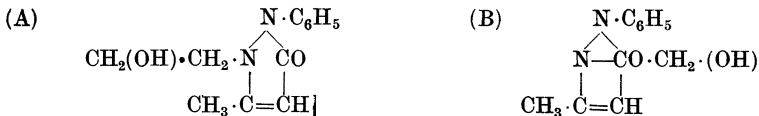


(R_1 und $\text{R}_2 = \text{H}$ oder Alkyl, der C_6H_5 -Rest kann beliebig substituiert sein) werden hierbei in mit neutraler Reaktion in Wasser lösliche Alkalisalze verwandelt. An Stelle der Alkalidicarbonate können auch Carbonate aller Ätzalkalien bei Gegenwart freier CO_2 verwendet werden. Es wird z. B. 4-Amino-2.3-dimethyl-1-phenyl-5-pyrazolon in verdünnter Salzsäure gelöst und mit Natriumbicarbonat versetzt. Nach Entfernung des überschüssigen Natriumbicarbonats durch Methylalkohol wird das Carbonat mit Äther gefällt. Ebenso erhält man das Carbat des 4'-Arsenodi-(1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-amino)-5-pyrazolon⁴⁾.

Wenn man Jod- oder 4-Chlor-1-phenyl-2.3-dimethyl-5-pyrazolon mit sekundären Aminen erhitzt, so entsteht Phenylmethylpyrazolon. Läßt man dagegen sekundäre Amine auf das Bromderivat einwirken, so wird das Bromatom durch das basische Radikal ersetzt. Man erhält so 4-Dimethylamino-1-phenyl-2.3-dimethyl-5-pyrazolon, 4-Piperidyl-1-phenyl-2.3-dimethyl-5-pyrazolon, 4-Äthylmethylamino-1-phenyl-2.3-dimethyl-5-pyrazolon⁵⁾.

Zur Darstellung von Phenylmethylaminchlorpyrazol wird 1-Phenyl-3-methyl-4-arylazo-5-chlorpyrazol mit sauren Reduktionsmitteln behandelt. Diese Substanz kann durch Methylieren und Alkalieinwirkung in Pyramidon übergeführt werden⁶⁾.

Wenn man nach Knorr⁷⁾ 1-Phenyl-3-methylpyrazolon mit Methylenechlorhydrin bei Gegenwart von Alkali behandelt, so erhält man zwei isomere Oxäthylderivate.



Aus diesen Körpern lassen sich leicht Acetyl- oder Benzoylderivate durch Einführung dieser Gruppen in den Hydroxylwasserstoff darstellen.

Knorr und Pschorr stellten ferner 4-Oxyantipyryn (1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-oxy-5-pyrazolon) dar, welchem ähnliche physiologische Wirkungen zukommen wie dem Antipyryn.

Sie reduzieren Nitro- oder Isonitrosophenylmethylpyrazolon zur Aminoverbindung, führen diese durch Oxydation in ein Ketopyrazolon über und verwandeln letzteres durch Reduktion mit Natriumamalgam in saurer Lösung in die Oxyverbindung, aus welcher durch Methylierung 4-Oxyantipyryn entsteht⁸⁾.

Oxyppyrazolone werden in Gegenwart alkalisch wirkender Mittel mit basischen Alkylhalogeniden ($\text{Alkyl}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Halogen}$) behandelt oder die Oxyppyrazolone zunächst durch Einwirkung von Alkylendihalogeniden in die Halogenalkyläther und diese mit sekundären aliphatischen Aminen in die Aminoalkyläther überführt.

¹⁾ G. Lockemann, E.P. 214261, 223192/1924, Schw.P. 110202.

²⁾ Höchst, Schw.P. 108599.

³⁾ Höchst, D.R.P. 414012.

⁴⁾ Höchst, D.R.P. 360424.

⁵⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 145603.

⁶⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 153861.

⁷⁾ D.R.P. 74912.

⁸⁾ D.R.P. 75378, siehe auch D.R.P. 75975 (durch Einwirkung von Alkalien auf Halogenantipyryn).

Scheitlin (Altstädten) stellt 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-sulfamino-5-pyrazolon durch Einwirkung von Natriumbisulfid in der Wärme auf 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-nitroso-5-pyrazolon her. Das so erhaltliche Natriumsalz zerlegt man durch Mineralsäuren¹⁾.

Scheitlin²⁾ stellt 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon in der Weise her, daß er das nach D.R.P. 193 632 (s. d.) erhaltliche 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-sulfamino-5-pyrazolon mit Dimethylsulfat in der Wärme behandelt.

1-Phenyl-3-methoxy-4.4-dimethyl-5-pyrazolon ist ziemlich wirksam, während 1-Phenyl-3-oxy-5-pyrazolon, die entsprechende Aminoverbindung in Stellung 4 und die 4.4-Diäthylverbindung sowie eine Reihe ähnlicher medizinisch unbrauchbar sind³⁾.

1-Aryl-2.4-dialkyl-3-halogenmethyl-5-pyrazolone erhält man, wenn man Halogene auf 1-Aryl-2.4-dialkyl-3-methyl-5-pyrazolone einwirken läßt, oder man kann die isomeren 1-Aryl-2-dialkyl-5-methyl-3-pyrazolone mit Halogenen behandeln⁴⁾.

Durch Einwirkung von Formaldehyd und Blausäure auf 4-Antipyrilamine erhält man 4-Antipyrilcyanmethyamin; durch dessen Methylierung und nachheriges Erhitzen mit Säuren erhält man unter Kohlensäureabspaltung 4-Antipyrildimethylamin⁵⁾.

Durch Einwirkung alkylierender Mittel auf 1-p-Aminophenyl-2.4-dimethyl-3-oxy-methyl-5-pyrazolon erhält man Dialkylderivate, welche antipyretisch wirksam sind⁶⁾.

Nicht nur die im vorhergehenden Patent beschriebenen Pyrazolone wirken antipyretisch, sondern diese Eigenschaft kommt allgemein den 1-p-Dialkylaminophenyl-2.4-dialkyl-3-oxymethyl-5-pyrazolonen zu. Die Alkylgruppe in 4-Stellung ist für die antipyretische Wirkung nicht erforderlich, sondern kann auch durch Wasserstoff oder andere Substituenten ersetzt werden.

Dargestellt wurden: 1-p-Dimethylaminophenyl-2-methyl-3-oxymethyl-5-pyrazolon und 1-p-Dimethylaminophenyl-2-methyl-3-oxymethyl-4-äthyl-5-pyrazolon⁷⁾.

In die freie Aminogruppe der entsprechenden 1-p-Aminophenylpyrazolone werden entweder durch Behandlung mit Chloressigsäure zwei Essigsäurereste eingeführt und durch Erhitzen Kohlensäure abgespalten oder man führt durch Behandlung mit Formaldehyd und Blausäure nur einen Essigsäurerest ein, behandelt das so erhaltene Cyanmethyaminophenylpyrazolon mit alkylierenden Mitteln und verseift⁸⁾.

Dimethylamino-1-phenyl-2.3-dimethyl-5-pyrazolon wird durch Erhitzen von Aminophenylmethylpyrazolon mit Nitrosodimethylamin allein oder bei Gegenwart von Kupferpulver gewonnen. Bei diesem Verfahren wird die Bildung von quaternären Verbindungen vermieden⁹⁾.

Durch Methylierung von Alkyl- und Säurederivaten des 1-Phenyl-3-methyl-4-amino-5-pyrazolon erhält man 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon¹⁰⁾.

Antipyrinomethylamin, aus Dimethylaminohydrochlorid, Formaldehyd und Antipyrin, besitzt keinerlei antipyretische Wirkung und scheint völlig unwirksam zu sein¹¹⁾.

1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-diallylamino-5-pyrazolon erhält man, wenn man 1-Phenyl-2.3-di-methyl-4-amino-5-pyrazolon mit Allylhalogeniden, zweckmäßig in Gegenwart von Lösungs- oder Verdünnungsmitteln und unter Zusatz von säurebindenden Mitteln, in der Wärme behandelt.

Dieses Diallylaminoantipyrin ist nach Angabe der Patentschrift ein starkes Antipyreticum, das gegenüber dem Pyramidon eine länger anhaltende und gesteigerte antipyretische Wirkung ohne gleichzeitige Steigerung der Toxizität auslöst und außerdem eine ausgesprochene narkotische Wirkung¹²⁾ besitzt.

Über die folgenden Pyridinderivate liegen noch keine pharmakologischen und therapeutischen Prüfungen in der Literatur vor.

¹⁾ D.R.P. 193 632. ²⁾ D.R.P. 199 844.

³⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 39, S. 2284. 1906. ⁴⁾ D.R.P. 206 627.

⁵⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 184 850. — Höchster Farbwerke, D.R.P. 208 593, Zusatz zu D.R.P. 206 637.

⁶⁾ Höchst, D.R.P. 214 716. ⁷⁾ D.R.P. 217 558, Zusatz zu D.R.P. 214 716.

⁸⁾ D.R.P. 217 557, Zusatz zu D.R.P. 214 716.

⁹⁾ Soc. chim. in Vernier, D.R.P. 203 753. ¹⁰⁾ D.R.P. 189 842.

¹¹⁾ Mannich, C. u. B. Kather: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 257, S. 18. 1919.

¹²⁾ D.R.P. 304 983.

Durch Einwirkung von 2-Pyridylhydrazin auf in 2-Stellung halogeniertes Pyridin erhält man Hydrazopyridin¹⁾.

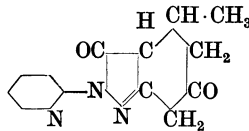
Durch Acylierung des 2-Aminopyridins und Vacuumdestillation des Reaktionsproduktes erhält man 2-Acetylaminopyridin, 2-Diacetylamino-3-äthyl-6-methylpyridin, 2-Acetyl-amino-5-chlorpyridin und 2-Dibenzoylamino-3-äthyl-6-methylpyridin²⁾.

Man erhält Pyrrolidinderivate, wenn man acylierte Brenztraubensäureester, bzw. Oxalessigester mit 2-Aminopyridin oder dessen Abkömmlingen bei höheren Temperaturen kondensiert.

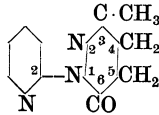
Aus Benzaldehyd und 2-Aminopyridin erhält man eine Benzylidenverbindung, die bei der Kondensation mit Acetylbrenztraubensäureäthylester in 1-Pyridyl-2-phenyl-3-acetyl-4.5-diketopyrrolidin übergeht. Ferner ist beschrieben 1-Chinoly-2-phenyl-3-acetyl-4.5-diketopyrrolidin³⁾.

1-Pyridyl-3-methyl-5-pyrazolon erhält man, wenn man 2-Pyridylhydrazin mit Acetessigester kondensiert⁴⁾.

2-Pyridylhydrazin und Acetessigester werden im Verhältnis 1 : 2 Mol. miteinander kondensiert oder 1-Pyridyl-3-methyl-5-pyrazolon mit einem weiteren Mol. Acetessigester. Das Kondensationsprodukt ist wahrscheinlich⁵⁾

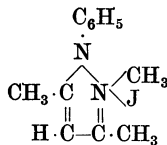


1.2'-Pyridyl-3-methyl-pyridazinon erhält man aus Lävulinsäure und 2-Pyridylhydrazin bei höherer Temperatur⁶⁾



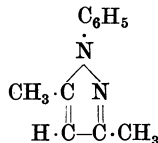
Wie wechselnd das Verhalten der Pyrazolderivate ist, beweist eine Untersuchung Tappeiners⁷⁾ über Körper, die Claisen dargestellt.

Das Jodmethylat des Phenylmethylpyrazols



macht starke Krämpfe und Lähmungserscheinungen und führt den Tod durch Atemstillstand herbei. Analog wirkt das Chlormethylat, so daß die Wirkung dieser beiden Substanzen keineswegs durch die Anwesenheit der Halogene bedingt ist.

Phenylmethylpyrazol



hat qualitativ die gleiche, aber quantitativ etwas schwächere Wirkung. Es ist vom Antipyrin nur durch den Mangel eines Sauerstoffs verschieden, aber wirkt

1) Schering, Berlin, D.R.P. 406205.

2) Schering, Berlin, D.R.P. 406206.

3) Schering, Berlin, D.R.P. 406209.

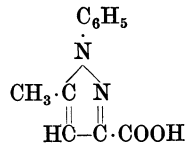
4) Schering, Berlin, D.R.P. 406212.

5) Schering, Berlin, D.R.P. 406213.

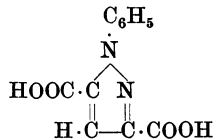
6) Schering, Berlin, D.R.P. 406214.

7) Tappeiner u. Canné: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 28, S. 294.

erheblich schwächer als Antipyrin. Noch viel geringere zentrale Wirkungen besitzt Phenylmethylpyrazolcarbonsäure

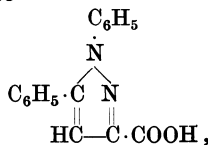


welche erheblich weniger giftig ist als das ihr chemisch nahestehende Antipyrin. Man könnte versucht sein, die Ursache dieser Unterschiede in der wechselnden Anzahl von Methylgruppen (und dem Eintritt von Carboxylgruppen), welche diese Körper enthalten, zu suchen. Phenylpyrazoldicarbonsäure, in der auch das letzte Methyl durch die Carboxylgruppe ersetzt ist.



ist etwas weniger giftig, als Phenylmethylpyrazolcarbonsäure, der Wirkungscharakter aber hat sich geändert, indem neben der Respirationslähmung auch Herzlähmung in den Vordergrund tritt.

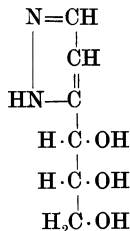
Diphenylpyrazolcarbonsäure



welche sich von der Phenylmethylpyrazoloncarbonsäure durch den Ersatz von Methyl durch Phenyl unterscheidet, ist wieder erheblich giftiger, sowohl für das Zentralnervensystem als besonders auch für das Herz.

Phenylmethylpyrazolcarbonsäure hat merkwürdigerweise eine stark diuretische Wirkung, indem sie auf den sekretorischen Apparat der Niere selbst einen direkten erregenden Einfluß ausübt. Die Substanz hat gar keine temperaturherabsetzende Wirkung, obgleich sie eine ähnliche Konstitution wie Antipyrin hat. Phenylmethylpyrazolonsulfosäure¹⁾ ist in jeder Beziehung wirkungslos.

Das Pyrazolderivat



ist physiologisch unwirksam²⁾.

Chinin.

Alle bis nun unternommenen Versuche zu einem dem Chinin therapeutisch analogen Körper auf synthetischem Wege zu gelangen bzw. dem Chinin chemisch analoge Körper aufzubauen, denen insbesondere die spezifische Wirkung gegen

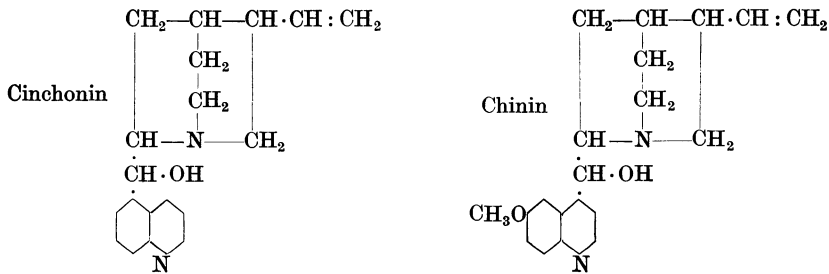
¹⁾ Hoberg: Diss. Erlangen 1899.

²⁾ Freudenberg, K. u. R. M. Hixon (E. Merck): Mercks Ber. Bd. 56, S. 2119. 1923.

die Malaria zukommt, müssen als gescheitert betrachtet werden. Zum großen Teile waren an dem Scheitern dieser Versuche falsche Auffassungen über die an der Wirkung sich beteiligenden Gruppen des Chininmoleküls schuld, andererseits war es ja auch schwierig, analoge Körper aufzubauen, solange uns noch der Aufbau des Chininmoleküls so dunkel war. Doch würde eine Synthese des Chinins sicherlich technisch gegenüber dem natürlichen Chinin keine Chance haben.

Nach unserer gegenwärtigen Auffassung besteht das Chininmolekül aus vier Teilen: aus dem Chinolinrest, aus der Methoxylgruppe, welche im Chinolinrest in p-Stellung steht, aus einem Kohlenstoffatom, welches die Chinolin-Gruppe mit dem Loiponanteil verbindet und sekundär alkoholisch ist, und dem Loiponanteil, welcher aus einem reduzierten Pyridinsystem mit Kohlenstoffbrücke und Vinylseitenkette besteht.

Nach Miller und Rhode¹⁾ und W. Königs²⁾ und Rabe und Ritter, nach denen Cinchonin als sekundärer Alkohol aufgefaßt wird, läßt sich die Konstitution des Chinins und Cinchonins durch folgende Formeln darstellen:



Daß an dem Zustandekommen der spezifischen Wirkung die Methoxylgruppe des Chinins hervorragend beteiligt ist, beweist der Umstand, daß Cinchonin, also Chinin ohne Methoxylgruppe, viel unsicherer in der Wirkung ist und nur bei weit größeren Dosen die typische Chininwirkung auslöst. Das Methoxyl verleiht dem Chinin eine gärungshemmende Wirkung, während Cinchonin wirkungslos ist. Cinchonin ist fast unwirksam bei Malaria³⁾, was Giemsa und H. Werner wieder bestätigen. Hydrocinchonin ist ebenfalls gegen Malaria fast unwirksam. Das ihm isomere Cinchonamin aus der Rinde von *Remigia Purdieana* ist 4—6mal giftiger als Chinin⁴⁾. Alle Versuche, Cinchonin in den Arzneischatz als Chininersatzmittel mit Erfolg einzuführen, sind als mißlungen zu bezeichnen. Cinchonin und Cinchonidin (das linksdrehende Isomere) haben die dem Chinin in schwacher Weise zukommende krampferregende Wirkung in viel ausgesprochener Weise⁵⁾. Auf das Herz wirkt Cinchonin viel schädlicher und ist gegen Fieber viel weniger wirksam. Chinin und Cinchonin zeigen intravenös beim Menschen gegeben ähnliche Phasen: Vagusreizung, Acceleransreizung und Bradykardie bei kleinerem Herzvolumen. Dem Cinchonin geht die Besserung des Herzmuskeltonus ab⁶⁾. Cinchonin ist giftiger als Cinchonidin und als die beiden Oxycinchonine von Hesse und Langlois. Die isomeren Cinchonine: Cinchonin, Cinchonibin, Cinchonicin, Cinchonidin, Cinchonifin, Cinchonigin, Cinchonilin,

¹⁾ Siehe auch Pictet-Wolffenstein: Pflanzenalkaloide. — Miller u. Rohde: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 27, S. 1187, 1279. 1894; Bd. 28, S. 1056. 1895. — Rabe: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 40, S. 3280, 3655. 1907; Bd. 41, S. 62. 1908. — Liebig's Ann. d. Chem. Bd. 364, S. 330. 1909; Bd. 373, S. 85. 1910; S. 382, S. 365. 1911. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 44, S. 2088. 1911.

²⁾ Königs, W.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 40, S. 648, 2873. 1907.

³⁾ Cohn, Julie: Zeitschr. f. Immunitätsforschung u. exp. Therapie Orig.-Bd. 18, S. 570. 1913.

⁴⁾ Arch. f. Schiff's- u. Tropenhyg. Bd. 18, S. 12. 1894.

⁵⁾ Albertoni, Pietro: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 15, S. 272.

⁶⁾ Meldolesi. G.: Cuore e circolazione Bd. 9, S. 353. 1925.

außerdem α -Oxycinchonin und β -Oxycinchonin, wirken in untereinander variierenden Dosen nach einer Erregung tonisch-klonisch und klonisch¹⁾. Cinchonidin ist dem Cinchonin isomer; es ist weniger giftig als Cinchonin, aber giftiger als Chinin²⁾. Daß es aber nicht etwa der Methylrest ist, welchem die Auslösung des Chinineffektes zuzuschreiben ist, sondern vielmehr die gedeckte Hydroxylgruppe, beweist der Umstand, daß der Ersatz der Methylgruppe durch andere Alkylgruppen die Chininwirkung nicht etwa abschwächt oder aufhebt, sondern wir vielmehr zu Derivaten gelangen, die noch viel intensiver febrifug und toxisch wirken als Chinin selbst. Solche Derivate haben Grimaux und Arnaud³⁾ dargestellt, indem sie von Cuprein $C_{19}H_{20}N_2(OH)_2$ ausgingen, welches Alkaloid als ein natürlich vorkommendes, entmethyliertes Chinin aufzufassen ist. Cuprein wirkt bei Malaria schwächer als Chinin⁴⁾. Bei der künstlichen Entmethylierung des Chinins gelangt man nicht zum Cuprein, da sich unter dem Einflusse der Säure ein dem Cuprein isomerer Körper durch Umlagerung bildet, das Apochinin. Die beiden französischen Forscher haben folgende Körper dargestellt:

Chinäthylin $C_{19}H_{22}N_2 \cdot OH \cdot (OC_2H_5)$, Chinpropylin $C_{19}H_{22}N_2 \cdot OH \cdot (OC_3H_7)$, Chinamylin $C_{19}H_{22}N_2 \cdot OH \cdot (OC_5H_{11})$.

Bourru und später Giemsa konnten zeigen, daß Äthylcuprein stärker gegen Malaria wirkt als Methylcuprein (Chinin). Bei Isopropylcuprein war wieder ein Rückgang dieser Wirkung zu beobachten.

Wir sehen hier, daß, wenn eine längere Alkylgruppe als Methyl in das Cuprein eingeführt wird, wir zu intensiver wirkenden Körpern gelangen. Die Wirkungsverstärkung durch Verlängerung fetter Ketten sehen wir auch in der Reihe der homologen Alkohole und deren Derivate.

Hierbei ist zu bemerken, daß die alkylierten Cupreine, also die homologen Chinine, weit giftiger sind als Cuprein selbst. Cuprein ist nur halb so giftig wie Chinin und auch viel weniger giftig als Cinchonin.

Bis nun sind die homologen Chinine von Grimaux und Arnaud noch nicht praktisch verwertet worden. Es ist dies wohl in erster Linie dem Umstand zuzuschreiben, daß einerseits Cuprein in der Natur nur in geringen Mengen vorkommt und daß andererseits die Darstellung von Cuprein aus Chinin wegen der Umlagerung in Apochinin nicht gelungen ist. Auch der Übergang von Cinchonin zu Cuprein bzw. Chinin ist leider noch nicht möglich; jedenfalls ist dies ein Problem, welches um so mehr zu bearbeiten wäre, als das wenig wertvolle Cinchonin so zum Ausgangspunkt für die sehr wirksamen und wertvollen homologen Chinine verwendet werden könnte.

Daß Cinchonin überhaupt im Organismus zur Wirkung gelangt und nur relativ große Dosen davon notwendig sind, um die typische Wirkung zu erzielen, läßt sich ungezwungen so erklären, daß Cinchonin im Organismus zum Teil zu Cuprein oxydiert wird. Dem Cuprein muß aber, wenn auch sein Hydroxyl nicht durch eine Alkylgruppe geschützt ist, die typische Wirkung des Chinins zukommen. Es wird dadurch auch erklärt, warum relativ große Dosen von Cinchonin notwendig sind, um Chininwirkungen zu erzielen. Wahrscheinlich wird nur ein Teil des eingeführten Cinchonins im Organismus zu Cuprein oxydiert. Die Einführung eines Hydroxyls in die p-Stellung ist aber eine der gewöhnlichsten Oxydationsformen des Organismus, wie wir bereits im allgemeinen Teile auseinandergesetzt haben.

¹⁾ Langlois: Arch. de physiol. Jg. 1893, S. 377.

²⁾ Albertoni, P.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 15. S. 272. 1882.

³⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 112, S. 766, 1364; Bd. 114, S. 548, 672; Bd. 118., S. 1803.

⁴⁾ See u. Bochefontaine: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 100, S. 366, 664. 1885. — Ellison: Journ. of physiol. Bd. 43, S. 28. 1911.

Der Hund scheidet einen Teil des Chinins unverändert im Harn, einen kleinen, wahrscheinlich unresorbierten Teil im Kote aus¹⁾. Chinin wird im Organismus bis auf etwa 40% zerstört, die letzteren werden in der Form ausgeschieden, daß das Chininmolekül wahrscheinlich vorerst eine Alkylierung und eine Oxydation ohne Sauerstoffeintritt durchmacht²⁾.

Chinidin (Conchinin) ist rechtsdrehendes Chinin. Es wirkt wie Chinin, ohne gleichzeitig wie dieses narkotische Wirkungen hervorzurufen³⁾.

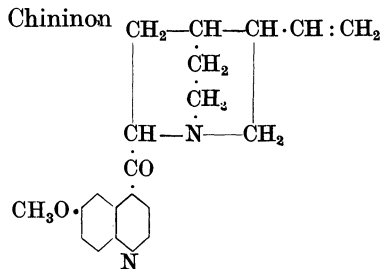
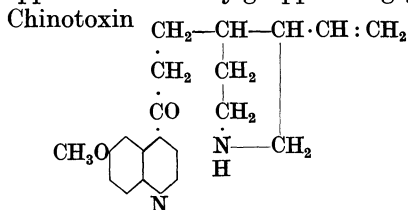
Conchinin (Chinidin) (rechtsdrehendes Chinin), wirkt gegen Malaria wie Chinin⁴⁾. Veley und Waller⁵⁾ finden es nicht so giftig wie Chinin. Am Froschherz wirkt es wie Chinin, aber weit schwächer⁶⁾. Julie Cohn⁷⁾ fand in bezug auf trypanocide Wirkung keine wesentlichen Unterschiede gegenüber dem Chinin.

Cinchonidin und Chinidin hemmen die Infusorienbewegungen stärker als Chinin. Leukocyten des Frosches werden am schnellsten vom Optochin, schwächer in folgender Reihenfolge von Cinchonidin, Chinin, Chinidin und Cinchonin gelähmt⁸⁾.

Chinidin wird zu 45% unverändert im Harn ausgeschieden (Byasson). Es wird gegen Herzrhythmen verwendet.

Wir haben bei Betrachtung der Chinolinderivate gesehen, daß dem p-Methoxychinolin nur sehr geringe febrifuge Eigenschaften zukommen und daß dieses keineswegs als ein Mittel gegen Malaria anzusehen ist. Wir sind um so mehr zu der Anschauung berechtigt, daß an der spezifischen Chininwirkung der p-Methoxychinolinanteil des Chinins nicht beteiligt ist, als alle neueren Untersuchungen ergaben, daß derselbe in nicht hydrierter Form im Chinin vorhanden ist. Auch andere Gründe, die wir bei Besprechung des Loiponanteiles auseinandersetzen werden, sprechen klar dafür. Nur der Loiponanteil, und zwar nur bestimmte Gruppen desselben bedingen die spezifische Wirkung des Chinins.

Wenn man Chinin oder Cinchonin mit verdünnter Essigsäure behandelt, so verwandeln sich diese Alkaloide in neue, das Chinotoxin⁹⁾ bzw. Cinchotoxin¹⁰⁾, welches kein Hydroxyl mehr enthält, sondern sich als ein Keton charakterisieren läßt. Dabei ist die eine Stickstoff-Kohlenstoffbindung aufgespalten, im Gegensatz zum Chininon, bei welchem nur die sekundäre Alkoholgruppe in die Carbonylgruppe übergegangen.



1) Katz, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 36, S. 144. 1911.

2) Merkel, Adolf: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 47, S. 165. 1902.

3) Macchiavelli: Jahresber. üb. d. Fortschr. d. Chem. 1875, S. 772.

4) Giemsa u. Werner: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 18, S. 12. 1914.

5) Journ. of physiol. Bd. 39, Proc. S. 19. 1909.

6) Santesson: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 30, S. 412. 1892.

7) Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 18, S. 570. 1913.

8) Baldoni, Alessandro: Boll. d. reale accad. med. di Roma Bd. 46, S. 78. 1920.

9) Identisch mit Pasteurs Chinicin.

10) Identisch mit Cinchonin (Miller und Rohde: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 33, S. 3214. 1900).

Cinchoninon aus Cinchonin durch Chromsäureoxydation gewonnen, wirkt nach den Angaben von Hildebrandt wie Cinchonin. Es wird zum Teile wenigstens im Organismus zu Cinchonin reduziert¹⁾. Cinchonin selbst paart sich als sekundärer Alkohol mit Glykuronsäure.

Zu bemerken ist noch, daß die von Hildebrandt²⁾ ausgeführten Untersuchungen nicht mit dem Chinotoxin, sondern Cinchotoxin, dem analogen Derivate des Cinchonins ausgeführt wurden. Nach meinen (nicht veröffentlichten) Untersuchungen wirkt Cinchotoxinchlorhydrat auf das bloßgelegte Froschherz in der Weise, daß zuerst sehr starke Kontraktionen auftreten, dann bleibt das Herz in der Diastole stehen. Bei Injektion in den Lymphraum verbleibt das Herz lang in der Diastole, die Systole ist dann sehr kräftig. 0.1 g töten ein Kaninchen von 3200 g in 4 Stunden. Nach kurzer Zeit tritt schon sehr beschleunigte Respiration ein. Methylcinchotoxinchlorhydrat macht beschleunigte Respiration, dann leichte Krämpfe. 0.3 g machten nach 10 Minuten heftige Kaukrämpfe, dann allgemeine klonische und tonische Krämpfe, Atemnot. Tod nach einer halben Stunde. Bei Injektion in eine Vene erhält man Blutdrucksenkung.

Chinotoxin zeigt merkwürdigerweise physiologisch keinen Chinincharakter mehr, da es gar nicht mehr entfiebernd wirkt. Hingegen nähern sich seine physiologischen Eigenschaften sehr dem Digitoxin. Die Giftigkeit der Verbindung hat dem Chinin gegenüber außerordentlich zugenommen. Es entsteht nun die Frage, ob dieses Aufhören der antipyretischen Eigenschaften des Chinins nicht etwa das Auftreten der Ketongruppe statt des sekundäralkoholischen Hydroxyls bewirkt hat. Miller und Rhode neigen zur Anschauung, daß die Stickstoffkohlenstoffbindungen im Chinin geradezu als das eigentliche charakteristische Moment der Chinaalkaloide erscheinen, so daß die typische Wirkung derselben mit der Existenz dieser Bindung steht und fällt.

Chinotoxin ist weniger giftig als Cinchotoxin, auf den Kreislauf wirkt es wie Chinin, ebenso auf die glatten Muskeln. Es ist aber ein heftiges Gift, das bereits in relativ kleinen Dosen den Blutdruck herabsetzt, tonisch-klonische Krämpfe, dann Atemnot, Stillstand der Atmung und des Herzens hervorruft. Dieselben Erscheinungen macht auch die toxische Chinindosis.

Wenn auch Cinchotoxin viel giftiger ist als Chinotoxin, so ist die Art seiner Wirkung die gleiche³⁾.

Die Wirksamkeit gegenüber Trypanosomen hängt nicht von der sekundären alkoholischen Gruppe ab, denn Hydrochininchlorid und Äthylhydrocupreinchlorid, ferner Chininon, Cinchoninon und Hydrocinchoninon sind noch wirksam. Die Verwandlung in Chinatoxine, Aufhebung der Kohlenstoff-Stickstoffbindung im Loiponanteil zerstört die Wirkung auf Trypanosomen nicht.

Eine Seitenkette des Loiponteils ist nach den Untersuchungen von Z. Skrap⁴⁾ ein Vinylrest $-\text{CH}:\text{CH}_2$.

Inwieweit der Vinylrest im Loiponanteil für die Wirkung des Chinins von Bedeutung ist, läßt sich nicht völlig entscheiden.

Reid Hunt⁵⁾ untersuchte Hydrochinin, Oxyhydrochinin, Hydrochlorchinin und fand, daß die Vinylgruppe im Chininmolekül ohne besondere Bedeutung ist, soweit es sich um die Toxizität handelt. Die Addition von Chlor-

1) Hildebrandt, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 59, S. 127. 1908.

2) Siehe Miller u. Rhode: l. c.

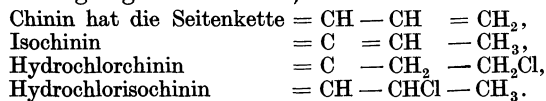
3) Biberfeld, J.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 79, S. 361. 1916.

4) Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 197, S. 376. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 28, S. 12. 1895. — Monatshefte für Chemie Bd. 16, S. 159. 1895.

5) Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie. Bd. 12, S. 497.

wasserstoff verringert die Toxizität gegenüber Säugetieren, erhöht sie aber gewissen Infusorien gegenüber.

Die Giftigkeit von Chinin, Isochinin und Hydrochlorisochinin für Säugetiere ist nur wenig voneinander verschieden, für Paramäcien aber ist Hydrochlorisochinin und Isochinin giftiger als Chinin¹⁾.



J. Morgenroth und L. Halberstädter haben gefunden²⁾, daß bestimmte Veränderungen der Seitenkette des Chinins, bei denen die Doppelbindung nicht mehr besteht, den trypanociden Effekt erhöhen, ohne die Toxizität zu vergrößern; so ist Hydrochlorisochinin dem Chinin überlegen, wird aber in seiner trypanociden Wirkung vom Hydrochinin übertroffen. Chinin selbst wirkt auf einzelne Trypanosomen in großen Dosen ein.

Um die Frage nach der Bedeutung des Eintrittes einer Seitenkette mit doppelter Bindung in ein Antipyreticum zu entscheiden, habe ich (nicht veröffentlicht) die Synthese des Acetylaminosafrols $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_2 \cdot (\text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O})\text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH}_2$ durchgeführt. Die Substanz ist gleichsam ein Phenacetin mit doppelt gebundener (Allyl-) Seitenkette. Man nitriert zu diesem Zwecke Safrol in der Kälte in Eisessiglösung, reduziert mit Eisenpulver in alkoholischer Lösung und schüttelt mit Essigsäureanhydrid. Die Substanz (Schmp. 152⁰) wirkte im Tierversuch stark temperaturherabsetzend, bei Malaria jedoch konnte Concetti (Rom) keinerlei chininähnliche Wirkung beobachten.

Monobromchinin, in dem in der Vinylkette ein Wasserstoff gegen Brom umgetauscht ist und die Doppelbindung unverändert fortbesteht, und Chinindibromid, wo die Vinylkette in die Gruppe $-\text{CHBr}-\text{CH}_2\text{Br}$ umgebildet ist, wirken fast doppelt so stark als Chinin gegen Infusorien und Plasmodien, Dehydrochinin halb so stark als Chinin. In diesem ist die Vinylkette in die Gruppe $-\text{C}\equiv\text{CH}$ umgebildet. Gegen Bakterien wirken diese Stoffe ähnlich, aber weit schwächer. Auf Froscheier wirken die beiden Bromverbindungen weitaus stärker als Chinin. Die äquimolekularen Mengen der Verbindungen einschließlich Chinin haben den gleichen antipyretischen Effekt. Dehydrochinin ist halb so giftig wie Chinin. Die Einführung von einem oder mehreren Halogenatomen in die Vinylgruppe steigert die Toxizität des Chinins gegen Infusorien und Bakterien beträchtlich, aber nicht gegen höhere Tiere³⁾. Das Alkaloid $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{H}_2\text{O}_3$, welches Christensen⁴⁾ durch Behandlung von Chininchlorhydrat mit Chlorwasser erhalten hat und in welchem die Methylgruppe des Chinins abgespalten und unter Aufhebung der Doppelbindung wenigstens die Hälfte der Chlormenge in die Vinylkette eingegangen, ist fast unwirksam.

Von Interesse ist noch, daß, wenn man den nichthydrierten Ring des Chinins mit Natrium reduziert und so zu einem Hydrochinin gelangt, man zu einem sehr giftigen Körper kommt, was ja insoweit vorauszusehen war, als alle Basen durch Hydrierung giftiger werden. Hydrochinin von Lippmann und Fleischer⁵⁾ macht Atemstillstand und Lähmung schon in kleinen Dosen.

Die hydrierten Alkaloide sind meist wirksamer als die nichthydrierten, wenn die Hydrierung im Kern vorgenommen wird.

Reduziert man Chininchlorid $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_9\text{H}_5\text{N} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NCl}$ mit Eisenfeile und verdünnter Schwefelsäure, so erhält man Desoxychinin $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_9\text{H}_5\text{N} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}$.

1) *Bachem: Therap. Monatsh.* 1910, Nr. 10.

2) *Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wiss. Berlin* 1910, S. 732; 1911, S. 30.

3) *Knud Schroeder: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 72, S. 361. 1913.

4) *Journ. f. prakt. Chem. N. F.* Bd. 63, S. 313. 1901 u. Bd. 69, S. 193. 1904.

5) *Monatshefte für Chemie* Bd. 16, S. 630. 1895.

Dieser Base fehlt das sekundär-alkoholische Hydroxyl. Sie gibt alle Reaktionen des Chinins. In gleicher Weise kann man vom Cinchonin bzw. Cinchoninchlorid zur entsprechenden Desoxybase gelangen¹⁾. Die Desoxybasen wirken etwa 10mal so stark giftig wie die zugehörigen Muttersubstanzen²⁾.

Die Wirksamkeit des Chinins gegenüber Mikroorganismen wird durch die Reduktion der Vinylkette nicht beeinträchtigt, auch durch die Toxinspaltung nicht.

Die Chinaalkaloide vom Typus des Chinotoxins entfalten gegenüber Pneumokokken eine bedeutend geringere bactericide Wirksamkeit als ihre Muttersubstanzen.

M. Heidelberger und W. A. Jacobs prüften, ob diese Schwächung im Zusammenhang steht mit der Umwandlung der sekundären Alkoholgruppe der nativen Alkaloide in die Ketogruppe der Toxinbasen. Sie stellen daher durch Reduktion derselben mit Wasserstoff und Palladiumschwarz die entsprechenden Alkohole, das Dihydrocinchoninol und das Dihydrochininol her, die jedoch gegen Pneumokokken keine ausgesprochene Giftigkeit erkennen ließen³⁾.

Lloyd D. Felton und Katherine M. Dougherty untersuchten folgende von Jacobs und Heidelberger⁴⁾ dargestellte Derivate des Hydrochinins. Chloracetanilid mit Cl und $-\text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ am Chinuclidin-N, dessen p-Oxyderivat, m-Oxyderivat und 3.4-Dioxyderivat. Die Chlorhydrate aller vier Verbindungen zeigen gegenüber einem Pneumokokkenstamme sehr schnell abtötende Wirkung. Optochin wirkt langsamer. Die Einführung der Hydroxylgruppe bedingt eine Verschiebung des Verhältnisses Organotropismus: Bakteriotropismus⁵⁾.

Oxydiert man Chinin mit Kaliumpermanganat, so erhält man Chitenin, welches durch Überführung des Vinylrestes in eine Carboxylgruppe und Abspaltung von Ameisensäure entsteht, ohne daß sonst das Chininmolekül irgendwie tangiert worden wäre⁶⁾.

Diese Substanz wurde schon früher von Kerner⁷⁾ erhalten und physiologisch geprüft. Es zeigte sich, daß durch die Oxydation der Vinylgruppe zum Carboxyl die physiologische Wirkung des Chinins völlig verloren geht. Auf Spirillen und Paramäcien wirkt es gar nicht ein, während eine gleich starke Chininlösung alle solche Organismen sofort oder in sehr kurzer Zeit tötet. Ebenso vollkommen indifferent erwies sich Chitenin gegen Leukocyten, gegen Pflanzenzellen sowie gegen höhere und niedere Tiere.

Chitenin wirkt schwer schädigend auf die Kaninchenniere. Die parasiticide Wirkung des Chinins ist beim Chitenin nur in sehr abgeschwächtem Maße vorhanden, die Wirkungen auf das Zentralnervensystem und die Zirkulation gehen dem Chitenin fast ganz ab, auf den isolierten Uterus wirkt es erschlaffend, während Chinin wie Hydrastin blutstillende Wirkung besitzt.

Es ist schwer zu entscheiden, ob Chitenin unwirksam wegen der Gegenwart der freien Carboxylgruppe oder wegen des Verlustes der Vinylgruppe, oder ob etwa eine Konkurrenz beider Momente hier Platz greift.

Chitenin wirkt wenig bactericid, aber auf Paramäcien tödlich; auch die Lähmung des Zentralnervensystems und der Zirkulation ist gering. Es wirkt aber schwer giftig auf die Niere und wird zum Teil unverändert ausgeschieden.

¹⁾ Königs u. Höppner: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 17, S. 1988. 1884; Bd. 29, S. 372. 1896.

²⁾ Königs u. Höppner: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 31, S. 2358. 1898.

³⁾ Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 44, S. 1098. 1922.

⁴⁾ Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 41, S. 2090.

⁵⁾ Journ. of exp. Med. Bd. 35, S. 761, 1922.

⁶⁾ Skraup, Z.: Monatshefte für Chemie Bd. 10, S. 39. 1889. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 12, S. 1104. 1879. — Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 199, S. 348.

⁷⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 3, S. 123.

Cinchotenin, die entsprechende Carbonsäure des Cinchonins, ist fast ungiftig und hat keine atophanähnliche Wirkung. Es wirkt auf Infusorien fünfmal schwächer als Chitenin. Ein reduziertes Cinchotenin erweist sich beim Frosch als Krampfgift. Cinchen wirkt stark giftig infolge Herz- und Vasomotoren-lähmung. Es wirkt gefäßverengernd¹⁾.

Während bei der Entmethylierung des Chinins sich das Molekül selbst ändert, gelingt es nach Aufhebung der Doppelbindung in der Vinylseitenkette durch Reduktion, leicht das so gebildete Hydrochinin zu entmethylieren und das entstehende Hydrocuprein mit verschiedenen Alkylresten zu veräthern.

Die Toxizität und die Wirksamkeit des d-Glykosids des Dihydrocupreins stimmt mit der zugrunde liegenden Base annähernd überein²⁾.

Chinin wirkt nach den Angaben von Morgenroth und Halberstädter nicht im geringsten bei Pneumokokkeninfektion, hingegen aber Äthylhydrocuprein, anscheinend auch Hydrochinin³⁾ (Methylhydrocuprein).

Es erweist sich bei der experimentellen Pneumokokkeninfektion Äthylhydrocuprein dem nächst niedrigeren Homologen, dem Hydrochinin, bedeutend überlegen, während dem Chinin selbst nur eine sehr geringe seltene Wirkung von Morgenroth zugeschrieben wird.

Hingegen behauptet Aufrecht⁴⁾, daß salzsaures Chinin in der Pneumoniebehandlung dem Optochin überlegen ist. Chinin selbst wirkt auf die Pneumokokken, viel stärker wirkt Äthylhydrocuprein. Weder das Methylhydrocuprein noch das Propylderivat wirken auf Pneumokokken so günstig. Aber bei Trypanosomen zeigt sich diese Verschiedenheit nicht. Bei der Pneumokokkeninfektion der Maus beobachtet man, daß die Tiere sehr bald arzneifert werden; bei Menschen hat sich das Mittel kaum besonders bewährt.

Äthylhydrocuprein und die höheren Homologen des Hydrochinins erhält man aus Hydrocuprein mit alkylierenden Mitteln⁵⁾.

O-Alkylderivate des Hydrocupreins erhält man, wenn man Hydrocupreinoxyd, welches z. B. durch Oxydation von Hydrocuprein gewonnen werden kann, alkylirt und die alkylirten Produkte durch reduzierende Mittel in die Alkylderivate des Hydrocupreins überführt.

Bei dem Verfahren bilden sich, weil das N-Atom, an welches sich sonst Alkyl anlagert, durch die Verbindung mit einem O-Atom geschützt ist, keine Ammoniumbasen. Infolge der leichten Reduzierbarkeit der Alkyhydrocupreinoxyde zu Alkyhydrocupreinen werden demnach bessere Ausbeuten erhalten als durch unmittelbare Alkylierung von Hydrocuprein. Aus Hydrocuprein mit Wasserstoffsuperoxyd erhält man Hydrocupreinoxyd, aus diesem in alkalischer alkoholischer Lösung mit Diäthylsulfat, Äthylhydrocuprein, deren Sulfat unter Druck bei 80° mit überschüssiger schwefliger Säure behandelt Äthylhydrocuprein gibt. Ferner ist beschrieben Chloräthylhydrocuprein⁶⁾.

Chinidin, das rechtsdrehende Stereoisomere des Chinins, sowie Hydrochinin wirken viel stärker als Chinin bei Malaria, ohne organgiftiger zu sein.

Hydrochinidin wirkt so stark antimalarisch wie Chinin⁷⁾.

Die Verwandlung der Vinylgruppe in die Äthylgruppe macht beim Chinin eine Verstärkung des Effekts. Beim stereoisomeren Chinidin hingegen wirkt die Hydrierung abschwächend⁸⁾.

Optochin wirkt gegen Malaria wie Chinin. Es ist giftiger als Chinin, bei experimentellem Fieber der Kaninchen ist es als Antipyreticum weniger wirksam⁹⁾.

In der homologen Reihe der Alkyläther des Hydrocupreins nimmt Optochin (Äthoxygruppe) in bezug auf Desinfektionswirkung Pneumokokken

¹⁾ Dauber, Maria: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 21, S. 307. 1920.

²⁾ Karrer, P.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 49, S. 1644. 1916.

³⁾ Morgenroth, J. u. R. Levy: Berlin. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 34.

⁴⁾ Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 52, S. 104. 1915. ⁵⁾ D.R.P. 254712.

⁶⁾ Zimmer & Co., D.R.P. 344140.

⁷⁾ Giemsa u. Werner: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 18, S. 570. 713.

⁸⁾ D.R.P. 306939.

⁹⁾ Smith, M. J. u. B. Fantus: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 8, S. 57.

gegenüber die erste Stellung ein, es tötet Pneumokokken noch in Konzentration 1:1,5 Millionen¹⁾, während die Einwirkung auf Streptokokken gering ist. Ebenso verhalten sich die Propyl- und Butylverbindungen. Die höheren Glieder der homologen Reihe zeigen im Gegensatz zu dem Verhalten gegen Pneumokokken die Abhängigkeit des Verhaltens Streptokokken gegenüber von dem Anwachsen des Molekulargewichtes. Die Desinfektionswirkung steigt zunächst über das Optochin hinaus, gewinnt beim Isoamylhydrocuprein eine beträchtliche Höhe, bei einem Alkyl mit acht Kohlenstoffen (Octylhydrocuprein) ihr Maximum und fällt dann wieder (C₁₀ bis C₁₆) ab.

Bei Staphylokokken ist Optochin nicht wirksamer als Chinin, Hydrochinin schwächer wirksam als Chinin. Isopropylhydrocuprein wirkt etwa 2mal stärker als Chinin und Optochin, die Isobutylverbindung des Hydrocupreins bereits 8mal stärker. Bei der Isoamylverbindung wächst die Wirkung auf das 10—12fache, bleibt dann etwa die gleiche bei der Hexylverbindung, um dann bei der Heptylverbindung ihr Maximum zu erreichen. Sie wirkt 40mal stärker als Optochin und Chinin. Octylhydrocuprein erweist sich als weniger wirksam, dann findet ein weiteres Sinken statt beim Übergang zur Decylverbindung. Die Dodecylverbindung entspricht dieser oder zeigt einen gewissen erneuten Anstieg der Wirkung²⁾.

Vuzin ist Isooctylhydrocuprein, welches als Wundantisepticum dienen soll. Vom Vuzin findet man in den ersten 48 Stunden nach der Eingabe höchstens 1.7% im Harn wieder, während bei anderen Chininderivaten 20—25% gefunden werden³⁾. Dagegen behaupten Ritz und Schlossberger⁴⁾, daß es sich weder beim Vuzin noch Optochin oder Eucupin um echte auf Gasbrandbacillen spezifisch wirkende Chemotherapeutica handelt. Sie haben nur eine sehr geringe wachstumshemmende Wirkung.

Isopropyl- und Isoamylhydrocuprein wirken 20—25mal so stark anästhesierend als Cocain. Isoamylhydrocuprein zeigt in seiner Wirkung auf Protozoen, Bakterien und als Anästheticum eine 10—20mal so starke Wirkung wie Chinin⁵⁾. Mit steigendem Molekulargewicht der Alkohole, welche zur Herstellung obiger Hydrocupreinderivate dienen, wächst die antiseptische und desinfizierende Fähigkeit dieser gegenüber Diphtheriebacillen. Auch solche Alkohole, die in Wasser wenig löslich sind und mit diesem Emulsionen bilden, zeichnen sich durch gute Wirksamkeit aus. Zwischen Konstitution und der Desinfektionskraft der Hydrocupreinderivate besteht demnach ein gewisser Zusammenhang. Je wirksamer der Alkohol, ein desto stärkeres Desinficiens entsteht durch Eintreten des Alkylradikals in das Hydrocupreinmolekül⁶⁾.

Es besteht ein ausgesprochener quantitativer Unterschied in der anästhesierenden Wirkung des Eucupins (Isoamylhydrocupreins) und seines Stereoisomeren des Isoamylapohydrochinidins. Beide erscheinen als sehr starke Anästhetica, deren Wirkungsgrad aber verschieden ist und etwa im Verhältnis 2:1 stehen dürfte, wobei dem Chininderivat die Überlegenheit gegenüber dem Chininderivat zukommt. Eucupin und Eucupinotoxin haben beide anästhesierende Wirkung. Eucupinotoxin ist weit wirksamer als Eucupin selbst und wirkt 40—50mal stärker als Cocain. Es macht Daueranästhesie wie Eucupin⁷⁾.

N-Äthylchininhydrochlorid wirkt schwach anästhesierend. N-Methyl-

¹⁾ Wright, A. E.: Lancet. 1912, 14. u. 21. XII.

²⁾ Morgenroth, J. u. J. Tugendreich: Biochem. Zeitschr. Bd. 79, S. 257. 1917.

³⁾ Becker, Ed.: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 46, S. 1020. 1920.

⁴⁾ Arb. a. d. Inst. f. exp. Therapie. Georg-Speyer-Haus, H. 7, S. 11. 1919.

⁵⁾ Dixon, W. E.: Brit. med. Journ. 1920, S. 113.

⁶⁾ Braun, H. u. H. Schaeffer: Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 54, S. 885. 1917.

⁷⁾ Morgenroth, J.: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsch. pharmazeut. Ges. Bd. 29, S. 233. 1919.

chinicindihydrochlorid anästhesiert die Zungenspitze. N-Äthylidihydrochinicindihydrochlorid und N-Benzylidihydrochinicinchlorhydrat sind Anaesthetica. Äthylidihydrocupreicin-(Optochin)sulfat wirkt auf die Zungenspitze anästhesierend¹⁾.

Chinin hemmt erst in Lösungen von 1 : 625 die Entwicklung der Milzbrandbacillen, Paratyphusbacillen wachsen noch in 1 : 19000 Lösung, Typhusbacillen noch in 1 : 2500. Die entwicklungshemmende Wirkung der einfachsalzsauren Salze des Methyl-, Äthyl-, Isopropylhydrocupreins und des Chinins ist gleich stark. Cetylhydrocuprein bleibt in seiner Wirkung sogar hinter dem Chinin zurück.

Die bactericide Wirkung der einfachsalzsauren Salze steigt vom Chinin bis zum Isobutylhydrocuprein über Methyl-, Äthyl- und Isopropylhydrocuprein an. Die abtötende Wirkung der doppeltsalzsauren Hydrocupreins reicht noch lange nicht an die des salzsauren Chinins heran. Vom doppeltsalzsauren Isopropylhydrocuprein ist bis zum Heptylhydrocuprein eine Wirkungssteigerung zu sehen, die nur von der Hexylverbindung unterbrochen wird. Die Bactericidie der Hexylverbindung beträgt nur den zehnten Teil der Bactericidie der Isoamylverbindung. Mit dem Heptylhydrocuprein erreicht die Abtötungswirkung ihr Optimum. Die Octyl- und Decylverbindung haben die gleiche Wirkung wie die Heptylverbindung. Dodecylhydrocuprein wirkt wie die Isoamylverbindung. Die Wirksamkeit des Cetylhydrocupreins ist noch bedeutend geringer. Die Abtötungswerte und die Hemmungswerte der Chininderivate laufen parallel. Eine Ausnahme macht Hexylhydrocuprein dadurch, daß es, trotzdem es stärkere Hemmungswirkung zeigt als sein niederes Homologon, das Isoamylhydrocuprein, in seiner Desinfektionswirkung bedeutend hinter diesem zurückbleibt.

Eucupin (Isoamylhydrocuprein) hemmt nur in Verdünnungen von 1 : 50000 bis 1 : 100000 das Wachstum von Diphtheriebacillen.

Die spezifische Wirkung der Homologen leidet durch den Übergang in die „Toxin“-verbindung teils überhaupt nicht, teils nur mäßig, wird aber niemals so wie etwa die Pneumokokkenwirkung des Optochins durch diese chemische Umwandlung vernichtet. Im Gegenteil kommt den „Toxinen“ hier häufig eine viel raschere und promptere Wirkung als den zugehörigen Hydrocupreinen zu²⁾.

Die Aufspaltung des Chinuclidinrestes (Bildung von Chinotoxin) ändert die Giftwirkung Trypanosomen gegenüber nicht. Gegen Chinin gefestigte Trypanosomen sind gegen Chinotoxin nicht giftfest. Gegen Chinotoxin gefestigte Trypanosomen sind gegen Chinin vollkommen giftfest. Im Gegensatz zur Trypanosomenwirkung ist die Unversehrtheit des Chinuclidinrestes für die Pneumokokken die unbedingte Voraussetzung.

Die dem Eucupin und dem Vuzin entsprechenden Chinatoxine, Eucupinotoxin und Vuzinotoxin besitzen eine nicht unerhebliche Überlegenheit gegenüber den genannten Stammsubstanzen. Sie wirken absolut stärker als diese und weisen eine weit schnellere Wirkung auf³⁾. Hydrochinotoxin ist mit Naganä infizierten Mäusen gegenüber stärker wirksam als Hydrochinin.

Chininon wirkt⁴⁾ auf Trypanosomen ähnlich wie Chinin. Durch die Oxydation der sekundären Alkoholgruppe zu dem entsprechenden Keton wird die

¹⁾ Heidelberger, M. u. W. A. Jacobs: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 44, S. 1091. 1922.

²⁾ Bielnig, R.: Biochem. Zeitschr. Bd. 85, S. 188. 1918.

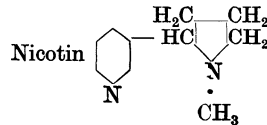
³⁾ Morgenroth, J. u. E. Bumke: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 44, S. 729. 1918.

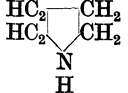
⁴⁾ Cohn, Julie: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 18, S. 570. 1913.

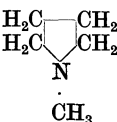
Wirkung nicht erhöht, aber auch nicht aufgehoben. Cinchonin wirkt auf Trypanosomen etwa wie Cinchonin. Hydrocinchonin entspricht in seinen trypanociden Eigenschaften dem Hydrocinchonin. Optochinoketon tötet Pneumoniebacillen in vitro in Verdünnungen 1 : 100 ab¹⁾.

Bei Hydrochininchlorid, bei dem das Hydroxyl durch Chlor ersetzt ist, ist die Toxizität und Wirkung gegen Hydrochinin deutlich herabgesetzt, wenn auch nicht völlig aufgehoben. Ebenso ist beim Äthylhydrocupreinchlorid die trypanocide Wirkung dem Äthylhydrocuprein gegenüber erheblich abgeschwächt.

Es ist klar, daß jeder Versuch, dem Chinin analog gebaute Körper synthetisch darzustellen, sich auf unsere Erfahrungen und Kenntnisse über den Loipananteil stützen muß. Dieser stärker basische Anteil des Chinins muß als Träger der wirksamen Gruppe aufgefaßt werden, und es wird voraussichtlich gelingen, Körper mit Chininwirkung zu schaffen, wenn man auch zu Verbindungen gelangt, die keine Chinolinreste enthalten. Eine Analogie dafür, daß ein natürliches Alkaloid einen wirksamen Anteil und einen an der Wirkung überhaupt nicht beteiligten Anteil enthalten, sehen wir beim Nicotin. Nicotin enthält einen Pyridinring und einen am Stickstoff methylierten Pyrrolidinring



Nicotin zeigt eine eminent kontrahierende Wirkung auf die Blutgefäße. Es ist der physiologische Antagonist des Curare. Untersucht man Pyridin für sich, so sieht man, daß demselben auch nicht die Spur einer solchen Wirkung zukommt. Der nichthydrierte Anteil des Nicotinalkaloids also ist an der Wirkung des Nicotins gar nicht beteiligt. Aber sobald man Pyridin hydriert und zum Piperidin gelangt, so zeigt Piperidin, wenn auch schwächere, so doch dem Nicotin analoge Wirkungen auf den Blutdruck. Ebenso wirkt das um einen Kohlenstoff ärmere Pyrrolidin , wenn auch etwas schwächer.

N-Methyl-pyrrolidin  wirkt ebenso²⁾, und zwar ganz nicotinähnlich

und macht vollständige Lähmung. Man kann daher annehmen, daß nur der reduzierte Anteil des Nicotinmoleküls, der Pyrrolidinrest, die gefäßkontrahierende Wirkung des Nicotins bedingt. Dasselbe gilt auch für Chinin. Nur der hydrierte Anteil, der Loipananteil, ist an der Wirkung beteiligt. Vom Chinolinanteil bedarf es anscheinend nur der p-Methoxygruppe, welche aber nicht der wirksame Anteil des Chinins ist, sondern nur diejenige Gruppe ist, wie wir bereits ausgeführt haben, welche zum Zustandekommen der Wirkung beiträgt, d. h. den wirksamen Anteil mit demjenigen Gewebe in Kontakt bringt, in welchem dann der reduzierte Teil des Chinins zur Wirkung gelangt.

Der Loipananteil ist gleichsam der Sprengstoff, welcher schließlich die Wirkung ausübt, aber zur Auslösung der Wirkung ist die Kapsel notwendig, als welche die Methoxygruppe in der p-Stellung am Chinolinrest aufzufassen ist. Die Kapsel allein (p-Methoxychinolin) übt nur eine äußerst schwache Wirkung

¹⁾ Morgenroth u. Bumke: Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 11.

²⁾ Tunncliffe u. Rosenheim: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 16, S. 93.

aus, aber in Verbindung mit dem Loiponanteil kommt es zur Auslösung der vollen Wirkung des letzteren. Cinchonin enthält die Kapsel noch nicht und erst durch Oxydation zu Cuprein wird jener Angriffspunkt für die Gewebe geschaffen.

Die folgenden Verfahren enthalten die Darstellung von Aminochininen und Hydrochininen.

Man erhält die Amine der Chinaalkaloide und ihrer Derivate durch Reduktion der entsprechenden Nitroprodukte.

Aus Dinitrochinin erhält man mit Zinnchlorür und Salzsäure Aminochinin. Bei der Reduktion wird die im Chinolinkern enthaltene Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert, der in der Seitenkette in Form des Salpetersäureesters vorhandene Stickstoff wird als Hydroxylmercaptan abgespalten, wobei die ungesättigte Vinylgruppe in die Oxäthylgruppe übergeht. Ferner sind beschrieben Aminohydrochinin und Aminochinin¹⁾).

Nitrosubstitutionsprodukte hydrierter Chinaalkaloide werden in neutraler oder nahezu neutraler Lösung mit Zinkstaub oder Eisen und Ammonsulfat oder mit Zinn in Gegenwart von Ammonium nahezu reduziert. So wird Nitrohydrochinin zu Aminohydrochinin. Das Verfahren liefert bessere Ausbeute als die sonst übliche Reduktion mit Zinnchlorür in saurer Lösung^{2) 3)}).

Nitrosulfosäuren hydrierter Chinaalkaloide erhält man durch Behandeln der Basen mit konz. Salpetersäure und Schwefelsäure. Dargestellt wurden: Nitrohydrocinchininsulfosäure, Nitrohydrochininsulfosäure und Nitroäthylhydrocupreinsulfosäure, die beim Kochen mit Salzsäure sich in Nitrocinchonidin, bzw. Nitrohydrochinin, bzw. Nitroäthylhydrocuprein verwandeln⁴⁾).

Aminosulfosäuren hydrierter Chinaalkaloide erhält man durch Reduktion der entsprechenden Nitrosulfosäuren mittels FeSO_4 und Alkali z. B. methylalkoholischem Baryt⁵⁾).

Aminoverbindungen der Chinaalkaloide, die eine freie Phenolhydroxylgruppe enthalten, kuppelt man mit Diazoniumsalzen, spaltet die entstandenen Azoverbindungen durch Behandeln mit reduzierenden Mitteln und alkyliert die Aminoderivate an der Phenolhydroxylgruppe. Die Verbindungen sind zum Teil identisch mit denen des D.R.P. 283537. Beschrieben ist Aminohydrochinäthylin, Aminocuprein, Aminochinäthylin⁶⁾).

Man diazotiert die 5-Aminoverbindungen der Chinaalkaloide, die in 6-Stellung freie oder alkylierte Phenolgruppe enthalten und erhitzt die so entstandenen Anhydride mit oder ohne Zusatz von Katalysatoren in saurer Lösung. Zwecks Darstellung der Äther vorstehender Reduktionsprodukte mit freier 6-Phenolhydroxylgruppe alkyliert man entweder diese in bekannter Weise an der Phenolgruppe oder behandelt die Diazoniumlösung der 5-Aminosubstitutionsprodukte von Cuprein- und Hydrocupreinalkyläther in der Kälte mit Kupferpaste⁷⁾).

Homologe der Chinalkaloide erhält man, wenn man Chinalkaloidketone mit Hilfe von organischen Magnesiumverbindungen in tertiäre Alkohole überführt. Beschrieben sind: C-Methylcinchonin, C-Methylchinin, C-Phenyldihydrochinin. Die Verbindungen entstehen durch Umformung der Carbinolgruppe des Hydrochinins, indem man sie zur Ketongruppe oxydiert (Dihydrochininon) und dann mittels Phenylmagnesiumbromid in die Gruppe $\text{C} < \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$ überführt. Zur ätherischen Lösung der metallorganischen Verbindung (5 Mol.) tropft man eine Lösung Dihydrochininon (1 Mol) zu, darauf feuchten Äther und zuletzt Salmiaklösung. Die ätherische Lösung wird mit Wasser versetzt und dann mit Wasserdampf behandelt, um entstandenes Diphenyl überzutreiben. Das rückbleibende Öl nimmt man mit Äther auf und bringt es durch Zusatz von etwas Alkohol zur Krystallisation. Die Verbindung sollte gegen Trypanosomenerkrankungen Verwendung finden⁸⁾).

Hydrochinin⁹⁾ erhält man durch Reduktion mittels Palladiummoor und Ameisensäure, ebenso mit fein verteiltem Platin. Hydrochinin wurde von Morgenroth und Halberstämder als Heilmittel bei Trypanosomenerkrankungen empfohlen. Die Reduktion erfolgt in der Vinylseitenkette.

Böhringer, Waldhof, hydrieren Alkaloide in wässriger Lösung bei gewöhnlicher Temperatur oder bis zu 60° bei gewöhnlichem oder etwas erhöhtem Druck in Gegenwart von Suboxyden der Nickelgruppe mit molekularem Wasserstoff. Beschrieben ist die Darstellung von Hydrochinin, Dihydromorphin, Hydrocinnamylcocain¹⁰⁾).

1) Zimmer, D.R.P. 283537. 2) Howard & Sons, Limsted, E.P. 182986. 1921.

3) Heidelberger, S. u. Jacobs: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 42, S. 1481. 1920.

4) Böhringer, Waldhof, D.R.P. 338738. 5) Böhringer, Waldhof, D.R.P. 339947.

6) Böhringer, Waldhof, D.R.P. 335113.

7) Böhringer, Waldhof, D.R.P. 379880. Giemsa u. Halberstamm: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 54, S. 1167. 1921.

8) Zimmer, D.R.P. 279012. 9) D.R.P. 267306. 10) D.R.P. 306939.

Die Anlagerung von Wasserstoff an Alkaloide oder deren Salze bei Gegenwart kleiner Mengen von fein verteilten Suboxyden der Nickelgruppe und bei Temperaturen bis zu 60° erfolgt auch, wenn man die zu hydrierenden Körper statt in Wasser oder wässriger Flüssigkeit in Alkohol löst oder suspendiert. Beschrieben ist die Darstellung von Dihydrochinin aus Chininmonochlorhydrat und die Hydrierung von Cinnamylcocain¹⁾.

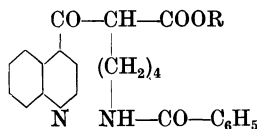
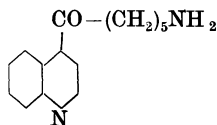
Zimmer & Co., Frankfurt, hydrieren Chinaalkaloide, indem sie dieselben mit Wasserstoff in Gegenwart von kolloidalen Lösungen der Metalle der Platingruppe behandeln. Chinin wird z. B. in Gegenwart von Palladiumchlorür und arabischem Gummi hydriert²⁾.

Statt wie in D.R.P. 234137 vorzugehen, kann man hydrierte Chinaalkaloide dadurch gewinnen, daß man sie mit Wasserstoff in Gegenwart von fein verteilten Metallen der Platingruppe behandelt³⁾.

Man hydriert Chinaalkaloide mit Wasserstoff und kolloidalen Metallen der Platingruppe in saurer Lösung und unterbricht nach der Aufnahme von sechs Wasserstoffen. Man erhält Hexahydrochinin, Hexahydrocuprein⁴⁾.

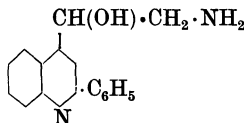
Die folgenden Verfahren haben die partielle Synthese des Chinins zum Inhalt:

Chininsäureester werden mit dem Lactam der ϵ -Aminocapronsäure kondensiert, die Ausbeute ist aber nur 5% der Theorie. Daher werden statt dieses Lactams das ϵ -Benzoylaminocapronsäurelactam ferner die entsprechenden Aminosäureester und Benzoylaminosäureester angewandt. Die Ausbeuten am Kondensationsprodukte sind am größten, wenn das Aminosäurederivat möglichst zentralen Charakter hat, also bei der Verwendung der benzoilierten Lactame. Durch diese Modifikationen werden die aliphatischen Chinatoxine ziemlich leicht zugänglich. Die daraus gewonnenen monocyclischen Chinaketone sind recht unbeständig und nicht kristallisierbar. Die entsprechenden Carbinole sind fast alle amorph.



β -Pyridyl- und γ -[α -Phenylchinolyl]-[d-methylaminobutyl]-keton, ferner $C_9H_6N \cdot CO \cdot (CH_2)_4 \cdot NH_2$, $CH_3O \cdot C_9H_5N \cdot CO \cdot (CH_2)_4 \cdot NH \cdot CH_3$ und $C_9H_6N \cdot CO \cdot (CH_2)_4 \cdot NH_2$ zeigen auf Trypanosomen keine nennenswerte Wirkung, gegenüber Colpidien nicht ganz die Hälfte der Toxizität des Chinins. Die erste Verbindung, sowie die vorletzte sind giftig wie Chinin für Paramäcien, die entsprechende Wirkung ist ganz gering. Das Chlorhydrat des γ -Chinolyl-[α -N-methylpyrrolidyl]-ketons erweist sich Paramäcien gegenüber etwa $\frac{1}{4}$ so wirksam wie Chinin⁵⁾.

2-Phenylchinolyl-4-methylketon wird in sein Isonitrosoderivat übergeführt und dieses der Reduktion unterworfen. Man behandelt z. B. das Methylketon mit Amylnitrit in Benzol und Natriumäthylat unter Kühlung und zerlegt das ausgefallene Natriumsalz des Isonitrosoketons mit Essigsäure. 2-Phenylchinolyl-4-isonitrosomethylketon wird durch Reduktion mit Zink und Ameisensäure oder mit Zinnchlorür und Salzsäure, bzw. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Platinkatalysators in 2-Phenylchinolyl-4-aminoäthanol



übergeführt⁶⁾).

1) D.R.P. 307894, Zusatz zu D.R.P. 306939.

2) D.R.P. 234137.

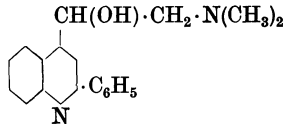
3) D.R.P. 252136.

4) A. Stock, Kiel, D.R.P. 407118. Schw.P. 106333.

5) Ruzicka, L., C. F. Seidel u. Fr. Liebl: Helv. chim. acta Bd. 7, S. 995. 1924.

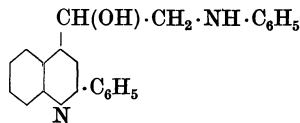
6) Ciba, Schw.P. 92301.

2-Phenylchinolyl-4-methylketon wird an der Methylgruppe halogeniert, das entstandene 2-Phenylchinolyl-4-halogenmethylketon mit primären oder sekundären Aminen umgesetzt und das so gebildete N-substituierte 2-Phenylchinolyl-4-aminoäthanon zum Aminoalkohol reduziert. 2-Phenylchinolin-4-methylketon wird durch Kondensation von 2-Phenylchinolin-4-carbonsäureäthylester mit Essigsäureester und Abspaltung von CO_2 aus dem intermediär gebildeten 2-Phenylchinolyllessigsäureäthylester oder aus 2-Phenyl-4-cyanchinolin nach Grignard erhalten. Beim Eintropfen von Brom in die Lösung des Ketons in Bromwasserstoff geht es in das Bromhydrat des 2-Phenylchinolyl-4-brommethylketons über. 2-Phenylchinolyl-4-dimethylaminoäthanon, aus dem Brommethylketon und Methylamin in Benzol erhalten, bildet ein Monochlorhydrat und Monobromhydrat. Durch Reduktion mit Ameisensäure und Zink oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Platinkatalysators geht es in das 2-Phenylchinolyl-4-dimethylaminoäthanol



über¹⁾.

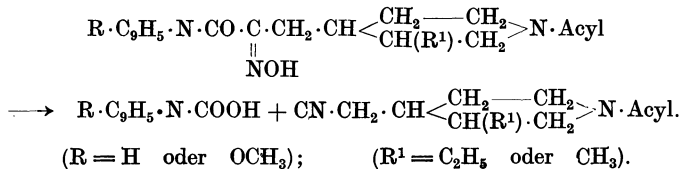
In analoger Weise erhält man aus dem Brommethylketon und Diäthylamin, bzw. Piperidin, bzw. Anilin 2-Phenylchinolyl-4-diäthylaminoäthanon, das 2-Phenylchinolyl-4-piperidinoäthanon und das 2-Phenylchinolyl-4-phenylaminoäthanon. Durch Reduktion mit naszierendem Wasserstoff oder Wasserstoff in Gegenwart von Katalysatoren gehen diese Aminoketone ebenfalls in die entsprechenden N-tertiären oder N-sekundären Aminoalkohole



über.

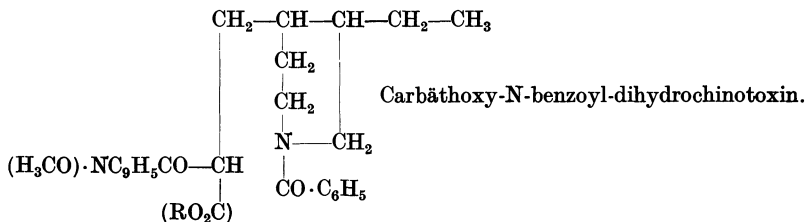
Nitrile stellt man aus Chinotoxinen in der Weise her, daß man deren Isonitrosoacidyl-derivate in Gegenwart von Alkali mit acidylierenden Mitteln behandelt.

Die Reaktion verläuft nach dem Schema:



Chinotoxin läßt sich über Chinonin durch Reduktion in Chinin verwandeln. Homocincholoipon (β -Äthyl- γ -piperidylpropionsäure) kann man synthetisch erhalten²⁾.

N-Benzoylhomocincholoiponester und Chininsäureester werden in Benzol-lösung durch Natriummethylat kondensiert.

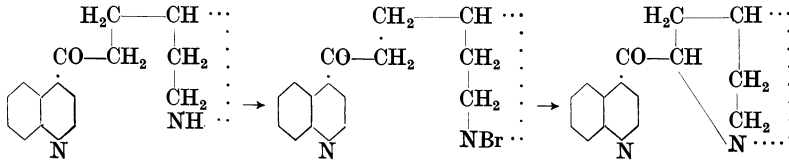


Beim Kochen mit Salzsäure entsteht durch Abspaltung der Carbäthoxy- und Benzoylgruppe Dihydrochinotoxin, welches in Dihydrochinin übergeführt werden kann.

¹⁾ Ciba, Schw.P. 92001, 92607, 92608, 92609.

²⁾ Rate u. Kindler: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 51, S. 1360; Bd. 52, S. 1842. — Königs u. Ottmann: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 54, S. 1343.

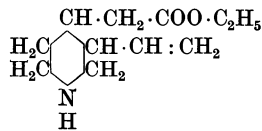
Cinchotoxin geht durch Einwirkung von unterbromigsauerm Natrium in N-Bromcinchotoxin über, welches durch Einwirkung von Natriumäthylat intramolekular Bromwasserstoff verliert und so Cinchoninen bildet.



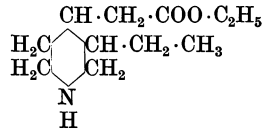
Analog kann man aus dem Hydrocinchotoxin das Hydrocinchonin bzw. das Hydrocinchonidin gewinnen.

Aus Cinchotoxin gewinnt man durch Einwirkung von Benzoylchlorid in Gegenwart von Natronlauge ein Benzoylderivat. Bei der Behandlung des Produktes mit Amylnitrit in Gegenwart von Natriumalkoholat entsteht das Isonitrosoderivat. Acetylchinotoxin aus Chinotoxin und Acetylchlorid gibt mit Amylnitrit und Natriumalkoholat Isonitrosoacetylchinotoxin. Beschrieben sind ferner Benzoylcincholoiponnitrid aus Isonitrosobenzoylcinchotoxin und Acetylmerochinennitrid¹⁾.

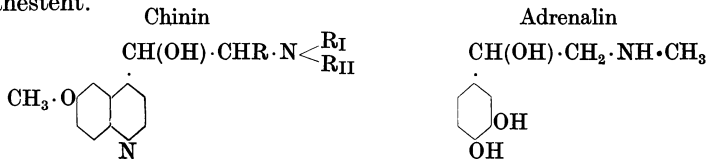
Merochinenäthylester



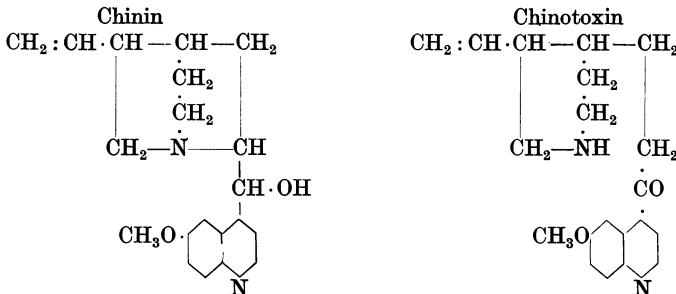
ist ein starkes Krampfgift. Durch Reduktion geht er leicht in Cincholoiponester über, der geradezu strychninartig wirken soll.



A. Kaufmann hält die Wirkung des Chinins bedingt durch die besondere Art eines 4-(α -Oxy- β -dialkylamino-alkyl)-6-methoxychinolin, das dem Adrenalin nahesteht.



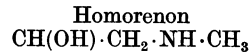
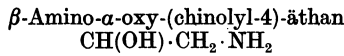
Die Ursache der Vergiftungserscheinungen der isomeren Toxin-Alkaloide sieht er in der Bildung des endständigen Piperidinrestes in der Seitenkette.



Chinin selbst hat ja gefäßkontrahierende Eigenschaften.

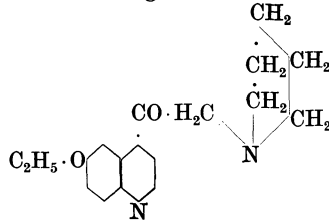
¹⁾ Höchst, D.R.P. 313321.

β -Amino- α -oxy-(chinolyl-4)-äthan wirkt auf den Blutdruck wie Homorenon steigend.

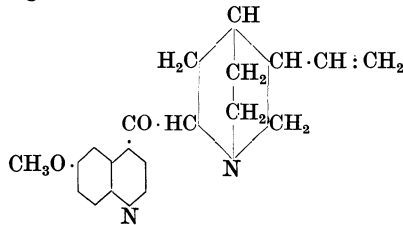


Durch den Eintritt der Aminogruppe in die β -Stellung der Seitenkette ändern sich demnach die pharmakodynamischen Eigenschaften vollständig. Die Körper steigern nunmehr den Blutdruck durch Gefäßkontraktion. Die Giftigkeit wird nicht wesentlich vergrößert.

Die Verbindung



ist chemisch das Analogon des Chininons

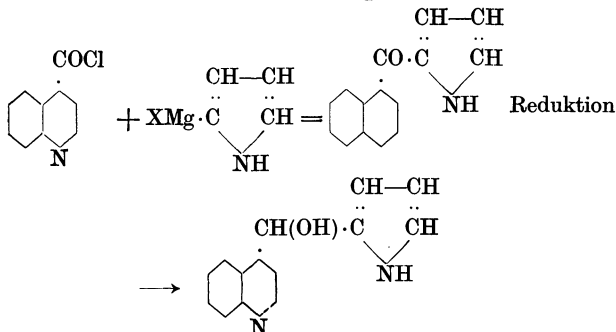


Es wirkt in geringen Dosen gefäßkontrahierend und hervorragend anästhesierend.

Durch Reduktion dieser Ketone zu Carbinolen kommt man zu chinin-ähnlichen Basen und diese Aminoalkohole sind kräftige Fiebermittel, wenig giftig für Menschen und Tiere, aber stark für Infusorien und Paramäcien¹⁾.

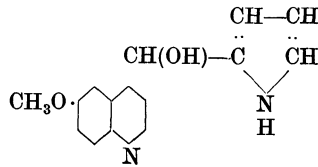
Während im Chinin das die sekundäre Alkoholgruppe tragende C-Atom auf beiden Seiten mit C-Atomen verknüpft ist, die Ringsystemen angehören (Chinolin- und Piperidin- resp. Chinuclidin-Ring) trägt das gleiche C-Atom in den Chinolylaminoäthanolen von Kaufmann und Rabe auf der einen Seite eine offene fette Kette und kein basisches Ringsystem.

P. Karrer gewinnt durch Einwirkung von Pyrromagnesiumhaloiden auf Chinolin-4-carbonsäurechlorid oder dessen Substitutionsprodukte 4-Chinolyl-2-pyrrolylketone, die sich leicht zu den entsprechenden Carbinolen reduzieren lassen:



¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 46, S. 1823. 1913.

4-(p-Methoxychinolyl)-2-pyrryl-carbinol



wirkt auf Paramäcien wie Chinin. Die antipyretische Wirkung scheint nicht sehr groß zu sein¹⁾.

Chinolyl-4-ketone, welche chemisch den Chinatoxinen ja sehr nahekommen, stimmen physiologisch mit ihnen nicht überein.

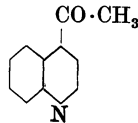
2-Cyanchinolin und 1-Cyanisochinolin erhält man, wenn man 1-Benzoyl-2-cyan-1.2-dihydrochinolin, bzw. 2-Benzoyl-1-cyan-1.2-dihydroisochinolin mit Phosphorpentachlorid, Sulfurylchlorid oder Thionylchlorid in Gegenwart wasserfreier indifferenten Verdünnungsmittel behandelt²⁾.

Wenn man Cyanchinoline mit Grignardscher Lösung behandelt, so erhält man 4-Ketone des Chinolins, z. B. 4-Methylchinolylketon, 4-Phenylchinolylketon usw.³⁾.

Zwecks Darstellung von 2-Ketonen des Chinolins bzw. 1-Ketonen des Isochinolins läßt man auf Chinolin-2-carbonsäurenitril bzw. auf Isochinolin-1-carbonsäurenitril Magnesiumalkylhalogenide einwirken und zerlegt die entstandenen Additionsprodukte. Beschrieben sind 2-Methylchinolylketon, 2-Äthylchinolylketon, 1-Isochinolylmethylketon⁴⁾.

Chinolylketone erhält man, wenn man Chinolincarbonsäureester und Ester der allgemeinen Formel $R_I \cdot CH_2 \cdot COO \cdot R_{II}$, wobei R_I Wasserstoff oder ein beliebiges Alkyl, R_{II} ein beliebiges Alkyl, mit alkoholischen Kondensationsmitteln, wie Natriumäthylat behandelt und die so gebildeten β -Ketonsäureester in Chinolylketone durch Ketonspaltung überführt.

Chinolin-4-carbonsäureäthylester, Essigsäureäthylester, Natriumäthylat und Benzol erhitzt man auf dem Wasserbade. Man setzt Lauge und Wasser und Äther unter Kühlung zu, trennt ab und säuert mit Schwefelsäure an und äthert aus. Im Ätherrückstand findet man 4-Chinolylessigsäureäthylester. Erhitzt man den Ester mit verdünnter Schwefelsäure, so erhält man 4-Chinolylmethylketon



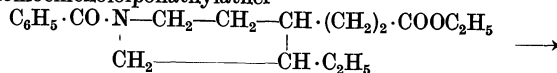
Beschrieben sind ferner 6-Methoxychinolyl-4-äthylketon, 6-Methoxychinolyl-4-methylketon⁵⁾.

Die höheren Alkylhomologen der Chinolylmethylketone und ihrer Kernsubstitutionsprodukte kann man erhalten, wenn Chinolylessigester oder deren Kernsubstitutionsprodukte in der Seitenkette alkyliert und die so gebildeten homologen Ester der Ketonspaltung unterwirft.

So erhält man 4-Chinolyläthylketon aus 4-Chinolylessigsäureäthylester in Alkohol, Natriumäthylat und Jodäthyl und Spalten des entstandenen α -4-Chinolylpropionsäureäthylesters durch Kochen mit 25 proz. Schwefelsäure. Ferner ist beschrieben 6-Methoxy-4-chinolyläthylketon⁶⁾.

In Abänderung des Verfahrens des D.R.P. 268 830 werden an Stelle der Ester der allgemeinen Formel $R_1 \cdot CH_2 \cdot COOR_{11}$ mit einem Alkyl R_1 solche mit einem N-acidylierten basischen Rest R_1 verwendet. Die Patentschrift enthält ein Beispiel für die Darstellung des Chinolinketons, ausgehend vom N-Benzoylhomocincholoiponäthylester und Chinolin-4-carbonsäureäthylester über den β -Ketonsäureester.

N-Benzoylhomocincholoiponäthyläther

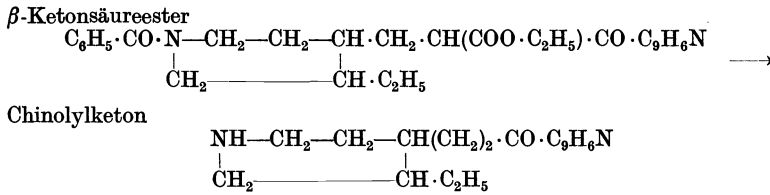


1) Karrer, P.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 50, S. 1499. 1917.

2) Givaudan u. A. Kaufmann: D.R.P. 280973.

3) A. Kaufmann, D.R.P. 276656. 4) D.R.P. 282457, Zusatz zu D.R.P. 276656.

5) Zimmer, D.R.P. 268830. 6) D.R.P. 280970, Zusatz zu D.R.P. 268830.



N-Benzoylhomocincholoiponäthylester wird in Gegenwart von Natriumäthylat mit Chinolin-4-carbonsäureäthylester bei etwa 80° zum β -Ketonsäureester kondensiert. Beim Kochen mit Salzsäure erhält man Chinolylketon, das mit Dihydrocinchotoxin identisch¹⁾.

A. Kaufmann beschreibt Aminoketone der Chinolinreihe der allgemeinen Formel: Chinolyl CO · CH (R) · NR_IR_{II}, wobei R und R_I Wasserstoff oder Alkyl, R_{II} Alkyl bedeutet, die man erhält, wenn man diejenigen Chinolin-4-ketone, welche der Carbonylgruppe benachbart eine Methyl- oder Methylengruppe enthalten, nacheinander mit Halogen oder halogenentwickelnden Mitteln und mit primären oder sekundären aliphatischen Aminen behandelt. Diese Aminoketone sollen neben hervorragenden antipyretischen Eigenschaften teilweise gefäßkontrahierende und blutdrucksteigernde und anästhesierende Wirkung zeigen. Bei der Reduktion gehen sie in ebenfalls physiologisch wirksame Alkoholbasen über. Diese Verbindungen sollen nach den Angaben von A. Kaufmann den Chinaalkaloiden nahe stehen. Beschrieben sind: 6-Äthoxychinolyl-4-piperidylmethylketon, 6-Äthoxychinolyl-4-diäthylenaminomethylketon, 6-Äthoxychinolyl-4-monomethylaminomethylketon, 6-Äthoxychinolyl-4-piperidyläthylketon²⁾.

Durch Umsetzung derjenigen Halogenchinolyl-4-alkylketone, welche man beim Behandeln von solchen Chinolyl-4-ketonen mit Halogen oder halogenentwickelnden Mitteln erhält, die der Carbonylgruppe benachbart eine Methyl- oder Methylengruppe enthalten, mit primären oder sekundären aliphatischen Aminen, entstehen nach D.R.P. 268931 Amino-derivate von Chinolyl-4-alkylketonen. Durch Einwirkung von Reduktionsmitteln auf diese Alkylaminoketone erhält man die entsprechenden Aminoalkohole, welche antipyretisch und analgetisch, aber auch gegen Malaria spezifisch (?) wirken sollen.

Beschrieben sind: Piperidin-methyl-6-äthoxychinolyl-4-carbinol, Diäthylamino-methyl-6-äthoxychinolyl-4-propanon, β -Äthylamino-6-äthoxychinolyl-4-propanol³⁾.

ω -Aminomethylchinolin erhält man durch Reduktion der Nitrile der Chinolinreihe nach den üblichen Methoden⁴⁾.

ω -Aminoalkylchinoline erhält man aus Dioximen von Chinolylalkylketonen oder deren Kernsubstitutionsprodukten, wenn man diese nach den üblichen Methoden reduziert. Beschrieben ist die Darstellung des 4- α -Aminoäthyl-6-methoxychinolins und des 2- α -Aminoäthylchinolins⁵⁾.

Alkohole und Aminoalkohole der Chinolinreihe erhält man durch Reduktion von Chinolylketonen oder Chinolylaminoketonen mit Zink oder Aluminium in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Alkalialkoholat. Dabei wird der Chinolinkern und die ungesättigte Seitenkette nicht reduziert. Es gelingt auf diese Weise vom Chinin zum Chinin zu gelangen. Aus Dihydrocinchoninon erhält man Dihydrocinchonidin. Aus 6-Methoxychinolyl-4-methylketon CH₃O · C₉H₅N · CO · CH₃ erhält man 6-Methoxychinolyl-4-methylcarbinol. Aus 6-Methoxychinolyl-4-piperidylmethylketon erhält man 6-Methoxychinolyl-4-piperidinomethylcarbinol⁶⁾.

Cheirolin hat chininähnliche antipyretische Wirkungen (Schmiedeberg). Nach den Untersuchungen von Schneider ist es C₅H₉O₂NS₂⁷⁾. Die Konstitution ist wahrscheinlich CH₃ · SO₂ · CH₂ · CH₂ · CH₂ · N : C : S.

Chinin und seine Derivate.

Während man sich ununterbrochen bemühte, immer neue Körper und Variationen darzustellen, welche Chinin in seinen Wirkungen ersetzen und diesen Körper mit seinen oft unangenehmen Nebenwirkungen verdrängen sollten, was aber bis nun nicht gelungen, war man nach der anderen Seite hin auch bemüht, die dem Chinin anhaftenden unangenehmen Eigenschaften, wie insbeson-

1) D.R.P. 330945, Zus. zu D.R.P. 268830. 2) D.R.P. 268931.

3) Kaufmann, D.R.P. 283512. 4) Zimmer, D.R.P. 279193.

5) Zimmer, R. R.P. 285637, Zusatz zu D.R.P. 279193.

6) Zimmer, Frankfurt, D.R.P. 330813.

7) Liebig's Ann. d. Chem. Bd. 375, S. 207. 1910.

dere seinen bitteren Geschmack zu coupieren, andererseits Chininverbindungen darzustellen, welche leicht löslich sind und so es ermöglichen, Chinin zu Injektionen zu verwenden. Unter den in jeder Pharmakopöe aufgenommenen Salzen erfreut sich bekanntlich in der Anwendung das schwefelsaure Chinin der größten Beliebtheit. An Stelle dieses wurde vorgeschlagen, Chininchlorhydro-sulfat zu verwenden, welches in Wasser sehr leicht löslich und daher zu Injektionen geeignet ist¹⁾.

In gleicher Weise hat Kreidemann ein leicht lösliches Coffein-Chininpräparat^{2) 3)} dargestellt, indem er 2 Teile salzsaures Chinin und 1 Teil Coffein in Wasser löst und der Krystallisation überläßt.

Andere Absichten verfolgte man mit der Darstellung des ölsauren Chinins. Dieses in Alkohol klar lösliche Salz soll sich besonders zu Einreibungen bei Hautleiden eignen, da es, wie alle ölsauren Salze, von der Haut leicht resorbierbar ist.

Man schmilzt entweder äquimolekulare Mengen Chinin und 4-Äthoxyphenylmalon-amidsäure zusammen und krystallisiert dann aus hydrolysierenden Lösungsmitteln um oder läßt die erwähnten Komponenten als solche oder in Form ihrer Salze ebenfalls in molekularem Verhältnis in Gegenwart hydrolysierender Lösungsmittel aufeinander einwirken. Beschrieben ist das 4-äthoxyphenylmalonamidsäure Chinin⁴⁾.

Leicht lösliche Chininsalze erhält man mit Methan- oder Äthansulfosäure⁵⁾.

Von praktisch viel größerer Wichtigkeit sind die Versuche, Chininpräparate darzustellen, denen der bittere Geschmack des Chinins fehlt. Man versuchte Chinin in Form unlöslicher Verbindungen zu verabreichen. Das beliebteste Präparat in dieser Richtung ist das gerbsaure Chinin der Pharmakopöe, insbesondere aber jenes gerbsaure Chinin, welches durch Fällung eines Chininsalzes mit Gerbsäure entsteht und bei dessen Darstellung der entstandene Niederschlag von gerbsaurem Chinin mit Wasser bis zum Schmelzen erhitzt wird, wobei er zusammenbäckt und ein fast geschmackloses Pulver liefert, das in Wasser unlöslich ist (Pharmacop. Hungar.). Aber das gerbsaure Chinin leidet wieder an dem Übelstande, daß es nur langsam und erst im Darne in seine Komponenten gespalten wird, daher die nötige Promptheit und Sicherheit bei seiner Anwendung fehlt.

Chinaphtol, welches Riegler in die Therapie eingeführt hat, ist β -naphthol- β -monosulfosaures Chinin⁶⁾. Es ist die Verbindung eines Antipyreticum, des Chinins, mit einem Antisepticum, der β -Naphtholsulfosäure. Dieser Körper schmeckt bitter, ist in kaltem Wasser unlöslich und wird im Magensaft nicht zerlegt, erst im Darm. Seine Wirkungen sollen besonders bei septischen Darmprozessen ausgezeichnet sein und Riegler empfahl das Präparat gegen Typhus.

August Röttinger, Wien⁷⁾, stellt eine Doppelverbindung aus Chinin her, indem er Chinin, Weinsäure und Hexamethylentetramin in äquimolekularen Mengen in Lösung aufeinander einwirken läßt. Die Doppelverbindung schmeckt säuerlich bitter.

Pyrochinin ist ein Chinin-Pyramidon-Doppelsalz der Camphersäure.

Andere Doppelsalze sind Chinin-Harnstoff-Chlorhydrat und Chinin-Harnstoff-Bromhydrat, sowie Chinin-Urethan⁸⁾.

Verbindungen aus Chinin und Dialkylbarbitursäuren erhält man, wenn man entweder äquimolekulare Mengen kurze Zeit zusammenschmilzt und dann das erhaltene Reaktionsprodukt mit geeigneten Lösungsmitteln (Alkohol, Äther, Aceton) anreibt oder die Komponenten als solche oder in Form ihrer Salze ebenfalls in molekularem Verhältnis bei Gegenwart geeigneter Lösungsmittel längere Zeit in der Kälte oder bei erhöhter Temperatur aufeinander einwirken läßt⁹⁾.

¹⁾ Grimaux u. Laborde: Sem. méd. (Paris). 1893, S. 71.

²⁾ D.R.P. 106496.

³⁾ D.R.P. 120925. S. a. Dtsch. med. Wochenschr. 1900, S. 12 u. Allg. med. Zentralztg. 1900, Nr. 17.

⁴⁾ Agfa, Berlin, D.R.P. 357753.

⁵⁾ Sandoz, Basel, Ö.P. 99681, F.P. 572962.

⁶⁾ Wien. med. Blätter. 1895, Nr. 47.

⁷⁾ D.R.P. 325156.

⁸⁾ Gaglio, G.: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 13, S. 273. 1912 u. P. Marfori: ebenda. Bd. 13, S. 479. 1912.

⁹⁾ Merck, D.R.P. 249908.

Die schlafzerzeugende Wirkung des Veronals erhält durch das Chinin eine erhebliche Verstärkung. Diese Chinin-Diäthylbarbitursäure wird Chinin-Veronal oder Chineonal genannt. Analog wurde Chinin-Dipropylbarbitursäure (Chinin-Proponal) und Chinin-Phenyläthylbarbitursäure dargestellt (Chinin-Luminal¹⁾).

Aristochinin ist der Dichininkohlensäureester $C_{20}H_{23}N_2O \cdot O \cdot CO \cdot O \cdot C_{20}H_{23}N_2O$, sehr wenig löslich und ziemlich geschmacklos, weniger bitter schmeckend, als andere Präparate (Dreser).

Andere Versuche, durch Veresterung der Hydroxylgruppe des Chinins zu geschmacklosen Körpern zu gelangen, haben Präparate gezeitigt, von denen nur wenige eine praktische Verwertung gefunden haben, wie z. B. Chininkohlensäureäthylester (Euchinin) $C_2H_5 \cdot O \cdot CO \cdot O \cdot C_{20}H_{23}N_2O$.

Euchinin wird dargestellt durch Einwirkung von chlorameisensaurem Äthyl $Cl \cdot COO \cdot C_2H_5$ auf Chinin²⁾. Es wird Chinin in Weingeist gelöst und bei Gegenwart der berechneten Menge Ätznatron unter Kühlung und Schütteln Chlorameisenäthylester zugesetzt, die alkoholische Lösung wird mit Wasser gefällt.

Ebenso kann man statt der freien Chininbase die wasserfreien Salze des Chinins verwenden, indem man die Chlorkohlensäureester direkt oder in einem passenden Lösungsmittel gelöst auf die wasserfreien Salze einwirken läßt. So wurden Chininkohlensäureäthylester, Chininkohlensäurebenzylester und Cinchonidinkohlensäureäthylester gewonnen³⁾.

Es ist auch möglich, die wasserhaltigen Chininsalze zu dieser Synthese zu verwenden, wenn man den Chlorameisensäureester in Gegenwart von Pyridin auf diese Salze einwirken läßt⁴⁾.

Euchinin (Äthylkohlensäurechininester) ist zunächst gänzlich geschmacklos. Bei längerem Verweilen auf der Zunge macht sich eine ganz leicht bittere Geschmacksempfindung geltend. Es erzeugt kein bitteres Aufstoßen oder bittere Geschmacksparästhesien wie das bittere Chinin⁵⁾. Das salzsaure Salz des Euchinin hat im Gegensatz zu der Base selbst gegenüber dem Chinin in bezug auf den Geschmack keine Vorzüge. Das gerbsaure Salz dagegen ist ganz geschmacklos. Dieses Präparat leistet also nicht mehr als Chinin, da man ja auch vom Chinin zu einem geschmacklosen, gerbsauren Präparat gelangen kann. Das Verdecken der Hydroxylgruppe bewirkt keineswegs ein Aufhören des bitteren Geschmackes, auch Acetylchinin ist ja bitter.

Durch Einwirkung von Phosgenas ($COCl_2$) auf Chinin⁶⁾ resp. Cinchonidin⁷⁾ wird der Chlorkohlensäureester der beiden Basen dargestellt⁸⁾. Hierauf kam es, da diese Verbindungen nicht völlig die gewünschten Eigenschaften zeigen, zur Synthese des Euchinin. Es wurde ferner Dichininkohlensäureester dargestellt, was leicht gelingt, wenn man statt in Benzol, in Pyridin oder Chloroformlösung, Phosgenas auf Chininbase einwirken läßt⁹⁾.

Symmetrische Dichinaalkaloidkohlensäureester erhält man, wenn man auf 2 Mol. Alkaloid nur 1 Mol. Phenolcarbonat einwirken läßt und auf 170—180° oder 120—130° erhitzt¹⁰⁾.

Gemischte Kohlensäureester von Chinaalkaloiden erhält man, wenn man entweder Acetonglycerin in sein Chlorcarbonat überführt und dieses auf Chinaalkaloide einwirken läßt oder die Chlorkohlensäureester der Chinaalkaloide mit Acetonglycerin behandelt. — Durch Einwirken von $COCl_2$ in Benzol gelöst auf eine Lösung von Acetonglycerin in Dimethylanilin in der Kälte erhält man den Acetonglycerinchlorkohlensäureester. Dieser geht beim Behandeln mit einer Lösung von Chinin in CCl_4 in den Chininkohlensäureester des Acetonglycerins über. Der Ester ist geschmacklos. Acetonglycerinchininkohlensäureester kann auch durch Umsetzung von Chininchlorkohlensäureester mit Acetonglycerin in Chloroform erhalten werden. — Cinchonin gibt mit Acetonglycerinchlorkohlensäureester den Cinchoninkohlensäureester des Acetonglycerins. Die geschmacklosen, wesentlich leichter als die bekannten therapeutisch wichtigen Chinaalkaloidkohlensäureester spaltbaren gemischten Ester kommen in ihrer temperaturherabsetzenden Wirkung dem Chinin fast gleich¹¹⁾.

Zimmer, Frankfurt¹²⁾, wenden die Grignardsche Reaktion auf Chinin an und die Chininoxymagnesiumhaloide werden zum Aufbau von hydroxylsubstituierten Chininen verwendet. Man erhält so mit Acetylchlorid Acetylchinin, mit Chlorameisensäureester

1) D.R.P. 247188.

2) D.R.P. 91370.

3) D.R.P. 118352.

4) D.R.P. 123748.

5) Noorden, v.: Zentralbl. f. inn. Med. 1896, Nr. 48.

6) D.R.P. 90848.

7) D.R.P. 93698.

8) D.R.P. 118122.

9) D.R.P. 105666.

10) D.R.P. 134307, 134308.

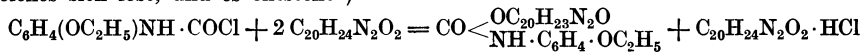
11) Bayer, Leverkusen, D.R.P. 346889.

12) D.R.P. 178172, 178173.

Chininäthylcarbonat, mit Benzoylchlorid Benzoylchinin, mit Essigsäureanhydrid Acetylchinin.

Acetylchinin schmeckt nur bitter, weil es bei der Reinigung teilweise verseift wird. Reines Acetylchinin erhält man durch Umkrystallisieren aus ganz wasserfreien Lösungsmitteln. Die Substanz ist geschmacklos, erst nach einigen Minuten, infolge minimaler Spaltung, schwach bitter¹⁾.

Denselben Zweck, entbittertes Chinin zu erzeugen und hierbei noch eine zweite wirksame Komponente in die Verbindung einzuführen, verfolgt die Firma Zimmer & Co., indem sie Chinin auf substituierte Isocyanate oder auf substituierte Carbaminsäurechloride einwirken läßt. Man kann auf diese Weise z. B. in Chinincarbonsäureanilid $\text{CO} < \begin{matrix} \text{O} \cdot \text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O} \\ \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$ (Phenylcarbaminsäurechininäther) erhalten, wenn man Chinin mit Phenylisocyanat auf 190° erwärmt und die Schmelze mit verdünnter Säure extrahiert. Chininkohlensäurephenetidid $\text{CO} < \begin{matrix} \text{OC}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O} \\ \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OC}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ (p-Äthoxyphenylcarbaminsäurechininäther) wird dargestellt, indem man zuerst, um eine Benzollösung des p-Äthoxyphenylcarbaminsäurechlorid zu erhalten, 2 Mol. Phenetidid in Benzol löst und 1 Mol. in Benzol gelöstes Phosgen unter guter Kühlung damit reagieren läßt. Nach der Gleichung $2 \text{C}_6\text{H}_4(\text{OC}_2\text{H}_5)\text{NH}_2 + \text{COCl}_2 = \text{C}_6\text{H}_4(\text{OC}_2\text{H}_5)\text{NH} \cdot \text{COCl} + \text{C}_6\text{H}_4(\text{OC}_2\text{H}_5)\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ bildet sich das Chlorid, und salzsaures Phenetidid scheidet sich ab. Dem Filtrate setzt man 2 Mol. Chinin zu, welches sich löst, und es entsteht²⁾

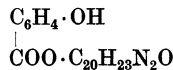


Das unlösliche Präparat ist fast geschmacklos und soll den Wirkungen des Chinins die Phenetididwirkung beigesellen. Diese Art, zwei ähnlich wirksame Komponenten in eine chemische Verbindung zu bringen, bietet therapeutisch keinen Vorteil vor einer Mischung der beiden Körper.

Chininkohlensäurephenoläther resp. Cinchonidinkohlensäurephenoläther erhält man durch Einwirkung von Phenolcarbonaten auf die Chinaalkaloide³⁾.

So wurden Chininkohlensäurephenoläther, Chininkohlensäure-p-nitrophenoläther, Chininkohlensäure-p-acetylaminophenoläther, Chininkohlensäurethymoläther, Chininkohlensäurebrenzcatechinäther, Cinchonidinkohlensäurephenoläther dargestellt.

Salochinin ist der geschmacklose Salicylsäureester des Chinins, welcher



die Wirkungen beider Komponenten vereinigen soll, jedoch muß die Tagesdosis doppelt hoch gegriffen werden.

Man erhält die Salicylsäureester der Chinarindenalkaloide⁴⁾ durch Einwirkung der Alkaloide auf Salicylid oder die Polysalicylide resp. deren Chloroformadditionsprodukte oder auf Salicylsäurechlorid. Die Ester schmecken nicht bitter.

Beim Erwärmen von Chininbase in Äther mit Acetylsalicylsäurechlorid erhält man salzsaures Acetylsalicyloylchinin, analog erhält man Acetylsalicyloyläthylhydrocuprein⁵⁾.

Acetylverbindungen der Chininester aromatischer Oxycarbonsäuren erhält man durch Acetylierung dieser Ester. Beschrieben sind: Acetylsalicylsäurechininesterchlorhydrat, Acetyl-m-kresotinsäurechininester, vollständig geschmacklose Krystalle⁶⁾.

Apochin ist acetylsalicylsaurer Acetylsalicylsäure-Chininester, früher Aspochin genannt⁷⁾.

Diese Verbindungen sind nur geschmacklos, insofern sie unlöslich sind; ihre löslichen Salze sind auch alle bitter.

Auf ähnlichen Ideen beruht die Darstellung des salicylsauren Isovalerylchinins.

Zuerst wird durch Einwirkung von Isovalerylchlorid auf Chinin Isovalerylchinin gewonnen, welches in ätherischer Lösung mit Salicylsäure ein Additionsprodukt liefert, das in Wasser schwer löslich und geschmacklos ist⁸⁾.

1) D.R.P. 134370. 2) D.R.P. 109259.

3) D.R.P. 117095. S. a. D.R.P. 128116, 129452, 131723.

4) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 137207. 5) E. Merck, D.R.P. 338853.

6) Bayer, Leverkusen, D.R.P. 365682.

7) Mendel, F.: Therapie d. Gegenw. 1921, S. 216. Pharm. Ztg. 1922, S. 124, 135.

8) D.R.P. 83530.

Dieser Körper wurde aber nicht in die Therapie eingeführt.

α -Bromisovalerylchinin erhält man durch Einwirkung des Chlorids oder Bromids der Säure auf Chinin oder Chininsalze. Die Substanz soll als Keuchhustenmittel Verwendung finden¹⁾.

Zimmer, Frankfurt²⁾, stellen Säureester der Halogenwasserstoffadditionsprodukte des Chinins her, indem sie Hydrochlor-, Hydrobrom- oder Hydrojod-Chinin in üblicher Weise in Säureester überführen oder indem sie an die Säureester des Chinins Halogenwasserstoff anlagern. Diese Substanzen enthalten Halogenwasserstoff in intramolekularer Bindung und sind geschmackfrei. Dargestellt wurden Hydrochlorchininäthylcarbonat aus Hydrochlorchinin und Äthylameisensäureester, Hydrochlorisochininäthylcarbonat, Hydrobromchininäthylcarbonat, Hydrobromchininsalicylat und Hydrobromchininbenzoat sowie Hydrojodchininäthylcarbonat.

Chininester aromatischer Aminosäuren erhält man, wenn man Nitrobenzoylchloride auf Chinin einwirken läßt und dann die Nitrogruppe reduziert; beschrieben ist die Herstellung von p-Aminobenzoylchinin und o-Aminobenzoylchinin.

p-Aminobenzoylchininester kommt unter der Bezeichnung Aurochin in den Handel; er ist fast geschmacklos. Die o-Verbindung ist fast geschmacklos und wirkt anästhesierend³⁾.

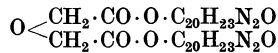
Ebenso wurden auch Ester des Hydrochinins dargestellt, und zwar Äthylkohlenensäurehydrochininester, Benzoylhydrochinin, Salicylhydrochinin, Hydrochinincarbonat und p-Aminobenzoylhydrochinin, welche dem Hydrochinin gegenüber, das wie Chinin bitter schmeckt, den Vorzug der Geschmacklosigkeit haben⁴⁾.

Chininester kann durch man Hydrierung mit Wasserstoff bei Gegenwart von Platin oder Palladium zu den im D.R.P. 250379 beschriebenen Verbindungen reduzieren⁵⁾. In gleicher Weise kann man aus den Nebenalkaloiden der Chinarine hydrierte Ester erzeugen, so z. B. Hydrocinchoninäthylcarbonat, Benzoylhydrocuprein, Dibenzoylhydrocuprein und Äthylhydrocupreinäthylcarbonat⁶⁾.

Man kann aus Chinin eine geschwefelte Verbindung erhalten, wenn man die freie Base bei Temperaturen unterhalb ihres Schmelzpunktes mit Schwefel zusammenschmilzt. Man erhält die Verbindung $C_{20}H_{24}N_2OS^7)$.

Dieselbe Absicht leitete die Darstellung von Phosphorylchinin (tertiärer Chininphosphorsäureester) $(C_{20}H_{23}N_2O_2)_3 \cdot PO$. Man erhält es durch Einwirkung von Phosphoroxchlorid auf Chinin⁸⁾:

Böhringer, Waldhof, verestern Chinin mit Diglykolsäure und erhalten einen völlig geschmacklosen Ester⁹⁾.

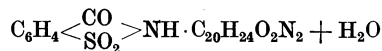


Insinpin ist Chinindiglykolsäureestersulfat $C_{20}H_{23}O_2N_2 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CO \cdot C_{20}H_{23}ON_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 3 H_2O$.

Fahlberg und List¹⁰⁾ decken den Geschmack der Alkaloide mit Saccharin. Es werden die Saccharinsalze der Alkaloide dargestellt, indem man eine wässrige oder alkoholische Lösung von Saccharin mit dem betreffenden Alkaloid, z. B. Chinin, Cinchonin, Strychnin, Morphin usw. neutralisiert. Letztere bilden hierbei mit Saccharin neutrale Salze, welche sich dadurch auszeichnen, daß sie den eigentümlichen Geschmack der Alkaloide bedeutend weniger hervortreten lassen als deren Sulfate und Chlorhydrate.

Wird zur Lösung der wie oben gebildeten neutralen Salze noch Saccharin im Überschuß gegeben, so bilden sich „saure“ Salze, welche ebenfalls leicht krystallinisch zu erhalten sind und den Geschmack der Alkaloide in noch geringerem Maße aufweisen als die neutralen Salze.

Mischt man eine lauwarne Lösung von 2 Mol. Natriumsaccharinat in verdünntem Alkohol mit 1 Mol. bas. Chininsulfat in 95proz. Alkohol und verdunstet das Filtrat vom Glaubersalz und krystallisiert den Rückstand aus Methylalkohol um, so erhält man basisches Chininsaccharinat



welches anfangs süß, später bitter schmeckt¹¹⁾.

Die Darstellung eines geschmacklosen, aber löslichen Chininpräparates steht noch immer aus, wäre aber als großer Erfolg zu bezeichnen. Eines der ein-

¹⁾ Knoll, Ludwigshafen, D.R.P. 200063.

²⁾ D.R.P. 231961.

³⁾ D.R.P. 244741.

⁴⁾ D.R.P. 250379.

⁵⁾ D.R.P. 251933.

⁶⁾ D.R.P. 253357.

⁷⁾ Valentiner & Schwarz, Leipzig, D.R.P. 214559.

⁸⁾ D.R.P. 115920.

⁹⁾ D.R.P. 237450.

¹⁰⁾ D.R.P. 35933.

¹¹⁾ Bull. de la soc. chim. biol. Paris [3]. Bd. 25, S. 606.

fachsten geschmacklosen Chininpräparate ist das Chininum albuminatum, eine Mischung von Chinin und Eiweiß, welches in Wasser unlöslich ist, weil das Eiweiß geronnen ist.

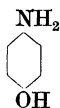
Anilinderivate.

Während die bis nun betrachteten Antipyretica auf der Grundidee basiert waren, daß man zu chininähnlichen Körpern auf Grund von Spekulationen über die Konstitution dieser Base auf synthetischem Wege gelangen könne, kommen wir nun zu einer Gruppe von antipyretischen Mitteln, welche alle ihre Entstehung der fundamentalen Beobachtung von Josef Cahn und Paul Hepp¹⁾ verdanken, daß Anilin $C_6H_5 \cdot NH_2$ bzw. Acetanilid (Antifebrin) $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_3$ ein starkes Entfieberungsmittel ist, welchem auch vorzügliche antineuralgische Effekte zukommen. Die ungemeine Billigkeit des Anilins als Ausgangsmaterial fordert geradezu heraus, Anilin, welchem so vorzügliche Wirkungen zukommen, zur Synthese neuer Arzneimittel zu verwenden, die dem teuren Chinin und dem damals ebenfalls noch teuren Antipyrin Konkurrenz machen könnten.

Anilin selbst und seine Salze zeigen starke antipyretische Eigenschaften, doch stößt die Verwendung dieser Base auf große Hindernisse, da sie ungemein leicht resorbiert wird, ebenso wie ihre Salze, und einen deletären Effekt auf die roten Blutkörperchen ausübt, indem diese zu Zerfall gehen. Als bald stellt sich auch Cyanose ein.

Schwefelsaures Anilin wirkt [Fay²⁾] analgetisch und desodorisierend, aber es ist große Vorsicht bei der Dosierung geboten, da nach zwei Stunden sich nach höheren Gaben Lippen und Nägel blau färben, Atemnot und Schwindel auftreten.

Da nun Basen, wie wir im allgemeinen Teile ausgeführt haben, durch Einführung von sauren Resten an Stelle der Wasserstoffe im Aminorest partiell entgiftet werden, und zwar aus dem Grunde, weil hierdurch die Base dem Organismus gegenüber resistenter wird, so ist es klar, daß man durch Einführung einer Acetylgruppe in das Anilin zu einem weit weniger giftigen Körper gelangen muß, als es die freie Base oder ihr Salz ist. Wenn man Eisessig auf Anilin einwirken läßt, so gelangt man zum Acetanilid, welches sich durch seine intensiv antipyretischen Eigenschaften schon in kleinen Dosen auszeichnet. Auch antineuralgische Effekte, wie sie insbesondere dem Antipyrin eigentümlich sind, kann man mit dem Acetanilid, welches ja auch als das billigste Antipyreticum angesehen werden muß, bewirken. Acetanilid wirkt im Organismus in der Weise, daß langsam durch die oxydativen Einflüsse der Gewebe Anilin regeneriert wird. Man kann daher die Acetanilidwirkung als eine protrahierte Anilinwirkung ansehen. Und tatsächlich stimmen die Erscheinungen bei der Anilinvergiftung mit den Erscheinungen bei der Acetanilidvergiftung vollkommen überein. Nur ist der Effekt beim Acetanilid kein so prompter wie bei der Base selbst. Auch hier kommt es zu einem Zerfall der roten Blutkörperchen. Im Organismus wird vorerst die Acetylgruppe oxydiert oder abgespalten und hierauf der Benzolring in der p-Stellung zum Aminorest oxydiert, so daß p-Aminophenol



¹⁾ Zeitschr. f. klin. Med. 1886, Nr. 33. — Berl. klin. Wochenschr. 1887, Nr. 1 u. 2.

²⁾ Dtsch. med. Ztg. 1894, S. 744.

entsteht¹⁾. Diese Oxydation ist als eine Entgiftung im Organismus anzusehen, welche letztere in der Folge noch weiter durchgeführt wird, da sich das gebildete p-Aminophenol mit Schwefelsäure bzw. Glykuronsäure paart, und so im Harn zur Ausscheidung gelangt. Antifebrin passiert den Körper überhaupt nicht unzersetzt. Der Harn gibt beim Destillieren mit Lauge kein Anilin ab, dagegen wird reichlich Phenol (etwa 5 1/2% des eingeführten Antifebrins) aus dem Harn erhalten. Antifebrin geht, namentlich beim Hunde, zum Teil in o-Oxycarbanil $C_6H_4 \begin{matrix} N \\ \diagup \\ O \end{matrix} C \cdot OH$ über, welchem noch starke toxische Eigenschaften innewohnen²⁾. o-Oxycarbanil entsteht aus Phenolcarbaminsäure $C_6H_4 \begin{matrix} NH \cdot COOH \\ \diagup \\ OH \end{matrix}$ durch Wasseraustritt. Es wirkt antipyretisch, wie Antifebrin, jedoch erst in doppelt so großer Dose. o-Oxycarbanil (Carboxylaminophenol) wird gut vertragen und erzeugt bei Fieber prompten Temperaturabfall. Die Verbindung wird im Organismus weiter oxydiert und paart sich dann mit Schwefelsäure. Acetanilid erscheint im Harn als p-Aminophenol, p-Acetylaminophenol und als o-Oxycarbanil. Nach Kleine verhält sich Formanilid im Organismus analog³⁾. Die Beobachtung dieser entgiftenden Funktionen des Organismus bei Anilin hat zur Darstellung der wertvollsten Abkömmlinge des Anilins, der Phenetidinderivate geführt.

Im Blute mit Acetanilid vergifteter Tiere findet man Acetylphenylhydroxylamin, welches in kleinster Menge ein unmittelbarer Methämoglobinbildner ist⁴⁾.

Es war gewiß eine mißverständliche Auffassung der in vielen Fällen nachteiligen Antifebrinwirkung, wenn man als Ersatzmittel des Anilins, Toluidin $CH_3 \cdot C_6H_4 \cdot NH_2$ bzw. dessen Derivate verwendete, denn die drei isomeren Toluidine zerstören die roten Blutkörperchen, bilden hierbei Methämoglobin, setzen hauptsächlich dadurch die respiratorische Kapazität herab und bewirken Ikterus und Hämoglobinurie.

Von Interesse ist hier nur, daß Anilin und m-Toluidin die respiratorische Kapazität stärker herabsetzen als o- und p-Toluidin. Auch die Temperatur wird durch die beiden ersteren Körper herabgesetzt, während o- und p-Toluidin nur wenig antipyretisch wirken. Antipyretisch wirkt von den substituierten Toluidinen nur die m-Verbindung.

Statt des Acetylrestes, als entgiftende Gruppe, kann man selbstverständlich auch andere Säureradikale einführen.

Acetessigsäureanilid wirkt beträchtlich weniger antipyretisch als Acetanilid⁵⁾.

Aber es besteht in bezug auf die Spaltbarkeit solcher Verbindungen ein Unterschied zwischen solchen, die mit fetten und mit aromatischen Radikalen verbunden sind. Beim Anilin hat man es mit aromatischen Resten versucht, und vor allem Benzanilid dargestellt $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_5$. Diese Verbindung ist im Organismus schon schwer spaltbar, und man brauchte erheblich größere Dosen als vom Acetanilid, ohne besondere Vorteile zu erzielen⁶⁾. Salicylanilid $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot OH$ und Anisanilid $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot OCH_3$ spalten sich, wie überhaupt die Substitutionsprodukte der Aminobasen mit aromatischen Säureradikalen, so schwer im Organismus auf, daß sie aus dem Grunde nicht zur Wirkung gelangen können. Man sieht hier deutlich, daß eben

1) Schmiedeberg, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 8, S. 1.

2) Jaffé, M. u. Hilbert: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 12, S. 295. 1888. — Mörner, K. A. H.: Hoppe-Seylers Zeitschr. Bd. 13, S. 12. 1889.


3) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 22, S. 325. 1896—1897.

4) Ellinger, Ph.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 111, S. 121. 1920.

5) Eckardt: Inaug.-Diss. Halle 1903.

6) Therapeut. Monatsh. 1893, S. 577.

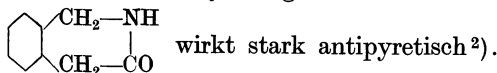
nur die Abspaltung der Base aus ihrer durch Säureradikale entgifteten Verbindung für die antifebrile Wirkung notwendig ist. Kann die Base aus der Verbindung nicht herausgespalten werden, so kann auch die Substanz nicht zur Wirkung gelangen.

Daß es nicht der basische Rest, die NH_2 -Gruppe ist, welchem Anilin seine intensive antipyretische Wirkung verdankt, beweisen mehrere Umstände. Wenn man in den Benzolring statt der Aminogruppe ein Hydroxyl einführt, so gelangt man zum Phenol, welches ebenfalls entfiebernd wirkt, doch ist die Wirkung schwächer, die notwendige Dosis eine größere und die Entfieberung rasch vorübergehend; führt man zwei Hydroxyle ein, so gelangt man zu Verbindungen welche eine entscheidende Antipyrese machen, deren Wirkung aber rauschartig verfliegt. Wird statt des zweiten Hydroxyls eine Carboxylgruppe in die o-Stellung eingeführt, so gelangt man zu einem weniger giftigen, aber entschieden stark antipyretisch wirkenden Körper, der Salicylsäure . Auch die

Einführung anderer basischer Reste als der Aminogruppe in den Benzolring bewirkt, daß die gebildete Substanz ein Antipyreticum wird. Wenn man statt der Aminogruppe den Hydrazinrest in den Benzolring einführt, so kommt man zum Phenylhydrazin $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{NH}_2$, welchem noch weit intensivere antipyretische Fähigkeiten eigen sind als dem Anilin. Die aromatischen Semicarbazide $\text{R} \cdot \text{NH} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ besitzen ebenfalls antipyretische Eigenschaften.

Die Hydroxyle lassen diese Wirkung schwächer, die basischen Reste stärker hervortreten, und zwar um so stärker, je reaktionsfähiger sie sind. Daher wirkt Anilin stärker als Phenol, aber schwächer als Phenylhydrazin. Die reagierende Gruppe bringt das Ringsystem nur zur Wirkung, ist aber nicht selbst (in bezug auf die Antipyrese) das Wirksame.

Daß das Wesentliche der Benzolkern und nicht die eintretende basische Gruppe ist, zeigen auch interessante Versuche mit verschiedenen aromatischen Aminen, welche Babel unternommen¹⁾. Die Giftwirkung des Anilins äußert sich bei Tieren in einer lebhaften, aber vorübergehenden Erregung; an ihre Stelle tritt bald eine Art Schauer, der sich über den ganzen Körper verbreitet und bis zum Tode des Tieres andauert. Die Körpertemperatur erleidet eine Erniedrigung um mehrere Grade. Es folgen heftige Zuckungen, welche mit einer Lähmung endigen, und die Tiere sterben schließlich in einem Zustand von Schlafsucht einige Stunden nach erfolgter Injektion. Die lebhaftige Wirkung auf die Organe äußert sich in einem intensiven und allgemeinen Blutandrang in die Gewebe. Die Giftwirkung des Anilins ist ziemlich scharf hervortretend. Die energische Wirkung der Aminogruppe erfährt dadurch eine Bestätigung. Es gibt indessen keinen wesentlichen Unterschied zwischen der Giftwirkung des Benzols und der des Anilins. Durch Einführung der Aminogruppe in den Benzolkern werden nur die dem Benzol eigentümlichen physiologischen Eigenschaften verstärkt. Sie sind sozusagen in latentem Zustande vorhanden und verraten ihre Anwesenheit nur in viel geringerem Maße. Die Erscheinungen, welche bei der Anwendung von Anilin auftreten, wiederholen sich im allgemeinen bei der ganzen Reihe der untersuchten Körper und sind nur mehr oder weniger hervortretend durch jeweiligen Eintritt einer neuen Gruppe.



¹⁾ Rev. méd. de la Suisse romande. 1890, S. 329, 389.

²⁾ Braun, J. u. H. Reil: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 445, S. 225. 1925.

Oddo¹⁾ untersuchte Triazobenzol (Diazobenzolimid) $C_6H_5 \cdot N \begin{matrix} \swarrow N \\ \parallel \\ \searrow N \end{matrix}$, welches auf Säugetiere energisch antipyretisch und antalgisch wirkt.

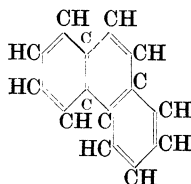
Benzamid $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH_2$ verhält sich bei Säugetieren als schwaches Antipyreticum, seine Wirkung zeigt sich schnell und verschwindet wieder schnell. Es macht in relativ großen Dosen Schlaf.

Bedeutung des Ringsystems für die Antipyretica.

Nicht allen ringförmig gebundenen Körpern kommen antipyretische Eigenschaften zu. So wirken Naphthalinderivate gar nicht antipyretisch und sind auch sonst physiologisch gänzlich unwirksam. In dieser Richtung untersuchte Oddo den Äthylester der α -Naphthylazoacetessigsäure $C_{10}H_7N : N \cdot CH \begin{matrix} \swarrow CO \cdot CH_3 \\ \searrow COO \cdot C_2H_5 \end{matrix}$.

Dieser wurde dargestellt durch Einwirkung von 1 Mol. α -Diazonaphthalinchlorid auf 1 Mol. der Kaliumverbindung des Acetessigesters.

Ferner ist auch α -Acetonaphthalid (aus α -Naphthylamin und Eisessig dargestellt) physiologisch ganz unwirksam. Da beide Verbindungen unwirksam sind, so muß die Inaktivität auf der Anwesenheit des Naphthalinkernes beruhen. Auch Phenanthren



ist ohne jede antipyretische Wirkung²⁾. Bei Kaninchen ist es überhaupt ohne jede Wirkung.

Während also die Benzolderivate, soweit untersucht, antipyretisch wirken, fehlt diese Wirkung bei den Naphthalin- und Phenanthrenderivaten vollständig. Es ist von größtem Interesse, wie sich der chemische Unterschied in den Bindungen zwischen Benzol und Naphthalin bzw. Phenanthren in der physiologischen Wirkung äußert; wir erinnern bei dieser Gelegenheit daran, daß Diphenyl $C_6H_5 \cdot C_6H_5$ selbst völlig wirkungslos ist. Acet-p-aminodiphenyl $CH_3 \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot C_6H_5$ ist ebenfalls unwirksam³⁾.

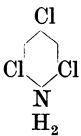
Die antipyretische Wirkung der Benzolderivate ist also vom Benzolkern abhängig, ihre blutzeretzende ist aber ganz unabhängig vom Benzolkern, sie ist lediglich eine Funktion der basischen Gruppe; je stärkere basische Effekte eine solche Substanz auszulösen in der Lage ist, desto intensiver erfolgt die Zersetzung des Blutfarbstoffes. Daher wirkt Phenylhydrazin stärker blut-schädigend als Anilin. Diese blutzeretzende Wirkung ist schon eine Eigenschaft der anorganischen Base (z. B. Ammoniak, Diamid, Hydroxylamin); sie wird durch den Eintritt eines aromatischen Restes in die Base nicht tangiert, daher behält z. B. Anilin diese Grundwirkung des Ammoniaks, Phenylhydrazin die des Diamids, Phenylhydroxylamin die des Hydroxylamins. Es besteht aber gar kein Zusammenhang zwischen der antipyretischen und der blutzeretzenden Eigenschaft der Anilinderivate; Beweis hierfür ist, daß die lediglich hydroxylierten Benzolderivate entfiebern, aber den Blutfarbstoff nicht zerstören. Es ist also die blutzeretzende Eigenschaft der Anilinantipyretica der Hauptsache nach Funktion des basischen Restes.

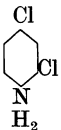
¹⁾ Gazz. chim. ital. Bd. 9. S. 129.

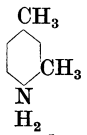
²⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 38, S. 16. 1903.

³⁾ Hildebrandt, H.: Neuere Arzneimittel. S. 24.

Diejenigen mehrwertigen Phenole, die in Chinone übergehen können, erzeugen Methämoglobin, die anderen nicht. Die mehrwertigen Phenole werden erst zu den Chinonen oxydiert und diese verwandeln das Hämoglobin in Methämoglobin. Bei den stickstoffhaltigen Benzolderivaten existieren zwei Möglichkeiten, wie sie methämoglobinbildend werden können; erstens durch Oxydation zum Chinon, zweitens durch Oxydation zum Hydroxylamin.

Trichloranilin  macht Methämoglobinkildung, doch erholen sich die

Tiere von der Vergiftung, während Dichloranilin  in geringerer Dosis schon nach kurzer Zeit letal wirkt.

m-Xylidin  erzeugt in vitro Methämoglobin, aber im Hundeorganismus nicht, und verhält sich nach dieser Richtung hin ganz anders als Dichloranilin¹⁾.

Substituiert man die Aminogruppe statt mit Acylresten mit Alkyl- oder Arylresten, so erhält man einen ganz abweichenden Wirkungscharakter.

Dimethylanilin wirkt curareartig, Monoäthylanilin wirkt etwas intensiver als Dimethylanilin.

Acetyl-p-aminophenylpiperidin $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NC}_5\text{H}_{10}$ setzt die Temperatur nicht herab, eher macht es eine Steigerung. 0.3 g erzeugen starke klonische Kämpfe und letalen Ausgang beim Kaninchen. Die Substanz macht Lähmungserscheinungen am Herzen²⁾.

* * *

Es erübrigt noch die Besprechung einiger Derivate des Anilins, welchen ein mehr theoretisches Interesse zukommt, da sich an ihnen einige Regeln leicht demonstrieren lassen. Formanilid $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CHO}$, welches man beim raschen Destillieren des Anilins mit Oxalsäure erhält, oder beim Behandeln von Anilin mit Ameisensäureester, wirkt sehr kräftig antipyretisch, analgetisch und lokal-anästhesierend³⁾, ist aber giftiger als Acetanilid, weil es sich schon durch verdünnte Säuren in seine Komponenten zerlegen läßt.

Ersetzt man im Anilin den einen Wasserstoff der Aminogruppe durch eine Acetylgruppe, den zweiten durch eine Methylgruppe, so erhält man nach A. W. Hoffmann Exalgin $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$ eine Verbindung, welche vor dem Acetanilid keine wesentlichen Vorzüge zeigt und sich auch in der Therapie nicht behaupten konnte, da sie äußerst giftige Nebenwirkungen verursacht⁴⁾. Eine ähnliche Erfahrung hat man ja auch beim Phenylhydrazin gemacht, wo der Ersatz der beiden reaktionsfähigen Wasserstoffe des basischen Restes durch fette Reste die unangenehmen Nebenwirkungen der Grundsubstanz,

¹⁾ Heubner, W.: Naturforscherversammlung 1910, II, 2. Hälfte, S. 466.

²⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 21, S. 2286. 1888.

³⁾ Therap. Monatsh. 1894, S. 284.

⁴⁾ Dujardin-Beaumez u. Bariet: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. 1889, S. 18, III. — Bull. gén. de théér. 1889, S. 58, 346. — Schädliche Nebenwirkungen wurden von Hepp: Nouveaux remédes. 1889, S. 562 konstatiert. — Tierversuche: Binet: Rev. méd. de la Suisse romande. 1899, Nr. 4, S. 187.

insbesondere die zerstörende Wirkung auf den roten Blutfarbstoff aufzuheben keineswegs in der Lage war.

Ganz anders hingegen ändert der Eintritt eines Alkarylradikals die Wirkung des Anilins. Benzylanilin $C_6H_5 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$ ist bei Säugetieren fast wirkungslos, wie alle anderen aromatischen Derivate des Anilins und Aminophenols, weil die wirksame Substanz, das Anilin, im Organismus nicht freigebracht werden kann.

Wenn man aus dem Acetanilid bzw. aus dem Formanilid durch Reaktion mit Chloressigsäure die Acetanilidoessigsäure $C_6H_5 \cdot N \begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \\ \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$ und die Formanilidoessigsäure $C_6H_5 \cdot N \begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \\ \text{CHO} \end{matrix}$ erhält, so bekommt man wegen der Gegenwart der Säure bzw. weil man die Base eigentlich nur in eine Säure verwandelt hat, therapeutisch unwirksame Verbindungen¹⁾. Formanilidoessigsäure bleibt aber wegen der leichten Abspaltbarkeit des Ameisensäurerestes etwa so giftig wie Formanilid, ist aber therapeutisch in bezug auf Antipyrese unwirksam. Im Harn kann man keine p-Aminophenolreaktion nach Darreichung der Acetanilidoessigsäure beobachten, ein, wie wir später sehen werden, sicherer Beweis für den Umstand, daß diese Substanz im Organismus keine Veränderungen erleidet und ihn daher auch, ohne gewirkt zu haben, passiert.

Aus demselben Grunde muß die Sulfoverbindung des Acetanilids unwirksam sein.

Diese Verbindung $C_6H_4 \begin{matrix} \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{SO}_3\text{Na} \end{matrix}$ (1) (4) Cosaprin²⁾ genannt, wird dargestellt durch Erhitzen von p-sulfanilsaurem Natrium mit Eisessig. Zu dem gleichen Körper kann man gelangen, wenn man Kernhalogensubstitutionsprodukte des Acetanilids, seiner Homologen und Substitutionsprodukte in einem geeigneten Verdünnungsmittel im Autoklaven bei 150—200° mit saurem oder neutralem schwefligsauren Natron behandelt.

Ebenso kann man die freie Acetanilidsulfosäure und deren Homologen darstellen und abscheiden, wenn man Acetanilid, Acet-p-xyloid mit rauchender Schwefelsäure behandelt. Beim Eingießen in wenig Eiswasser fallen die Krystalle des Sulfoproduktes aus, die man nun in wenig warmem Wasser löst und durch Eintragen von rauchender Schwefelsäure und Abkühlen zur Krystallisation bringt.

Cosaprin ist vollkommen unschädlich, und nach den vorliegenden Angaben ist höchstens die kurze Dauer der Wirkungen unvorteilhaft³⁾. Aus den angeführten Gründen halten wir diesen Körper sowie die entsprechende Phenacetinverbindung für ganz unwirksam. Die Wirkung einer solchen Verbindung stünde ohne jede Analogie da. Von einer Abspaltung des wirksamen Anilins aus dieser Substanz innerhalb des Organismus kann ja keine Rede sein.

Durch Einführung der Sulfogruppe in die ω -Stellung des Acetanilids und in dessen Substitutionsprodukte gelangt man zu leicht löslichen Derivaten, die gute antipyretische Wirkungen angeblich haben sollen, die aber nie verwendet wurden!

Um diese Körper zu gewinnen, erhitzt man molekulare Mengen von ω -Chloracetanilid mit Natriumsulfit in wässriger Lösung zum Kochen, aus dem Filtrat krystallisiert beim Erkalten das Natriumsalz der ω -Acetanilidsulfosäure $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot SO_3Na$. Das notwendige ω -Halogenacetanilid erhält man durch Behandeln des monochloressigsäuren Anilins mit Phosphorsäureanhydrid⁴⁾.

Man behandelt Isonitrosoacetanilide mit Reduktionsmitteln. — Die Aminoessigsäurearylide $Aryl \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot NH_2$ entstehen bei der Reduktion der Isonitrosoacetarylide $Aryl \cdot NH \cdot CO \cdot CH : N \cdot OH$ mit $SnCl_2$ und Eisessig unter Einleitung von trockenem HCl-Gas, oder mit Sn und verdünnter Essigsäure, bzw. Ameisensäure verschiedener Konzentration. Die Patentschrift enthält Beispiele für die Darstellung von Aminoacetanilid, N-Aminoacetyl-

¹⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 47. — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 26, S. 310.

²⁾ Hoffmann-La Roche, Basel, D.R.P. 92796. ³⁾ Therap. Monatsh. 1897, S. 428.

⁴⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 79714, 84654.

p-phenetidid und N-Aminoacetyl-p-toluidid, aus den entsprechenden N-Isonitrosoacetyliden¹⁾.

Wenn man auf Aminocrotonsäureanilid Essigsäureanhydrid einwirken läßt²⁾, erhält man einen sehr beständigen, stark basischen Körper, welcher aber nicht das erwartete Acetylaminocrotonsäureanilid ist. Der Körper wirkt antipyretisch. Nähere Angaben liegen nicht vor.

Läßt man Chlorameisensäureester auf Anilin einwirken, so erhält man Phenylurethan (Euphorin).

In seiner antipyretischen Wirkung sehr schwankend, macht Euphorin keine Methämoglobinbildung, hat aber erhebliche antiseptische Wirkungen. Es besitzt keine Vorzüge vor den antipyretischen Standardpräparaten und konnte sich neben ihnen nicht behaupten. Während der Apyrexie soll, anscheinend durch den Äthylrest, Euphorie auftreten.

Phenylurethan, 1874 von Weddige dargestellt, wurde von Giacosa³⁾ aus dem Grunde physiologisch untersucht, weil er eine Beeinflussung der Phenylgruppe durch die Äthylgruppe zu erzielen hoffte, ähnlich wie im Urethan der Einfluß der Äthylgruppe auf die NH₂-Gruppe sich kundtut. Urethan (Carbaminsäureäthylester NH₂·CO·C₂H₅) wurde von O. Schmiedeberg als Schlafmittel empfohlen. Als Urethanabkömmling wirkt Euphorin (Phenylurethan) in großen Dosen lähmend auf das Nervensystem, in mittleren hemmt es die Stoffwechselforgänge. Das Herz wird nicht in schädlicher Weise beeinflusst. Die Lähmungserscheinungen, welche sich bei Fröschen nach Injektion kleiner Dosen zeigen, sind zentralen Ursprungs, analog denjenigen bei akutem Alkoholismus. Die antipyretische Wirkung beim Menschen hängt von der Erweiterung der peripheren Gefäße ab.

Phenylurethan wird zum kleinen Teil als p-Oxyphenylurethan ausgeschieden, welches letzteres weniger giftig ist als die eingeführte Muttersubstanz. Es erfolgt hier also ein ganz analoger Entgiftungsprozeß, wie wir ihn beim Anilin kennengelernt haben, welches im Organismus zu p-Aminophenol oxydiert wird und hierbei an Giftigkeit einbüßt.

Während das Methylsubstitutionsprodukt des Acetanilids (Exalgin) ein heftiges Gift darstellt, das epileptische Konvulsionen, maniakalische Anfälle, Zittern der Glieder, Cyanose und Kollaps hervorruft, ist das Methylsubstitutionsprodukt des Phenylurethans, Methyleuphorin C₆H₅·NCH₃·CO·O·C₂H₅, ein fast indifferentes Körper. Nach Einnahme dieser Substanz gibt der Harn nach Kochen mit Schwefelsäure direkt die Indophenolreaktion.

Wenn man Chlorameisenäthylester auf p-Aminophenol einwirken läßt, so gelangt man zum p-Oxyphenylurethan⁴⁾ HO·C₆H₄·NH·CO·O·C₂H₅. Die Verbindung hat starke Wirkung mit Frosterscheinungen, ist aber dabei ungiftig.

p-Oxyphenylbenzylurethan wirkt erheblich schwächer als p-Oxyphenylurethan.

Acetyl-p-oxyphenylurethan wird Neurodin genannt. Es ist ein Antineuralgicum, dem nebenbei prompte, zuweilen etwas aber schroffe antipyretische Wirkungen zukommen. Die an sich schon geringe Giftigkeit des p-Oxyphenylurethans wird durch Eintritt eines Säureradikales, wie dies die Versuche mit Neurodin gezeigt haben, weiter abgeschwächt. Je weniger veränderlich die Derivate des an und für sich höchst unbeständigen p-Aminophenols sind, um so weniger toxisch wirken sie. p-Oxyphenylurethan ist im Vergleich zu Phenetidid oder Acetylaminophenol ungiftig, weil die letzteren Substanzen weniger beständig und leichter zersetzlich sind.

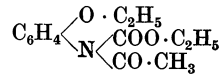
¹⁾ Schering, Berlin, D.R.P. 146809.

²⁾ D.R.P. 73155.

³⁾ Ann. di chim. e farm. 1891, Febr., S. 74.

⁴⁾ Mering: Therap. Monatsh. 1893, S. 584. D.R.P. 69328, 73285.

Ersetzt man im p-Oxyphenylurethan einen Hydroxylwasserstoff durch Äthyl, so erhält man p-Äthoxyphenylurethan von sicherer temperaturerniedrigender Wirkung, aber nicht frei von Nebenwirkungen. Das Acetylprodukt dieser Substanz ist Thermodin¹⁾

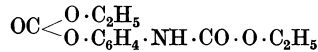


ein gutes Antithermicum, auch antineuralgisch wirkend.

Durch Einführung von Säureresten, mehr aber noch durch Eintritt von Alkyl- oder Kohlensäureester (Urethan), wird die Reaktionsfähigkeit des p-Aminophenols gemindert und seine Wirkung gemildert (Mering).

Läßt man auf die Lösung eines p-Oxyphenylurethans oder eines p-Acylaminophenols bei Gegenwart von Alkali Phosgen gas einwirken, so scheidet sich der Kohlensäureäther der angewendeten Verbindung ab, z. B. Carbonat des p-Oxyphenyläthylurethan²⁾.

Verwendet man statt Wasser Alkohol und statt Alkali Alkoholat, so erhält man gemischte Kohlensäureäther, z. B.



Man kann auf diese Weise darstellen: p-Acetanilidcarbonat, p-Propionanilidcarbonat, p-Benzoylanilidcarbonat, p-Phenylurethancarboxylat, p-Phenylpropylurethancarboxylat, p-Kohlensäureacetanilidäthylester, p-Kohlensäureacetanilidpropylester, p-Kohlensäureacetanilidbutylester, p-Kohlensäurepropionanilidäthylester, p-Kohlensäurebenzanilidäthylester, p-Kohlensäurephenyläthylurethanäthylester, p-Kohlensäurephenylpropylurethanäthylester, p-Kohlensäurephenyläthylurethanpropylester.

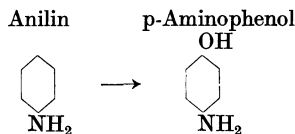
Alle diese Verbindungen sind Antipyretica und ausgesprochene Antineuralgica.

2 Mol. Phenylurethan und 1 Mol. Antipyrin werden zusammengeschmolzen oder ihre Lösungen verdunstet. Das Produkt ist flüssig und soll zu Einreibungen dienen³⁾.

p-Aminophenolderivate.

Der nächste große Fortschritt auf dem Gebiete der synthetischen Antipyretica wurde durch das Studium der Stoffwechselprodukte des Acetanilids hervorgerufen. Während die Entdeckung der antipyretischen und antineuralgischen Wirkung des Acetanilids eine mehr zufällige war, war das Studium der verschiedenartigen Derivate des Acetanilids etwas Bewußtes und Beabsichtigtes. Die synthetische Chemie suchte nach anderwärts erprobten Analogien oder nach neuen Gesichtspunkten, die sich aus physiologisch-chemischen Kenntnissen ergaben, aus dem als Ausgangssubstanz so billigen Anilin neue Verbindungen zu schaffen, denen wohl die antipyretischen und antineuralgischen Eigenschaften des Acetanilids eigen, die aber frei wären von jener verderblichen Wirkung des Acetanilids auf die roten Blutkörperchen.

Nun war aus den Untersuchungen von O. Schmiedeberg⁴⁾ bekannt daß der Organismus Anilin in der Weise verändert und entgiftet, daß er es in der p-Stellung oxydiert; aus dem Anilin entsteht



p-Aminophenol. Auf dieser Grundbeobachtung beruht die Synthese verschiedenartiger p-Aminophenolderivate, in welcher Gruppe wohl Phenacetin⁵⁾

¹⁾ Therap. Monatsh. 1893, S. 582.

²⁾ D.R.P. 69328, 85803.

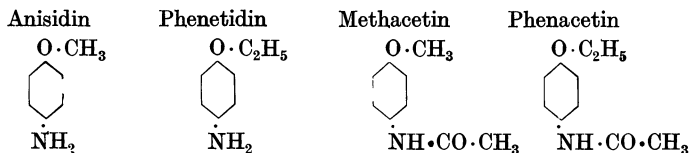
³⁾ J. Keßler, Elberfeld, D.R.P. 389880.

⁴⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 8, S. 1.

⁵⁾ Hinsberg u. Kast: Zentralbl. f. med. Wissensch. 1887, S. 145.

die größte Bedeutung erlangt hat. p-Aminophenol erweist sich schon als weit ungiftiger als Anilin, aber auch dem p-Aminophenol kommt noch eine, wenn auch weit weniger intensive Einwirkung auf die roten Blutkörperchen zu; auch die Verfütterung von p-Aminophenol führt zu Methämoglobinbildung. Die Abschwächung des p-Aminophenols durch Einführung einer Acetylgruppe in den basischen Rest nach Analogie des Acetanilids hatte noch immer nicht die gewünschte Wirkung¹⁾. Das frei werdende p-Aminophenol war auch in der Lage, schädliche Wirkungen auszuüben. Man sah sich daher genötigt, auch das freie Hydroxyl des p-Aminophenols durch Acyl- oder Alkylreste zu schließen. So wurde Diacetyl-p-aminophenol $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ dargestellt, welches schon viel weniger unangenehme Nebenwirkungen zeigt als p-Aminophenol. Aber einige seiner Nebenwirkungen lassen es in seinen therapeutischen Effekten hinter dem Phenacetin rangieren. Es ist nun, nach dem im allgemeinen Teil Au-geführten, von vornherein klar, daß die Variationsmöglichkeiten beim p-Aminophenol um so mehr anwachsen, als man einerseits die Aminowasserstoffe durch verschiedene Acyl- und Alkylreste, andererseits den Hydroxylwasserstoff sowohl durch Acylreste als auch durch Alkylreste ersetzen kann. Es hat wahrlich an den verschiedensten Versuchen dieser Art nicht gefehlt. Da der Hauptsache nach nur das im Organismus sich abspaltende p-Aminophenol das Wirksame in allen diesen Präparaten ist, so haben, mutatis mutandis, alle sich vom p-Aminophenol ableitenden Verbindungen, welche nach dem eben ausgeführten Schema aufgebaut sind, nach Maßgabe des sich abspaltenden p-Aminophenols identische Wirkungen. Ersetzt man nun (Mering) im p-Aminophenol oder im Acetylamino-phenol die substituierbaren Wasserstoffe durch Propionyl- oder Butyrylreste, so erhält man gleichartig wirkende Substanzen, welche jedoch wegen ihrer ungemein schweren Löslichkeit nur sehr langsam zur Wirkung gelangen und daher vor dem Standardpräparat dieser Reihe, dem Phenacetin, keine Vorzüge besitzen. Wird im Acetyl-p-aminophenol der Hydroxylwasserstoff durch eine Methylgruppe ersetzt, so gelangt man zum Methacetin²⁾, wird der Hydroxylwasserstoff durch eine Äthylgruppe ersetzt, so erhält man Phenacetin.

Phenetidin ist p-Aminoäthoxyphenol, es ist die Ausgangssubstanz für Synthesen einer Reihe von antipyretischen Mitteln, von denen sich einige das Bürgerrecht in der Pharmakotherapie erworben haben.



Für diese Phenetidinverbindungen, sowie für alle Derivate des Anilins gilt, daß, je stärker eine Verbindung dieser Reihe substituiert, d. h. mit je mehr oder mit je längeren Seitenketten, desto weniger giftig ist sie, während die einfacheren Verbindungen viel zu heftig und viel zu rapid wirken, um gefahrlos als Antipyretica dienen zu können. Aber die Seitenketten müssen gewisse Eigenschaften haben. Sie müssen im Körper angreifbar sein, damit die Verbindung keinen zu starren Charakter gewinne und allmählich die einfachere aus der komplizierteren im Organismus hervorgehe.

Freies Phenetidin ist naturgemäß viel giftiger als acetyliertes (Braatz und Henck). Es eignet sich auch weder frei noch als Salz in der Therapie und

¹⁾ Therap. Monatsh. 1893, S. 577.

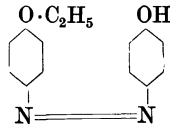
²⁾ Empfohlen von Mahner: Wien. klin. Wochenschr. 1889, Nr. 13 u. Wien. med. Blätter 1889, Nr. 28 u. 29.

kann mit dem Phenacetin durchaus nicht konkurrieren. In kleinen Mengen erzeugt es Nephritis¹⁾.

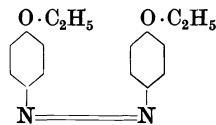
Phenacetin, der wichtigste Repräsentant dieser Gruppe und der erste Körper, der aus dieser Gruppe in die Therapie eingeführt wurde, wird nach folgenden Methoden dargestellt:

Man ging ursprünglich vom p-Nitrophenol aus, welches man mittels Halogenäthyl in den p-Nitrophenoläther verwandelte. Durch Reduktion dieses Äthers gelangt man zum Phenetidin, d. i. p-Aminophenoläthyläther. Durch Kochen mit Eisessig erhält man das Acetylderivat: Phenacetin.

Technisch wurde vielfach folgendes Verfahren angewandt. Man diazotiert p-Aminophenol, behandelt das Diazoderivat mit Phenol und Soda, wobei sich Monoäthyl-dioxyazobenzol



quantitativ abscheidet. Dieses führt man nun durch Äthylieren in das symmetrische Diäthyl-dioxyazobenzol



über. Wenn man diesen Körper mit Zinn und Salzsäure reduziert, so erhält man 2 Mol. Phenetidin, von denen das eine acetyliert wird und Phenacetin liefert, während das andere wieder zur Darstellung einer neuen Menge Phenetidin dient.

Täuber empfahl eine Methode, bei welcher zuerst Acetyl-p-aminophenol dargestellt wird, welches dann mit äthylschwefelsaurem Kali erhitzt, Phenacetin gibt²⁾. Selbstredend kann man nach den gleichen Methoden zum Methacetin gelangen; es wird bei denselben Prozessen nur methoxyliert statt äthoxyliert.

Acylderivate des p-Aminophenyläthers erhält man durch Einwirkung aliphatischer Säuren, von Säureanhydriden oder Säurehalogeniden gegebenenfalls in Gegenwart geeigneter Verdünnungs- oder Kondensationsmittel auf p-Aminophenyläther.

Beschrieben sind: p-Acetaminophenyläther, Lactylaminophenyläther, Isovaleryl-p-aminophenyläther, α -Bromisovaleryl-p-aminophenyläther. Die Verbindungen sind angeblich kräftige Schlafmittel, die mit der schlafmachenden sedative und anti-neuralgische Eigenschaften vereinigen³⁾.

Man behandelt die Acylderivate des p-Aminophenols mit Allylhalogenid und Alkali. Dargestellt wurden p-Acetaminophenolallyläther, Lactyl-p-aminophenolallyläther, Formyl-p-aminophenolallyläther⁴⁾.

Acetaminophenyläther wurde von Fr. Uhlmann als Hypnoticum empfohlen. Es ist in bezug auf Antipyrese dem Phenacetin überlegen, doch wird nur ein Viertel der Phenacetindose toleriert. Im Harn wird p-Aminophenol ausgeschieden. In vitro macht es Hämolyse und Methämoglobinbildung. Mit Dial kombiniert, zeigt es eine Potenzierung der Wirkung. Ein Gemisch beider wird Dialecetin genannt⁵⁾.

Es ist ein charakteristisches Zeichen für die ganze Gruppe der sich vom Anilin oder p-Aminophenol ableitenden Körper, daß, wenn sie in den Organismus gelangen und wirksam sind, der Harn die Indophenolreaktion gibt. Diese wird in der Weise ausgeführt, daß man zum Harn 2 Tropfen Salzsäure und 2 Tropfen von einer 1proz. Natriumnitritlösung zusetzt, wodurch Phenetidin diazotiert wird. Setzt man nun eine alkalische α -Naphthollösung zu, so kuppelt sich die Diazoverbindung mit α -Naphthol und es entsteht eine Rotfärbung, die beim Ansäuern mit Salzsäure einer Violettfärbung Platz macht. Wenn Anilin-

¹⁾ Therap. Monatsh. 1888, S. 358; 1893, S. 580.

²⁾ D.R.P. 85988.

³⁾ Ciba, D.R.P. 310967.

⁴⁾ Ciba, D.R.P. 332204, Zus. zu D.R.P. 310967.

⁵⁾ Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 50, S. 171. 1920.

und Phenetidinderivate im Tierversuch beim Verfüttern keine Antipyrese erzeugen, so läßt sich auch immer zeigen, daß der Harn keine Indophenolreaktion gibt. Bei starker Antipyrese bekommt man starke Indophenolreaktion, bei schwacher Antipyrese eine geringe Indophenolreaktion. Die antipyretische Wirkung der Anilin- und p-Aminophenolderivate ist, soweit es sich übersehen läßt, innerhalb gewisser Grenzen, der Menge des im Organismus abgespaltenen p-Aminophenol oder p-Acetylaminophenol proportional oder annähernd proportional [G. Treupel und O. Hinsberg¹⁾]. Ein kleiner Teil des eingeführten Phenacetins wird als Acetyl-p-aminophenolätherschwefelsäure ausgeschieden, ein Teil wahrscheinlich als Phenacetin und ein Teil in einer linksdrehenden Verbindung, wahrscheinlich als gepaarte Glykuronsäure [K. A. H. Mörner²⁾].

Alle echten Antipyretica und Antalgica dieser Reihe spalten im Organismus p-Aminophenol oder Acylaminophenol ab. Dagegen zeigt der Harn nach Eingabe antipyretisch unwirksamer Präparate dieser Gruppe niemals eine Indophenolreaktion. Die Wirkungen eines Präparates variieren hinsichtlich der Intensität bei verschiedenen Individuen stark.

Treupel und Hinsberg untersuchten folgende Verbindungen:

Dulcin $C_6H_4 \begin{matrix} O \cdot C_2H_5 \\ \diagdown \\ NH \cdot CO \cdot NH_2 \end{matrix}$ wirkt antipyretisch, ohne Nebenwirkungen.

Lactylaminophenoläthylcarbonat $C_6H_4 \begin{matrix} O \cdot CO \cdot O \cdot C_2H_5 \\ \diagdown \\ NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_3 \\ | \\ OH \end{matrix}$ wirkt antipyretisch

und erzeugt die nämlichen toxischen Erscheinungen wie Phenacetin und Methacetin, in gleichen Dosen verabreicht. Die narkotischen Wirkungen aber sind geringer. Die Zerlegung im Organismus erfolgt langsamer.

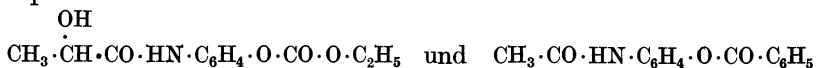
Acetaminophenolbenzoat $C_6H_5 \cdot CO \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_3$ wirkt schwächer als Phenacetin, die Zerlegung erfolgt langsamer.

Acetäthylaminophenolacetat $CH_3 \cdot CO \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot N(C_2H_5) \cdot CO \cdot CH_3$ erzeugt Rauschzustand mit Taumeln, ähnlich wie Äthylphenacetin, nur verläuft der Rauschzustand viel rascher als bei jener Verbindung und die narkotische Wirkung tritt mehr zurück. Beim Menschen ist es nur schwach antipyretisch wirksam. Dagegen sind antineuralgische und wahrscheinlich auch narkotische Eigenschaften vorhanden.

Oxyphenacetinsalicylat $CH_3 \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot C_2H_4 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot OH$ wird im Organismus in Salicylsäure und wahrscheinlich Oxyphenacetin gespalten, welches dann ähnlich dem Phenacetin in Acetaminophenol übergeht. Der Harn gibt Indophenol- und Salicylsäurereaktion. Mit den supponierten Spaltungsprodukten stimmen auch die sonstigen physiologischen Eigenschaften, namentlich die schwach narkotische Wirkung, zusammen. Beim Menschen ist es nur unbedeutend antipyretisch wirksam, weil es relativ langsam zerlegt und die Anhäufung der Spaltungsprodukte verhindert wird. Dagegen besitzt es antineuralgische und antirheumatische Eigenschaften³⁾.

Es wird durch Erhitzen von Chlor- oder Bromphenacetin mit Natriumsalicylat gewonnen⁴⁾.

Eine Regelmäßigkeit ergibt sich bei den in der Hydroxylgruppe acylierten Aminophenolen:



Diese Verbindungen scheinen sich im tierischen Organismus etwas langsamer zu spalten als die Alkyläther der N-Acylaminophenole (Phenacetin, Lac-

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 216.

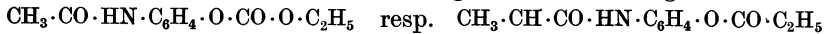
²⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 13, S. 12. 1889.

³⁾ Zentralbl. f. inn. Med. 1897, Nr. 11.

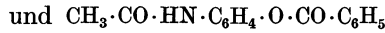
⁴⁾ D.R.P. 88950.

topenin). Ferner ist der physiologische Koeffizient der in die Hydroxylgruppe eintretenden Acylgruppen anscheinend weit kleiner als derjenige, der an gleicher Stelle eintretenden Alkylgruppen.

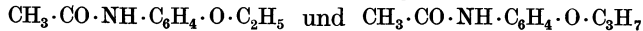
Die chemisch recht weit auseinanderliegenden Verbindungen



OH



stehen einander physiologisch noch recht nahe, namentlich in bezug auf antipyretische und antineuralgische Eigenschaften, während die chemisch nur durch eine CH_2 -Gruppe unterschiedenen Verbindungen



schon beträchtliche physiologische Differenzen aufweisen.

Die Wirkung der Substitution von Hydroxyl- und Aminowasserstoff im p-Aminophenol ist die folgende: Acetaminophenol hat kräftige antipyretische, antineuralgische und wahrscheinlich schwach narkotische Eigenschaften. Substitution des Wasserstoffes der Hydroxylgruppe: 1. Durch Methyl-: Die antipyretische und antineuralgische Wirkung wird etwas verstärkt. Geringere Methämoglobinbildung im Blut. 2. Durch Äthyl-: Die antipyretische Wirkung bleibt erhalten. Die narkotische Wirkung wird verstärkt. Viel geringere Methämoglobinbildung im Blut. 3. Durch Propyl-: Die antipyretische Wirkung bleibt erhalten, eher etwas schwächer. Methämoglobinbildung im Blut ist verringert, aber stärker als bei Methyl- und Äthyl-. 4. Durch Amyl-: Die antipyretische Wirkung wird verringert.

Das Maximum der antipyretischen und antineuralgischen Wirksamkeit liegt bei der Methylgruppe, die geringste Giftigkeit bedingt die Äthylgruppe. Die antipyretischen Eigenschaften nehmen mit steigender Größe der substituierten Alkylgruppen ab.

Bei der Substitution des Wasserstoffes der Imidgruppe durch Äthyl- sind die antipyretischen und narkotischen Eigenschaften nahezu gleich Null. Methämoglobin ist im Blut nicht nachweisbar.

Bei der Substitution des Wasserstoffes der OH-Gruppe bei gleichzeitiger Besetzung des Wasserstoffes der OH-Gruppe (durch Äthyl):

1. Durch CH_3 . Beim Hunde: Die narkotische Wirkung wird sehr verstärkt, die Methämoglobinbildung im Blut vermindert. Beim Menschen: Die narkotische Wirkung wird verstärkt, die antineuralgische Wirkung ebenfalls verstärkt, die antipyretische Wirkung bleibt erhalten. Es tritt Reizwirkung auf Magen und Nieren ein.

2. Durch C_2H_5 . Beim Hunde: Die narkotische Wirkung wird sehr verstärkt, die Methämoglobinbildung im Blut vermindert. Beim Menschen: Antipyretische und antineuralgische Wirkungen bleiben erhalten.

3. Durch C_3H_7 . Beim Hunde: Die narkotische Wirkung ist im ganzen geringer als bei Äthyl und Methyl, dabei ist der Ablauf rascher, beim Menschen im ganzen geringer.

4. Durch C_5H_{11} . Die narkotische Wirkung ist sehr gering.

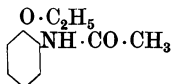
Das Maximum der narkotischen und antineuralgischen Wirkung liegt bei Methyl- (beim Hunde ist die Äthylgruppe ebenso wirksam). Das Maximum der antipyretischen Wirkung liegt bei Methyl- und Äthyl-. Die geringste Giftigkeit besitzt Äthyl.

Die narkotischen und wahrscheinlich auch die antineuralgischen Eigenschaften nehmen vom Äthyl- an mit steigender Größe der Alkylgruppe an Stärke ab¹⁾.

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 216.

Der Komplex der physiologischen Wirkung selbst besteht aus der Wirkung der eingegebenen Substanz selbst, plus der Wirkung ihrer Zersetzungsprodukte im Organismus. Phenacetin ist wenig giftig, weil es sich langsam in Acetaminophenol und Äthylalkohol spaltet.

Acetyl-o-phenetidid



wirkt in mittleren Dosen antipyretisch, wie die entsprechende p-Verbindung; es ist aber bedeutend giftiger als Phenacetin.

Die vom Anilin abstammenden Antipyretica gehen demnach im Organismus in solche Derivate des p-Aminophenols über, welche beim Kochen mit Säuren leicht freies Aminophenol abspalten. Exalgin und Pyrocin tun es auch. — Das Zustandekommen der antipyretischen Wirkung bei diesen Körpern ist mit der Bildung von p-Aminophenol oder Acetaminophenol im Organismus verknüpft¹⁾. p-Aminophenol und Acetaminophenol besitzen beträchtliche antipyretische und auch antalgische Wirkungen. Werden die beiden Wasserstoffatome der Gruppen NH und OH im Acetaminophenol teilweise oder ganz durch Alkylgruppen ersetzt, so sieht man, daß alle diejenigen Alkylderivate, die antipyretisch, antalgisch, narkotisch wirken, im Organismus p-Aminophenol bzw. leicht spaltbare Derivate desselben liefern. (Nachweis durch die Indophenolreaktion.) Ein Alkylderivat hingegen, das im tierischen Organismus kein p-Aminophenol abspaltet, zeigt auch keine ausgesprochenen antipyretischen und antalgischen Wirkungen.

Methacetin, Phenacetin, Acetaminophenolpropyläther liefern p-Aminophenol leicht abspaltbar und wirken antipyretisch und antalgisch.

Ebenso spalten im Organismus p-Aminophenol ab und wirken antipyretisch N-Methylphenacetin, N-Äthylphenacetin, N-Propylphenacetin und N-Iso-propylphenacetin.

Hingegen liefert N-Äthylacetaminophenol $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$ kein Amino-

phenol, wirkt nicht antipyretisch und verläßt den Organismus unzersetzt²⁾. Diese letztere Angabe Treupels ist nicht erklärlich.

Wird der Imidwasserstoff des Phenacetins durch Alkylradikale (Methyl-, Äthyl-) ersetzt³⁾, so sind diese Verbindungen, Methylphenacetin und Äthylphenacetin, ungiftig, haben eine vom Phenacetin differierende Wirkung, da sie nicht oder nur sehr wenig antipyretisch wirken, hingegen aber schwach hypnotische Eigenschaften zeigen.

Man stellt sie dar⁴⁾ durch Behandlung von Phenacetinnatrium mit Alkyljodiden oder durch Behandeln von p-Alkylphenetidid mit Essigsäureanhydrid oder schließlich, indem man zuerst p-Acetylaminophenol in seine Dinatriumverbindung verwandelt und mit Alkylhaloiden in Umsetzung bringt.

N-Methylaminophenol erhält man aus p-Aminophenol und Formaldehyd ohne Alkali und Reduktion mit aktiviertem Aluminium oder aus Methylen-p-aminophenol⁵⁾.

N-Monomethyl-p-aminophenol erhält man, indem man N-Monoarylsulfo-p-aminophenolester der Formel $\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH} \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{Aryl})^1 \cdot (\text{O} \cdot \text{Acidyl})^4$ durch Behandlung mit Methylierungsmitteln am N-Wasserstoffatom methyliert und die so erhaltenen N-Monoarylsulfomethyl-p-aminophenolester $\text{C}_6\text{H}_4[\text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{SO}_2 \cdot \text{Aryl}]^1 \cdot (\text{O} \cdot \text{Acidyl})$ durch Behandeln mit Verseifungsmitteln im N-Monomethyl-p-aminophenol übergeführt werden. Dargestellt wurden N-Toluolsulfomonomethyl-p-aminophenoltoluolsulfoster und aus diesem durch Erhitzen mit Schwefelsäure N-Monomethyl-p-aminophenol⁶⁾.

¹⁾ Zentralbl. f. inn. Med. 1897, Nr. 11.

²⁾ Treupel, Dtsch. med. Wochenschr. 1895, S. 224. — D.R.P. 79098.

³⁾ D.R.P. 57337, 57338.

⁴⁾ D.R.P. 53753, 54990.

⁵⁾ Riedel, Berlin, D.R.P. 406533.

⁶⁾ Ciba, Schw.P. 88561.

Es ist bemerkenswert, daß die narkotische Wirkung des Phenacetins durch den Eintritt des Methyls oder Äthyls in den Ammoniakrest bedeutend erhöht wird.

N-Isopropylphenacetin C_6H_4 $\left\{ \begin{array}{l} O \cdot C_2H_5 \\ N \left\{ \begin{array}{l} CH \left\{ \begin{array}{l} CH_3 \\ CH_3 \end{array} \right. \\ CO \cdot CH_3 \end{array} \right. \end{array} \right.$ hat erheblich schwächere nar-

kotische Eigenschaften als die beiden niedrigeren Homologen. Auch N-Propylphenacetin, N-Butylphenacetin und N-Amylphenacetin zeigen gegenüber den beiden ersten Gliedern der Reihe eine bedeutend abgeschwächte narkotische Wirkung. Das Maximum derselben wird demnach für die homologen N-Alkylphenacetine bei der durch den Äthylrest substituierten Verbindung erreicht, hingegen liegt das Maximum der Antipyrese bei den im Hydroxyl substituierten Acetaminophenolen beim Methylrest, und wird bei den homologen immer schwächer. Die Äthylverbindung (Phenacetin) wirkt nur am stärksten narkotisch.

Die Homologen des Phenetidins mit verschiedenen Alkylradikalen erweisen sich sämtlich als stark giftig, und die Harnstoffderivate zeigen durchgehend nicht den süßen Geschmack, der p-Phenetol- und der p-Anisol-Harnstoff auszeichnet. L. Spiegel und S. Sabbath¹⁾ untersuchten Derivate mit gesättigten primären, sekundären und tertiären aliphatischen, sowie gemischten Radikalen.

Die vorzügliche Wirkung des Phenacetins, welches billig, dabei sicher und prompt entfiebernd wirkt und äußerst geringe giftige Nebenwirkungen zeigt, dabei sich als ein gutes Antineuralgicum erweist, hat dem Phenacetin zu einer großen Verbreitung verholfen. Es ist vielleicht das unschädlichste aller Fiebermittel. Man war um so mehr bedacht, analog gebaute und daher analog wirkende Körper darzustellen, da der p-Aminophenolkern, welcher das eigentlich Wirksame darstellt, nach mehreren Richtungen hin zahlreiche Variationen zuließ. Die Variationen waren vorzüglich nach drei Seiten hin möglich. 1. Es konnte statt des Aminophenols, statt des Kernes, ein homologer Körper eingeführt werden; 2. konnte das saure Radikal in der Aminogruppe; 3. das Alkyl, welches den Hydroxylwasserstoff ersetzt, variiert werden. Für solche Verbindungen bestand nur nach einer Richtung hin ein Bedürfnis. Phenacetin ist nämlich im Wasser sehr schwer löslich und wird daher langsam resorbiert. Es konnte also nur ein solcher Körper dem Phenacetin gegenüber aufkommen, welcher in Wasser leichter löslich und rascher zur Resorption und Wirkung gelangt. Bei diesen Darstellungen muß man vor allem in Betracht ziehen, daß der saure Rest, welcher Aminowasserstoff ersetzt, keineswegs so labil beschaffen sein darf, daß er schon von der Salzsäure des Magensaftes abgespalten wird. In diesem Falle würde man nämlich salzsaures Phenetidin erhalten, welches wie alle Phenetidinsalze weit giftiger wirkt als das acetylierte Derivat. Die acylierten Phenetidine (diese Forderung muß man an alle eingeführten stellen), dürfen von 2proz. Salzsäure bei Körpertemperatur nicht zerlegt werden.

Von den Variationen des Acetylrestes sind noch einige erwähnenswert.

Wenn man p-Aminophenoläther mit ameisensaurem Natron und etwas freier Ameisensäure erhitzt, so erhält man die Formylverbindung dieses Äthers $HCO \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot OC_2H_5$ ²⁾, welche sich merkwürdigerweise wesentlich vom Phenacetin unterscheidet, dadurch, daß ihr antipyretische Eigenschaften so gut wie gar nicht zukommen; dagegen zeigt sie eine außerordentlich große Einwirkung auf das Rückenmark, hebt die Wirkung des Strychnins auf und ist somit ein vorzügliches Gegengift gegen dasselbe. Die ursprüngliche Vermutung, daß dieser Körper bei krampfhaften Zuständen von Wichtigkeit sein werde,

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 34, S. 1936. 1901.

²⁾ D.R.P. 49075.

hat sich anscheinend nicht bestätigt. Die depressive Wirkung auf das Rückenmark dürfte aber die Anwendung dieses Derivates für jeden anderen Zweck völlig ausschließen.

Ersetzt man den Acetylrest im Phenacetin durch den Propionylrest, so gelangt man zu einem Antipyreticum und Antineuralgicum, welches Mering Triphenin $C_2H_5O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_3$ genannt hat. Es zeigt eine geringe Löslichkeit und langsame Resorption¹⁾ und darum eine milde Wirkung. Durch Substitution eines Wasserstoffes im basischen Rest des Phenetidins durch Valeriansäure erhielt man Valerydin $C_6H_4(OC_2H_5)NH \cdot CO \cdot C_4H_9$. Wird statt der Propionsäure Milchsäure eingeführt, so wirkt das entstehende Lactophenin weniger energisch entfiebernd, wird statt der Oxypropionsäure Dioxypropionsäure (Glycerinsäure) eingeführt, so entsteht eine ganz unwirksame Substanz²⁾, so daß die Anreicherung des Fettsäureradikals an OH-Gruppen dieses unangreifbar macht und die Wirkung des p-Aminophenols nicht ausgelöst werden kann.

Ersetzt man den Acetylrest durch eine Lactylgruppe, so gelangt man zum Lactophenin³⁾ $C_2H_5O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot CH(OH) \cdot CH_3$.

Die Lactylderivate des p-Phenetidins⁴⁾, wie des p-Anisidins, des Methylanilins und Äthylanilins werden gewonnen durch Erhitzen der milchsäuren Salze dieser Basen auf 130—180° oder durch Erhitzen der Basen mit Milchsäureanhydrid oder Milchsäureestern auf die gleiche Temperatur. Ebenso kann man sie erhalten durch Erhitzen der Basen mit Lactamid⁵⁾. Eine einfache Modifikation scheint folgendes Verfahren zu bieten. Die Basen werden mit dem Chlorid oder Bromid einer α -Halogenpropionsäure behandelt und die gebildeten α -Halogenpropionylbasen in alkoholischer Lösung mit Natriumacetat gekocht, wobei unter Austritt von Halogen sich das Lactylderivat bildet, welches nach Abdestillieren des Alkohols mit Wasser gefällt wird⁶⁾.

Lactophenin ist leichter löslich als Phenacetin. Die Lactylgruppe bewirkt, daß es stärker beruhigend und nach einigen Beobachtern deutlich hypnotisch wirkt. Lactophenin hat eine, wenn auch nicht so große Verbreitung wie das Phenacetin, so doch eine sehr beträchtliche erlangt, wohl hauptsächlich infolge seiner vorzüglichen antineuralgischen Eigenschaften. Doch muß bemerkt werden, daß der Lactylrest in Lactophenin nicht so fest sitzt wie der Acetylrest im Phenacetin und durch Salzsäure leichter abgespalten werden kann. Lactophenin wurde besonders von Jaksch⁷⁾ bei Typhus empfohlen.

Dipropylacet-p-phenetidid⁸⁾ $C_3H_7 > CH \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot OC_2H_5$ erhält man durch Erhitzen von Dipropylessigsäure mit p-Phenetidin. Das Produkt soll bei akutem und chronischem Rheumatismus verwendet werden, da es hypnotische und schmerzlindernde Wirkung besitzt.

Durch Einwirkung von Dialkylmalonylchlorid auf Phenetidid erhält man dialkylierte Malonylphenetidine, welche auch eine schlafmachende Wirkung haben. Dargestellt wurden Diäthylmalonylphenetidid und Dipropylmalonyl-p-phenetidid⁹⁾.

Glykolyl-p-aminophenoläther erhält man durch Erhitzen der p-Aminophenoläther mit den Anhydriden der Glykolsäure (Glykolid oder Polyglykolid). Beschrieben sind Glykolyl-p-phenetidid und Glykolyl-p-anisidid¹⁰⁾.

Der Ersatz eines Aminowasserstoffes durch Methylglykolsäure $CH_3 \cdot O \cdot CH_2 \cdot COOH$ im Phenetidid bietet gar keine Vorteile. Der Körper (Kryofin) ist angeblich geruch- und geschmacklos. Die Lösungen schmecken bitter und beißen im Munde. Aber es ist durchaus nicht einzusehen, welcher theoretische Grund vorhanden sein könnte, statt der Acetylgruppe einen Methylglykolsäurerest einzuführen.

¹⁾ Gaude, G.: Diss. Halle. 1898. ²⁾ Deutsch, Diss. Halle. 1898.

³⁾ Schmiedeberg, O.: Therap. Monatsh. 1894, S. 422.

⁴⁾ D.R.P. 70250, 90595. ⁵⁾ D.R.P. 81539. ⁶⁾ D.R.P. 85212.

⁷⁾ Prager med. Wochenschr. 1894. ⁸⁾ Akt.-Ges. f. Anilinfabr., Berlin, D.R.P. 163034.

⁹⁾ D.R.P. 165311. ¹⁰⁾ Höchst, D.R.P. 306938.

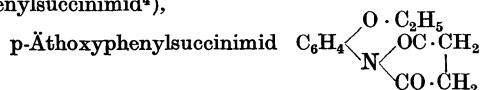
Eine Variation des Acetylrestes, welche sich aber in der Praxis nicht zu halten vermochte, stellt Amygdophenin $C_2H_5O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot CH(OH) \cdot C_6H_5$ dar.

Dieser Körper wird dargestellt durch Erhitzen von Mandelsäure mit p-Phenetidin auf 130—170° C.

Im Phenetidin wird ein Wasserstoff der Aminogruppe durch den Mandelsäurerest ersetzt. Die Mandelsäure soll im Amygdophenin wohl eine ähnliche Funktion ausüben wie etwa im Tussol (mandelsaures Antipyrin) (s. d.), zugleich aber entgiftend wirken. Es wirkt schwächer antipyretisch als Phenacetin, hat aber stärkere antiseptische Eigenschaften, auf die es wohl nicht ankommt¹⁾. Die Verbindung ist ein schwer lösliches, voluminöses Pulver. Es läßt sich experimentell nachweisen, daß die mangelhafte Wirkung dieses Phenetidinderivates mit aromatischem Säureradikal darauf zurückzuführen ist, daß es wegen seiner schweren Löslichkeit vom Magendarmkanal schlecht resorbiert wird und überdies noch wegen der schweren Abspaltbarkeit des entgiftenden Säureradikales nur wenig p-Aminophenol in physiologische Reaktion treten kann, ein Verhalten, dem wir bei allen Substitutionsprodukten des Phenetidins mit aromatischen Radikalen begegnen werden²⁾. Auch die Hydroxylgruppe im aromatischen Säurerest trägt zur Schwächung der Gesamtwirkung bei.

In dieselbe Gruppe gehört auch Pyrantin [Piutti³⁾]. Die einzige Begründung für die Darstellung dieses Körpers mag wohl die sein, daß hier beide Wasserstoffe der Aminogruppe im Phenetidin durch Säureradikale ersetzt sind.

Man läßt Bernsteinsäureanhydrid auf Phenetidin einwirken und gelangt so zum p-Äthoxyphenylsuccinimid⁴⁾,



Das Natronsalz ist wasserlöslich. Es ist ein Antipyreticum von nicht sicherer Wirkung. Dieser Körper hat gar keine schädlichen Nebenwirkungen auf den Blutfarbstoff⁵⁾. Aber schon Phenacetin zeichnet sich durch den Mangel dieser schädlichen Nebenwirkungen aus, obgleich ein ersetzbarer Wasserstoff in der Aminogruppe vorhanden ist, und aus dem früher Erwähnten wissen wir, daß auch das Ersetzen des zweiten Wasserstoffes in der Aminogruppe des Phenacetins durch eine Acetylgruppe dem so gebildeten Körper keine Vorzüge vor dem einfach acetylierten verleiht.

Übrigens ist Diacet-p-phenetidid $C_2H_5 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot N(CO \cdot CH_3)_2$, in welchem beide Wasserstoffatome durch Acetylradikale ersetzt sind, ein recht unbeständiger Körper. Eine Acetylgruppe wird schon durch Luftfeuchtigkeit allmählich abgespalten. A. Bistrzycki und F. Ulfers⁶⁾ behaupten, daß Diacet-p-phenetidid gegenüber dem Phenacetin eine wesentliche Steigerung der antipyretischen Wirkung aufweist; es genügen zur Hervorbringung der gleichen Wirkung um ein Viertel geringere Dosen als von Monoacet-p-phenetidid (Phenacetin). Dieses ist aus theoretischen Gründen, insbesondere wenn man die Resultate der Untersuchungen von Treupel und Hinsberg berücksichtigt, einfach unmöglich.

Diacet-p-phenetidid wird durch Erhitzen von Phenacetin mit 4 Mol. Essigsäureanhydrid durch 8—10 Stunden im geschlossenen Gefäß auf 200° erhalten⁷⁾.

Man hat auch versucht, Citronensäurederivate des Phenetidins als Ersatzmittel des Phenacetins darzustellen und auf den Markt zu bringen. M. v.

¹⁾ Zentralbl. f. inn. Med. 1895, Nr. 46.

²⁾ Treupel u. Hinsberg: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 216.

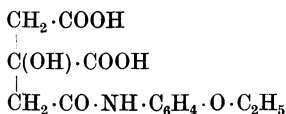
³⁾ Chem. Ztg. 1896, Nr. 54. ⁴⁾ D.R.P. 73804, s. a. D.R.P. 88919.

⁵⁾ Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 64, S. 559.

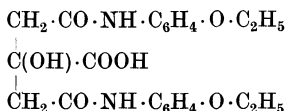
⁶⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 31, S. 2788. 1899.

⁷⁾ D.R.P. 75611.

Nencki hat gezeigt, daß die toxischen Eigenschaften einer aromatischen Verbindung durch Einführung einer Carboxylgruppe schwächer werden oder sogar gänzlich schwinden können; wenn man nun in der Citronensäure, welche ja dreibasisch ist, in einem Carboxyl ein Phenetidin substituiert, so erhält man eine Verbindung, welche noch zwei freie Carboxylgruppen enthält.



Sie wird dargestellt, ebenso wie die Diphenetidincitronensäure



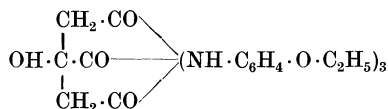
durch Erhitzen von Phenetidin mit Citronensäure bzw. Citronensäurechlorid oder -ester evtl. unter Zusatz wasserentziehender Mittel auf 100—200^o).

Nach dem gleichen Verfahren kann man auch vom p-Anisidin statt Phenetidin ausgehend zur p-Anisidincitronensäure gelangen.

Diese Monophenetidincitronensäure wurde Apolysin genannt. Anfangs von M. v. Nencki und Jaworski²⁾ als Phenacetinersatzmittel warm empfohlen, welches selbst in großen Dosen gegeben werden konnte, erwies es sich aber dem Phenacetin gegenüber als durchaus nicht überlegen. So zeigten die Untersuchungen von Jez³⁾, daß es durchaus unschädlich, da selbst 8 g täglich keine unangenehmen Nebenwirkungen machten. Es wirkt auf Fieber nur wenig und entbehrt völlig die schmerzstillenden Eigenschaften des Phenacetins. Man sieht durchaus klar, wie die Anwesenheit der beiden freien Carboxylgruppen im Citronensäurerest des Apolysins das Eintreten der eigentümlichen Phenetidinvirkung zu verhindern mögen.

Das primäre Citrat des p-Phenetidins und des p-Anisidins wird dargestellt durch einfaches Zusammenbringen von je 1 Mol. Citronensäure und p-Phenetidin in alkoholischer Lösung. Die Lösung wird der Krystallisation überlassen⁴⁾.

Gleichzeitig mit dem Apolysin kam ein anderes Citronensäurederivat des Phenetidins auf den Markt. Die Citronensäurederivate sollen nach der Anschauung der Darsteller nicht nur die Phenetidinvirkung, sondern auch die Citronensäurewirkung hervorbringen. Citronensäure hat eine „belebende und anregende“ Wirkung auf das Herz, und da nun Phenetidin in größeren Dosen herzwachende Wirkungen hat, so wirkt hier die Citronensäure angeblich antagonistisch. Benario, welcher dieses von J. Roos dargestellte Derivat einführen wollte, behauptete, daß es das Triphenetidid der Citronensäure sei, d. h., daß in der Citronensäure jede Carboxylgruppe mit einem Phenetidin reagiert habe. Als Formel wurde angegeben:



Die Untersuchungen von H. Hildebrandt⁵⁾ zeigten aber, daß dieses angebliche Citronensäurephenetidid nichts anderes sei als das citronensaure Salz des Phenetidins.

¹⁾ D.R.P. 87428, 88548.

²⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1895, S. 523. — Allg. med. Zentralztg. 1895, Nr. 60 u. 62. — Zentralbl. f. klin. Med. 1895, Nr. 45.

³⁾ Wien. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 2.

⁴⁾ D.R.P. 101951.

⁵⁾ Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 16, S. 1089.

Citrophen gibt nämlich mit Eisenchlorid direkt Rotfärbung, d. h. die Phenetididreaktion, Apolysin, welches unter Wasseraustritt gebildet wurde, gibt diese Eisenreaktion direkt nicht, sondern erst nach Kochen mit Säure. Die physiologische Wirkung des Citrophen kann sich daher von der eines anderen Phenetidsalzes nicht unterscheiden. In der Praxis hat sich weder Apolysin noch Citrophen bewährt. Apolysin zeigte vorerst die Eigentümlichkeit, daß es sich durch Säure im Magen leicht in Citronensäure und Phenetidid zerlegt, eine unangenehme Nebenwirkung, wie sie auch manchmal schon bei Lactophenin bemerkbar wird. Aber innerhalb des Kreislaufes ist Apolysin nur äußerst schwer spaltbar und daher die negativen Resultate von Jez. Wenn man einem Tiere subcutan Apolysin injiziert, so kann man im Harn weder Phenetidid, noch Aminophenol nachweisen.

Äthylsulfon-p-phenetidid, dargestellt durch Einwirkung von Äthylsulfonchlorid auf p-Phenetidin, wirkt schwach antipyretisch und schwächer anästhesierend als Phenacetin. Es wirkt nach E. Roos hypnotisch¹⁾.

Das Salicylderivat des Phenetidins, welches sowohl schwer resorbierbar als auch im Organismus schwer spaltbar ist, verhält sich nach dieser Richtung hin ähnlich, wie wir es bei den Salicylderivaten der anderen antipyretisch wirkenden Basen zu bemerken Gelegenheit hatten. Salicylphenetidid $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ wirkt nicht oder nur sehr wenig.

Schubenko²⁾, der diesen Körper zuerst untersuchte, glaubte erwarten zu können, daß infolge Verkettung des Phenetidins und der Salicylsäure eine weit größere antifebrile und antirheumatische Wirkung entfaltet werden würde, als wie sie die Salicylsäure allein auszuüben vermag. Die weiteren Untersuchungen zeigten aber, daß der Körper gar nicht im Organismus zerlegt wird. Man kann im Menschenharn die Substanz als solche unzerlegt nachweisen. Salicylphenetidid ist also ein indifferentes, weil im Organismus nicht angreifbarer Körper. Dasselbe kann man auch bei Verwendung des Benzoylphenetidids und Anisylphenetidids beobachten, die aus gleichem Grunde wenig oder gar nicht wirksam sind. Insbesondere die Hydroxylgruppen im Säurerest schwächen augenscheinlich die Wirkungen der Gesamtsubstanz. So liefert die hydroxylreiche Chinasäure ein ganz unwirksames Phenetidinderivat³⁾. Auch Amygdophenin ist wenig wirksam (s. d.).

Zu den Kombinationen von zwei wirksamen Körpern, bei welchen auch die entgiftende Säuregruppe nach der Abspaltung im Organismus für sich therapeutische Wirkungen ausübt, gehören die Phenoacet-p-aminophenolderivate.

Phenoacetsäure wird durch Einwirken von Chloressigsäure auf Phenol erhalten⁴⁾, diese Säure wird in molekularen Mengen mit p-Phenetidin resp. anderen Basen auf 120 bis 140° erhitzt, bis keine Wasserabspaltung mehr stattfindet.

Nach diesem Verfahren lassen sich darstellen: Phenoacet-p-aminophenol, Phenoacet-p-anisidid, Phenoacet-p-phenetidid, o-Kresoxacet-p-phenetidid sowie die entsprechende m- und p-Verbindung und Guajacoxacet-p-phenetidid⁵⁾.

Phenoxyessigsäure konnte für sich trotz ihrer antiseptischen Eigenschaften keine Verwendung finden, da sie bitter und zugleich sauer schmeckt und einen eigentümlichen Geruch besitzt. Hingegen ist Phenoxyessigsäureanhydrid $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ ungiftig, geschmack- und geruchlos.

Das Anhydrid entsteht bei Behandlung der phenoxyessigsäuren Salze mit Phosphoroxchlorid in Toluol⁶⁾.

¹⁾ Authenrieth, W. u. R. Bernheim: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsch. pharmaz. Ges. Bd. 242, S. 579. 1904. — Jodlbauer, A.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 23, S. 3. 1913.

²⁾ Diss. St. Petersburg. 1892.

³⁾ Therap. Monatsh. 1893, S. 582.

⁴⁾ D.R.P. 108241.

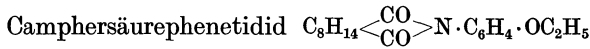
⁵⁾ D.R.P. 82105, 83538.

⁶⁾ D.R.P. 120722.

Wenn man Salicylessigsäure mit Phenetidin auf 120° erhitzt, so entsteht Salicylessigsäurephenetidid $\text{COOH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, so daß nur die Essigsäuregruppe reagiert, bei stärkerem Erhitzen reagieren beide Carboxylgruppen und man erhält Salicylessigsäurediphenetidid¹⁾.

Salicylessigsäurephenetidid (Phenosal) soll bei Ischias gute Wirkungen haben. Es hat sich als sehr wenig wirksam gezeigt, was aus den angeführten theoretischen Gründen ja leicht erklärlich ist.

Um die schweißtreibende Wirkung den Phenetidinderivaten zu verleihen, wurde Phenetidin mit Camphersäure kombiniert, indem Camphersäure mit Phenetidin bei 230° erhitzt wurde.



soll zugleich antipyretisch und antihydrotisch wirken²⁾.

Agaricinsäure-di-p-phenetidid soll die schweißtreibende Wirkung der Agaricinsäure mit der antipyretischen des Phenetidins verbinden.

Es entsteht beim Erhitzen von 2—2½ Mol.-Gew.-Teilen p-Phenetidin mit 1 Mol. Agaricinsäure offen oder unter Druck bei 140—160°³⁾. Agaricinsäure-mono-p-phenetidid entsteht bei der Reaktion zwischen je 1 Mol. der beiden Komponenten oder als Nebenprodukt bei dem Verfahren nach D.R.P. 130073⁴⁾.

Koehler⁵⁾ hat auf Veranlassung von Mering Phosphorsäuretriphenetidid, Acetylaminophenolbenzyläther und p-Toluolsulfonsäure-p-phenetidid auf ihre antithermische und antalgische Wirkung mit negativem Erfolg untersucht. Sie sind alle unschädlich und wirkungslos, weil der Organismus aus ihnen kein p-Aminophenol abspalten kann. Es verhalten sich also anorganische Säureradikale und Sulfosäuren wie aromatische Acyle, also gegenüber der Abspaltung im Organismus resistent, ebenso Aryle bei der Einführung in das Phenolhydroxyl.

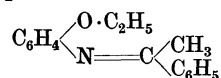
Es wurden auch Versuche gemacht, die Aminogruppe des Phenetidins mit aromatischen Aldehyden oder Ketonen reagieren zu lassen. Von diesen Versuchen sind, da sie ja nach demselben Schema gehen, nur wenige erwähnenswert.

Wenn man Salicylaldehyd auf Phenetidin einwirken läßt, so gelangt man ohne äußere Wärmezufuhr direkt oder in alkoholischer Lösung unter stärkerer Wärmeentwicklung und Abspaltung von 1 Mol. Wasser zum Malakin⁶⁾ $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N} = \text{CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH}$.

Malakin ist unlöslich in Wasser, und man konnte schon voraussetzen, daß es, wie die übrigen Salicylderivate, sich den spaltenden Eingriffen des Organismus gegenüber äußerst resistent verhalten werde.

Im Magen wird wohl durch die Salzsäure etwas Phenetidin abgespalten. Der Organismus selbst spaltet nur schwierig aus dieser Verbindung p-Aminophenol ab, daher sind sehr große Dosen notwendig. Man erzielt eine sehr langsame Wirkung und nur ein allmähliches Absinken der Temperatur. Da dieses Präparat teuer, die Dosen 8mal so hoch genommen werden müssen, da nur ein Teil der Substanz überhaupt zur Wirkung gelangt, so konnte es sich in der Praxis nicht halten.

Wenn man Phenetidin mit Acetophenon allein oder mit wasserentziehenden Mitteln erhitzt⁷⁾, so erhält man den Körper



Die Darstellung des Acetophenonphenetidids⁸⁾ geschieht am besten durch Zusammenbringen von Acetophenon und Phenetidin in einem evakuierten Kolben und Erhitzen bis zu starker Wasserausscheidung; hierauf wird der ganze Kolbeninhalt fraktioniert

1) D.R.P. 98707.

2) Goldschmidt, C.: Chem.-Zeitg. 1901, S. 445.

3) D.R.P. 130073.

4) D.R.P. 134981.

5) Diss. Halle. 1899.

6) D.R.P. 79814, 79857.

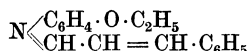
7) D.R.P. 98840.

8) D.R.P. 87897.

destilliert. Das citronensaure Salz des Acetophenonphenetidids kommt als Malarin in den Handel.

Malarin ist ein sehr starkes Antipyreticum und Antineuralgicum. Hingegen ist die hypnotische und sedative Wirkung dieses Mittels wenig ausgeprägt¹⁾. Vor der Anwendung wird wegen seiner schroffen Wirkung und giftigen Nebenwirkungen gewarnt²⁾.

Wenn man Zimtaldehyd auf Phenetidin einwirken läßt, so gelangt man zum Cinnamylphenetidid



Dieses ist nicht indifferent, sondern es spaltet sich im Organismus in Zimtaldehyd bzw. Zimtsäure und p-Aminophenol. Über den therapeutischen Wert dieser von Schubenko dargestellten Substanz gilt das über die Aldehyd-derivate des Phenetidins Gesagte.

Es wurden nach dem analogen pharmakologischen und chemischen Prinzip eine Reihe von Substanzen dargestellt, aber praktisch nie verwendet, da diese Verbindungen keine neuen Eigenschaften bieten konnten:

Von Karl Goldschmidt eine Base aus p-Phenetidin und Formaldehyd, indem in stark saurer Lösung Phenetidin mit überschüssigem Formaldehyd bei Zimmertemperatur reagierte. Aus dem Reaktionsprodukt wurde die neue Base mit Natronlauge ausgefällt.

Von der Chininfabrik Zimmer & Co. in Frankfurt³⁾ Vanillin-p-phenetidid durch Erhitzen von Vanillin mit Phenetidin.

Dieser Körper soll außer seiner antipyretischen auch desinfizierende und styptische Wirkung haben. Schon wegen des teuren Ausgangsmateriales (Vanillin) ist die neue Verbindung als Phenacetinersatzmittel durchaus ungeeignet.

Vanillin-p-aminophenolderivate kann man ferner erhalten⁴⁾, wenn man statt des Vanillins Vanillinäthylcarbonat verwendet. Letzteres stellt man dar durch Einwirkung von Chlorameisensäureäther auf eine alkoholische Vanillinlösung bei Gegenwart von Ätzkali.

Ferner kann man Vanillin durch Phenacylvanillin und Phenetidin durch Acetophenon-p-aminophenoläther ersetzen.

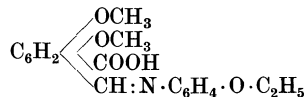
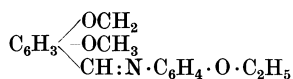
Auf diese Weise werden dargestellt: Vanillinäthylcarbonat-p-phenetidid, Phenacylvanillin-p-phenetidid, Vanillin-phenacyl-p-aminophenol, Vanillinäthylcarbonat-phenacyl-p-aminophenol, Phenacylvanillin-phenacyl-p-aminophenol.

Vanillinäthylcarbonat-p-phenetidid, Eupyrin genannt, ist in Dosen von 15 g bei Hunden noch nicht toxisch⁵⁾. Es wirkt sehr sanft, wie nach dem Vorhergesagten zu erwarten war.

Anscheinend einen von dem Zimmerschen Vanillin-p-phenetidid differenten Körper erhielt Karl Goldschmidt⁶⁾ durch Erhitzen von Vanillin und Phenetidin auf 140° und Eingießen des Reaktionsproduktes in verdünnte Salzsäure.

Dieser Körper ist, im Gegensatz zum Zimmerschen, in Wasser leicht löslich und in Äther unlöslich. Er soll wenig giftig, stark antineuralgisch sowie schlafmachend wirken. Ähnlich läßt sich Protocatechualdehyd mit Phenetidin kondensieren und liefert ein therapeutisch gleichwertiges Produkt⁷⁾. Noch intensivere hypnotische Eigenschaften zeigen angeblich die folgenden Kondensationsprodukte:

Protocatechualdehyddimethyläther-p-phenetidid und Opiansäurephenetidid⁸⁾



¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1898, S. 1174.

²⁾ Pharmazeut. Zeitg. 1898, S. 115, 228.

³⁾ D.R.P. 96342.

⁴⁾ D.R.P. 101684.

⁵⁾ Overlach: Zentralbl. f. inn. Med. 1900, Nr. 45.

⁶⁾ D.R.P. 91171.

⁷⁾ D.R.P. 92756.

⁸⁾ D.R.P. 92757.

Dieselbe Reaktion einer Aldehydgruppe mit der p-Phenetidinbase liegt der Darstellung eines Kondensationsproduktes von p-Phenetidin mit Furfurol zugrunde¹⁾. Beim Erhitzen molekularer Mengen der beiden Substanzen bis 110° entsteht diese Verbindung.

Nach Angabe der Erfinder wird durch die Säurewirkung im Magen langsam p-Furfurolphenetidid in das Chlorhydrat des p-Phenetidins und Furfurol gespalten. Dieses muß aber als nach zwei Richtungen hin schädlich erscheinen, weil innerhalb des Organismus eben nicht entgiftetes Phenetidinsalz zur Wirkung gelangt, andererseits die Abspaltung von Furfurol auf einer Schleimhaut zu heftigen Entzündungen der letzteren führen kann. (Siehe Allgemeiner Teil.)

Analog ist auch der Gedanke, Glucose und Galaktose mit p-Phenetidin zu kondensieren, was leicht gelingt, wenn man beide Teile in alkoholischer Lösung aufeinander wirken läßt²⁾.

Glucosephenetidid ist vollkommen ungiftig, wird unverändert im Harn ausgeschieden und kaum gespalten. Tetraacetylglucosephenetidid wird zu $\frac{2}{5}$ nicht resorbiert, der Rest wird aber im Darm gespalten.

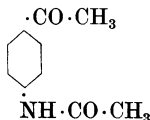
Städel erhielt aus Bromacetophenon und Phenetidin Phenacylidin $C_2H_5 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot C_6H_5$. Dieses erzeugt fast gar keine Temperaturabnahme, dagegen starke Diarrhöen und Blasenkatarrh.

Schmidt³⁾ versuchte durch Einschleiben einer Säuregruppe in den Acetylrest die Löslichkeit zu bewirken. Er machte Äthoxysuccinanilsäure $C_2H_5 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ und Äthoxytartranilsäure $C_2H_5 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot CH(OH) \cdot CH(OH) \cdot COOH$. Diesen Substanzen kommen aber infolge Einführung der Säuregruppen antifebrile Eigenschaften nicht zu.

Das Natriumsalz der p-Äthoxytartranilsäure, welche durch Einwirkung von Weinsäure auf p-Phenetidin entsteht, zeigte sich bei den Versuchen von Hans Aronsohn bei Mäusen weniger giftig als Phenacetin. Phthisiker zeigten keine Temperaturherabsetzung. Dieselben negativen Resultate zeigte die Succinanilsäure $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot C_2H_4 \cdot COOH$. Daraus geht hervor, daß, wo und auf welche Weise man auch immer die saure Gruppe in das Molekül des Antifebrins und Phenacetins einführen mag, die Wirkung des Fiebermittels aufhört.

Auch die Verbindung $C_2H_5 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$ Äthoxyphenylglycin, aus p-Phenetidin und Chloressigsäure dargestellt, erwies sich aus gleichen Ursachen als unwirksam.

Der Eintritt anderer sauerstoffhaltiger Gruppen, wenn sie auch keine sauren Eigenschaften haben, kann die antithermische Aktivität aufheben, z. B. wirkt Acetyl-p-aminoacetophenon



d. h. Antifebrin, in welches in p-Stellung die Gruppe $CO \cdot CH_3$ eingetreten, nicht mehr fieberwidrig, obwohl seine tödliche Dosis derjenigen des Phenacetins gleichkommt, denn es kann sich aus dem Acetyl-p-aminoacetophenon kein p-Aminophenol im Organismus bilden.

Ähnlich in bezug auf Antipyrese wirkungslose Verbindungen wurde dargestellt durch Einwirkung von Chloressigsäure auf Brenzcatechin oder Pyrogallol bei Gegenwart von Phosphoroxchlorid. Die gebildeten Chloracetophenone läßt man mit den entsprechenden Basen reagieren [Nencki⁴⁾].

Nach diesen Mißerfolgen versuchte W. Majert⁵⁾ die Löslichkeit des Phenacetins durch Einführung einer salzbildenden Aminogruppe in den Acetylrest

¹⁾ D.R.P. 96658.

²⁾ D.R.P. 97736.

³⁾ Siehe auch Bunzel: Fiebermittel. Stuttgart 1898.

⁴⁾ Journ. f. prakt. Chem. Bd. 23, S. 147, 538. — D.R.P. 71312.

⁵⁾ D.R.P. 59121, 59874.

zu bewirken und erhielt Phenokoll (Aminophenacetin), d. i. Glykokoll-p-phenetidid $C_2H_5 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot NH_2$.

Dieses erhält man, wie alle Glykokollderivate der acetylierten, antipyretisch wirkenden Basen, wenn man auf die Monobromderivate (in diesem Falle auf Bromacet-p-phenetidid) alkoholisches Ammoniak 12—24 Stunden bei 50—60° einwirken läßt, oder man läßt salzsauren Glykokollmethyl- oder -äthylester oder Glykokollamid auf p-Phenetidin 5—6 Stunden lang bei 130—150° einwirken.

Phenokoll besitzt noch antipyretische und antineuralgische Eigenschaften. Die Wirksamkeit des Phenacetins geht somit durch Einführung basischer Gruppen nicht verloren. Phenokoll ist nur bei solchen Fiebern antipyretisch wirksam, welche durch septische Infektionen bedingt sind. Es setzt die Temperatur nur vorübergehend herunter, da es sehr schnell durch die Nieren ausgeschieden wird, und hat eine antiseptische und antifermentative Wirkung, wenn auch keine so bedeutende wie Chinin. Auf niedrigere Organismen, insbesondere auf Plasmodien, wirkt es nicht wie Chinin¹⁾.

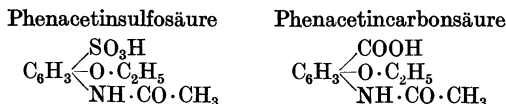
Salicylsaures Phenokoll (Salokoll genannt) ist in Wasser schwer löslich, während die anderen Phenokollsalze leicht löslich sind. Es wirkt wie Phenokoll.

Aspirophen ist acetylsalicylsaures Aminophenacetin (Phenokoll). Citrokoll ist neutrales citronensaures Aminophenacetin.

Heinrich Byk²⁾ erzeugt Bromfettsäureverbindungen des Aminoacet-p-phenetidids, welche sedative und hypnotische Eigenschaften haben, durch Acylierung mit Bromfettsäuren, z. B. α -Bromisovalerylaminoacet-p-phenetidid $(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CHBr \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot OC_2H_5$.

Die Möglichkeit, zu leicht löslichen Derivaten des Phenacetins zu gelangen, indem man die zweite Aminogruppe in den Kern einführt, muß von vornherein von der Hand gewiesen werden, da durch den Eintritt einer zweiten Aminogruppe die Giftigkeit erheblich gesteigert wird.

Da das Acetylderivat des Phenetidins (Phenacetin), der Hauptrepräsentant dieser Gruppe, nur den einen Übelstand aufweist, daß es schwer löslich ist, hat man sich immer bemüht, durch Einführung von Gruppen diesen Körper in einen leicht löslichen zu verwandeln. Die gewöhnlichste Methode, solche leicht löslichen Derivate darzustellen, ist, wie wir im vorhergehenden schon ausgeführt, die, daß man sie in Sulfosäuren oder durch Einführung von Carboxylgruppen in Säuren verwandelt. Aber die Einführung dieser sauren Gruppen hebt die Wirkung des Grundkörpers ganz oder größtenteils auf. Die Antipyretica verdanken ja zum großen Teil ihre fieberherabsetzende Wirkung einer Beeinflussung der nervösen Zentren, und Paul Ehrlich hat in schöner Weise gezeigt, wie die Verwandtschaft gewisser Stoffe zum Zentralnervensystem verschwindet, sobald die Verbindung in eine Sulfosäure übergeht. Daher sind die von der Schering'schen Fabrik eingeführten Präparate: Phenacetinsulfosäure und Phenacetincarbonsäure, welche beide leicht löslich sind, unwirksam.



Trotz aller Erfahrungen und Erwägungen über die Umwandlung von wirksamen Körpern in Substanzen mit Säurecharakter wurde Phesin, ein Sulfo-derivat des Phenacetins empfohlen. Nach den vorliegenden Angaben ist Phesin kein Blutgift³⁾ (auch Phenacetin ist ja keines). Die toxische Natur ist durch die Sulfurierung sehr geschwächt⁴⁾. Da aus dem Phesin im Organismus sich kein

¹⁾ Mosso, Ugolino: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 32, S. 402.

²⁾ D.R.P. 228835.

³⁾ Vamossy, Z. u. B. Fenyvessy: Therap. Monatsh. 1897, S. 428.

⁴⁾ Ebenda.

p-Aminophenol zu bilden vermag, muß auch nach der Regel von Treupel und Hinsberg diese Substanz als unwirksam angesehen werden.

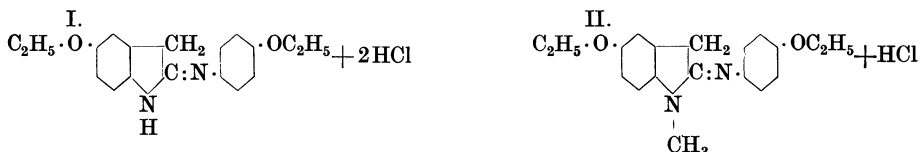
Die praktisch wertlosen Methoden der Sulfurierung des Phenacetins, welche ja analog sind denen des Acetanilids, sind oben schon angeführt. Man kann analog vorgehen, indem man Phenetidin mit konzentrierter Schwefelsäure behandelt und dann die gebildete Sulfosäure acetyliert¹⁾, oder, wie Georg Cohn vorgeschlagen, indem man Phenacetin mit der dreifachen Menge konzentrierter Schwefelsäure so lange auf dem Wasserbade erhitzt, bis sich eine Probe im Wasser klar löst. Die Sulfosäure wird dann auf dem üblichen Wege isoliert²⁾.

β -Acetylaminosalicylsäure $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_3 (\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3) \cdot \text{COOH}$ hat eine kaum merkliche Einwirkung auf die Temperaturerniedrigung.

Neuraltein ist p-äthoxyphenylaminomethansulfosaures Natrium, es steigert beim Menschen den Blutdruck und wirkt als Antipyreticum³⁾.

p-Äthoxyphenylaminomethylschwefligsaure Salze erhält man, wenn man p-Phenetidin, Formaldehyd und Alkali- oder Ammoniumbisulfite unter Verwendung von möglichst wenig Wasser in Gegenwart von Alkohol erhitzt. Diese Substanzen sind wenig giftig und therapeutisch wirksam⁴⁾.

Die von Lepetit⁵⁾ aus Neuraltein gewonnene Verbindung, das Chlorhydrat der Base $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$ und dasjenige ihres Methylderivats, denen wahrscheinlich die Formeln I und II zuzuschreiben sind:



teilen die örtlichen und Allgemeinwirkungen der gebräuchlichen Lokalanästhetica, sind auch bei subcutaner Anwendung sehr wenig giftig und haben wenig Reizwirkung, sie sind sterilisierbar⁶⁾.

Man erhält antipyretisch und narkotisch wirkende Verbindungen, wenn man auf p-Alkyloxyaminobenzol Acetyldehyd oder dessen höhere Homologen und Alkali- oder Ammoniumbisulfite in konzentrierter wässriger Lösung, bei oder ohne Gegenwart von Alkohol einwirken läßt. Diese Verbindungen sind p-alkyloxyphenylaminoalkylschwefligsaure Salze, z. B. p-äthoxyphenylaminomethylschwefligsaures Natrium⁷⁾.

Methylsulfite aliphatisch-aromatischer Amine erhält man durch Behandlung sekundärer aliphatisch-aromatischer Amine mit Formaldehydbisulfiten. Dargestellt wurden die Natriumsalze der Methylphenetidin- und Äthylphenetidin-N-methylschwefligsaure, sowie der 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon-4-äthylaminomethylschwefligsaure. Diese Verbindungen wirken antipyretisch⁸⁾.

p-Acetaminophenoxylessigsäureester soll stark antipyretische Eigenschaften haben, aber in der Medizin nicht anwendbar sein, weil die gewöhnlichen Gaben Übelkeit und Erbrechen bewirken. Daher führte G. Fuchs den Ester in p-Acetaminophenoxyacetamid $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$, über, welches prompt antipyretisch wirken soll.

Zur Darstellung des Amids geht man von p-Nitrophenoxylessigsäure aus, verestert und reduziert dann den Ester, acetyliert das entstandene Aminoprodukt und führt durch konzentriertes Ammoniak den Ester in das Amid über⁹⁾.

Einfacher ist es, Acet-p-aminophenol mit Monochloracetamid $\text{ClCH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ bei Gegenwart der berechneten Menge alkoholischen Kalis bei Siedehitze reagieren zu lassen, um zu diesem Körper zu gelangen¹⁰⁾. Das identische Lactylderivat erhält man, wenn man vom Lactyl-p-aminophenol ausgeht¹¹⁾.

1) D.R.P. 98839.

2) Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 309, S. 233.

3) Astolfoni, Joseph: Wien. klin. Wochenschr. Bd. 22, S. 118.

4) Roberto Lepetit, D.R.P. 209695.

5) Atti d. reale accad. dei Lincei, rendiconti, 1. u. 2. Sem. [5] Bd. 26, I, S. 172. 1917.

6) Valenti, Adriano: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 26, S. 3. 1918.

7) Höchst, D.R.P. 255305.

8) Höchst, E.P. 164002/21.

9) D.R.P. 96492.

10) D.R.P. 102315. — Münch. med. Wochenschr. 1898, S. 1173.

11) D.R.P. 102892.

Ebenfalls ein Derivat, bei welchem ein Alkylrest in die basische Gruppe eingeführt wurde, ist Benzylphenetidid $C_2H_5 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$. Es soll ungiftig, antipyretisch usf. wirken.

Dieses entsteht durch Einwirkung von Benzylchlorid auf p-Phenetidin¹⁾.

Durch Reduktion von p-Nitrothiophenolmethyläther erhält man p-Aminothiophenolmethyläther und aus diesem durch Acetylierung Acet-p-aminothiophenolmethyläther, welcher eine ähnliche Wirkung haben soll wie Phenacetin, bei gleicher Ungiftigkeit²⁾.

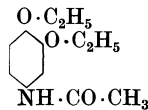
Im Gegensatz zu den physiologisch meistens unwirksamen Sulfoverbindungen behalten die ω -Sulfosäuren des p-Aminosalols und ihre Derivate die dem Gesamtmolekül zukommenden pharmakologischen Eigenschaften³⁾.

Durch Einführung von einer oder mehreren Oxygruppen in das O-Alkylradikal der p-Acylaminophenole der Formel: $\text{Acyl} \begin{array}{c} \text{>} \\ \text{R} \end{array} N \cdot C_6H_4 \cdot OR_1$ ($R = H, \text{ Alkyl, Acyl, Aryl}$ und Aralkyl ; $R_1 = \text{Oxalkyl}$) entstehen Körper mit vollständig anderer Wirkung. Die antipyretische Wirkung tritt gegenüber der analgetischen zurück. Sie werden gewonnen durch Verätherung der p-Acylaminophenole mit mehrwertigen Alkoholen oder deren Anhydriden oder durch Umsetzung der p-Acylaminophenole mit den entsprechenden halogensubstituierten Alkoholen, wie Glykolchlorhydrin, Monochlorhydrin usf. oder durch Acylierung von den entsprechenden Oxyderivaten der O-alkylierten p-Aminophenole in der Aminogruppe. Dargestellt wurden: Acetyl-p-aminophenolglycerinäther, Acetyl-p-aminophenolglykoläther, 2.4-Dinitrophenyl-p-aminophenolglykoläther⁴⁾.

Abelin, Buergi und Perelstein in Bern stellen schwefelhaltige Derivate des p-Aminophenylesters der Salicylsäure her, indem sie Salicylsäure-p-aminophenylester mit Salzen der ω -Methylsulfosäure zur Umsetzung bringen⁵⁾.

Auf den p-Aminophenylester der Salicylsäure läßt man die Alkali- oder Ammoniumsalze der ω -Methyl- bzw. der Äthyl- oder Propylsulfosäure bei Gegenwart von Methyl- oder Äthylalkohol, gegebenenfalls unter Zusatz eines Kondensationsmittels wie Natriumacetat, einwirken. Beschrieben sind das Natriumsalz der ω -Methylsulfosäure des Salicylsäure-p-aminophenylesters, der ω -Äthylsulfosäure und der ω -Propylsulfosäure⁶⁾.

Brenzcatechindiäthyläther wird nitriert, reduziert und das entstandene Monaminoderivat acetyliert. Man erhält nun Acetylaminodiäthylbrenzcatechin, wobei die beiden Äthoxygruppen in der o-Stellung zueinander stehen⁷⁾.



Therapeutische oder physiologische Versuche mit dieser Substanz liegen nicht vor.

Versuche, andere Aminoderivate als die der p-Stellung in die Therapie einzuführen, scheitern an der höheren Giftigkeit des o- und m-Aminophenols gegenüber dem p-Aminophenol, während die antipyretische Wirkung nicht erhöht ist.

Ganz verunglückt erscheinen aber die Versuche durch Einführung eines zweiten basischen Restes, einen dem Phenacetin überlegenen Körper aufzubauen, sind aber von hohem theoretischen Interesse, da ein zweiter basischer Angriffspunkt für den Benzolring dadurch gegeben ist, und tatsächlich zeichnet sich der Körper durch stärkere antipyretische Eigenschaften vor dem Phenacetin aus, welche aber in der Praxis gar nicht erwünscht erscheinen, dabei nimmt die Giftigkeit des Körpers entschieden gegenüber dem Phenacetin zu.

Zur Darstellung des Diacetylderivates des o-p-Diaminophenetols wird α -Dinitrophenetol reduziert und hierauf nach den üblichen Methoden acetyliert⁸⁾.

Bayer, Leverkusen, geben an, daß solche Diaminophenole und deren Derivate, deren Aminogruppen durch ungleiche Acylreste besetzt sind, fieberwidrige Eigenschaften besitzen,

1) D.R.P. 81743.

2) D.R.P. 239310.

3) Abelin, J. u. M. Perelstein: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 411, S. 216. 1916.

4) Bayer, D.R.P. 280255.

5) D.R.P. 268174.

6) D.R.P. 273221, Zusatz zu D.R.P. 268174.

7) D.R.P. ang. 13209.

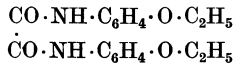
8) D.R.P. 77272.

während die Cyanose, die bei der Darreichung von Monoaminophenolderivaten, z. B. von Phenacetin, als eine sehr unangenehme Nebenwirkung auftritt, hier nicht zu beobachten ist. Man stellt sie dar, indem man in am Stickstoff monoacylierte Diaminophenole oder deren Derivate, in die zweite Aminogruppe einen vom ersten verschiedenen Acylrest einführt.

Beschrieben sind 3-Acetylamino-4-carboxyäthylaminophenol, 4-Acetylamino-3-carboxyäthylaminophenol, 3-Acetylamino-4-lactylaminophenol, 3-Carboxyäthylamino-4-lactylaminophenol, 3-Acetylamino-4-carboxyäthylaminophenol¹⁾.

Eine weitere Variation war, daß man p-Aminophenol in der Aminogruppe monalkylierte und hierauf in beiden Seitenketten acetylierte. Diese Körper sollen hervorragend antalgisch und namentlich narkotisch wirken und darin dem Phenacetin überlegen sein, wurden aber in die Praxis nicht eingeführt. Sie unterscheiden sich von den oben besprochenen Methyl- oder Äthylphenacetin dadurch, daß die Hydroxylgruppe, statt durch einen alkoholischen, durch einen sauren Rest gedeckt ist.

Erwähnen wollen wir noch das Derivat, welches man bei der Kondensation der Oxalsäure mit Phenetidin enthält, das Di-p-phenetidylloxamid²⁾

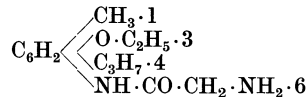


Thymacetin $\text{C}_6\text{H}_2 \cdot \text{CH}_3$ (1) $\cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ (3) $\cdot \text{C}_3\text{H}_7$ (4) $\cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ (6) erwies sich als ein gutes Antineuralgicum³⁾; es geriet wohl infolge seines wegen der teuren Ausgangssubstanz hohen Preises bald in Vergessenheit.

Man kann Thymacetin darstellen aus den Salzen des p-Mononitrothymols mit Hilfe der Halogenverbindungen des Äthyls oder mit äthylschwefelsaurem Kalk oder durch Nitrieren des Thymäthyläthers. Hierauf wird die Nitroverbindung reduziert und acetyliert⁴⁾.

Zu diesem Körper wurde von anderer Seite noch das entsprechende Glykolliderivat dargestellt, um zu leicht löslichen Derivaten dieser Substanz zu gelangen.

Man verfährt wie bei der Darstellung des Thymacetins, aber statt zu acetylieren, behandelt man die Aminobase mit Chloracetylchlorid und führt die Aminogruppe für das Halogen ein und erhält Äthoxyaminoacetylthymidin resp. dessen leicht lösliche Salze⁵⁾



4-Acetylamino-cumaranon erhält man durch Behandlung von 1-Oxy-4-acetylamino-2-acetylbenzol in essigsaurer Lösung mit Permanganat. Es ist geschmacklos, wirkt entfiebertend und bei Gelenkrheumatismus⁶⁾.

Die Variationen des Acetyl-p-aminophenols, bei welchen das Hydroxyl durch verschiedene Alkylgruppen ersetzt ist, sind eigentlich an Zahl bescheiden. Wir erwähnten Methacetin (Acetylamino-phenolmethyläther), Phenacetin, die Äthoxyverbindung.

Bei Einwirkung von Glycerin- α -monochlorhydrin auf Acetyl-p-aminophenol in alkoholischem Kali bei 110° erhält man den Glycerinäther, welcher wohl nur Nachteile, aber keine Vorteile vor dem Phenacetin haben kann.

Man gewinnt Äther des p-Oxyphenylcarbamids, indem man den Harnstoff des p-Aminophenol nach dem üblichen Verfahren in die Oxyalkyläther überführt. Beschrieben ist die Darstellung von Oxäthyl-p-oxyphenylcarbamid aus p-Oxyphenylcarbamid-äthylenchlorhydrin und Natriummethylat bei 100° sowie von Dioxypropyl-p-oxyphenylcarbamid aus p-Oxyphenylcarbamid, Glycerin- α -monochlorhydrin und Natriummethylat bei 100—110°⁷⁾.

Weder Formyl- noch Acetyl-, Isovaleryl-, p-Aminodibenzoyl- und Acetylsalicyloxylderivate des o-o-Dioxäthyl-dimethylphenetidins und das Oxäthyl-dimethylphenacetin kommen dem Phenacetin an entfiebertender Wirkung gleich.

1) D.R.P. 286460.

2) D.R.P. 79099.

3) Therap. Monatsh. 1892, S. 138.

4) D.R.P. 67568.

5) D.R.P. 71159.

6) B. Dirks, Halle a. S., D.R.P. 394850.

7) Riedl, Berlin, D.R.P. 339101, Zusatz zu D.R.P. 335877.

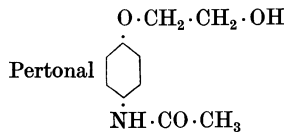
Das Acetylderivat wirkt unverhältnismäßig besser als die Formyl- und Isovalerylderivate. Auch die Derivate mit substituierten aromatischen Säureradikalen wirkt relativ schwach. Zwischen Oxäthyldimethylphenacetin und Dimethylphenacetin besteht kein merklicher Unterschied, Eintritt einer weiteren Oxäthylgruppe schwächt die Wirkung [Heinrich Rhode¹⁾].

o-o-Dimethylphenacetin $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$ bildet kein Methämoglobin.

N-Dioxypropyl-p-phenetidin $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OC}_2\text{H}_5)^1 \cdot [\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}]^4$ zeigt ebenso wie seine am Imidwasserstoff substituierten Derivate die bekannten Eigenschaften der Phenetidinderivate²⁾.

3-p-Äthoxyphenyl-2-oxazolidon wirkt so toxisch wie Phenacetin. In hohen Dosen macht Phenacetin Abspannung und Lähmung, Oxazolidon Krampf oder Erregung. Beide sind ziemlich gleich stark temperaturerniedrigend und beruhigend³⁾.

p-Acetylaminooxyäthoxybenzol mit dem Phantasienamen Pertonal ist sowohl in seiner Giftigkeit als in seiner antipyretischen Wirksamkeit nur halb so stark, wie Phenacetin in bezug auf Narkose ist es nur $\frac{1}{15}$ so stark als Phenacetin, auf das Herz wirkt es anregend, im Harn erscheint p-Aminophenol und Phenetidin⁴⁾, dabei scheint Pertonal mehr Phenetidin und entsprechend weniger Aminophenol zu liefern als Phenacetin. Es ist ein ω -Oxyphenacetin.



3.5-Dimethoxyacetophenetidid wirkt ausgesprochen antipyretisch⁵⁾.

Allgemeine Betrachtungen über die Antipyretica.

Wir haben gesehen, wie eine Reihe von Bestrebungen zur Darstellung synthetischer Antipyretica davon ausging, einen dem Chinin, dem souveränen und gegen Malaria spezifischen Antipyreticum, analogen Körper aufzubauen, was bis nun mißlungen ist. Eine andere Reihe von Verbindungen mit antipyretischen Wirkungen beruht auf der Grundbeobachtung, daß die Einführung eines basischen Restes in den Benzolring dem letzteren stärkere antipyretische Wirkungen verleiht (Anilin, Phenylhydrazin). Die Pyrazolonreihe verdankt ihre Entstehung einer mißverständlichen Auffassung der zugrunde liegenden Reaktion, welche eigentlich zur Darstellung eines chininähnlichen Körpers führen sollte.

Die Wirkung der Fiebermittel, welche durchweg schwache Narkotica sind, beruht entweder auf Narkose des Wärmecentrums und dadurch vom Gehirn aus veranlaßter Vermehrung der Wärmeabgabe ohne entsprechende Vermehrung der Wärmebildung, wie Antipyrin, Antifebrin, Salicylsäureverbindungen oder auf Hemmung der Wärmebildung, z. B. Chinin. Wahrscheinlich gibt es noch eine dritte Art der Entfieberung durch anfängliche Erregung des Kühlzentrums, so wirken Veratrin u. a.⁶⁾.

Wir haben auseinandergesetzt, wie zahlreich die möglichen Variationen der wenigen Ideen in allen Fällen sind und wie nicht etwa der wirksame Anteil,

¹⁾ Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 31, S. 271. 1921.

²⁾ E. Kolshom, F.P. 519129.

³⁾ Adams, Roger u. J. B. Segur: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 45, S. 785. 1923.

⁴⁾ Cow, Douglas: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 12, S. 343. 1918.

⁵⁾ Bogert, M. T. u. J. Ehrlich: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 41, S. 798. 1919.

⁶⁾ Meyer, H. H.: Naturwissenschaften Bd. 8, S. 751. 1920.

sondern meist eine der entgiftenden Gruppen variiert wird. Da die Variationsmöglichkeit, insbesondere beim p-Aminophenol, eine sehr große ist, darf es nicht wundern, wenn so viele Verbindungen dieser Reihe dargestellt wurden. Da aber keine einfacher und billiger als das Standardpräparat dieser Gruppe ist, so konnte auch keine bei sonst gleichen Eigenschaften diesen Körper verdrängen. Doch waren viel Derivate dieser Reihe in ihren Eigenschaften hinter dem Phenacetin zurückgeblieben. Man muß sagen, daß die Darstellung von Derivaten der Antipyrin-, Phenylhydrazin- und Phenacetingruppe gegenwärtig wohl aussichtslos ist, wenn man hofft, auf diese Weise zu einer Verbindung mit neuen Wirkungen zu gelangen. Gerade diese unnützen Variationen, welche sich in den Wirkungen höchstens darin vom Phenacetin oder Antipyrin bzw. Pyramidon unterscheiden, daß man schlechter wirkende oder giftigere Körper erhielt, unter Umständen auch wirkungslose, haben das Vertrauen vieler Ärzte zu den neuen synthetischen Mitteln bedenklich erschütterte. Der praktische Arzt sieht sich schließlich betrogen, wenn man ihm unter den verschiedensten Namen pharmakologisch und chemisch wenig differierende Körper anbietet, denen auf dem Wege der Reklame neue Eigenschaften angedichtet werden. Daher auch der völlige Mißerfolg der später kommenden Varianten gegenüber dem meist großen Erfolg des erst eingeführten Präparates.

Von einem Antipyreticum, welches überhaupt des Versuches wert ist, kann man fordern, daß die Entfieberung nicht zu rasch eintrete, lange andauere, und daß beim Aussetzen des Mittels der Fieberanstieg ein nur langsam einsetzender sei.

Das Mittel darf keine Kollapserscheinungen, keine profuse Schweißsekretion hervorrufen. Der Magen darf nicht belästigt werden und es darf auch keine zerstörende Wirkung auf die Gewebe und die roten Blutkörperchen ausüben. Im allgemeinen also keine schädlichen Nebenwirkungen, hingegen eine schmerzstillende Nebenwirkung auf das Nervensystem, denn der Hauptverbrauch der Antipyretica ist der als Antinervina. Mittel, welche diesen Anforderungen nicht entsprechen, sind von vorherein zu ausgedehnteren Versuchen ungeeignet und haben auch keine gar Aussicht auf Erfolg, da die gebräuchlichen Antipyretica Chinin, Antipyrin, Pyramidon, Phenacetin diesen Anforderungen entsprechen. Ein Bedürfnis besteht sicherlich nach einem Antipyreticum, welches spezifische Wirkung beim Sumpffieber hat und so mit dem Chinin konkurrieren könnte. Wenn man bedenkt, wie groß der Chininkonsum ist, so erscheint die Darstellung einer rivalisierenden Verbindung, welcher einige unangenehme Eigenschaften des Chinins, der bittere Geschmack, die Geschmacksparästhesien fehlen und welche im Preise billiger ist, als ein höchst wünschenswertes Ziel der Bestrebungen der Synthetiker. Bis nun steht Chinin noch immer ohne Analogie da. Wir benötigen aber Verbindungen, welche noch über die Wirkungen des Chinins hinaus die Erreger tropischer Erkrankungen vernichten.

Es ist noch zu bedenken, daß es wünschenswert wäre, ein geschmackloses lösliches Derivat des Chinins zu haben, da die bisherigen Bestrebungen in dieser Richtung keineswegs als endgültiger Abschluß dieses Problems zu betrachten sind.

Die Zwecklosigkeit der Bestrebungen, in der Anilinreihe zu leicht wasserlöslichen Derivaten zu gelangen, wobei aber der Grundkörper ganz oder teilweise seine therapeutische Wirkung verliert, haben wir oben ausgeführt. Die schwere Löslichkeit des Phenacetins beeinträchtigt dessen Wirkung durchaus nicht.

Es fällt bei allen natürlichen und künstlichen antipyretisch wirkenden Mitteln auf, daß sie auf cyclischen Systemen basiert sind, und zwar ohne Ausnahme. Die sicher wirkenden Antipyretica der besprochenen Reihen enthalten überdies alle Stickstoff, entweder in der Form, daß der Stickstoff an

der Ringbildung beteiligt, oder daß er in einer basischen Seitenkette enthalten ist. Daß es nicht die N-haltige Seitenkette ist, welcher die betreffenden Körper ihre entfiebrnde Wirkung verdanken, sondern es sich vielmehr um eine Eigenschaft des ringförmigen Kernes handelt, beweist insbesondere der Umstand, daß nicht nur der basische Rest, sondern auch Hydroxyle (Phenol, Brenzcatechin) bzw. eine hydroxylierte Carbonsäure (Salicylsäure) dieselbe entfiebrnde Wirkung, wenn auch nicht in der gleichen Intensität und Dauer zu entwickeln in der Lage sind. Es ist aber auch gleichgültig, was für basischer Rest eintritt; sowohl die Aminogruppe als auch der Hydrazinrest lösen diese Wirkung des Kernes aus, die chemisch leichter reagierende Hydrazingruppe intensiver als die Aminogruppe. Andererseits kann durch Ersatz von Wasserstoff im basischen Rest, indem der Körper durch Einführung von Acyl- oder Alkylgruppen für Wasserstoff den Eingriffen des Organismus gegenüber resistenter gemacht wird, eine Entgiftung bewirkt werden.

Beim Chinin steht die antineuralgische Wirkung im Zusammenhange mit den narkotischen Effekten dieser Base. Gerade diese Nebenwirkung auf das Nervensystem ist es ja, welche den modernen Antipyreticis ermöglicht, sich neben Chinin einen hervorragenden Platz in der Therapie zu verschaffen und ihn zu behaupten, obgleich dem Chinin exquisit narkotische Wirkungen zukommen. Für die antineuralgischen Effekte des Chinins eine chemische Erklärung abzugeben, ist noch nicht möglich. Doch wollen wir auf das Vorhandensein eines freien Hydroxyls an dem den Chinolinring mit dem Loiponteil verbindenden Kohlenstoff hinweisen, welches, wie auch bei allen anderen narkotisch wirkenden Alkaloiden, Beziehungen zwischen dem Gehirn und dem Chininmolekül herstellen kann.

Im allgemeinen und in erster Linie scheinen die antineuralgischen Wirkungen der Antipyretica mit ihrem stark basischen Charakter in Zusammenhang zu stehen. Werden die Basen kondensiert, so erhält man sogar lokalanästhesierend wirkende Mittel.

Wenn wir die zahlreichen Verbindungen überblicken, welche in der Absicht, neue Antipyretica zu schaffen, dargestellt wurden, so müssen wir doch zugestehen, daß deren Darstellung für den Pharmakologen und für den Synthetiker durchaus nicht zwecklos war, ja daß das negative Ergebnis in mancher Richtung sehr belehrend ist.

Das Scheitern aller Chinolinderivate in der Fiebertherapie zeigt uns, wie wenig Erfolg ein weiterer Versuch mit hydrierten Derivaten dieser Reihe haben dürfte, wenn wir nicht neue Methoden zur Entgiftung ersinnen, wie auch solche Körper insoweit überflüssig sind, als wir nicht durch Studium des Chinins den wahren Grund für seine spezifische Wirkung erkannt und dann vielleicht wieder auf Chinolinderivate zurückkommen. Vorläufig kann kein Derivat mit den üblichen antipyretischen Mitteln in bezug auf Wirkung, Ungiftigkeit und Preis konkurrieren. Die nicht hydrierten Derivate des Chinolins sind entweder zu schwach in der Wirkung oder, wie die Aminoderivate, ohne jedweden Vorteil vor den Aminophenolderivaten.

Hingegen haben die Chinolinderivate große Bedeutung nach einer andern Richtung erhalten (s. Atophan).

Bei der Antipyringruppe ist es von Interesse, daß Antipyrin erst durch Einführung der Methylgruppe stark wirksam wird. Es ist weiter interessant, daß die Derivate des Isopyrazolons im Gegensatz zu denen des Pyrazolons keine antipyretische, hingegen aber eine giftige Wirkung zeigen. Die Derivate des Pyrazols wirken ebenfalls nicht antipyretisch¹⁾. Die Einführung eines

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 28, S. 294.

basischen (entgifteten) Restes (NH_2 -Gruppe) in das Antipyrin, und zwar in den Pyrazolonring, erhöht die Wirkung des letzteren bedeutend.

Die einfachen Derivate des Phenylhydrazins, sie mögen wie immer entgiftet sein, eignen sich zur Anwendung in der praktischen Medizin nicht, da sie durchwegs Blutgifte sind.

Ebenso sollten die einfachen Anilinderivate aus dem gleichen Grunde verlassen werden. Nur der äußerst billige Preis des Acetanilids verlockt noch Ärzte, sich dieses Mittels zu bedienen.

Schon der Eintritt eines Hydroxyls in das Anilin macht letzteres weniger giftig. Man kann nun entweder diesen labilen Körper, das p-Aminophenol, durch Säureradikale oder durch Alkylradikale oder durch Reaktion mit Aldehyden stabiler machen. Im vornherein ist zu bemerken, daß man aus dem Grunde immer bei diesen Synthesen von einem Aminophenol der p-Stellung ausgeht, weil die o- und m-Derivate weit giftiger sind, ohne sonst irgendeinen Vorteil zu bieten. Wenn man das Hydroxyl alkyliert, so kommt man zu Körpern, von denen sich insbesondere die Äthylverbindung, das Phenetid, als therapeutisch sehr vorteilhaft erwies. Phenetid als solches ist aber noch giftig. Daher sind alle Derivate desselben für die Praxis zu verwerfen, welche entweder bloße Salze des Phenetids sind oder die durch Einwirkung der Salzsäure im Magensaft in die Komponenten zerfallen und so zur Bildung von Phenetidsalzen im Magen führen. Sie sind natürlich alle als Antipyretica wirksam und nur aus dem Grunde zu verwerfen, weil sie schon im Magen das noch giftige Phenetid abspalten. Dahin gehören alle Salze, wie Citrophen usw., alle Produkte der Reaktion eines Aldehyds oder Ketons mit der Aminogruppe. Hierbei ist zu bemerken, daß einzelne, z. B. das Reaktionsprodukt des Salicylaldehyds mit Phenetid, insbesondere die mit aromatischen Radikalen entgifteten, den Eingriffen des Organismus gegenüber zu resistent sind, um überhaupt zur Wirkung zu gelangen, und die geringe Wirkung, welche diese Körper zeigen, auf den angeführten Umstand zurückzuführen ist, daß die Salzsäure des Magensaftes aus ihnen Phenetid abspaltet.

Überhaupt erscheint die Einführung aromatischer Radikale zur Entgiftung des basischen Restes als durchaus ungeeignet, da dermaßen stabile Derivate entstehen, daß der Organismus dieselben nicht aufspalten, d. h. das wirkende p-Aminophenol daraus nicht entwickeln kann. Es ist dies geradezu ein Beweis für den Zusammenhang zwischen chemischer Veränderung und physiologischer Wirkung. Verbindungen, welche im Organismus nicht verändert werden, gelangen auch nicht zur Wirkung. Daher ist der positive Ausfall der Indophenolreaktion im Harn bei Verfütterung von Derivaten der Anilingruppe ein sicherer Beweis, daß sie wirksam sind, weil sie abgebaut werden. Ein negativer Ausfall zeigt auch, daß die verfütterte Substanz unwirksam ist.

Zur Entgiftung des basischen Restes eignen sich vorzüglich die Radikale der Fettsäuren, insbesondere der Essigsäure; kein anderes Radikal zeichnet sich vor der Essigsäure aus, es ist auch keines bei der technischen Herstellung billiger. Anders verhält es sich bei dem Ersatz des Hydroxylwasserstoffes durch Fettsäureradikale, z. B. der Essigsäure. Die Verseifung dieses Esters geht so glatt vor sich und weitaus rascher als der Abbau einer Alkylgruppe, so daß sehr rasch sich das giftige p-Aminophenol bildet. Deshalb sind solche Derivate, in welchen der Phenolhydroxylwasserstoff durch Säureradikale ersetzt ist, immer giftiger als die alkylsubstituierten und stehen ihnen daher an Güte bei weitem nach. Der Säurerest an der basischen Gruppe verhält sich chemisch und physiologisch viel resistenter. Das Ersetzen des zweiten Wasserstoffes in der basischen Gruppe durch ein Säureradikal bietet schon auf dem Grunde keinen Vorteil, weil die

zweite Säuregruppe schon durch bloßes Wasser leicht abgespalten wird. Der Ersatz des zweiten Wasserstoffes durch eine Alkylgruppe bewirkt eine rauschartige Narkose. Die Körper dieser Reihe haben keine praktische Verwendung gefunden. Auch die Entgiftung durch Überführung des Phenetidins in ein Urethan zeigt gar keine der einfachen Acetylierung überlegene Wirkung. Hingegen müssen alle Versuche der Entgiftung durch Überführung der basischen Verbindung in eine Säure, also die Darstellung von Carbonsäuren, Sulfosäuren usf. des Phenetidins als gänzlich gegen die pharmakologischen Grundgesetze verstoßend angesehen werden. Die entsprechenden Verbindungen haben sich auch ohne Ausnahme als wirkungslos erwiesen, um so mehr, als der Organismus aus ihnen kein p-Aminophenol regenerieren kann.

Die Einführung einer zweiten Aminogruppe erhöht naturgemäß die Giftigkeit des Phenacetins. Der Versuch, ein, zweites alkyliertes Hydroxyl einzuführen, ist nicht weiter verfolgt worden.

Wir haben ferner gesehen, daß sich nur vom Benzol oder Chinolin Antipyretica ableiten lassen. Vom Pyridin kann man zu keinem gelangen, ebenso wenig kann man von anderen Ringsystemen: Diphenyl, Naphthalin und Phenanthren, zu antipyretischen Körpern gelangen. Die Funktion des Benzolkerns und des Benzols im Chinolin hängt von ganz bestimmten chemischen Bindungen ab, welche Pyridin, Naphthalin und Phenanthren entbehren.

So sehen wir, daß der praktische Erfolg der so zahlreichen Versuche, die erst dargestellten Körper, Antipyrin (Pyramidon) und Phenacetin, zu verbessern, nur sehr spärlich ist, schon aus dem Grunde, weil man nicht zu billigeren Körpern gelangen konnte, diese beiden Standardpräparate selbst sehr rigorosen Anforderungen an ein Antipyreticum entsprechen und nach keiner Richtung von den zahlreichen Varianten irgendwie erheblich übertroffen wurden.

Das Ideal, ein spezifisches Fiebermittel mit starken antineuralgischen Effekten, Wirkung auf Sumpffieber und ohne schädigende Nebenwirkung, ist noch zu erreichen, aber um diesen Erfolg zu erringen, müssen neue Ideen und neue Studien über Chinin kommen oder der Zufall, welcher ja eine so große Rolle bei den Entdeckungen und Erfindungen spielt, helfend eingreifen. Die bis nun vorgebrachten Ideen erscheinen in allen Variationen erschöpft und müssen neuen Platz machen.

Die Antipyretica der Salicylsäurereihe werden in einem besonderen Kapitel behandelt.

Drittes Kapitel.

Alkaloide.

Zum Schönsten und Interessantesten in der Pharmakologie gehört wohl das planmäßige Studium der natürlichen Alkaloide, ihrer Synthesen, die Kenntnis der wirksamen Gruppen und der künstliche Ersatz der Alkaloide. Gerade die kleinen Mengen, in denen ein Alkaloid seine Wirksamkeit schon zeigt, sowie die Raschheit der Wirkung der Alkaloide haben von jeher diese Verbindungen zu den Lieblingmitteln derjenigen Ärzte erhoben, welche sie zu benützen verstehen. Hierbei gestatten die mannigfaltigen Wirkungen, welche die Alkaloide haben, eine ungemein ausgebreitete Anwendung auf allen Gebieten der praktischen Medizin. Ja, in der Hand des Geübten und des Kundigen können die verschiedensten Effekte und oft entgegengesetzte Erscheinungen durch eine verschiedene Dosierung desselben Mittels erzielt werden.

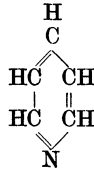
Die Chemie hat mehrere Ziele beim Studium der Alkaloide und ihres Aufbaues von jeher verfolgt. Das erste Bestreben, die Reindarstellung der wirksamen Substanzen, war stets von einem anderen begleitet, nämlich eine Verbilligung des betreffenden Alkaloids dadurch zu erzielen, daß man möglichst die konstitutionell verwandten Nebenalkaloide in das wertvolle Hauptalkaloid verwandle oder daß man die Nebenalkaloide der verschiedenen Drogen ebenfalls in der Medizin zur Verwertung bringe, andererseits war es ein so beachtenswertes Ziel, die Alkaloide entweder synthetisch darzustellen, oder, wenn dieses nicht gelingt, durch das Studium der wirksamen Gruppen dahin zu kommen, den Alkaloiden an Wirkungen analoge Körper aufzubauen. Neben diesen Bestrebungen machten sich insbesondere in der letzten Zeit zwei Richtungen bemerkbar, welche mit mehr oder minder großem Erfolg folgendes anstrebten. Die eine Richtung suchte bestimmte schädliche oder unangenehme Eigenschaften gewisser Alkaloide, wie etwa den bitteren Geschmack des Chinins, die leichte Zersetzlichkeit des Cocains, durch verschiedene Veränderungen zu coupieren, ohne daß die Grundwirkung des Körpers in irgendeiner Weise verändert würde. Eine andere Richtung, und diese ist die weit erfolgreichere, strebte an, an dem Molekül der bekannten Alkaloide durch chemische Veränderungen Veränderungen in der physiologischen Wirkung hervorzurufen, so daß gleichsam eine im Alkaloid schlummernde Eigenschaft zum Leben erweckt wird, während die typischen Eigenschaften des Alkaloids gleichsam in einen Schlummerzustand versinken. Als Beispiel wollen wir nur anführen das Versperren des einen oder beider Morphinhydroxyle durch Acyl- oder Alkylgruppen, wobei die schlafmachende Eigenschaft fast ganz verschwindet, während eine eigentümliche Wirkung auf die Respiration, welche wohl schon dem Morphin, wenn auch nicht in dem Grade zukommt, als charakteristisches Zeichen der neuen Verbindungen bei der therapeutischen Anwendung auftritt.

Es wurden auch Versuche gemacht, eine sog. Veredelung der Alkaloide in der Weise durchzuführen, daß man durch chemische Änderung am Moleküle der natürlich vorkommenden Alkaloide eine Verbesserung oder Verstärkung der Wirkung erzielen wollte. In den meisten Fällen hat es sich herausgestellt,

daß die natürlich vorkommenden Verbindungen (l-Adrenalin, Chinin, Morphin) die besten Vertreter dieser Reihen sind.

* * *

Die große Reihe der natürlich vorkommenden Alkaloide läßt sich bekanntlich nach Königs auf das Pyridin



zurückführen. Diese Base ist für sich fast ungiftig zu nennen. Pyridinhalationen bewirken zunächst respiratorische Dyspnöe durch Reizung des Trigemini, dann Verlangsamung und Verflachung der Atmung, welche periodischen Wechsel zeigt und schließlich Schlaf. Interne Verabreichung des Pyridins macht keine Erscheinungen toxischer Natur. Die Hauptwirkung besteht nach L. Brunton und Tunnicliffe¹⁾ in Lähmung der sensorischen Apparate, totaler Anästhesie und Aufhebung der Reflexe, ferner hemmen relativ geringe Dosen die Atmung; zentrale Vagusreizung bei pyridinvergifteten Kaninchen ergab besonders häufig expiratorischen Stillstand. Die Herzaktion wird durch kleine Dosen verlangsamt und verstärkt, durch größere zum Stillstand gebracht. Pyridin ist im Vergleich zu seinen Derivaten keine aktive Verbindung. Es macht Blutdrucksenkung durch Paralyse des Herzmuskels.

E. Harnack und H. H. Meyer, W. His, R. Cohn konnten bei Dosen von ca. 1 g im Tag keinerlei toxische Wirkung sehen²⁾.

Die Pyridinderivate wirken ähnlich wie Pyridin, sie sind um so giftiger, je höher der Siedepunkt ist³⁾.

[Thiotetrapyridin und -isopyridin wirken auf Hunde und Katzen nicht giftig; ersteres verursacht bei Fröschen erst in 1½ Stunden eine geringe Paralyse, ohne die Respiration aufzuheben und Nicotinkrämpfe zu bewirken⁴⁾.]

Einfluß der Hydrierung der Basen.

Die Wirkung des Pyridins ändert sich und wird verstärkt, wenn diese Base hydriert wird, d. h. wenn durch den Eintritt von Wasserstoffatomen in das Pyridinmolekül die doppelten Bindungen gelöst und die Stickstoffbindung in eine Imidgruppe übergeht. Dann wirkt die neue Base und sie wirkt in dem Sinne, daß sie den Blutdruck steigert, daß sie die Gefäße stark kontrahiert und bestimmte Ähnlichkeiten in ihrer physiologischen Wirkung mit dem Nicotin unverkennbar sind. Das durch Hydrierung des Pyridins entstehende Piperidin wirkt zentral und auch peripher lähmend⁵⁾. Wenn man die Erfahrung vom Verhältnis zwischen Pyridin und Piperidin, der einfachen und der hydrierten Base weiter verfolgt und eine Reihe anderer Basen auf dieses Verhalten hin untersucht, so kann man zu einer Regel gelangen, die zuerst von Kendrick und Dewar, später in Deutschland von Königs in Worte gekleidet wurde: Hy-

¹⁾ Journ. of gen. physiol. Bd. 17, S. 292. Siehe auch Heinz: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 122, S. 116.

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 22, S. 254, 394. — Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 18, S. 116. 1894.

³⁾ Kendrick u. Dewar: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 7, S. 1458. 1874.

⁴⁾ Vulpian: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 92, S. 165.

⁵⁾ Siehe auch Thielemann: Diss. Marburg 1896.

drierte Basen wirken physiologisch immer stärker als die ihnen entsprechenden nicht hydrierten Basen. Kendrick und Dewar¹⁾ wiesen zuerst darauf hin, daß bei Vergleich der Wirkungen von Chinolin C_9H_7N mit Parvolin $C_9H_{13}N$, von Collidin $C_8H_{11}N$ mit Coniin $C_8H_{15}N$, von Dipyridin $C_{10}H_{13}N_2$ mit Nicotin $C_{10}H_{14}N_2$ zu beobachten ist, daß die physiologische Wirksamkeit dieser Substanzen, abgesehen von der chemischen Struktur, in denjenigen Substanzen am größten ist, welche die größte Menge Wasserstoff enthalten.

Die Hydrierung einer Base kann nicht nur eine erhöhte Giftigkeit und Wirksamkeit verursachen, sondern es kommt dabei in vielen Fällen zu einer völligen Umkehrung der physiologischen Wirkung der Grundsubstanz. So wirkt


Pyridin blutdruckerniedrigend,	Piperidin blutdrucksteigernd,
Berberin blutdruckerniedrigend,	Tetrahydroberberin blutdrucksteigernd,
α -Naphthylamin wirkt giftig durch zentrale Lähmung ²⁾ ,	β -Tetrahydronaphthylamin pupillenerweiternd.
β -Naphthylamin pupillenverengernd.	

Das Hydrochlorid des Tetrahydrodipyridils ist giftiger als die Salze des Pyridins und Piperidins³⁾.

Es wäre aber falsch, anzunehmen, daß man jede Base durch Hydrierung in eine stärker wirksame verwandeln kann. Es kann nämlich beim Prozeß der Hydrierung auch eine Sprengung des Kernes vor sich gehen, und dann bekommt man keinen wirksamen, vielmehr oft einen wenig oder ganz unwirksamen Körper. Andererseits kann durch die Hydrierung auch eine Sprengung zwischen der Verbindung zweier Kerne eintreten.

Die Giftigkeit des Chinolins steigt bedeutend, wenn man es in Tetrahydrochinolin verwandelt.

β -Naphthylamin zeigt in Dosen von 1 g schwache Wirkungen, während β -Tetrahydronaphthylamin in Dosen von 1 g bei Kaninchen letal wirkt⁴⁾.

β -Collidin  ist relativ wenig giftig, während Hexahydro- β -collidin

eine zentrale und periphere Giftigkeit entfaltet. Es ist weit giftiger als Curare und wirkt wie Coniin (α -Propylpiperidin).

Die Ursache, weshalb die hydrierten Basen an Stärke der Wirkung die entsprechenden nicht hydrierten übertreffen und in vielen Fällen sogar gerade entgegengesetzte Wirkungen haben (z. B. Pyridin und Piperidin) ist wohl die, daß die Basen einerseits durch Hydrierung einen fetten Charakter erhalten, indem die doppelten Bindungen der Ringe verlorengehen, andererseits geht häufig eine tertiäre Base in eine sekundäre über, welche letztere infolge Vorhandenseins einer Imidgruppe physiologisch ungemein reaktionsfähig ist, während tertiär gebundener Stickstoff im Organismus sowie außerhalb sehr träge reagiert. Die Zunahme der Verbindung an Wasserstoffatomen erleichtert den oxydativen Eingriff des Organismus, sowie auch der fette Charakter ein Einreißen des Ringes erleichtert.

Hydriert man jedoch Papaverin zum Tetrahydropapaverin, so erhält man eine Abschwächung der Giftigkeit⁵⁾.

Durch Hydrierung von Strychnin und Thebain gehen die krampferregenden

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 7, S. 1458. 1874; Bd. 16, S. 739. 1883.

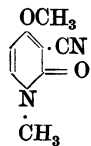
²⁾ Pitini u. Blanda: Arch. di farmacol. sperim. of scienze aff. Bd. 1898, S. 431.

³⁾ Lebeau, P. u. M. Picon: Bull. soc. chim. de France [4]. Bd. 31, S. 181. 1922.

⁴⁾ Heinz: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 122, S. 116.

⁵⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 22, S. 777. 1889. — Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 115, S. 117.

Eigenschaften dieser Alkaloide selbst bei Verwendung der 3—5fach größeren Dose verloren (O. Loeb und L. Oldenberg).

1-Methyl-3-cyan-4-methoxy-2-pyridon, Ricinin  ist giftig. Tetra-

hydroricinin ist weniger giftig als Ricinin¹⁾.

Physiologische Bedeutung der Umwandlung der ternären Alkaloide in quaternäre Ammoniumbasen.

Zu dieser allgemeinen Regel über die Wirkung der Basen im Zusammenhang mit ihrem chemischen Aufbau tritt eine zweite hinzu, die wir Crum Brown und Fraser²⁾ verdanken; diese beiden schottischen Forscher untersuchten, um die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung zu finden, die physiologische Wirkung der Alkaloide, nach einer ganz bestimmten chemischen Operation, welche gleichmäßig an allen Alkaloiden vorgenommen wurde.

Es wurden die Methylderivate des Strychnin, Brucin, Thebain, Kodein, Morphin und Nicotin untersucht. Das Jodid und Sulfat des Methylstrychnin ist weit weniger giftig als Strychnin selbst, es erzeugt keine Krämpfe, sondern Paralyse und hat Curarewirkung. Äthylstrychnin wirkt ebenso³⁾.

Brucin und Thebain wirken wie Strychnin, und ebenso verhalten sich ihre Methylderivate zum Methylstrychnin; beim Kodein haben die Salze der Methylverbindung nicht die krampferegende Wirkung des Kodeins. Da dieses Alkaloid nur eine schwache Schlafwirkung hat, so ist es schwer zu erkennen, wie weit diese Wirkung in der Methylverbindung verändert ist. Die letztere lähmt die motorischen Nervenendorgane, was Kodein nicht vermag. Morphinmethyljodid, welches fast unlöslich ist, hat gar keine schlafmachende Wirkung. Hingegen wirkt Morphinmethylosulfat narkotisch, macht aber keine Krämpfe, sondern Paralyse. Methylnicotin⁴⁾ ist wenig giftig, macht keine Krämpfe, aber auch keine lähmende Wirkung auf die motorischen Nervenendorgane. Crum Brown und Fraser untersuchten auch die Wirkung des Jodmethyls selbst, welches aber keine solchen Wirkungen zeigte.

Atropin hat eine etwas komplizierte physiologische Wirkung, da es Funktionen des Zentral- und sympathischen (autonomen) Nervensystems beeinflusst. Die Wirkungen der Methyl- und Äthylderivate differieren in bezug auf das Zentralnervensystem vom Atropin, während die Wirkung auf das sympathische Nervensystem wesentlich dieselbe ist. Die das Rückenmark reizende Wirkung des Strychnin, Brucin, Thebain, Codein und Morphin kommt den Salzen der Ammoniumbasen, welche von diesen Alkaloiden abstammen, nicht zu, aber diese Derivate besitzen dafür eine paralysierende Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen. Eine ähnliche Veränderung ist bei den Alkylderivaten des Atropins zu sehen. Diese Derivate sind kräftiger lähmende Körper als Atropin selbst. Die Salze des Atropinmethylhydroxyds und Atropinäthylhydroxyds sind für niedere Tiere in viel kleinerer Dosis letal wirkend als die Salze des

¹⁾ Winterstein, E., J. Keller u. A. B. Weinhausen: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 255, S. 513. 1918.

²⁾ Transact. roy. soc. Edinburgh Bd. 25, S. 707. 1868 und Proc. roy. soc. Edinburgh 1869, S. 560.

³⁾ Schroff: Wochenbl. d. Zeitschr. d. Ges. d. Ärzte, Wien Bd. 6, S. 157. 1866. — Buchheim u. Loos: Eckhards Beiträge Bd. 5, S. 205.

⁴⁾ Nach Crum Brown und Fraser ist Methylnicotin für Kaninchen nicht giftig.

Atropins selbst. Paralyse des Vagus und Pupillenerweiterung werden auch von den Derivaten des Atropins verursacht.

Cinchonin verändert weder durch Einführung einer noch von zwei Methylgruppen an dem N des zweiten Kernes seine physiologische Wirkung, während es durch Überführung in eine quaternäre Base lähmende Eigenschaften erhält. Ebenso verhält sich Chinin. Die Alkaloide erhalten also nicht durch Bindung von einer oder mehreren Alkylgruppen an den Kernstickstoff lähmende Wirkungen, sondern nur durch die Überführung in quaternäre Basen durch Alkylierung [Rosenstein¹⁾].

Nicht die Addition von Jodmethyl und deren Wirkung wurde also von Crum Brown und Fraser studiert, sondern der Übergang in quaternäre Basen durch die Einwirkung von Jodmethyl. Wo Jodmethyl diesen Übergang nicht zu bewerkstelligen vermag, kommt es auch nicht zur Bildung von curareartig wirkenden Körpern.

Tetramethylammoniumchlorid ist eine der kräftigsten curareartig wirkenden quartären Ammoniumverbindungen. Tetramethylammoniumhydroxyd wird intravenös injiziert zu mindestens 61% unverändert im Harn des Warmblüters ausgeschieden²⁾. Durch den Ersatz eines Methyls durch ein Äthyl und die homologen Alkyle erfährt die curarinartige Wirkung zunächst eine Abschwächung, vom Propylderivat ab dagegen eine Verstärkung, so daß die Octylverbindung etwa doppelt so wirksam wie das Tetramethylammoniumsalz ist.

Die Tetraäthylverbindung ist der Tetramethylverbindung unterlegen; durch den Ersatz eines Äthyls durch höhere Homologe gewinnt die Wirkungsstärke. Die Tetrapropylverbindung steht zwischen der Tetramethyl- und der Tetraäthylverbindung³⁾⁴⁾.

Die ersten drei Glieder der homologen Reihe der quartären Ammoniumbasen als Chloride geprüft, zeigen bedeutende Unterschiede in ihrer Gefäßwirkung: Tetramethylammoniumchlorid verengert die Gefäße sehr stark und steht in seiner Wirkungsstärke zwischen Acetylcholin und Cholinmuscarin. Tetraäthylammoniumchlorid verhält sich wie Guanidin.

Trimethylbenzylammoniumhydroxyd ist wenig giftig. Die entsprechende Phenylverbindung übertrifft dagegen das Tetramethylammoniumhydroxyd stark an Giftigkeit.

Kresyl- und Naphthylammoniumbasen wirken curareartig⁵⁾.

Die Jodide von Tetramethylammonium, Trimethylpropyl-, Trimethylbutyl-, Triäthyl-octylammonium verursachen Atmungshemmung am Frosch. Es besteht kein Parallelismus zwischen Curarewirkung und Atemwirkung. Es besteht ein Antagonismus der höheren und niederen Glieder der quartären Basen, indem die Kaninchen durch die erstgenannten dyspnoisch, durch die zweitgenannten apnoisch zu werden scheinen⁶⁾.

In bezug auf die Curarewirkung laufen die Wirkungskurven der Ammoniumbasen aus Trimethylamin und Triäthylamin nicht parallel. Die Glieder der Trimethylaminreihe sind im allgemeinen stärker wirksam als die der Triäthylaminreihe, bei den höheren Homologen erfolgt in breiten Reihen eine Annäherung. In der Triäthylaminreihe wirken die beiden ersten Glieder etwa gleich stark, die folgenden immer stärker mit Verlängerung der Seitenkette. In der Trimethylamin-Reihe nimmt die Wirksamkeit von Methyl- bis zum Propylglied

¹⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 130.

²⁾ Reinwein, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 100, S. 254. 1923.

³⁾ Boehm, R.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 63, S. 177. 1910.

⁴⁾ Külz, F.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 195, S. 623. 1922.

⁵⁾ Rabuteau, M.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Mémoires 1883, S. 29; Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 37, S. 138. 1885.

⁶⁾ Külz, F. u. W. Achenbach: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 100, S. 61. 1923.

ab. Die Butyl- übertrifft die Propylverbindung ca. um das 10fache an Wirksamkeit, vom 4. Glied nimmt die Wirkung nur noch langsam zu.

Den Herzhemmungsapparat erregen nur die fünf ersten Glieder der Trimethylaminreihe. Diese beim Butylglied am besten ausgeprägte Muscarinwirkung schlägt beim Heptylglied in eine Lähmung um. Ebenso wirken alle Glieder der Triäthylreihe atropinartig. In der Contracturwirkung auf den Skelettmuskel liegt der Umschlagspunkt vor Erregung zu Lähmung zwischen Heptyl- und Octylderivaten der Trimethylaminreihe. Auch das erste Glied der Triäthylaminreihe wirkt hier noch erregend¹⁾.

Untersucht wurden die Jodide von Tetramethylamin, Trimethyläthylamin, Trimethylpropyl-, -butyl-, -amyl-, -heptyl-, -octylamin-, Triäthylmethylamin, Tetraäthylamin, Triäthylpropyl-, -butyl-, -amyl-, -octylamin.

Es besteht also eine erhebliche Differenz zwischen der Wirkung von Basen, die dreiwertigen Stickstoff, und solchen, die fünfwertigen Stickstoff enthalten. Die Salze des Ammoniaks, Trimethylamins und Tetramethylammoniums wurden von Rabuteau untersucht, um auch die Verhältnisse bei einfachen Basen zu studieren. Trimethylamin steht in derselben Beziehung zum Tetramethylammonium, wie Strychnin zu Methylstrychnin. Alle diese Substanzen machen Paralyse und leichte Muskelkrämpfe durch eine direkte Wirkung auf das Zentralnervensystem und auf die quergestreifte Muskulatur. Die physiologischen Wirkungen des Chlorammons und salzsauren Trimethylamins sind sehr ähnlich, differieren aber vom Jodid des Tetramethylammoniums²⁾. Die beiden ersteren sind schwach in ihrer Wirkung, während das letztere ein verhältnismäßig kräftiges Gift ist und sehr rasch lähmend wirkt. Die Paralyse der peripheren Nervenendigungen der motorischen Nerven ist die charakteristische Wirkung der Salze der Ammoniumbasen.

Die Trimethylheptyl- und -octylverbindung wirken kräftig curareartig, lähmen aber den Herzvagus nach Art des Atropins.

Trimethylbromäthylammoniumhydroxyd wirkt wie Cholin, aber stärker auf den Blutdruck, Trimethylbromäthylenammoniumhydroxyd wirkt beim Hunde stark sekretionserregend.

Triäthylalkylammoniumverbindungen besitzen (Külz l.c.) eine mit der Länge des Alkyls an Stärke zunehmende curarin- und atropinartige Wirkung.

Die Tripropyl- und Triamylalkylammoniumbase wirken nicht auf die Sekretion des Pankreas³⁾.

Coniin und Methylconiin wirken lähmend⁴⁾. Coniinäthylhydroxyd macht ebenfalls periphere Lähmung der Nervenendapparate⁵⁾. Die Überführung des N-Äthylconiins in die quaternäre Ammoniumbase steigert die Giftigkeit um das 12fache. Dimethylconiin ist viel weniger giftig und erzeugt vor der Lähmung keine Reizung.

In homologen Reihen von Coniniumbasen geht mit steigendem Molekulargewicht eine Veränderung der Giftwirkung einher. Die Intensität der Wirkung hängt von dem Bau und der räumlichen Gruppierung der an den tertiären Stickstoff angelagerten Radikale ab. Sie ist nicht nur von der Konstitution des zugrunde liegenden Alkaloids, sondern auch von der Konstitution der an den tertiären Stickstoff herantretenden Atomkomplexe abhängig⁶⁾.

N-Äthylpiperidin zeigt dem Coniin ähnliche Wirkungen.

1) Külz, Fritz: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 98, S. 339. 1923.

2) Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 76, S. 887.

3) Launoy, L.: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 15, S. 280. 1913.

4) Brown Crum u. Fraser: Transact. roy. soc. Edinburgh Bd. 25, S. 719.

5) Tiryakian: Thèse Paris. 1878.

6) Hildebrandt, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 63, S. 76. 1910.

Nach den Untersuchungen vom Ihmsen übt die vom Methyläthylconiin derivierende Ammoniumhydroxybase $C_8H_{16}(C_2H_5)(CH_3)N \cdot OH$ selbst zu 30 g keine Wirkung aus, die Jodverbindung bleibt zu 2—6 g wirkungslos, tötet aber zu 10 g ein Kaninchen in vier Minuten. Es hat also als Ammoniumhydroxybase erheblich an Giftigkeit eingebüßt.

Cocain verliert durch Übergang in die Ammoniumbase völlig seine exzitierende, sowie seine anästhesierende physiologische Wirkung. Diese hat nur die physiologischen Eigenschaften des Curare (Paul Ehrlich).

Im Pfeilgift Curare fand R. Böhm zwei Basen, eine tertiäre Base Curin und eine Ammoniumbase Curarin. Curin läßt sich durch Methylierung in Curarin verwandeln, welches 226mal so giftig ist als die Muttersubstanz¹⁾.

Auch Pyridin selbst schließt sich von dieser allgemeinen Regel nicht aus, und die entsprechende Ammoniumbase hat die physiologische Funktion der quaternären Basen überhaupt, nämlich Lähmung der motorischen Nervenendplatten. Es ist aber sehr wenig giftig, ähnlich wirkt die Methylverbindung des Chinolins und des Isochinolins.

Methylpyridiniumhydroxyd wird zu etwa $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ unverändert im Harn ausgeschieden.

Methylpyridylammoniumhydroxyd tötet durch Atemlähmung. Nach Dosen von 0.5 g erscheint es unverändert im Harn²⁾. Methylpyridiniumchlorid wirkt curareartig lähmend. In Ermüdungsversuchen am Froschgastrocnemius hat es Santesson³⁾ mit den entsprechenden Methylderivaten des Chinolins, Isochinolins und Thallins verglichen.

Methylpyridinchlorid, Intensitätswert 1; Methylchinolinchlorid, Intensitätswert 2.5; Methylisochinolinchlorid, Intensitätswert 3.75; Dimethylthallinchlorid, Intensitätswert 25.

Methylchinoliniumhydroxyd wird bei Fütterung unverändert ausgeschieden⁴⁾.

Äthyl- und Amylpyridiniumchlorid sind wenig giftig, sie machen eine Erregung der Pankreassekretion, die Amylverbindung auch der Speichelsekretion⁵⁾.

Die dem Cholin und Neurin analogen Oxäthyl- und Vinylpyridiniumbasen wirken curareartig; die Giftigkeit ist bei der Oxäthylverbindung schwächer als bei der Vinylpyridiniumbase, also der gleiche Unterschied wie zwischen Cholin und Neurin, welches letzteres ebenfalls eine doppelte Bindung enthält. Die Dioxäthylverbindung ist noch schwächer wirksam als die Oxäthylbase⁶⁾.

Isochinoliniumderivate bei denen Wasserstoff in 6., 7. und 8. Stellung mit Methoxyl- oder Dioxymethylengruppe substituiert wird, haben nicht mehr die Krampfwirkung, die die entsprechenden Verbindungen mit dreiwertigem Stickstoff besitzen⁷⁾.

Dimethylthalliniumchlorid wirkt sehr schwach³⁾.

Auch anders konstituierte Verbindungen, wie das Cobragift, wirken auf die motorischen Nervenendplatten, und es gibt quaternäre Ammoniumbasen, die nicotinartig auf Ganglienzellen des vegetativen Nervensystems wirken und quergestreifte Muskelfasern erregen, wo Curare lähmt.

Nicht alle quaternären Basen wirken curareartig. Die quaternären Papaverinderivate und ebenso das Nicotinmethylat wirken nicht auf die motorischen Nervenendplatten. Die Papaverinderivate verlieren durch Umwandlung in

¹⁾ Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsch. pharmazeut. Ges. Bd. 235, S. 660. — Beitr. z. Physiol., Leipzig 1886, S. 173; Bd. 35, S. 20.

²⁾ Kohlrausch, Arnt: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 23, S. 143.

³⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 35, S. 23. 1895.

⁴⁾ Shiznaki Tamura: Acta scholae med. Kyoto Bd. 6, S. 459. 1924.

⁵⁾ Launoy, L.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 75, S. 374. 1912. — Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 15, S. 280. 1913.

⁶⁾ Coppola, F.: Gaz. chim. ital. Bd. 15, S. 330. 1885.

⁷⁾ Laidlaw, P. P.: Biochem. Journ. Bd. 5, S. 243. 1910.

quaternäre Basen ihre allgemeine zentrale Nervenwirkung, aber sie erhalten eine Nierenwirkung, welche durch Hydrierung des Moleküls geschwächt wird, während sonst die Hydrierung giftigkeitssteigernd ist (Papaverin: Tetrahydropapaverin). Viele quaternären Basen sind zentralangreifende Respirationsgifte¹⁾.

Die quartären Ammoniumbasen wirken nicht nur lähmend auf die motorischen Nervenendigungen, sondern auch auf das autonome System. Die Wirkung ist eine muscarinartige. Viele Ammoniumverbindungen besitzen auch eine nicotinartige Wirkung: die reinste muscarinartige Wirkung kommt einigen Cholinestern zu. Dem Nicotin stehen die alkylierten Basen Adrenalin und Hordenin am nächsten. Die Reizwirkung auf den parasymphathischen Endapparat geht der Curarewirkung parallel.

Durch Alkylierung gewinnen Pilocarpin und Nicotin nicht nur nicht an Wirkungsstärke auf das autonome System, es gehen vielmehr die vorhandenen Reiz- und Lähmungswirkungen verloren.

Bei folgenden Substanzen wurde gefunden, daß sie die motorischen Nervenendplatten lähmen:

Anorganische: Jodammonium.

Aliphatische: Cyanammonium, Äthylammoniumchlorid, Amylammoniumchlorid, Amylammoniumjodid, Amylammoniumsulfat, Dimethylammoniumchlorid, Dimethylammoniumjodid, Diäthylammoniumchlorid, Diäthylammoniumjodid, Diäthylammoniumsulfat, Trimethylammoniumjodid, Triäthylammoniumchlorid, Triäthylammoniumjodid, Triäthylammoniumsulfat, Tetramethylammoniumjodid²⁾, Tetraäthylammoniumjodid³⁾, Tetraamylammoniumjodid³⁾.

Tetramethylammoniumformiat (Forgenin genannt) zeigt eine digitalisartige Wirkung, ohne es ersetzen zu können⁴⁾. Es zeigt keine curareartige Wirkung. Es wirkt giftig und manchmal letal, kleinere Dosen steigern den Appetit und das Wohlbefinden.

Arsonium-, Stibonium- und Phosphoniumbasen: Tetraäthyl-arsonium-cadmiumjodid, Methyl-triäthylstiboniumjodid, Methyl-triäthylstiboniumhydrat, Tetraäthyl-phosphoniumjodid⁵⁾, Tetraäthyl-arsonium-zinkjodid.

Tetraäthylarsoniumjodid hat zentrallähmende, aber keine ausgesprochen curareartige Wirkung. Es wirkt rascher und 4mal so stark wie die entsprechende Methylverbindung zentrallähmend. Es spaltet beim Kaninchen kein Arsen ab⁶⁾.

Auch die Sulfinbasen wirken curareartig, erwiesen ist es für Trimethylsulfhydr [Kunkel⁷⁾], [Curci⁸⁾].

Tetramethylammoniumjodid, Trimethylsulfoniumjodid, Tetramethylphosphoniumjodid, Tetramethylarsoniumjodid, Tetramethylstiboniumjodid zeigen Muskarinwirkung. Die N-Verbindung ist am wirksamsten, die S- und P-Verbindungen gleich wirksam, aber weniger als die N-Verbindung, die As- und die Sb-Verbindung ist gleich wirksam, aber weniger als die übrigen⁹⁾. Wie die

1) Pohl, Julius: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 13, S. 479. 1904.

2) Rabuteau: Traité de Thérapeutique und Mémoires de la Société de Biol. 1884, S. 29.

3) Jordan, Seth N.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 8, S. 15.

4) Boll. chim. farm. Bd. 45, S. 945.

5) Vulpian: Arch. d. phys. norm. et pathol. I, S. 472. Tetraäthyl-phosphoniumjodid wirkt bei Fröschen curareartig, bei Säugetieren macht es namentlich zentrale Wirkung sowie Herzwirkung außer der curareartigen. Es wirkt durchaus verschieden von Phosphor. — Lindemann, W.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 11, S. 191.

6) Gornaja, Sossja: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61, S. 76. 1909.

7) Kunkel: Toxikologie, Jena 1901, S. 601.

8) Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie. Bd. 4. 1896.

9) Hunt, Reid u. R. R. Renshaw: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 25, S. 315. 1925.

Ammoniumverbindungen mit fünfwertigen N wirken auch die Phosphonium-, Arsonium- und Stiboniumverbindungen curareartig. Die Giftwirkung fällt von der N-Verbindung zur P-, As-, S-, Sb-Verbindung.

Nicotinwirkung haben Tetraäthylammoniumjodid, Trimethylsulfoniumjodid, Tetramethylphosphoniumjodid, kaum oder gar keine das Triäthylsulfoniumbromid und das vergleichsweise herangezogene Tetraäthylammoniumchlorid.

Curarewirkung haben Tetramethylphosphoniumjodid und Trimethylsulfoniumjodid in gleichem Maße, Tetramethylammoniumjodid die 10—12fache Wirkung der S- und P-Verbindungen.

Aromatische Basen: Phenyl-dimethyl-äthyl-ammoniumjodid, Phenyl-dimethyl-amyl-ammoniumjodid, Phenyl-dimethyl-amyl-ammoniumhydrat, Phenyltriäthylammoniumjodid¹⁾, Toluyltriäthylammoniumjodid, Ditoluyl-diäthylammoniumjodid¹⁾, Toluyl-diäthylamylammoniumjodid¹⁾, Toluyltriäthylammoniumhydrat¹⁾, Trimethylmenthylammonium.

Trimethylammoniumhydroxyd-Valeriansäure macht bei Katzen Speichelfluß, Lähmung und Tod, in einem zweiten Falle keine Erscheinungen, im Harne wurden 14 % wiedergefunden. Hexamethyl-tetramethyldiammoniumhydroxyd hat Curarewirkung und erscheint im Harne wieder, ebenso Hexamethyl-pentamethyldiammoniumhydroxyd, ebenso Trimethyl- β -imidazolyläthylammoniumhydroxyd.

Die Methylierungsprodukte zeigen sämtlich große Widerstandsfähigkeit gegenüber den Einflüssen des Organismus²⁾.

Phenyläthylpyrazolammonium³⁾ wirkt curareartig, zuerst nur peripher, dann auch zentral lähmend.

Die Indoliumbase Pr-1n-Methyl-3.3-dimethylindoliumoxydhydrat⁴⁾ macht motorische Parese, Respirationsstillstand, pikrotoxinartige Krämpfe, später cerebrale Lähmung. Bei Kaninchen wirkt sie als Hirnkrampfgift.

Berberin verliert durch Überführung in die quaternäre Base seine zentral lähmende Wirkung.

Methylierte Alkaloide: Methylpiperidin, Methylatropin, Methylstrychnin⁵⁾, Äthylstrychin, Methylbrucin, Äthylbrucin, Methylcinchonin, Amylcinchonin, Methylchinin, Methylchinidin, Methylcocain (Paul Ehrlich), Methylcodein, Methylmorphin, Dimethylconiin, Curarin, Curare, Äthylnicotin, Methylthebain, Methylveratrin, Amylveratrin. Dann die Ammoniumhydratbase Echitamin (Ditain)⁶⁾.

Cinchonin-jodessigsäuremethylester $C_{19}H_{22}N_2O \cdot JCH_2 \cdot CO \cdot O \cdot CH_3$ macht bei Fröschen völlige Lähmung.

Ferner Imidobasen: Methylanilin⁷⁾, Äthylanilin⁷⁾, Amylanilin, Collidin, Coniin.

Methyl-, Äthyl- und Amylanilin wirken curareartig, aber die Chinolinderivate, wie Methyl-, Äthyl- und Amylchinolin wirken nicht curareartig, nur Oxäthylchinolinammoniumchlorid. Chinolin zeigt keine Curarewirkung, hingegen aber das sogenannte Chinotoxin (Dichinolindimethylsulfat von G. Hoppe-Seyler).

1) Rabuteau: *Traité de Thérapeutique und Mémoires de la Société de Biol.* 1884, S. 29.

2) Ackermann, D. u. F. Kutscher: *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 72, S. 177. 1920.

3) Curci: *Atti dell' Acad. di Catania.* Bd. 10. 1897.

4) Brunner: *Monatshefte für Chemie* Bd. 17, S. 219. 1896.

5) Schroff: *Wochenbl. d. Ges. d. Ärzte, Wien* 1866, Nr. 17.

6) Harnack: *E. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 7, S. 126. Es ist ein Glucoalkaloid.

7) Jolyet u. Cahours: *Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.* Bd. 66, S. 1181.

Methylgrün besitzt typische Curarewirkung und macht beim Warmblüter Blutdrucksenkung. Methylviolett selbst, durch dessen Methylierung man zum Methylgrün gelangt, zeigt keine Curarewirkung, aber ausgesprochene Digitalis-Herzwirkung¹⁾.

Sparteïn (Lupinidin) wirkt curareartig. Durch periphere Lähmung des Nervus phrenicus tritt Aufhören der Atmung auf. Ferner zeigt es lähmende Wirkung auf die herzhemmenden Vagusfasern, so daß deren Reizung ohne Erfolg ist und der Muscarinstillstand durch nachträgliche Darreichung von Sparteïn aufgehoben wird. Sparteïn zeigt aber eine schädigende Wirkung auf den Herzmuskel, indem die Diastole auffallend verlängert wird. Methyljodid- bzw. Benzylbromid-sparteïn wirken wie Sparteïn, doch fehlt ihnen die schädigende Wirkung auf das Froschherz. Am Warmblüter tritt ein mit der Sparteïnwirkung völlig übereinstimmendes Vergiftungsbild auf²⁾.

Man sieht daraus, daß vorzüglich den quaternären Basen die Eigenschaft zukommt, auf die motorischen Nervenendigungen lähmend zu wirken, daß aber diese Eigenschaft unabhängig ist vom Baue des übrigen Moleküls der Substanz, und daß auch andere quaternäre Basen, in denen statt Stickstoff Arsen, Antimon oder Phosphor enthalten ist, also Arsonium-, Stibonium- oder Phosphoniumbasen dieselben Eigenschaften besitzen. Es kommt also der Hauptsache nach für das Zustandekommen der Nervenendwirkung auf die bestimmte stereochemische Konfiguration der Verbindung an³⁾.

Die Curarewirkung der Basen erklärt H. H. Meyer⁴⁾ durch die zunehmende Basizität der Ausgangssubstanz. Da Methylamin stärker basisch ist als Trimethylamin, wirkt es auch stärker curareartig. Am stärksten basisch ist Tetramethylammoniumhydroxyd und am stärksten wirksam, während Cholin eine schwache Base und nur schwach wirksam ist⁵⁾.

In schwächerer Weise zeigen ähnliche Nervenendwirkungen, wenn auch nicht so typisch, die Basen, welche eine Imidogruppe enthalten (Piperidin, Coniïn, Methylanilin), so daß auch dieser Konfiguration eine solche lähmende Eigenschaft zukommt. Auch die Lupetidine mit der NH-Gruppe zeigen eine ähnliche Wirkung.

Zum Zustandekommen der Nervenendwirkung ist also nur das Vorhandensein fünfwertigen Stickstoffes notwendig. Denn es ist gleichgültig, ob die Ammoniumbase der Fettreihe oder der aromatischen Reihe angehört. Aber es wäre falsch, anzunehmen, daß die Nervenendwirkung nur den quaternären Basen zukommt. Auch stickstofffreie Körper, wie Campher, Andromedotoxin, gehören zu den Nervenendgiften; es ist also nicht unwahrscheinlich, daß die Nervenendwirkung unter dem Einflusse verschiedener Atomgruppierungen entsteht, unter denen die quaternäre Bindung des Stickstoffs die am besten gekannte ist.

Bedeutung der cyclischen Struktur der Alkaloide.

Bedeutung der Stellungen der Seitenketten.

Von großer Wichtigkeit für die physiologische Wirkung der Alkaloide ist ihre cyclische Struktur, wie folgendes Beispiel es klar veranschaulicht:

δ -Aminovaleriansäure und γ -Aminobuttersäure, welche leicht durch An-

¹⁾ Fühner, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 59, S. 161. 1908.

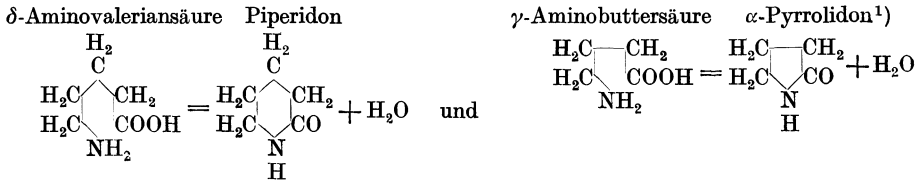
²⁾ Hildebrandt, H.: Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 1327.

³⁾ Siehe Kapitel: Stereochemisch bedingte Wirkungsdifferenzen, ferner Sigmund Fränkel: Stereochemische Konfiguration und physiologische Wirkung. Ergebnisse der Physiologie (Asher-Spiro) III, Biochemie, S. 290.

⁴⁾ Ergebn. d. Physiol. Bd. 1, II, S. 200. 1902.

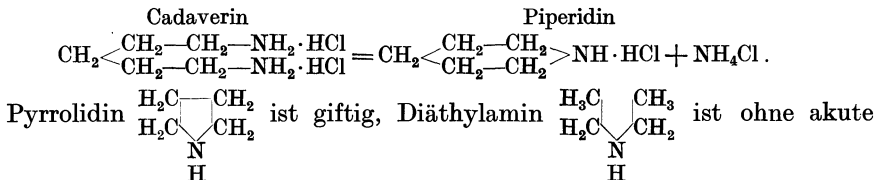
⁵⁾ Fühner, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 58, S. 45. 1907.

hydridbildung und Ringschließung in Piperidin bzw. Pyrrolidon übergehen können,



sind ohne eine besondere physiologische Wirkung, während die erwähnten Basen, ihre Anhydride, schon in schwachen Dosen auffallende toxische Effekte hervorrufen. Diese Tatsache zeigt die Beziehungen, welche zwischen der cyclischen Struktur, welche fast allen Alkaloiden zukommt, und ihrer Wirksamkeit im Tierkörper bestehen.

Daß die Ringschließung bei Alkaloiden mit der physiologischen Wirkung in Beziehung steht bzw. die Giftigkeit derselben bedingt, beweisen auch die Beziehungen zwischen Pentamethyldiamin und Piperidin. Ersteres ist ungiftig wegen der offenen Kette, während Piperidin giftig und wirksam ist. Beim raschen Erhitzen des Cadaverin-(Pentamethyldiamin)-chlorhydrates tritt Ringschluß ein, es bildet sich Piperidinchlorhydrat und Salmiak.



Wirkung. Es ist also weniger die Imidogruppe, als die ringförmige Struktur, welche die Giftwirkung der ringförmigen Basen bedingt, im Vergleiche zu den Basen mit offener Kette.

Die physiologische Wirksamkeit der Alkaloide ist zwar in den meisten Fällen an das Vorhandensein eines ringförmigen, heterocyclischen Kernes, nicht aber an die Zahl der Ringglieder gebunden. α -Piperidin und α -Pyrrolidon zeigen eine durchaus ähnliche Wirkung auf den Organismus²⁾. Doch steht die Zahl der Ringglieder in Beziehung zur Wirkungsstärke, Piperidin und Pyrrolidin wirken qualitativ gleich, Piperidin ist aber stärker giftig³⁾.

Es ist für die physiologische Wirkung der Alkaloide gleichgültig, ob sie sich vom Chinolin oder Isochinolin ableiten lassen. Die Stellung des N im Chinolinmolekül ist also ohne Relevanz für die physiologische Wirkung⁴⁾.

Kendrick und Dewar⁵⁾ haben gezeigt, daß, wenn man die Basen der Pyridinreihe durch Kondensation verdoppelt und so Dipyridin, Parapicolin usw. erhält, die Basen nicht nur stärker physiologisch wirksam werden, sondern die Wirkung in ihrer Art von der einfachen Base differiert und an die Wirkung der natürlichen Alkaloide, die eine ähnliche Konstitution haben, erinnert.

Pyrrol macht Lähmung zentraler Natur⁶⁾. Pyrrolinchlorhydrat $\begin{array}{c} \text{HC} \text{---} \text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{HC} \text{---} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{H} \cdot \text{HCl} \end{array}$ macht bei Fröschen allgemeine Lähmung. Es macht starke Blutdrucksteigerung.

1) Gabriel, S.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 22, S. 3335. 1889; Bd. 23, S. 1772. 1890.

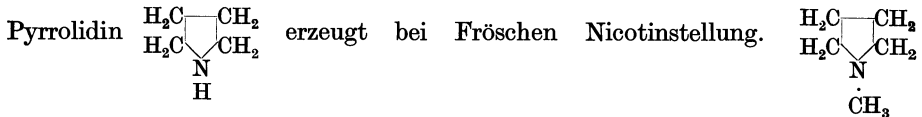
2) Schotten u. Gabriel: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 21, S. 2241. 1888.

3) Hildebrandt, H. (Pauly): Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 322, S. 128.

4) Stockmann, Ralph: Journ. of physiol. Bd. 15, S. 245.

5) Royal society proceed. London. Bd. 22, S. 432.

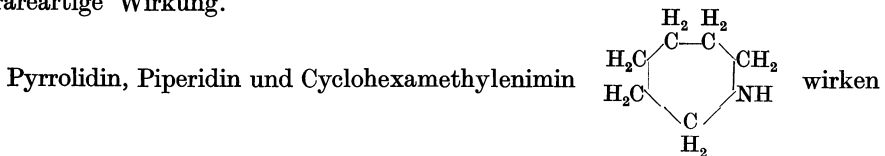
6) Ginzberg: Diss. Königsberg bei Jaffé. 1890.



N-Methylpyrrolidin macht Nicotinstellung und hierauf vollständige Lähmung. Die Pyrrolidinderivate scheinen besonders durch die lähmende Wirkung auf den peripheren, herzhemmenden Mechanismus charakterisiert zu sein.

Kaninchen vertragen subcutan gegebenes Dimethylpyrrol gut, im Harn ist es nicht zu finden. Per os zugeführtes Dimethylpyrrol wird langsamer oxydiert. Es wirkt milder als Pyrrol¹⁾.

Pyrrolidin selbst steht in seiner Toxizität dem Piperidin nicht nach. Qualitativ kommen bei Kaninchen durch Pyrrolidin keine Krämpfe zustande, die ja für Piperidin charakteristisch sind. Bei Kaltblütern macht Pyrrolidin, wie Piperidin, zentrale Lähmung bei kräftig schlagendem Herzen und periphere curareartige Wirkung.



sehr ähnlich. Die periphere Wirkung ist beim Hexamethylenimin am stärksten ausgebildet, also ein Verhalten, wie wir es bei den Ringketonen sehen. Die cyclischen Imine sind im allgemeinen giftiger als die entsprechenden Ringketone mit gleich großem Ring. Bei den Ringketonen überwiegt die zentrallähmende Wirkung, bei den cyclischen Iminen die periphere Lähmung.

Cyclische Isoxime verhalten sich folgendermaßen: Pyrrolidon $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CO} \\ \backslash \\ \text{NH} \end{array}$ wirkt nicht, wie C. Schotten²⁾ angibt, strychninartig, sondern nach Jacob

pikrotoxinartig. Dem Piperidon $\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ | \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CO} \\ \backslash \quad / \\ \text{C} \quad \text{NH} \\ | \\ \text{H}_2 \end{array}$ und dem wahrscheinlich damit

identischen Pentanonisoxim kommt eine typische Krampfwirkung zu, aber nicht die Steigerung der Reflexerregbarkeit wie beim Strychnin; es treten nur Krämpfe auf, welche auf direkter Erregung des Medullarkrampfzentrums beruhen.

Hexanonisoxim $\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ | \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CO} \\ \backslash \quad / \\ \text{C} \quad \text{NH} \\ | \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2 \end{array}$ macht klonische, später tonische Krämpfe und wirkt etwas narkotisch.

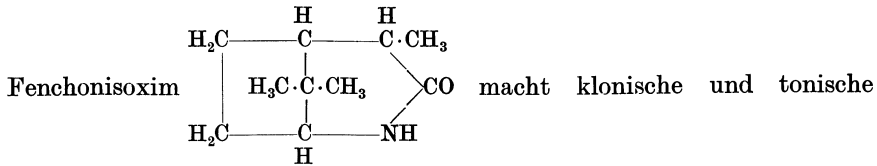
Aminoheptylalkohol $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2 \end{array}$ durch Ringsprengung und Wassereintritt aus dem Cyclohexanonisoxim dargestellt, ist bedeutend weniger giftig als das cyclische Hexanonisoxim und wirkt nach Neutralisation nur im Sinne eines Alkohols lähmend.

Suberonisoxim macht klonische und tonische Krämpfe, die Krämpfe sind meist partiell beschränkt. Auch bei den cyclischen Isoximen steigt die Giftigkeit

¹⁾ Sauardi, P.: Atti d. reale accad. dei Lincei, rendiconti, 1. u. 2. Sem. Bd. 30, S. 185 bis 227. 1921.

²⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 21, S. 2243. 1888.

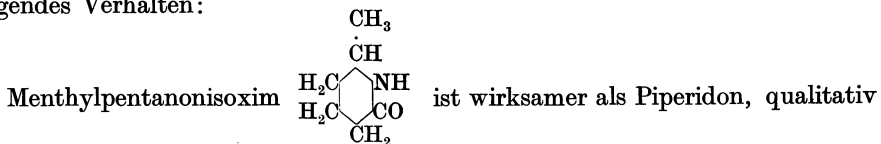
mit der Größe des Ringes. Ebenso sind die peripheren Wirkungen bei den Verbindungen mit größerem Ring ausgesprochener ausgebildet. Die curareartige Wirkung ist bei den niederen Gliedern dieser Reihe kaum angedeutet, beim Suberonisoxim aber schon sehr deutlich hervortretend.



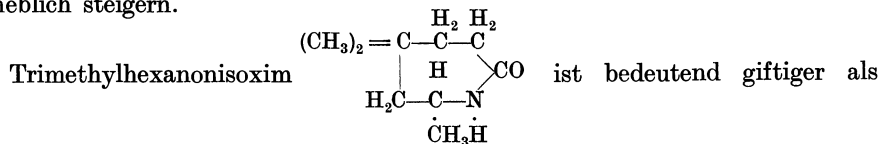
Krämpfe, Blutdrucksteigerung und nachfolgende Lähmung des Gefäßnervenzentrums.

Die pikrotoxinartige Krampfwirkung, welche den Isoximen zukommt, fehlt sowohl bei den Cycloketonen als auch bei den Cycloiminen. Die eigentümlichen Funktionsveränderungen der Skelettmuskulatur sind ebenfalls nur bei den Isoximen zu konstatieren. Es erscheinen also auch diese beiden Wirkungen charakteristisch für Cycloisoxime, welche je eine CO- und NH-Gruppe nebeneinander im Ring enthaltende hydroaromatische Verbindung sind. Die allgemeine zentrale Lähmung, die Hauptwirkung der Ketone, tritt bei den Isoximen zurück. Die Steigerung der Erschöpfbarkeit der motorischen Endapparate haben alle drei Gruppen, die Cycloketone, Cycloisoxime und Cycloimine, gemeinschaftlich, aber diese ist am stärksten bei den Iminen und am schwächsten bei den Isoximen ausgebildet. Die Imine sind im allgemeinen die giftigsten, die Ketone weniger, die Isoxime am wenigsten giftig, wenn man Verbindungen mit gleicher Gliederanzahl miteinander vergleicht.

Die Alkylsubstitutionsprodukte der einfachen cyclischen Isoxime zeigen folgendes Verhalten:

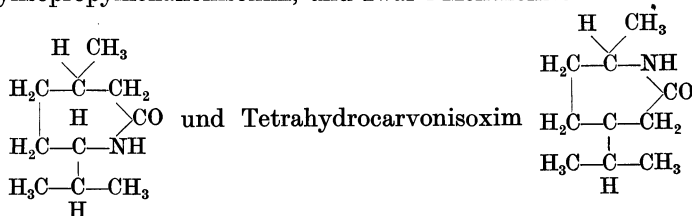


aber wirkt es gleichartig. Von α - und β -Methylhexanonisoxim ist die β -Base fünfmal so giftig als die α -Base; auch die Wirksamkeit auf die Skelettmuskulatur ist bedeutend stärker. Dieselbe Gruppe kann also die Wirkungen der Gesamtverbindungen je nach der Stellung ihrer Anlagerung mehr oder weniger erheblich steigern.



Hexanonisoxim. Die Nervenendwirkung tritt viel stärker hervor.

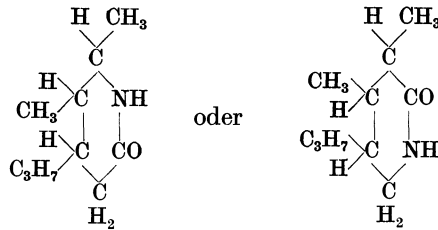
Methylisopropylhexanonisoxim, und zwar 1-Menthonisoxim



Diese beiden isomeren Verbindungen wirken qualitativ und quantitativ sehr ähnlich. Die Lähmung tritt stärker hervor, die Krampfwirkung des Hexanonisoximkernes ist entschieden zurückgedrängt, die narkotische Wirkung ist wohl

auf die Alkylseitenketten, namentlich die Isopropylkette zurückzuführen. Auch die Curarewirkung ist viel stärker als beim Hexanonisoxim.

Thujamenthonisoxim (Dimethylisopropylpiperidon) ist zehnmal so giftig



als Piperidon. Die krampferregende Wirkung des Piperidonkernes ist größtenteils infolge der Wirkung der Alkylseitenketten, wahrscheinlich infolge der Wirkung der Isopropylgruppe, verdeckt; die Nervenendwirkung, welche bei Piperidon sogar bei tödlichen Gaben nicht nachweisbar ist, kommt dagegen bei Thujamenthonisoxim sehr deutlich zum Vorschein.

* * *

Andererseits läßt sich zeigen, daß die Aufsprengung eines Ringes in Alkaloiden die Wirkung vernichtet oder abschwächt. So ist das dem Nicotin isomere Metanicotin ein methyliertes Pyridyl-butylenamin, in dem nach Pinners Auffassung der Pyrrolidinring aufgespalten ist¹⁾. Nach Ringhardt²⁾ hat Metanicotin qualitativ die Nicotinwirkung, aber man benötigt zur Vergiftung die zehnfache Dosis.

* * *

Die N-Oxyde der Alkaloide zeigen eine Verminderung der Giftigkeit, aber das zugrunde liegende Alkaloid wird langsam herausgespalten³⁾.

Nur wenige giftige natürliche Basen, der Cholingruppe angehörig, entbehren der cyclischen Struktur. Die meisten künstlichen und natürlichen Basen, welche physiologische Effekte auslösen, lassen sich vom Benzol oder einem N-haltigen cyclischen System ableiten. Die reinen Benzolabkömmlinge, welche durch Einführung einer oder mehrerer Amino- oder Hydrazingruppen basische Eigenschaften bekommen, zeichnen sich durch ihre temperaturherabsetzenden Wirkungen aus, ebenso durch ihre Fähigkeit, rote Blutkörperchen zu zerstören und Oxyhämoglobin in Methämoglobin überzuführen.

Die Wirkung der Kondensation (Verdoppelung der Ringsysteme) zeigt sich nicht nur bei den aromatischen Basen. So erlangt Pyridin bzw. Benzol durch die Bildung von Chinolin stark giftige und antiseptische Eigenschaften. Es ist zu vermuten, daß der Pyridinring, ähnlich wie ein Hydroxyl, aber in kräftigerer Weise, die im Benzol immanenten antiseptischen Eigenschaften zur Auslösung bringt. Dem Pyridin selbst kommen weder antiseptische noch antithermische noch giftige Eigenschaften zu.

Die von Naphthylamin abgeleiteten, von E. Bamberger⁴⁾ dargestellten und von W. Filehne und Stern⁵⁾ experimentell geprüften Basen zeigen sehr gut den Einfluß der Hydrierung.

β -Naphthylamin hat keine von den Wirkungen des β -Tetrahydronaphthylamins⁶⁾. Es erzeugt in großen Dosen Schwäche und Betäubung; die Pupillen

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 27, S. 1056, 2862. 1894.

²⁾ Diss. Kiel (1895) bei Falck.

³⁾ Polonowski, M.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 181, S. 887. 1925.

⁴⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 22, S. 777. 1889.

⁵⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 115 u. 117, S. 418.

⁶⁾ Petini: Arch. di farmacol. sperim. e science aff. Bd. 5, S. 574. 1897.

werden etwas enger — im Gegensatz zu der starken Pupillenerweiterung durch die hydrierte Base.

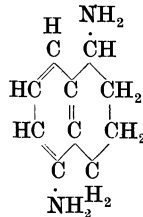
β -Tetrahydronaphthylamin hingegen macht nach subcutaner Injektion deutliche Pupillenerweiterung; die Ohrgefäße kontrahieren sich, die Temperatur steigt um 3 bis $4\frac{1}{2}^{\circ}$, also stärker als bei Nicotin und Coffein, welche nur um 1 bis 1.5° die Temperatur erhöhen. Die Erhöhung der Eigenwärme ist bedingt durch verminderte Wärmeabgabe bei gleichzeitig gesteigerter Wärmeproduktion. Es erregt das Vaguszentrum und wirkt zentral und peripher auf sympathisch innervierte glatte Muskelfasern erregend. Die zentrale Wirkung ist wie die des Wärmestiches. Es wird das Wärmeregulationszentrum erregt¹⁾.

Fügt man eine Äthylgruppe in diese Substanz ein, so erhält man Monoäthyl- β -naphthylaminhydrür $\beta \cdot C_{10}H_{11} \cdot NH(C_2H_5)$. Dieser Körper hat qualitativ dieselben Wirkungen wie β -Tetrahydronaphthylamin selbst, wirkt aber bedeutend intensiver. Die Dosen, welche von beiden Körpern nötig sind, um den gleichen Effekt zu erzielen, verhalten sich etwa wie 2:3.

Dihydrodimethyl- β -naphthylamin $\beta \cdot C_{10}H_9N(CH_3)_2$ ist wirkungslos. α -Naphthylamin wirkt giftiger als β -Naphthylamin²⁾.

Im α -Tetrahydronaphthylamin, bei welchem die vier H-Atome in den stickstofffreien Benzolring des α -Naphthylamins eintreten, ist hierdurch der chemische Charakter der Base wenig oder gar nicht verändert. In Übereinstimmung damit zeigt dieser Körper auch toxikologisch keine der merkwürdigen Eigenschaften des β -Tetrahydronaphthylamin.

Beim α -Tetrahydronaphthylendiamin ist in jedem der beiden Benzolringe des Naphthalins eine Aminogruppe, und zwar beide Male in α -Stellung, die vier Wasserstoffatome sind wiederum sämtlich an ein und denselben Benzolring angefügt.

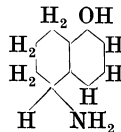


Diese Substanz zeigt keine von den Wirkungen des β -Tetrahydronaphthylamin, macht auch keine Beeinflussung des Allgemeinbefindens.

Diejenigen β -Derivate, welche an dem N-führenden Ringe hydriert sind, zeigen mehr oder minder ausgeprägt jene Wirkungen. α -Derivate zeigen sie nicht. Zum Zustandekommen der physiologischen Wirkung sind β -Stellung der Aminogruppe und Hydrierung an dem N-führenden Ringe notwendig. Diejenigen β -Derivate, welche nur an dem stickstofffreien Ringe hydriert sind, wie auch sämtliche α -Derivate (gleichviel, an welchem Ringe sie hydriert sind), zeigten jene Wirkungen nicht.

Hierfür folgende Beweise: α -Hydronaphthylamine.

An den N-führenden Ringen hydrierte Verbindungen wie Isotetrahydro- α -naphthylamin und α -Aminotetrahydro- α -naphthol

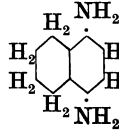


sind unwirksam.

¹⁾ Jones cu, D.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 60, S. 345. 1909.

²⁾ Petini: Arch. di farmacol. sperim. e science aff. Bd. 5, S. 574. 1897.

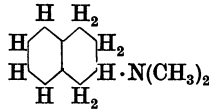
Das am N-freien Ringe hydrierte p-Tetrahydronaphthylendiamin macht



keine Erweiterung der Pupille, ist aber sehr giftig.

β -Hydronaphthylamine.

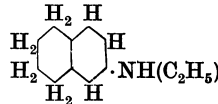
Das an dem N-führenden Ringe hydrierte β -Tetrahydromethyl-naphthylamin



wirkt nach dieser Angabe analog wie β -Tetrahydronaphthylamin.

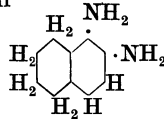
Es ist¹⁾ nur sehr wenig giftig, es beeinflusst die Temperatur gar nicht und ruft beim Hunde intravenös injiziert statt Blutdrucksteigerung eine deutliche Blutdrucksenkung hervor.

Das an dem N-freien Ringe hydrierte Monoäthyl- β -naphthylaminhydrür






erweist sich als wirkungslos, während der isomere Körper, welcher an dem N-führenden Ringe hydriert ist, sehr energisch wirkt.


o-Tetrahydronaphthylamin




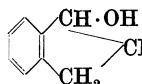
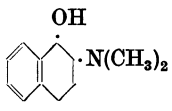
ist wirkungslos.

Im Gegensatz zu ac- β -Tetraalylamin  $\cdot\text{NH}_2$ und seinen Alkylderivaten

erweisen sich  $\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$ und  $\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ als verhältnismäßig ganz ungiftig, die nicht wie ac- β -Tetraalylamin temperaturerhöhend, sondern temperaturherabsetzend wirken. Durch Einführung der β -Oxyäthylamino-, Benzylamino-, Piperidino- und Nortropylreste und bei nicht substituierter Aminogruppe erhält man immer dasselbe physiologische Bild. Die Intensität der antipyretischen Wirkung schwankt bei einzelnen Gliedern, indem sie stellenweise sehr klein ist, aber der Grundcharakter der Verbindungen ändert sich nicht, erst wenn man Basen, die sich von alkoxylierten Grundsubstanzen ableiten, z. B.

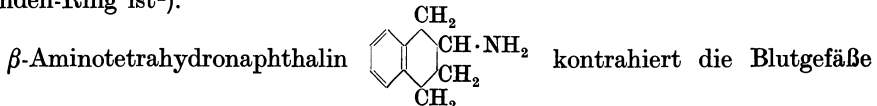
OC_2H_5
 $\cdot\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ zur Untersuchung heranzieht.

Diese Stoffe erweisen sich als recht giftig und im ganzen bis auf die Temperatursteigerung mit  $\cdot\text{NH}_2$ analog.

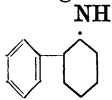
 $\cdot\text{CH}\cdot\text{OH}$ $\cdot\text{CH}\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ist pharmakologisch indifferent, während  $\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$

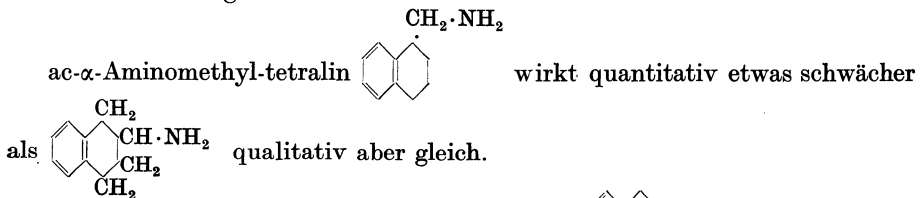
¹⁾ Mitteilung von Ernst Waser.


eine ganz besonders starke antipyretische Wirkung zeigt. Man sieht, von wie großem Einfluß das Hineinflechten einer weiteren Methylengruppe in den Hydrinden-Ring ist¹⁾.

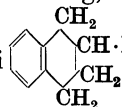


und erhöht dadurch den Blutdruck, wirkt aber auch mydriatisch und stark temperatursteigernd. Diese letztere Wirkung ist anscheinend an die gleichzeitige Gegenwart des aromatischen und hydroaromatischen Ringes geknüpft.

 hat gar keine Ähnlichkeit mit dem β -Aminotetrahydronaphthalin. Die physiologische Wirkung geht also verloren, wenn der aromatische und hydroaromatische Kern getrennt auftreten und nur mit einer Valenz verbunden ist.



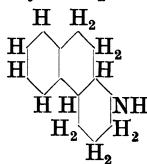
Mit diesen beiden Basen hat die Verbindung  gemein den mit $\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$

dem aromatischen Ring verschmolzenen hydrierten Ring und eine zum aromatischen Kern β -ständige aliphatische Aminogruppe. Die Blutdruckwirkung, Temperaturerhöhung und Pupillenerweiterung sind hier dieselben wie bei  ²⁾.

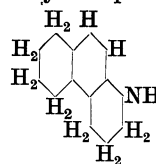
Bei Untersuchung von hydrierten Naphthochinolin zeigen sich analoge Verhältnisse.

α -Octohydronaphthochinolin ist unwirksam; von zwei isomeren β -Octohydronaphthochinolin zeigt sich nur dasjenige im obigen Sinne wirksam, bei welchem die Hydrierung des Naphthalins an dem N-führenden Ringe (d. h. in diesem Falle an demjenigen, welcher dem Chinolinkern gehört) erfolgt ist, während der isomere Körper, welcher an dem N-freien Ringe hydriert ist, keine spezifischen Wirkungen zeigt.

Wirksames
Ac- β -Octohydronaphthochinolin



Unwirksames
Ar- β -Octohydronaphthochinolin



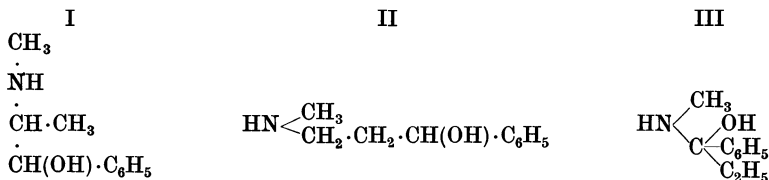
Das Vergiftungsbild, welches gewisse Hydronaphthylamine zeigen, kommt nicht ausschließlich dieser Gruppe zu. Das Amidin des Phenacetins zeigt analoge, wenngleich schwächere Wirkung.

¹⁾ Braun, J. v., O. Braunsdorf u. G. Kirschbaum: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 55, S. 3648. 1922.

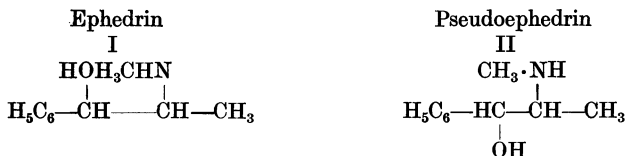
²⁾ Braun, J. v., H. Gruber u. G. Kirschbaum: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 55, S. 3664. 1922.

Aus diesen Untersuchungen ergeben sich Schlußfolgerungen, welche sogar zur Aufklärung der Konstitution analog wirkender Substanzen führen können.

Für das Pseudoephedrin hat A. Ladenburg drei mögliche Konstitutionsformeln aufgestellt:



Die Formel I hielt A. Ladenburg für die wahrscheinlichere, bei welcher die Aminogruppe in β -Stellung steht. Bei II steht sie in γ -Stellung, bei III in α -Stellung zum Benzolring. Nur die I. Formel ist dem β -Tetrahydronaphthylamin und Phenyläthylamin analog konstituiert und Filehne¹⁾ schließt demnach, daß sie als die richtige zu bezeichnen ist.



Es sind stereoisomere, die leicht ineinander übergehen.

Ephedrin besitzt eine erregende Wirkung auf einzelne Gehirnteile, die peripheren Blutgefäße verengen sich, es kommt zu Wärmestauung und Temperatursteigerung.

Ephedrin und Pseudoephedrin erzeugen lokal und resorptiv eine Mydriasis durch Erregung des Sympathicus²⁾ wie β -Tetrahydronaphthylamin, aber nur geringe Temperatursteigerung. Bei letzterem nun ist die Trägerin der eigentlichen physiologischen Wirkung die in β -Stellung befindliche Atomgruppe $\text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{array}$. Es lag nun nahe, daraus Schlüsse auf die Konstitution des Pseudoephedrins zu ziehen. Nach Eugen Bamberger ist die Wirkung der stets nur auf einer Seite erfolgenden Hydrierung in der Naphthalin-Gruppe darin zu suchen, daß das Reaktionsprodukt sich wie ein Benzolderivat mit offenen aliphatischen Seitenketten verhält. β -Tetrahydronaphthylamin gibt keine Naphthalinreaktion mehr, sondern verhält sich wie ein Benzolderivat.

Aus β -Naphthylamin entsteht durch Addition von vier Wasserstoffen



β -Tetrahydronaphthylamin, ein Benzolkörper mit gleichsam zwei offenen Seitenketten.

Bamberger konnte zeigen, daß β -Tetrahydronaphthylamin die vollständigste chemische Übereinstimmung mit einem wahren Benzolabkömmling, der ebenfalls die NH_2 -Gruppe gleichsam in β -Stellung trägt, dem Phenyläthylamin: $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$, einem Körper, der in der Tat eine offene Seiten-

¹⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 124, S. 193.

²⁾ Günstig: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 124, S. 75. — Filehne, W.: ebenda S. 93.

kette führt, aufweist. Aber diese vollständige chemische Übereinstimmung des β -Tetrahydronaphthylamins mit dem Phenyläthylamin macht auch da, wie Filehne gezeigt hat, beide Körper in ihren physiologischen Eigenschaften völlig übereinstimmen, weshalb dieser Forscher folgenden Satz aufstellte: „Trägerin der eigentümlichen pupillenerweiternden Wirkung ist die in β -Stellung zu einem monozentrischen System befindliche Gruppe $C \begin{smallmatrix} H \\ \swarrow \\ NH_2 \end{smallmatrix}$, gleichgültig, ob dieselbe einem geschlossenen Ringsystem oder einer offenen Seitenkette angehört.“

β -Tetrahydronaphthylamin, welches als ein Cyclohexylamin kondensiert mit einem Benzolkern aufzufassen ist, ist nach der Untersuchung von Jonescu¹⁾ nach vielen Richtungen hin ein sympathomimetisches Mittel. In bezug auf den Blutdruck wirkt es viel stärker als β -Phenyläthylamin. Nach anderen Richtungen hin wirkt es jedoch schwächer.

Die beiden optischen Antipoden des β -Tetrahydronaphthylamins und die racemische Verbindung lassen keinen Unterschied in der physiologischen Wirksamkeit erkennen. Durch Anlagerung von Acylgruppen erhält man eine direkte Umkehrung der Wirksamkeit. Während beim Frosch das Acetylderivat weit giftiger wirkt, ist beim Kaninchen das Umgekehrte der Fall. Beim Kaninchen ruft β -Tetrahydronaphthylamin Pupillenerweiterung und Steigerung der Temperatur und des Blutdruckes hervor, das Acetylderivat dagegen Pupillerverengung, geringen Abfall der Temperatur und des Blutdruckes. Die allgemeine Giftwirkung für den Warmblüter ist herabgesetzt²⁾. Ein ähnliches Verhalten zeigen auch die Formyl- und die Benzoylverbindungen, sowie durch Anlagern negativer Gruppen, wie $-COO \cdot C_2H_5$, $-CO \cdot NH \cdot C_6H_5$, $-CS \cdot NH \cdot C_6H_5$, $-CS \cdot NH \cdot C_2H_5$ entstehende Verbindungen. Die Monomethylverbindung macht bei geringen Dosen in kürzester Zeit ein relativ hohes Fieber. In gleichem Sinne wie β -Tetrahydronaphthylamin wirkt die Äthylverbindung. β -Tetrahydronaphthylamin macht eine völlige Immunität gegenüber jeder weiteren Injektion, sowohl von der Verbindung selbst, als auch der Monomethyl- und der Monoäthylverbindung. Die Monomethylverbindung immunisiert dagegen nur für sich selbst und für die Monoäthylverbindung und diese nur für sich selbst.

Das Monomethylderivat ist qualitativ völlig identisch in der Wirkung mit der ursprünglichen Base selbst, quantitativ übertrifft es die Wirkungen der Ausgangsbasis. Das Monoäthylderivat ist wesentlich toxischer, namentlich in bezug auf das Atmungszentrum, die spezifischen Wirkungen (Pupille, Fieber, Blutdruck) sind qualitativ die nämlichen, quantitativ aber zurückstehend.

Bei am N alkyl- oder acylierten Verbindungen macht sich eine Kombination der Grundwirkungen der beiden reinen Monosubstitutionsprodukte geltend. So erzeugt Injektion von Methylacetyl- und Methylformyl-, sowie Äthylacetyl- β -tetrahydronaphthylamin beim Kaninchen einestheils Pupillenerweiterung (Wirkung der Monomethylverbindung) anderenteils Senkung der Temperatur (Wirkung der Monoacetylverbindung). Ein Teil der Substanz wird nämlich im Organismus des Warmblüters verseift; es entsteht dabei eine gewisse Menge des Monomethylderivats oder selbst der Grundverbindung, die nicht nur genügt, die myotische Wirkung der Acetyl- oder der Formylgruppe aufzuheben, sie wird sogar ins Gegenteil verwandelt, die aber nicht genügt, um auch auf die Temperatur einzuwirken³⁾.

Die Einführung eines Methylrestes in die Aminogruppe des α -Tetrahydro-

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 60, S. 346. 1909.

²⁾ Cloetta, M. u. E. Waser: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 73, S. 398. 1913.

³⁾ Waser, Ernst u. M. Cloetta: Schweiz. chem. Ztg. Bd. 1, S. 12. 1917.

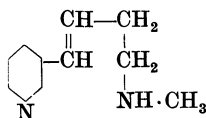
β -naphthylamins macht die Einwirkung auf Blutdruck und Steigerung der Temperatur heftiger aber kürzer als bei der Ausgangssubstanz. Die Dimethylverbindung ist dagegen weniger giftig, macht Blutdrucksenkung, beeinflußt aber die Temperatur nicht, aber es macht wie die obengenannten Basen Pupillenerweiterung¹⁾.

ac-Tetrahydro- β -naphthyl-trimethylammoniumchlorid wirkt curarartig, Blutdrucksteigerung und Mydriasis bleiben bestehen, die Temperatur wird nicht erhöht. Diese Verbindung steht also zwischen dem Mono- und dem Dimethylderivat.

Die Substitution eines Wasserstoffes der Aminogruppe durch die Urethan-, Äthylthioharnstoff-, Phenylharnstoff- oder Phenylthioharnstoffgruppe macht, daß die Pupillenerweiterung, Fieber, Blutdrucksteigerung und zentrale Erregung fehlen. Die charakteristische Umkehr der Wirkungen der Grundsubstanz scheint also von dem Eintritt eines Acylrestes ganz allgemein abzuhängen. Ebenso ist es beim Di-(tetrahydro- β -naphthylthioharnstoff), weil offenbar das 2. Mol. β -Tetrahydronaphthylamin nicht in Freiheit gesetzt werden kann und somit einfach der Charakter der Acylsubstitution verbleibt. Kann aber dieser Rest abgespalten werden, wie im ac-Tetrahydro- β -naphthylsulfocarbaminsauren ac- β -Tetrahydronaphthylamins, so zeigen sich alle Grundwirkungen des freigewordenen β -Tetrahydronaphthylamins in normaler Weise. Weicht die Aminogruppe des β -Tetrahydronaphthylamins durch Zwischenschaltung einer Methylgruppe weiter vom aromatischen Kern ab, wie bei den Naphthobenzylaminverbindungen, so erhält man die Wirkungen des β -Tetrahydronaphthylamins nur abgeschwächt. Auch hier tritt bei Substitution durch den Acetylrest Umkehr der Wirkung ein.

α -Hydrindamin und seine Methylenverbindung haben trotz der Hydrierung nur schwächere spezifische Wirkung als β -Tetrahydronaphthylamin.

Auf eine Differenz der Wirkung, die zum Teil auf einer Stellungsverschiedenheit beruhen soll, verweisen Falck und Plenck²⁾. Arecolin, Pilocarpin, Metanicotin erzeugen Vermehrung der Speichelsekretion, Atmungsbeschleunigung, Gleichgewichtsstörung und in größeren Dosen Krampferscheinungen. Coniin, Stilbazolin erzeugen keine Krämpfe. Arecolin macht kein Erbrechen, Nicotin und Metanicotin



konstant, bei Pilocarpin tritt Erbrechen erst einige Stunden nach der Vergiftung auf.

Bedeutung der Seitenketten.

Die meisten künstlichen und natürlichen Alkaloide lassen sich vom Pyridin ableiten, beziehungsweise vom Chinolin oder Isochinolin, welche beide sich ja auch auf Pyridin zurückführen lassen, nur einige wenige vom Imidazol und vom Pyrrol. Pyridin selbst hat nur eine sehr schwache physiologische Wirkung. Es wird aber in ungemein wirksame Körper verwandelt, einerseits durch Eintritt von Wasserstoff, andererseits durch Eintritt von aliphatischen Seitenketten.

Treten an das Pyridin aliphatische Seitenketten, insbesondere Alkylreste heran, so steigt damit die Wirksamkeit der Verbindung. Doch tritt der Charakter der Pyridinwirkung mit dem Ansteigen der Länge und der Anzahl der Alkyl-

¹⁾ Cloetta, M. u. E. Waser: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 98, S. 198. 1923.

²⁾ Diss. Kiel 1895.

seitenketten in den Hintergrund und die rauscherzeugende Wirkung der Alkylkomponente kommt immer mehr zur Geltung.

Zuerst zeigten Kendrick und Dewar¹⁾, daß in der Pyridinreihe ein beträchtlicher Unterschied in der Stärke der Wirkungen der einzelnen Glieder vorhanden ist, aber die Art und Weise der Wirkung ist immer die gleiche. Die letale Dosis wird kleiner, je höher das homologe Pyridin in der Reihe steht.

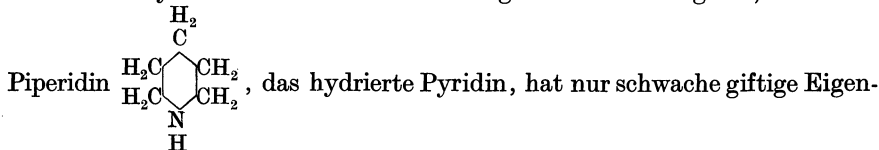
Die rauschartige Wirkung auf das Gehirn und die beschleunigende Wirkung auf den Atem und den Puls wächst bei den Pyridinbasen mit dem Anwachsen des Moleküls durch die Alkylkomponente. Die Wirkung ist am schwächsten beim Pyridin C_5H_5N selbst, schon stärker beim Methylpyridin $C_5H_4N \cdot CH_3$ und noch stärker beim Lutidin (Äthylpyridin) $C_5H_4N \cdot C_2H_5$, Collidin (Propylpyridin) $C_5H_4N \cdot C_3H_7$ und Parvolin (2.3.4.5-Tetramethylpyridin).

Die höheren Glieder der Pyridinreihe erinnern in ihrer physiologischen Wirkung an die niederen Glieder der Chinolinreihe, ausgenommen, daß die Pyridine mehr befähigt sind, Tod durch Asphyxie hervorzurufen und daß die letale Dosis der Pyridine weniger als die Hälfte von der der Chinoline ist.

Sehr interessant ist es, daß man vom Pyridin zu viel giftigeren Substanzen gelangt als vom Chinolin, so daß die Gegenwart des Benzolkernes in der Verbindung abschwächend wirkt. Denn das dem Coniin homologe α -Tetrahydropropylchinolin ist für niedere Tiere sehr stark, für Säugetiere aber viel weniger giftig als Coniin²⁾.

Wenn man von den niederen zu den höheren Gliedern der Chinolinreihe ansteigt, so findet man, daß die physiologische Wirkung ihren Charakter ändert, insofern als die niederen Glieder hauptsächlich auf die sensorischen Zentren des Gehirns zu wirken scheinen und auf die Reflexzentren der Corda, indem sie die Fähigkeit zu willkürlicher oder Reflexbewegung zerstören; die höheren Glieder wirken weniger auf diese Zentren und hauptsächlich auf die motorischen zuerst als Irritantien, indem sie heftige Krämpfe verursachen, späterhin eine komplette Paralyse hervorrufen. Während die Reflexerregbarkeit der Zentren im Rückenmark verschwunden zu sein scheint, können diese Zentren leicht durch Strychnin zur Tätigkeit gebracht werden.

Die am Kohlenstoff wie am Stickstoff alkylierten Piperidinderivate verhalten sich qualitativ ganz gleich, nur in quantitativer Hinsicht zeigen sich Wirkungsunterschiede. Sie erzeugen zentrale Lähmung, später Lähmung der motorischen Nervenendigungen. Die Acylderivate machen Krämpfe, die sich z. B. beim Formylderivate bis zum vollständigen Tetanus steigern³⁾.



schaften, zeichnet sich aber besonders durch die intensive Blutdrucksteigerung nach Injektion von kleineren Mengen dieser Base in die Blutbahn aus, eine Blutdrucksteigerung, welche in mancherlei Hinsicht an die Wirkung des Adrenalins und auch des Nicotins erinnert. Es macht die motorischen Endplatten der Nerven im Muskel der Ermüdung leichter zugänglich, eine Wirkung, wie man sie durch eine Curaredosis erhalten kann, welche zu klein ist, um eine komplette Paralyse zu bewirken. Auf das Zentralnervensystem übt Piperidin keine Wirkung aus, hingegen auf das Herz, auf welches große Dosen einen schwächenden

¹⁾ Kendrick u. Dewar: Proc. of roy. soc. (London). Bd. 22, S. 242, 432.

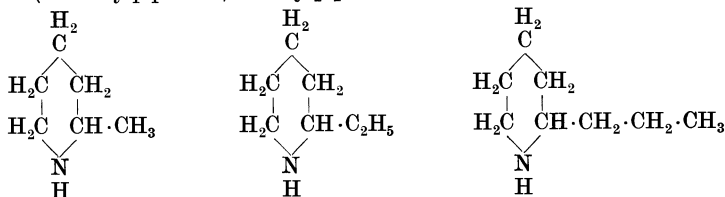
²⁾ Tonella: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 3, S. 324.

³⁾ Wolfenstein, R. u. E.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 34, S. 2408. 1901.

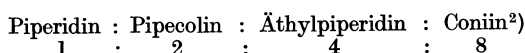
Einfluß haben. Die typische Curarewirkung bleibt aus dem Grunde aus, weil bei Anwendung großer Dosen zuerst das Herz stillstehen bleibt.

Treten aber in das Piperidin aliphatische Seitenketten, insbesondere Alkylreste ein, so wird die physiologische Wirkung gesteigert.

Pipecolin (α -Methylpiperidin) α -Äthylpiperidin Coniin (α -Propylpiperidin)



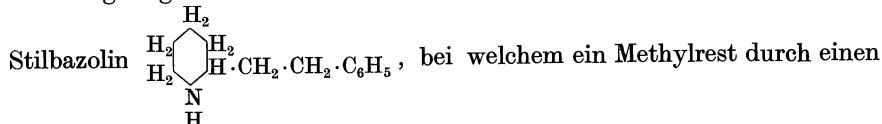
Pipecolin (α -Methylpiperidin) macht komplette Curarewirkung ohne Herzstillstand. Dieselben Symptome erzeugt Äthylpiperidin in viel kleinerer Dosis und Coniin in noch kleinerer Dosis. Coniin differiert vom Piperidin nur in der sehr kräftigen Wirkung auf die motorischen Nervenendplatten und hat keine zentrale Wirkung¹⁾. Die Giftigkeit dieser Substanzen verhält sich folgendermaßen:



Während also die Methylgruppen in arithmetischer Progression ansteigen, steigt die Giftigkeit in geometrischer. Wie wir gleich sehen werden, konnte Gürber zeigen, daß dieses Gesetz für die Lupetidinreihe, welche ebenfalls vom Piperidin deriviert, nur für die niederen Glieder gilt, während die höheren Ausnahmen bilden, da sie eine sekundäre Wirkung auf das Zentralnervensystem haben. Die Ursache dieser Unregelmäßigkeit kann aber nach Arthur R. Cushnys Erklärung darin liegen, daß während bei den niederen Gliedern der Serie die Wirkung des Piperidinradikals der bestimmende Faktor der Giftigkeit ist, die Zahl der Methylgruppen, wenn sie größer wird, ebenfalls einen Ausschlag gibt, da diese als aliphatische Narkotica wirken.

Dimethylconylammoniumchlorid ist nicht ganz ohne krampferregende Wirkung. Homoconiin (durch Reduktion von α -Isobutylpyridin mit Natrium erhalten) wirkt stärker lähmend und weniger krampferregend als Coniin. Die letale Dosis beträgt nur neun Zehntel der des Coniins.

Isopropylpiperidin wirkt qualitativ wie das isomere Coniin, aber die Wirkung ist dreimal geringer.



Phenylrest ersetzt ist, zeigt die lähmende Wirkung des Coniins in erheblicher Weise verstärkt, die krampferregende bis auf ein Minimum herabgesetzt. Die letale Dosis ist um ein Drittel höher als beim Coniin. Furfuräthanpiperidin, in welchem ein Wasserstoff der Seitenkette durch den sauerstoffhaltigen Furankern ersetzt ist, ist dreimal so giftig als Coniin und beschleunigt die Atmung³⁾.

Die Bedeutung des Eintrittes von Methylgruppen in Alkaloide läßt sich auch gut an den von Guareschi synthetisch dargestellten Cyanoxyppyridinderivaten beobachten. A. Deriu⁴⁾ untersuchte diese und fand:

¹⁾ Bestritten von H. Hayashi u. K. Muto: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 48, S. 356 1902.

²⁾ Ehrlich, Paul: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 31, S. 214. 1898.

³⁾ Falck: Diss. Kiel 1893. ⁴⁾ Giorn. della R. Acad. med. di Torino Bd. 53, S. 839.

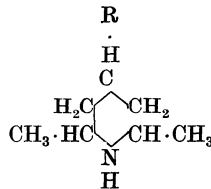
β -Cyan- α' - γ' -dimethyl- α -oxyppyridin ist wirkungslos bei Hunden und Kaninchen, bei Katzen intravenös gegeben tritt Myosis, Reflexsteigerung und konvulsivisches Zucken auf.

β -Cyan- α' - β' -trimethyl- α -oxyppyridin ist viel aktiver, ruft epileptische Konvulsionen bei Katzen hervor. Bei Kaninchen ist es unwirksam.

N-Methyl- β -cyan- α' - γ -dimethyl- α -oxyppyridin ist in dieser Gruppe am stärksten wirksam, N-Äthyl- β -cyan- α' - γ -dimethyl- α -oxyppyridin ist ein starkes Myoticum und Purgans, es wirkt stark nervenerregend.

Je größer das Molekulargewicht, desto wirksamer ist die Verbindung, die Wirkungsstärke hängt von der Zahl und Natur der anhaftenden Radikale ab und wächst mit deren Anzahl, ist ferner abhängig von der Art der Anreicherung der Methylradikale an den Stickstoff des Kerns.

Lupetidine¹⁾ sind Homologe des Dimethylpiperidins. Wird im Lupetidin ein Wasserstoffatom, und zwar das dem Stickstoff gegenüberstehende durch Radikale ersetzt, so bilden sich die weiteren Glieder der Reihe.



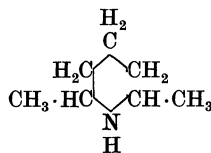
Bei den Lupetidinen zeigt es sich, daß im allgemeinen die Größe der wirksamen Dosis abnimmt, wenn die Größe des substituierten Alkylradikales zunimmt. Es zeigt sich, daß die Wirkungsintensität gleichsam in geometrischer Progression zunimmt, wenn das Molekulargewicht in arithmetischer Progression steigt; dieses Gesetz gilt jedoch in dieser Reihe nur bis zum Isobutylpupetidin, denn dieses und noch mehr das Hexyllupetidin weichen erheblich davon ab. Die auffallende Tatsache, daß ein Butyl- und ein Hexylradikal so ganz anders wirken sollen als ein Methyl-, Äthyl- oder gar Propyl-Radikal, wird durch einige chemische Analogien bestätigt.

Piperidin und Propylpiperidin (Coniin) unterscheiden sich ähnlich wie die entsprechenden Lupetidine.

Das allen Lupetidinen gemeinsame Hauptvergiftungssymptom ist die Lähmung der willkürlichen Bewegungen.

Von besonderem Interesse ist nun die Regelmäßigkeit, nach welcher die Zunahme oder Abnahme der Größe der Dosis in der Lupetidinreihe erfolgt, zuerst eine sukzessive Abnahme bis zu einem Minimum beim Propyllupetidin und dann für Isobutyl- und Hexyllupetidin wieder eine ebensolche Zunahme, ein Verhältnis, das eine ganz spezielle Bedeutung gewinnt. Es verhalten sich demnach die Intensitäten wie 1:2:4:8, d. h. sie steigen in geometrischer Progression, jedoch nur für die vier ersten Glieder der Reihe, während sie für die beiden letzten Glieder im Verhältnis von 5:4 wieder abfallen.

Lupetidin [α - α' -Dimethylpiperidin]²⁾



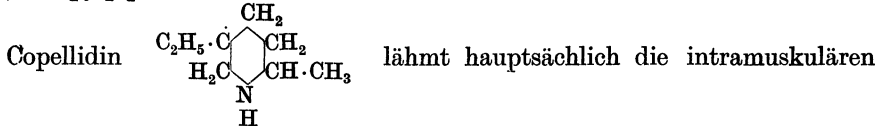
¹⁾ Gürber und Justus Gaule: Dubois' Arch. 1890, S. 401.

²⁾ Die letale Dosis pro kg Kaninchen ist 0,4 g.

wirkt analog dem Curare, erzeugt Lähmung ohne besondere Wirkung auf das Herz. Es sistiert die Atmung beim Maximum der Lähmung. Von allen Lupetidininen am stärksten erzeugt Lupetidin selbst Vakuolen in den Blutkörperchen und verändert den Kern nach Form und Größe, das Zentralnervensystem wird schwach affiziert und die Haut lokal anästhesiert.

β -Lupetidin = β -Äthylpiperidin¹⁾ wirkt sehr spät, macht tetanische Muskelkrämpfe und Speichelfluß, wirkt identisch wie β -Propylpiperidin, doch ist die Giftigkeit auf mehr als die Hälfte reduziert. Die Propylgruppe sowohl in α -, als auch in β -Stellung bedingt eine größere Giftigkeit als die Äthylgruppe.

β -Propylpiperidin ist nicht so toxisch, wie Coniin.



Nervenendigungen. Es wirkt doppelt so intensiv wie Lupetidin.

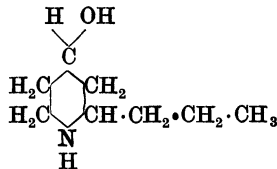
Parpevolin ist ebenfalls ein Gift von gemischtem Charakter mit einer den Gesamtwirkungseffekt hauptsächlich bestimmenden, peripher motorischen, einer weniger deutlichen peripher sensiblen und einer noch stärker als beim Copellidin integrierenden zentralen Komponente. In bezug auf die Lähmung wirkt Parpevolin doppelt so intensiv wie Copellidin.

Propyllupetidin ist ein Gift, welches vorwiegend die intramuskulären Nervenendigungen lähmt, die Zentralorgane des Nervensystems stark mitaffiziert. Propyllupetidin wirkt am intensivsten von allen Lupetidininen, achtfach so intensiv als Lupetidin; in seiner Fähigkeit Vakuolen zu erzeugen, tritt es gegenüber den bis jetzt besprochenen Gliedern der Reihe bedeutend zurück.

Isobutyllupetidin ist ein Gift, welches vorzugsweise ähnlich den echten Narkotica das Zentralnervensystem und das Herz lähmt, dann aber auch wie die vorhergehenden Glieder der Reihe die intramuskulären Nervenendigungen in Mitleidenschaft zieht.

Hexyllupetidin ist ein nach Art der echten Narkotica auf die Zentralorgane und direkt auf das Herz wirkendes sehr energisches Gift. Nebenbei lähmt es schwach die intramuskulären Nervenendigungen.

Coniin (α -Propylpiperidin) steht am nächsten dem Propyllupetidin. Verschiedene Autoren schreiben ihnen verschiedene Wirkungen zu, was wohl auf verschiedener Stellung der Propylgruppe beruhen kann; zweifellos vereinigt Coniin, wie die Lupetidine, periphere und zentrale Wirkung in sich. Die physiologische Wirkung ist beim Coniin 7—8mal größer als beim Piperidin.



wirkt nicht so stark wie Coniin, qualitativ aber gleich²⁾).

Es macht einen Unterschied, ob die CH_3 -Gruppen symmetrisch an verschiedene Kohlenstoffatome herangetreten sind oder asymmetrisch an eines allein. Es ist also auch die Stellung der Seitenkette, welche in Betracht kommt, von Einfluß auf die Wirkung dieser beiden Gifte. Von diesem Gesichtspunkt aus wird man auch einen Unterschied zwischen der Wirkungsweise des Coniins,

¹⁾ Ehrlich, Paul: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 31, S. 2141. 1898.

²⁾ Wertheim u. Schloßberger: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 100, S. 239. — Schiff: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 157, S. 166.

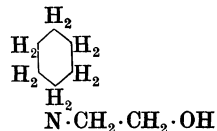
bei dem das Propylradikal in α -Stellung sich befindet, und derjenigen des Propylpiperidins, bei dem das Radikal in γ -Stellung steht, machen müssen. Der Piperidinkern bedingt die Veränderungen (Vakuolenbildung) der roten Blutkörperchen, die Seitenketten schwächen diese Wirkung eher ab, dagegen hängt die Wirkung auf das Nervensystem ganz wesentlich von diesen Seitenketten ab. Auch hier zeigt sich wieder eine Differenz zwischen ein- bis dreigliedrigen und vier- und mehrgliedrigen Seitenketten, die ersteren bewirken eine periphere, die letzteren eine zentrale Lähmung.

Sämtliche Verbindungen der Lupetidinreihe sind giftig und alle verursachen den Tod unter Herzlähmungserscheinungen. Es ist aber nicht dasselbe Gift, welches am raschesten Lähmungen herbeiführt und dessen kleinste Dosis den Tod bringt. Dieses deutet auf verschiedene Angriffspunkte der verschiedenen Verbindungen. Die direkte Erregbarkeit des Muskels bleibt bei allen erhalten, die indirekte Erregbarkeit des Muskels vom Nerven aus schwindet zuerst bei dem Lupetidin, bei dem Copellidin teilweise, bei den höheren Gliedern der Reihe ist sie noch ganz erhalten, während schon eine vollständige Lähmung aller willkürlichen Bewegungen eintritt. Bei den höheren Gliedern ist also die Lähmung eine zentrale und sie wird erst bei längerer Dauer und steigender Dosis eine periphere, bei den niederen Gliedern ist sie zuerst eine periphere und wird später eine zentrale. Lupetidin gleicht also in seinem Angriffspunkte dem Curare, Hexyllupetidin den Narkoticis, indem es die Zentralorgane lähmt: es erstreckt auch, wie diese, seine Wirksamkeit auf das Herz, das es rasch in Mitleidenenschaft zieht.

Man kann konstatieren, daß die Zahl und Größe der Vakuolen in den Erythrocyten bei Lupetidinvergiftung am größten und mit wachsendem Alkylradikal abnimmt, so daß Hexyllupetidin nur noch ganz kleine und schwer zu entdeckende Stellen hervorbringt.

Die gemeinsame Ursache dieser Veränderungen ist in dem allen diesen Giften gemeinsamen Piperidinkern zu suchen. Gürber hat gefunden, daß zwei Körper, welche denselben Kern enthalten, nämlich Piperidin selbst und Coniin, dieselben Wirkungen auf die Blutkörperchen wie die Lupetidine haben. Die farblosen Stellen in den Erythrocyten sind also eine Wirkung des Piperidinkernes, sie können in ihrer Größe, Zahl und Gruppierung durch die Alkylradikale modifiziert werden, die, in diesen Kern eintreten, und zwar in der Art, daß sie bei dem höchsten Radikal, dem Hexyl, fast verschwinden. Diese Wirkung ist aber wahrscheinlich keine direkte.

Paderi¹⁾ untersuchte Ladenburgs Piperylalkin



und Pipecolylalkin $\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ · Sie wirken auf das Zentralnerven-

system paralyisierend wie Piperidin.

Die Kondensationsprodukte von Piperidin, Formaldehyd und einem Phenol, z. B. Thymotin-, Carvacryl-, p-Kresyl-piperidid wirken im großen und ganzen wie Piperidin²⁾.

Monobromthymotinpiperidid und Dibromkresylpiperidid zeigen nicht die krampferregende Wirkung des Piperidins. Die Kondensationsprodukte aus Piperidin und Phenolen mittels Formaldehyd (bzw. aus Oxyalkoholen) zeigen nur dann Piperidinwirkung, wenn die p-Stellung oder eine der beiden o-Stellun-

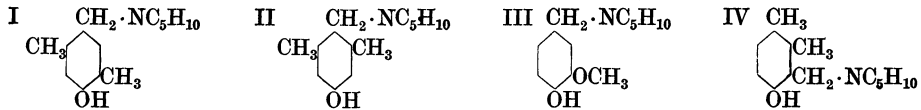
¹⁾ Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 295, S. 370; Bd. 301, S. 117.

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44, S. 278. 1900.

gen zum Hydroxyl im Benzolkern frei ist. Die m-Stellung zum Hydroxyl hat nur dann Einfluß auf die physiologische Wirkung, wenn beide m-Stellungen unbesetzt und dem Methylpiperidinreste benachbart sind¹⁾.

Kondensationsprodukte aus Piperidin und Phenolen mittels Formaldehyd welche zwei reaktionsfähige Stellen am Benzolringe enthalten, erfahren eine Verstärkung der Wirkung, wenn man die eine von beiden durch Brom oder ein Radikal ersetzt.

W. Hildebrandt²⁾ untersuchte ferner die vier folgenden Basen:



Die Base I zeigt akute Piperidinwirkung. Erheblich schwächer wirkt die Base III, sie macht nur vorübergehende Krämpfe, noch schwächer wirkt Base II. Die Base IV ist unwirksam. Die Basen I und II unterscheiden sich lediglich durch die Stellung der Methylgruppen am Benzolring. Durch das Freibleiben beider o-Stellungen zum Hydroxyl erfährt die physiologische Wirkung eine erhebliche Abnahme. Hildebrandt deutet diese Erscheinung so, daß die eine freie o-Stellung die andere in physiologischer Beziehung beeinträchtigt. In ganz analoger Weise beeinträchtigen sich, wie aus dem Verhalten der Base III erhellt, die eine freie o-Stellung einerseits und die beiden dem Methylenpiperidin-derivaten benachbarten freien m-Stellungen andererseits. Letztere haben den gleichen Einfluß wie eine freie o-Stellung, wenn sie dem Methylenpiperidinrest benachbart sind.

Iso- α '-diphenylpiperidid wirkt nicht giftig. Thymotin- α -methylpiperidid ist viel weniger giftig als Thymotinpiperidid. Carvacryl- α -methylpiperidid macht Krämpfe und Tod. Thymotincopellidid ist noch weniger giftig als die entsprechende Pipecolinverbindung.

Das Thymolderivat des Piperidins (Hildebrandt) ist giftiger als Piperidin selbst.

Norverbindungen.

Von großer Bedeutung ist die Gegenwart von Alkylresten am Stickstoff. Im allgemeinen läßt sich die Regel aufstellen, daß die Ersetzung des Imidwasserstoffes durch Alkylradikale die Reizwirkung herabmindert (Filehne).

Methylconiin (am N methyliert) wirkt krampferregend und lähmend, die letale Dosis ist um ein Drittel geringer als die des Coniins. Die Qualität der Wirkung ist die gleiche.

Bei der Untersuchung von Pseudohyoscyamin (Norhyoscyamin) und Noratropin zeigte es sich, daß die Norverbindungen nur ein Achtel so wirksam sind wie ihre Methylderivate³⁾.

Nur das Norcocain wirkt nach E. Poulsson⁴⁾ in unverändertem oder sogar verstärktem Maße lokal anästhesierend.

Bedeutung der Hydroxyle.

Die Gegenwart von Hydroxylen steht anscheinend in enger Beziehung zu der Wirkung auf das Gehirn. Es ist auffällig, daß gerade diejenigen natürlichen Alkaloide, welche Hydroxylgruppen enthalten, Gehirnwirkungen aus-

¹⁾ Hildebrandt, H.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 43, S. 248. 1904 bis 1905. ²⁾ Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 344, S. 298.

³⁾ Laidlaw, P. P. bei Francis H. Carr u. W. C. Reynolds: Journ. of the chem. soc. (London). Bd. 101, S. 946. 1912.

⁴⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27, S. 301.

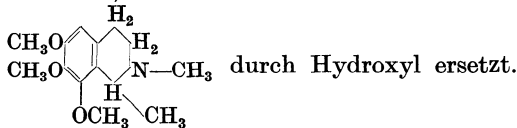
lösen, während meist der Verschluß derselben durch Säure- oder Alkylradikale bei denselben die Gehirnwirkung erschwert oder ganz aufhebt.

Als Beispiele dienen:

Morphin wirkt schlafmachend, eine Eigenschaft, welche durch Verdecken eines Hydroxyls durch Aryl- oder Acylgruppen größtenteils unterdrückt wird. Die neue Verbindung hat strychninartige Eigenschaften. Beispiele: Übergang von Morphin und Kodein. Thebain ist ein heftig tetanisch wirkendes Gift (strychninartige Wirkung). Seine Konstitution zeigt, daß in diesem Körper zwei Methoxylgruppen vorhanden sind und die nahe Verwandtschaft zum Morphin, mit dem es wegen Verdecktseins der Hydroxyle nur die krampf-erregende, aber nicht die narkotische Wirkung gemein hat.

Chinin enthält ein Hydroxyl am verbindenden Kohlenstoff, es zeigt Eigenschaften, welche an eine schwache Morphinwirkung erinnern. An Fröschen ruft Chinin eine ähnliche Narkose hervor, wie Morphin¹⁾. Auch bei höheren Tieren wird die Sensibilität merklich herabgesetzt.

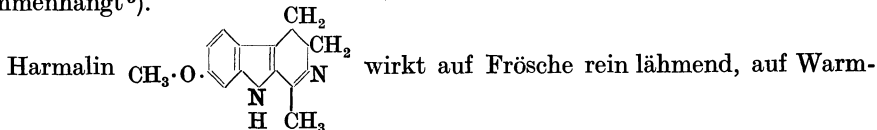
Pellotin mit einem Hydroxyl hat stark ausgeprägte narkotische Eigenschaften²⁾. Im Pellotin ist eine der Methoxylgruppen des Methylpellotin



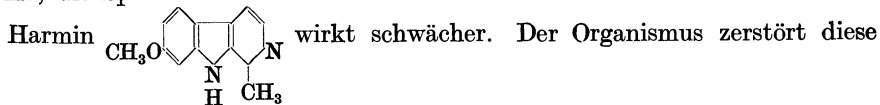
Ebenso erzeugt das hydroxylhaltige Atropin jene eigentümlichen Exaltationszustände der Psyche.

Oxypropylendiisoamylamin ist hydroxylhaltig, wirkt stark toxisch, verursacht heftige psychische Erregung, keuchende Atmung und epileptiforme Konvulsionen, überhaupt Symptome der menschlichen Epilepsie. Hier scheint also die Hydroxylgruppe die Substanz in intime Beziehungen zur Gehirnrinde zu bringen.

Harmin und Harmalin, von denen das erste eine einsäurige sekundäre Base und das zweite ein Dihydroharmin ist, wirken beide deutlich psychisch, was vielleicht mit ihrer Spaltung zu phenolartigen Derivaten im Organismus zusammenhängt³⁾.



blüter erst allgemein erregend (Halluzination und Krämpfe), dann ebenfalls lähmend; die Atmung ist meist dyspnoisch, durch große Dosen wird sie gelähmt; die Speichelsekretion wird vermehrt.



Alkaloide schnell⁴⁾.

Bedeutung der Carboxalkylgruppe.

Eigentümlich ist die Verstärkung der Wirkung, bzw. das Auftreten der Wirkung durch Esterbildung bei Alkaloiden, welche freie Carboxylgruppen tragen, also gleichsam auch Säuren sind.

¹⁾ Schmiedeberg, O.: Pharmakologie, 5. Aufl., S. 218.

²⁾ Heffter, A.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 34, S. 65 und 374; Bd. 40, S. 385. — Therap. Monatsh. 1896, S. 328.

³⁾ Flury, Ferdinand: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 64, S. 105. 1910.

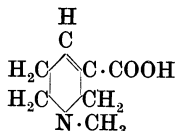
⁴⁾ Flury, F.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 64, S. 104. 1910.

Benzoylkonin wird erst durch Veresterung wirksam; wenn man für den Wasserstoff der Carboxylgruppe ein beliebiges aliphatisches Alkylradikal substituiert, so entstehen die wirksamen Cocaine, wobei es für die Wirkung ziemlich gleichgültig ist, welche Alkylreste eintreten.

Die Wirkungsstärke der Alkaloide wird bedeutend gesteigert, wenn ein Wasserstoff durch eine Carboxalkylgruppe ersetzt wird.

Cocain ist wirksamer als Tropacocain, dem die Carboxymethylgruppe fehlt. In der Eucaingruppe ist die Veresterung der Carboxylgruppe von großer Bedeutung für die Giftigkeit, aber nicht für die Anästhesie. Die Ester der Alkaminocarbonsäuren sind 2—3 mal so giftig als die entsprechenden Alkamine.

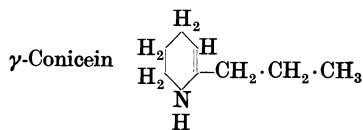
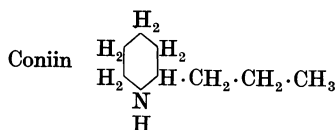
Das unwirksame Arecaidin



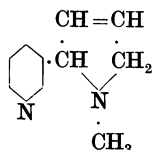
wird zum physiologisch wirksamen Arecolin, wenn man die Carboxylgruppe verestert, hierbei ist es ebenfalls gleichgültig, was für ein aliphatischer Alkylrest eintritt.

Doppelte Bindung.

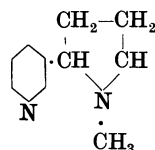
Interessant ist der Einfluß der doppelten Bindung auf die Giftigkeit der Alkaloide. So ist nach R. Wolfenstein¹⁾ γ -Conicein mit einer doppelten Bindung ein sehr heftiges Gift, und zwar 17,5 mal so giftig als das an und für sich schon sehr giftige Coniin.



Ebenso wirkt Nicotiein

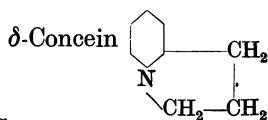
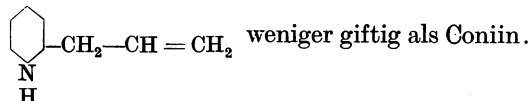


analog wie Nicotin



aber seine toxische Kraft ist anscheinend wegen der doppelten Bindung eine größere²⁾.

α -Conicein ist giftiger als Coniin. Hingegen ist β -Conicein = 1- α -Allylpiperidin



ist ebenfalls weniger giftig.

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 27, S. 1778. 1894; Bd. 28, S. 302. 1895.

²⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 25, S. 1901. 1892.

Bedeutung der Substitution von Säureradikalen für Hydroxylwasserstoff.

Von eigentümlicher Bedeutung für die Wirkung der Alkaloide, insbesondere für die der natürlichen, ist die Gegenwart von Säureresten (Acygruppe), welche Hydroxylwasserstoff substituieren. Die Benzoylgruppe im Cocain ist ausschlaggebend für die anästhesierende Wirkung. Ekgoninmethylester hat diese Wirkung nicht.

Die Tropine gehen erst durch Eintritt von aromatischen Säureresten (Acygruppen) in die intensiv giftigen Solanaceenalkaloide über, während die aliphatischen Säurereste nur wenig wirksame Verbindungen schaffen.

Auch bei Eintritt eines aromatischen Radikales zeigt sich manchmal ein höchst merkwürdiges Verhalten, wie folgendes Beispiel erweist.

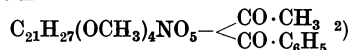
Atropamin, welches in der Belladonnawurzel vorkommt, ist im Gegensatz zum Atropin unwirksam, indem es keine Mydriasis (Pupillenerweiterung) erzeugt. Bei der Spaltung des Atropamins erhält man Tropin und Atropasäure (α -Phenylacrylsäure) $C_6H_5 \cdot C \begin{matrix} \swarrow CH_2 \\ \searrow COOH \end{matrix}$, bei der Spaltung des Atropins Tropin und Tropasäure $C_6H_5 \cdot CH \begin{matrix} \swarrow CH_2 \cdot OH \\ \searrow COOH \end{matrix}$

Also trotz der nahen Verwandtschaft dieser beiden Tropheine ist das physiologische Verhalten gänzlich verschieden.

Aus dem Morphin entsteht durch Einführung von zwei Acetylgruppen Diacetylmorphin (Heroin), welches in mancher Beziehung dem Kodein analoge Wirkungen hat, aber auch Nebenwirkungen, die es selbst in kleinen Dosen nicht unbedenklich machen.

Die Einführung von zwei neuen Acetylgruppen in das Aconitinmolekül macht¹⁾ keine Veränderung der pharmakologischen Wirkung, sondern hat nur eine allgemeine Abschwächung der charakteristischen Wirkung des Stammalkaloides zur Folge.

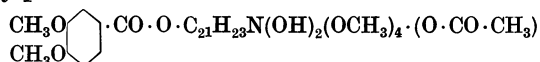
Wird aber aus Aconitin



die in diesem enthaltene Acetylgruppe abgespalten und entsteht so Benzaconin = Pikroaconitin³⁾, $C_{21}H_{27}(OCH_3)_4(OH)NO_4 \cdot CO \cdot C_6H_5$, so sind die Hauptcharakteristica der Aconitinwirkung fast ganz verschwunden. Die große Giftigkeit des Aconitins hört auf, die letale Dosis des Benzaconins ist so beträchtlich, daß man es nicht mehr zu den Giften zählen kann.

Alle Aconitinalkaloide sind Ester, die sich durch Alkali oder Säure in eine hydroxylhaltige Base und in eine oder mehrere Säuren verseifen lassen.

Das noch dem Aconitin an Giftigkeit überlegene Pseudoaconitin $C_{36}H_{49}NO_{12}$ ist Acetylveratrylpseudoaconin



(Pseudoaconin scheint das Anhydrid des Aconin zu sein.)

Pyraconitin und Methylbenzaconin besitzen nicht mehr die charakteristischen toxischen Eigenschaften des Aconitins, immerhin wirkt aber Methylbenzaconin stärker als Benzaconin, was der Anwesenheit der Methylgruppe zuzuschreiben ist⁴⁾.

Auf das Herz wirkt Benzaconin als Antagonist des Aconitins, indem es den Herzschlag verlangsamt im Gegensatze zum Aconitin, welches eine große Be-

¹⁾ Cash u. Dunstan: Proc. of roy. soc. (London). Bd. 68, S. 378. 1901

²⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 27, S. 433, 720. 1894.

³⁾ Pikroaconitin ist das natürliche, im blauen Eisenbart vorkommende Alkaloid.

⁴⁾ Cash u. Dunstan: Proc. of roy. soc. (London). Bd. 68, S. 378. 484. 1901.

schleunigung hervorruft. Die Entfernung der Acetylgruppe vernichtet auch die stimulierende Wirkung des Aconitins auf die Respirationszentren und den Lungenvagus.

Wird aus dem Benzaconin die Benzoylgruppe abgespalten, so verschwindet jede giftige Wirkung auf das Herz, da das so entstandene Aconin $C_{21}H_{27}(OCH_3)_4(OH)_2NO_3$ als Kardiotonicum anzusehen ist. Aconin ist also ein Antagonist des Aconitins. Dem Aconin kommt eine curareähnliche Wirkung zu, welche das Stammalkaloid, Aconitin, nicht hat. Aconin ist ebenfalls kein Gift mehr.

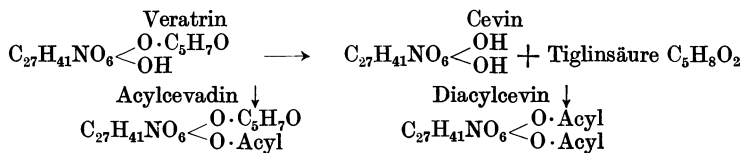
Die große Giftigkeit des Aconitins hängt ab von dem Vorhandensein des Acetylradikals, während die Wirkung des Benzaconins in geringerem Grade von der Existenz des Benzoylradikals abhängt. Merkwürdig ist die Wirkungslosigkeit des Aconins.

Veratrin (Cevadin) macht starkes Erbrechen, und in stärkeren Dosen ist es eines der stärksten Starrkrampfgifte und zugleich paralyisierend wirkend. Es wirkt auch lokal reizend. Beim Behandeln mit Ätzkali erhält man daraus die Base Cevin und Tiglinsäure, d. i. Methylcrotonsäure¹⁾.

Cevin erzeugt dieselben Vergiftungssymptome, doch ist die toxische Dosis 5 mal so groß²⁾. Es bewirkt schwache lokale Anästhesie. Also auch hier eine intensive Verstärkung der Wirkung durch Veresterung einer hydroxyhaltigen Base mit einer Säure.

Die Veratrumalkaloide mit C_{32} sind bedeutend giftiger als die mit C_{26} , z. B. Rubijervin $C_{26}H_{43}NO_2$ ist ungiftig, ebenso Pseudojervin $C_{29}H_{43}NO_7$ und wird von alkoholischem Kali nicht zerlegt, ebenso ist Protoveratridin $C_{26}H_{45}NO_8$ nicht giftig. Hingegen ist Protoveratrin $C_{32}H_{45}NO_8$ sehr giftig. Anscheinend sind diese Alkaloide mit niedrigerem C-Gehalt Spaltbasen der höheren, welche Ester sind.

Veratrin wirkt³⁾, ohne zu ätzen, auf das Auge sensibel reizend und nachher unter deutlicher Myose langanhaltend anästhesierend. Hingegen wirkt Acetylcevadinchlorhydrat weniger sensibel reizend, erzeugt keine Myose, ätzt in Substanz angewendet die Cornea und macht komplette Anästhesie. Ähnlich verhält sich Benzoylcevadinchlorhydrat, während Dibenzoylcevinacetat stark entzündlich reizend und anästhesierend wirkt, ohne die Pupille zu verengern. Die Muskelwirkung des Veratrins (rasche und kräftige Verkürzung, länger andauernde Kontraktion und ganz allmähliche Erschlaffung) erzeugen ähnlich Acetyl- und Benzoylcevin, nicht aber Dibenzoylcevin. Veratrin und dessen Acylderivate, nicht aber Dibenzoylcevin machen curareartige Lähmungen. Die letale Dosis für den Frosch ist für Veratrin $1/20$ mg, Acetylcevin 1 mg, Benzoylcevin mehr als 10 mg, Dibenzoylcevin 20 mg. Dasselbe Verhalten in der Giftigkeit zeigen die Verbindungen Säugetieren gegenüber. Dibenzoylcevinacetat macht keine derartigen Wirkungen, nur gelinde Betäubung und wirkt sonst nicht toxisch



Benzoyllupinin $C_{10}H_{18}N \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5$ ist weit giftiger als Lupinin $C_{10}H_{19}ON$ ⁴⁾.

¹⁾ Wright u. Luff: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 33, S. 338. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 11, S. 1267. 1878.

²⁾ Siehe auch M. Freund u. Schwarz: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 32, S. 800. 1899.

³⁾ Heintz bei M. Freund: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 37, S. 1946. 1904.

⁴⁾ Baeyer, A.v., siehe R. Willstätter u. Fourneau: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 240, S. 335.

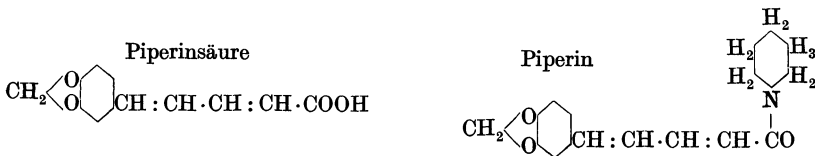
Die eintretenden Säureradikale sind nicht als solche wirksam, nicht sie machen die eigentümliche neue Wirkung der Verbindung, aber ihre Funktion besteht darin, daß sie die Substanz gegen bestimmte Einflüsse resistenter machen und zu einer spezifischen Wirkung befähigen; andererseits kann in dem eintretenden Säureradikal erst die verankernde Gruppe für eine spezifische Funktion der ganzen Verbindung vorhanden sein. Zu bemerken ist, daß bei allen Alkaloiden das die Wirkung verstärkende Säureradikal Hydroxylwasserstoff ersetzt.

Neopellin $C_{19}H_{25}O_3(OCH_3)_3(NCH_3)(C_2H_3O)(C_7H_5O)$ zerfällt mit alkoholischem Kali in je 1 Mol. Essigsäure, Benzoessäure und ein amorphes Alkaloid Neolin $C_{19}H_{25}O(OH)_2(OCH_3)_3(NCH_3)$. Neopellin ähnelt in den Wirkungen dem Aconitin, während der Spaltling Neolin fast ungiftig ist¹⁾.

So wirkt Tropin fast gar nicht, der Eintritt von aliphatischen Säureradikalen erhöht die Wirkung, ohne sie spezifisch zu machen, der Eintritt von resistenten aromatischen löst die giftige Wirkung der Base aus und erst das Vorhandensein eines alkoholischen Hydroxyls im aromatischen Säureradikal löst die mydriatische Eigenschaft der Verbindung aus. In diesem Falle genügt nicht das Vorhandensein eines Hydroxyls in der Verbindung und auch nicht das Vorhandensein des Hydroxyls in einem aromatischen Säureradikal, sondern es muß ein alkoholisches Hydroxyl in einem aromatischen Säureradikal, welches in die Tropeinbildung eingegangen ist, vorhanden sein. Die Gegenwart eines Phenolhydroxyls vermag diese Eigenschaft nicht zur Ausbildung zu bringen.

Wird aber Imidwasserstoff durch ein Säureradikal ersetzt, so tritt eine abschwächende Wirkung ein.

So ist Piperin viel schwächer wirksam als Piperidin. Piperin ist aber ein im Imidwasserstoff durch ein Piperinsäureradikal substituiertes Piperidin.



Piperin ist physiologisch kaum wirksam und kann in Mengen von einigen Grammen eingenommen werden, ohne Vergiftungssymptome hervorzurufen.

Durch den Eintritt von Alkylresten an Kohlenstoff wird die blutdrucksteigernde Wirkung des Piperidins erhöht, während der Eintritt von Säureradikalen in den Imidwasserstoff die blutdrucksteigernde Wirkung des Piperidins abschwächt.

Differenzen in der Wirkung optischer Antipoden.

Die optischen Eigenschaften der Alkaloide scheinen eine gewisse Bedeutung für die Wirkung zu besitzen, z. B. Hyoscyamin ist linksdrehend, das isomere Atropin racemisch, aber ihre physiologische Wirkung ist nicht gleich. Cushman²⁾ hat d- und l-Hyoscyamin, sowie das racemische Atropin untersucht und gefunden, daß sich diese Stereoisomeren in bezug auf die Nervenendigungen im Froschmuskel gleich verhalten. Aber auf das Froschrückenmark wirkt Atropin viel stärker erregend als l-Hyoscyamin und d-Hyoscyamin noch stärker als Atropin. Auf die Nervenenden in den Drüsen, im Herzen und in der Iris wirken diese drei Verbindungen aber ganz anders different. Hier wirkt l-Hyoscyamin zweimal so stark wie Atropin und etwa 12—18mal so stark wie d-Hyoscyamin.

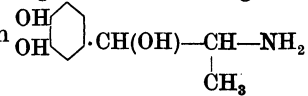
¹⁾ Schulze, H. u. G. Berger: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 262, S. 553. 1924.

²⁾ Journ. of physiol. 1903, Oktoberheft.

Cushny erklärt diese Wirkungsdifferenzen und ihre quantitativen Unterschiede in der Weise, daß Atropin in der Lösung in seine beiden aktiven Komponenten zerfällt und daß es fast nur durch seinen Gehalt an l-Hyoscyamin auf Drüsen, Herzhemmungsnerven und Iris wirkt, während seine reflexerregende Wirkung am Frosche hauptsächlich auf den Gehalt an d-Hyoscyamin zurückzuführen ist.

Von den vier bekannten stereoisomeren Cocainen sind die rechtsdrehenden bedeutend weniger giftig als die linksdrehenden bei subcutaner Injektion, nicht aber bei intravenöser. Das weitaus giftigste l-Cocain wird in sehr viel größerer Menge im Harn ausgeschieden, das heißt — weniger zerstört oder gebunden — als die r-Verbindungen. Bei den beiden letzteren gehen Giftigkeit und Zerstörbarkeit nicht parallel. Das r-Cocain ist weniger giftig als das r-Pseudococain.

l- und d-Adrenalin haben eine sehr ähnliche Wirkung auf den Zuckergehalt des Blutes, l-Adrenalin wirkt etwas stärker. Isoadrenalin



(β -Methylnoradrenalin) wirkt dagegen nur in der linksdrehenden Form. Die rechtsdrehende ist fast völlig wirkungslos¹⁾.

Cholin-Muscaringruppe.

Cholin, Trimethyloxäthylammoniumhydroxyd, ist nicht ganz ungiftig, man braucht nur relativ große Dosen, um die giftigen Wirkungen zu erzielen²⁾. Es erzeugt intravenös Blutdrucksenkung. Nach anderen Beobachtern macht reines Cholin Blutdrucksteigerung. Cholin ist ein parasymphathisches Reizmittel.

Acetylcholin ist ein heftiges parasymphathisches Gift. Acetylcholin ist eine sehr unbeständige Verbindung, wirkt aber noch in Verdünnungen von 1:100 Milliarden blutdrucksenkend. Die Gefäße von Haut, Ohr, Penis, Milz, Submaxillardrüse erweitern sich, wenig die Venen der quergestreiften Muskulatur, besonders wenig erweitern sich die Venen der Nasenschleimhaut³⁾. Es ist sehr giftig und hat eine depressorische Muscarinwirkung. Es macht beim Frosch eine mächtige Kontraktion des Splanchnicusgefäßbezirkes und der Extremitätengefäße⁴⁾. Am Froschgefäßpräparat hat Acetylcholin noch in Verdünnungen von 1:1 Milliarde starke gefäßverengernde Wirkung. Sehr viel weniger gefäßverengernd wirkt Cholinsalpetrigsäureester (Cholin-Muscarin), noch weniger Guanidin. Wird Acetylkolamin (β -Aminoäthylalkoholacetylestere) stufenweise methyliert, so entstehen Produkte von qualitativ gleichartiger parasymphathischer Wirkung, die sich nach der Stärke der Wirkung in folgender Reihe anordnen lassen: Acetylcholin > Acetylmethylkolamin > Acetyldimethylkolamin > Acetylkolamin⁵⁾.

Wird im Cholin statt der Acetylgruppe die Propionylgruppe und deren Homologen eingeführt, so erhält man Substanzen, welche wie Acetylcholin auf den Blutdruck einwirken, aber von der Acetyl- bis zur Valerylgruppe finden wir eine rapide Verringerung in der Aktivität dieser Verbindungen in bezug auf die Blutdrucksenkung, aber eine Steigerung in ihrer Wirksamkeit nach anderen Richtungen hin. Die Einführung von Resten aromatischer Säuren entfernt die Verbindungen noch weiter vom Acetylcholintypus.

¹⁾ Bierry, H., F. Rathery u. L. Levina: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 3. 1923.

²⁾ Vincent, Swale, Halliburton: Journ. of physiol. Bd. 26.

³⁾ Hunt, Reid: Americ. journ. of physiol. Bd. 45, S. 197, 231. 1918.

⁴⁾ Amsler, C. u. E. P. Pick: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 85, S. 77. 1919.

⁵⁾ Rawita-Witanowski: Travaux et publ. del'inst. prophylact. M. Nencki. Bd. 36. 1924.

Dale fand, daß die einfachen Ester und Äther des Cholins die Wirksamkeitsart des Acetylcholin haben, aber keiner ist ihm in bezug auf Intensität gleich.

Cholin und seine Ester sind die Hormone der normalen Darmbewegungen¹⁾. Cholinessigsäureester und Cholinbrenztraubensäureester haben eine sehr viel stärkere darmerregende Wirkung als Cholin selbst, während Cholinbernsteinsäureester nicht stärker als Cholin wirkt²⁾.

Delezenne und Ledebt untersuchten die von E. Fourneau und Harold J. Page dargestellten Cholinester³⁾. Die hämolytischen Eigenschaften des Palmityl- und Stearylcholins sind kaum geringer als diejenigen des Lysocytins. Die Cholinester der Säuren unter C₁₂ zeigen keine hämolytischen Eigenschaften mehr.

Chloracetylcholinbromid hat etwa $\frac{1}{1000}$ der Wirkung des Acetylcholinchlorids, ist aber viel wirksamer als Cholin. Der Äthylester des Betainbromids und der Salpetersäureester des Cholins haben ausgesprochene Muscarinwirkung.

Cholin-Muscarin (Salpetrigsäureester des Cholins) wirkt curareähnlich und macht keine Myose (Ewins).

n- und Isobutyrylcholin und Isovalerylcholin zeigen keine wesentliche Verstärkung der Blutdruckwirkung gegenüber Cholin; zum Teil verursachen sie zentrale Vagusreizung.

Palmitylcholin macht eine 10—20mal so starke Blutdrucksenkung wie Cholin. Bromisocapronylcholin bewirkt neben schwacher Senkung Drucksteigerung; es ist ungiftiger als Cholin.

Benzoylcholin, sowie m- und p-Nitrobenzoylcholin sind wirksamer als Cholin; die Qualität der Blutdruckänderung ist die gleiche.

Anisylcholin ist schwächer wirksamer als das Benzylderivat. Cinnamylcholin macht Blutdrucksenkung, während Phthalylcholin fast wirkungslos ist.

Durch Veresterung des alkoholischen Hydroxyls steigt die Wirkung.

Formylcholin $(\text{CH}_3)_3\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O}(\text{OCH}) \\ \text{OH} \end{array}$

ist wirksamer auf den Blutdruck der Katze als Cholin, jedoch weniger wirksam als Acetylcholin. Letzteres hat wegen seiner leichten Verseifbarkeit eine sehr flüchtige Wirkung. Acetylcholin wirkt allgemein nicotinartig. Es wirkt sehr stark, wenn auch kurz blutdrucksenkend. Acetylcholin hat die flüchtigste aber stärkste Wirkung.

Acetylformocholinjodid (Acetoxymethyltrimethylammoniumjodid) $(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{CH}_2\text{OCOCH}_3 \cdot \text{J} \cdot \text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NJ}$ hat eine intensive Muscarinwirkung, eine ähnliche aber schwächere die S-Verbindung. Phosphocholin (Oxyäthyltrimethylphosphoniumchlorid) zeigt deutliche Muscarinwirkung, die beim Acetylderivat verstärkt auftritt.

Propionylcholin wirkt 100mal stärker als Cholin⁴⁾.

Phenylacetylcholin macht Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung.

β -Phenylpropionylcholin wirkt wie das entsprechende Acetylderivat, doch schwächer.

Wie Cholinbromid wirken die Bromide des Palmitinsäurecholinesters, Stearinsäurecholinesters, Kohlensäuredicholinesters, Orthophosphorsäuredicholinesters, Monoäthylorthophosphorsäurecholinesters und Milchsäurecholinesters. Etwa doppelt so stark wirken die Esterbromide der Capronsäure und der Glykolsäure. Die Wirkungen des Glykokollcholinesterbromids war etwa 10mal

¹⁾ Le Houx: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 173, S. 8. 1918.

²⁾ Le Houx, J. W.: Ber. über die ges. Physiol. Bd. 2, S. 163. 1920.

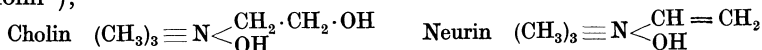
³⁾ Bull. de la soc. de chim. biol. [4]. Bd. 15, S. 544. 1914.

⁴⁾ Hunt, Reid u. R. de M. Taveau: Public Health und Marine-Hospital service Bulletin Nr. 73.

so stark als die von Cholinbromid. Chloracetylcholin wirkt auf den überlebenden Darm 300mal schwächer als das verwandte Acetylcholin¹⁾.

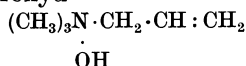
Acetylanalincholin gibt am Froschherzen die typische, parasympathisch erregende, durch Atropin reversible Depressionswirkung wie Acetylcholin, doch erst in weitaus höheren Konzentrationen. Beim Acetyllecincholin sieht man eine qualitativ ähnliche Wirkung wie bei der Alaninverbindung. Acetyltyrosincholin hat deutlich vagotrope Cholinwirkung, etwa halb so stark wie die Alaninverbindung. Acetylmethyltyrosincholin macht eine parasympathisch erregende Wirkung, etwa wie Acetylanalincholin. Bei diesen acetylierten Cholinamino-säurederivaten findet man keine Blutdrucksenkung wie beim Acetylcholin, auch keine Wirkung auf die Speichelsekretion. Keine der Cholinverbindungen wirkt durch Vaguserregung deprimierend wie Cholin²⁾.

Die dem Cholin entstammende Vinylbase Neurin ist zwanzigmal so giftig als Cholin³⁾,



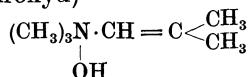
was auf die doppelte Bindung der Vinylgruppe zurückzuführen ist.

Die Acetenylgruppe $-\text{C} \equiv \text{CH}$ in Verbindung mit Trimethylamin übt eine noch stärkere Giftwirkung aus, als dies bei Gegenwart der Vinylgruppe $-\text{CH} = \text{CH}_2$ unter den gleichen Bedingungen der Fall ist. Das Homologe des Neurins Allyltrimethylammoniumhydroxyd



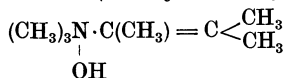
OH

ist ein relativ ungiftiger Körper⁴⁾. Die Wirkungen des Dimethylnurins (Isocrotyltrimethylammoniumhydroxyd)



OH

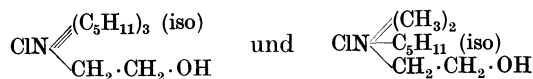
als auch die des Trimethylnurins (Valeryltrimethylammoniumhydroxyd)



OH

sind denen des Allyltrimethylammoniumhydroxyds gleichartig. Alle drei Verbindungen verursachen eine starke Erregung der Drüsensekretion und gleichzeitig eine mehr oder minder starke Lähmung der Nervenverbindungen in den quergestreiften Muskeln. Am heftigsten wirkt die Valerylbase. Nicht viel schwächer wirkt die Allylbase, während die Isocrotylbase auffallenderweise erheblich mildere Wirkung zeigt.

Die größte Wirkung auf den Blutdruck haben solche Verbindungen, welche sich am wenigsten vom Cholintypus entfernen, d. i. solche, welche den Kern $\text{HO} \cdot \text{N} \begin{array}{l} \diagup (\text{CH}_3)_3 \\ \diagdown \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \end{array}$ enthalten. Alle Veränderungen in der Gruppe $(\text{C}_n\text{H}_{2n+1})_3$ oder in der Seitenkette (ausgenommen die Substitution in dem endständigen Wasserstoffatom) verringern die blutdrucksenkende Wirkung, aber sie erhöhen in der Regel die Giftigkeit. Je größer die Verschiedenheit der Verbindung vom Cholintypus, desto geringer ist der Effekt des Atropins in der Verhinderung des Blutdruckfalles.



¹⁾ Abderhalden, E., H. Paefrath u. H. Sickel: Pflügers Arch. d. f. d. ges. Physiol. Bd. 207, S. 241. 1925.

²⁾ Karrer, P. und seine Mitarbeiter: Helvetica chim. acta. Bd. 5, S. 469. 1922.

³⁾ Loew, O.: Natürl. System der Giftwirkungen.

⁴⁾ Liebig's Ann. d. Chem. Bd. 268, S. 150.

zeigen den Einfluß der Methylgruppe. Die erstere Verbindung hat keine der blutdruckerniedrigenden Eigenschaften des Acetylcholins, während die letztere sie besitzt, wenn auch in geringerem Maße wie Cholin selbst.

[Spermin $C_{10}H_{26}N_4$ ist wenig giftig und zeigt eine dem Cholin ähnliche pharmakologische Wirkung. 3 von dem 4 N-Atomen sind primär, das vierte sekundär¹).]

Launoy fand, daß cholinartige Verbindungen, welche drei Methylgruppen enthalten, viel stärker die Pankrasssekretion erhöhen, als die analogen Äthyl-etc.-Verbindungen.

α - und β -Methylcholin sind ähnlich giftig und auf den Blutdruck wirken sie wie Cholin. Ihre Acetylverbindungen sind von viel größerer Wirksamkeit²).

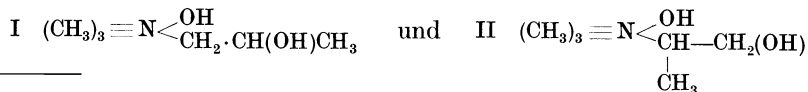
Acetyl- α -methylcholin hat eine viel längere Wirkung als Methylcholin und ist per os oder subcutan wirksam. Es setzt in kleinsten Dosen (einige Zehntel Milligramm) den Blutdruck auf die Hälfte für Stunden herab. Die Einführung einer Methylgruppe in das Acetylcholin macht eine ähnliche Änderung in der Wirkung auf die Pupille; während Methylcholin auf die Cornea gebracht nicht auf die Pupille wirkt und auch intravenös bloß eine kurze Verengung verursacht, macht Acetyl- α -methylcholin eine starke Verengung, welche die Substanz praktisch als Myoticum brauchbar macht³).

Durch den Eintritt von Methylgruppen in die Seitenkette des Neurins hat eine Abschwächung und zugleich eine Verschiebung der Giftwirkung desselben stattgefunden. Auffallend ist es jedoch, daß das dreifach methylierte Neurin heftiger wirkt als die zweifach methylierte Base. Für die Abschwächung der Giftwirkung kommt nicht allein die Länge der Seitenkette in Betracht⁴).

Der Äthyläther des Cholins $OH \cdot N(CH_3)_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot C_2H_5$ ist in der Wirkung dem natürlichen Muscarin am ähnlichsten. Dagegen fehlt dem Äthylcholinäther die blutdrucksteigernde nicotinartige Wirkung des Acetylcholins fast ganz. Acetylcholin ist 2—5mal so wirksam wie synthetisches Muscarin. Auf die Pupille wirkt es myotisch ein. Propylcholin ist hingegen kaum so wirksam als Cholin⁵). Ebenso wirken Cholinsalpetrigsäureester und Trimethyl- β -aminoäthylammoniumhydroxyd sehr ähnlich. Überall ist die Curarewirkung ausgesprochenener als beim natürlichen Produkt. Die Derivate des Formocholins wirken schwächer, der mit dem Cholinäthylester isomere Formocholinpropylester ist der wirksamste der Reihe⁶).

γ -Homocholin $(CH_3)_3 \equiv N \begin{matrix} OH \\ \diagup \\ CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH \end{matrix}$ wirkt physiologisch stärker als Cholin, eine weitere Verlängerung der hydroxylhaltigen Kohlenwasserstoffkette steigert nicht allzusehr mehr die Wirksamkeit, denn Oxyamyltrimethylammoniumchlorid (Pentahomocholinchlorid) $Cl \cdot N(CH_3)_3 \cdot (CH_2)_5 \cdot OH$ zeigt eine viel geringere Zunahme in seiner blutdrucksenkenden Wirkung gegenüber dem Trihomocholinchlorid als dieses letztere dem Cholinchlorid gegenüber⁷).

β -Homocholin existiert in 2 isomeren Formen:



¹) Wrede, F.: Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 153, S. 291. 1926.

²) Hunt, R.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 6, S. 477. 1915; Americ. Journ. of physiol. Bd. 45, S. 197. 1918.

³) Menge, G. A.: Journ. of biol. chem. Bd. 10, S. 399. 1911; Bd. 13, S. 97. 1912; Hygien. Laboratory Bull. Bd. 96, U.S. Publ. Health Service 1914.

⁴) Liebig's Ann. d. Chem. Bd. 337, S. 37.

⁵) Meyer, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 32, S. 101. 1893. — Dale, H. H.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 6, S. 147. 1915.

⁶) Ewins, A. J. u. H. H. Dale: Biochem. Journ. Bd. 8, S. 366. 1914.

⁷) Braun, J. v.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 49, S. 968. 1916.

beide sind schwächer wirksam als das γ -Isomere. Die Giftigkeit für Mäuse ist etwa die des Cholins.

Acetyl- γ -homocholin wirkt viel stärker herzhemmend als γ -Homocholin; es ist etwa 1000mal wirksamer als Cholin. Für Mäuse ist es 3mal toxischer als γ -Homocholin¹⁾.

Acetyl- β -homocholin I ist viel wirksamer als die Ausgangssubstanz.

Acetyl- β -homocholin II macht noch in minimalsten Dosen Blutdrucksenkung, lokal macht es starke Myose, während Acetyl- β -homocholin I selbst in starken Lösungen wirkungslos ist.

Die beiden Phenylacetylhomocholine sind wirkungslos.

Benzoyl- β -homocholin ist weit schwächer wirksam als Methyl- β -homocholin. Für Mäuse ist die Toxizität sowohl bei dem β - wie bei dem γ -Derivat die gleiche wie die der Ausgangskörper.

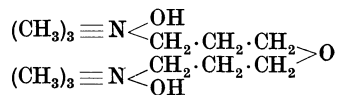
Bemerkenswert ist der geringe Einfluß, den das Hineinflechten eines Benzolkerns in die Mitte des Moleküls ausübt, das Cholin $\text{OH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{Cl}$ ist dem gewöhnlichen Cholin $\text{OH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{Cl}$ physiologisch gleichwertig und geht wie dieses in einen Körper von antagonistischer Wirkung über, wenn man eine N-Methylgruppe durch eine N-Allylgruppe ersetzt²⁾.

Wie bei N-Allylnorkodein die etwas abgeschwächte Morphinwirkung des Kodeins in das Gegenteil umschlägt, so sieht man bei Allylhomocholin $\text{C}_3\text{H}_5 \cdot \text{N}(\text{Cl})(\text{CH}_3)_2 \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{OH}$ und Allylbetain $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{C}_3\text{H}_5) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{O}$ das gleiche.

Allylhomocholin wirkt auf das Kaltblüterherz im Gegensatz zu dem muscarinähnlich wirkenden γ -Homocholin nicht frequenzmindernd, vielmehr scheint die Energie der Systolen etwas zuzunehmen. Einem so scheinbar nicht merklich getroffenen Herz gegenüber ist Muscarin in einer Dosis, die sonst diastolischen Herzstillstand hervorruft, unwirksam und umgekehrt: bei einem mit Muscarin bis zum vollständigen diastolischen Stillstand behandelten Herz ruft Allylhomocholin kräftige Systolen hervor. Es scheint, daß es an dieselben Elemente wie Muscarin, nämlich die Vagusendigungen, gefesselt wird. Beim Warmblüterherz sieht man diese Erscheinungen nicht. Allylbetain wirkt qualitativ gleich, quantitativ schwächer³⁾.

Bei einer Reihe anderer Substanzen mit an Stickstoff gebundenem Allylrest konnte eine den entsprechenden N-Methylderivaten antagonistische Wirkung nicht wahrgenommen werden, wie z. B. bei N-Allyl-pyrrolidin, N-Allyl-thallin, 1-Allyltheobromin, Allylstrychnin, Diallylsulfat. Letzteres ist eine die Atmungsorgane stark angreifende Flüssigkeit.

Homocholinäther



ist fast ohne Wirkung auf den Blutdruck⁴⁾.

Die Substitution der drei Methyle im β -Homocholin und in seiner Acetyl- und Benzoylverbindung durch drei Äthyle, Propyle, Amyle verringert etwa ebenso wie bei den entsprechenden Cholinverbindungen die Blutdrucksenkung,

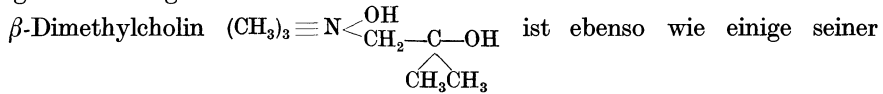
¹⁾ Hunt, R. u. Taveau: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 1, S. 320. 1909.

²⁾ Braun, J. v. u. Z. Köhler: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 51, S. 100. 1918.

³⁾ Pohl, J. u. J. v. Braun u. E. Müller: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 50, S. 290. 1917.

⁴⁾ Berlin, E.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 57, S. 1. 1912.

während die Giftigkeit für Mäuse zunimmt oder doch bei den Methylverbindungen nicht abgeschwächt wird.



Derivate nicht viel toxischer und auf den Blutdruck nicht viel wirksamer als Cholin.

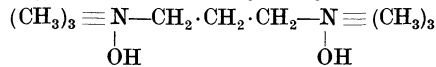
Nach Hunt und Taveau ist Monochlor- β -homocholin = Sepin auf den Blutdruck so wirksam wie Cholin, aber etwas weniger giftig. Die Einführung einer Acetyl- oder Benzoylgruppe ändert die Blutdruckwirkung nur unerheblich, während die Giftigkeit für Mäuse sich verdoppelt. Bei der Substitution der drei Methylene des Sepins durch drei Äthyle, Propyle oder Amyle sinkt, wie bei anderen Verbindungen der Cholinreihe, die Blutdruckwirkung ab, während die Giftigkeit für Mäuse stark ansteigt (bis auf das achtfache bei dem 3-Propyl-Sepin). Geringe Toxizitätssteigerung zeigen dagegen die analogen Substitutionsprodukte des Acetylsepins, während umgekehrt bei den Benzoylverbindungen die letale Dose bei dem 3-Amylbenzoylsepine bis auf $1/30$ sank.

Der Ersatz eines Methylenes durch eine aliphatische Kette, in der ein alkoholisches Hydroxyl enthalten ist (Choline), führt zu einer starken Abschwächung, ja nahezu zur Aufhebung der Wirkung. Enthält die aliphatische Kette doppelte Bindungen, so bleibt die Wirksamkeit eine hohe (Neurin) oder sie steigt, wie bei der Valerylbase, sogar nicht unerheblich an.

Die Intensität der Blutdruckwirkung wird bei Ersatz der drei Methylene durch höhere Alkyle in der Regel nicht gesteigert, sondern wesentlich abgeschwächt.

Diammoniumbasen sind weniger toxisch als Monoammoniumbasen.

Hexamethyltrimethylendiammoniumhydroxyd



macht nur schwache Blutdrucksenkung¹⁾.

Die Giftigkeit des Triäthylaminäthylammoniumhydroxyds übertrifft die des Cholins um das 13fache, das Tripropyl- und Triamylderivat ist etwa 8–12mal giftiger als Cholin, während der Ersatz nur einer Methylgruppe durch eine Amylgruppe die Giftigkeit nur wenig erhöht.

Bei Ersatz einer Methylgruppe durch eine weitere Oxyäthylgruppe (Dimethyldioxyäthylammoniumhydroxyd) ist die Blutdrucksenkung gegenüber der Wirkung des Cholins abgeschwächt.

Reid Hunt und R. de M. Taveau²⁾ haben gefunden, daß cholinähnliche Substanzen, welche statt der Trimethylgruppe eine Triäthyl-, Tripropyl- oder Triamylgruppe enthalten, dadurch giftiger werden. Verbindungen, welche eine Oxyäthylgruppe enthalten, waren weniger giftig als solche, welche eine kürzere oder längere Seitenkette mit einer Hydroxylgruppe tragen. In allen Fällen sind Verbindungen, welche zwei Hydroxylgruppen in der Seitenkette enthalten, weniger giftig als solche mit einer Hydroxylgruppe. Diese Regel bewährt sich auch bei mit zwei Acetylgruppen substituierten Verbindungen, nicht aber bei solchen mit zwei Benzoylgruppen. Die Acetylgruppe erhöhte die Giftigkeit aller Verbindungen, welche Trimethyl- und Triäthylgruppen enthalten. Bei den tripropyl- und triamylsubstituierten Substanzen variiert der Effekt.

Die Benzoylgruppe erhöht die Giftigkeit der Verbindungen, welche drei Propyl- und drei Amylgruppen enthalten. Der Effekt variiert bei den Trimethyl- und Triäthylverbindungen.

¹⁾ Berlin, E.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 37, S. 1. 1912.

²⁾ Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 1, S. 306. 1909.

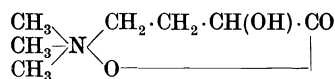
Anders verhält sich die Blutdruckwirkung, deren Intensität bei Ersatz der 3 Methyl- durch die genannten Alkyle in der Regel nicht gesteigert, sondern wesentlich abgeschwächt wird. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei dem Acetyl- und Benzoylcholin. Substitution durch höhere Alkyle vermehrt meist die Toxizität erheblich, während die Wirkung auf den Blutdruck Einbuße erleidet.

Ein Chloratom in der Seitenkette verringert die Giftigkeit der Acetyl-derivate der Trimethyl- und Triäthylverbindungen, aber es erhöht die Giftigkeit der entsprechenden Benzoylderivate. Die normale Oxypropylverbindung und ihre Derivate sind viel giftiger als die Oxyisoverbindungen.

Trimethylbrommethylammoniumbromid wirkt wie Cholin, Formocholinchlorid (Oxymethyltrimethylammoniumchlorid) ist stärker wirksam als Cholin und für Mäuse neunmal so giftig. Der Methyläther des Formocholins ist nur die Hälfte so wirksam als Formocholin und zweimal so giftig als dieses. Betainchlorid ist unwirksam. Acetylcholinchlorid ist sehr wirksam und dreimal so giftig als Cholin. Acetylcholin wirkt herzlähmend und erregend auf die Darmmuskulatur¹⁾. Propionylcholinchlorid ist vielleicht 100mal so wirksam als Cholin in bezug auf die Blutdruckerniedrigung. Normales Butyrylcholinchlorid ist wirksamer als Cholin. Isobutyrylcholin wirkt ähnlich wie normales Isovalerylcholin, verlangsamt den Herzschlag und steigert manchmal den Blutdruck. Den höchsten Effekt auf den Blutdruck machen solche Cholinderivate, welche sich am wenigsten vom Cholintypus entfernen. Alle Veränderungen der Methylradikale oder der Seitenkette mit Ausnahme der Substitution des Hydroxylwasserstoffes verringern die Wirkung auf den Blutdruck, aber erhöhen in der Regel die Giftigkeit. Wenn diese Konfiguration erhalten bleibt, kann man die Intensität und den Charakter der Wirkung auf den Kreislauf innerhalb weiter Grenzen variieren durch Substitution von Gruppen für Wasserstoffatome²⁾.

Das neutrale glycerin-phosphorsaure Cholin bewirkt an Hunden und Kaninchen Brachykardie mit beträchtlicher, bisweilen sehr großer Verstärkung des Pulses, meistens erhöht sich auch der arterielle Blutdruck. Die Blutdrucksenkung durch Cholin ist nur leicht und flüchtig, während die Steigerung minutenlang anhalten kann. Bei Menschen mit arteriellem Überdruck scheint die hypotensive Wirkung des Cholins vorherrschend³⁾ zu sein.

R. Krimberg hält Oblitin für den Diäthylester des Dicarnitins⁴⁾; aus Rindermuskeln dargestellt, wirkt es auf die Speichelsekretion, Darmperistaltik, den Blutdruck und die Pupillenreaktion; bei Kaninchen und Meerschweinchen erzeugt es Nekrosen. Im Katzenkörper wird es rasch in Novain umgewandelt. Novain, identisch mit Carnitin



wirkt ähnlich wie Oblitin. Neosin erniedrigt den Blutdruck sehr stark und erzeugt starke Speichelsekretionen⁵⁾.

Dem Cholin steht das sehr heftige Gift Muscarin⁶⁾ sehr nahe. Dieses verursacht an denselben peripheren Organen, welche Atropin lähmt, eine

¹⁾ Ewins J. Arthur: Biochem. Journ. Bd. 8, S. 44. 1914.

²⁾ Hund, Reid u. R. de M. Taveau: Bulletin, Hygienic Laboratory of Treasury Department Nr. 73, März 1911.

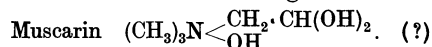
³⁾ Patta, Aldo u. Azo Varisco: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 19, S. 109. 1914.

⁴⁾ Engeland, R.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 56, S. 417. 1908. — Krimberg, R.: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 42, S. 2457. 1909; Bd. 42, S. 3878. 1909.

⁵⁾ Kutscher, F. R. u. A. Lohmann: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 114, S. 553. 1906.

⁶⁾ Schmiedeberg, O. u. Koppe: Muscarin. Leipzig 1869.

hochgradige, von keiner Lähmung unterbrochene Erregung. Es entsteht daher Herzstillstand in der Diastole durch Reizung des Nervus vagus.

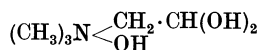


Die Isoamyltrimethylbase (Amylarin) $(\text{CH}_3)_3\text{N} \left\langle \begin{array}{l} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{OH} \end{array} \right.$ und die Valeryltrimethylbase $(\text{CH}_3)_3\text{N} \left\langle \begin{array}{l} \text{C}_5\text{H}_{11} \\ \text{OH} \end{array} \right.$ wirken wie Muscarin auf das Herz, aber nicht auf die Pupille. Die Trimethylhexyl- und die Tetraäthylbase geben keine Muscarinwirkung, nur allgemeine Lähmung¹⁾.

Oxydiert man Cholin mit starker Salpetersäure, so erhält man das sog. Cholinmuscarin²⁾. Dieses ist aber vom Fliegenpilzmuscarin physiologisch different³⁾. Das Cholinmuscarin von Harnack ist der Salpetrigsäureester des Cholins, es wirkt auf Frösche curareähnlich, aber es kontrahiert nicht die Säugetierpupille⁴⁾. Chemisch dem Muscarin ähnliche Körper haben Berlinerblau und Emil Fischer dargestellt, welche sich aber physiologisch vom Muscarin ebenfalls unterscheiden.

Josef Berlinerblau⁵⁾ stellte aus Monochloracetal und Trimethylamin den neutralen Äthyläther des Muscarins⁶⁾ dar. Nach dem Verseifen erhielt man die freie Base (von Schmidt Pseudomuscarin benannt). Nach B. Luchsinger ist die Wirkung des Äthers sowie der Aldehydbase fast vollständig mit der Wirkung des natürlichen Muscarins übereinstimmend, nur wirkt der Äther bedeutend schwächer.

Verschieden von ihm verhält sich das aus Cholin durch Einwirkung von Salpetersäure gewonnene Muscarin (Cholin-Muscarin). Es ist nach neueren Untersuchungen kein Oxydationsprodukt, sondern der Salpetrigsäureester des Cholins; es wirkt curareähnlich und macht keine Myose (Ewins). Noch mehr Verschiedenheit zeigt das synthetische Muscarin von E. Fischer und Berlinerblau⁷⁾



Cholinmuscarin lähmt schon in außerordentlich geringe Menge die intramuskulären Nervenendigungen, was natürliches Fliegenpilzmuscarin nicht vermag [R. Böhm⁸⁾]. Anhydromuscarin (Berlinerblaus Base) hat gar keinen Einfluß auf das Froschherz, ist ohne Wirkung auf die Pupille, ohne Wirkung auf die herzhemmenden Vagusapparate des Säugetierherzens. Hingegen macht es wie alle Ammoniumbasen starke Speichel- und Schweißabsonderung. Der Tod erfolgt durch Lähmung der Respiration (Berlinerblau).

Emil Fischer⁹⁾ hat durch Methylierung des Acetalamins, Acetaltrimethylammoniumchlorid und ein Spaltungsprodukt derselben $(\text{CH}_3)_3\text{NCl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO}$ erhalten, welches mit Berlinerblaus Base identisch ist.

R. Böhm¹⁰⁾ hat gefunden, daß synthetisches Muscarin schon in außerordentlich geringen Mengen beim Frosch die intramuskulären Nervenendigungen lähmt, was natürliches nicht macht. Synthetisches Muscarin bewirkt maximale Myose, natürliches ist ohne Einfluß auf die Pupille.

¹⁾ Schmiedeberg, O., E. Harnack, Jordan: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 6, S. 110; Bd. 8, S. 15.

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 6, S. 107.

³⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 19, S. 87.

⁴⁾ Ewins, A. J.: Biochem. Journ. Bd. 8, S. 209.

⁵⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 17, S. 1139. 1884.

⁶⁾ Siehe bei Kobert, R.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20, S. 92.

⁷⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 17, S. 139. 1884.

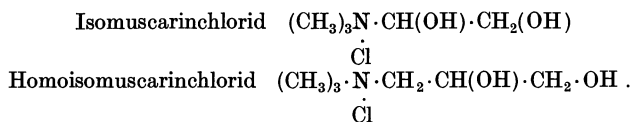
⁸⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 19, S. 87.

⁹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 26, S. 464, 470. 1893.

¹⁰⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 19, S. 76.

Anhydromuscarin, Berlinerblaus Base, hat keinen Einfluß auf das Froschherz, ist ohne Wirkung auf die Pupille, ohne Wirkung auf die herzhemmenden Vagusapparate des Säugetierherzens. Wie alle Ammoniumbasen macht es starke Speichel- und Schweißabsonderung. Der Tod der Säugetiere erfolgt durch Lähmung der Respiration¹).

Unwirksam sind im Herzversuch Acetonmuscarin [$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \text{Cl}$], und Acetalmuscarin [$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \text{Cl}$]. Die positiven Befunde Berlinerblaus mit Acetalmuscarin dürften sich dadurch erklären, daß bei seiner Darstellungsweise dem Acetalmuscarin Anhydromuscarin beigemischt war. Wirksam sind Anhydromuscarin [$\text{OCH} - \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \text{Cl}$], Homomuscarin, Triäthylhomomuscarin [$\text{OCH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \text{Cl}$]. Homomuscarin ist etwa $\frac{1}{4}$ so giftig wie Anhydromuscarin; Triäthylhomomuscarin erreicht aber wieder die Giftigkeit des Anhydromuscarins²).

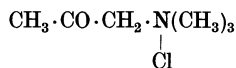


Beim Vergleiche der Wirkungen des Isomuscarins und des Homoisomuscarins hat sich die wiederholt beobachtete Gesetzmäßigkeit feststellen lassen, daß mit der Länge der Seitenkette die Giftigkeit abnimmt; während Isomuscarin eine mäßig starke, dem Cholinmuscarin ähnliche Wirkung besitzt, kann Homoisomuscarin geradezu als ungiftig bezeichnet werden³).

Der Einfluß der Verkürzung der Seitenkette wurde am Formocholinchlorid $(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \overset{\cdot}{\underset{\text{Cl}}{\text{C}}} \cdot \text{OH}$ und zwar am Äthyläther geprüft; hierbei zeigte es sich, daß durch den Eintritt der Äthylgruppe in das Cholinmolekül sich die toxische Wirkung desselben in einer ganz bedeutenden Weise gesteigert hat. Die indirekte Verlängerung der Seitenkette durch die Bildung einer Äthoxylgruppe hat das Gegenteil von dem bewirkt, was bei direkter unmittelbar am Kohlenstoffkern erfolgter Veränderung wiederholt beobachtet wurde.

Die Wirkungen des Cholinäthers gleichen ganz denen des künstlichen Muscarins mit Ausnahme der Wirkung auf die Vogeliris. Formocholinäther zeigt im allgemeinen den gleichen Wirkungstypus; die Wirkung scheint ein wenig zwar, aber jedenfalls nicht sehr merklich stärker zu sein als die des Cholinäthers.

In diese Gruppe von Körpern gehören auch die von Niemilowicz⁴) dargestellten synthetischen Ptomaine. Sie entbehren aber der Hydroxylgruppe. Die meisten Leichenalkaloide sind Trimethylammoniumderivate, da sie sich vom Cholin ableiten und wohl auch aus diesem entstehen. Durch Einwirkung von Trimethylamin auf Monochloraceton erhält man Coprinchlorid.



Dieses wirkt curareähnlich, differiert aber von Curare, da die Erregbarkeit der Muskelsubstanz, wenn auch wenig, herabgesetzt ist und die vergifteten Tiere in ihren Muskeln einen gewissen Tonus bewahren.

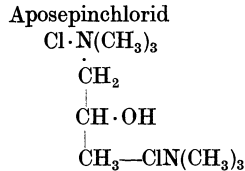
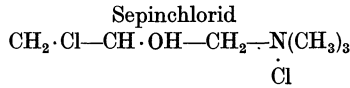
¹) Brabant, V.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie. Bd. 25, S. 295. 1920.

²) Nothnagel, G.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 26, S. 801. 1893. — Arch. d. Pharmaz. u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. 1894, S. 261. — Meyer, Hans H.: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 267, S. 252 über Isomuscarin.

³) Meyer, Hans H., bei Schmidt: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 337, S. 48. — Bodl, J.: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 267, S. 291. 1892.

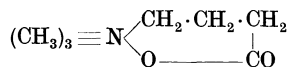
⁴) Monatshefte für Chemie. Bd. 7, S. 241. 1886.

Durch Einwirkung von Trimethylamin auf Dichlorhydrin entstehen Sepinchlorid und Aposepinchlorid, welche bei weitem weniger wirksam sind als Coprinchlorid.



Coppola¹⁾ stellte sich die Aufgabe, zu untersuchen, ob die physiologische Wirkung des Cholins, Neurins und Muscarins an die Gegenwart der drei besonderen Alkylradikale gebunden sei oder ob sie vielmehr von der allen gemeinsamen Trimethylgruppe abhängt. Um dies zu unterscheiden, stellt er drei neue Ammoniumbasen dar, welche an Stelle der drei Methylgruppen Pyridin enthalten, nämlich Pyridincholin $\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{matrix}$, Pyridinneurin $\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{CH} : \text{CH}_3 \end{matrix}$ und Pyridinmuscarin $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$. Ihrem physiologischen Charakter nach gehören die Basen zu denjenigen Alkaloiden, welche die typische Wirkung des Curare besitzen. Was ihre Giftigkeit anbelangt, so nimmt dieselbe vom Oxäthylen- zu dem Vinyl- und von diesem zum Dioxyäthylenderivat merklich zu. Wenngleich man die Giftigkeit des Pyridins nicht direkt mit der des Pyridincholins vergleichen kann, da ihre Wirkungen verschiedener Natur sind, so kann man doch die Giftigkeit des letzteren als ungefähr viermal so stark annehmen als die des Pyridins. Während Pyridin auf die cerebrospinalen Zentren wirkt, wirken seine Derivate auf die Endigungen der motorischen Nerven. Die curareartige Wirkung ist nicht an die Gegenwart der Methylgruppe oder irgendeines anderen Radikals gebunden, sondern sie ist eine Funktion der quaternären Basen überhaupt. Auch Pyridin schließt sich diesem allgemeinen Gesetze an; in eine Ammoniumbase verwandelt, zeigt es deutlich die Wirkung des Curare. Die Energie der Wirkung dieser drei Basen ist vollkommen analog der der entsprechenden Trimethylaminbasen und wie Pyridin wirksamer ist als Trimethylamin, so sind auch die Pyridinderivate giftiger als die entsprechenden Trimethylverbindungen. Endlich muß man der Hydroxylgruppe, wie es auch bei den Phenolen der Fall ist, die Fähigkeit zuerteilen, die Giftigkeit dieser Verbindungen zu erhöhen. Der Umstand, daß das Vinylradikal eine stärkere Wirkung auf den tierischen Organismus zeigt, hängt mit der doppelten Bindung zusammen. Was endlich den Umstand anbelangt, daß Cholin, Neurin und Muscarin sich in ihrem physiologischen Verhalten von den anderen quaternären Basen entfernen, so hängt dies nach Coppola von sekundären Eigenschaften ab, welche der Curarewirkung entgegengesetzt sind und so dieselbe verdecken. Taurobetain $(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{SO}_2 \\ \text{O} \end{matrix}$ ist ungiftig²⁾.

γ -n-Butyrobetain



soll nach Takeda giftig sein³⁾.

Stachydrin ist ungiftig, ebenso Thiohistidinbetain = Ergothionein.

¹⁾ Gazz. chim. ital. Bd. 15, S. 330.

²⁾ Brieger, L.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 7, S. 35. 1882.

³⁾ Takeda, K.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 133, S. 365. 1910.

Hypaphorin = Tryptophanbetain ist wirkungslos und wird unverändert ausgeschieden.

Eine Anzahl von quaternären Basen hat außer der Curarewirkung noch einen Effekt auf das autonome Nervensystem (Muscarin- und Nicotinwirkung). Manche haben auch Atropinwirkung auf das Froschherz.

Es scheint eine besondere Beziehung zwischen den Methylgruppen und der Muscarin- (oder Acetylcholin-)wirkung zu bestehen. Aber diese Wirkung ist nicht beschränkt auf Verbindungen mit drei Methylgruppen; solche Verbindungen wie Dimethyl-isoamyl-hydroxyäthyl-ammoniumchlorid und Dihydroxyäthyl-dimethylammoniumchlorid und besonders ihre Acetyl-derivate haben eine Muscarinwirkung, ebenso eine Nicotinwirkung. Ähnliche Wirkungen erhält man mit den Additionsprodukten von Trimethylamin und Dimethyl- β -oxyäthylamin mit β - β' -dichloräthylsulfid (β , β' -thio-bis(äthyltrimethylammoniumchlorid) und β - β' -Thio-bis(äthyl-dimethyl-oxäthylammoniumchlorid). Im letzteren Falle wird die Muscarinwirkung durch Acetylieren sehr verstärkt. Die analoge Äthylverbindung hat keine Muscarinwirkung. Selbst eine Monomethylverbindung (Monomethyl-dihydroxyäthylamin) zeigt nach Acetylierung eine stärkere Muscarinwirkung als Cholin selbst.

Die P-, As-, Sb-, S-Analoga von Tetramethylammoniumjodid haben eine Muscarinwirkung. Die P-Verbindung ist weniger wirksam als die S-Verbindung und beide sind weniger wirksam als die N-Verbindung. Die As- und Sb-Verbindungen sind ungefähr gleich wirksam, aber viel weniger wirksam als die P- und S-Verbindungen.

Die P- und S-Verbindungen haben eine Nicotinwirkung, wobei die S-Verbindung wirksamer ist als die P-Verbindung, aber beide sind weniger wirksam als die N-Verbindung. Selbst in größeren Dosen haben die As- und Sb-Verbindungen nicht diese Wirkung. Die S- und P-Verbindungen haben auch eine paralyisierende Nicotinwirkung. Triäthylsulfoniumbromid hat weder Muscarin- noch Nicotinwirkung, noch Atropinwirkung. Tetramethylphosphoniumjodid hat Curarewirkung ungefähr so stark wie Trimethylsulfoniumjodid und ungefähr $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{20}$ vom analogen Stickstoffkörper. Die As- und Sb-Verbindungen in etwas größeren Dosen haben keine Curarewirkung. Die Giftigkeitsordnung ist folgende: Die N-Verbindung ist am giftigsten, dann folgen absteigend P, As, S und Sb-Verbindungen.

Jodomethyltrimethylammoniumjodid und die entsprechende Arsenverbindung haben eine deutliche Muscarinwirkung, die N-Verbindung ist wirksamer als die As-Verbindung. Die N-Verbindung hat eine intensive Nicotinwirkung, die As-Verbindung aber nicht. Die N-Verbindung ist zweimal so giftig wie die As-Verbindung.

Acetoxymethyltrimethylammoniumjodid hat eine intensive Muscarinwirkung. Acetoxymethyl-dimethylsulfoniumbromid hat eine ähnliche, aber etwas geringere Wirkung. Die Acetoxy-N-Verbindung ist wenigstens zehnmal so wirksam wie die J-N-Verbindung. Während Acetoxymethyltrimethylammoniumjodid Nicotinwirkung hat, fehlt sie dem Acetoxymethyl-dimethylsulfoniumbromid.

Formyltrimethylarsoniumbromid hat weder Muscarin- noch Nicotinwirkung.

Das P-Analogon des Cholins hat Muscarinwirkung, die wie beim Cholin selbst durch Acetylierung erhöht wird.

Neurin hat Muscarin- und Nicotinwirkung. Die analoge As-Verbindung scheint keine von beiden zu haben. Die N-Verbindung ist weitaus giftiger als die As-Verbindung.

Betainäthylester hat eine starke Muscarinwirkung, stärker als Cholin und Neurin. Er hat eine stimulierende Nicotinwirkung und ist 6mal so giftig wie Cholin.

Chloracetylcholin ist 1000mal weniger wirksam in bezug auf Muscarinwirkung als Acetylcholin, aber es ist viel wirksamer als Cholin. Im Gegensatz zu Acetylcholin hat es eine ausgesprochen stimulierende Wirkung auf die herzhemmenden Zentren. Es hat auch eine Nicotinwirkung. Für Mäuse ist es ungefähr so giftig wie Cholin und weniger giftig als Acetylcholin. Der Salpetersäureester des Cholins hat Muscarin- und Nicotinwirkung, letztere sowohl in stimulierender als auch lähmender Richtung¹⁾.

Cocain und die Lokalanaesthetica.

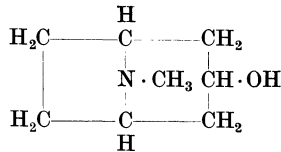
Dieses wertvolle und in der Medizin viel angewendete Alkaloid war zuerst nur als mächtiges Excitans bekannt. Man wußte, daß die Indianer beim Lastentragen in den Bergen Südamerikas fortwährend Cocablätter kauten, um so die größten Strapazen und Arbeitsleistungen zu bewältigen, ohne ein Ermüdungsgefühl zu empfinden. Aber erst durch die bahabrechende Entdeckung Kollers²⁾ wurde das eigentliche Gebiet für die große Anwendung des Cocains in der Medizin eröffnet, die Lokalanästhesie. Cocain bringt in kürzester Zeit mit wenig Nebenerscheinungen und ohne auf Schleimhäuten Brennen zu erzeugen, eine völlige und anhaltende lokale Anästhesie hervor.

Wenn man Cocain mit Alkalien verseift, so erhält man als Spaltungsprodukte Ekgonin, Methylalkohol und Benzoesäure. Die Chemie des Ekgonins hat die nahen Beziehungen dieses Körpers zum Tropin, dem Spaltungsprodukte der Tropaalkaloide, welche sowohl in physiologischer als auch in chemischer Richtung bestehen, aufgeklärt.

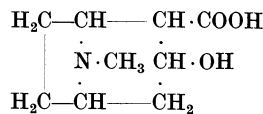
Nach den Untersuchungen R. Willstätters erweist sich Tropin als ein Körper, welcher einen Methyl-N-pyrrolidinkern kombiniert mit einem Methyl-N-piperidinkern enthält, die äußere Peripherie dieses Körpers besteht aus einem Ring von sieben Kohlenstoffatomen.

Der letztere Nachweis wurde durch die Überführung des Tropins und des Ekgonins in das Suberon $\begin{array}{c} \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \\ | \quad | \quad | \\ \text{C} - \text{C} - \text{C} \\ | \quad | \quad | \\ \text{C} - \text{C} - \text{C} \\ | \quad | \quad | \\ \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \end{array} \text{CO}$, einen stickstofffreien Siebenerring erbracht³⁾.

Es kommt nach den Untersuchungen R. Willstätters dem Tropin folgende Konfiguration zu:



Für das Ekgonin wurde von R. Willstätter die folgende Konfiguration festgestellt, aus der sich alle chemischen Beziehungen und Eigenschaften dieses Körpers leicht erklären lassen:

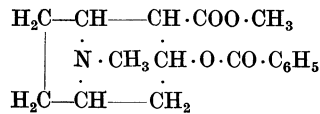


¹⁾ Hunt, Reid u. R. R. Reschow: Journ. of pharmacol. a exp. therapeut. Bd. 25, S. 315. 1925.

²⁾ Moréno y Matz: Paris Thése 1868, gebührt das Verdienst, zuerst Cocain als Lokalanästheticum auf Grund seiner Tierversuche empfohlen zu haben.

³⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 31, S. 1534, 2498, 2655. 1899; Bd. 32, S. 1635. 1900.

Tritt nun in das Ekgonin ein Benzoylrest in die Hydroxylgruppe ein und wird die Carboxylgruppe mit Methylalkohol verestert, so resultiert Cocain.



Zahlreiche experimentelle Studien über Cocain und seine Spaltungsprodukte haben uns wertvolle Kenntnisse dieser interessanten Substanz gebracht und die Möglichkeit geschaffen, auf Grund der gewonnenen Erkenntnisse neue Verbindungen mit Wirkungen, die dem Cocain analog sind, synthetisch darzustellen.

Von größtem Interesse ist es jedenfalls und in erster Linie, welche Rolle bei der physiologischen Wirkung den einzelnen Gruppen, dem Ekgonin, dem Benzoylrest und der Methylgruppe in der Esterbindung zukommen. Diese Frage ist aber nicht so einfach, weil sich die Wirkungen des Cocains auf mehrere anscheinend différente Gebiete erstrecken. Die therapeutisch wichtigste Eigenschaft des Cocains ist wohl das Hervorrufen einer lokalen Anästhesie, die durch eine eigenartige lähmende Wirkung auf die Endigungen der sensiblen Nerven bedingt ist. Ebenso werden die Geschmacksnerven gelähmt und später auch die motorischen und autonomen Nerven¹⁾. Außerdem kommt dem Cocain nach seiner Resorption eine Wirkung auf das Zentralnervensystem zu, welche in Erregungszuständen und Lähmungszuständen der verschiedenen Funktionsgebiete des Mittelhirns und der Medulla oblongata besteht. Eine Abstumpfung der Empfindlichkeit der peripheren Nerven läßt sich bei innerer Applikationsweise nicht nachweisen. Der Tod bei Cocainvergiftung erfolgt durch Kollaps und durch direkte Respirationslähmung.

Außer dem schon erwähnten β -Tetrahydronaphthylamin ist Cocain unter allen jetzt bekannten Körpern diejenige, welcher am raschesten und in größtem Maße die Körpertemperatur erhöht²⁾. Es ist zugleich das stärkste Excitans, wirkt vermehrend auf die Arbeitsleistung des Muskels und steht in vollem Antagonismus zum Chloral, wie U. Mosso gezeigt hat³⁾.

Auf Schleimhäuten erzeugt Cocain, außer völliger Anästhesie, Blutleere und Blässe, zugleich nimmt die Sekretion ab, was man alles durch die eintretende Gefäßkontraktion erklärt.

Bei Einträufelung von Cocain in das Auge tritt ganz konstant eine Pupillenerweiterung (Mydriasis) ein, die lange andauert, aber nicht so stark ist wie nach Atropineinträufelung. Der Angriffsort ist von dem des Atropins verschieden. Bei Kaninchen macht Cocain vakuoläre Leberdegenerationen [P. Ehrlich⁴⁾].

Diese physiologischen Eigenschaften ändern sich sehr erheblich, wenn das Cocainmolekül chemisch verändert wird.

Wird aus dem Cocain entweder die Benzoylgruppe oder die Methylgruppe, welche in Esterbindung vorhanden ist, abgespalten, so resultieren Benzoyl-ekgonin, bzw. Ekgoninmethylester. Diese beiden Verbindungen sind um das Zwanzigfache weniger toxisch und erst in unvergleichlich größerer Dosis letal wirkend⁵⁾. Die Unwirksamkeit des Benzoyl-ekgonins haben wir an einer früheren Stelle mit dem Vorhandensein einer freien Carboxylgruppe erklärt, wofür wir ein wertvolles Analogon im Verhalten der Arecaalkaloide haben.

¹⁾ Dixon, W. E.: Journ. of physiol. Bd. 32, S. 87. 1905.

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 37, S. 397 und Bd. 40, S. 151. — Reichert: Zentralbl. f. med. Wissensch. 1889, S. 444.

³⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 23, S. 153. — Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 47, S. 553.

⁴⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 32, S. 717.

⁵⁾ Stockmann, Ralph: Pharmac. Journ. a. transact. Bd. 16, S. 897.

Daß die Abspaltung von aliphatischen oder aromatischen Säureradikalen die Wirkung bedeutend abschwächt, wenn diese Säureradikale Hydroxylwasserstoff in Basen ersetzen, sehen wir bei Aconitin, bei den Tropaalkaloiden und auch beim Cocain; das Freiwerden der veresterten Hydroxylgruppe bedingt das Aufhören der Wirksamkeit und zeigt deutlich die Bedeutung des eintretenden Säureradikals, da verschiedene Säureradikale bei ihrem Eintritt in die Hydroxylgruppen der Alkaloide Körper mit verschiedenen starken und physiologisch differenten Wirkungen bilden.

Werden aus dem Cocain diese beiden Seitengruppen abgespalten und resultiert so Ekgonin, so verschwinden die meisten Wirkungen des Cocains, nur die vakuoläre Leberdegeneration und die Leberatrophie werden durch Ekgonin, wie durch Cocain selbst hervorgebracht.

Ekgonin hat eine schwach anästhesierende Wirkung. Erst in Dosen von 1.25 g tötet es Kaninchen. Es macht Muskellähmung¹⁾.

Es ist gleichgültig, welches Alkylradikal in die Carboxylgruppe des Ekgonins eintritt; ist sie verestert, so hat das homologe Cocain die typischen Eigenschaften des natürlichen, des Benzoyl-ekgoninmethylesters. Es wurden Cocäthylin²⁾, Cocapropylin, Cocaisopropylin, Cocaisobutylin dargestellt³⁾; alle diese Körper haben die typische anästhesierende Wirkung des Cocains, ohne aber vor demselben Vorzüge zu bieten, weshalb sie keine praktische Anwendung finden.

Benzoyl-ekgoninallylester und Benzoyl-ekgoninbenzylester zeigen das bekannte Bild der Cocainvergiftung. Meerschweinchen zeigen gegen die Benzylverbindung eine auffallende Resistenz. Die lokalanästhesierende Wirkung am Auge ist bei der Allylverbindung stärker ausgeprägt als beim Cocain⁴⁾.

Von weitaus größerer Bedeutung für die Wirkung ist der Ersatz der Benzoylgruppe im Cocain durch andere Säureradikale.

Ersetzt man die Benzoylgruppe durch verschiedene andere aliphatische, oder aromatische Säureradikale, so findet man die sehr merkwürdige Tatsache, daß die anästhesierende Eigenschaft des Cocains ganz verschwindet oder wenigstens stark leidet.

Die Ester des Ekgoninmethylesters mit Bernsteinsäure, Phenyllessigsäure, Zimtsäure wirken nicht anästhesierend.

Isatropylcocain, Truxillin wirkt gar nicht anästhesierend, ist hingegen ein starkes Herzgift. Es reizt, später lähmt es die Acceleratoren und macht allgemeine Lähmung mit Konvulsionen⁵⁾. (Die Isatropasäure ist eine polymere Zimtsäure $(C_9H_8O_2)_2$).

o-Phthalaldiekgonin-dimethylester hingegen hat ähnliche Wirkung wie Cocain⁶⁾.

Isatropylcocain wirkt am stärksten, Phenylacetylgoninjodhydrat, Valeryl-cocainjodhydrat schwächer. Phthalaldiekgoninbromhydrat am schwächsten giftig. Nur das Phenyllessigsäurederivat wirkt anästhesierend, aber auch diese Wirkung ist eine erheblich geringere als beim Cocain. Alle diese Körper machen aber die charakteristischen Leberveränderungen⁷⁾. Mandelsäureekgoninmethylester wirkt mydriatisch.

¹⁾ Pharmazeut. Jahresber. 1890, S. 671.

²⁾ Merck, E.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 18, S. 2954. 1885; Bd. 21, S. 4^a. 1888.

³⁾ Novy: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 10, S. 147.

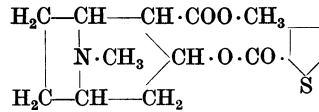
⁴⁾ Poullsson, E. u. G. Weidemann: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 105, S. 58. 1925.

⁵⁾ Liebreich, O.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 21, S. 1888. 1888. Siehe auch Falkson: Diss. Berlin 1889.

⁶⁾ Einhorn, A. u. Klein: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 21, S. 3366. 1888.

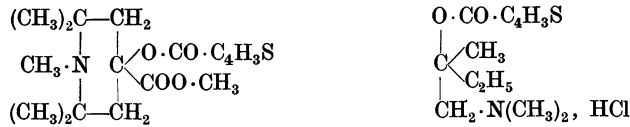
⁷⁾ Ehrlich, P.: Dtsch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 32, S. 717.

Ersetzt man im Cocain den Phenylrest durch den Thienylrest bzw. die Benzoylgruppe durch die Thiophencarbonylgruppe, so erhält man Thiophencocain



Es wirkt wie Cocain¹⁾.

Das Thiophenisologe des Eucains A und Stovains



ferner [2-Theonyl]-chinin zum Vergleich mit Benzoylchinin und [2-Thenoyl]-p-phenetidin zum Vergleich mit Phenacetin untersucht, zeigt, daß die pharmakologische Wirkung der Vergleichssubstanzen in allen Fällen analog sind, nur sind die Thiophenisologen weniger giftig²⁾.

Durch Oxydation des Ekgonins mit Kaliumpermanganat erhielt A. Einhorn Homekgonin³⁾, welches eine Methylgruppe weniger enthält als die Ausgangssubstanz; es ist dies Nor-l-ekgonin (Cocayloxyessigsäure).



Im Cocain ist ein Methyl an das N-Atom gebunden. Durch Entfernung der Alkylgruppe aus dem Cocain, dem Cocaäthylin und Cocapropylin entstehen die entalkylierten Cocaine oder Norcocaine, die in unverändertem oder sogar verstärktem Maße lokalanästhesierend wirken.

Norcocaine, welche statt der NCH₃-Gruppe eine Iminogruppe enthalten, wirken viel stärker anästhesierend als die gewöhnlichen, aber sie übertreffen in bezug auf die Toxizität alle anderen Glieder der Cocainreihe, was auf dem Vorhandensein einer freien Iminogruppe beruht (Poulsson, P. Ehrlich).

Wird nun in Nor-l-ekgonin die Hydroxylgruppe durch ein Benzoylradikal, die Carboxylgruppe durch Methyl-, Äthyl- und Propylradikale verestert, so entsteht eine Reihe von Homologen des Nor-l-Cocains, von denen der mit dem Cocain metamere Äthylester von Einhorn Isococain genannt wurde⁴⁾. Diese Verbindung erwies sich in bezug auf Anästhesie höchst wirksam, stärker als Cocain selbst, aber weitaus giftiger⁵⁾.

E. Poulsson hat den Methylester dieser Verbindung (Homomethincocain), den Äthylester (Homoäthincocain) und den Propylester (Homopropincocain) physiologisch geprüft⁶⁾. Die lokale Anästhesie und die allgemeinen Wirkungen, die dem Cocain zukommen, bleiben im wesentlichen unverändert, wenn auch im Ekgoninmolekül eine solche Veränderung durch Oxydation vorgenommen wird. Von praktischer Bedeutung sind aber diese Körper nicht, weil sie viel stärker als Cocain bei ihrer Verwendung für die lokale Anästhesie die Applikationsstelle reizen.

¹⁾ Steinkopf, W. u. W. Ohse (Steidle): Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 437, S. 14. 1924.

²⁾ Steinkopf, W. u. W. Ohse (Steidle): Liebigs Ann. Bd. 448, S. 205. 1926.

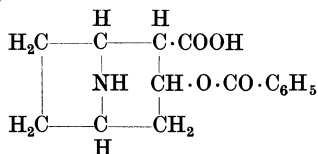
³⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 21, S. 3029, 3411. 1888.

⁴⁾ D.R.P. 55338. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 23, S. 468, 979. 1890.

⁵⁾ Haas: Süddeutsche Apoth.-Ztg. 1890, S. 202.

⁶⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27, S. 301.

Benzoylhomekgonin



macht wie Benzoylhomekgonin selbst keine dem Cocain analogen physiologischen Effekte.

Nach Filehne ist die Veresterung des Ekgoninmethylesters mit Benzoesäure beim Cocain das Wesentliche und Wirksame für die anästhesierende Wirkung, da weder Ekgonin noch Ekgoninmethylester anästhesierend wirken.

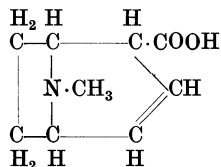
Nach den Untersuchungen von Ralph Stockmann¹⁾ hat aber Benzoylhomekgonin auch keine anästhesierende Wirkung und diese fehlt auch, wie E. Poulsson gezeigt hat, dem Benzoylhomekgonin, so daß nach E. Poulsson der Veresterung der Carboxylgruppe des Ekgonins eine große Rolle bei dem Zustandekommen der lokalanästhesierenden Wirkung zukommt. Beim Entfernen des ätherifizierenden Alkylradikals aus dem Cocain- oder Homococainmolekül verschwindet auch die lokalanästhesierende Wirkung, die allgemeinen Vergiftungserscheinungen ändern sich und die Giftigkeit, besonders bei Säugtieren, wird bedeutend abgeschwächt.

Aber wir werden sehen, daß die anästhesierende Funktion keineswegs allein auf diesen beiden Gruppen oder einer von ihnen beruht, sondern als Wirkung des Gesamtmoleküls aufzufassen ist. Der Benzoylgruppe kommt anscheinend die Funktion einer verankernden Gruppe zu.

Von großem Interesse ist das Verhalten der beiden optischen Isomeren des Cocains. Das natürliche Cocain ist linksdrehend. Durch Erhitzen mit Alkalien gehen Ekgonin und seine Derivate in ein d-Ekgonin über²⁾, von welchem aus man zu d-Cocain kommen kann. Diese optische Inversion ist nicht ohne Einfluß auf die physiologische Wirkung.

Die Abstumpfung der Sensibilität tritt beim d-Cocain regelmäßig schneller ein und ist intensiver als beim l-Cocain, verschwindet aber wieder in kürzerer Zeit³⁾.

Außer den schon erwähnten Spaltungsprodukten des Cocains⁴⁾ können auch Anhydroekgoninester und Anhydroekgonin



die aus Ekgonin durch Abspaltung von einem Molekül Wasser resultieren (hierbei geht die Kette $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$ in $\text{CH}=\text{CH}$ über), nicht Anästhesie erzeugen. Hingegen erzeugt l-Benzoylhomekgoninnitril Anästhesie und Mydriasis, ganz ähnlich wie Cocain, jedoch weit schwächer. Es entspricht also das Nitril dem Cocaintypus in seiner Wirkung vollständig, wenn es auch an und für sich viel schwächer wirkt.

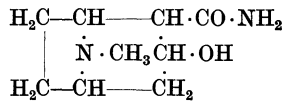
¹⁾ Pharmac. Journ. and Transact. Bd. 16, S. 897.

²⁾ Einhorn, A. u. Marquardt: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 23, S. 468. 1890.

³⁾ Poulsson, E.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27, S. 309.

⁴⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 20, S. 1221. 1887; Bd. 21, S. 47, 3029. 1888; Bd. 22, S. 399. 1889; Bd. 23, S. 1338, 2870. 1890; Bd. 25, S. 1394. 1892; Bd. 26, S. 324, 451, 2009. 1893; Bd. 27, S. 2493. 1899. — Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 280, S. 96.

l-Ekgoninamid



ist ziemlich indifferent. Injektionen und Fütterungen werden von Säugetieren anstandslos vertragen. Anästhesierende Wirkungen fehlen ihm vollständig.

Die am N des Piperidinkerns beim Cocain haftende Methylgruppe verleiht dem Cocain die Eigenschaften einer tertiären Base. Cocain kann an dieser Stelle Jodmethyl addieren und in die entsprechende Ammoniumverbindung übergehen. Cocainjodmethylat ist ausgesprochen bitter und ohne anästhesierende Wirkung; seine Giftigkeit ist bedeutend herabgesetzt und sogar die Leberwirkung, welche für die verschiedensten Ekgoninderivate charakteristisch, ist verlorengegangen (P. Ehrlich).

Es ist wichtig, daß der Eintritt des Jodmethyls die Eigenschaften und Wirkungen des Cocains völlig vernichtet. Besonders beachtenswert ist, daß die so gebildete Ammoniumbase weit weniger toxisch wirkt als die zugrunde liegende tertiäre Base. Ein derartiges Verhalten differiert wesentlich von dem Verhalten einzelner Alkaloide, da man unter solchen Verhältnissen in manchen Fällen eine Erhöhung der Toxizität sieht. P. Ehrlich nimmt nun an, daß auch die tertiäre Bindungsart des Stickstoffs im Cocain für die Wirkungsweise dieses Alkaloids von ausschlaggebender Bedeutung ist und daß somit die Einflüsse, welche diese Bindung modifizieren, zugleich eine Vernichtung der spezifischen Cocainwirkung nach sich ziehen. So erklärt sich am ungezwungensten, daß die Bildung der Ammoniumgruppe nicht zu einer Erhöhung, sondern zu einer Verminderung der Toxizität Anlaß gibt.

Wie man sieht, verliert Cocain seine Wirksamkeit sowohl durch den Verlust der Methylgruppe im Carboxymethyl, als auch durch den Eintritt der zweiten Methylgruppe am N. Der Verlust der Methylgruppe am N macht jedoch keine qualitative, bloß eine quantitative Veränderung der Wirkung. Es spricht dies nach P. Ehrlich gegen die Anschauung von Filehne, nach der die Anwesenheit eines Benzoylrestes an und für sich ausreichte, um anästhesierende Wirkungen hervorzurufen.

Man muß nach dem Angeführten als wesentlich für das Zustandekommen der Cocainwirkung ansehen: 1. Das Ekgoninmolekül oder einen ihm chemisch sehr nahestehenden Körper, 2. den Eintritt eines aromatischen Restes, besonders der Benzoylgruppe, in das Hydroxyl und 3. die Veresterung einer etwa vorhandenen Carboxylgruppe.

Aus dem Umstande, daß alle Ekgoninderivate die eigentümliche Leberveränderung, die durch eine außerordentliche Volumzunahme derselben charakterisiert und durch eine spezifische Leberdegeneration bedingt ist, hervorrufen, aber nur einige anästhesierend wirken, und zwar nur diejenigen, welche in den Ekgoninäther bestimmte Säureradikale aufnehmen, schließt Paul Ehrlich, daß diese eintretende Säuregruppe die anästhesierende sei.

o-Chlor- und m-Nitro-l- und d-cocain zeigen nur geringe anästhesierende Wirkung, sie erzeugen aber typische Leberveränderungen. Die m-Amino-l- und d-cocaine stellen in physiologischer Beziehung überhaupt keine Cocaine mehr dar, da sie sowohl der anästhesierenden Wirkung als des typischen Einflusses auf die Leber ermangeln [Paul Ehrlich und Alfred Einhorn¹⁾].

Die m-Oxy-l- und d-cocaine stehen in ihrer Wirkung zwischen den Nitro- und Aminococainen, sie wirken nämlich kaum noch anästhesierend, ihre toxischen Wirkungen sind sehr schwach, und sie vermögen erst in großen Gaben

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 27, S. 1870. 1894.

die charakteristische Leberveränderung hervorzubringen. Interessant ist, daß durch die Einführung der Acetyl- oder Benzoylgruppe in das d-m-Aminococain Alkaloide entstehen, die zwar nicht anästhesierend wirken, in welchen aber die Wirkungsfähigkeit auf die Leber restituiert wird.

Die Einwirkungsprodukte von Chlorkohlensäureester auf das d- und l-Aminococain, die d- und l-Cocainurethane, wirken auffallenderweise viel stärker anästhesierend als die Cocaine, sie erzeugen wieder die charakteristische Leberveränderung und sind auch stark giftig. Die naheliegende Vermutung, daß die unwirksamen Aminococaine gewissermaßen durch Neutralisierung oder Festlegung der basischen Aminogruppe wieder zu einem wirksamen Alkaloid werden, ist deshalb nicht zutreffend, weil dem m-Benzolsulfamino-d-cocain so wenig wie d-Cocain-harnstoff eine Spur von anästhesierender Wirkung zukommt.

Gewisse basische Farbstoffe, wie Methylenblau (P. Ehrlich), vermögen die Nervensubstanz im lebenden Zustande zu färben¹⁾. Der Versuch, aus dem Cocain basische Farbstoffe zu gewinnen, welche in einer und derselben Substanz die Eigenschaften eines Farbstoffes mit denen eines Anaestheticums vereinigen, scheiterte. Von solchen Verbindungen durfte man erwarten, daß sie dazu dienen könnten, die anästhesierende Wirkung genauer zu verfolgen und zu lokalisieren. Oxazin- und Thiazinfarbstoffe darzustellen mißlang. Es wurden die Chlorhydrate des d-Cocaindiazodimethylanilins und d-Cocainazo- α -naphthylamins untersucht, von welchen der erstere Körper höchstens eine Andeutung des charakteristischen Betäubungsgefühls hervorbringt, während der andere eine zwar deutliche, nicht allzu starke Anästhesie erzeugt, aber keine Leberveränderungen verursacht.

Bei den Cocainen muß man vier Formen unterscheiden: Die Cis- und Transform (durch das Hydroxyl bedingt) und die optischen Antipoden. Das gewöhnliche l-Cocain leitet sich vom normalen Ekgonin, das Rechtscocain (d- ψ -Cocain) vom ψ -Ekogonin ab.

Psicain ist das saure weinsaure Salz des Pseudococains (d- ψ -Cocain). In der ψ -Reihe ist das Anästhesievermögen verstärkt. Es ist für das Zentralnervensystem nur die Hälfte so giftig wie Cocain und das l- ψ -Cocain. Cocain wird nicht so rasch abgebaut wie Psicain. Psicain macht im Gegensatz zu Cocain keine Euphorie.

Die racemische Verbindung dl- ψ -Cocain steht in Bezug auf die Giftigkeit in der Mitte zwischen beiden optisch aktiven Komponenten²⁾. dl-Cocain erzeugt erst in etwa doppelter Dosis des l-Cocains Krämpfe und Tod. d-Cocain steht in seiner anästhesierenden Wirkung bei direktem Kontakt mit den Nerven dem l-Cocain kaum nach; bei der Wirkung im Gewebe ist seine Wirkung deutlich geringer und flüchtiger³⁾.

Psicain wirkt aber nach anderen Untersuchungen 16mal schwächer anästhesierend als Cocain, auch sonst wirkt es schlechter⁴⁾, als Leitungsanaestheticum ist es ungefähr doppelt so wirksam. Als Oberflächenanaestheticum ist es weniger aktiv, es gleicht also dem Novocain. Daher hängt das Anästhesievermögen an den peripheren Nervenelementen und die Giftwirkung am Zentralnervensystem von verschiedenen Eigenschaften des Cocainmoleküls ab.

Da dl-Cocain sich im Vergleiche mit seinem linksdrehenden Anteil wesentlich ungiftiger erweist, so ist zu vermuten, daß der noch unbekanntere rechtsdrehende Anteil des Racemkörpers gleichfalls leichter entgiftet wird als der andere. Wahrscheinlich wird die verschiedene Entgiftbarkeit der Cocain-

¹⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1886, Nr. 4.

²⁾ Gottlieb, R.: Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 97, S. 113. 1923.

³⁾ Gottlieb, R.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 130, S. 374. 1923.

⁴⁾ Copeland, A. J.: Brit. Journ. of med. psychol. Bd. 1, S. 9. 1925.

isomeren auf ihre verschiedene Angreifbarkeit durch gleichfalls optisch aktive spezifische Fermente bedingt.

Benzoyl- ψ -tropin anästhesiert stärker als das Benzoyltropin.

Das Optimum der physiologischen Wirksamkeit liegt in der Reihe der gesättigten und ungesättigten Tropan- und Ekgoninderivate meist da, wo der Stickstoff und der mit einem Säurerest verbundene Sauerstoff durch drei Kohlenstoffatome voneinander getrennt wird, seltener wo sich zwei Kohlenstoffatome dazwischenschieben¹⁾.

Die Darstellung des Cocains geschieht aus den Cocablättern. Bei dem verhältnismäßig hohen Preise dieses Alkaloids wurde nach Methoden gesucht, die Ausbeute an dieser Substanz zu verbessern. Im Cocablatt finden sich nun neben dem Cocain mehrere andere Alkaloide, welche die Techniker als „Nebenalkaloide“ bezeichnen. Von den Cocaalkaloiden hat nur das einzige krystallisierte, das Cocain, eine physiologische Wirkung. Die amorphen Nebenalkaloide entbehren ihrer oder sind Herzgifte. Da es sich erwies, daß man durch Spaltung dieser Nebenalkaloide zum Ekgonin gelangen kann, so war ein Weg gegeben, aus Ekgonin durch Synthese wieder zu Cocain zu kommen.

Dihydroanhydroekgonin, von dem Willstätter verstärkte physiologische Effekte erwartete, wird dargestellt, indem man Anhydroekgonin in amyalkoholischer Lösung mit Natriummetall reduziert, wo man dann zu dem Dihydroanhydroekgonin gelangt. Die Derivate dieser Substanz haben keine praktische Bedeutung erlangt²⁾.

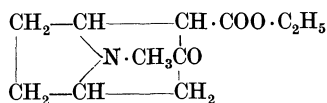
Tropinmonocarbonsäure erhält man durch Reduktion des Reaktionsgemisches aus Acetondicarbonsäure, Methylamin und Succinaldehyd unmittelbar in der Kälte. Man benützt Natriumamalgam. Mit Methylalkohol extrahiert man die isomeren Tropinmonocarbonsäuren. Eine bildet das von Willstätter und Bode beschriebene Ekgonin³⁾, das sich durch Kochen mit Methylalkohol und Salzsäure in den Methylester überführen läßt. Durch Erhitzen des Esters in Benzollösung mit Benzoesäureanhydrid erhält man ein Benzoylderivat, das mit dem optisch-inaktiven Cocain identisch ist⁴⁾.

Tropinondicarbonsäureester erhält man durch Kondensation von Succinaldehyd mit Acetondicarbonsäureestern und Methylamin in alkalischer Lösung und Abscheidung des Reaktionsproduktes ohne Verseifung. Es werden Lösungen von Succinaldehyd in Wasser, von Acetondicarbonsäurediäthylester in Alkohol, sowie von Methylamin und Ätzkali in Wasser unter sorgfältiger Kühlung zusammengegeben und das Reaktionsprodukt nach einigen Stunden mit Säure neutralisiert. Nach dem Abdampfen des Alkohols wird der Rückstand mit Ammoniak versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms bleibt Tropinondicarbonsäurediäthylester als Öl zurück. Beim Kochen mit Säuren entsteht Tropinon, durch vorsichtige Verseifung Tropinonmonocarbonsäureäthylester⁵⁾.

Wenn man Acetessigester mit Methylamin und Succinaldehyd in gut gekühlter, wässrig-alkalischer Lösung kondensiert, so erhält man Tropinonmonocarbonsäureester, die in Ekgonin übergeführt werden können⁶⁾.

Wenn man Succinaldehyd mit Methylamin und Acetondicarbonestersäure oder deren Salze in eiskalter wässriger Lösung kondensiert, so wird unter Bildung von Tropinonmonocarbonsäureestern Kohlensäure abgespalten⁷⁾.

Der aus Succinaldehyd, Monomethylamin und dem Monocalciumsalz der Acetondicarbonäthylestersäure in wässriger Lösung erhaltliche Tropinonmonocarbonsäureäthylester ist in wasserfreiem Zustande ein nicht krystallisierendes Öl, das beim Stehen an der Luft unter Aufnahme von (anscheinend 2 Mol.) H₂O erstarrt⁸⁾.



1) Braun, J. v.: Ber. d. dtsh. pharmakol. Ges. Bd. 30, S. 295. 1920.

2) D.R.P. 94175. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 20, S. 702. 1887.

3) E. Merck, D.R.P. 354696.

4) Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 326, S. 62. 1903.

5) E. Merck, D.R.P. 354950.

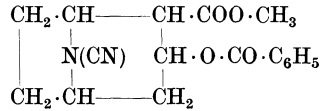
6) E. Merck u. O. Wolfes, E.P. 153917. 1920.

7) E. Merck, E.P. 153919. 1920.

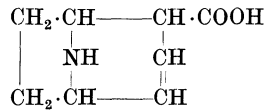
8) E. Merck, Darmstadt. D.R.P. 344031. Zugleich E.P. 153919. 1921. Nachtrag.

Für die Herstellung von Tropinonmonocarbonsäureestern verwendet man Acetondicarbonestersäure, die durch teilweise Veresterung von roher Acetondicarbonensäure nach Pechmann gewonnen wird¹⁾.

Die Alkaloide der Cocain- und Atropingruppe lassen sich bei der Einwirkung von Chlor- oder Bromcyan in am Stickstoff entmethylierte Derivate überführen. Cocain liefert beim Erhitzen mit Bromcyan und Chloroform am Rückflußkühler Cyannorcocain



Bei der Verseifung mit konzentrierter Salzsäure entsteht Anhydroekgonin (Tropen-2-carbonsäure)



Anhydroekgoninäthylester gibt beim Erhitzen mit Bromcyan und Äther den Cyanhydroekgoninester, welcher beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure unter Druck auf 120° das Chlorhydrat von Anhydronorekgonin liefert. — Beim Erwärmen von Acetyltropin (aus Tropin durch Kochen mit Essigsäureanhydrid) mit Chloroform und Bromcyan wird Acetylcyanotropin erhalten. Beim Übergießen mit konzentrierter Salzsäure erfolgt unter Erwärmmg Lösung. Zur Gewinnung von Nortropin wird die Lösung in konzentrierter Salzsäure mit Wasser verdünnt und am Rückflußkühler erhitzt²⁾.

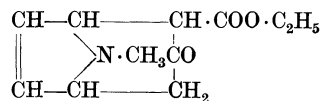
Das Hauptpatent beschreibt die Darstellung der Norverbindungen der Morphinreihe. Am Stickstoff entmethylierte Derivate von Alkaloiden der Morphinreihe erhält man, wenn man die Alkaloide der Morphinreihe in Form ihrer durch Acidylierung der freien Hydroxylgruppen erhältlichen Derivate mit Bromcyan in die entsprechenden Norcyanverbindungen überführt und diese verseift.

Diacetylmorphin gibt beim Erwärmen mit Kalilauge Cyanmorphin, dieses beim Erwärmen mit Salzsäure Normorphin. Beschrieben sind ferner: Norkodein, Dihydrornormorphin, Dihydrornorkodein, welches man auch durch Hydrieren von Norkodein erhält³⁾.

Statt Bromcyan kann man Chloreyan verwenden⁴⁾.

Tropinondicarbonsäureester, die man durch Kondensation von Acetondicarbonsäureestern mit Succindialdehyd und Methylamin erhalten kann, lassen sich durch teilweise Verseifung und Abspaltung von CO₂ in die entsprechenden Monocarbonsäureester überführen. Man kocht z. B. den Dicarbonsäureester mit alkoholischem Kali, säuert an, übersättigt mit Ammoniak und scheidet den Monocarbonsäureester durch Extraktion ab⁵⁾.

Nortropinon und dessen Derivate mit Ausnahme der Tropinonmonocarbonsäureester erhält man durch Kondensation von 1-4-Dialdehyden oder 1-4-Diketonen mit Ammoniak oder primären Aminen und einem Derivat des Acetons. Man läßt z. B. Succindialdehyd auf das Dikaliumsalz der Acetondicarbonsäureäthylestersäure, Ammoniak und Salmiak in wässriger Lösung einwirken, wobei der Nortropinonmonocarbonsäureäthylester entsteht. Mit Jodmethyl bildet sich das entsprechende Jodmethylat. Das Kondensationsprodukt aus Succindialdehyd, Benzylamin und dem Dikaliumsalz der Acetondicarbonäthylestersäure gibt die Enolreaktion und beim Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure N-Benzylnortropinon, das eine Dibenzalverbindung gibt. Kondensiert man Succindialdehyd und Glykoll mit dem Kalziumsalz der Acetondicarbonsäure in Gegenwart von Natronlauge in wässriger Lösung, so erhält man ein Kondensationsprodukt, das keine Enolreaktion gibt, und mit Benzaldehyd in eine Dibenzalverbindung übergeführt wird. Maleindialdehyddiacetat wird mit $\frac{1}{10}$ -N-Schwefelsäure geschüttelt, mit Calciumcarbonat neutralisiert und mit Methylamin sowie dem Dikaliumsalz der Acetondicarbonäthylestersäure kondensiert. Der beim Ansäuern und Extraktion mit Chloroform erhaltene sirupförmige Monocarbonsäureester



1) E.P. 153918, Zusatz-P. zu E.P. 153919. 1920.

2) Grenzach, D.R.P. 301870, Zusatz zu D.R.P. 286743 und 289273.

3) Hoffmann-La Roche, D.R.P. 286743.

4) D.R.P. 289273, Zusatz zu D.R.P. 286743.

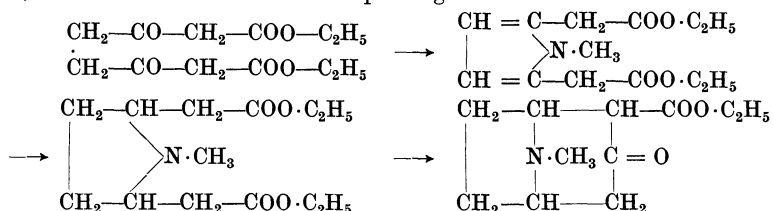
5) E. Merck, E.P. 164757. 1921.

wird durch Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart von Platinmohr in Eisessiglösung, Verdünnen mit Wasser und Ausschütteln mit Chloroform in den Tropinonmonocarbonsäureäthylester übergeführt. Einen homologen Ester der Tropinonmonocarbonsäure erhält man bei der Kondensation von Acetonylaceton mit dem Dikaliumsalz der Acetondicarbonäthylestersäure, Methylamin und Methylaminchlorhydrat in wässriger Lösung¹⁾.

Die Tropinonmonocarbonsäureester finden als Ausgangstoffe für Cocain-synthesen technische Verwendung. Der durch halbseitige Verseifung von Tropinondicarbonsäurediäthylester erhaltliche Tropinmonocarbonsäureäthylester geht leicht in ein Hydrat über²⁾.

Von der Citronensäure kann man zum Cocain und Atropin gelangen.

Aus Acetondicarbonsäureester entsteht elektro-synthetisch Succinyldiessigester, ein γ -Diketon, dessen Ammoniakderivat zum Pyrrolidin hydriert wird. Durch innere Acetessigesterkondensation liefert der N-Methylpyrrolidindiessigester den Tropinoncarbonsäureester, der leicht in r-Cocain und in Atropin umgewandelt wird:



Nach Robinson wird die Synthese des Tropinons in der Weise durchgeführt, daß Succinaldehyd mit Acetondicarbonsäureester und Methylamin zum Tropinondicarbonsäureester vereinigt wird, der unter Kohlensäureverlust in Tropinon übergeht.

R. Willstätter³⁾ stellt aus N-Methylpyrrolidindiessigester mit Alkalimetall oder anderen Kondensationsmitteln Tropinoncarbonsäureester her. Der Ausgangspunkt der Synthese sind die Succinyldiessigester. Diese werden mittels Methylamins, z. B. in essigsaurer Lösung, in die entsprechenden N-Methylpyrrolidiessigester übergeführt, letztere werden in essigsaurer Lösung mittels Platin und Wasserstoff in N-Methylpyrrolidindiessigester verwandelt. Die N-Methylpyrrolidindiessigester geben bei der Einwirkung von Natrium, Natriumalkoholaten oder Natriumamid unter Abspaltung von Alkohol Tropinoncarbonsäureester:



Tropinoncarbonsäureäthylester liefert beim Erwärmen mit verdünnten Säuren Tropinon das als solches, als Pikrat und als Dibenzalderivat abgeschieden werden kann. Bei der elektrolytischen Reduktion und mit Natriumamalgam entsteht r-Ekgoninester.

Den rac. Ekgoninester (d, l- ψ -Ekgoninester) zerlegt man nach den üblichen Methoden in seine optisch-aktiven Komponenten und benzoiliert diese und erhält d-, ψ - und l- ψ -Cocain⁴⁾.

Alkalilabiles Cocainracemat (d, l, Cocain) wird mit Hilfe von Weinsäure in seine optisch aktiven Antipoden zerlegt⁵⁾.

Tropinoncarbonsäureester erhält man, wenn man Tropinoncarbonsäureester in saurer Lösung an Kathoden mit Überspannung der Elektrolyse unterwirft⁶⁾.

Die als Ausgangsmaterialien zur synthetischen Gewinnung von Tropinderivaten notwendigen Succinyldiessigester erhält man, wenn man Acetondicarbonestersäuren in neutraler oder schwach saurer Lösung der Elektrolyse unterwirft. Die sekundären Kaliumsalze der Acetondicarbonestersäuren entstehen bei der Einwirkung von konzentrierter wässriger oder von alkoholischer Kalilauge auf Acetondicarbonsäureester. Das Dikaliumsalz der Acetondicarbonäthylestersäure liefert bei der Elektrolyse den Succinyldiessigesterdiäthylester. Dieser gibt mit Ammoniak oder Aminen Pyrroliderivate, z. B. n-Methylpyrrolidiessigester. Aus dem Monomethylester der Acetondicarbonsäure entsteht weniger glatt das entsprechende Methylderivat der Succinyldiessigsäure, das den N-Methylpyrrolidiessigsäuredimethylester liefert⁷⁾.

¹⁾ E. Merck, E.P. 177 807. 1922.

²⁾ E. Merck, D.R.P. 352 981. Zu E.P. 164 757. Nachtrag.

³⁾ D.R.P. 302 401. ⁴⁾ E. Merck, Darmstadt, D.R.P. 389 359. E.P. 210 050. 1924.

⁵⁾ E. Merck: Ö.P. 98 713, Schw.P. 105 360, E.P. 214 917/1923.

⁶⁾ E. Merck, D.R.P. 408 869.

⁷⁾ Willstätter, Richard: D.R.P. 300 672. — Willstätter, R. u. Adolf Pfannenstiel: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 422, S. 1. 1921. — Willstätter, R. u. Max Bommer, ebenda Bd. 422, S. 15. 1921.

Man erhält dl-Cocain aus Tropinon, wenn man das Anlagerungsprodukt von CO_2 an Tropinonatrium mit Na-Amalgam oder auf elektrolytischem Wege zu Oxyssäuren reduziert, diese mit Methylalkohol verestert und benzyliert oder erst benzyliert und dann mit Methylalkohol verestert und Trennungsmethoden anwendet, welche die Scheidung von dl-Ekgonin, dl-Ekgoninester und dl-Cocain von den Verbindungen der ψ -Reihe und anderen Nebenprodukten gestattet, wobei jedoch jede stärkere Einwirkung von Alkalien vermieden werden muß¹⁾.

Läßt man Grignardsches Reagens auf Cocain einwirken, so erhält man Tropyldimethylcarbinol, welches ein sekundäres und tertiäres Hydroxyl enthält²⁾.

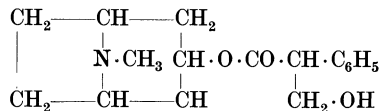
Die aus dieser Base $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2$ dargestellten aromatischen Ester, und zwar der Benzoesäure- und Nitrobenzoesäureester anästhesieren, und zwar am stärksten die freie Base, dann folgt die Benzoylverbindung, schließlich die Nitrobenzoesäureverbindung; die Aminobenzoesäureverbindung schmeckt stark bitter, ebenso wie die freie Base, aber im Gegensatz zu letzterer wirkt sie nicht anästhesierend. Es ist sehr auffallend und merkwürdig, daß hier der Benzoesäureester statt stärker, schwächer wirkt als die Base selbst, während beim Ekgonin, Tropin und Pseudotropin erst durch den Eintritt der aromatischen Säuregruppe eine wirksame Verbindung entsteht.

* * *

Der genau ersichtliche und genau studierte Zusammenhang zwischen der Konstitution und der Wirkung des Cocains forderte geradezu auf, analog wirkende Körper auf Grund der gewonnenen Resultate darzustellen. In erster Linie war es die nahe Verwandtschaft zwischen dem Ekgonin und dem Tropin, die zu Versuchen Veranlassung gab, vom Tropin ausgehend zu cocainähnlichen Körpern zu gelangen. Mehrere Umstände mußten zu solchen Versuchen ermuntern: der manchmal sehr hohe Preis des Cocains, eine bestimmte Giftigkeit desselben und die rauschartigen Wirkungen, die sich oft an den Gebrauch desselben schlossen, schließlich ein Umstand, welcher für seine Anwendung bei Injektionen und bei Instillationen oft hinderlich war: Cocainlösungen leiden nämlich beim Sterilisieren sehr, da sie sich beim Kochen zum Teil zersetzen, andererseits sind sie aber schlecht haltbar, da sie leicht schimmeln.

Die Tropinverbindungen.

W. Filehne³⁾ hat auf die schwach lokalanästhesierende Wirkung des Atropins hingewiesen, welches als Ester der Tropasäure mit Tropin aufzufassen ist



Während Homatropin, welches die in der Mitte zwischen Tropasäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} < \begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ und Benzoesäure stehende Mandelsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} < \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}$ enthält, schon eine stärkere Wirkung besitzt, zeigt nach Filehne Benzoyltropin eine exquisit lokalanästhesierende Wirkung. In weiteren Versuchen mit Benzoylderivaten anderer Alkaloide, und zwar des Morphins, Hydrokotamins, Chinins, Cinchonins usw. zeigte es sich, daß fast alle diese Derivate

¹⁾ E. Merck, D.R.P. 405215 (s. auch Willstätter, Wolfen und Mäder: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 434, S. 111. 1924.

²⁾ Fränkel, Sigmund und Guido Gruber: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 433, S. 241. 1923.

³⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1887, S. 107.

mehr oder weniger starke lokalanästhesierende Wirkung haben. Dieses war der Grund für die nicht ohne weiteres richtige Fehleschne Annahme, daß die Veresterung mit Benzoesäure beim Cocain das Wesentliche und Wirksame für die anästhesierende Wirkung sei, um so mehr, als Ekgonin nicht anästhesierend wirkt.

Die Idee vom naheverwandten Tropin, statt vom Ekgonin aus, zu cocain-ähnlichen Körpern zu gelangen, hat vielfache Versuche gezeitigt.

Tropin selbst wirkt bei Katzen in Dosen von 0.8 g intern noch nicht. Lokal appliziert erzeugt es keine Mydriasis, während bei Allgemeinvergiftung starke Pupillenerweiterung und Aufhebung der Lichtempfindlichkeit sich einstellt. Der durch Muscarin verursachte Herzstillstand wird erst durch hohe Gaben Tropin beseitigt. Tropin wirkt auf das Muscarinherz ähnlich wie Campher, nicht aber wie Atropin.

Von dem per os eingeführten Atropin (und Hyoscyamin) wird ein Teil unverändert ausgeschieden. Im Harne findet man Tropin. Das Kaninchen vermag Tropin zu verbrennen, ebenso zum Teil die Tropasäure. Wahrscheinlich wird Atropin zunächst verseift und die Komponenten oxydiert¹⁾.

Ersetzt man den Hydroxylwasserstoff des Tropins durch Radikale aliphatischer Säuren, so erhält man Tropeine, welche nach den Untersuchungen von R. Gottlieb²⁾ nicht bloß quantitativ vom Atropin verschieden wirken, sondern dessen periphere Wirkungen gänzlich vermissen lassen. Dieses ist der Fall bei Acetyltropein und Succinyltropein. Bei einzelnen Estern, z. B. beim Lactyltropein ($C_8H_{14}N$) · O · CO · CH(OH) · CH₃, sowie auch bei aromatischen Estern, können Pupillen- und Herzwirkungen fehlen. Tropin selbst und die wenig giftigen Tropeine sind Reizmittel für das Herz, während eine solche Wirkung sich bekanntlich beim Atropin nicht nachweisen läßt.

Lactyltropein, welches als Herzmittel hätte in Anwendung gebracht werden sollen, wurde durch Kondensation von Milchsäure mit Tropin bei Gegenwart von Salzsäure als Kondensationsmittel dargestellt. Es entsteht auch durch Einwirkung von Milchsäureanhydrid oder Milchsäureester auf Tropin³⁾.

Es ist merkwürdig, daß erst durch den Eintritt einer aromatischen Säuregruppe die Tropeine jene Eigenschaften erhalten, periphere Wirkungen (Dilatation der Pupille, Anästhesie usf.) auszulösen.

Buchheim⁴⁾ konnte den Satz, daß erst der Eintritt von aromatischen Säureradikalen die Tropeine wirksam macht, durch die Darstellung und Prüfung des Benzoyltropeins erweisen.

Scopolamin $C_{17}H_{21}NO_4$ (i-Hyoscin) und Hyoscin haben Atropinwirkung: Pupillenerweiterung, Vaguslähmung und Verminderung der Drüsensekretion. Die Pupillen sollen sie stärker als Atropin erweitern. Hyoscin ist der l-optisch aktive Körper zum racemischen Scopolamin. Die zugrunde liegende Base ist Skopolin, die Säure ist die Tropasäure. Skopolin und Tropin unterscheiden sich durch den Ersatz zweier Wasserstoffe des Tropins durch einen Sauerstoff. Scopolamin und Hyoscin lähmen die Gehirnfunktionen und setzen die Erregbarkeit der Großhirnrinde herab.

Die pupillenerweiternde Wirkung, welche dem Atropin und dem Cocain eigen ist, kommt auch einem häufig verwendeten künstlichen Tropeine zu, dem Mandelsäuretropein ($C_8H_{14}N$) · O · CO · CH(OH) · C₆H₅, welches unter dem Namen Homatropin, neben dem Atropin selbst, eine gewisse Anwendung in der Augenheilkunde gefunden hat⁵⁾.

¹⁾ Heffter, A.: Biochem. Zeitschr. Bd. 40, S. 47. 1912.

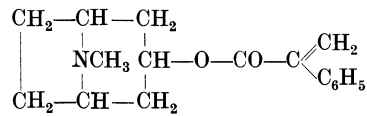
²⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 37, S. 128. Siehe auch Mercks Ber. f. 1889, S. 7 und 15.

³⁾ D.R.P. 79870.

⁴⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 5, S. 463.

⁵⁾ D.R.P. 95853.

Atropamin (Apoatropin, Belladonin)



das Tropein des Tropins mit der Atropasäure, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_2 \\ \text{COOH} \end{array}$ (α -Phenylacrylsäure) zeigt aber keine mydriatische Wirkung trotz der nahen Verwandtschaft dieser Säure mit der Tropasäure aus dem Atropin¹⁾. Es macht bei Hunden Krämpfe.

Hydratropasäure ist für Hunde schwach toxisch. Sie wird im Organismus zu ca. $\frac{2}{3}$ oxydiert, der Rest teilweise mit Glykokoll kombiniert (rechtsdrehend) im Harn ausgeschieden. Hydratropasäure wird im Organismus anscheinend direkt in Atropasäure verwandelt, die völlig oxydiert wird²⁾. Inaktive Tropasäure wird zu mehr als 90% unverändert ausgeschieden, inaktive Atrolactinsäure zu mehr als 80%. Atropasäure ist stärker giftig als die anderen und wird in erträglichen Gaben völlig oxydiert. Gelegentlich findet man Spuren von Bernsteinsäure im Harn.

Es ist aus der Wirkungslosigkeit des Atropamins auf die Pupille ersichtlich, daß es nicht genügt, wenn eine aromatische Säure in das Hydroxyl des Tropins eintritt, sondern es müssen dieser Säure noch andere Eigenschaften zukommen. Betrachtet man nun einige Derivate des Tropins mit aromatischen Säureradikalen, so wird die Ursache der mydriatischen Wirkung klar.

Der Benzylester des Tropins $(\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}) \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ ist zwar giftig, wirkt aber nicht mydriatisch, erzeugt jedoch deutlich Anästhesie. Atropin und Benzoyltropein wirken in bezug auf Anästhesie gleich stark.

Die entsprechende Salicylverbindung: Salicyltropein $(\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}) \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH}$ ist ohne mydriatische Wirkung.

Die Phenylglykolsäure-(Mandelsäure-)Verbindung $(\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}) \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ ist weniger giftig als Atropin, hat aber die gleiche mydriatische Wirkung.

Die Zimtsäureverbindung $(\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}) \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ ist sehr giftig, aber ohne mydriatische Wirkung.

Während Atropamin $(\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}) \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}(\text{C}_6\text{H}_5) : \text{CH}_2$ ohne mydriatische Wirkung ist, wirkt Pseudoatropin $(\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}) \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}(\text{OH})(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_3)$ (Atrolactyltropein) mydriatisch.

Es existieren also verschiedene Bedingungen, einerseits für das Giftigwerden des Tropins und andererseits für seine Eigenschaft, Mydriasis hervorzurufen. Die Giftigkeit und die mydriatische Eigenschaft beruhen nicht auf derselben Atomgruppierung, es muß zu einem giftigen Tropein noch eine Gruppe treten, um ihm die mydriatische Eigenschaft zu verleihen.

Die Tropeine, welche mydriatische Eigenschaften zeigen, haben alle, außer dem aromatischen Säureradikal, welches die Giftigkeit der Tropeine bedingt, ein alkoholisches Hydroxyl in dem aromatischen Säureradikal, diejenigen, welche nur ein Phenolhydroxyl haben, sind ohne Einwirkung auf die Pupille.

Doch muß das alkoholisches Hydroxyl nicht frei sein, auch die Acylderivate solcher Verbindungen wirken mydriatisch³⁾.

Die Tropasäure kann auch aus anderen Basen vermöge ihres alkoholischen Hydroxyls mydriatische Effekte auslösen.

So ist Pseudohyoscyamin (Norhyoscyamin) wenig giftig, wirkt aber my-

¹⁾ Marcacci u. Albertoni: Giorn. della acad. di Medic. di Torino 1884.

²⁾ Kay, H. D. u. H. S. Raper: Biochem. Journ. Bd. 16, S. 465. 1922.

³⁾ D.R.P. 151189.

driatisch. Bei der alkalischen Spaltung zerfällt es in Tropasäure und die Base $C_7H_{13}NO$ (Ladenburgs Pseudotropin), die mit Tropin nicht identisch ist.

Tropasäure- und Acetyltropasäurealkaminester erhält man durch Veresterung von solchen Alkaminen, welche die Hydroxylgruppe in β -Stellung zum N-Atom tragen und kein dicyclisches Ringsystem vom Tropaentypus enthalten, mit Tropasäure oder mit Acetyltropasäurehalogeniden.

Man erwärmt z. B. Dimethoxyäthylaminchlorhydrat mit Acetyltropasäurechlorid, macht die Base mit Alkali frei, äthert sie aus und fällt mit ätherischer Salzsäure das Chlorhydrat des Tropasäuredimethylaminoäthylesters $(CH_3)_2N \cdot (CH_2)_2 \cdot O \cdot CO \cdot OH \cdot HCl \cdot CH(C_6H_5) \cdot CH_2$. Aus Piperidyloxyäthylamin und Äthyltropasäurechlorid erhält man in analoger Weise den Tropasäureester des Piperidyloxyäthylamins $C_5H_{10}N \cdot (CH_2)_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH(C_6H_5) \cdot CH_2 \cdot OH$. Beschrieben ist ferner der Acetyltropasäureester des Piperidyloxyäthylamins $C_5H_{10}N \cdot (CH_2)_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH(C_6H_5) \cdot CH_2 \cdot O \cdot COCH_3 \cdot HCl$.

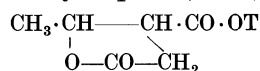
Diese Verbindungen wirken stark mydriatisch und sind Ersatzmittel des Atropins¹⁾.

Es wurde von den älteren Forschern stets angegeben, daß die aliphatischen Tropeine sowie die aromatischen, welche kein alkoholisches Hydroxyl in der Seitenkette haben, keine Wirkung auf die Pupille haben.

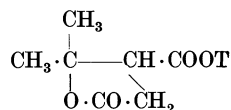
Neuere umfassende Untersuchungen von Jowett und Pyman haben jedoch wesentlich andere Ergebnisse gezeitigt.

Tropin, welches keine Lokalwirkung auf das Auge hat, macht bei der Katze intern in großen Dosen eine starke Mydriasis, und ähnliches machen Tropeine, welche keine Lokalwirkung haben. So macht z. B. das Lacton des o-Carboxyphenylglyceryltropeins²⁾ nach Injektion Mydriasis.

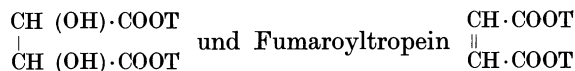
Glykolyl- und Methylparaconyltropeine³⁾ $CH(OH) \cdot COOT$ und



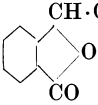
sind unwirksam, aber Terebyltropein



hat nur eine sehr schwache mydriatische Wirkung. Unter gleichen Bedingungen geprüft wie die anderen ist es unwirksam, ebenso Tartryltropein



so daß kein aliphatisches Tropein, welches bis jetzt bei der Katze geprüft wurde, mydriatisch wirkt.

Terebyltropein und Phthalidcarboxyltropein $CH \cdot CO \cdot C_8H_{14}N$  wirken atropinartig auf das Herz.

Sie enthalten beide Lactongruppen. Sie verlieren diese Wirkung, wenn man die molekulare Menge Alkali zur Lösung zusetzt. Terebyltropein wirkt deutlich mydriatisch, ohne ein alkoholisches Hydroxyl zu besitzen, aber bei allen Verbindungen zeigt es sich, daß das alkoholische Hydroxyl für das Zustandekommen der mydriatischen Wirkung besonders günstig zu sein scheint⁴⁾. Diese Lactone verlieren ihre physiologische Wirksamkeit beim Übergang in die entsprechenden Oxysäuren.

¹⁾ Grenzach, D.R.P. 382137. Schw.P. 98917, 99208, 99209.

²⁾ Jowett u. Pyman: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 91, S. 92. 1907.

³⁾ Jowett u. Hahn: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 89, S. 357. 1906.

⁴⁾ Jowett u. Hahn: Proc. chem. soc. (London) Bd. 22, S. 61. — Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 89, S. 357. 1906.

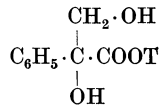
Tropeine mit substituierten Benzoesäuren verhalten sich folgendermaßen: Benzoyltropein ist mydriatisch so stark wirksam wie Homatropin (Jowett und Pyman).

Nach Ladenburg ist o-Oxybenzoyltropein (Salicyltropein) unwirksam, aber m-Oxybenzoyltropein wirkt mydriatisch¹⁾. Hingegen zeigen Jowett und Pyman, daß beide bei innerer Applikation aktiv sind. p-Oxybenzoyltropein ist unwirksam.

Phthaloyltropein ist unwirksam. Protocatechyltropein $(\text{OH})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{COOT}$ ist unwirksam.

Tropeine substituierter Hydratropasäuren verhalten sich folgendermaßen: r-Tropyltropein (Atropin) ist wirksam, ebenso Acetyltropyltropein.

Atroglyceryltropein



steht in seiner Wirksamkeit zwischen Atropin und Homatropin.

Alle Tropeine substituierter Phenylessigsäuren haben mydriatische Eigenschaften in mehr oder weniger starkem Grade. Phthalidcarboxyltropein, in welchem die Hydroxylgruppe zur Lactongruppe kombiniert ist, ist ein mäßiges Mydriaticum, und so wirkt auch Phenylacetyltropein, welches keine Hydroxylgruppe enthält. Der Ersatz der Hydroxylgruppe durch Chlor oder die Aminogruppe (Phenylchloracetyl- und Phenylaminoacetyltropeine) macht die Substanzen noch wirksam, aber viel weniger als Homatropin.

Bei den drei isomeren Methylamygdalyltropeinen sind die o- und m- einander gleich und stärker mydriatisch wirksam als Homatropin; die p-Verbindung ist ein wenig geringer wirksam.

Tropeine substituierter Phenylpropionsäuren:

Zimtsäuretropein, das Lacton des o-Carboxyphenylglyceryltropeins und Isocumarincarboxyltropein sind wirksam.

β -Phenyl- α -oxypropionyltropein $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOT}$ ist isomer mit Atropin und stark mydriatisch wirksam.

β -2-Pyridyl- α -oxypropionyltropein (Ersatz des Benzolrings durch Pyridin) schwächt die Wirkung stark ab.

Tropeine, in deren Säureradikal die Phenyl- und Carboxylgruppe durch eine Iminogruppe getrennt sind:

Hippuryltropein ist dem Lactyltropein ähnlich und fast inaktiv, ebenso Phenylcarbamotropein.

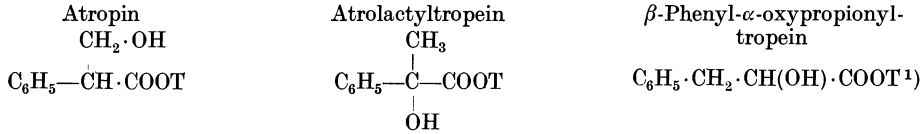
Die Ansicht, daß zum Zustandekommen der Wirkung die Säure einen Benzolkern und eine alkoholische Hydroxylgruppe in der Seitenkette, welche die Carboxylgruppe trägt, haben muß, ist nicht ganz haltbar. Auch das Pyridylderivat wirkt mydriatisch. Ferner bleibt die mydriatische Wirkung des Atropins erhalten, wenn die Hydroxylgruppe gegen Acetoxy, Chlor oder Brom ausgetauscht wird. Die Hydroxylgruppe des Homatropins kann gegen Wasserstoff, Chlor oder eine Aminogruppe ausgetauscht werden oder in Lactonform geschlossen sein. Ferner sind o- und m-Oxybenzoyl- und Benzoyltropeine mydriatisch wirksam.

Die Tropeine substituierter Hydratropa-, Phenylessigsäure- und Phenylpropionsäuren sind alle wirksam mit Ausnahme der Lactone der o-Carboxyphenylglyceryltropeine und solchen, welche eine ungesättigte Bindung in der Seitenkette, die die Carboxylgruppe enthält, tragen.

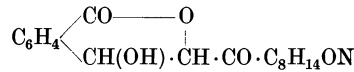
¹⁾ Ladenburg: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 217, S. 82. 1883.

Trotzdem die Ansicht, daß zum Zustandekommen der Wirkung die alkoholische Hydroxylgruppe gehört, unrichtig ist, sieht man doch, daß solche Tropeine, welche stärker oder gleich wirksam sind wie Homatropin, eine alkoholische Hydroxylgruppe enthalten.

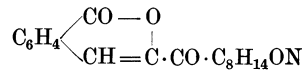
Die stärksten wirksamen Tropeine sind einander isomer:



Das Lacton des o-Carboxyphenylglyceryltropeins, welches ein Lacton ist und zugleich ein alkoholisches Hydroxyl hat,



ferner Isocumarincarboxyltropein

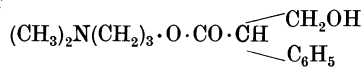


sowie die Alkylbromide der Tropeine und des Homatropins wirken nur schwach mydriatisch und verlieren ihre physiologische Wirksamkeit, wenn man sie in die entsprechenden Oxysäuren überführt²⁾.

Chlor- und Bromhydratropyltropeine stehen qualitativ dem Atropin sehr nahe; sie rufen gleich dem Atropin Erweiterung der Pupille hervor. Hinsichtlich der Stärke und Dauer dieser Wirkung aber bestehen deutliche Unterschiede. Für Meerschweinchen ist die allgemeine Giftigkeit des Chlorhydratropyltropeins beträchtlich geringer als die des Atropins, die Reizwirkung auf die Augenbindehäute größer. Es erzeugt eine ausreichende Mydriasis. Die Wirkung des Bromhydratropyltropeins entwickelt sich viel langsamer und ist weniger intensiv als bei der gleichen Dosis der Chlorverbindung trotz gleicher Reizerscheinungen³⁾.

Zum Zustandekommen der mydriatischen Wirkung eines Tropeins ist nach obigen Untersuchungen qualitativ dem alkoholischen Hydroxyl ein Halogenatom gleich⁴⁾.

Die mydriatische Wirkung des Atropins hängt nicht allein von dem Tropasäureanteil des Atropins ab. Verestert man die Tropasäure mit einem nicht cyclischen Aminoalkohol, z. B. Dimethylaminopropanol zum Dimethylaminopropanoltropasäureester



so sieht man trotz des Fehlens des Ringsystems deutlich eine vaguslähmende Wirkung. Größere Dosen lähmen den Darm, aber es wird nur eine geringe Mydriasis hervorgerufen⁵⁾.

Atropinschwefelsäureester hat auf das normale und geschädigte Atemzentrum eine erregende Wirkung⁶⁾.

¹⁾ Jowett und Pyman: Proc. of the VIIth intern. Congress of Applied Chemistry. London 1909.

²⁾ Siehe auch C. R. Marshall: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Schmiedeberg-Festschrift 1908, Suppl. 389.

³⁾ Lewin, L. und Guillery: Wirkungen von Arzneimitteln auf das Auge. Berlin 1905.

⁴⁾ Wolfenstein, R.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 41, S. 732. 1908.

⁵⁾ Wichura, Wilhelm: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 20, S. 1. 1919.

⁶⁾ Werner, F. Felix: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 196, S. 83. 1922.

Man läßt auf Alkamine die Haloide von Oxy-carbonsäuren einwirken, bei denen entweder der Wasserstoff der Hydroxylgruppe durch ein organisches Radikal oder die ganze Hydroxylgruppe durch Halogen ersetzt ist. Die so erhaltenen Alkaminester stehen den nichtsubstituierten Alkaminestern physiologisch sehr nahe, so z. B. zeigen Acetyltropin, Acetyltropyllupinein, Chlorhydraatropyltrophein mydriatische Wirkungen. Acetyltropyltrophein, aus Acetyltropasäurechlorid und salzsaurem Tropin, geht durch Abspaltung der Acylgruppe glatt in Atropin über¹⁾.

Besonders leicht geht die Abspaltung der Acylgruppe bei den Fettacidylgruppen, und zwar durch Behandlung der Acidyl-derivate mit Säuren oder ähnlich wirkenden Agenzien. Man kann so fast quantitativ Atropin aus Acetyltropyltrophein mittels konzentrierter Salzsäure erhalten, ebenso Tropyllupinein aus Acetyltropyllupinein, Salicyltrophein aus Acetylsalicyltrophein²⁾.

Oxymethylenphenylessigester wird mit Reduktionsmitteln behandelt und der entstehende Tropasäureester verseift. Die so entstehende Tropasäure ist identisch mit der aus Atropin entstehenden. Die Patentschrift enthält Beispiele für die Anwendung von aktiviertem Aluminium und von Wasserstoff in Gegenwart von Palladiumchlorür als Reduktionsmittel³⁾.

Statt des Atropins wurde auch das Methylatropinium (die Ammoniumbase) empfohlen. Die Atropinwirkung ist abgeschwächt und abgekürzt⁴⁾.

Atropinmethylnitrat und Atropinäthylnitrat üben keine Wirkung auf die Großhirnrinde, hingegen ist die Pupillenwirkung erhalten.

Man erhält sie durch Umsetzung der Atropinalkylhaloide mit Nitraten der Schwermetalle oder durch Behandlung der freien Atropinalkylhydroxylbasen mit Salpetersäure⁵⁾.

Man erhält diese Verbindungen ferner durch Einwirkung von Alkylnitraten auf Atropin oder durch Umsetzung des Atropinmethylsulfats mit Nitraten des Bariums oder Bleies⁶⁾.

Durch Einwirkung von Alkylbromid auf Atropin, Hyoscyamin, Homatropin, Scopolamin erhält man die entsprechenden bromwasserstoffsäuren Salze der quaternären Basen, denen die Gehirnwirkungen fehlen⁷⁾.

Nach Vaubel⁸⁾ und Darier⁹⁾ ist Atropinmethylbromid weniger giftig als Atropin. Es soll als Atropinersatzmittel dienen¹⁰⁾.

Atropinbrombenzylat $C_{17}H_{28}NO_3 \cdot C_6H_5 \cdot CH_2Br$ hat deutliche mydriatische Wirkung.

Novatropin (Homatropinmethylnitrat) ist 30—50mal weniger giftig als Atropin und soll dem Atropin in der Wirkung gleichkommen¹¹⁾.

Eine 0.5proz. Lösung von Homatropinmethylbromid erweitert die Katzenpupille stärker und rascher als Homatropinbromid gleicher Konzentration, aber Homatropinäthylbromid macht nur leichte Mydriasis.

Tropinjodbenzylat und Tropinjodessigsäuremethylester erzeugen völlige Lähmung, von der letzteren Substanz benötigt man doppelt soviel. Von den Tropinammoniumbasen sind verhältnismäßig hohe Dosen erforderlich, um völlige Lähmung hervorzurufen.

Die Basen der Tropein- und Scopoleinreihe lassen sich unter geeigneten Bedingungen mit den Schwefligsäuredialkylestern zu Anlagerungsprodukten vereinigen¹²⁾. Es entstehen auf diese Weise Alkylammoniumalkylatsulfite. Durch Vereinigung von Atropin mit Dimethylsulfid erhält man beispielsweise Methylatropiniummethylatsulfid. Die so erhaltenen quaternären Alkylammoniumsulfidalkylate lassen sich mit Metallhalogeniden und mit Metallnitraten umsetzen. Beschrieben ist die Darstellung von Atropinbrommethylat, aus Methylatropiniummethylatsulfid und Bromkalium, sowie von Atropinmethylnitrat.

Die quaternären Ammoniumbasen der Tropeine lähmen die motorischen Nervenendigungen ungefähr 8—10fach stärker als die Stammverbindungen,

1) Braunschweiger Chininfabrik, D.R.P. 151189.

2) Braunschweiger Chininfabrik, D.R.P. 157693. 3) Grenzach, D.R.P. 302737.

4) Vaubel: Wochenschr. f. Therapie u. Hyg. des Auges, Jg. 6, Nr. 2. 1902.

5) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 137622.

6) Bayer, Elberfeld, D.P.R. 138443.

7) Merck, Darmstadt, D.R.P. 145996.

8) Wochenschr. f. Therap. und Hyg. des Auges Bd. 6, Nr. 2.

9) Ann. de clinique ophthalmol. 1902, S. 318.

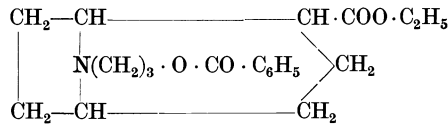
10) Aronheim: Berlin. klin. Wochenschr. 1904, S. 756.

11) Löwinger, O.: Wien. med. Wochenschr. Bd. 72, S. 1716. 1922.

12) A. Gerber, Bonn a. Rhein, D.R.P. 228204.

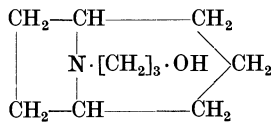
hingegen ist ihre reizende Wirkung auf das Zentralnervensystem beim Frosch ungefähr 30—50mal geringer. Das N-methylieren steigert die den Herzvagus lähmende Wirkung der Tropeine beim Frosch ungefähr 8fach. Bei den Darmbewegungen vermindert sich die Wirkung der Tropeine auf den Auerbachschen Plexus, durch das N-methylieren hingegen wird ihre lähmende Wirkung auf die Vagusendigungen verstärkt. Die mydriatische Wirkung des Homatropinmethylnitrats ist stärker als die des Homatropins. Zwischen Atropin und seinen quaternären Ammoniumbasen hingegen ist kein Unterschied in dieser Hinsicht zu finden¹⁾.

Wenn man das Hydroxyl des Tropins entfernt und in einem am Stickstoff befindlichen Propylrest in γ -Stellung zum Stickstoff verankert, so ist das entsprechende Tropein

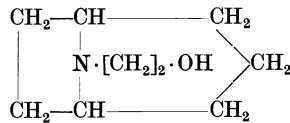


dem Cocain eng verwandt.

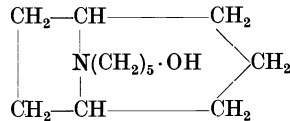
Die Verbindungen γ -Oxypropyl-nortropan,



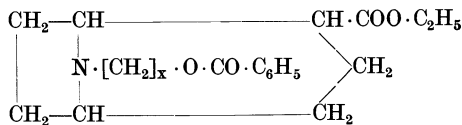
β -Oxyäthyl-nortropan



und ε -Oxyamylnortropan



und zwar deren Benzoyl- und Tropylderivate ergeben eine Analogie mit den gewöhnlichen Tropeinen. In der Stärke der Wirkung treten bedeutende Unterschiede zwischen den einzelnen Gliedern zutage: bei den Benzoylverbindungen stellt sich heraus, daß das Benzoylderivat der γ -Reihe und auch das dem Benzoylderivat fast ganz äquivalente p-Amino-benzoylderivat die maximale anästhesierende Wirkung zeigen, daß diese stark abnimmt, wenn man unter Verkürzung der Kette zum Oxyäthyl- oder unter Verlängerung zum ε -Oxyamylnortropanderivat übergeht. Ähnliches beobachtet man bei dem Cocainanalogon



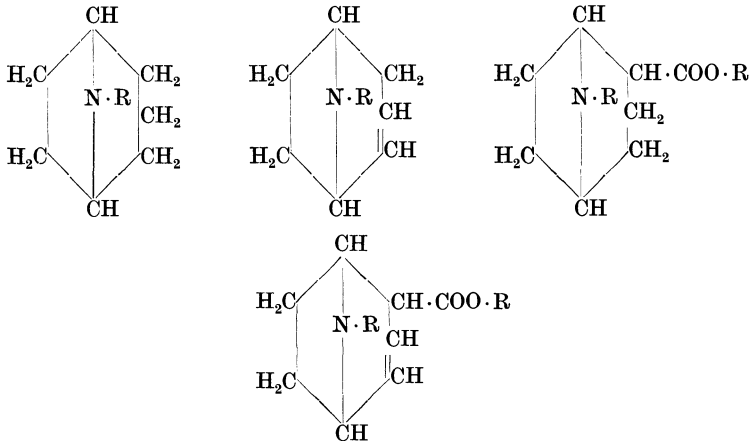
mit $x = 2, 3$ und 5 .

Etwas anders liegen die Verhältnisse bei den Tropylderivaten: bei einer dem natürlichen Atropin ungefähr gleichen allgemeinen Toxizität aller

¹⁾ Issekutz, B.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 19, S. 99. 1917.

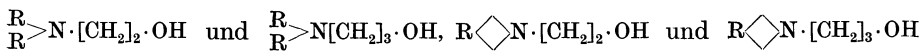
drei Glieder zeigt das Tropasäurederivat der Oxyäthylverbindung die stärkste mydriatische Wirkung, beim Übergang zum Oxypropyl- und Oxyamyl-Derivat sinkt diese plötzlich fast auf Null.

Bei der Synthese von Reihen homologer Verbindungen, welche den Typen:



mit verschieden langer Kette $R = -[CH_2]_n \cdot OH$ entsprechen und Substitution der Hydroxylgruppe durch den Rest der Benzoesäure oder Tropasäure variiert die physiologische Wirksamkeit der neuen basischen Ester in einer deutlich erkennbaren gesetzmäßigen Weise: bei den meisten Benzoylverbindungen fällt das Maximum der anästhesierenden Wirkung mit $n = 3$, bei den meisten Tropasäurederivaten das Maximum der mydriatischen und Herzwirkung mit $n = 2$ zusammen. Analog verhält sich die zweikohlenstoffige Seitenkette bei den sympathomimetischen Basen.

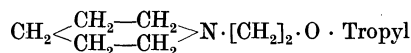
Bei den Estern der Benzoesäure, p-Aminobenzoesäure und Tropasäure mit Alkaminen



zeigt sie bezüglich des Einflusses der Entfernung des Stickstoffs vom acidylierten Hydroxyl dieselbe Gesetzmäßigkeit wie bei den Tropanverbindungen; die meisten Benzoesäureester von γ -Alkaminen sind physiologisch wirksamer als die Benzoesäureester analog gebauter β -Oxybasen, während für die Tropasäureester das Gegenteil gilt.

Bezüglich der Gliederzahl im Stickstoffring (s. Allgem. Teil) erweist sich der Sechsering als der wirksamere, und zwar sowohl da, wo es sich um anästhesierend wirkende Benzoesäureester, als auch da, wo es sich um mydriatisch und herzwirkende Tropasäureester handelt.

Die Substanz

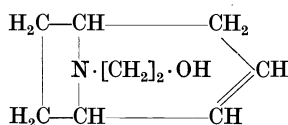


wirkt klinisch wie Atropin.

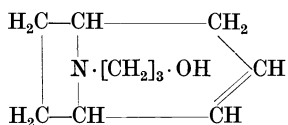
Die Substitution im Stickstoffring durch eine Kohlenstoffkette steigert den Grad der Wirkung, aber nur außerordentlich wenig. Braun und seine Mitarbeiter¹⁾ vermuten, daß die Pyrrolidin-tetramethylenkette im Atropin und Tropacocain einen vom physiologischen Standpunkt aus vielleicht ganz entbehrlichen Ballast darstellt.

¹⁾ Braun, J., O. Braunsdorf und Kurt Räch: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 55, S. 1666. 1922.

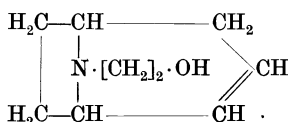
Das Tropylderivat von β -Oxyäthyl-nortropidin



welches eine doppelte Bindung hat, zeigt keine Zunahme der mydriatischen Wirkung gegenüber dem Tropasäureester von β -Oxyäthyl-nortropan, eher eine Abschwächung, die Verstärkung tritt in Erscheinung in der benzylierten Reihe, nur daß sich der optimale Punkt von Amin



zu Amin



verschiebt.

(Dagegen liegt in der ungesättigten Cocainreihe das Optimum genau so wie in der gesättigten Reihe beim Ekkain mit γ -ständigem benzyliertem Hydroxyl.) Die Benzoylverbindung des letzterenamins ist ein stark wirksames, ungiftiges Anaestheticum, das dem Ekkain in der Wirkung gleicht.

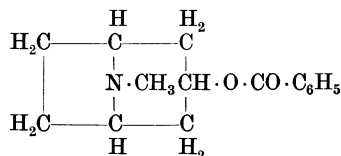
Ganz unabhängig von der speziellen Art der Verankerung des Hydroxyls im Molekül ist deren γ -Stellung zum Stickstoff in den meisten Fällen die optimale. Die Dehydrierung des Kohlenstoff-Siebenringes steigert den Grad der Wirkung.

Tropacocain, Homotropacocain, α -Cocain, Homotropeine, Ekkain.

Die Hoffnung, von dem dem Ekgonin naheverwandten Tropin zu einem cocainartigen Körper zu gelangen, wurde nicht auf dem Wege der Spekulation erfüllt, sondern durch die Entdeckung des Tropacocains, welches stärker anästhesierend wirkt und weniger giftig ist als Cocain¹⁾. Dabei hat dieses Mittel eine große Beständigkeit, so daß sich Lösungen monatelang halten können, während Cocainlösungen sich rasch zersetzen. Im Gegensatz zum Cocain und Atropin erzeugt Tropacocain keine Mydriasis.

Dieser Umstand ist um so merkwürdiger, wenn man die Konstitution dieses Körpers in Betracht zieht.

Tropacocain



ist der Benzylester des Pseudotropins. Pseudotropin ist eine dem Tropin isomere Base, für welche R. Willstätter eine geometrische Isomerie annimmt.

Die Umlagerung von Tropin in Pseudotropin gelingt durch Erhitzen von Tropin mit Natriumamylat²⁾. Durch Benzylieren des so gewonnenen Pseudotropins gelangt man auf synthetischem Wege zum Tropococain.

¹⁾ Chadbourne: Brit. med. journ. 1892, S. 402.

²⁾ D.R.P. 88270.

Vom Tropinon kann man durch Reduktion mit Natriumamalgam, Aluminiumamalgam oder metallischem Natrium zum ψ -Tropin gelangen. Am vorteilhaftesten bedient man sich der elektrolytischen Reduktion in saurer Lösung und Ausäthern aus der alkalisch gemachten Lösung. Das schwer lösliche ψ -Tropin krystallisiert aus dem eingeeengten ätherischen Extrakte heraus, während Tropin in Äther gelöst bleibt. [In saurer Lösung elektrolysiert entsteht mehr ψ -Tropin¹⁾.]

Auf diese Weise bedingt hier die geometrische Isomerie zweier Basen, des Tropins und des Pseudotropins, eine völlige Verschiedenheit der physiologischen Wirkung ihrer Benzoylverbindungen.

Benzoyltropin bewirkt Pupillenerweiterung und nur schwache Anästhesie, während Benzoylpseudotropin (Tropacocain) intensivere Anästhesie als Cocain macht, hingegen ist es ohne Einwirkung auf die Pupille, welche Einwirkung ja typisch für die aromatischen Tropeine mit alkoholischem Hydroxyl im aromatischen Säureradikal ist.

Nach P. Morgenroth wirken Benzoyltropin und Benzoyl- ψ -tropin gleich stark anästhesierend, beiden fehlt die Daueranästhesie²⁾.

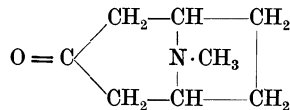
Die Pseudotropeine der Mandelsäure $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot COOH$ und Tropasäure $C_6H_5 \cdot CH \begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{COOH} \end{matrix}$ (Ester des Pseudotropins) haben im Gegensatze zu den entsprechenden Tropeinen ebenfalls keine mydriatischen Eigenschaften. Ebenso zeigen die vom Vinyldiacetonalkamin als Base sich ableitenden künstlichen Atropaalkaloide auch nur in der einen stereoisomeren Form physiologische Wirksamkeit³⁾.

Ein dem Cocain isomerer Körper wird nach R. Willstätter⁴⁾ auf folgende Weise aus dem Tropein erhalten.

Bei gemäßigter Oxydation von Tropein mit Chromsäure in Eisessiglösung entsteht ein Keton⁵⁾, Tropinon genannt.

Diese Oxydation zum Tropinon aus Tropin oder Pseudotropin kann auch durch Kaliumpermanganat in stark saurer Lösung bei nicht mehr als 10° C ausgeführt werden⁶⁾. Auch mit Bleisuperoxyd in saurer Lösung bei 60—70° C kann man zur gleichen Substanz gelangen⁷⁾. Auch mit alkalischer Ferricyankaliumlösung bei mäßiger Wärme⁸⁾. Auch durch anodische Oxydation unter Anwendung von Bleielektroden⁹⁾.

Wie Tropinon



läßt sich auch das kernhomologe Pseudopelletierin durch die physiologische Wirkung seiner Ester mit Tropasäure und Mandelsäure unterscheiden. Methylgranatolin bildet Ester von stark mydriatischer Wirkung, während Isomethylgranatolin Ester ohne solche Wirkung liefert¹⁰⁾.

Benzoylmethylgranatolin $CH_3 \cdot N \langle C_7H_{12} \rangle CH \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5$ aus N-Methylgranatolin, erhalten durch Reduktion von ψ -Pelletierin mit Natrium und Äthylalkohol und Benzoylchlorid in Benzol entspricht dem Benzoyl-4-tropin und ist ein Homotropacocain. In seinen Wirkungen erinnert es an Tropacocain selbst. Es ist ein Lokalanaestheticum. In toxischen Dosen macht es klonische, später tonische Krämpfe, die zentrallähmend den Tod herbeiführen. Bei mäßigen Dosen sieht man wie bei Tropacocain auch hier keine Mydriasis. Es ist weniger

¹⁾ E. Merck, D.R.P. 115517.

²⁾ Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 29, S. 233. 1919.

³⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 29, S. 2730. 1896.

⁴⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 29, S. 396. 1896.

⁵⁾ D.R.P. 89597.

⁶⁾ D.R.P. 117628.

⁷⁾ D.R.P. 117629.

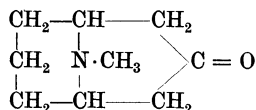
⁸⁾ D.R.P. 118607.

⁹⁾ D.R.P. 117630.

¹⁰⁾ Werner, Louis F.: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 40, S. 669. 1918.

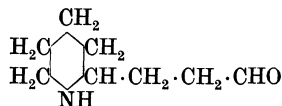
giftig als Cocain, giftiger als Tropacocain, Methylgranatolin und Pseudopelletierin¹⁾.

Pseudopelletierin (Methylgranatolin)



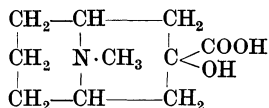
ist das höhere Homologe des Tropinons

Pelletierin



macht Reflexkrämpfe und ähnlich wie Strychnin eine Steigerung des Blutdruckes. Es ist dem Cocain nahe verwandt und lähmt wie dieses die Muskulatur peripher. Pelletierin macht systolischen Herzstillstand, Methylpelletierin ist schwächer wirksam. Das Pelletierinsemicarbazon ist fast unwirksam²⁾.

Aus dem Tropinon läßt sich auf dem Wege der Blausäureanlagerung und Verseifung des gebildeten Tropinoncyanhydrins eine Substanz gewinnen, welche die Zusammensetzung des Ekgonins besitzt, aber, im Gegensatz zu diesem, Carboxyl und Hydroxyl an das nämliche Kohlenstoffatom gebunden enthält. Dieses Ekgonin wird nach Willstätter als α -Ekgonin



bezeichnet. Wird aus diesem nach bekannten Methoden durch Veresterung mit Methylalkohol und Benzoesäure ein α -Cocain aufgebaut, so erhält man einen Körper, welcher bei ausgezeichneter Krystallisierfähigkeit in vieler Hinsicht mit dem Cocain Ähnlichkeit hat. Die anästhesierende Wirkung fehlt aber diesem Cocain.

Es ist daher für das Zustandekommen der Wirkung des Cocains auch die Stellung und Bindung der Hydroxyl- und Carboxylgruppe von entscheidender Bedeutung. Die Anwesenheit der Benzoylgruppe für sich ist nicht das Moment, welchem die anästhesierende Funktion zukommt.

Die Wirksamkeit des Cocains hängt ab von dem Vorhandensein aller drei Komponenten, des Ekgonins, der Benzoylgruppe, welche den Hydroxylwasserstoff des Ekgonins ersetzt, und des Methylrestes, welcher den Carboxylwasserstoff des Ekgonins substituiert. Die Wirksamkeit beruht auf dem eigentümlichen Aufbau, sowie der stereochemischen Konfiguration des Ekgonin-kernes, ist aber unabhängig von dessen optischem Verhalten. Die Benzoylgruppe löst die Wirkung des Ekgoninmethylesters aus, sie ist die eigentliche verankernde Gruppe für das Ekgoninmolekül; die Methylgruppe im Ekgoninmethylester verdeckt nur die sauren Eigenschaften des Ekgonin, welche für die Wirksamkeit überhaupt hinderlich sind. Beweis hierfür ist auch, daß die Derivate des Tropins und Pseudotropins, welche kein Carboxyl enthalten, des Eintretens von Methyl für die Wirksamkeit nicht bedürfen. Hingegen hat die

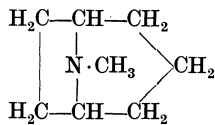
¹⁾ Tanret, G.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 176, S. 1659. 1923.

²⁾ Boyer, P. und H. Cardot: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 94, S. 658. 1926.

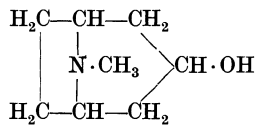
Anwesenheit des veresterten Carboxyls im Molekül eine Verstärkung der Wirkung zur Folge. Wie es sich beim Vergleich der Wirkungsintensität der Alkamine und Alkamincarbonensäureester einerseits, des Cocains und Tropacocains andererseits ergibt, steigt die Intensität der Wirkung und die Giftigkeit mit dem Eintritt der veresterten Carboxylgruppe. Die Methylgruppe am Stickstoff steht aber in keiner Beziehung zur anästhesierenden Wirkung. Der tertiäre Charakter der Base steht in Beziehung zu ihrer physiologischen Aktivität in bezug auf Anästhesie, da der Übergang in eine quaternäre Base diesem Alkaloid jede Wirkung, die es früher hatte, trotz des Vorhandenseins von Benzoyl- und Methylradikalen nimmt und es in einen curareartig wirkenden Körper verwandelt. Die Auslösung mydriatischer Effekte steht ebenfalls im Zusammenhang mit dem Aufbau der dem Alkaloide zugrunde liegenden Base, aber die Verankerung mit dem Gewebe geschieht nur durch aromatische Säureradikale, beim Tropin vorzüglich durch solche, welche ein alkoholisches Hydroxyl enthalten. Die eintretenden Säureradikale sind nicht der wirksame Anteil, sondern lösen die Wirkung aus, indem sie die chemischen Beziehungen zwischen Substanz und Gewebe herstellen, so daß die wirkende Base nach ihrer Verankerung im Gewebe zur Reaktion gelangen kann.

Die Homotropeine, die Acylderivate des Homotropins wirken den Tropeinen ganz analog.

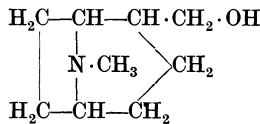
Wird im Tropan¹⁾



das Hydroxyl aus der Tropestellung

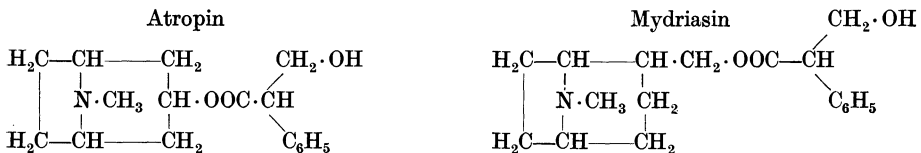


an eine andere Stelle gebracht, z. B. im Homotropin



so verhalten sich seine Acylderivate ganz analog den Tropeinen: Benzoylhomotropin ist dem Tropacocain, Tropylohomotropein (Mydriasin) dem Atropin gleichwertig.

Mydriasin, d. i. Tropasäureester des Homotropins.



Durch die Verschiebung des Tropasäurerestes im Atropinmolekül ist aus dem Tropasäureester des Tropins, dem Atropin, der Tropasäureester des Homotropins (Mydriasin) geworden. Auf Pupille und Vagus wirkt der Körper qualitativ wie Atropin, die mydriatische Wirkung ist beim Menschen aber

¹⁾ Braun, J. v. und Kurth Râth: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 53, S. 601. 1920.
Fränkel, Arzneimittel-Synthese. 6. Aufl.

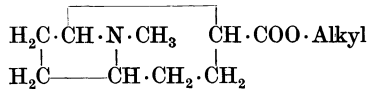
auch quantitativ gleich der des Atropins. Als Vorzug vor dem Atropin ergibt sich aber, daß Mydriasin die unangenehmen Nebenwirkungen auf die Akkommodation nicht zeigt wie das Atropin. Die gleichen Vorzüge zeigen aber auch Mydrin und Euphthalmin.

Im Gegensatz zu Atropin macht Mydriasin beim Kaninchendarm eine starke Erregung, die sich durch Atropin antagonistisch beseitigen läßt.

Benzoylhomotropin zeigt keine Vaguswirkung, wirkt mydriatisch, aber nicht maximal, wirkt aber nicht lokalanästhesierend, im Gegensatz zu Benzoyltropin und Tropacocain.

Amgdalylhomotropin hat eine nur schwache atropinähnliche Wirkung auf den Vagus, wirkt auf das Auge gar nicht, während das entsprechende Tropinderivat, Homotropin, in dieser Richtung sehr stark wirksam ist.

Wenn man Anhydroekgoninalkylester (Tropon-2-carbonsäurealkylester)

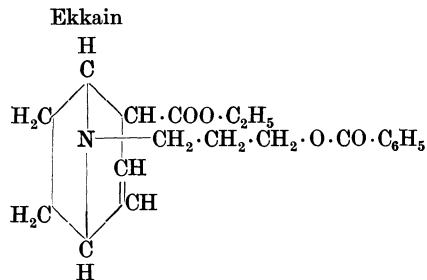


in alkoholischer Lösung mit metallischem Natrium reduziert, so erhält man einen Troponalkohol, u. z. Homotropin (2-Oxymethyltropon)

Homotropin ist physiologisch unwirksam. Man erhält wirksame Verbindungen, wenn man Homotropin mit organischen Säuren, z. B. Benzoesäure, Tropasäure oder Mandelsäure verestert. Die so gewonnenen Ester verhalten sich im tierischen Organismus ähnlich wie Atropin. Sie besitzen namentlich dessen eigentümliche Wirkung auf das autonome Nervensystem. Homotropintropasäureester wirkt auf das Muscarinherz wie Atropin und macht Mydriasis. Das Verfahren gestattet, aus dem wertlosen Anhydroekgonin über Homotropin zu wirksamen Alkaloiden zu gelangen. Beschrieben sind der Tropasäureester des Homotropins, der Benzoesäureester und der Mandelsäureester¹⁾.

Es kommt auf die Stellung des acidylierten Hydroxyls im Tropanring nicht an, es kann ebensogut auch außerhalb untergebracht sein.

N-Benzoyl-oxypopyl-nor-ekgonidinäthylester, Ekkain genannt, ist in bezug auf Anästhesie stärker wirksam als Cocain, gut sterilisierbar²⁾, sehr wenig giftig, 5 mal weniger als Cocain. Cocain ist ein energisches Erregungsmittel für das Atmungszentrum, ebenso Ekkain, wenn auch schwächer. Ekkain wirkt rascher leitungsunterbrechend als Cocain und Novocain. Ekkain zeigt nicht die von Paul Ehrlich bei Cocain beobachtete vakuoläre Leberdegeneration. Par-enteral beigebracht wird es fast vollständig verbrannt.



Ekkain unterscheidet sich chemisch vom Cocain dadurch, daß im Kohlenstoffring eine doppelte Bindung auftritt und die Benzoylgruppe, die im Cocain γ -ständig an ein Kohlenstoffatom des Ringes geknüpft ist, auch wieder in γ -Stellung vorhanden, aber direkt am Stickstoff hängt.

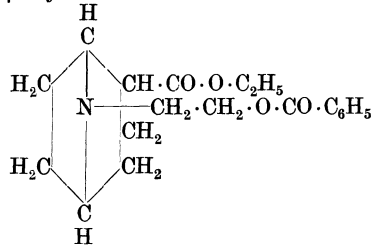
Hydroekkain (Benzoyl-oxypopyl-norhydroekgonidinäthylester) (ohne die doppelte Bindung) bei dem die Benzoylgruppe in β -Stellung am Stickstoff

¹⁾ Grenzach, D.R.P. 296742; D.R.P. 299806.

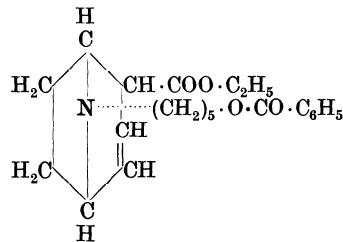
²⁾ Braun, J. v. und C. Müller: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 51, S. 235. 1918.

steht, von dem sie also nur durch 2 CH₂-Gruppen statt durch 3 getrennt ist, wirkt gut anästhesierend, aber schwächer als Ekkain.

β-Hydroekkein



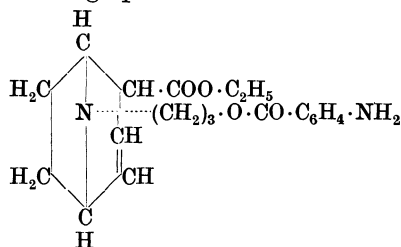
Die Verkürzung, ebenso die Verlängerung durch Einführung von 5 CH₂-Gruppen führt zur Abschwächung, wie das Verhalten des Pentamethylendervatives des Hydroekkins beweist.



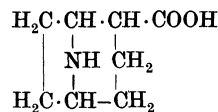
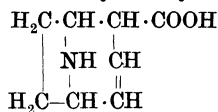
Die Verkürzung oder Verlängerung der Seitenkette kann auch in anderen Fällen die Wirksamkeit ändern, so erlöschen die anästhesierenden Eigenschaften des Novocains und seiner Analoga durchaus nicht, wenn die zwischen dem esterartigen und dem basischen Teil des Moleküls befindliche zweigliedrige Kohlenstoffkette verlängert wird; durch eine solche Verlängerung wird sowohl die anästhesierende Kraft als die Reizwirkung größer.

Bei Verlängerung der aliphatischen Kohlenstoffkette wird die blutdrucksteigernde Wirkung des Hordenins etwas abgeschwächt. Isococain, der Äthylester des Norcocains, wirkt stärker anästhesierend und ist auch viel giftiger als Cocain. Pentamethylendimorphin ist stärker giftig als Morphin. Nach Binet ist in der Urethanreihe eine Substanz um so wirksamer, je höher das Molekulargewicht des Alkoholradikals ist. Ähnliches sieht man in der Hydrocupreinreihe.

Die toxische Wirkung des Ekkains auf Blutdruck und Atmung ist relativ gering. Auffallend stärker ausgesprochen ist sie bei Aminoekkein



Die am Stickstoff entmethylierten Derivate von Alkaloiden der Cocainreihe, wie Anhydronorekgonin und Anhydrodihydronorekgonin



oder die Alkylester dieser Carbonsäuren liefern durch N-Alkylierung mit Benzoesäurehalogenalkylestern oder deren Kernsubstitutionsprodukten pharmakologisch wirksame Verbindungen.

Die Kondensationsprodukte aus Anhydronorekgonin oder Anhydrodihydronorekgonin mit Benzoesäurehalogenalkylestern zeigen dem Cocain sehr ähnliche Eigenschaften. Sie besitzen großes lokales Anästhesievermögen und weisen gegenüber dem Cocain den Vorzug auf, daß sie sterilisierbar und sehr viel weniger giftig sind.

Der aus Anhydroekgoninäthylester mit Bromcyan, Verseifung der entstandenen Norverbindung, Esterifizierung des Anhydronorekgonins in Äthylalkohol unter Einwirkung von trockener Salzsäure und Abscheidung des Esters mit Kaliumcarbonat aus der wässrigen Lösung dargestellte Anhydronorekgoninäthylester gibt mit Benzoesäure- γ -brompropylester $\text{Br} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ beim Erhitzen der Benzollösung das Anhydroekgoninäthylesternorpropanolbenzoat (Öl).

Der aus Natrium-p-nitrobenzoat und Trimethylbromid dargestellte p-Nitrobenzoesäure- γ -brompropylester liefert mit Anhydroekgoninäthylester das Anhydroekgoninäthylesternorpropanol-p-aminobenzoat. Ferner sind beschrieben: Anhydroekgoninäthylesternorpentanolbenzoat und Anhydrodihydroekgoninäthylesternorpropanolbenzoat¹⁾.

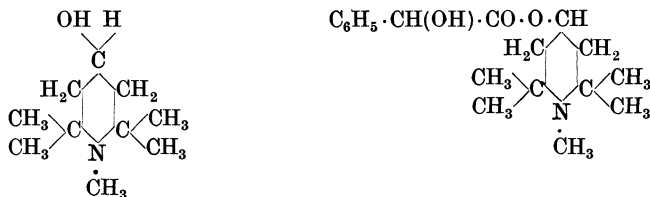
Cocainersatzmittel.

Da man Cocain als den Carbonsäureester eines bicyclischen gesättigten Alkamins, und zwar eines Oxypiperidinderivates auffaßt, so hat man auf Grund dieser Konstitutionsermittlung versucht, einfachere Oxypiperidine, und zwar die Triacetonaminbasen, als Ersatzmittel zu verwerten (Gruppe des Eucains). Dann wurde ermittelt, daß auch nichtcyclische Alkamine anästhesierend wirken, wenn sie mit Benzoesäure verestert werden (Stovain, Novocain, Alypin). Diese sehr wichtige Erkenntnis hat zu großen Variationen in dieser Reihe und zu großen Vereinfachungen im Aufbaue der verwendeten Substanzen geführt.

A. Cyclische Alkamine.

Eine Reihe cocainartig wirkender Körper wurde völlig synthetisch auf Grund von Überlegungen über die Konstitution des Ekgonins aufgebaut. Durch Kondensation dreier Moleküle Aceton und einem Molekül Ammoniak entsteht Triacetonalkamin (α, α' -Tetramethyl- γ -oxypiperidin). Vinyldiacetonalkamin ($\alpha\alpha_1$ -Trimethyl- γ -oxypiperidin) unterscheidet sich von ihm durch das Fehlen einer Methylgruppe.

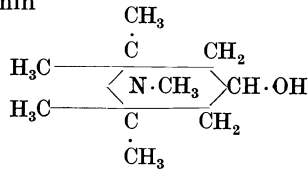
Aus dem Methylderivat des Triacetonalkamins



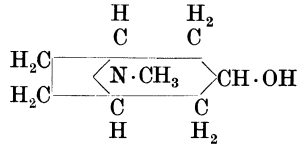
entsteht, wie Emil Fischer zeigte, durch Austausch des Hydroxylwasserstoffes gegen das Radikal der Mandelsäure ein Körper, der wie Atropin und Homatropin ausgesprochene Mydriasis erzeugt. Diese Beobachtung gewann erheblich an Interesse, nachdem erkannt war, daß wie im Triacetonalkamin so auch im Tropin ein in p-Stellung zum Stickstoff hydroxyliertes Derivat des Piperidins vorliegt. Die große Ähnlichkeit im Aufbaue zwischen Tropin und N-Methyltriacetonalkamin läßt sich beim Vergleiche ihrer Strukturformeln leicht erkennen.

¹⁾ Grenzach, D.R.P. 301139.

Triacetonmethylalkamin



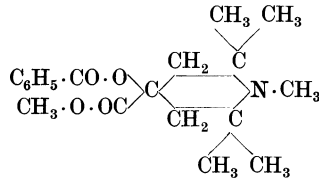
Tropin



Angesichts dieser Verhältnisse lag es nahe, synthetisch darzustellende γ -Oxy-piperidincarbonsäuren zu verestern und zu benzoylieren, denn es ließ sich so erwarten, daß Verbindungen entstehen, die dem Cocain physiologisch ähnlich sind. Diese Piperidincarbonsäuren haben alle mit dem Ekgonin die γ -Stellung des Hydroxyls zum N und das Carboxyl gemein, aber unterscheiden sich dadurch, daß die Brücke $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$ fehlt und die Stellung des Stickstoffes zum Carboxyl eine andere ist.

Durch Einwirkung von 1 Mol. Ammoniak auf 3 Mol. Aceton bildet sich Triacetonamin, welches durch Blausäure in Triacetonamincyanhydrin übergeführt wird. Beim Verseifen bildet sich Triacetonalkamincarbonsäure, welche durch Benzoylieren und Methylieren in N-Methylbenzoyltetramethyl- γ -oxy-piperidincarbonsäuremethylester übergeführt wird.

Dieser Körper



Eucaïn genannt, ist ein billiges Ersatzmittel des Cocains. Doch sind erhebliche Unterschiede in der physiologischen Wirkung beider Substanzen zu verzeichnen. Eucaïn steht in seinen Wirkungen dem Tropacocain näher als dem Cocain. Die Anästhesie tritt etwas langsamer ein als beim Cocain. Eucaïn beeinflusst die Pupille nicht und macht auch keine Ischämie, ferner hat es den Vorzug, weniger giftig zu sein. Seine Lösungen lassen sich ohne Zersetzung in der Hitze sterilisieren.

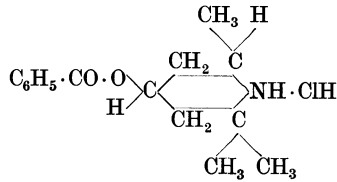
Nachteile des Eucaïns gegenüber dem Cocain sind, daß es bei der Applikation auf Schleimhäute ein nicht unbedeutendes Brennen macht. Auch eine destruierende Wirkung auf die Epithelien der Hornhaut und Bindehaut ist nicht zu verkennen. Von Nachteil ist auch die Nachblutung bei den Operationen, während Cocain im Gegensatz hierzu sogar ischämisierende Eigenschaften zeigt.

Aus diesem Grunde wurde für die Zwecke der Augenheilkunde das sog. Eucaïn B eingeführt, welches dieselben lokal-anästhesierenden Eigenschaften, aber ohne irgendwelche Nebenwirkungen zeigte. Es ist auch viel weniger giftig als Eucaïn.

Merling und A. Schmidt haben zuerst die anästhesierende Wirkung des Benzoylvinyldiacetonalkamins beobachtet. Sie hatten aber zu ihren Versuchen noch das Gemisch der Alkamine vom Schmelzpunkt 121° benutzt. Erst nach der Entdeckung, daß dasselbe in zwei cis-trans-isomere Formen getrennt werden konnte, ließ sich ein gut wirkendes einheitliches Präparat

gewinnen. Benzoyltransvinyl-diacetonalkamin kam dann unter dem Namen Eucaïn B in Form des Chlorhydrates als Anaestheticum in den Handel.

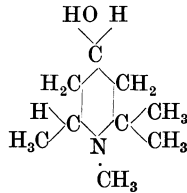
Eucaïn B¹⁾ ist das salzsaure Salz des Benzoyl-vinyl-diacetonalkamins



Trotz mancher Vorzüge hat man auch gegen dieses Eucaïn B den Vorwurf erhoben, daß es bei seiner geringen Giftigkeit, doch den Nachteil zeige, bei seiner Anwendung in der Augenheilkunde infolge seiner gefäßerweiternden Eigenschaften bei den Operationen Nachblutungen sowie eine gewisse Schmerzhaftigkeit bei Injektionen zu erzeugen.

Das niedere Homologe des Triacetonamins, Vinyl-diacetonamin, wurde ebenfalls zu künstlichen Tropeinen aufgebaut.

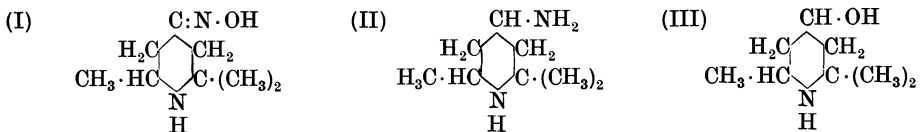
N-Methylvinyl-diacetonalkamin



wird in die Amygdalylverbindung übergeführt, analog dem Amygdalyl-triacetonmethylalkamin, welches dem Homatropin analog wirkt. Bei der Darstellung des N-Methylvinyl-diacetonalkamins bilden sich zwei stereoisomere Alkamine, und zwar α und β . Deren Entstehung beruht auf dem Vorhandensein zweier asymmetrischer C-Atome im Ring. Bei Überführung dieser stereoisomeren Alkamine in die Amygdalyl-derivate gibt nur das β -Alkamin eine mydriatisch wirksame Verbindung, während das aus dem entsprechenden α -Alkamin gewonnene unwirksam ist.

Ebenso ist das Amygdalyl-derivat des Tropins, das Homatropin, ein starkes Mydriaticum, während das stereoisomere Amygdalyl- ψ -tropin unwirksam ist.

Vinyl-diacetonamin-oxim (I)²⁾ gibt, je nachdem man es mit Zinkstaub und alkoholischer Salzsäure oder mit Natrium und Amylalkohol reduziert, zwei verschiedene p-Aminomethylpiperidine (II), aus denen mittels salpetriger Säure zwei isomere Alkamine (III) entstehen.



Durch Natriumamylat läßt sich das höher schmelzende, sowie das Gemenge welches E. Fischer in der Hand gehabt, in das niedriger schmelzende umlagern. Es scheint sich, nach Harries, um raumisomere Verbindungen zu handeln; die Vinyl-diacetonalkamine sind als niedere Homologe des Tropins und ψ -Tropins aufzufassen. Das methylierte Mandelsäurealkaloid gleicht in der physiologischen Wirkung der labilen Base, dem Homatropin, dasjenige der stabilen (niedriger schmelzende) den ψ -Tropeinen.

¹⁾ D.R.P. 90069.

²⁾ Harries, C.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 29, S. 2730. 1896.

Gaetano Vinci¹⁾ hat die Fragen, welche sich an den Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung in der Eucainreihe knüpfen, untersucht. Die für die ganze Gruppe der cocainartig wirkenden Körper grundlegende Frage nach der Rolle des Benzoylradikals erfährt hier eine Beleuchtung, die sehr für die Ansicht von W. Filehne und P. Ehrlich spricht.

Wie Cocain, so verliert auch Eucain seine lokalanästhesierende Wirkung, wenn die Benzoyl- durch eine Acetylgruppe ersetzt wird. Ersetzt man im Eucain die Benzoylgruppe durch aromatische Radikale, wie Phenylacetyl-, Phenylurethan-, Cinnamyl-, Amygdalyl-, so zeigen die erhaltenen Verbindungen mit Ausnahme des Amygdalylderivates ausgesprochen lokalanästhesierende Wirkung. Ebenso wie die Triacetonalkamincarbonsäurederivate verhalten sich die Derivate des Triacetonalkamins und der unsymmetrischen Homologen desselben. Sowohl Triacetonalkamin, als auch Vinyltriacetonalkamin sind lokal ganz wirkungslos. Ersetzt man aber das Wasserstoffatom des Hydroxyls durch den Rest einer aromatischen Säure, so bekommt man eine ausgesprochen lokalanästhesierende Wirkung.

Nur die Mandelsäure macht eine Ausnahme. Euphthalmin, das salzsaure Salz des Mandelsäureesters des labilen N-Methyl-vinyl-diacetonalkamins, unterscheidet sich von Eucain B dadurch, daß der Wasserstoff der Aminogruppe durch Methyl ersetzt und an Stelle der Benzoylgruppe der Mandelsäurerest $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CO-$ getreten ist. Dieser leicht wasserlösliche Körper macht Pupillenerweiterung, aber keine Anästhesie. Er ist ohne unangenehme Nebenwirkungen und wurde aus diesem Grunde als Ersatzmittel des Atropins empfohlen²⁾.

Es verliert auch das von W. Filehne untersuchte Benzoyl-N-methyl-triacetonalkamin seine lokalanästhesierenden Eigenschaften, wenn die Benzoylgruppe durch die Methylgruppe ersetzt wird.

Die Veresterung der Carboxylgruppe, welche in der Cocaingruppe eine so große Rolle bei dem Zustandekommen der lokalanästhesierenden Eigenschaften spielt, scheint nach Vinci in dem Eucainmolekül ohne Bedeutung zu sein. So wirkt Benzoyltriacetonalkamincarbonsäure exquisit lokalanästhesierend, obwohl die Carboxylgruppe nicht verestert ist, während andererseits die Äthyl- und Methyltriacetonalkamincarbonsäuremethylester keine lokalanästhesierenden Eigenschaften besitzen, obwohl das ätherifizierende Alkylradikal nicht fehlt.

Es war ferner von Interesse bei diesen Verbindungen zu suchen, auf welcher Gruppe im Molekül die Reizerscheinung beruht. Es zeigte sich da, daß Triacetonamin und Triacetonalkamin lokal nur eine leichte Hyperämie hervorrufen, Triacetonalkamincarbonsäure aber als solche stark lokalreizend wirkt. Andererseits reizen alle Alkaminderivate viel weniger als die entsprechenden Alkamincarbonsäurederivate. Es scheint, daß das Auftreten der Carboxylgruppe eine große Rolle bei dem Auftreten der Reizerscheinungen spielt. Die Veresterung der Carboxylgruppe vermindert etwas das Auftreten der lokalen Reizerscheinungen.

Auch der Benzoylrest löst neben der anästhesierenden Wirkung lokale Reizerscheinungen aus, denn Benzoyltriacetonalkamin ruft im Gegensatze zum Triacetonalkamin lokale Reizung hervor.

Die Körper der Eucaingruppe wirken alle anfangs auf das Nervensystem mehr oder weniger erregend, später lähmend. Diejenigen, welche die Carboxyl-

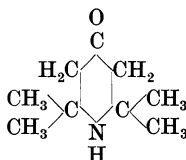
¹⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 145, S. 78; Bd. 149, S. 217; Bd. 154, S. 549.

²⁾ Treuther: Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1897, Sept. — Vossius: Dtsch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 38.

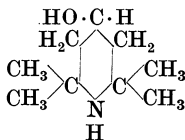
gruppe verestert oder nicht verestert erhalten, d. h. die Alkamincarbonsäure-derivate, rufen starke Erhöhung der Reflexe, Erregung, allgemeine tonische und klonische Krämpfe hervor, die sich nach kurzer Zeit wiederholen, bis schließlich das Lähmungsstadium auftritt. Das periphere Nervensystem wird jedoch von diesen Körpern nicht affiziert. Im allgemeinen ist das Intoxikationsbild mit Varianten das des Eucains. Bei den Alkaminderivaten dagegen, welchen die Carboxylgruppe fehlt, ist die reizende Wirkung nur von kurzer Dauer, die allgemeinen Lähmungserscheinungen treten früh ein und beherrschen das Vergiftungsbild. Die motorischen peripheren Nervenendigungen werden wie durch Curare affiziert und auch der Vagus wird durch große Dosen gelähmt. Das Intoxikationsbild entspricht bei allen Körpern dem Typus des Eucains B.

Triacetonamincyanhydrin, das Zwischenprodukt bei der Darstellung des Eucains, wirkt bei Tieren stärker brechenenerregend als Cyankalium, dagegen schwächer krampferregend. Die Cyangruppe ist schwer abspaltbar¹⁾.

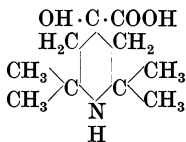
Triacetonamin



besitzt die stärkste Curarewirkung, diese Wirkung bleibt auch noch bei dem Triacetonalkamin



und dessen Derivaten erhalten, während die Triacetonalkamincarbonsäure und die von derselben sich



ableitenden Verbindungen eine solche Wirkung nicht zeigen. Es scheint das Auftreten der Carboxylgruppe die charakteristische Curarewirkung des Triacetonamins aufzuheben. Triacetonalkamincarbonsäure ist aber giftiger als Triacetonamin und Triacetonalkamin, was sehr merkwürdig ist!

In der Eucaingruppe ist die Veresterung der Carboxylgruppe von großer Bedeutung für die Giftigkeit, wenn auch nicht für die Anästhesie. So sind die Alkamincarbonsäurederivate, welche verestert sind, doppelt und auch dreifach toxischer als die entsprechenden Alkaminderivate, bei welchen die veresterte Carboxylgruppe fehlt.

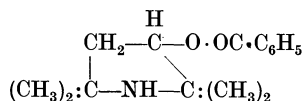
Ersetzt man im Eucain die Benzoylgruppe durch die Cinnamylgruppe, so erhält man Cinnamyl-N-methyltriacetonalkamincarbonsäuremethylester. Dieser ist dreimal so giftig als Cinnamyl-N-methyltriacetonalkamin. Beim Eintreten des esterifizierenden Alkyldradikals in das Molekül des Eucains und diesem nahestehender Verbindungen ändern sich also die allgemeinen Vergiftungserscheinungen, und die Giftigkeit wird in besonderem Maße vermehrt.

Der Eintritt von aromatischen Radikalen für den Wasserstoff der Hydroxyl-

¹⁾ Sievers: Diss. Kiel 1897.

gruppe dieser Verbindungen erhöht die Giftigkeit dieser Körper ungemein. Am schwächsten toxisch wirken das Phenylurethan- und das Cinnamylderivat, am stärksten toxisch das Phenylacetyl- und das Amygdalylderivat. Viel weniger toxisch, aber immer noch giftiger als die Grundsubstanzen sind die Methyl- und Äthylderivate.

Auch das niedere Homologe des Benzoyltriäcetonamin, Benzoyl- β -oxytetramethylpyrrolidin, das sich vom fünfgliedrigen Pyrrolidin ableitet, während das erstere vom sechsgliedrigen Piperidin



wirkt, wie H. Hildebrandt gezeigt hat, kräftig anästhesierend¹⁾, wie das Eucain B.

Für die physiologische Wirkung wenigstens in qualitativer Hinsicht macht es keinen wesentlichen Unterschied, ob im Falle der Anaesthetica der Benzoyl-ester und im Falle der Mydriatica der Mandelsäureester von Alkoholen der Piperidin- oder der Pyrrolidinreihe vorliegen. Ferner kann die dem Piperidin nahekommende Allgemeinwirkung des Pyrrolidin durch Einführung entsprechender Atomkomplexe, d. h. esterifizierender Alkylradikale in analoger Weise modifiziert werden, und somit steht Pyrrolidin in seinen Derivaten dem Piperidin außerordentlich nahe²⁾.

Die dem Euphthalmin eigene mydriatische Wirkung kommt dem entsprechenden Mandelsäureester des Pyrrolidinderivates nur insofern zu, als die Erregbarkeit des Sphincter iridis durch Lichtreiz herabgesetzt ist. Die allgemeine Giftwirkung des Benzoylderivates ist kräftig, aber viel geringer als die des Eucain B.

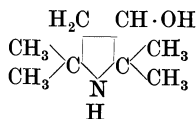
Iso- β -eucain wird im Gegensatz zum β -Eucain, dem o-Benzoyl- α -vinyl-diacetonalkamin, das o-Benzoyl- β -vinyl-diacetonalkamin genannt³⁾. Zur Spaltung des β -Eucains wurde d-Campher-10-sulfosäure benutzt. Die Spaltung des Iso- β -eucains wurde mittels d- α -Brom- π -camphersulfosäure durchgeführt.

Alle diese Eucaine haben nach J. H. Burn auf die Hornhaut gleiche Wirkungen, während am Nervus sciaticus des Frosches β -Eucain stärker wirkt als Iso- β -eucain. Die optischen Antipoden zeigen gegenüber den dl-Verbindungen keine Abweichung. Dies gilt beim Iso- β -eucain auch bzgl. der Giftigkeit, die hier etwas größer ist als β -Eucain; d- β -Eucain ist dagegen nur $1/2$ so giftig wie die l-Verbindung⁴⁾.

Das Lactat des o-Benzoyltriäcetonalkamins ist weniger giftig als Cocain. In großen Dosen wirkt es aber sehr schädigend auf das Herz⁵⁾.

Der Mandelsäureester des β -Oxytetramethylpyrrolidins zeigte eine erheblich geringere Giftwirkung und entspricht darin dem Euphthalmin.

Vom Tetramethylpyrrolidincarbonamid, welches leichte Curarewirkung hat⁶⁾, gelangt man über β -Ketotetramethylpyrrolidin zum β -Oxytetramethylpyrrolidin.



¹⁾ Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 322, S. 92.

²⁾ Hildebrandt, H.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérap. Bd. 8, S. 499.

³⁾ D.R.P. 95620, Vinci: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 149, S. 217.

⁴⁾ King, Harold: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 125, S. 41. 1924.

⁵⁾ Clarke, C. H. u. Francis Francis: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 45, S. 2060. 1912.

⁶⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 40, S. 315.

Die Benzoyl- und Mandelsäureester dieser Base stehen chemisch in naher Beziehung zu Eucaïn B und Euphthalmin. Der Benzoylester wirkt stark lokal anästhesierend; steht aber hinter dem Eucaïn B zurück. Eucaïn B ist giftiger als das entsprechende Pyrrolidinderivat. Der Mandelsäureester wirkt wie Euphthalmin auf die Iris, aber erheblich schwächer.

Die Darstellung der Eucaine und analog gebauter Körper geschieht nach folgenden Verfahren.

Durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf Triacetonalkamin und Benzaldiacetonalkamin wird das Hydroxylwasserstoffatom durch die Benzoylgruppe ersetzt. Auf diese Weise gelangt man zu dem oben besprochenen Eucaïn B¹⁾.

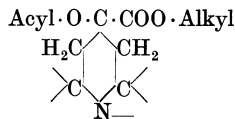
Um zu den Carbonsäuren der Triacetonaminverbindungen zu gelangen, stellt man vorerst die Cyanhydrine von γ -Piperidonon und N-Alkyl- γ -Piperidonon durch Blausäureanlagerung her²⁾. Man versetzt die konz. wässrige Lösung des Triacetonamins mit roher Salzsäure und fügt eine Cyankaliumlösung hinzu, es fällt dann das Cyanhydrin aus.

Diese Cyanhydrine lassen sich in die entsprechenden Iminoäther verwandeln. Zu diesem Zwecke wird das Cyanhydrin in absolutem Alkohol fein suspendiert und unter guter Kühlung Salzsäuregas durchgeleitet, worauf der salzsaure Iminoäther auskristallisiert³⁾.

Die γ -Oxypiperidincarbonsäuren, welche man zur Darstellung des Eucains benötigt, stellt man dar durch Kochen der Cyanhydrine mit konz. Salzsäure⁴⁾.

Man gelangt zur Tetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäure aus dem Triacetonamin-cyanhydrin, zur N-Methyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäure aus dem N-alkylierten Triacetonamin-cyanhydrin, zur Dimethylphenyl- γ -oxypiperidincarbonsäure aus Benzaldiacetonamin-cyanhydrin. Aus Vinyl-diacetonamin-cyanhydrin erhält man Trimethyl- γ -oxypiperidincarbonsäure. Auf die gleiche Weise gelangt man auch zu den N-alkylierten Derivaten dieser Verbindung.

Von diesen Säuren aus gelangt man nun leicht zum Eucaïn, wenn man den Carboxylwasserstoff und den Imidwasserstoff durch Alkylradikale, den Hydroxylwasserstoff durch Säureradikale ersetzt. Man kommt so zu alkaloidartigen Körpern von der allgemeinen Konstitution



Die Säuren werden zu diesem Zwecke in Methylalkohol gelöst, in die siedende Lösung trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Der gebildete Methylester wird mit Benzoylchlorid erhitzt⁵⁾.

Folgende Verbindungen wurden nach diesem Verfahren aus dieser Gruppe dargestellt:

N-Methyl-benzoyl-tetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäuremethylester, N-Äthyl-benzoyl-tetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäuremethylester, N-Methyl-benzoyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäuremethylester, N-Äthyl-benzoyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäure-äthylester, N-Propyl-benzoyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäuremethylester, N-Allyl-benzoyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäuremethylester, dann N-Methyl-benzoyldimethylphenyl- γ -oxypiperidincarbonsäuremethylester, N-Methyl-benzoyltrimethyl- γ -oxypiperidincarbonsäuremethylester.

Statt der Benzoylgruppe kann man andere aromatische und aliphatische Säuren eintreten lassen. Ferner wurden in dieser Gruppe, ohne praktische Verwendung gefunden zu haben, dargestellt:

o-, m-, p-Toluyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäureester, o-, m-, p-Toluyl-N-alkyl-tetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäureester, Toluyl-N-alkyltrimethyl- γ -oxypiperidincarbonsäureester, Phenylacet-N-alkyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäureester, Phenylacet-N-alkyltrimethyl- γ -oxypiperidincarbonsäureester, Phenylchloracet-N-alkyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäureester, Phenylbromacet-N-alkyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäureester, Phenylglykoly-N-alkyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäureester, Phenylglykoly-N-alkyltrimethyl- γ -oxypiperidincarbonsäureester, Propyl-N-alkyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäureester, Acetyl-N-alkyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäureester.

Für die Darstellung der Körper der Eucainreihe sind noch folgende Verfahren von Wichtigkeit. Die unsymmetrischen cyclischen Basen der Acetonalkaminreihe⁶⁾, wie z. B.

1) D.R.P. 90069, 95620, 97009, 97672, 101332, 102235.

2) D.R.P. 91122.

3) D.R.P. 91081.

4) D.R.P. 91121.

5) D.R.P. 90245.

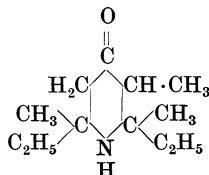
6) D.R.P. 95622, 96539.

Vinyldiacetonalkamin, existieren in zwei isomeren Formen, ähnlich wie Tropin und Pseudotropin. Man stellt sie dar durch Reduktion von Vinyldiacetonamin mit Natrium- oder Aluminiumamalgam¹⁾. Diese Reduktion kann auch statt mit Natriumamalgam auch mit elektrolytischem Wasserstoff vorgenommen werden²⁾.

Die labilen Modifikationen lassen sich in die stabilen nach dem von R. Willstätter bei der Umlagerung des Tropins in Pseudotropin angewandten Verfahren umlagern. Hierbei wird mit Natriumamylat gekocht. Aus den labilen Formen der Alkamine kann man zu wertvollen alkaloidartigen Körpern durch Acylierung gelangen.

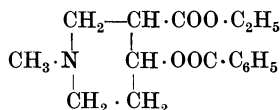
Wenn man Natrium auf die freien Basen dieser Reihe und Tropin einwirken läßt, und zwar in einem indifferenten Lösungsmittel, so erhält man Natriumalkamine. Diese sind außerordentlich reaktionsfähig und man kann durch Einwirkung von Halogenalkylen oder Säurechloriden, Halogenfettsäureestern, Harnstoffchloriden usw. die entsprechenden Hydroxylwasserstoffsubstitutionsprodukte der Alkamine bzw. Alkamincarbonsäureester erhalten³⁾.

Die Benzoesäureester der beiden Trimethyldiäthoxy-piperidine, welche man durch Reduktion des α - α_1 - β -Trimethyl- α - α_1 -diäthyl- γ -ketopiperidin

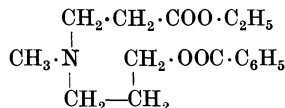


erhält, wirken örtlich anästhesierend⁴⁾.

1. Methyl-3-carbäthoxy-4-piperidylbenzoat



wirkt ebenso toxisch wie Cocain, das Anästhesievermögen ist nur $\frac{1}{5}$ des Cocains, und γ -(Methyl- β -carbäthoxyäthyl)-aminopropylbenzoat



ist nur $\frac{1}{3}$ so toxisch wie Cocain, anästhesiert gar nicht oder nur sehr schwach⁵⁾.

Dolantin (Höchst) 4-(β -Methyloxäthylamino)-benzoesäure- β -piperidinäthylmonohydrochlorid ist dem Tutocain gleichwertig.

Das Chlorhydrat des Benzoesäureesters des Dimethylaminomethyl-(2)-cyclohexanol (1) ist ein sehr kräftiges, aber ziemlich giftiges Lokalanästhetikum⁶⁾.

B. Fette Alkamine.

Die nun zu beschreibende Reihe anästhesierender Mittel leitet sich von fetten Alkaminen ab, von der Idee ausgehend, daß nicht nur die Alkamine mit doppeltem (Piperidin-Pyrrolidin) und einfachem Ringsystem (Piperidin oder Pyrrolidin), sondern auch die fetten Alkamine Derivate geben, welche lokal-anästhesierend wirken; da nun auch die Ester der Aminbenzoesäure wie der meisten aromatischen Säuren anästhesierend wirken, werden statt der Ester der Benzoesäure mit fetten Alkaminen Ester der Aminbenzoesäure dargestellt.

¹⁾ D.R.P. 95261.

²⁾ D.R.P. 95623, 96352.

³⁾ D.R.P. 106492, 108223.

⁴⁾ Traube, W.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 41, S. 777. 1908.

⁵⁾ Mc Elvain, S. M. (Henry L. Schmitz): Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 46, S. 1721. 1924.

⁶⁾ Mannich, C. und R. Braun: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 53, S. 1874. 1920.

Auf diesen Ideen beruhen folgende Versuche, welche sich zum Teil auch in der Praxis bewährt haben.

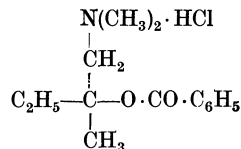
Fourneau nimmt an, daß die lokalanästhesierende Wirkung des Cocain nicht von der Carboxymethylgruppe abhängt, da Tropicocain und β -Eucain diese nicht besitzen und trotzdem anästhesierend wirken, aber sie sei abhängig von einer sekundären oder tertiären Aminogruppe und einer tertiären Alkoholgruppe, die durch eine beliebige aromatische Säure verestert wird. Aminoalkohole, die vom Piperidin sich ableiten, sind aber giftiger (Eucain und Tropicocain). Fourneau hat nun gefunden, daß die acidylierten Derivate der meisten Aminoalkohole lokalanästhesierend wirken, der Piperidinkern dazu nicht erforderlich ist und diese Eigenschaft am stärksten ist, wenn die Alkoholgruppe eine tertiäre und die Aminogruppe sich in der Nähe der Alkoholgruppe befindet.

Er¹⁾ hat Aminoalkohole durch Erhitzen der Chlorhydrine mit zwei Molekülen eines tertiären oder sekundärenamins in Alkohol dargestellt. Durch Benzoylierung erhält man krystallisierbare Substanzen, diese Substanzen haben lokalanästhesierende Funktionen.

Die Aminoalkohole (Alkamine) und ihre Ester besitzen starke und andauernde lokalanästhesierende Eigenschaften und sind sehr wenig giftig. Die Salze sind leicht löslich, erregen keine schmerzhaft Anästhesie und sind kochbeständig.

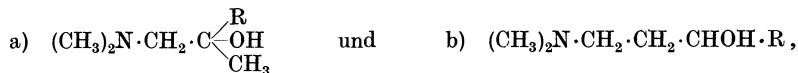
Das Chlorhydrat des Benzoyltetramethyldiaminoxyisobuttersäureäthylesters $C_6H_5 \cdot COO \cdot C[CH_2 \cdot N(CH_3)_2]_2 \cdot COO \cdot C_2H_5 \cdot HCl$ wirkt auf der Zunge stark anästhesierend, aber schon die 1proz. Lösung reizt die Haut²⁾.

Stovain, von Fourneau durch Einwirkung von Äthylmagnesiumbromid auf Dimethylaminoaceton und Benzoylierung des Reaktionsproduktes dargestellt, ist das Chlorhydrat des Benzoyläthyldimethylaminopropanols (Chlorhydrat des α -Dimethylamino- β -benzoylpentanol)



Benzoyl- β -oxy- α -diäthylaminoäthylbuttersäureäthylester ist dem Fourneauschen Benzoyl- α -oxy- α -dimethylaminoäthylbuttersäureäthylester ähnlich, aber als Schleimhautanaestheticum erheblich stärker wirksam. Er hat gefäßerweiternde Wirkung. Intravenös ist er 3mal so giftig als Cocain.

L. Launoy und Y. Fujimori untersuchten die benzoylierten Derivate einer Anzahl von Aminoalkoholen der Formel



in denen R ein Radikal der Fettreihe oder der aromatischen ist. Die beiden Gruppen unterscheiden sich insofern, als a) tertiäre, b) sekundäre Alkohole darstellt, erstere Gruppe eine verzweigte, letztere eine normale Kette von C-Atomen führt, und endlich die Stellung der OH- und der NH_2 -Gruppe zu einander in beiden Fällen verschieden ist.

Aus der ersten Reihe, zu der das Stovain gehört, wurden die Derivate des 2-Methyl-, 2-Äthyl-, 2-Amyl-, 2-Phenyl- und 2-Benzylpropanols unter-

¹⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 138, I, S. 766. 1904. — Journ. de pharmacie et de chim. Bd. 20, S. 481.

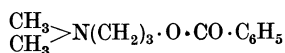
²⁾ Fourneau, Ernest: Bull. de la soc. de chim. biol. de France [4] Bd. 29, S. 413. 1921.

sucht; aus der zweiten Reihe, zu der das Tropicocain zählt, Derivate des 3-Äthyl- und 3-Amylpropanols. Die zweite Reihe ist merklich weniger toxisch als die erste. Weiterhin sind die C₅-Derivate der Fettreihe die giftigsten. Endlich sind die Benzyl-derivate den Phenyl-derivaten an Giftigkeit überlegen. Die hämolytische Wirkung auf rote Blutkörperchen steigt mit dem Molekulargewicht, auch scheint sie mit zunehmendem gegenseitigen Abstand der OH- und NH₂-Gruppe zu wachsen. Die anästhesierende Wirkung der Derivate der tertiären Alkohole ist denen der sekundären überlegen. In der ersten Gruppe ist wiederum das Maximum bei dem C₅-Alkohol erreicht¹⁾.

Aus β-Chlorpropionaldehyd und Phenylmagnesiumbromid entsteht Phenylchloräthylcarbinol C₆H₅ · CHOH · CH₂ · CH₂Cl, das mit Aminen die entsprechenden 1, 3-Aminoalkohole liefert. Die anästhesierende Wirkung der Benzoesäureester der 1, 3-Aminoalkohole scheint der Wirkung der Stovaingruppe zu gleichen, aber nicht so lange anzuhalten²⁾.

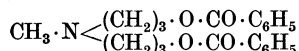
Apothesin ist salzsaures Cinnamyl-diäthylaminopropanol, es dient als Anästheticum.

Propanolbenzoyldimethylamin



wirkt viel schwächer anästhesierend als Ekkain.

Dipropanolbenzoylmethylamin

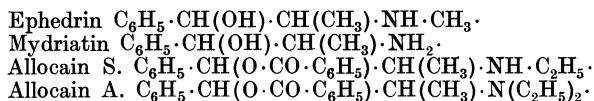


ist in bezug auf Lokalanästhesie unwirksam, hat aber auch, wie Ekkain, eine lähmende Wirkung auf die Darmmuskulatur.

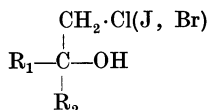
Dimethylaminomethyl-, Dimethylaminoäthyl- und Diäthylaminoäthylbenzoesäureester wirken sämtlich anästhesierend, aber sind nur mäßig wirksam; die zweite Verbindung ist dabei reizend. Die Äthylgruppe ist wirksamer als Methyl³⁾.

Die Kohlensäureester spalten im Gewebe schnell die Estergruppe ab und werden so unwirksam⁴⁾.

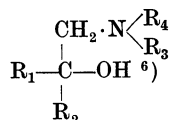
Nagai⁵⁾ hat eine dem Alkaloid Ephedrin nahe verwandte Verbindung Mydriatin hergestellt und aus dieser durch Äthylieren und Benzoylieren das lösliche Allocain S und das unlösliche Allocain A gewonnen. Die S-Verbindung wirkt örtlich lähmend auf sensorische Nervenendigung und Nervenfasern, stärker als Novocain und schwächer als Cocain. In größerer Menge lähmt es das Herz, es wirkt stärker antiseptisch als Novocain oder Cocain.



Durch Einwirkung primärer oder sekundärer aliphatischer Amine auf Halogenhydrine der Struktur



erhält man Aminoalkohole



¹⁾ Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 82, S. 732. 1919.

²⁾ Fourneau, Ernest und Pauline Ramart-Lucas: Bull. de la soc. de chim. biol. de France [4] Bd. 25, S. 364. 1919.

³⁾ Lyan, E. V. u. F. V. Lofgren: Americ. Journ. of pharmac. assoc. Bd. 14, S. 970. 1925.

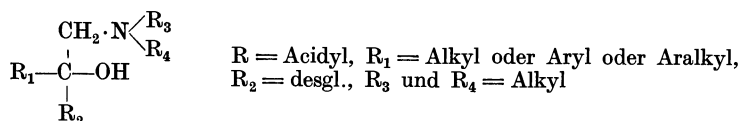
⁴⁾ Fromherz, K.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 93, S. 34. 1922.

⁵⁾ Kubota, Seiko: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 12, S. 361. 1919.

⁶⁾ Riedel, Berlin, D.R.P. 169819.

Man läßt magnesiumorganische Verbindungen auf Aminoacetone oder auf die Ester einer Aminosäure mit tertiärer Aminogruppe zur Einwirkung gelangen. Man kann auf diese Weise die Darstellung der Halogenhydrine umgehen und viel bequemer arbeiten. Ihre benzoylierten Derivate sind wenig giftige anästhesierende Substanzen, ihre Lösung sterilisierbar. Beschrieben sind Dimethylaminodimethyläthylcarbinol, Dimethylaminomethyläthylcarbinol, Dimethylaminodimethylphenylcarbinol, Dimethylaminotrimethylcarbinol, Dimethylaminodimethylphenylcarbinol, Dimethylaminodimethylbenzylcarbinol, Dimethylaminodimethylpropylcarbinol, Dimethylaminodimethylisobutylcarbinol, Dimethylaminodimethylisoamylcarbinol¹⁾.

Aminoalkylester der allgemeinen Formel²⁾



erhält man, indem man Aminoalkohole mit tertiärer Aminogruppe acylyliert.

Die Lösungen dieser Substanzen sind kochbeständig. Man erhält diese acylylierten Derivate durch Behandlung der Aminoalkohole mit einem Säurechlorid entweder in Gegenwart von Pyridin oder durch Vermischen des Säurechlorids in ätherischer oder benzolischer Lösung mit den Aminoalkoholen oder durch Behandlung der Base in benzolischer Lösung mit Benzoesäureanhydrid. Dargestellt wurden:

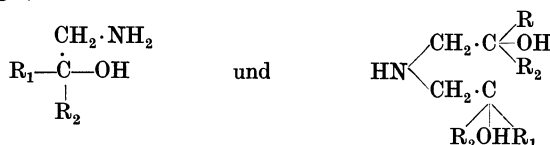
Dimethylaminotrimethylbenzoylcarbinol, Dimethylaminodimethylphenylbenzoylcarbinol, Dimethylaminodimethyläthylbenzoylcarbinol. (Das salzsaure Salz dieses Pentanols ist das *Stovain*.) Ferner Dimethylaminodimethylpropylbenzoylcarbinol, Dimethylaminodimethylisoamylbenzoylcarbinol, Dimethylaminomethyläthylbenzoylcarbinol, Dimethylaminodimethylbenzylbenzoylcarbinol, Dimethylaminotrimethylcinnamylcarbinol, Dimethylaminotrimethylisovalerylcarbinol, Dimethylaminodimethyläthylisovalerylcarbinol, Dimethylaminodimethyläthylcinnamylcarbinol, Dimethylaminodimethylisobutylcinnamylcarbinol, Dimethylaminodimethylisovalerylcarbinol, Diäthylcarbaminsäureester des Dimethylaminodimethyläthylcarbinols, Dimethylaminodimethyläthylacetylcarbinol, Dimethylaminodimethyläthylisovalerylcarbinol.

Man erhält die gleichen Verbindungen, und zwar die diacylylierten Verbindungen, wenn man anstatt der zu verwendenden Aminoalkohole mit tertiärer Aminogruppe nunmehr die entsprechenden Aminoalkohole mit sekundärer Aminogruppe mit acylylierenden Mitteln behandelt. Diese Substanzen wirken antipyretisch und hypnotisch. Dargestellt wurden Divalerylmethylaminodimethyläthylcarbinol und Dibenzoylmethylaminodimethylphenylcarbinol³⁾.

Statt der zu verwendenden Aminoalkohole mit tertiärer Aminogruppe kann man die entsprechenden Aminoalkohole mit primärer Aminogruppe mit acylylierenden Mitteln behandeln. Dargestellt wurden: Divalerylaminoäthylcarbinol, Dibromvalerylaminoäthylcarbinol und Dibenzoylaminoäthylphenylcarbinol⁴⁾.

Diese Substanzen, welche sowohl Ester als auch Säureamid sind, sollen weniger giftig sein als die reinen Ester, ferner sollen Amide allgemein weniger giftig sein als die Amine, von denen sie sich ableiten. Diese Substanzen sollen stark sedativ wirken, während die analgesierenden Eigenschaften in den Hintergrund treten. Außerdem sollen sie hypnotische Eigenschaften haben. Diese Stoffe sind wasserunlöslich.

Man verwendet an Stelle der primären oder sekundären aliphatischen Amine Ammoniak, welches auf die Halogenhydrine einwirkt, so daß man zu den Aminoalkoholen der Formel gelangt⁵⁾.



¹⁾ Riedel, Berlin, D.R.P. 169819.

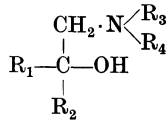
²⁾ Riedel, Berlin, D.R.P. 169787.

³⁾ D.R.P. 181175, Zusatz zu D.R.P. 169787.

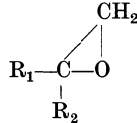
⁴⁾ D.R.P. 194051, Zusatz zu D.R.P. 169787.

⁵⁾ D.R.P. 189481, Zusatz zu D.R.P. 169746.

Aminoalkohole der allgemeinen Formel¹⁾



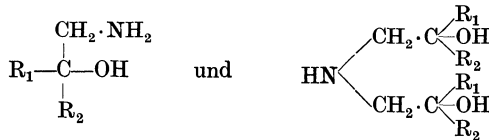
(R = Alkyl oder Aryl oder Aralkyl; R₂ desgl. R₃ = Alkyl; R₄ = Alkyl oder Wasserstoff) stellt man dar, indem man primäre oder sekundäre aliphatische Amine auf Äthylenoxyde der Struktur



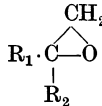
einwirken läßt.

Diese Äthylenoxyde erhält man, indem man die entsprechenden Halogenhydrine mit Ätzkali in konz. Lösung behandelt. Die erhaltenen Aminoalkohole sind identisch mit denen von D.R.P. 169746. Dargestellt wurden Dimethylaminodimethyläthylcarbinol, Dimethylaminotrimethylcarbinol, Dimethylaminodimethylisoamylcarbinol usf.

Zwecks Darstellung von Aminoalkoholen der Zusammensetzung²⁾



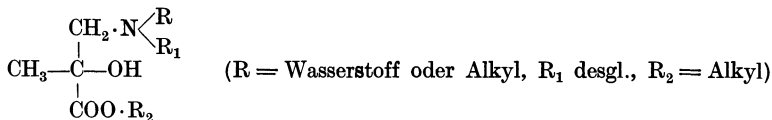
(R₁ = Alkyl oder Aryl oder Aralkyl; R₂ desgl.) läßt man an Stelle der primären oder sekundären aliphatischen Amine Ammoniak auf Äthylenoxyde der Struktur



einwirken.

Dieses Verfahren liefert die gleichen Endprodukte wie D.R.P. 189481. Ammoniak wirkt auf die Äthylenoxyde wie die aliphatischen Amine in D.R.P. 199148. Es bilden sich aber zwei Basen, indem Ammoniak einmal auf 1 Mol. Äthylenoxyd einwirkt und das andere Mal auf 2 Mol. Man erhält aber der Hauptsache nach nur die sekundäre Base und nur sehr wenig primäre.

Oxyaminosäureester der Zusammensetzung³⁾



erhält man, wenn man Amino- α -oxyisobuttersäure und deren N-Mono- und Dialkylderivate mit aliphatischen Alkoholen in Gegenwart von Mineralsäuren verestert. Dargestellt wurden Amino-oxyisobuttersäureäthylester. Zur Darstellung nimmt man als Ausgangsmaterial Monochlor- α -oxyisobuttersäure. Diese wird erhalten durch Kondensation von Blausäure mit Monochloraceton und Verseifung des Nitrils. Die gechlorte Säure liefert beim Erhitzen unter Druck mit Ammoniak oder Aminen die entsprechende Aminosäure, die man dann verestert. Durch Einwirkung von Chlorameisensäureester erhält man das entsprechende Urethan. Ferner wurden dargestellt: Dimethylaminooxyisobuttersäuremethylester und Äthylester und Isoamylester, Methylaminooxyisobuttersäureäthylester, Diäthylaminooxyisobuttersäureäthylester, Dimethylaminooxyisobuttersäurepropylester und das Isovalerylderivat.

Die Salze der Benzoylderivate der Dimethylaminooxyisobuttersäureester sind wegen ihrer sauren Reaktion zur Lokalanästhesie unbrauchbar.

¹⁾ D.R.P. 199148.

²⁾ D.R.P. 203082, Zusatz zu D.R.P. 199148.

³⁾ Poulenc, Frères, Paris, und Ernest Fourneau, D.R.P. 198306.

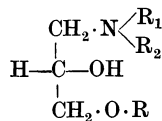
Benzoyl- α -oxy- α -dimethylaminoäthylbuttersäureäthylester hat besonders für die Schleimhautanästhesie günstige Wirkungen, es fehlt ihm die gefäßverengende Wirkung des Cocain.

Fourneaus Benzoyl- α -oxy- α -dimethylaminopropionsäuremethylester wirkt am Nervenstamm relativ günstig, versagt aber am Nervenende ziemlich¹⁾.

Acetylderivate der Oxyaminsäureester des vorstehenden Patentes 198306²⁾ zeigen dieselben physiologischen Eigenschaften wie die Aminoalkoholester von D.R.P. 169787, 181175 und 194051. Der Benzoesäureester z. B. zeigt bei geringer Toxizität stark anästhesierende Eigenschaften. Man erhält diese Verbindung durch Reaktion von Säurechlorid und Base und es fällt in benzolischer Lösung das Chlorhydrat der Verbindung heraus. Man kann aber auch den Aminosäureester mit Säureanhydrid kochen oder mit Säurechlorid und Soda und Pyridin schütteln. Dargestellt wurden Dimethylaminobenzoyloxyisobuttersäuremethyl- und Äthylester und Amylester, Dimethylaminoisovaleryloxyisobuttersäureäthylester, Dimethylamino- β -bromisovaleryloxyisobuttersäureäthylester, Dimethylamino- α -brom-n-caproyloxyisobuttersäureäthylester, Dimethylamino-p-nitrobenzoyloxyisobuttersäureäthylesterchlorhydrat, Dimethylamino- α -bromisovaleryloxyisobuttersäureäthylesterchlorhydrat, Dimethylaminoisovaleryloxyisobuttersäurepropylester.

Choline, die sich von den tertiären Alkoholen ableiten, sowie deren Benzoylverbindungen besitzen eine wesentlich geringere Giftigkeit als die Salze des gewöhnlichen Cholins und sind frei von der Curarewirkung des letzteren. Das sich vom Dimethyläthylcarbinol ableitende Cholin macht in der zehnfachen letalen Cholindosis höchstens eine gewisse Parese³⁾. E. Schmidt⁴⁾ hat bei den Homologen des Neurins, welche bei Verlängerung der Seitenkette entstehen, ebenfalls eine beträchtliche Abschwächung der Giftwirkung beobachtet. Geschützt ist das Verfahren zur Darstellung der Dialkylaminodimethyläthylcarbinolhalogenalkylate und ihrer Benzoylverbindungen, darin bestehend, daß man auf Dialkylaminodimethyläthylcarbinol und seine Benzoylverbindung Halogenalkyle einwirken läßt. Dargestellt wurden Trimethyltertiärpentanolammoniumbromid und dessen Benzoylverbindung, das Stovainbrommethylat, Trimethyltertiärpentanolammoniumjodid und dessen Benzoylverbindung, das Stovainjodmethylat, dann: Äthyl-dimethyltertiärpentanolammoniumbromid und dessen Benzoylverbindung, das Stovainbromäthylat, ebenso das Stovainjodäthylat.

Sekundäre Aminoalkohole der allgemeinen Formel⁵⁾



erhält man, wenn man primäre oder sekundäre aliphatische oder aromatische Amine oder Aminophenole auf die Kondensationsprodukte aus Phenolen oder Naphtholen oder deren Substitutionsprodukten und Epichlorhydrin oder Dichlorhydrin einwirken läßt. Beschrieben ist die Darstellung von p-Methylphenoxydimethylaminopropanol, ferner von 1-Methyl-4-propyl-3-phenoxydimethylaminopropanol und 1-Methoxy-2-phenoxydimethylaminopropanol, ferner β -Naphthoxydimethylaminopropanol, p-Nitrophenoxydimethylaminopropanol, Phenoxy-1-dimethylamino-3-propanol, 2-Phenoxypropanolanilin, Phenoxypropanol-p-phenetidin.

Aminoalkohole, wie Diphenoxypropanolamin ($\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2)_2\text{NH}$, Phenoxydimethylaminopropanol $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ usf. haben stark ausgeprägte antipyretische und analgetische Eigenschaften, aber sie wirken auf das Herz ungünstig⁶⁾.

Benzoylalkylaminoäthanole erhält man durch Benzoylieren der Alkylaminoäthanoole. Dargestellt wurden: Benzoyldiäthylaminoäthanol, Benzoyldimethylaminoäthanol, Benzoylmonomethylaminoäthanol, Benzoyldiisoomylaminoäthanol⁷⁾.

In gleicher Weise kann man zu den Benzoylalkylaminomethylpentanolen kommen, welche anästhesierend wirken. Man erhält so Benzoylmethylaminomethylpentanol, Ben-

1) Fromherz, K.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 93, S. 34. 1922.

2) Poulenc Frères und Fourneau, D.R.P. 202167. 3) D.R.P. 195813.

4) Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 242, S. 706. 1904.

5) Poulenc Frères und Ernest Fourneau, Paris, D.R.P. 228205.

6) Fourneau, Ern., Billon und Launoy: Journ. de pharmacie et de chim. [7] Bd. 1, S. 55.

7) Schering, Berlin, D.R.P. 175080.

zoyläthylaminomethylpentanol, Benzoyldimethylaminomethylpentanol, Benzoyldiäthylaminomethylpentanol¹⁾).

Der Benzoyl ester des Dimethylaminoisopropylalkohols ist wenig toxisch, ein wenig mehr als die Benzoylalkylaminoäthanole.

Man erhält diesen Ester auf die verschiedenen bekannten Weisen der Benzoylierung²⁾.

Benzoylalkylaminoalkohole werden durch Erhitzen von Benzoesäureestern mit Alkaminen hergestellt, z. B. Benzoyldiäthylaminoäthanol, Benzoyldimethylaminoäthanol, Benzoyldiamylaminoäthanol und Benzoyldiäthylaminopropanol.

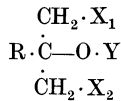
Solche Benzoylverbindungen werden auch durch Einwirkung von Benzoesäureestern und halogensubstituierten Alkoholen auf sekundäre aliphatische Amine dargestellt³⁾. Benzoesäurepiperidinäthylester $C_6H_5 \cdot CO \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NC_5H_{10}$ macht nur eine kurz andauernde Anästhesie und sehr starke Reizwirkung. Hingegen erhält man durch Reduktion der p-Nitrobenzoesäurealkaminester p-Aminoester, die sehr gut wirken. Die Nitroester erhält man durch Einwirkung von p-Nitrobenzoylchlorid auf Alkamine oder durch Umsetzung der p-Nitrobenzoesäureester von Chlorhydrinen, Diäthylenchlorhydrin mit Basen, wie z. B. Piperidin und Diäthylamin. Dargestellt wurden p-Aminobenzoylpiperidoäthanol, p-Aminobenzoyldiäthylaminoäthanol, p-Aminobenzoyldimethylaminoäthanol, p-Aminobenzoyldiisopropylaminoäthanol, p-Aminobenzoyldiisobutylaminoäthanol, p-Aminobenzoyldiisoamylaminoäthanol, p-Aminobenzoyldiäthylaminobutanol und das entsprechende Propanol, ferner das entsprechende Pentanol, dann p-Aminobenzoylpiperidopropanol und -pentanol, p-Aminobenzoyldiäthylaminohexanol, p-Aminobenzoylpiperidopropandiol, Bis-p-aminobenzoylpiperidopropandiol, p-Aminobenzoyldiäthylaminopropandiol, Bis-p-aminobenzoyldiäthylaminopropandiol, p-Aminobenzoyltetraäthyldiaminopropanol, p-Aminobenzoyltetramethyldiaminopropanol.

Diese Substanzen sind Analoga des Anästhesins und des Stovains und sind eine Kombination der beiden wirksamen Komponenten der Aminobenzoesäureester und der Benzoylalkamine.

Isocain oder p-Aminobenzoyldiisopropylaminoäthanol anästhesiert wie Cocain und ist nur $\frac{3}{10}$ so giftig⁴⁾.

Bei den Aminoäthanolestern der p-Aminobenzoesäure und den korrespondierenden Trimethylenderivaten sieht man eine Steigerung des Anästhesievermögens und der Giftigkeit bei der Substitution von höheren Alkylgruppen. Die Isopropylverbindungen sind wirksamer und giftiger als die normalen Propylverbindungen. Jede Trimethylenverbindung macht eine längere Anästhesie und ist giftiger als die entsprechende Dimethylenverbindung⁵⁾.

Diaminoalkylester der Formel⁶⁾



worin R · Alkyl oder Aryl, X₁ und X₂ einen beliebigen Aminrest und Y einen Säurerest bedeutet, werden durch Behandlung der nach D.R.P. 173610 erhältlichen Aminoalkohole mit acidylirendem Mittel gewonnen. Diese Verbindungen sind z. B. das Hydrochlorid und Nitrat von β-Äthyltetramethyldiaminobenzoylglycerin, welches Alypin genannt wird. Dargestellt wurden außer dieser Verbindung noch: β-Phenyltetramethyldiaminoglycerinbenzoat, ferner β-Äthylglycerinisovalerianat, ferner β-Äthyltetramethyldiaminoglycerinäthylcarbonat, sowie β-Äthyltetramethyldiaminoglycerinzimtsäureester. Das salzsaure Salz des Zimtsäureesters soll zweimal so stark anästhesierend wirken als Cocain. Die notwendigen Aminoalkohole werden nach D.R.P. 173610 und nach D.R.P. 168941 dargestellt. Man erhält symmetrische Dihalogenderivate tertiärer Alkohole von der allgemeinen Formel R · C(OH) · CH₂ · Halogen₂, indem man die durch Einwirkung von symmetrischen Dihalogenacetonen auf Magnesiumhalogenradikaldoppelverbindungen erhältlichen Produkte mit Wasser und Säure zersetzt. Bromäthylmagnesium wird mit Dichloraceton behandelt und man erhält β-Äthylchlorhydrin. Ebenso kann

¹⁾ D.R.P. 181287, Zusatz zu D.R.P. 175080.

²⁾ D.R.P. 189482, Zusatz zu D.R.P. 175080.

³⁾ Höchst, D.R.P. 187209.

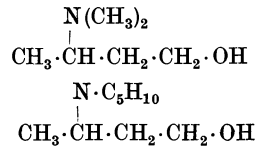
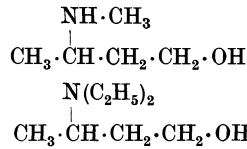
⁴⁾ Schmitz, H. L. und A. S. Loevenhart: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 24, S. 167. 1924.

⁵⁾ Schmitz, H. L. und A. S. Loevenhart: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 25, S. 159. 1924.

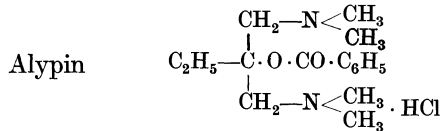
⁶⁾ Höchst, D.R.P. 190688.

man das Jodhydrin und das Phenylchlorhydrin darstellen. Unter der Einwirkung von Ammoniak, oder von organischen Basen gehen diese Chlorhydrine in neue Alkoholbasen über, welche angeblich Harnsäure nicht lösen. Aus diesen Basen wird dann durch Benzoylierung Alypin dargestellt¹⁾.

Die Benzoyl ester von



wirken anästhesierend²⁾.



Monochlorhydrat des Benzoyl-1.3-tetramethyldiamino-2-äthylisopropylalkohols macht manchmal ausgesprochene Reizwirkung und Gewebsschädigung am Applikationsort³⁾. Es ist ein Ersatzmittel des Cocains, welches keine Mydriasis macht und nur halb so giftig ist wie Cocain, es macht auch keine Ischämie⁴⁾.

Tutocain ist das Chlorhydrat einer der racemischen Formen von p-Aminobenzoyl- α -di-methylamino- β -methyl- γ -butanol $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ ⁵⁾. Es ist reizlos und sterilisierbar, macht eine geringe Erweiterung der Blutgefäße. Es wirkt viel stärker als Novocain, schwächer als Cocain. Es ist doppelt so giftig wie Novocain, halb so giftig wie Cocain, aber es wird rasch entgiftet.

p-Aminobenzoesäurebutylester erhält man durch Veresterung von p-Nitrobenzoesäure mit n-Butylalkohol und nachherige Reduktion⁶⁾.

Man läßt bei 50—110° Äthlenoxyd auf Aminobenzoesäurealkylester im Verhältnis von 1:1 bzw. 2:1 Mol. einwirken, gegebenenfalls unter Zusatz von etwas Wasser oder Alkohol. Dargestellt wurden p-N-Oxyäthylaminobenzoesäureäthylester, p-N- β -Dioxyäthylaminobenzoesäureäthylester⁷⁾.

p- β -Diäthylaminoäthylaminobenzoesäureäthylester erhält man durch Behandlung von p, β -Chloräthylaminobenzoesäureäthylester⁸⁾ $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}) \cdot (\text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5)$ mit Diäthylamin bei 100° unter Druck. Aus der Masse entfernt man Diäthylaminchlorhydrat mit Wasser. Es ist ein Lokalanästheticum.

β -Ketobasen⁹⁾ erhält man, wenn man Acetessigsäure bzw. deren Monosubstitutionsprodukte mit Formaldehyd und primären oder sekundären aliphatischen Aminen kondensiert. Beschrieben wird Dimethylamino-(1)-äthyl-(2)-butanon-(3), $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$, Piperidino-(1)-äthyl-(2)-butanon-(3), Piperidino-(1)-benzyl-(2)-butanon, Dimethylamino-(1)-butanon-(3), $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ und Dimethylamino-(1)-dimethylaminomethyl-(2)-butanon-(3) $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}(\text{CH}_2 \cdot \text{N}[\text{CH}_3]_2) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$.

2-Methyl-4-diäthylaminopentanol-5 wird mit p-Nitrobenzoylhalogeniden verestert und der so entstandene p-Nitrobenzoesäureester reduziert. Beschrieben ist p-Aminobenzoesäure-2-methyl-4-diäthylaminopentylester und p-Amino-benzoesäuremethyl-dimethylaminopentylester¹⁰⁾.

¹⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 173631.

²⁾ Mannich, C. und Ph. Hochheimer: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazent. Ges. Bd. 264, S. 167. 1926.

³⁾ Braun, H.: Dtsch. med. Wochenschr. 1905, S. 1669.

⁴⁾ Impens: Dtsch. med. Wochenschr. 1905, S. 29. — Seifer: ebenda, 1905, S. 34. — Impens und Hoffmann: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 100, S. 29.

⁵⁾ Schulemann, Werner: Klin. Wochenschr. Bd. 3, S. 676. 1924.

⁶⁾ Soc. chim. des usines du Rhône, Schw.P. 96144.

⁷⁾ A.P. 1418900, 1919. Soc. chim. des usines du Rhône.

⁸⁾ Soc. chim. des usines du Rhône, Schw.P. 93120.

⁹⁾ Mannich, Frankfurt a. M., D.R.P. 393633.

¹⁰⁾ Flora, Zürich, Schw.P. 102142. EP. 200810. 1923. F.P. 567851.

Urethanderivate der Benzoesäure erhält man durch Umsetzung der p- oder m-Aminobenzoensäure mit Chlorkohlensäureglykolchlorhydrinestern. Die entstandenen Chlormethanbenzoensäuren werden mit primären aliphatischen Alkoholen verestert und auf die Chlormethanbenzoensäurealkylester Diäthylamin zur Einwirkung gebracht¹⁾.

Beschrieben sind ω -Diäthylaminourethan-p-benzoensäureäthylester $C_6H_4(COO \cdot C_2H_5)_1 \cdot (NH \cdot CO_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N[C_2H_5]_2)_4$, ω -Diäthylaminourethan-m-benzoensäureäthylester $C_6H_4(COO \cdot C_2H_5)_1 \cdot (NH \cdot COO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N[C_2H_5]_2)_3$.

Man kann zu den im Schw.P. 93436 beschriebenen Verbindungen gelangen, wenn man p-Aminobenzoensäureäthylester mit Chlorkohlensäureglykolchlorhydrinester und das entstandene Urethan mit Diäthylamin umsetzt. p-Aminobenzoensäureamylester gibt in analoger Weise den ω -Diäthylaminourethan-p-benzoensäureamylester²⁾.

Zu dem ω -Diäthylaminourethan-p-benzoensäureäthylester kann man auch gelangen, indem man p-Aminobenzoensäureäthylester mit $COCl_2$ behandelt und an den entstandenen Phenylisocyanat-p-carbonsäureäthylester Diäthylaminoäthanol anlagert. Behandelt man den Phenylisocyanat-p-carbonsäureäthylester mit Dimethylaminoäthanol, so geht er in den ω -Dimethylaminourethan-p-benzoensäureäthylester $C_6H_4 \cdot (COO \cdot C_2H_5)_1 \cdot (NH \cdot COO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N[CH_3]_2)_4$ über³⁾.

N-Mono- und Dicarbonsäureester α -substituierter Alkylendiamine erhält man, wenn man 1 bzw. 2 Mol. eines Halogenameisensäureesters auf 1 Mol. eines α -substituierten Alkylendiamins zur Einwirkung bringt. Aus Chlorameisensäurebenzylester und α -Diäthyläthylendiamin erhält man den Diäthylaminoäthylcarbaminsäurebenzylester. Ferner sind beschrieben: Dimethylaminoäthylcarbaminsäurebenzylester, N-Piperidyläthylcarbaminsäurephenyläthylester, Diäthylaminoäthyliminodicarbonsäuredimethylester, Diäthylaminoäthylcarbaminsäurehexahydrobenzylester, Diäthylaminoäthylcarbaminsäurephenyläthylester, Diäthylaminoäthylaminodicarbonsäurebisphenyläthylester⁴⁾.

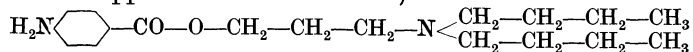
p-Aminobenzoensäurealkylester werden mit Aminoalkoholen in Gegenwart einer kleinen Menge einer Aluminiumverbindung des betreffenden Aminoalkohols als Katalysator erhitzt. Es wird p-Aminobenzoensäureäthylester und Diäthylaminoäthylalkohol unter Zusatz von ca. 2% der Aluminiumverbindung des Diäthylaminoäthanol auf 150—180° bis zum vollständigen Abdestillieren des bei der Reaktion frei werdenden Alkohols erhitzt. Aus dem Reaktionsgemisch wird der p-Aminobenzoensäurediäthylaminoäthylester als Chlorhydrat abgeschieden⁵⁾.

Man verestert entweder N-Monoalkyl- oder N-Monoalkyloxyalkylderivate der p-Aminobenzoensäure mit Aminoalkoholen oder behandelt p-Aminobenzoensäurealkaminester mit alkylierenden oder alkyloxyalkylierenden Mitteln nach den üblichen Methoden. Dargestellt wurden p-N-Propylaminobenzoensäurediäthylaminoäthylester, p-N- β -Methoxyäthylaminobenzoensäurediäthylaminoäthylester, p-N-Allylaminobenzoensäure- β -diäthylaminoäthylester, p-N-Propylaminobenzoensäure- γ -diäthylaminopropylester, p-N-i-Amylaminobenzoensäure- β -diäthylaminoäthylester usw.⁶⁾.

In der Reihe der p-Aminobenzoensäureester von Aminoalkoholen kommt den Derivaten von α - γ -Aminoalkoholen ($HO-C-C-C-NR_2$) das Maximum der anästhesierenden Wirkung zu.

Bei der Untersuchung der Aminoäthanolster der p-Aminobenzoensäure und der entsprechenden Trimethylenester der Form $NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot COO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NR_2 \cdot HCl$ und der Form $NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot COO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NR_2 \cdot HCl$, worin $R = C_2H_5$ n- und $i-C_3H_7$, $n-C_4H_9$ steigt das Anästhesievermögen mit der Substitution höherer Alkylgruppen an. Die Isopropylgruppe ist weniger wirksam als die normale. Jede Trimethylenverbindung wirkt länger anästhesierend und stärker toxisch als die entsprechende Dimethylenverbindung, dabei steigt die Toxizität stärker an als die Anästhesie⁷⁾. Die Dimethylenverbindungen sind therapeutisch daher vorzuziehen.

Aus dieser Gruppe hat nun das Butin⁸⁾



1) Ciba, Schw.P. 93436, 93750.

2) Ciba, Schw.P. 94568 und 94983.

3) Ciba, Schw.P. 94569 und 94984.

4) Ciba, E.P. 203608, 1923; Schw.P. 100406, 100407, 100408, Zusatz zu Schw.P.99625.

5) W. Bader, Manchester, A.P. 1396913. 6) Höchster Farbwerke, A.P. 1550350.

7) Schmitz, H. L. und A. S. Loevenhart: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 24, S. 159. 1924.

8) Kamm, Adams und Volwiler, A.P. 1358750, 1358751. 1920.

das Sulfat des p-Aminobenzoyl-di-n-butylaminopropanol als Oberflächenanaestheticum in Amerika und England Beachtung gefunden.

Man behandelt p-Nitrobenzoylchlorid in benzolischer Lösung mit einem N-Disekondärbutylaminoalkohol und reduziert die entstehenden Nitroester oder kondensiert p-Aminobenzoesäure- β - oder γ -halogenalkylester mit Disekondärbutylamin¹). Dargestellt wurden: p-Aminobenzoesäure- β -disekondärbutylaminoäthylester $C_6H_4 \cdot (NH_2)^4 \cdot (CO_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N[C_4H_9]_2)^1$ und p-Aminobenzoesäure- γ -disekondärbutylaminopropylester $C_6H_4 \cdot (NH_2)^4 \cdot (CO_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N[C_4H_9]_2)^1$.

p-Aminobenzoesäurealkaminester der allgemeinen Formel: $C_6H_4 \cdot (NH_2)^4 \cdot (CO_2[CH_2]_x \cdot N[R^1] \cdot [R^2])$, worin $x = 2$ oder mehr, $R^1 =$ Alkylrest höher als C_2H_5 und $R^2 =$ Allylrest, erhält man in üblicher Weise entweder durch Einwirkung der entsprechenden sek. aliphatischen Amine auf die ω -Halogenalkylester der p-Nitro- oder p-Aminobenzoesäure und gegebenenfalls Reduktion der NO_2 -Gruppe oder durch Kondensation der aromatischen Säurechloride mit den fertigen Alkylallylaminoalkoholen²).

Dargestellt wurden: p-Aminobenzoesäure- γ -n-butylallylamino-propylester, p-Aminobenzoesäure- β -n-butylallylaminoäthylester, p-Aminobenzoesäure- γ -n-propylallylamino-propyl- und der p-Aminobenzoesäure- γ -i-propylallylamino-propylester, p-Aminobenzoesäure- β -i-amylallylaminoäthylester. Sie wirken stark anästhesierend.

p-Nitrobenzoesäure- γ -halogen-n-propylester werden mit solchen Dialkylaminen kondensiert, bei denen mindestens eine Alkylgruppe höher als C_2H_5 ist und die entstandenen γ -Dialkylamino-n-propylester mit Zinn oder Eisen und Salzsäure, bzw. elektrolytisch reduziert, oder die p-Nitrobenzoesäure- γ -halogen-n-propylester erst mit reduzierenden Mitteln behandelt und die entstandenen γ -Halogen-n-propylester der p-Aminobenzoesäure mit den Dialkylaminen kondensiert. Dargestellt wurden: p-Aminobenzoesäure- γ -di-n-butylaminopropylester $C_6H_4(NH_2)^4 \cdot [CO_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(C_4H_9)_2]^1$. Die Dialkylaminopropylester der p-Aminobenzoesäure wirken lokal anästhesierend³).

Die physiologische Wirkung des p-Aminobenzoesäureesters des γ -Diäthylpropylalkohols erklärt sich aus seiner nahen Verwandtschaft zum Cocain. Diese Substanz ist toxischer als Novocain, aber für Oberflächenanästhesie stärker als Novocain, seine Wirksamkeit größer als die der niederen Homologen⁴).

Novocain ist das Chlorhydrat des p-Aminobenzoyldiäthylaminoäthanol⁵) $HClNH_2 \cdot C_6H_4 \cdot COO \cdot C_2H_4 \cdot N(C_2H_5)_2$.

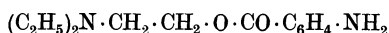
Im menschlichen Organismus wird Novocain fast vollständig zerstört. Es erscheint als Abbauprodukt p-Aminobenzoesäure⁶).

Der Unterschied der Wirksamkeit von Novocain und Cocain ist am Nervenstamm sehr gering, an der Schleimhaut wesentlich größer. Diese Erscheinung kann durch die starke Resorbierbarkeit des Novocains erklärt werden.

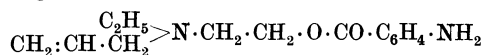
p-Aminobenzoesäure- γ -diäthylaminopropylester $NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot COO \cdot (CH_2)_3 \cdot N(C_2H_5)_2$ hat chemisch große Ähnlichkeit mit Cocain, ist giftiger als Novocain, aber wirkt auch stärker lokalanästhesierend⁷).

Methylnovocain.

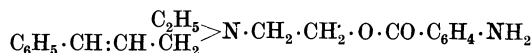
Parallel zu Novocain



wirkt die Verbindung



die den Allylrest statt des Äthylrestes, ferner die Verbindung



1) The Abbott Laboratories Chicago, A.P. 1513730.

2) The Abbott Laboratories Chicago, A.P. 1476934.

3) The Abbott Laboratories Chicago, E.P. 191122. 1923.

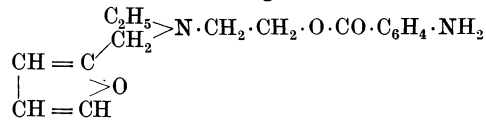
4) Kamm, Oliver: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 42, S. 1030. 1920.

5) Liebig's Ann. d. Chem. Bd. 371, S. 125. 1910.

6) Hotz, Max: Diss. Zürich 1922.

7) Kamm, Oliver: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 42, S. 1030. 1920.

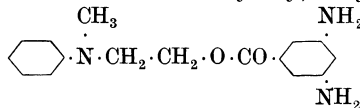
welche den Styrylrest und die Verbindung



die den Furomethylrest enthält. Die Analoga mit Allyl- und Styrylgruppen übertreffen das Novocain weit in ihrer anästhesierenden Wirkung, während die Furomethylverbindung wie Novocain wirkt, was vielleicht durch gegenseitige Aufhebung der Wirkung der beiden zueinander konjugierten Doppelbindungen zu erklären ist¹⁾.

p-Aminobenzoyl-di-n-butyl-aminoäthanol unterscheidet sich vom Novocain (Procain) durch Ersatz der beiden Äthyl- durch Butylgruppen, es ist nicht so wirksam, aber ebenso toxisch und macht mehr Reizerscheinungen. p-Aminobenzoyl-di-n-butylaminopropanol, durch weiteren Ersatz des Äthanol durch Propanol gebildet, ist stärker wirksam als Cocain, aber giftiger. Diäthylaminopropyl-diphenylaminocarbinol wirkt bedeutend weniger anästhesierend, etwa ebenso toxisch, ist aber wegen starker lokaler Reizung unbrauchbar²⁾. Dialkyl-aminoäthyl- und -propylester der p-Aminobenzoesäure zeigen Ansteigen der anästhesierenden Wirkung mit der Länge der normalen C-Kette und dem Molekulargewicht³⁾.

Die Verbindung [β -(m, m'-Diamino-benzoyloxy)-äthyl]-methyl-anilin



steht nach Untersuchungen von J. v. Braun und J. Morgenroth⁴⁾ in ihrer anästhesierenden Wirkung nicht hinter dem Novocain zurück und ist wahrscheinlich etwas stärker.

Die aromatische Substitution am Stickstoff des Novocains ist ohne Einfluß auf die anästhesierenden Eigenschaften, wenn gleichzeitig in passender Weise eine genügende Erhöhung der Basizität des Moleküls bewirkt wird.

p-Aminobenzoesäurediäthylaminoäthylester wird durch elektrische Reduktion in saurem Wasser aus dem Nitroderivat erhalten⁵⁾.

Am einfachsten stellt man durch Einwirkung von p-Nitrobenzoylchlorid oder -anhydrid auf die Alkamine die Ester dar und reduziert diese zu Novocain⁶⁾.

p-Aminobenzoesäurealkaminester⁷⁾ kann man auch herstellen, indem man p-Aminobenzoesäure oder deren N-Alkylderivate bei Gegenwart von Mineralsäure, bzw. die Anhydride oder Säurechloride dieser Körper ohne Anwendung von Kondensationsmitteln auf Alkamine einwirken läßt. Man erhält z. B. aus Oxäthylpiperidin und p-Aminobenzoesäure und konzentrierter Schwefelsäure den Ester oder aus p-Dimethylaminobenzoylchlorid und Oxäthylpiperidin oder aus denselben Substanzen mit konzentrierter Salzsäure.

Aus Diäthylaminobenzoesäure, Oxäthyl-diäthylamin und konzentrierter Schwefelsäure erhält man p-Diäthylaminobenzoesäurediäthylaminoäthylester. Ferner wurden dargestellt: p-Dimethylaminobenzoyloxäthylpiperidin, p-Aminobenzoesäurediäthylaminoäthylester, p-Monomethylaminobenzoesäurediäthylaminoäthylester, p-Monomethylaminobenzoesäurepiperidoäthylester, p-Monoäthylaminobenzoesäurediäthylaminoäthylester.

Statt von den p-Nitrobenzoesäurealkaminestern⁸⁾ auszugehen, kann man auch die p-Azobenzoesäurealkaminester reduzieren. Man gewinnt diese Azoester aus der Azobenzoesäure oder dem p-Azobenzoesäurechlorid.

Man kann diese Alkaminester darstellen⁹⁾ durch Umsetzung der p-Aminobenzoesäure-

¹⁾ Braun, J. und Otto Braunsdorf: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 54, S. 2081. 1921

²⁾ Bonar, M. L. und T. Sollmann: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 18, S. 467. 1922. ³⁾ Journ. Lab. Clin. Medicine Bd. 11, S. 174. 1925.

⁴⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 52, S. 2011. 1919.

⁵⁾ Dow, Chemical Company, A.P. 1501635.

⁶⁾ Höchst, D.R.P. 179627.

⁷⁾ D.R.P. 180291, Zusatz zu D.R.P. 179627.

⁸⁾ D.R.P. 180292, Zusatz zu D.R.P. 179627.

⁹⁾ D.R.P. 194748, Zusatz zu D.R.P. 179627.

halogenalkylester mit sekundären Basen. Die Halogenalkylester erhält man durch Veresterung der p-Aminobenzoesäure mit den Halogenhydrinen, mit Mineralsäuren (insbesondere kommt Schwefelsäure in Betracht) oder durch Reduktion der p-Nitrobenzoesäurehalogenalkylester.

Die Alkaminester der p-Aminobenzoesäure erhält man auch, wenn man p-Aminobenzoesäurealkylester mit einem Alkamin einige Zeit bis zum Siedepunkte des Alkamins erhitzt¹⁾.

o- und m-Aminobenzoesäurealkaminester, welche ebenfalls anästhesierend wirken, besitzen die Eigenschaft, mit Säuren neutral lösliche Salze zu geben. Man erhält sie durch Reduktion der betreffenden Nitroverbindungen oder durch Erhitzen der Aminosäureester mit Alkaminen oder durch Veresterung der betreffenden Aminobenzoesäure mit Alkaminen oder durch Umsetzung der Ester von halogensubstituierten Alkoholen mit primären und sekundären Aminen²⁾.

Man kann dieselben Verbindungen durch Reduktion von o- und m-Azobenzoesäurealkaminester erhalten³⁾.

Statt der o- und m-Aminobenzoesäure kann man auch ihre N-Alkylderivate herstellen, welche anästhesierend wirken⁴⁾.

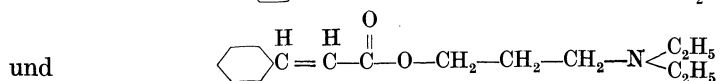
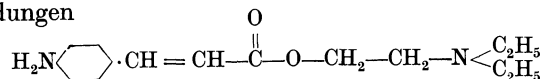
Amino-2-phenyl-1-propanol (Norephedrin) $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH(CH_3) \cdot NH_2$ wird mit äthylierenden Mitteln behandelt und das entstandene Gemisch der Mono- und Diäthylaminoverbindungen benzoilyliert. Z. B. wird in Wasser gelöstes Aminophenylpropanolchlorid oder -sulfat durch Natriumcarbonat in die freie Base zerlegt und mit Äthylbromid am Rückflußkühler auf 30—40° erwärmt. Das Gemisch aus Äthylamino-2-phenyl-1-propanol $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH(CH_3)NH \cdot C_2H_5$ und Diäthylamino-2-phenyl-1-propanol $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH(CH_3) \cdot N(C_2H_5)_2$ wird in ätherischer Lösung mit Benzoylchlorid behandelt wobei die Benzoesäureester des sek. und tertiären Base nebeneinander entstehen. Das Produkt kann ohne besondere Trennung therapeutische Verwendung finden oder man gibt zu der ätherischen Lösung des Estergemenges verdünnte Salzsäure im Scheidetrichter bis zur sauren Reaktion der wässrigen Schicht, in welche der Benzoesäureester des Diäthylaminophenylpropanols $C_6H_5 \cdot CH(O \cdot CO \cdot C_6H_5) \cdot CH \cdot (CH_3) \cdot NH \cdot C_2H_5$ in Äther gelöst bleibt. Beide Verbindungen wirken lokalnästhesierend⁵⁾.

β -Naphthyl- β -dimethylaminoäthylätherchlorhydrat $C_{10}H_7 \cdot O \cdot C_2H_4 \cdot N(CH_3)_2 \cdot HCl$ hat lokalnästhesierende Wirkung⁶⁾.

Man verestert Dialkylaminoäthanoole bzw. Dialkylaminopropanole mit p-Nitrobenzoylchlorid und reduziert die entstandenen Dialkylaminoalkylester der p-Nitrobenzoesäure der allgemeinen Formel $NO_2 \cdot C_6H_4 \cdot COO \cdot [CH_2]_x \cdot N(Alkyl)_2$ mit Metallen in saurer Lösung. Dargestellt wurden: p-Aminobenzoesäure- β -di-n-butylaminoäthylester. Di-n-butylaminoäthylalkohol $(C_4H_9)_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$ wird durch Kondensation von Äthylenchlorhydrin mit Dibutylamin gewonnen. p-Aminobenzoesäure- γ -di-n-butylaminopropylester $NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot COO \cdot (CH_2)_3 \cdot N(C_4H_9)_2$ wirkt örtlich anästhesierend. p-Aminobenzoesäure- γ -diisobutylaminopropylester, p-Aminobenzoesäure- γ -diisobutylaminopropylester⁷⁾.

Der Aminoalkoholester der p-Aminophenyllessigsäure wirkt nach Pyman nicht anästhesierend.

Die Verbindungen



haben anästhesierende Eigenschaften. In ihnen sitzt die Carboxylgruppe des Esters an einem ungesättigten C-Atom.

Die Carboxylgruppe muß aber nicht direkt am Benzolkern hängen, um anästhesierend zu wirken. Auch bei $NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot CH = CH \cdot COOR$ sieht man Lokalanästhesie.

¹⁾ Höchst, D.R.P. 172568. ²⁾ Höchst, D.R.P. 170587. ³⁾ Höchst, D.R.P. 187593.

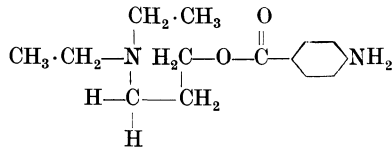
⁴⁾ Höchst, D.R.P. 172447, Zusatz zu D.R.P. 170587.

⁵⁾ N. Nagai, Tokio, A.P. 1399312.

⁶⁾ Clemo, G. R. und W. H. Perkin jun.: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 121, S. 642. 1922.

⁷⁾ Kamm, Oliver, Roger Adams und Ernest H. Volwiler, A.P. 1358750 und 1358751.

Ein Homologes des Novocains ist



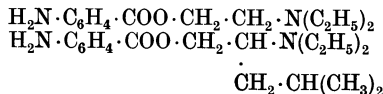
Der durch Reduktion von α -Diäthylaminoäthylacetessigsäureäthylester mit Natriumamalgam in schwach mineralaurer Lösung oder elektrolytisch erhältliche α -Diäthylaminoäthyl- β -oxybuttersäureäthylester, gibt ein Benzoylderivat. Beschrieben ist ferner: Diäthylaminoäthyl- β -p-nitrobenzoyloxybuttersäureäthylester¹⁾.

Gemischte basische Phthalsäureester der allgemeinen Formel: Aryl $(\text{CO}_2\text{R})^1 \cdot (\text{CO}_2 \cdot \text{R}_1)^2$, worin Aryl einen Phenylrest oder substituiertes Phenyl, R = Alkyl und R_1 einen Alkaminrest, wie $-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{Alkyl})_2$, bedeutet, erhält man, wenn man Phthalsäureesterchloride auf Alkamine oder Phthalestersäuren auf Halogendialkylamine einwirken läßt. Dargestellt wurden: Phthalsäuremethylesterdiäthylaminoäthylester, Phthalsäurebenzylesterdiäthylaminoäthylester, Phthalsäuremethylesterdimethylaminoäthylester. Diese Verbindungen wirken stark anästhesierend, während die symmetrisch gebauten basischen Ester, wie z. B. Phthalsäurebisdiäthylaminoäthylester $\text{C}_6\text{H}_4(\text{COO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)_2$, nur geringe anästhesierende Wirkung besitzen²⁾.

α -Alkyl- α -dialkylaminomethylacetessigsäurealkylester werden hergestellt, indem man α -Alkyl- oder α -Aralkylacetessigsäurealkylester mit Formaldehyd und sek. aliphatischen Aminen, bzw. mit den Einwirkungsprodukten von Formaldehyd auf die sek. Amine, den Methyloldialkylaminen kondensiert. Aus Äthylacetessigsäureäthylester Diäthylamin und Formaldehyd erhält man α -Äthyl- α -diäthylaminomethylacetessigsäureäthylester. Beschrieben sind ferner: α -Äthyl- α -dialkylaminomethylacetessigsäureäthylester, α -Alkyl- α -diäthylaminomethylacetessigsäureäthylester, α -Benzyl- α -diäthylaminomethylacetessigsäuremethylester³⁾.

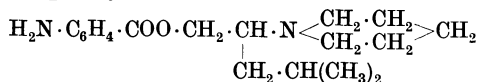
α -Diäthylaminoäthyl- β -oxybuttersäureäthylester wird mit Benzoylchlorid behandelt. Das Produkt wirkt anästhesierend. Die als Ausgangsstoffe dienenden α -Dialkylaminoäthyl- β -oxybuttersäureester werden durch Einwirkung von Dialkylaminoäthylhalogeniden auf Na-Acetessigester und nachfolgende Reaktion der entstehenden Ketone, z. B. mit Na-Amalgam gewonnen⁴⁾.

Die proteinogenen Alkamine, die sich von den natürlichen Aminosäuren durch die $-\text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ -Gruppe an Stelle der $-\text{COOH}$ unterscheiden, liefern durch Acylierung der Alkoholgruppe und Alkylierung der Aminogruppe Lokalanaesthetica. Von dieser Reihe wurden einige sich vom Leucin ableitende mit p-Aminobenzoesäure acylierte Präparate untersucht. Der Diäthylleucinolester der p-Aminobenzoesäure, „Lae“, kann als ein Isobutylderivat des Novocains aufgefaßt werden:



Die übrigen unterscheiden sich durch andere Alkyle am Alkaminstickstoff. Es ist nicht ganz gut haltbar, verträgt aber das Sterilisieren. Es wirkt besser als Novocain. Die Giftigkeit ist aber dreifach stärker als die des Novocains.

Der N-Dimethylleucinolester ist reizlos, schwächer wirksam als das Diäthylderivat, doch noch stärker als Novocain. Der N-Dipropylester reizt erheblich und fällt in seiner anästhesierenden Wirkung an Cornea und Ischiadicus ab. Die Wirkungen des Piperidylesters



stehen denen des „Lae“ am nächsten, erreichen sie indessen nicht⁵⁾.

1) Höchst, D.R.P. 364038 (E.P. 161539 Nachtrag).

2) Höchst, D.R.P. 371046.

3) Ciba, Schw.P. 104344, 107347, 107348, 107349.

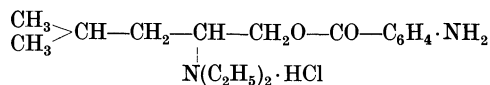
4) Höchst, E.P. 161539.

5) Graf, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 99, S. 315. 1923.

Die lokalanästhesierenden Eigenschaften des N-Dimethyl-, N-Diäthyl-, N-Dipropyl- und des Piperidylleucinolesterchlorhydrats der p-Aminobenzoesäure sind nach Cloetta und Graf stärker als beim Novocain. An der Cornea wirken das Methyl- und das Piperidylderivat etwa doppelt so lang, jedoch tiefer als Novocain, am leitenden Nerven sind beide wirksamer. Das ziemlich wenig giftige Piperidylderivat reizt etwas. Die Propylverbindung ist auffallend wenig aktiv. Die anästhesierende Kraft des p-Aminobenzoyl-N-diäthylleucinols ist ganz außerordentlich. Es ist reizlos, wirkt so rasch und tief wie Cocain, etwa 8mal stärker als Novocain. Die Lösungen sind haltbar und sterilisierbar. Die Giftigkeit für das Kaninchen ist nur etwa halb so groß wie die des Cocains¹⁾.

Von N-Dialkylleucinolen wirkt p-Aminobenzoyl-N-diäthylleucinolchlorhydrat am stärksten anästhesierend wie Cocain²⁾.

Der p-Aminobenzoesäureester des N-Diäthylleucinol-chlorhydrates



wird als Anaestheticum in der Augenheilkunde empfohlen.

Aus N-Dimethylleucinol wird aber p-Nitrobenzoyl-N-dimethylleucinolchlorhydrat, p-Aminobenzoyl-N-dimethylleucinolchlorhydrat hergestellt; ferner aus N-Diäthylleucinol, p-Nitrobenzoyl-N-diäthylleucinolchlorhydrat und die entsprechende Aminoverbindung, aus N-Pentamethylenleucinol die entsprechende p-Nitrobenzoyl- und p-Aminobenzoylverbindungen. Es wirken anästhesierend p-Aminobenzoyl-N-dimethylleucinolchlorhydrat, p-Aminobenzoyl-N-diäthylleucinolchlorhydrat (am stärksten wirksam) und p-Aminobenzoyl-N-pentamethylenleucinol.

Die N-Acidyl-derivate von Aminocarbonsäureestern oder Mischungen von solchen reduziert man mit Na und Alkohol³⁾. — Man vermischt z. B. den aus Leucinester dargestellten Acetylleucinester, $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3) \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, mit absol. Alkohol und tropft die Lösung auf metallisches Natrium. Die eintretende Rk. wird durch zeitweises Erhitzen unterstützt. Nach 2—3stündigem Kochen und Zugabe von Alkohol wird mit Wasser verdünnt und der Alkohol abdestilliert, wobei gleichzeitig durch die verseifende Wirkung des wässrigen Alkalis der Acetylrest von der NH_2 -Gruppe gelöst wird. Beim Ausäthern geht der 1-Isobutyläthyl-1-aminoalkohol-2, $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$, in den Äther über. Geht man von opt.-akt. Leucin (Naturleucin) aus, so gewinnt man einen akt. (linksdrehenden) Isobutyläthylaminoalkohol. — Acetylphenylalaninester, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3) \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, gibt bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol 1-Benzyl-1-aminoäthylalkohol-2, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$. — Führt man die Mischung der Aminocarbonsäureester, wie sie aus Casein durch Hydrolyse und nachheriger Esterifizierung gewonnen wird, mit Essigsäureanhydrid in das Acetylprodukt über und reduziert mit Alkohol und Natrium, so erhält man ein Gemisch von Aminoalkoholen, das im Vakuum unter 16 mm Druck zwischen 50 und 240° übergeht. Durch Unterbrechung der Destillation können aus dem Gemisch beliebige Fraktionen abgeschieden werden. Fraktion I: Kp bis 175°, enthält u. a. Colamin, Alaninol. Fraktion II: Kp₁₆ 105—190°, enthält u. a. Valinalkohol, Leucinalkohol, Phenylalaninalkohol. Fraktion III: Kp₁₆ 190—235°. —

Man erhält Alkaminester der Salicylsäure durch Veresterung der Salicylsäure mit Alkaminen, durch Einwirkung von Alkylaminen auf die Salicylsäureester der Chlorhydrine oder durch Einwirkung von Alkaminen auf Salicylide⁴⁾.

Aminoziamsäurealkaminester erhält man durch Reduktion von Nitroziamsäureestern der Alkamine, durch Veresterung von Aminoziamsäure mit Alkaminen, durch Erhitzen von Aminoziamsäureestern mit Alkaminen und durch Behandlung von Aminoziamsäureestern der halogensubstituierten Alkohole mit sekundären Aminen. Diese Verbindungen sollen weitaus kräftiger anästhesierend wirken, als die Derivate der Aminobenzoesäure⁵⁾.

¹⁾ Karrer, P., E. Horlacher, F. Locher und M. Giesler: Acta helv. chim. Bd. 6, S. 905. 1923. ²⁾ Schmidt, Julius: Schweiz. Apoth.-Ztg. Bd. 63, S. 81. 1925.

³⁾ Karrer, Zürich, D.R.P. 347377.

⁴⁾ Höchst, D.R.P. 188571.

⁵⁾ Höchst, D.R.P. 197593.

E. Merck stellt p-Aminobenzoesäurealkaminester dar durch Wechselwirkung von p-Aminobenzoesäuresalzen mit Chlorderivaten von dialkylierten Aminoäthern. So erhält man aus Chloräthyl-diäthylamin und p-aminobenzoesäurem Natrium durch Erhitzen auf 120—130° Aminobenzoesäurediäthylaminoäthanoester¹⁾.

Beim Erhitzen des Benzoylurethans oder seiner Derivate oder anderer Acidyl-derivate des Urethans mit Alkaminen wird die Bindung zwischen Kohlenstoff und Stickstoff gelöst und man erhält in guter Ausbeute die Alkaminester der Benzoesäure usf.

Aus Benzoylurethan und Dimethylaminoäthanol erhält man durch Erhitzen auf 150° Benzoesäuredimethylaminoäthylester. Beschrieben sind ferner p-Aminobenzoesäurediäthylaminoäthylester, Essigsäurediäthylaminoäthylester²⁾.

Arylcarbaminsäureester der Alkamine haben stark anästhesierende Eigenschaften. Man kann Alkamine mit Derivaten der Arylcarbaminsäure oder aliphatische Amine mit Halogenalkylestern der Arylcarbaminsäuren umsetzen. Dargestellt wurden: Diäthylaminoäthanolphenylcarbaminsäureester, Diäthylaminoäthanol-p-äthoxyphenyl-carbaminsäureester, Diäthylaminoäthanolphenylmethylcarbaminsäureester, Diäthylaminoäthanol-diphenylcarbaminsäureester, Piperidoäthanolphenylcarbaminsäureester, Piperidoisopropanolphenylcarbaminsäureester, Diäthylaminoisopropanolphenylcarbaminsäureester, Phenylcarbaminsäurediäthylaminotrimethylcarbinolester, Tetramethyldiaminopropanolphenylcarbaminsäureester, Diäthylaminodioxopropanphenylcarbaminsäureester³⁾.

Diallylaminoalkylester aromatischer Carbonsäuren erhält man durch Veresterung von Diallylaminoalkoholen in üblicher Weise mit Benzoylchlorid oder dessen Kernsubstitutionsprodukten. Beschrieben sind: β -Diallylaminoäthyl-p-aminobenzoesäureester, γ -Diallylamino-propyl-p-aminobenzoesäureester. γ -Diallylamino-propylalkohol wird durch Kondensation von Trimethylenchlorhydrin mit Diallylamin gewonnen. Die salzsauren Salze sind Lokalanästhetica⁴⁾.

Alfred Einhorn stellte Verbindungen von Diamino- und alkylierten Diaminobenzoylalkaminen her, welche lokalanästhesierend wirken und sich durch geringe Giftigkeit den anderen Mitteln dieser Reihen gegenüber auszeichnen sollen. Die Monochlorhydrate wirken ebenso reizlos wie Novocain, aber besser anästhesierend und die Wirkung ist länger anhaltend. Die Giftigkeit ist erheblich geringer⁵⁾.

Bayer, Leverkusen⁶⁾, verestern Alkamine der allgemeinen Formel $(R)_2N \cdot CH_2 \cdot CH(R) \cdot CH(R) \cdot OH$ (R = Alkyl) mit Aminobenzoesäuren oder Aminozimtsäure. Dargestellt wurden: p-Aminobenzoesäure- α , β -dimethyl- γ -dimethylaminopropylester, p-Aminobenzoesäure- α -äthyl- β -methyl- γ -dimethylaminopropylester, p-Aminobenzoesäure- $\alpha\beta$ -diäthyl- γ -diäthylaminopropylester, p-Aminobenzoesäure- α -äthyl- β -methyl- γ -diäthylaminopropylester.

Die Alkaminester der m-p-Diaminobenzoesäure und der alkylierten m-p-Diaminobenzoesäuren kann man herstellen durch Veresterung der m-p-Diamino- oder der alkylierten Diaminobenzoesäuren mit Alkaminen oder durch Reduktion der m-p-Dinitro-, Aminonitro- bzw. Alkylaminonitrobenzoesäurealkaminester oder durch Umsetzung der Halogenalkylester mit sekundären Aminen oder durch Erhitzen der Ester mit Alkaminen⁷⁾.

Wenn man Nitrophenole mit Phosgen in ihre Kohlensäurechloride umwandelt, diese mit basischen Alkoholen kondensiert und in den so erhaltenen Kondensationsprodukten die Nitrogruppen reduziert, so erhält man kernamidierte Phenylkohlen-säurealkaminester.

So erhält man aus p-Nitrophenolnatrium und Phosgen in Benzol p-Nitrophenylkohlen-säurechlorid, dieses gibt mit Diäthylaminoäthanol in Benzol p-Nitrophenylkohlen-säurediäthylaminoäthylester und dieses bei Reduktion mit Zinnchlorür und Salzsäure den p-Aminophenylkohlen-säurediäthylaminoäthylester. Ferner ist der m-Aminophenylkohlen-säurediäthylaminoäthylester beschrieben⁸⁾.

Die Diäthylaminoester der 2-Furan-, 2-Thiophen- und 2-Pyrrolcarbonsäure, sowie der 2-Furanacrylsäure und Phenylpropionsäure wirken schwächer anästhesierend als Cocain, so wirkt das Chlorhydrat des β -Diäthylaminoäthylesters der 2-Furancarbonsäure noch eben bemerkbar, das Chlorhydrat des β -Diäthylaminoäthylesters der 2-Thiophencarbonsäure $\frac{1}{10}$ so stark wie Cocain, der β -Diäthylaminoester der 2-Pyrrolcarbonsäure $\frac{1}{5}$ so stark wie Cocain und das Chlorhydrat des β -Diäthylaminoesters der 2-Furanacrylsäure $\frac{3}{10}$ so stark wie Cocain.

1) E. Merck, D.R.P. 189335.

2) Bayer, D.R.P. 290522.

3) Höchst, D.R.P. 272529.

4) Kamm, O. und E. H. Volwiler, A.P. 1388573.

5) Einhorn, eingeführt von Braun: Dtsch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 42, S. 1669. — Bieberfeld, J.: Med. Klinik 1905, S. 1218.

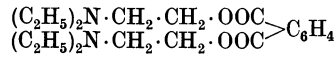
6) A.P. 1474567.

7) D.R.P. 194365.

8) Höchst, D.R.P. 287805.

Diäthylaminoäthylacetat ist ohne Wirkung. Das Chlorhydrat des β -Diäthylaminoäthylesters der Phenylpropionsäure wirkt nicht anästhesierend, sondern bewirkt einen bienenstichartigen Schmerz. 2-Furancarbonsäurebenzylester und der 2-Furanacrylsäurebenzylester sind ohne Wirkung¹⁾.

Während o-Phthalyl-bis-methylekgonin ähnlich wie Cocain wirkt, und Diäthylaminoäthylbenzoat²⁾ $(C_2H_5)_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OOC \cdot C_6H_5$ lokalanästhesierend wirkt, hat Diäthylaminoäthylphthalat



keine anästhesierenden Eigenschaften³⁾.

Während bei den Cocainen die Einführung einer o-Chlorbenzoylgruppe gegenüber der Benzoylgruppe die Wirkung erheblich abschwächt oder die Einführung einer m-Aminobenzoylgruppe die Wirkung völlig vernichtet, macht beim Novocain die p-Aminobenzoylgruppe die starke anästhesierende Eigenschaft und nach Einhorn⁴⁾ haben Dialkylaminoalkyl-3.4-diaminobenzoate auch beträchtliche anästhesierende Eigenschaften.

Auch die Carboxylgruppe muß nicht direkt am Kern hängen, denn die Phenylessigsäure und Zimtsäure machen die gleichen anästhesierenden Effekte in der Eucaingruppe, während in der Cocaingruppe Substanzen ohne diese Eigenschaften, wenn statt der Benzoesäure Phenylessigsäure oder Zimtsäure eintritt, entstehen⁵⁾.

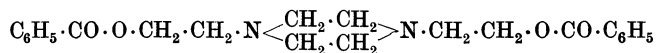
Ersetzt man im Cocain die Benzoylgruppe durch die Phenacetylgruppe, so erhält man Phenacetylkgoninmethylester, welcher nicht mehr anästhesierend wirkt, während beim α -Eucain man beim gleichen Vorgang zu einem Körper mit lokalanästhesierenden Eigenschaften kommt. Äthyl-p-aminophenylacetat und β -Diäthylaminoäthyl-p-aminophenylacetat wirken im Gegensatz zu den analogen Benzoylverbindungen, dem Anästhesin und Novocain, nicht anästhesierend. β -Diäthylamino- β' -phenoxyisopropylalkohol ist schwach lokalanästhesierend, p-Aminobenzoyl-p-phenetidid erzeugt keine Lokalanästhesie⁶⁾.

p-Aminophenylessigsäureäthylester und p-Aminophenylessigsäure- β -diäthylaminoäthylester, die sich vom Anästhesin und Novocain durch den Ersatz des Benzoyls durch Phenacetyl unterscheiden, haben nach den Versuchen von H. H. Dale und C. T. Symons keine lokalanästhesierende Wirkung. Das Hydrochlorid des β -Diäthyl-amino- β' -phenoxyisopropylalkohols wirkt deutlich lokalanästhesierend, die Salze seines Benzoylderivates konnten aber wegen ihrer stark sauren Reaktion nicht untersucht werden⁶⁾.

Die meisten Anaesthetica haben eine tertiäre Aminogruppe, β -Eucain hat eine sekundäre Aminogruppe. Hingegen ist β -Aminoäthyl-p-aminobenzoat $NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OOC \cdot C_6H_4 \cdot NH_2$ ⁷⁾ ohne anästhesierende Eigenschaften.

Die Alkylgruppen, welche die Wasserstoffe der Aminogruppe ersetzen, verändern einigermaßen die lokalanästhesierenden Eigenschaften.

Piperidyläthylbenzoat $C_5H_{10}N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OOC \cdot C_6H_5$ ist nur schwach wirksam, s-di- β -Benzoyloxy-1.4-diäthylpiperazin



1) Gilman, Henry und Russell M. Pickens: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 47, S. 245. 1925. 2) D. R. P. 175080.

3) Pyman: Transact. of the Journ. chem. soc. (London) Bd. 93, S. 1793. 1908.

4) D. R. P. 194365.

5) Poulsson: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27, S. 301.

6) Pyman, Fr. L.: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 111, S. 167. 1917.

7) Forster: Transact. of the chem. soc. Bd. 93, S. 1965. 1908.

und β - β' -Dibenzoyloxytriäthylamin $C_6H_5 \cdot CO \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5$ sind ebenfalls schwach wirksam, während β - β' -Dibenzoyloxy-methyldiäthylamin $C_6H_5 \cdot CO \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5$ (Pyman) unwirksam ist.

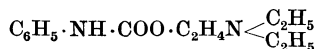
Bei den Alkaminestern, welche wirksam sind, kann die Acylgruppe Benzoyl- oder ein substituierter aromatischer Säurerest sein. Die Aminogruppe kann sekundär oder tertiär sein und Alkylgruppen enthalten oder mit einem einfachen oder mit Brücke versehenen Ringsystem verbunden sein.

Das Chlorhydrat des Nitrobenzoyldiäthylaminobutanols hat einen sehr bitteren und frischen Geschmack, wirkt anästhesierend, ebenso das Chlorhydrat des Aminobenzoyldiäthylaminobutanols.

Aminostovain (aus p-Nitrobenzoyldimethylaminodimethyläthylcarbinol $NO_2 \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot OC(CH_3)(C_2H_5) \cdot CH_2N(CH_3)_2$ durch Reduktion erhalten) wirkt stark anästhesierend¹⁾.

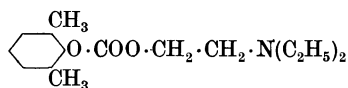
C. Phenylurethanderivate.

Wird in die Äthylgruppe des hypnotisch wirkenden Phenylurethans eine Diäthylaminogruppe eingeführt, so entsteht der Diäthylaminoäthanolester der Phenylcarbaminsäure



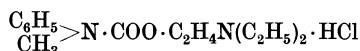
ein Lokalanaestheticum, während die hypnotischen Eigenschaften des Urethans verschwunden sind²⁾.

Phenolkohlensäurealkaminester $C_6H_5 \cdot O \cdot CO \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2$ besitzt eine etwa 500fach stärkere Wirkung am Nervenstamm als am Nervenende, während Eukupin und Vuzin an beiden Stellen etwa gleich stark wirken. Die gemischten Kohlensäureester, wie Phenolkohlensäurediäthylaminoäthylester und die entsprechenden Kohlensäurealkaminester von p-Aminophenol, p-Aminol-kresol, sowie vic-m-Xylenol sind chemisch wie physiologisch durch ihren leichten Zerfall in pharmakologisch unwirksame Komponente gekennzeichnet. Infolgedessen ist die Giftigkeit, aber auch die Wirksamkeit dieser Präparate an der Schleimhaut auffallend gering, während am Nervenstamm, bei dem ein Depot von anästhesierender Lösung angelegt wird, noch eine starke Wirkung zur Geltung kommt. Mit der erhöhten Stabilität des m-Xylenolderivats



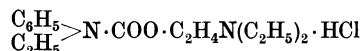
steigt auch die Giftigkeit und die Schleimhautwirkung.

Methyl-phenylcarbaminsäure-diäthylaminoäthanolesterchlorhydrat

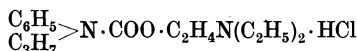


ist weniger giftig.

Äthyl-phenylcarbaminsäure-diäthylaminoäthanolesterchlorhydrat



ist giftiger als die Methylverbindung.

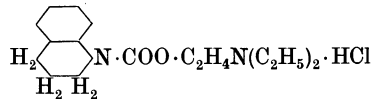


Phenyl-propylcarbaminsäure-diäthylaminoäthanolesterchlorhydrat ist viel giftiger, so giftig wie Phenyl-carbaminsäure-diäthylaminoäthanolester.

¹⁾ Fourneau, E. und J. Puyal: Bull. de la soc. de chim. biol. de France [4] Bd. 31, S. 424. 1922.

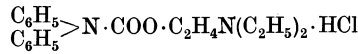
²⁾ Fromherz, K.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76, S. 257. 1914.

Tetrahydrochinolin-N-carbonsäure-diäthylaminoäthanolesterchlorhydrat



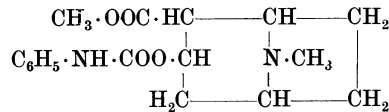
wirkt wie die Propylverbindung.

Diphenyl-carbaminsäure-diäthylaminoäthanolesterchlorhydrat



wirkt wie das Phenylurethanderivat.

Ekgoninmethylester-phenylurethanchlorhydrat



wirkt wie das Phenylurethanderivat — aber es ist etwas weniger giftig. Es unterscheidet sich von Cocain durch Ersatz der Benzoylgruppe durch die Phenylcarbaminsäure. Es wirkt wie Cocain, ist aber weniger giftig.

Methoxyphenylcarbaminsäure-diäthylaminoäthanolesterchlorhydrat $p\text{-CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{HCl}$ ist so giftig wie das Phenylurethanderivat, aber die lokalanästhesierenden Eigenschaften sind geringer.

p-Carboxäthyl-phenylcarbaminsäure-diäthylaminoäthanolesterchlorhydrat $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{HCl}$ ist weniger giftig.

p-Aminophenyl-carbaminsäure-diäthylaminoäthanolesterchlorhydrat $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{HCl}$ ist weniger giftig als Novocain, die anästhesierende Wirkung auf den Nervenstamm ist aufgehoben. Sonst wirkt es wie unverändertes Novocain.

Urethano-Novocain-chlorhydrat $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{OOC} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{HCl}$ wirkt auf den Nervenstamm und bewirkt auch eine intensive Anästhesierung der Nervenendapparate, ätzt aber das Corneaepithel und ist giftiger als Novocain.

Das Urethan der m-Amino-p-äthoxybenzoesäure erhält man durch Einwirkung von Chlorkohlensäureäthylester auf m-Amino-p-äthoxybenzoesäure. Das Produkt soll die Temperatur herabsetzen und antineuralgisch wirken. Es ist leicht löslich. Die Aminosäure erhält man durch Oxydation des Acetyl-amino-p-kresoläthers und Abspaltung der Acetylgruppe.

m-Oxyphenylharnstoff-p-carbonsäuremethylester hat geringe oder gar keine anästhesierende Wirkung.

o-Oxyphenylharnstoff-m-carbonsäuremethylester ist fast unwirksam [Carl Pototzky¹⁾].

Carboxäthyl-p-aminophenylcarbaminsäure-diäthylaminoäthanolesterchlorhydrat $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{OOC} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{HCl}$ ist weniger giftig.

Phenylcarbaminsäure-diäthylaminoäthanolesterchlorhydrat wirkt wie Novocain, steht aber diesem nach.

Beim Homobenzylcarbaminsäure-diäthylaminoäthanolester-chlorhydrat ist die Giftigkeit den niederen Homologen gegenüber auf das Doppelte erhöht.

Phenylglycin-diäthylaminoäthanolesterchlorhydrat ist giftiger und schwächer anästhesierend als das Methylphenylderivat.

Die Ester des Dimethylaminodimethyläthylcarbinol mit Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Oenanthsäure, Undecylensäure, Palmitinsäure, Diäthyllessigsäure, Hexahydrobenzoesäure, Phenyllessigsäure, Brenzschleimsäure, Naphthoesäure und Phthalsäure wurden auf ihr Anästhesierungsvermögen

¹⁾ Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 12, S. 132. 1904.

geprüft. Nur der Ester der Diäthyllessigsäure wirkt stark. Die anästhesierende Kraft hängt im wesentlichen von der Größe des Säuremoleküls ab und steigt mit dieser. Benzoesäure, Oenanthsäure und Hexahydrobenzoesäure sind von ziemlich gleicher Wirkung¹⁾.

Substituiert man im Anästhesin (p-Aminobenzoessäureäthylester) die Aminogruppe insbesondere mit negativen Resten, so wird die Wirksamkeit mit Ausnahme von p-Carbäthoxyphenylhydrazin meist fast oder ganz aufgehoben.

N-Allyl-N'-p-carbäthoxyphenylthioharnstoff $C_6H_4(COO \cdot C_2H_5)NH \cdot CS \cdot NH \cdot C_3H_5$ wirkt ganz schwach anästhesierend. N-Allyl-N'-p-carbäthoxyphenylharnstoff ebenso. N- β - γ -Dibrompropyl-N'-carbäthoxyphenylthioharnstoff ist unwirksam. N- β - γ -Dibrompropyl-N'-carbäthoxyphenylharnstoff ist unwirksam. p-Carbäthoxyphenylhydrazin anästhesiert auf der Zunge gut. Acetonyl-p-carbäthoxyphenylhydrazon ist unwirksam. Benzal-p-carbäthoxyphenylhydrazon ist unwirksam. Zimtaldehyd-p-carbäthoxyphenylhydrazon ist unwirksam.

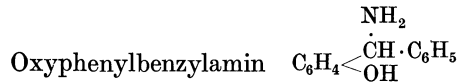
p-Carbäthoxyphenylglucosazon ist wirkungslos, ebenso das Galaktosazon.

Acetessigester-p-carbäthoxyphenylhydrazon ist völlig unwirksam. p-Carbäthoxyphenylmethylpyrazolon ist völlig unwirksam. p-Carbäthoxyphenylurethan wirkt schwach anästhesierend. p-Benzoylaminobenzoessäureäthylester²⁾ zeigt Anästhesin gegenüber eine abgeschwächte Wirkung. p-Carbäthoxyphenylaminoessigsäure ist wirkungslos. p-Nitrobenzoyl-p-aminobenzoessäureäthylester ist unwirksam³⁾. Zu gleichen Resultaten kam J. Morgenroth.

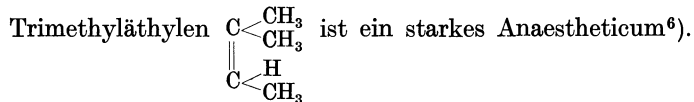
D. Anaesthetica aus verschiedenen chemischen Gruppen.

Die Eigenschaft, Anästhesie zu erzeugen, kommt keineswegs allein den Alkaloiden der Cocainreihe und den substituierten Alkaminen zu, auch andere Körper vermögen Ähnliches zu leisten, so Äthoxycoffein, Eugenolacetamid, o-Nitrophenylacetyl- β -oxypropionsäureester, Benzoylchinolyl- β -milchsäureester.

Vanillin $CH_3O \cdot C_6H_3(OH) \cdot CHO$ wirkt lokalanästhesierend, auch Vanillinatrium und Heliotropin (Piperonal) $C_6H_3(O \cdot CH_2 \cdot O) \cdot CHO$, diese beiden aber schwächer⁴⁾.



wirkt anästhesierend. Es schmeckt sehr bitter. Die Substanz ist sehr giftig⁵⁾.



Phenol- und Phenylalkoholderivate.

Auch den Phenolen kommt diese Fähigkeit in hohem Maße zu, aber nur in konzentriertem Zustande.

Man denke an den momentan schmerzstillenden Effekt der konzentrierten Carbolsäure, des Kreosots und des Guajacols $C_6H_4 \begin{array}{l} OCH_3 \\ OH \end{array}$ bei Zahnschmerzen. Auch dem als Volksmittel sehr beliebten Nelkenöl und seinem wirksamen Prin-

¹⁾ Cano, J. M. und J. Ranedo: Anales de la soc. espanola. Fis. Quim. [2] Bd. 18, S. 184. 1920.

²⁾ Limpricht und Saar: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 303, S. 278. 1921.

³⁾ Thoms, H. und Kurt Ritzert: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut.

⁴⁾ Welmans: Privatmittlg.

⁵⁾ Cohn, P.: Monatshefte f. Chem. Bd. 16, S. 267. 1896.

⁶⁾ Therap. Monatsh. 1891.

zip, dem Eugenol $\begin{matrix} \text{HO} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \cdot \text{O} \end{matrix} \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH}_2$ sowie dem Menthol $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH} \begin{matrix} \diagdown \\ \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \end{matrix} \text{CH} \cdot \text{CH}_3$ kommen solche Eigenschaften in beschränktem Maße zu. Die Anwendung ist aber nur auf einzelne Gebiete und Fälle beschränkt. Da die starke Ätzwirkung dieser Substanzen ihren Gebrauch verhindert, so ist auch die subcutane Anwendung dieser Substanzen nicht möglich. Es zeigt sich aber, daß den meisten Phenolen mit wenigstens einem freien Hydroxyl diese Eigenschaft, Anästhesie zu erzeugen, zukommt.

Auch die Derivate des Eugenols, von denen man Eugenolacetamid und Eugenolcarbinol einzuführen suchte, haben die gleichen Eigenschaften der Muttersubstanz, bieten aber keine Vorteile gegenüber den Standardpräparaten dieser Reihe. Als typische Lokalanästhetica lassen sie sich nicht gut verwenden, und als schmerzstillende Mittel bieten sie vor den entsprechenden ätzenden Phenolen keinen Vorteil.

Wenn man aus Eugenolnatrium und Monochloressigsäure Eugenolessigsäure darstellt, diese in den Äthylester überführt und letztere in alkoholischer Lösung mit alkoholischem Ammoniak in das Amid überführt¹⁾, so erhält man eine anästhesierend und antiseptisch wirkende Substanz, das Eugenolacetamid.

Die unangenehmen Nebenwirkungen der anästhesierend wirkenden Eugenolderivate sucht Einhorn²⁾ durch Überführung des Eugenolacetamids durch Einwirkung von Formaldehyd und sekundären Basen in neue Produkte zu beseitigen. Dargestellt wurden Eugenolacetpiperidylmethylamid, ferner Isoeugenolacetdiäthylaminomethylamid und Isoeugenolacetpiperidylmethylamid.

Benzylcarbinol macht, bei Mäusen injiziert, Narkose und Koma. Bei Hunden wirkt es intravenös nicht letal. Es macht Anästhesie wie Benzylalkohol.

Benzylalkohol soll nach David J. Macht ein lokales Anaestheticum sein, das 40mal giftiger ist als Cocain³⁾. Es wirkt auf die Zunge wie Cocain, dabei ist es von geringer Giftwirkung. Aus dem Organismus wird er größtenteils als Hippursäure ausgeschieden. Die Lösungen sind ohne Zersetzung sterilisierbar⁴⁾.

Benzylester der ω -Halogenmethylbenzoesäuren werden mit sek. aliphatischen Aminen kondensiert und p-Dialkylaminomethylbenzoesäurebenzylester erhalten. Beschrieben sind p-Diäthylaminomethylbenzoesäurebenzylesterchlorhydrat. $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5)^1 \cdot (\text{CH}_2 \cdot \text{N}[\text{C}_2\text{H}_5]_2)^4$, HCl; ferner Chlorhydrat des p-Dimethylaminomethylbenzoesäurebenzylesters und p-Piperidinomethylbenzoesäurebenzylesterchlorhydrat. Sie wirken anästhesierend wie Cocain und besitzen die Fähigkeit ähnlich dem Papaverin, krampfartig kontrahierte Organe zu entspannen⁵⁾.

Die in diesen Patenten 92526, 93500 beschriebenen Benzylester der p-Diäthyl- und p-Dimethylaminomethylbenzoesäure lassen sich auch durch Veresterung von Benzylalkohol mit den entsprechenden Dialkylaminomethylbenzoesäurehalogeniden gewinnen, indem man ω -p-Brommethylbenzoesäure mit einer alkoholischen Lösung von Dimethylamin bzw. Diäthylamin und die entstandenen p-Dialkylaminomethylbenzoesäuren mit SOCl_2 erwärmt. Bei längerem Stehenlassen der Säurechloride mit Benzylalkohol erfolgt Bildung des entsprechenden Benzylesters⁶⁾.

Die lokalanästhesierende Wirkung des Benzylalkohols und seiner Derivate wird herabgesetzt, wenn in der CH_2 -Gruppe Wasserstoffatome substituiert werden. Bei Substitution der beiden Wasserstoffatome wird die Wirkung völlig aufgehoben. Dibenzoylsaligenin ist unwirksam⁷⁾.

Rac. Phenylmethylcarbinol $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_3$ wirkt sowohl am Kaninchenaugen als an der menschlichen Haut stärker anästhesierend als der isomere Phenyläthylalkohol (Rosenöl) oder Benzylalkohol, aber nicht im Verhältnis zu

¹⁾ D.R.P. 65393. ²⁾ D.R.P. 208255.

³⁾ New York Comercial Bd. 18, II. 1919.

⁴⁾ Macht, David J.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 11, S. 263. 1918.

⁵⁾ Schw.P.92526, 93500, 93501. ⁶⁾ Schw.P. 93438, 93751.

⁷⁾ Hirschfelder, A. D. und Hermann H. Jensen: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 19. S. 145. 1921.

seiner größeren Giftigkeit. Auch seine verhältnismäßig geringe Beständigkeit spricht gegen die praktische Verwendung¹⁾.

Von den lokalanästhesierenden Phenylcarbinolen: Benzylalkohol, Phenyläthylalkohol, Phenylglykol, Zimtalkohol, Saligenin, Methylsaligenin, Äthylsaligenin, Homosaligenin und Piperonylalkohol ist Saligenin die geeignetste Substanz²⁾.

Phenyläthylalkohol und Saligenin haben sehr günstige Eigenschaften; ihre Allgemeingiftwirkungen sind vorwiegend narkotische. Sie haben die Nachteile schwerer Löslichkeit und deutlicher Reizwirkung.

Saligenin hat lokalanästhesierende Wirkung³⁾.

Während Phenyläthylalkohol und Phenylglykol an anästhesierender Wirkung dem Benzylalkohol deutlich unterlegen sind, so daß sich mit ihnen an Menschen die Schmerzempfindung nicht aufheben läßt, hat die Gegenwart eine Phenolgruppe im Saligenin und Homosaligenin (1:2:4) einen deutlich verstärkenden Einfluß. Ersatz des Phenolwasserstoffes durch Methyl, Äthyl oder Methylen, Methylsaligenin (1:2), Äthylsaligenin (1:2), Piperonäthylalkohol (1:2:4) schwächt die anästhetische Wirkung ab, ohne sie ganz aufzuheben. Saligenin ist auch ein Schleimhautanaestheticum⁴⁾.

p-Thymotinalkohol⁵⁾ unterscheidet sich in der Wirkung kaum vom Thymol. Er wirkt nicht anästhesierend. p-Kresol-Dialkohol⁶⁾ wirkt kaum anästhesierend. Salicylaldehyd-p-Alkohol⁷⁾ anästhesiert schwach und reizt etwas. Der isomere vom p-Oxybenzaldehyd abgeleitete Alkohol anästhesiert noch schwächer⁸⁾.

Die Glycerinäther des Phenols besitzen analgetische Wirkungen. Die Urethane dieser Körper zeichnen sich neben ihrer analgetischen Wirkung besonders durch antipyretische Eigenschaften aus.

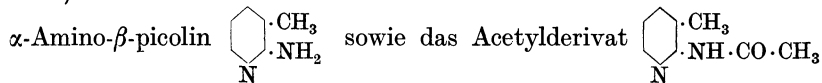
Man stellt sie dar, indem man die Glycerinäther der Phenole in die entsprechenden Urethane nach der üblichen Methode überführt. Sowohl die Phenylgruppe als auch die Aminogruppe läßt sich durch Homologe und Substitutionsprodukte ersetzen.

Versetzt man das Carbonat des Phenylglycerinäthers mit Ammoniak, so entsteht das Urethan. Ebenso werden die Homologen gewonnen⁹⁾.

* * *

Auch dem Saponin¹⁰⁾ kommen lokalanästhesierende Eigenschaften zu.

Morphin, Codein, Thebain, Narcotin, Heroin, Dionin wirken lokalanästhesierend¹¹⁾.



besitzen eine cocainähnliche Wirkung¹²⁾.

Die Glykoside, besonders die der Digitalisreihe und Verwandte wirken lokalanästhesierend (s. Kapitel Glykoside).

¹⁾ Hjort, Axel M. und Charles B. Kaufmann: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 15, S. 129. 1920.

²⁾ Hirschfelder, A. D., A. Lundholm und H. Norrgard: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 15, S. 261. 1920.

³⁾ Hirschfelder, Lundholm und Norrgard: Proc. of the nat. acad. of sciences (U. S. A.) Bd. 51, S. 21. 1920. — Americ. journ. of pharmacy Bd. 15, S. 263. 1920.

⁴⁾ Hirschfelder, A. D., A. Lundholm und H. Norrgard: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 15, S. 129. 1920.

⁵⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 27, S. 2409.

⁶⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 40, S. 2531.

⁷⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 34, S. 2455.

⁸⁾ Jansen, H. H. und A. D. Hirschfelder: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 21, S. 207. 1923. ⁹⁾ Bayer, D.R.P. 284975.

¹⁰⁾ Pharmazeut. Zentralbl. 1902, S. 54. — Chem.-Ztg. 1902, S. 790.

¹¹⁾ Kochmann, W. und A. W. Hurtz: Arch. f. exp. Phatol. u. Pharmakol. Bd. 96, S. 372. 1923. ¹²⁾ Seide, Oskar: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 57, S. 1802. 1924.

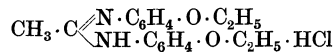
Bei der praktischen Verwendung der Anilinantipyretica wurde eine schwache lokalanästhesierende Wirkung derselben bemerkt. Stärker tritt sie bei Verwendung von Formanilid hervor. Die an und für sich geringe lokalanästhesierende Wirkung der Phenetidinderivate erfährt durch die Verbindung mit einer zweiten Base eine intensive Verstärkung. Ebenso wirkt Antipyrin lokalanästhesierend.

Wir verdanken diesem Umstande zwei neue, lokalanästhesierend wirkende Mittel, welche aber trotz mancher Vorzüge dem Cocain gegenüber nicht durchschlagen konnten.

Phenyläthylamin hat lokalanästhesierende Eigenschaften. Die Einführung einer p-ständigen Aminogruppe oder Acylaminogruppe in das Molekül des Phenyläthylamins schwächt die lokalanästhesierende Kraft wesentlich ab. Auch der Eintritt einer Hydroxylgruppe und somit die Überführung des Phenyläthylamins in das p-Oxyphenyläthylamin (Tyramin) ist von einer starken Abschwächung der anästhesierenden Wirkung begleitet, während die sympathomimetische Wirkung umgekehrt beim Tyramin bedeutend intensiver ist als beim Phenyläthylamin.

Durch Methylierung der Aminogruppe gelangt man vom Tyramin zum Hordenin $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$, bei dem die Narkosewirkung verstärkt ist, doch bleibt die narkotische Kraft des Hordenins weit hinter derjenigen des Phenyläthylamins zurück¹⁾.

Das salzsaure Holocain (p-Diäthoxyäthyldiphenylaminhydrochlorat)

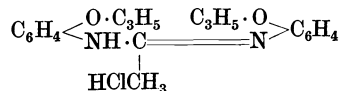


ist schwer löslich, was seine Anwendung sehr erschwert. Die wässrige Lösung ist aber gut haltbar und wirkt rasch anästhesierend²⁾. Es ist giftiger als Cocain, daher läßt es sich nur in der Augenheilkunde verwenden. Auf den Gesamtorganismus wirkt es krampferregend.

Holocain entsteht, wenn p-Phenetidin mit Phenacetin unter Wasseraustritt reagiert. Man läßt auf ein Gemenge dieser beiden Substanzen eine Phosphorhalogenverbindung einwirken oder erhitzt Phenacetin mit salzsaurem Phenetidin. Man kann auch Phenacetin allein mit Salzsäuregas erhitzen, ferner entsteht es durch Einwirkung von Acetonitril auf die Salze des p-Phenetidins bei höheren Temperaturen. Auch Phenacetin mit Phosphor-pentasulfid erhitzt oder Thiophenacetin für sich erhitzt oder p-Phenetolglycin-p-phenetidid in Phosgenas erhitzt, liefert diese Verbindung³⁾.

Holocainsulfosäure wirkt gut anästhesierend, muß aber mit freiem Alkali in Lösung gehalten werden.

p-Diallyloxyäthyldiphenyldiamidinchlorhydrat (Diocain) ist ein dem Holocain analog konstituiertes Präparat, in dem die beiden Äthylgruppen des Holocains durch Allylgruppen ersetzt sind



Es soll besser als Holocain wirken⁴⁾.

Äthylenamin und Benzamidin $(\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{NH} \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{array}) \text{HCl}$ wirken nicht anästhesierend, sondern wie Guanidin sehr giftig, während Holocain anästhesierend wirkt⁵⁾.

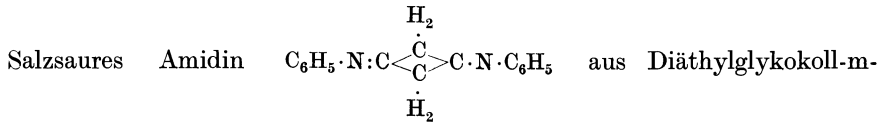
¹⁾ Abelin, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 141, S. 458. 1923.

²⁾ Zentralbl. f. prakt. Augenheilk. 1897, S. 30.

³⁾ D.R.P. 79868, 80568.

⁴⁾ Koby: Clin. opht. Bd. 13, S. 433. 1924. — Lüssi: Schweiz. med. Wochenschr. 1924, Nr. 25, S. 564.

⁵⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 40, S. 4173. 1908.



amino-zimtsäuremethylester dargestellt, wirkt gut anästhesierend, ist aber stark giftig. Es macht Krämpfe, erweitert die Pupillen, wirkt anästhesierend, ätzt und reizt die Cornea.

Ähnliche Amidine mit ähnlichen physiologischen Eigenschaften wurden von Täuber noch dargestellt, indem man analog gebaute Basen zweckmäßig kondensiert:

Äthenyl-p-methoxydiphenylamidin, Äthenyl-p-äthoxydiphenylamidin, Äthenyl-p-äthoxy-p-oxydiphenylamidin, Äthenyl-o-methoxy-o-methoxydiphenylamidin, Äthenyl-o-methoxy-p-methoxydiphenylamidin, Äthenyl-o-äthoxy-p-methoxydiphenylamidin, Äthenyl-o-methoxy-p-äthoxydiphenylamidin, Äthenyl-o-äthoxy-o-äthoxydiphenylamidin, Äthenyl-o-methoxy-p-äthoxydiphenylamidin, Äthenyl-p-methoxy-p-äthoxydiphenylamidin, Äthenyl-o-äthoxy-p-äthoxydiphenylamidin.

Man setzt p-Acetaminophenolhalogenäthyläther $C_6H_4(NH \cdot CO \cdot CH_3)^4 (O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot Halogen)^1$ oder ihre kernalkylierten Derivate mit sekundären aliphatischen Aminen um. Dargestellt wurden p-Acetaminophenol- β -diäthylaminoäthyläther, p-Acetaminophenol- β -piperidyläthyläther, 1-Acetamino-3-allyl-4-oxybenzol- β -diäthylaminoäthyläther¹).

Carl Goldschmidt erhitzt p-Phenetidin in alkoholischer Lösung mit o-Ameisensäureester und scheidet mit verdünnter Lauge ein alsbald erstarrendes Öl ab. Eine ähnliche Verbindung aus o-Ameisensäureester und p-Aminophenolchlorhydrat zu erhalten, gelang merkwürdigerweise nicht. Die analoge Verbindung erhält man aus p-Anisidin und o-Ameisensäureester²). Beide Substanzen, Methenyl-di-p-phenetidid³) und Methenyl-di-p-anisidin machen Lokalanästhesie.

Läßt man p-Formylphenetidid in Formaldehyd in ganz wenig verdünnter Salzsäure in der Kälte stehen, so erhält man⁴) Anhydro-p-oxyäthylaminobenzylalkohol. Valerylamidid und Valeryl-p-phenetidid liefern p-Anhydrovalerylaminobenzylalkohol resp. Anhydrovaleryloxyäthylaminobenzylalkohol in analoger Weise.

Die Substanzen haben sowohl antiseptische als auch anästhesierende Eigenschaften.

An die Stelle der p-Verbindungen können auch die o-Verbindungen treten, nur muß man bei der Darstellung etwas länger erhitzen. Die physiologische Wirkung der Lokalanästhesie kommt auch den o-Verbindungen wie den p-Verbindungen zu.

In gleicher Weise erhält C. Goldschmidt⁵) aus p-Aminobenzoesäure durch Kochen mit o-Ameisensäureester eine analoge Verbindung $HOOC \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CH : N \cdot C_6H_4 \cdot COOH$. Diese Verbindung wirkt noch anästhesierend und antiseptisch.

p-Aminobenzoesäuremethylester gibt in alkoholischer Lösung mit o-Ameisensäureester zwei Substanzen der wahrscheinlichen Konstitution $CH_3 \cdot CO \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot N : CH \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot COO \cdot CH_3$ und $CH_3 \cdot CO \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CHO \cdot C_2H_5$. Beide wirken nicht schmerzstillender als Anästhesin (p-Aminobenzoesäure-äthylester) für sich.

Die Mono- und Dialkoxybenzhydrilamine besitzen lokalanästhesierende Wirkungen. C. Torres stellte Derivate der Reihe $C_6H_5 \cdot CH(NH_2) \cdot C_6H_4 \cdot OR$ her⁶).

Di-p-phenetylguanidin und sein Benzoylderivat und weiters Di-p-anisylguanidin und sein Benzoylderivat erhält man durch Einwirkung von Bleihydroxyd oder Quecksilberoxyd auf eine alkoholische Lösung molekularer Mengen Di-p-phenetylthioharnstoff und Ammoniak⁷).

Hesse und Trolldiener⁸) haben eine Reihe von Alkyloxyphenylguanidinen physiologisch geprüft. Diese Körper sind weit weniger giftig als Cocain, sie wirken länger und schneller als Cocain, sind in der Lösung haltbarer,

¹) Ciba, Schw.P. 96389, 96606, 96607. ²) D.R.P. 103982. ³) D.R.P. 97103.

⁴) Goldschmidt, C.: Chem.-Ztg. Bd. 25, S. 178. ⁵) Chem.-Ztg. Bd. 26, S. 743.

⁶) Anales soc. espanola Fis. Quim. Bd. 24, S. 82. 1926. ⁷) D.R.P. 66550, 68706.

⁸) Therap. Monatsh. 1899, S. 36.

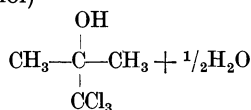
ätzen aber. Der wichtigste Körper dieser Gruppe, welcher in die Praxis eingeführt wurde, ist Di-p-anisylmonophenetylguanidinchlorhydrat unter dem Namen Acoin. Acoin hat den Nachteil, in stärkerer Konzentration zu ätzen, ferner, daß sich seine Lösung im Lichte zersetzt. Die Anwendung der Verbindungen dieser Gruppen scheidet an der schweren Löslichkeit.

Die thiocarbinsauren Salze oder Thioharnstoffe aromatischer Basen werden bei Gegenwart derselben oder einer anderen Base entschweifelt, wobei mindestens eine der Basen ein Aminophenolkörper sein muß, oder man gibt ein Carbodiimid zu einem Aminophenol, oder man läßt das Carbodiimid aus dem entsprechenden Harnstoff entstehen und auf ein Aminophenol einwirken¹⁾.

Nach diesem Verfahren wurden folgende anästhesierend wirkende Oxyphenylguanidine dargestellt:

Trianisylguanidin $\text{CH}_3 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N} : \text{C}(\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_3)_2$, Triphenylguanidin $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N} : \text{C}(\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_2$, Trihomophenetylguanidin $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_7\text{H}_6 \cdot \text{N} : \text{C}(\text{NH} \cdot \text{C}_7\text{H}_6 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_2$, die Guanidine der Tripropyl-, Amyl- und Äthylenaminophenyläther $\text{R} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N} : \text{C}(\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{R})_2$, worin R = propyl-, butyl-, äthyl-, isopropyl-, isobutyl-, isoamyl-, Triphenolguanidin $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N} : \text{C}(\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH})_2$, Diphenylmonophenolguanidin $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N} : \text{C}(\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_2$, Diphenylmonoanisylguanidin $\text{CH}_3 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N} : \text{C}(\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_2$, Dianisylmonophenylguanidin $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N} : \text{C}(\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_3)_2$, Dianisyl- (resp. phenetyl-) monophenyl- (resp. tolyl-, xylyl-)guanidin $(\text{CH}_3 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH})_2\text{C} : \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, worin CH_3 — durch C_2H_5 —, C_6H_4 — durch C_7H_7 — und C_6H_9 — ersetzt sein kann, Dianisylmonophenetylguanidin $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N} : \text{C}(\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_3)_2$, Diphenylmonoanisyl- und -phenetylguanidin $\text{R} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N} : \text{C}(\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5)_2$, worin R = CH_3 und C_2H_5 , und die Homologen Ditolyl- und Dixylylmonoanisyl- und -phenetylguanidin $\text{R} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N} : \text{C}(\text{NH} \cdot \text{C}_7\text{H}_9)_2$, worin C_7H_9 durch C_8H_8 , R durch CH_3 und C_2H_5 ersetzt sein kann.

Der einzige Repräsentant der chlorhaltigen Körper, welche als Schlafmittel und Inhalationsanaesthetica ja eine große Verwendung finden, ist unter den Lokalanästhesie bewirkenden Körpern Aneson, Chloreton, Acetonchloroform²⁾ (tertiärer Trichlorbutylalkohol)



Es ist auch ein wirksames Desinficiens, und wurde innerlich als Hypnoticum empfohlen³⁾. Der Körper wirkt, wie alle analog gebauten, schlafmachend. Z. v. Vamossy⁴⁾ ist es gelungen, diese Substanz wasserlöslich zu machen, wodurch die Verwendung als Anaestheticum ermöglicht wird. Der Körper macht Analgesie und ist ungiftig, seine Anwendung bietet aber keine Vorteile.

Trichlortertiärbutylalkoholbenzoesäureester (Chloretonbenzoesäureester) wirkt weniger hypnotisch und anästhesierend und ist weniger giftig⁵⁾.

Brometonbenzoesäureester $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Br}_3$ hat infolge seiner Unlöslichkeit sehr geringe physiologische Wirkung, wie auch die Mononitroderivate der Chloreton- und Brometonbenzoesäureester⁶⁾.

Die Gruppe der Lokalanästhetica umfaßt noch eine Reihe anderer Substanzen, welche wohl ihrer Wirkung nach dem Hauptrepräsentanten dieser Gruppe, welcher auch als Maßstab für die synthetischen Ersatzmittel gilt, nachstehen.

Man setzt 1-Aryl-5-pyrazolon-3-carbonsäureester zweckmäßig in Form ihrer Alkalisalze, mit Halogenäthyl-diäthylamin um. Man erhält aus 1-Phenyl-5-pyrazolon-3-carbon-

¹⁾ D.R.P. 104361.

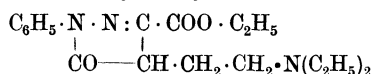
²⁾ Willgerodt: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 14, S. 2455. 1881. — Journ. f. prakt. Chem. [2] Bd. 37, S. 362. ³⁾ Journ. of the Americ. med. assoc. 1899, S. 77.

⁴⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 36.

⁵⁾ Aldrich, T. B.: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 42, S. 1502. 1920.

⁶⁾ Aldrich, T. B. und Julia E. Blanner: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 44, S. 1759. 1922.

säureäthylester durch Auflösen in Nartiumäthylatlösung und Fällen mit Äther eine Natriumverbindung, die mit Chloräthylidiäthylamin die Base



gibt. Aus 1-m-Tolyl-5-pyrazolon-3-carbonsäureäthylester mit Chloräthylidiäthylamin erhält man ebenfalls eine Base, welche, wie die erste, anästhesierende Wirkungen zeigt¹⁾.

Aminoäther primärer Alkohole der allgemeinen Formel $\text{Y} : \text{N} - (\text{CH}_2)_x = \text{O} \cdot \text{R}$ (Y ist ein zweiwertiges oder zwei einwertige Radikale. R-Aryl oder substituiertes Aryl · x eine beliebige Zahl erhält man durch Wechselwirkung von Halogenkohlenwasserstoffalkyläthern der allgemeinen Formel Halogen $-(\text{CH}_2)_x - \text{O} \cdot \text{R}$ mit sekundären Aminen. Dargestellt wurden Dimethylamino- ε -guajacylamyläther, Piperido- γ -phenylpropyläther, Piperido- ε -phenylamyläther, Piperido- γ -guajacylpropyläther, Piperido- ε -guajacylamyläther, Piperido- ε -menthylamyläther, Piperido- γ -thymylpropyläther, Piperido- ε -thymylamyläther, Camphidino- ε -thymylamyläther²⁾).

Äthyl-p-aminobenzoylphthalamhydrochlorid ist ein Lokalanästheticum.

Die Orthoformgruppe: Ester aromatischer Säuren.

Eine weitere Gruppe von lokalanästhesierenden Mitteln, welche zugleich kräftige Antiseptica sind, verdanken wir den Untersuchungen von A. Einhorn und Heinz³⁾.

Diese Forscher fanden, daß benzoyleerte Oxyaminobenzoester die Empfindlichkeit deutlich herabsetzen. Es war naheliegend, zu vermuten, daß ebenso wie Cocain auch diese Körper nach Abspaltung der Benzoylgruppe eine unwirksame Substanz liefern würden. Diese Vermutung hat sich aber nicht bewahrheitet, denn die aromatischen Aminoxybenzoester zeigen alle anästhesierende Wirkungen, und zwar stärkere als die entsprechenden Benzoylderivate.

Sehr viele Ester der aromatischen Säuren, auch solche der zugehörigen ungesättigten und Alkoholsäuren und deren Substitutionsprodukte, ferner die Ester der Chinolincarbonsäuren usf., aber nicht die aliphatischen Ester, besitzen die Fähigkeit, schmerzstillend zu wirken. Doch ist der Grad der hervorgerufenen Anästhesie sehr verschieden, bei manchen kaum bemerkbar, und viele haben die Eigenschaften, doloros zu anästhesieren, zu reizen oder zu ätzen, manche, wie die aromatischen Aminoester, wirken als starke Blutgifte. o-Amino-m-oxybenzoestermethylester z. B. setzt die Empfindlichkeit nur eben wahrnehmbar herab.

Es wurden folgende Substanzen von diesen Forschern zu diesem Zwecke dargestellt⁴⁾:

p-Aminosalicylsäuremethylester, p-Aminosalicylsäureäthylester, p-Aminobenzoylsalicylsäuremethylester, o-Aminosalicylsäuremethylester, o-Aminosalicylsäureäthylester, p-Amino-m-oxybenzoestermethylester, p-Amino-m-oxybenzoestereäthylester, o-Amino-m-oxybenzoestermethylester, m-Amino-p-oxybenzoestermethylester, m-Amino-p-oxybenzoestereäthylester, m-Benzoylamino-p-oxybenzoestermethylester, m-Amino-p-benzoyloxybenzoestermethylester, m-Aminoanisäuremethylester, Amino-o-kresotinsäuremethylester, Amino-o-kresotinsäureäthylester, Amino-p-kresotinsäuremethylester, Amino-p-kresotinsäureäthylester, Amino-m-kresotinsäuremethylester, Amino-m-oxy-p-toluylsäuremethylester-chlorhydrat, Amino-m-oxy-o-toluylsäuremethylester-chlorhydrat I, Amino-m-oxy-o-toluylsäureäthylester I, Amino-m-oxy-o-toluylsäureäthylester II, Amino-protocatechusäureäthylesterchlorhydrat, Amino-guajacolcarbonsäuremethylester, Aminovanillinsäuremethylester I, Aminovanillinsäuremethylester II, Amino-m-dioxybenzoestermethylester, Amino-m-dioxybenzoestereäthylester, Amino-monomethyl-m-dioxybenzoestermethylester, Aminodimethyl-m-dioxybenzoestermethylesterchlorhydrat, Aminonaphtholcarbonsäuremethylester, o-Oxychinolincarbonsäureäthylester, p-Benzoyloxy-m-nitrobenzoestermethylester, Phenylaminoessigsäuremethylester, p-Chinolincarbonsäureäthylester.

1) Höchst. D.R.P. 293287.

2) D. R. P. 184868.

3) Münch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 34, S. 931.

4) D.R.P. 97334, 97335.

Ferner schützten die Höchster Farbwerke die Darstellung der Ester der m-Aminozimtsäure, welche die therapeutischen Eigenschaften der Zimtsäurederivate mit anästhesierenden Wirkungen verbinden. Dargestellt wurde m-Aminozimtsäureäthylester und -methylester entweder durch Verestern der m-Aminozimtsäure durch Salzsäure und Alkohol oder durch Reduktion der m-Nitrozimtsäureester mit Zinn und Salzsäure¹⁾.

Nitrobenzoesäuretrihalogenertiärbutylester erhält man, wenn man o-m- oder p-Nitrobenzoesäure mit Trihalogenertiärbutylalkohol $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{C} \cdot (\text{C Halogen } 3) \cdot \text{OH}$ verestert, bzw. Benzoesäuretrihalogenertiärbutylester nitriert²⁾.

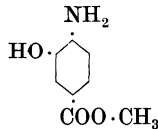
$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2\text{HCl}$ erhält man aus Acetophenon, Formaldehyd und salzsaurem Dimethylamin bei kurzem Kochen. Durch Hydrierung mit Palladium und Wasserstoff erhält man einen Alkohol, der einen Benzoesäureester ergibt. Das Chlorhydrat dieses Derivates ist ein kräftiges Lokalanästhesiemittel³⁾.

p-Aminobenzoesäure-n-butylester erhält man durch Verestern der beiden Bestandteile mit gasförmiger Salzsäure und Erhitzen. Beim Erkalten scheidet sich das Chlorhydrat des Esters krystallinisch ab⁴⁾.

Butesin ist p-Aminobenzoesäure-n-butylester-pikrat, für Verbrennungen empfohlen⁵⁾.

p-Aminobenzoesäurebenzylester erhält man, wenn man Verbindungen, welche den p-Nitrobenzoylrest enthalten, mit benzylierenden Mitteln behandelt und den so gewonnenen p-Nitrobenzoesäurebenzylester reduziert. Man leitet in eine benzylalkoholische Lösung von p-Nitrobenzoesäure trockenes Salzsäuregas ein oder erwärmt die Salze der p-Nitrobenzoesäure mit Benzylchlorid in Wasser oder kocht p-Nitrobenzoylchlorid mit Benzylalkohol unter Rückflußkühlung. Die Nitrogruppe reduziert man mit Eisen und verdünnter Salzsäure⁶⁾.

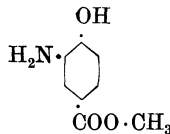
Aus dieser Gruppe wurde p-Amino-m-oxybenzoesäuremethylester



unter dem Namen Orthoform eingeführt, ein ungiftiges Lokalanästheticum, aber im Gegensatze zu allen bis nun besprochenen lokalanästhesierend wirkenden Mitteln entfaltet es seine Wirkung nur dann, wenn bloßliegende Nervenendigungen davon direkt beeinflußt werden können, also nur auf Substanzverlusten schmerzstillend wirkend. Bei intakter Schleimhaut oder Haut hingegen ist es wirkungslos. Das leicht lösliche Chlorhydrat des Orthoforms ist aber trotz ähnlicher Wirkungen für Injektionen nicht verwendbar, da die Injektion für kurze Zeit ein starkes Schmerzgefühl verursacht.

Dem Orthoform sagen aber einzelne Autoren als schädliche Nebenwirkung bei Verwendung auf offenen Wunden nach, daß es eine quellende Wirkung auf Gewebe ausübt und nicht unbeträchtliche Vergiftungserscheinungen hervorruft⁷⁾.

Der hohe Preis des Orthoforms veranlaßte die Erfinder, einen zweiten Körper dieser Gruppe, welcher bei gleicher Wirkung weit billiger ist, unter dem Namen „Orthoform neu“ in die Praxis einzuführen. Es ist dies m-Amino-p-oxybenzoesäuremethylester.



Lactyl-p-aminobenzoesäureäthylester wirkt nicht mehr anästhesierend⁸⁾.

1) D.R.P. 101685. 2) Parke, Davis & Co., Detroit, A.P. 1451357.

3) Mannich, C. und G. Heilner: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 55, S. 356. 1922.

4) Schw.P. 90590. Soc. chim. des usin. du Rhône.

5) Thayer, F. K.: Americ. journ. of pharmacy Bd. 97, S. 39. 1925.

6) Schw.P. 90587.

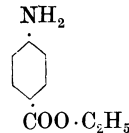
7) Rep. de Pharm. 1898, S. 420. — Liebig's Ann. d. Chem. Bd. 311, S. 33.

8) Salkowski, E.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 50, S. 637. 1917.

Die Darstellung der beiden wichtigsten Substanzen der Orthoformgruppe, des Orthoform und Orthoform neu, geschieht durch Verestern des Sulfates und der freien Säure mit Salzsäure in alkoholischer Lösung¹⁾ oder es wird der betreffende Nitrooxybenzoesäureester mit Zinn und Salzsäure reduziert²⁾ und das auskrystallisierende Chlorhydrat der Amino-Verbindung mit Soda zerlegt³⁾.

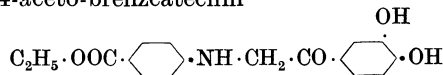
Man stellt m-Amino-p-oxybenzoesäureester in der Weise dar, daß man die Alkylester der p-Oxybenzoesäure mit Diazoverbindungen kuppelt und die so erhältlichen Azofarbstoffe durch Einwirkung von Reduktionsmitteln spaltet.

Man erhält Salze aus Naphtholmonosulfosäure⁴⁾ und p-Aminobenzoessäureäthylester durch Umsetzung von Salzen beider oder Einwirkung der freien Säure auf den Ester⁵⁾.

Von Ritsert wurde p-Aminobenzoessäureäthylester  unter dem

Namen Anästhesin als locales Anaestheticum empfohlen und von Binz und Kobert⁶⁾ untersucht. Es wirkt lokal wie Orthoform, hat keine Tiefenwirkung und ist reizlos.

ω -N-Anästhesin-4-aceto-brenzcatechin



erhält man aus Anästhesin und 4-Chloraceto-brenzcatechin⁷⁾.

Ritsert⁸⁾ empfiehlt die aromatischen Aminocarbonsäureester unter Anwendung von Phenolsulfosäuren in Lösung zu bringen; diese Salze wirken reizlos.

In gleicher Weise kann man auch die Sulfosäuren der Phenoläther zur Darstellung wasserlöslicher Verbindungen aromatischer p-Aminocarbonsäureester verwenden, z. B. Anisolsulfosäure oder Guajacolsulfosäure⁹⁾.

In gleicher Weise kann man auch die Benzolsulfosäuren benützen, die charakteristische Salze liefern, z. B. p-toluolsulfosaurer p-Aminobenzoessäureäthylester, m-benzoldisulfosaurer p-Aminobenzoessäureäthylester, m-benzoldisulfosaurer m-Amino-p-oxybenzoesäuremethylester¹⁰⁾.

Man verwendet für konstante sterilisierbare Verbindungen am besten Benzylsulfosäure, die mit den freien Aminobenzoessäureestern zusammengebracht wird, oder man bringt die Chlorhydrate der Aminobenzoessäureester mit den Salzen der Benzylsulfosäure zusammen¹¹⁾.

p-Aminobenzoessäurepropylester ist ein Anaestheticum, Propäsin genannt. Dipropäsin $\text{CO}[\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{COO} \cdot \text{C}_3\text{H}_7)]_2$ ist ein Harnstoffderivat, das zwei Moleküle Propäsin enthält.

Cycloform, p-Aminobenzoessäure-isobutylester ist sehr schwer löslich und soll sehr stark anästhesierend und dabei reizlos sein.

p-Aminobenzoessäure-n-propylester erhält man durch Veresterung von Säure und Alkohol oder durch Reduktion von p-Nitrobenzoessäure-n-propylester¹²⁾. Acetyl-p-aminobenzoessäurepropylester und homologe Alkylester erhält man durch Zusammenbringen von Essigsäureanhydrid mit p-Aminobenzoessäurealkylester.

p-Aminobenzoessäureisopropylester erhält man durch Veresterung der p-Aminobenzoessäure mit Isopropylalkohol oder dessen Halogeniden oder durch Reduktion des p-Nitrobenzoessäureisopropylesters resp. der entsprechenden Azoverbindungen, z. B. von Benzoesäureazo- β -naphthol. Der Isopropylester soll die Frequenz des Herzschlages ohne Schwächung seiner Kraft verlangsamen¹³⁾.

p-Aminobenzoessäure-isobutylester an sich ist doppelt so stark wirksam als der Isopropylester und etwa viermal so wirksam als der Äthylester. Man stellt ihn also dar durch

1) D.R.P. 97333. 2) D.R.P. 97334. 3) D.R.P. 111932.

4) D.R.P. 181324. 5) D.R.P. 189838.

6) Berlin. klin. Wochenschr. 1898, Nr. 17. — v. Noorden, ebenda.

7) Ishiwara, F.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 57, S. 1125. 1924.

8) D.R.P. 147790. 9) D.R. P. 149345.

10) D.R.P. 150070. 11) Höchster Farbwerke, D.R.P. 147580.

12) Franz Fritzsche & Co., Hamburg, D.R.P. 213459.

13) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 211801.

Veresterung der p-Aminobenzoesäure mit Isobutylalkohol in bekannter Weise oder durch Reduktion des Nitrobenzoesäureisobutylesters oder der entsprechenden Azoverbindungen¹⁾.

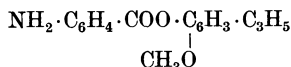
p-Aminobenzoesäure- β -oxyäthylester hat $\frac{1}{10}$ der Giftigkeit des Novocains, wirkt auf das Auge nicht anästhesierend, subcutan wirkt es wie Novocain anästhesierend, ist aber wegen der lokalen Nebenwirkungen als Lokalanästheticum nicht brauchbar²⁾.

p-Aminobenzoesäureallylester, p-Aminobenzoesäureisopropylester, p-Aminobenzoesäure-n-butylester, 3.5-Diaminobenzoesäure-n-butylester besitzen hohes Anästhesievermögen. m-Aminobenzoesäure-n-butylester, o-Aminobenzoesäure-n-butylester, 3.5-Diaminobenzoesäureäthylester haben mittelstarke anästhesierende Wirkung, während 2.4-Diaminobenzoesäure-n-butylester nur geringe anästhesierende Wirkung hat³⁾.

Nitrobenzoesäuren werden mit 2-Butylalkohol verestert und mit Eisen und Salzsäure reduziert, z. B. p-Aminobenzoesäure-n-butylester, 3.5-Diaminobenzol-1-carbonsäure-n-butylester⁴⁾.

p-Aminobenzoesäureallylester erhält man, wenn man Verbindungen, welche den p-Nitrobenzoylrest enthalten, mit allylierenden Mitteln behandelt und den so gewonnenen p-Nitrobenzoesäureallylester reduziert. Der Allylester wirkt stärker lokalanästhesierend als Äthyl-, Propyl- und Isopropylester⁵⁾.

p-Aminobenzoyl Eugenolester (Pleacavol)

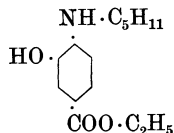


wirkt antiseptisch und anästhesierend.

p-Aminobenzoyl Eugenol⁶⁾ wirkt antiseptisch und lokal anästhesierend, ebenso wirken die Eugenolester der o- und m-Aminobenzoesäuren. Man erhält diese durch Reduktion der Eugenolester von o- und m-Nitrobenzoesäure⁷⁾.

Erwin Erhardt hat vorgeschlagen⁸⁾, Salze der anästhesierenden Basen mit reiner Arabinsäure herzustellen, welche angeblich keine Nebenwirkungen haben und insbesondere für Lumbalanästhesie von Wert sein sollen.

Die Versuche von Einhorn zu hexahydrierten Aminooxybenzoesäureestern durch Reduktion mit Natrium und Amylalkohol zu gelangen, führten nicht zu dem gewünschten Resultate, sondern es entstanden bei diesem Prozesse aus den beiden Orthoformen die am Stickstoff substituierten N-Amylaminooxybenzoesäuren, z. B. p-N-Amylamino-m-oxybenzoesäureäthylester



und m-N-Amylamino-p-oxybenzoesäureäthylester, deren Anästhesievermögen aber nur gering ist.

p-Aminobenzoylphthalamidsäureäthylester $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{O} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5)$ ist ein ungiftiges Lokalanästheticum.

Die alkylierten Orthoformpräparate haben starke Reizwirkungen, so ist p-Oxy-m-methylamino-benzoesäuremethylester mäßig anästhesierend wirksam, p-Oxy-m-dimethylaminobenzoesäuremethylester gut wirksam, p-Oxy-m-diäthylaminobenzoesäuremethylester gut wirksam, verfärbt aber die Muskulatur, Methenyl-p-oxy-m-aminobenzoesäuremethylester ist mäßig wirksam.

¹⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 218389.

²⁾ Cretcher, L. H. und W. H. Pittenger: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 47, S. 2560, 1925.

³⁾ Brill, Harvey C.: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 43, S. 1320. 1921.

⁴⁾ The Abbott Laboratories, A.P. 1440652.

⁵⁾ Ciba, Basel, Schw.P. 92300.

⁶⁾ Riedel, Berlin, D.R.P. 189333.

⁷⁾ Höchst, D.R.P. 179627.

⁸⁾ D.R.P. 211800.

o-o-Dioxymethenyldiphenylamino-m-m-dicarbonsäuremethylester ist völlig unwirksam.

Salzsaurer o-o-Dioxymethenyldiphenylamino-m-m-dicarbonsäuremethylester ist wirksam, jedoch stark ätzend.

Orthoform neu mit Formyl- bzw. Acetylresten in der Aminogruppe substituiert, p-Oxy-formyl-m-aminobenzoesäuremethylester und p-Oxy-m-acetylaminobenzoesäuremethylester sind unwirksam. Carbonyl-p-oxy-m-methylaminobenzoesäuremethylester wirkt nur wenig anästhesierend. p-Oxy-m-benzolsulfaminbenzoesäuremethylester ist unwirksam. o-Amino-phenoxylessigsäureamid-p-carbonsäuremethylester ist ebenfalls unwirksam. o-Oxy-p-carbonsäuremethylesteranilido-essigsäureanilid-o-oxy-m-carbonsäuremethylester ist unwirksam.

Folgende Derivate der Amino-o-oxybenzoesäure sind unwirksam:

N-Benzoyl-p-aminosalicylsäuremethylester, Dibenzoyl-p-aminosalicylsäuremethylester, Diacetyl-p-aminosalicylsäuremethylester, Äthylendisalicylsäuremethylester.

Acetylsalicylsäuremethylester macht Anästhesie, aber auch Corneatrübung und Conjunctivitis. Acetyl-p-oxybenzoesäureäthylester macht inkonstante anästhesierende Wirkung und Reizung. Benzoyl-p-oxybenzoesäureäthylester ist unwirksam, aber reizend. Acetyldijodsalicylsäureäthylester ist völlig unwirksam, ätzt die Muskulatur und färbt sie schwarz. Dijodsalicylsäuremethylesterjodid ist völlig unwirksam.

p-Toluolsulfurylgaultherialöl $(1) \cdot \text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2(4) \cdot \text{O}(1)\text{C}_6\text{H}_4(2)\text{COO} \cdot \text{CH}_3$ ist völlig unwirksam.

Dimethylaminoanissäuremethylester ist gut wirksam, aber stark reizend.

Trimethylaminoanissäurebetain $\text{C}_6\text{H}_4 \left\langle \begin{array}{l} \text{CO—O—N}(\text{CH}_3)_3 \\ \text{OCH}_3 \end{array} \right.$ ist unwirksam.

Acetyl-m-oxybenzoesäureäthylester ist wirksam, ätzt aber die Muskulatur.

Ester hydroaromatischer Aminocarbonsäuren haben ebenfalls lokalanästhesierende Eigenschaften¹⁾.

Die anästhesierende Wirkung aromatischer Ester wird geradeso wie die physiologische Wirkung anderer Substanzen durch den Eintritt von Carboxyl oder den Übergang in eine Sulfosäure vernichtet. Die hydroaromatischen Aminoester, wie Di- und Trimethyl-p-aminohexahydrobenzoesäureester und der 1.4.4-Methylcyclohexaminocarbonsäureäthylester vermögen zu anästhesieren.

Die Derivate der Gallussäure sind in bezug auf Anästhesie unwirksam, und zwar Trikohlensäureäthylester-gallussäuremethylester, Triacetylgallussäuremethylester, Gallamid.

Aminophthalsäureäthylester ist stark reizend und gut wirksam.

Die Zimtsäurederivate: m-Aminozimtsäuremethylester, Cinnamylacrylsäuremethylester $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_3$, wirken anästhesierend, aber recht langsam.

Unwirksam sind: Benzoylmenthol, Dibenzoylweinsäureanhydrid, Benzoylharnstoff, Benzoyl-p-toluolsulfamid, Diäthylglykokoll-p-toluolsulfamid.

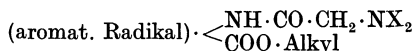
Alle Körper, die reizend wirken, haben eine Hydroxylgruppe am Benzolkern frei oder substituiert. Die nicht reizenden haben sie nicht. Die Gewebsveränderung sieht wie durch Säureeinwirkung verursacht aus.

Die anästhesierenden Eigenschaften der Orthoforme ließen es wünschenswert erscheinen, diese schwer löslichen oder in ihren Chlorhydraten stark sauren Körper in eine leicht lösliche und reizlose Form überzuführen, welche eine subcutane Anwendung gestattet, die bei den Orthoformen ausgeschlossen ist.

¹⁾ Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1897, Apr., S. 114.

In dieser Absicht wurde eine Reihe von Glykokollderivaten der aromatischen Amino- und Aminooxycarbonsäuren von A. Einhorn dargestellt. Diese Darstellung der Glykokollderivate erinnert in ihrem Zwecke, zu löslichen Derivaten zu gelangen, lebhaft an analoge Bemühungen in der Phenetidinerihe, und zwar an die Phenokollsynthese.

Läßt man auf Amino- oder Aminooxycarbonsäureester nacheinander Chloracetylchlorid und dann Amine einwirken, so erhält man neue Verbindungen, denen die allgemeine Formel



zukommt¹⁾.

Diese neuen Verbindungen sind Glykokollaminocarbonsäureester, die Anästhesie erzeugen. Sie unterscheiden sich aber von den Aminocarbonsäureestern, deren Derivate sie sind, durch ihre stark basische Natur, welche sie befähigt, in Wasser mit neutraler Reaktion lösliche Salze zu bilden.

Bemerkenswert ist, daß der Grad des Anästhesievermögens der Glykokollderivate der Aminocarbonsäureester keineswegs dem ihrer Muttersubstanzen entspricht, so z. B. anästhesiert das salzsaure Salz des Diäthylglykokoll-p-amino-m-oxybenzoesäuremethylesters weit schwächer als der ihr zugrunde liegende Aminooxyester.

Man läßt bei der Darstellung dieser Körper²⁾ vorerst Chloracetylchlorid auf den Ester der Aminosäure in einem indifferenten Lösungsmittel, etwa Benzol, einwirken, destilliert das Lösungsmittel ab, worauf sich der Chloracetylamoester abscheidet. Dieser wird in Alkohol gelöst und mit einer Lösung der Alkylaminbase unter Druck erhitzt oder man erhitzt aromatische Aminocarbonsäureester mit Glykokollester oder Amiden. Man kann auch die Prozesse in umgekehrter Reihenfolge durchführen, indem man die Aminocarbonsäuren mit Halogenacylchloriden umsetzt, in den erhaltenen Aminoderivaten sodann das Halogen durch Einwirkung von Aminen gegen basische Reste austauscht und schließlich esterifiziert³⁾.

Läßt man Salicylaldehyd und Vanillin auf die Ester aromatischer Aminosäuren einwirken, so erhält man gefärbte Verbindungen, welche anästhesierend und desinfizierend wirken⁴⁾.

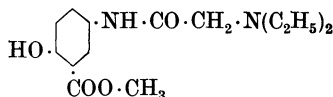
Durch Einführung einer zweiten Aminogruppe in die Ester der Aminobenzoensäure wird nach Ritsert sowohl die Löslichkeit der Ester als auch ihre Basizität gesteigert, während die anästhesierende Wirkung erhalten bleibt. Man erhält die 3,4-Diaminobenzoensäureester durch Nitrierung und Reduktion der p-Aminobenzoensäureester oder durch Esterifikation und Reduktion der 3-Nitro-4-aminobenzoensäure.

Durch Einwirkung von β -Chloräthylalkylaminen auf p-Aminobenzoensäurealkylester erhält man: Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Isobutyl- und Isoamylester der p-N-Diäthylaminoäthylaminobenzoensäure und das p-N-Dimethylaminoäthylaminobenzoensäurebutylester⁵⁾.

Einhorn stellte folgende Körper dieser Gruppe dar:

Methylglykokollanthranilsäuremethylester, Äthylglykokoll-p-aminobenzoensäuremethylester, Diäthylglykokoll-m-amino-p-oxybenzoensäuremethylester, Diäthylglykokoll-p-aminosalicylsäuremethylester, Glykokoll-p-aminobenzoensäuremethylester, Äthylglykokollanthranilsäuremethylester, Dimethylglykokollanthranilsäuremethylester, Diäthylglykokollanthranilsäuremethylester, Äthylglykokoll-m-aminobenzoensäuremethylester, Diäthylglykokoll-m-aminobenzoensäuremethylester, Dimethylglykokoll-p-aminobenzoensäureäthylester, Diäthylglykokoll-o-aminosalicylsäuremethylester, Äthylglykokoll-p-aminosalicylsäuremethylester, Dimethylglykokoll-p-aminosalicylsäuremethylester, Diäthylglykokoll-p-aminosalicylsäureäthylester, Diäthylglykokoll-p-amino-m-oxybenzoensäuremethylester, Diäthylglykokoll-p-aminozimtsäuremethylester, Diäthylglykokoll-m-aminozimtsäuremethylester.

Aus dieser Gruppe wurde der salzsaure Diäthylglykokoll-m-amino-o-oxybenzoensäuremethylester



1) D.R.P. 106502.

2) D.R.P. 108027, 108871.

3) Ritsert und Epstein, D.R.P. 151725.

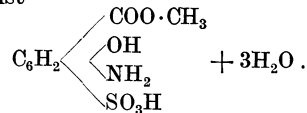
4) Runge, D.R.P. 228666.

5) Soc. chim. des usines du Rhône. E.P. 153827/1920.

für die praktische Verwendung ausgewählt [Nirvanin¹⁾]. Er ist leicht löslich, wirkt anästhesierend, ist weniger giftig als Orthoform und wirkt auch antiseptisch. Eine tiefgehende Anästhesie der Schleimhäute erzeugt dieser Körper nicht. In der Augenheilkunde ist er nicht verwendbar, da das Auge zu stark gereizt wird. Er wirkt weit schwächer als Cocain, die Injektionen machen Schmerzen und ödematöse Schwellungen, welche oft lange anhalten. Durch intakte Schleimhäute vermag Nirvanin im Gegensatz zu Cocain nicht zu wirken.

Um die Giftigkeit der Orthoforme zu vermindern, wurde auch bei diesen der vergebliche Versuch gemacht, noch wirksame Derivate durch Sulfurieren darzustellen. Orthoform wurde in rauchender Schwefelsäure gelöst und das lösliche Bariumsalz der Sulfosäure dargestellt.

Die freie Sulfosäure ist



Das Natriumsalz ist leicht löslich, sehr beständig und ungiftig. Von einer Anwendung wird nichts berichtet.

Wir sehen also, daß die Eigenschaft, die Gewebe gegen Schmerzen unempfindlich zu machen, in verschiedenen Klassen von Körpern sehr verbreitet ist, daß sie aber in allen Fällen mit der Konstitution in innigem, in den allermeisten Fällen klar faßlichem Zusammenhange, steht.

Körper mit ähnlichem chemischen Bau haben auch in diesem Falle ähnliche physiologische Wirkung, und es ließen sich auch auf Grund dieser Voraussetzungen eine Reihe wirksamer Körper schaffen, von denen einige auch in der Praxis erfolgreich eingedrungen sind und neben dem Cocain eine große Rolle spielen: Novocain, Stovain, Alypin, Anaesthesin usw.).

Die Lokalanaesthetica haben vielfach die gleichen Wirkungen und Eigenschaften wie die Narkotica, aber das zentrale Nervensystem ist diesen Mitteln gegenüber bedeutend empfindlicher als das periphere sensible, und die sensiblen Nervenendigungen sind gegen die Lokalanaesthetica viel empfindlicher als der motorische Nerv.

Die Lokalanaesthetica haben zugleich narkotische Wirkung, sie haben beide die typische Protoplasmawirkung, die elektive Wirkung auf das Nervensystem, besonders das zentrale und die Reversibilität der Reaktion gemein, aber die Lokalanaesthetica haben beim Warmblüter außer der narkotischen noch andere zentrale Wirkungen, welche deren Verwendung als Narkotica ausschließen.

Die Konzentration, in welcher viele Narkotica die Reizbarkeit der motorischen Nerven gerade aufheben, ist sechsmal größer als die Konzentration, welche Narkose herbeiführt. Das zentrale Nervensystem ist gegen diese Narkotica sechsmal empfindlicher als der motorische periphere Nerv.

Narkotica, welche keine intensive Schädigung des Nerven bewirken, rufen in der gleichen Konzentration Anästhesie hervor, in welcher sie die Reizbarkeit des motorischen Nerven aufheben. Das sensible Nervengewebe ist gegen derartige Narkotica ebenso empfindlich wie das motorische²⁾.

Mydriatica und Myotica.

Wir haben gesehen, daß dem Cocain und dem Atropin die analoge physiologische Eigenschaft zukommt, die Pupille zu erweitern, also mydriatisch zu wirken, obgleich der Wirkungsmechanismus ein verschiedener ist.

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 49.

²⁾ Groß, Oskar: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 62, S. 380. 1910.

Daß diese Eigenschaft bei beiden Substanzen mit dem Vorhandensein der aromatischen Gruppe in esterförmiger Bindung im Zusammenhange steht, wurde schon mehrfach erwähnt.

Das alkoholische Hydroxyl im aromatischen Säureradikal kann auch bei Verbindung mit anderen Basen als Tropin mydriatische Effekte hervorbringen, so als N-Methyl-vinyl-diacetonalkaminmandelsäureester und als N-Methyltri-acetonalkaminmandelsäureester.

Daß die Erzeugung der Mydriasis mit einer bestimmten Konfiguration der wirkenden Substanz im Zusammenhange steht, wurde schon früher an dem Beispiele des β -Tetrahydronaphthylamins erörtert. Doch scheinen mehrere ganz bestimmte Konfigurationen die gleichen physiologischen Effekte auslösen zu können, wie man am Cocain, Atropin und Pseudoephedrin sieht.

Auch dem Phenylpyrazoljodmethylat, welches curareartige Wirkung hat, kommt bei Tieren mit runder Pupille eine intensive mydriatische Wirkung zu, welche aber bei Tieren mit oblonger Pupille fehlt. Es wirkt auch schmerzstillend, doch ist der Eintritt der mydriatischen und anästhesierenden Wirkung ein ungemein langsamer, was die Verwendung dieser Substanz ausschließt.

Die Myotica, zu welcher Gruppe das Physostigmin (Eserin) als das souveräne Mittel, Morphin, Thebain und Muscarin gehören, um nur die zu erwähnen, deren Bau ganz oder teilweise bekannt, lassen nicht erkennen, auf welche Gruppierung diese physiologische Wirkung zurückzuführen ist.

Quebrachin, Aspidospermin, Aspidospermatin, Aspidosamin und Quebrachamin, die Alkaloide der Quebrachorinde wirken gleichartig, am stärksten Quebrachin. Sie erregen das Atemzentrum, sowohl die Frequenz als auch Tiefe der Atemzüge wird erhöht. Auch das Brechzentrum sind erregt, aber nicht so spezifisch wie vom Apomorphin. Große Dosen lähmen die Atmung¹⁾. Quebrachin wirkt anästhesierend, wie Yohimbim.

Um die Unannehmlichkeiten zu vermeiden, daß sich fast alle Eserinsalzlösungen rot färben, wurde das schweflige Salz dargestellt durch Zusammenbringen von schwefliger Säure und Eserin²⁾.

Morphin.

Die Arbeiten der letzten Jahre haben es sehr wahrscheinlich gemacht, daß Morphin und Thebain, die beiden stärkst wirksamen Alkaloide des Opiums, sowie die übrigen Nebenalkaloide sehr nahe verwandt sind.

Die Knorrchen und Pschorrschen Morphinformeln beruhen auf den grundlegenden Beobachtungen von Vongerichten und Schrötter³⁾, welche bei der Destillation von Morphin mit Zinkstaub Phenanthren erhielten.

Morphin enthält zwei Hydroxyle, ein alkoholisches und ein Phenylhydroxyl. Der Ersatz des Phenolhydroxylwasserstoffs durch eine Alkylgruppe führt von der Morphinreihe zu der Kodeinreihe hinüber und ist mit einer sehr bedeutenden qualitativen Wirkungsänderung verbunden.

Morphin wird jetzt als ein Phenanthrenabkömmling aufgefaßt, in dem der eine Sauerstoff brückenartig zwei Ringsysteme des Phenanthrens verbindet, ein Sauerstoff in Form eines Phenolhydroxyls und der dritte Sauerstoff in Form eines alkoholischen Hydroxyls enthalten ist. Der Stickstoff ist in einem besonderen hydrierten Ring enthalten, der dem Phenanthrensystem angeschlossen ist.

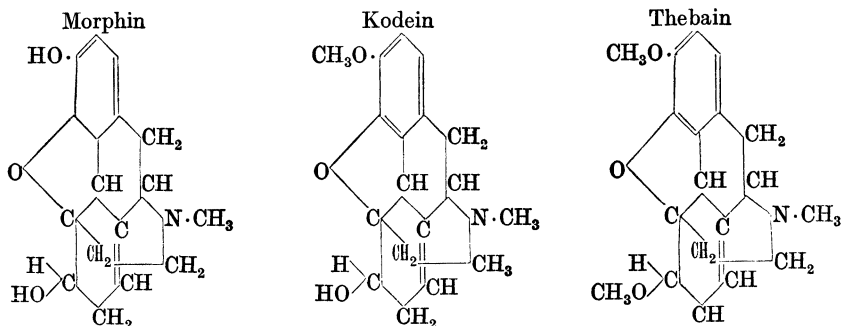
In den Anschauungen über die Konstitution des Morphins bestehen noch

¹⁾ Eloy und Huchard: Arch. de physiol. norm. et pathol. Bd. 8, S. 236.

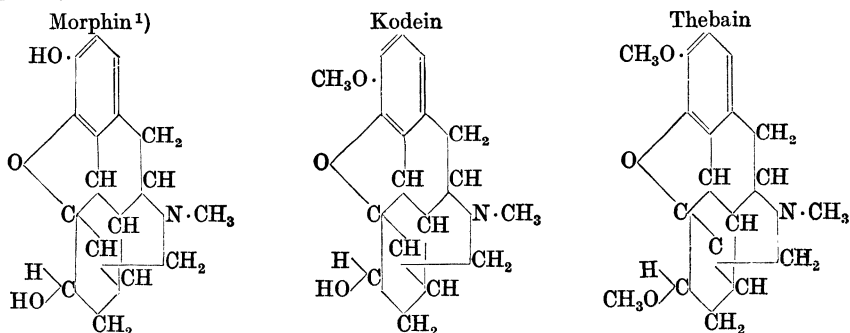
²⁾ Merck, D.R.P. 166310.

³⁾ Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 210, S. 396.

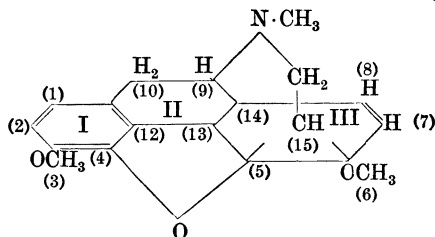
einige Differenzen. Knorr faßt Morphin, Kodein, Thebain nach folgenden Formelbildern auf.



Formeln von M. Freund:



Thebainformel nach H. Wieland und M. Kotake²⁾.



Morphin wird, falls es zur Wirkung gelangt, im Gehirn und Rückenmark zerstört³⁾. Der Abbau ist oxydativer Art.

Wollen wir vorerst die Bedeutung der einzelnen Gruppen besprechen.

Die Opiumalkaloide der Morphingruppe wirken narkotisch, die der Kodeingruppe mit geschlossenem Phenolhydroxyl wirken schwächer narkotisch und stärker tetanisch⁴⁾. Durch den Ersatz des Phenolhydroxylwasserstoffes des Morphins durch ein Alkyl- oder Acylradikal entstehen die Kodeine, bei welchen die narkotische Wirkung des Morphins abnimmt, während die krampferregende zunimmt.

Mit der Phenolhydroxylgruppe⁵⁾ im Morphin ist seine narkotische Fähigkeit, seine Fähigkeit vorzüglich und hauptsächlich auf Nervenzentren des Gehirns zu reagieren, verknüpft. Mit ihr ist die Giftigkeit des Morphins ver-

¹⁾ Freund, M. und Speyer: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 49, S. 1292. 1916.

²⁾ Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 210, S. 396.

³⁾ Marquis und Cloetta, Bronislaw Frenkel: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 63, S. 331. 1910.

⁴⁾ v. Schröder: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 17, S. 96.

⁵⁾ Stolnikow: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 8, S. 235. 1884.

bunden, denn die Morphinschwefelsäure verhält sich gar nicht narkotisch, ist sehr wenig giftig, wirkt aber tetanisch, wie ein Körper der Kodeingruppe.

In der Morphinschwefelsäure ist das Phenolhydroxyl durch die indifferente Schwefelsäure ersetzt, daher ist diese Verbindung viel weniger giftig als Kodein. Sie wirkt auf Katzen qualitativ wie Morphin, quantitativ aber schwächer¹⁾, bei Hunden zeigt sie sehr schwache Kodeinwirkung²⁾.

Hingegen ist das dem Morphin nahe verwandte Thebain, welches nur Methoxylgruppen trägt und keine freien Hydroxyle besitzt, von starker tetanisierender Giftwirkung und nähert sich in seinen Wirkungen durchaus dem Strychnin.

Phenanthren ist bei Kaninchen ohne Wirkung, macht aber bei Kaulquappen Narkose (Overton). 2-Phenanthrol, 3-Phenanthrol, 9-Phenanthrol machen beim Warmblüter schwere tetanische Anfälle. Ähnlich wirkt die Phenanthrencarbonsäure, und auch die Sulfosäure erzeugt noch Krämpfe. 4-Methoxyphenanthren-9-carbonsäure wirkt wie Phenanthrencarbonsäure, während eine weitergehende Anhäufung alkylierter und acylierter Hydroxyle (3-Acetoxy-4.8-dimethoxyphenanthren-9-carbonsäure) die Krampf- und Giftwirkung wesentlich herabsetzt. Kein Derivat zeigt narkotische Wirkung³⁾.

Mit der Hydrierung nimmt die Intensität der Wirkung beim Phenanthren ab. Dodekahydrophenanthren wird im Organismus oxydiert und paart sich mit Glykuronsäure⁴⁾.

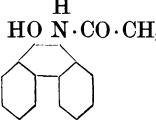
9-Aminophenanthren ist unwirksam. 3-Aminophenanthren hat ebenfalls keine Morphinwirkung. Die in Wasser leicht löslichen Chlorhydrate des 2.7- und 4.5-Diaminohydrophenanthrenchinon zeigten keine morphinähnliche Wirkung⁵⁾.

Phenanthrenchinon-3-sulfosäure ist ein Methämoglobinbildner, macht, jedoch kein tetanisches Stadium.

2-Bromphenanthrenchinon-monosulfosäure zeigt morphinähnliche Wirkungen⁶⁾, woraus J. Schmidt den Schluß zieht, daß für die Morphinwirkung nicht nur die N-haltige Komponente, sondern auch der Phenanthrenrest maßgebend ist⁷⁾. Sie besitzt aber gar keine narkotische Wirkung, macht jedoch schwere Organdegenerationen. Die morphinähnliche Wirkung beruht auf einer Verlangsamung und Verminderung der Atmungstätigkeit⁸⁾.

3-Phenanthrolcarbonsäure (2-Oxyphenanthren-3-carbonsäure) wirkt antiseptisch. Die Tiere werden ruhig und bewegungslos. Der Tod erfolgt ohne Krämpfe⁹⁾.

2-Oxyphenanthren-9-carbonsäure zeigt keine Verschiedenheit, sondern nur eine etwas gesteigerte Wirkungsweise gegenüber den Oxyphenanthrenen, sowie der Phenanthren-9-carbonsäure. Diese Produkte rufen beim Frosch eine verminderte Herztätigkeit und systolischen Herzstillstand hervor¹⁰⁾.

9-Acetamino-10-oxyphenanthren  zeigt nur Acetanilidwirkungen.

1) Becker: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 12, S. 68.

2) Stockmann, Ralph und Dott: Brit. med. journ. 1890, II, S. 189 und 1891, 24. Jan. Proc. of the roy. soc. of Edinburgh, Bd. 17, S. 321. 1890.

3) Bergell und Pschorr: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 38, S. 17. 1903.

4) Hildebrandt, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 59, S. 140. 1908.

5) Schmidt, Jul.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 36, S. 3726. 1903.

6) Untersucht in den Höchster Farbwerken.

7) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 37, S. 3555. 1904.

8) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 37, S. 3565. 1904.

9) Werner: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 35, S. 4427. 1902.

10) Bergell bei Pschorr: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 39, S. 3122. 1906.

E. Vahlen¹⁾ ging von der Vermutung aus, daß, im Gegensatz zur Knorr-schen Ansicht nicht der Morpholinkomplex, sondern der Phenanthrenkern der Wirkungsträger sei²⁾. Er stellte das Chlorhydrat des 9-Amino-10-oxyphenanthren dar, Morphigenin genannt.

Aminoxyphenanthren³⁾ erhält man durch Reduktion von Phenanthrenmonoxim, welches bei der Reaktion von Phenanthrenchinon mit Hydroxylamin entsteht. Man reduziert mit einem Überschuß von Zinnchlorür und krystallisiert aus rauchender Salzsäure um.

Morphigeninchlorid wird folgendermaßen dargestellt: Phenanthrenchinon und salzsaures Phenylhydrazin geben Phenanthrenchinonphenylhydrazon⁴⁾. Dieses wird mit Zinnchlorür in Eisessig reduziert.

Verschiedene Derivate des Morphigenins, welche aber chemisch rein nicht faßbar waren, gaben angeblich morphinähnliche Wirkungen. Epiosin wird durch Erhitzen von Morphigeninchlorid mit Natriumacetat, Alkohol und Methylamin unter Druck erhalten. Es ist identisch mit dem Methyl-diphenyl-enimidazol⁵⁾. Epiosin ist nach Pschorr kein Derivat des Aminophenanthrols (Morphigenin), sondern des Phenanthrenchinons resp. Phenanthrenhydrochinons.

Vahlen hatte kein Morphigenin, sondern ein N-freies Umwandlungsprodukt in der Hand, mit dem er seine Versuche anstellte. Phenanthrenchinon gab nach dem Behandeln mit Schwefelsäure ein Präparat ähnlicher physiologischer Wirkung. Es bildet sich bei Behandlung von Morphigeninchlorid mit Schwefelsäure unter N-Abspaltung intermediär Phenanthrenchinon. Auch andere N-freie Derivate des Phenanthrens (Carbonsäuren und Phenanthrole) zeigen starke physiologische Wirkung⁶⁾.

Durch Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf die Alkaloide der Morphingruppe erhält man Aminoxyde, und zwar durch Anlagern von Sauerstoff an den Stickstoff der Alkaloidkomplexe. Diese Veränderung genügt, um die Wirksamkeit der Substanzen zu verhindern, der Organismus vermag auch nicht das sonst so leicht zu entfernende Sauerstoffatom zu reduzieren, da ja sonst die charakteristische Alkaloidwirkung, wenn auch verzögert, eintreten müßte. Die physiologische Wirkung von Methylpiperidin, Brucin und Strychnin wird ebenfalls beim Übergang in die entsprechenden Aminoxyde auffällig verändert⁷⁾.

Riedel⁸⁾ stellt durch Einwirkung von Ozon auf Thebainsalze eine um zwei Sauerstoffe reichere Verbindung her.

Das salzsaure Salz soll ähnlich wie Morphin und Kodein wirken und in der Stärke der Wirkung dem Morphin entsprechen, was sicher unrichtig ist.

Die Morphinäther Kodein, Kodäthylin und das verwandte Thebain charakterisieren sich dadurch, daß sie alle das Rückenmark beeinflussen und krampferregende Wirkung haben, bei unbedeutender Narkose oder selbst bei vollständigem Fehlen einer solchen. Hierbei wächst die Fähigkeit, Krämpfe zu erregen, mit der Anzahl der eintretenden Alkylgruppen an, ferner wächst sie mit der Größe des eintretenden Alkylradikals. Daher wirkt Kodäthylin stärker als Kodein. Die Alkylradikale, welche in die Kodeine eintreten, bedingen eine größere oder kleinere Giftigkeit desselben, welche mit der Anzahl der C-Atome des eintretenden Alkylradikals zusammenhängt.

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 47, S. 368. 1902.

²⁾ Overton, S.: Narkose. Overton zeigte, daß Phenanthren bei Kaulquappen hypnotisch wirkt. ³⁾ W. Schmidt, Stuttgart, D.R.P. 141 422.

⁴⁾ Zincke: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 12, S. 1641. 1879.

⁵⁾ Japp und Davidson: Journ. of the Americ. chem. soc. 1895, S. 1. — Zincke u. Hof.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 12, S. 1644. 1879.

⁶⁾ Siehe Kritik dieser Versuche: Pschorr: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 35, S. 2729. 1902.

⁷⁾ Freund, Martin u. Edmund Speyer (Heinz-Erlangen): Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 43, S. 331. 1910. ⁸⁾ D.R.P. 201 324.

Morphin hat eine besondere spezifische und selektive Wirkung auf das Nervensystem. Kodein hat zwar eine ähnliche, jedoch erheblich schwächere Wirkung. Wie Morphin macht es einen narkotischen Zustand, nach welchem eine erhöhte Reflexerregbarkeit einsetzt, welche sich, wenn die Dosis groß genug ist, bis zum Tetanus steigert. Der narkotische Zustand ist viel kürzer und viel weniger tief als beim Morphin, und wenn große Dosen gegeben werden, so ist der narkotische Effekt sehr schwach, ja kaum wahrzunehmen oder fehlt ganz. Beim Menschen ist der narkotische Effekt sehr schwach. Es tritt keine sehr bemerkenswerte Analgesie auf und eine Erhöhung der Dosis macht die Analgesie nicht tiefer, sondern erhöht die Reflexerregbarkeit. Die letale Dosis ist ungefähr ein Drittel von der letalen Dosis des Morphins. Wie wir sehen werden, steigt durch Verschuß des Phenolhydroxyls oder der beiden Hydroxyle die Giftigkeit des Morphins bei einzelnen Tieren bei allen Derivaten mit Ausnahme der Morphinschwefelsäure, welche aus den im allgemeinen Teil angeführten Gründen unwirksam sein muß.

Ersetzt man im Morphin den Phenolhydroxylwasserstoff durch die Äthylgruppe oder vertauscht man im Kodein den Methylrest durch einen Äthylrest, so gelangt man zum Äthyl-o-morphin, einen schon von Bochefontaine¹⁾, später von Stockmann und Dott studierten Körper.

Bochefontaine bezeichnete die Wirkung dieser Substanz als strychninähnlich, aber er gebrauchte so große Dosen, daß er den vorhergehenden narkotischen Effekt nicht erzielte. Äthyl-o-morphin hat nach Stockmann und Dott eine ganz ähnliche Wirkung wie Kodein und auch dieselbe letale Dosis. Amyl-o-morphin erzeugt dieselbe physiologische Wirkung.

Dieser Gruppe reiht sich seiner Konstitution und seinen Wirkungen nach Benzyl-o-morphin an, in welchem das eine Morphin-Hydroxyl durch die Benzylgruppe geschlossen ist, also ein ar-alkyliertes Morphin, welches sich in seinen Eigenschaften an die Kodeingruppe völlig anreihet. Ebenso wirkt Tolylmorphin, aber dieses ist schwer löslich und hat einen brennenden Geschmack.

In allen diesen Verbindungen ist der Wasserstoff im Phenolhydroxyl des Morphins durch eine Alkyl- oder Ar-alkylgruppe ersetzt. Diese Substitution erzielt eine ganz ähnliche Wirkung, und es macht im großen und ganzen keine Differenz, welche Radikale eingeführt werden, solange sie dasselbe Wasserstoffatom ersetzen; die Differenz, die man in den Wirkungen sieht, ist mehr quantitativ als qualitativ. Bei allen ist die narkotische Wirkung des Morphins sehr verringert. Die tetanische Wirkung und die Wirkung auf die motorischen Nerven ist erhöht, ferner ist die Giftigkeit dem Morphin gegenüber erheblich angestiegen.

Die Einwirkung auf das Gehirn (Narkose) fehlt diesen Körpern nicht vollständig, sondern ist nur wesentlich unterdrückt und kommt den anderen Wirkungen gegenüber nicht recht zur Geltung. Hingegen tritt die Narkose des Atmungszentrums in den Vordergrund.

Stockmann und Dott²⁾ haben folgende Körper dieser Gruppe dargestellt und untersucht:

Monoacetylmorphin zeigt beim Frosch ähnliche Wirkungen wie Kodein.

Beim Kaninchen machen sehr kleine Dosen schon Narkose, größere Dosen Tetanus (Wirkung der Kodeingruppe).

¹⁾ Journ. de anat. et physiol. Bd. 5, S. 239, zuerst dargestellt von Grimaux: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 92, S. 1140 u. 1228 und Bd. 93, S. 67, 217, 591.

²⁾ Brit. med. journ. 1890, II, S. 189 u. 1891, 24. Jan. — Proc. of the roy. soc., Edinburgh Bd. 17, S. 321. 1890.

Diacetylmorphin, in welchem beide Hydroxyle durch Acetylgruppen geschlossen sind, zeigt eine ganz ähnliche Wirkung wie Monoacetylmorphin.

Benzoylmorphin wirkt ganz identisch wie Monoacetylmorphin. Dibenzoylmorphin ist eine sehr unbeständige Substanz, welche aber in ihrer Wirkung vom Monobenzoylmorphin nicht zu differieren scheint. Es wirkt anästhesierend.

Diese vier acylierten Morphine haben, ähnlich wie die eigentlichen Kodeine eine bedeutende tetanisierende Wirkung, während ihre narkotischen Eigenschaften, obgleich nach kleinen Dosen bemerkbar, niemals so tiefe Wirkungen ausüben wie beim Morphin. Eine Erhöhung der Dosis führt, anstatt die Narkose zu vertiefen, zu tetanischen Symptomen. Mit dem Kodein verglichen, bringen sie den gleichen narkotischen Effekt mit einem Zehntel der Dosis zusammen, während eine dreimal so große Dosis notwendig ist, um Tetanus hervorzurufen.

Diese Substitutionsprodukte mit sauren Radikalen gehören sicher ihrer Wirkung nach zur Kodeingruppe. Es scheint im wesentlichen ganz indifferent zu sein, was in die Hydroxyle eingeführt wurde, ob saure oder alkoholische, aliphatische oder aromatische Reste (Acyl-, Alkyl- oder Arylgruppen) und ob einer oder beide Hydroxylwasserstoffe ersetzt werden. Hierbei muß aber in Betracht gezogen werden, daß der Organismus leichter saure Reste als Alkylgruppen aus der Sauerstoffbindung abzusprengen vermag, so daß es bei den Säureestern leichter zur Restitution der Wirkung des Grundalkaloids kommen kann als bei den Alkyläthern.

J. v. Mering¹⁾ untersuchte Diacetylmorphin, Dipropionylmorphin, Diisobutyrylmorphin, Divalerylmorphin.

Die narkotische Wirkung dieser Verbindungen ist bei Hunden stärker ausgeprägt als die des Kodeins, die tetanische stärker als die des Morphins, was mit den Resultaten von Stockmann und Dott übereinstimmt.

Bei klinischen Versuchen zeigte es sich, daß diese Verbindungen eine dem Morphin ähnliche, aber schwächere Wirkung zeigen; sie setzen die Reflexerregbarkeit herab und beseitigen Hustenreiz, gegen Schmerzen sind sie aber weit weniger wirksam als Morphin.

Diejenigen Morphinderivate, in denen nur der Wasserstoff des Phenolhydroxyls durch Säureradikale ersetzt ist, wie Monoacetylmorphin, Monopropionylmorphin und Monobenzoylmorphin, nähern sich bei Säugetieren in ihrer Wirkung sehr dem Morphin. Die tetanische Wirkung ist geringer als bei den diacylierten Derivaten, hingegen ist die hypnotische und schmerzstillende Wirkung entschieden mehr entwickelt. Die diacylierten Derivate sind ferner viel giftiger als die monoacylierten.

Mering untersuchte die höheren Homologen des Kodeins, und zwar: Äthylmorphin, Propylmorphin, Isobutyrylmorphin und Amylmorphin.

Nach vergleichenden Versuchen am Menschen kann man den Unterschied zwischen der eigentlichen Kodeinreihe (Morphinäther) und den acetylierten Morphinderivaten darin finden, daß Kodein und Dionin die Atmung des Menschen so gut wie unbeeinflusst lassen, Heroin (Diacetylmorphin) und Monoacetylmorphin eine erhebliche Beschränkung der Atmung und der Erregbarkeit des Atemzentrums herbeiführen [Winternitz²⁾]. Die Einführung von Alkylgruppen schwächt also die physiologische Wirkung des Morphins auch in bezug auf die Atmung ab, während die Substituierung mit Säureresten eine wesentliche Verstärkung der Atemwirkung des Morphins zur Folge hat.

Acetylkodein ist nach Dresers Angabe³⁾ nicht brauchbar, da es die Atmung nicht affiziert, dagegen die Reflexerregbarkeit noch in höherem Maße als Kodein steigert.

¹⁾ E. Mercks Jahresber. 1898, S. 5.

²⁾ Therap. Monatsh. 1899, Sept.

³⁾ Therap. Monatsh. 1898, S. 509.

Auch wenn man in das eine Morphinhydroxyl anorganische Säurereste einführt, erhält man Substanzen, welche im Sinne der Kodeingruppe wirken.

Morphinätherschwefelsäure und Nitrosomorphin zeigen ebenfalls, wenn auch erst in großen Dosen, Kodeinwirkung, so daß auch die Einführung der Radikale $-\text{NO}$ und $-\text{SO}_3\text{H}$ die Wirkung des Morphins in derselben Weise ändert wie die Einführung eines organischen Säure- oder Alkylradikals.

Sulfoxymorphin ist bei Fröschen und Kaninchen unwirksam, Sulfomorphin wirkt bei Fröschen tödlich unter vorausgehender starker Steigerung der Atmungsfrequenz. Sulfoxykodein ist analog dem Sulfoxymorphin bei Fröschen und Hunden inaktiv, während Sulfokodein unter starrkrampfähnlichen Zuckungen tödlich wirkt. Die Sulfoxyderivate des Morphins und Kodeins sind unwirksam, die Sulfoderivate schwächer wirksam als die Ausgangsalkeoide¹⁾.

Diese seit längerer Zeit bekannten Substanzen haben mit Ausnahme des Kodeins keine besondere Beachtung gefunden. Die physiologische Wirkung, welche die Kodeingruppe dem Morphin gegenüber auszeichnet, ist die sedative Wirkung, die Herabsetzung der Reizbarkeit der Luftwege und ihr günstiger Einfluß auf die Respiration, indem sie diese vertiefen.

Morphin setzt die Erregbarkeit des Atmungszentrums herab, verlangsamt die Atmung und vermindert die Atemgröße, d. i. die in der Zeiteinheit ausgeatmete Luftmenge.

Dem in früherer Zeit souveränen Hustenmittel Morphin treten eine Reihe von Derivaten desselben als Konkurrenten gegenüber, denen die stark narкотischen Eigenschaften der Muttersubstanz fehlen, welche keine Euphorie hervorrufen und daher keine Angewöhnung an das Mittel im Gefolge haben. Die Vermeidung von einigen nachteiligen Wirkungen des Morphins bei Anwendung in der Therapie der Respirationsorgane wird sich aus dem folgenden ergeben.

Kodein, der Methyläther des Morphins, kommt in kleinen Mengen im Opium vor, wird aber der Hauptmenge nach synthetisch aus Morphin dargestellt²⁾, ebenso wie die anderen Alkyläther des Morphins. Mit dem steigenden Bedürfnisse nach diesen Morphinäthern hat sich das Interesse der Synthetiker der Darstellung dieser Körper zugewendet und uns mit einer Reihe von Methoden und neuen Derivaten bereichert.

Knoll³⁾ stellte Kodein und Äthylmorphin (Kodäthylin) durch Kochen von Morphin bzw. Morphinalkali mit methyl- oder äthylschwefelsaurem Salz in alkoholischer Lösung dar.

Weiter wurde Kodein dargestellt durch Einwirkung von Jodmethyl und Natriumalkoholat auf Morphin.

Mering wurde in Amerika ein Verfahren zur Darstellung von Äthylmorphin durch Einwirkung von Äthylbromid auf eine alkalische Morphinlösung geschützt.

Es wurden auch Versuche gemacht, das Pechmannsche Methylierungsverfahren⁴⁾ für die Gewinnung des Kodeins zu verwenden⁵⁾.

Man läßt zu diesem Zwecke zu einer kalt gehaltenen ätherischen Diazomethanolösung eine alkoholische Morphinlösung zufließen. Man kann auch in der Weise vorgehen, daß man Diazomethan in statu nascendi auf Morphin einwirken läßt, indem man z. B. alkoholisches Kali zu einem Gemisch von Morphin und Nitrosomethylurethan zugibt⁶⁾. Mit größerem Vorteil arbeitet man in wässriger Lösung und mit Morphinkali, welches ja wasserlöslich ist⁷⁾. Man setzt zu einer Morphinlösung in Lauge in kleinen Portionen eine ätherische Diazomethanolösung unter fortwährendem Schütteln. Das Reaktionsprodukt wird mit Benzol extrahiert, in welches Kodein übergeht. Auch bei dieser Modifikation kann man statt Diazomethan Nitrosomethylurethan verwenden. Diese Verfahren scheinen aber in

¹⁾ Pitini, A.: Ann. de chim. analyt. appl. Bd. 2, S. 208. 1914.

²⁾ Es wurde zuerst von Grimaux synthetisch dargestellt, ebenso Kodäthylin: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 92, S. 1140, 1228; Bd. 93, S. 67, 217, 591. — Bochefontaine: Journ. of anat. a. physiol. Bd. 5, S. 329, untersuchte beide Substanzen zuerst und erkannte sie als Krampfgifte.

³⁾ D.R.P. 3987.

⁴⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 27, S. 1888 1894 und Bd. 28, S. 855, 1624. 1895.

⁵⁾ D.R.P. 92789.

⁶⁾ D.R.P. 95644.

⁷⁾ D.R.P. 96145.

der Praxis nicht angewendet zu werden, insbesondere die auf dem Pechmannschen Methylierungsverfahren beruhenden. Alle angeführten Verfahren haben die Schattenseite der schlechten Ausbeute.

E. Merck (Darmstadt) schützte Verfahren, welche die Darstellung der Alkyläther des Morphins mit guten Ausbeuten gestatten. Diese Verfahren beruhen darauf, daß die neutralen Alkyläther der anorganischen Säuren leicht eine Alkylgruppe abgeben.

Es wird Morphin in alkoholischer Lösung mit Natrium und Dimethylsulfat $\text{SO}_2 \begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$ (resp. Diäthylsulfat) versetzt und geschüttelt¹⁾. Man kann außer den neutralen Schwefelsäureestern auch die neutralen Phosphorsäureester²⁾ verwenden, ebenso die Ester der Salpetersäure, und zwar Methyl- und Äthylnitrat³⁾. Hingegen gelangt man bei Anwendung der sauren Ester der Schwefel- und Phosphorsäure nicht zum Ziele.

E. Merck⁴⁾ erhalten Alkyläther der Morphinreihe durch Behandlung von Aminoxyden der Morphinreihe mit alkylierenden Mitteln und Abspaltung des Sauerstoffes an der Aminogruppe mit SO_2 . Bei diesem Verfahren wird die Bildung quaternärer Verbindungen bei der Alkylierung vermieden.

Alkyläther der aromatischen Reihe erhält man ganz allgemein, wenn man Nitrosoverbindungen von Säureamiden, welche die Gruppe N(R) \cdot NO enthält, verwendet⁵⁾. Man läßt auf den zu alkylierenden Körper diese Nitrosoverbindungen in Gegenwart von Basen einwirken. Man erhält diese Nitrosoverbindungen durch Behandlung der Suspensionen des betreffenden Alkylamids in verdünnter Säure mit Nitritlösung. Man erhält so aus Morphin und p-Toluolsulfonitrosomethylamid Kodein.

A. Gerber, Bonn⁶⁾, erzeugt Alkyläther der aromatischen Reihe, indem er auf die Alkali- oder Erdalkalisalze von Phenolhydroxylgruppen enthaltenden Körpern neutrale Alkylester der schwefligen Säure in Gegenwart aliphatischer Alkohole einwirken läßt. Man kann auf diese Weise Phenol, o-Kresol, Morphin usf. am Sauerstoff alkylieren.

Man kann Morphin in Kodein und seine Homologen verwandeln, wenn man es mit quaternären Ammoniumbasen behandelt, z. B. mit Phenyltrimethylammoniumchlorid⁷⁾.

Alkoxyethyläther des Morphins erhält man, wenn man Alkaliverbindungen des Morphins mit Halogenmethylalkyläthern umsetzt. Den Methoxymethyläther des Morphins erhält man aus Morphinnatrium in trockenem Chloroform suspendiert und Chlor-methyläther in Chloroform unter Kühlung⁸⁾.

Knorr, Jena⁹⁾, stellt ätherartige, in der Alkoholhydroxylgruppe durch Alkyl oder Aryl substituierte Abkömmlinge der Kodeine her, indem er unter völligem Ausschluß von Wasser Halogenkiodide mit Alkalialkoholaten oder Alkaliphenolaten in Gegenwart von absoluten Alkoholen eventuell unter Druck erhitzt. So erhält man den Methyläther des Kodeins durch Erhitzen von α -Chlorkodid mit Natrium und Methylalkohol im Autoklaven bei 110° durch 2 Tage. Rascher bildet sich der Phenyläther des Kodeins, aus α -Chlorkodid und Natriumphenolat mit absolutem Alkohol 1 Stunde lang. Der Guajacoläther des Kodeins sowie die beiden Kresyläther des Kodeins, und zwar o- und p-, wurden ebenfalls dargestellt.

Mering hat Peronin (salzsaure Morphin-Benzyläther) durch Einwirkung von Natriumäthylat und Benzylchlorid in alkoholischer Lösung auf Morphin erhalten¹⁰⁾.

Formylverbindungen der Morphinalkaloide erhält man, wenn man die Basen oder ihre Salze mit Ameisensäure oder die Halogenverbindungen der Morphinalkaloide mit ameisen-sauren Salzen behandelt. Die so gewonnenen Formyl-derivate haben angeblich vor den bekannten Acyl-derivaten der Morphinreihe den Vorzug geringerer Giftigkeit und zeigen bei geringerer hypnotischer Wirkung dieselbe schmerzstillende Wirkung¹¹⁾.

Die gleichen Formyl-derivate kann man auch durch Behandeln der Alkaloide mit Estern der Ameisensäure gewinnen, z. B. aus Kodein mit Ameisensäureäthylester durch Erhitzen auf 150° erhält man Formylkodein¹²⁾.

Man kann auch die Alkohobasen mit den gemischten Anhydriden aus Ameisensäure und anderen aliphatischen Säuren behandeln¹³⁾.

D.R.P. 256156 beschreibt die Veresterung des Morphins mit halogensubstituierten Fettsäuren, deren Halogeniden oder Anhydriden im Anschlusse an das D.R.P. 254094, welches die Darstellung von Morphinestern von Alkyl- und Aryloxyfettsäuren beschreibt. Dargestellt wurden: Diäthoxyacetylmorphin, Monäthoxyacetylmorphin, Dichloracetylmorphin, Monochloracetylmorphin durch unmittelbare Veresterung von Morphin, Di- α -bromisovalerianylmorphin.

1) D.R.P. 102634.

2) D.R.P. 107255.

3) D.R.P. 108075.

4) D.R.P. 418391.

5) D.R.P. 189843. Bayer, D.R.P. 224388, Zusatz zu D.R.P. 189843.

6) D.R.P. 214783.

7) D.R.P. 247180.

8) Mannich, D.R.P. 280972.

9) D.R.P. 224347.

10) D.R.P. 91813.

11) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 222920.

12) Bayer, D.R.P. 229246, Zusatz zu D.R.P. 222920.

13) Bayer, D.R.P. 233325.

Zwei nie in Gebrauch gekommene Derivate des Morphins bzw. des Kodeins wurden für die Höchster Farbwerke geschützt. Diese Substanzen dürften nach der Analogie mit dem Äthylendimorphin wirkungslos sein.

Wenn man auf Kodein in salzsaurer Lösung Formaldehyd in der Wärme einwirken läßt, so erhält man ein neues Produkt, welches durch Vereinigung zweier Moleküle Kodein mit einem Molekül Formaldehyd unter Wasseraustritt hervorgeht. Der entstehende Körper ist als Dikodeylmethan anzusehen¹⁾. Im gleichen Sinne reagiert Morphin mit Formaldehyd²⁾.

Die Carbonsäureester des Morphins sind sehr schlecht haltbar. Hingegen sind ihre Acylverbindungen sehr stabil.

Man stellt die letzteren durch Einwirkung von Chlorkohlensäureester und Alkali auf die Acylverbindungen des Morphins (Acetyl- oder Propionylmorphin) dar. Man suspendiert hierbei Acylmorphin in Benzol und schüttelt, in kleinen Portionen Alkali zusetzend, mit Chlorkohlensäureäther³⁾.

Die sehr labilen Morphincarbonsäureäther werden durch Einwirkung von Chlorkohlensäuremethylester auf eine absolut alkoholische Morphinlösung bei Gegenwart von Alkali erhalten; man neutralisiert mit Schwefelsäure, befreit vom Alkohol, löst in Wasser, übersättigt mit Alkali und schüttelt mit Benzol aus⁴⁾.

Acetylierte Morphine⁵⁾ erhält man aus Morphin oder seinen Äthern und Estern durch Behandlung mit Sulfoessigsäure oder einem Gemisch von Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid. Man erhält so Triacetylmorphin aus Morphinanhydrid und Schwefelsäure, unter gleichen Bedingungen erhält man aus Kodein Diacetylkodein, aus Dibenzoylmorphin erhält man Dibenzoylacetylmorphin. Man kann diese Reaktion bei so niedrigen Temperaturen durchführen, daß sich noch keine Sulfoessigsäure bildet⁶⁾.

Riedel, Berlin⁷⁾, stellt Morphinester acidylierter aromatischer Oxycarbonsäuren her, indem er auf Morphin in üblicher Weise die Halogenide dieser Säuren einwirken läßt. Bei diesen Präparaten soll eine wesentliche Erhöhung der narkotischen Wirkung zu beobachten sein. Dargestellt wurden p-Acetoxy-benzoylmorphin, ferner p-Carbomethoxy-benzoylmorphin.

Eine Verbindung von Kodein mit Diäthylbarbitursäure erhält man durch Einwirkung molekularer Mengen beider Bestandteile oder deren Salzen, gegebenenfalls in Gegenwart von passenden Mengen geeigneter Lösungsmittel⁸⁾.

Über die verschiedenen Acyl- und Alkylderivate des Morphins, welche theoretisch alle auf demselben Grundprinzip (Ersatz der Hydroxylwasserstoffe durch Acyl- oder Alkylreste) beruhen, ist bekannt, daß hier trotz der großen Verwandtschaft in den Wirkungen doch gewisse, wenn auch nicht grundlegende Verschiedenheiten zwischen den einzelnen Gliedern bestehen.

Während Kodein für Kaninchen viel giftiger ist als Morphin, kann der Mensch eine zeh- bis zwanzigfach so große Dosis Kodein wie Morphin vertragen.

Kohlensäuremorphinester, dargestellt durch Einwirkung von Phosgen auf Morphin, unterscheidet sich in seinen Wirkungen am Menschen vom Morphin nicht⁹⁾.

Die Morphinkohlensäurealkylester, und zwar Morphinkohlensäuremethylester, Morphinkohlensäureäthylester, Morphinkohlensäurepropylester, Morphinkohlensäureamylester haben, im frischen Zustande geprüft, stärkere narkotische Effekte als Morphin. Aber sie zeigen sonst keine Vorzüge. Doch ist der Unterschied in der Wirkung nicht so erheblich, daß einer dieser Körper, insbesondere die Äthylverbindung von praktischer Bedeutung wäre. Hingegen sind diese Verbindungen ausnahmslos sehr labil, so daß sie schon beim bloßen Stehen sich in Morphin, Kohlensäure und Alkohol zerlegen, daher ist ihre Wirkung doch eigentlich als reine Morphinwirkung mit sehr geringer konkurrierender Wirkung des Alkohols anzusehen. Die Beziehungen zur Kodeingruppe

1) D.R.P. 89963.

2) D.R.P. 90207.

3) Merck, Darmstadt, D.R.P. 106718.

4) D.R.P. 38729.

5) Knoll, D.R.P. 175068.

6) D.R.P. 185601, Zusatz zu D.R.P. 175068.

7) Riedel, Berlin, D.R.P. 224187.

8) Knoll, D.R.P. 239313.

9) Mering: E. Mercks Jahresber. 1898, S. 5.

dürften wohl äußerst locker sein. Der stabilere Acetylmorphinkohlensäureäthylester scheint weniger Nebenwirkungen zu zeigen als Morphin.

Anilidokohlensäuremorphinester (dargestellt durch Einwirkung von Phenylisocyanat auf Morphin) ist stark narkotisch, aber für die Therapie nicht besonders geeignet.

Äthylmorphinchlorhydrat allein bietet eine geringe Abweichung von den übrigen Äthern des Morphins, welche sich vom Kodein in ihrer Wirkung nicht unterscheiden. Seine Wirkung ist etwas länger und etwas stärker als die des Kodein.

Die höheren Homologen des Kodeins (mit Ausnahme der Äthylverbindung) wirken nennenswert schwächer, wenn auch physiologisch in ganz gleicher Weise, als Kodein.

Äthylendimorphin $\begin{matrix} \text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_3 \\ \text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_3 \end{matrix} > \text{C}_2\text{H}_4$, durch Einwirkung von Äthylenbromid auf Morphinnatrium gewonnen, ist für Frösche ungemein giftig, für Säugetiere von sehr geringer Wirkung, das Allgemeinbefinden ändert sich selbst bei großen Dosen nicht. Es macht weder eine narkotische Wirkung, noch steigert es die Reflexerregbarkeit. Auf den Hustenreiz wirkt es gar nicht ein.

Die Wirkungslosigkeit des Äthylendimorphins hat keine Analogie und findet ihre Erklärung in der Existenz des Pseudomorphins. Dieses entsteht durch schwache Oxydation von Morphin nach der Gleichung: $2 \text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{O} = (\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_3)_2 + \text{H}_2\text{O}$. Pseudomorphin ist ungiftig und unwirksam. Er ist angeblich der Morphinäther des Morphins.

Während Äthylendimorphin unwirksam ist, zeigt Pentamethylendimorphin und das entsprechende Noralkaloid eine recht starke Wirkung.

Hier ist nach der Annahme von Polstorff¹⁾ die Bildung des Pseudomorphins durch das freie Phenolhydroxyl bedingt. Dafür spricht auch der Umstand, daß man von Kodein durch schwache Oxydation keine dem Pseudomorphin analoge Verbindung erhält, weil im Kodein das Phenolhydroxyl alkyliert ist. Im Äthylendimorphin ist zwischen beide Morphinmoleküle noch die Äthylengruppe eingeschaltet unter Verschuß beider Phenolhydroxyle. Hydroxykodein wirkt wie Kodein, aber schwächer²⁾.

Morphoxylessigsäure³⁾ durch Einwirkung von chloressigsäuren Alkalien auf Morphinalkali in alkoholischer Lösung in der Siedehitze dargestellt soll ähnlich narkotisch wirken wie Morphin, ist aber etwa um das 50fache weniger giftig. Der Methyl- und Äthylester dieser Säure sind heftige Krampfgifte, welche pikrotoxinähnliche Konvulsionen machen⁴⁾. Die Ester sind weitaus giftiger als das Natriumsalz.

Morphinchinolinäther⁵⁾, $\text{C}_9\text{H}_6\text{N} \cdot \text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}$, wirkt krampferregend, insbesondere auf die Respirationsmuskulatur. Es setzt den Blutdruck herab. Wir sehen also auch hier das Bild der Wirkungen aller Morphinäther (Kodein-Gruppe).

Daß durch Verschuß der Hydroxylgruppe im Morphin die narkotische Wirkung dieser Substanz unmöglich gemacht wird, läßt sich auch aus den Beobachtungen von Schryver und Lees⁶⁾ deduzieren. Die alkoholische Hydroxylgruppe im Morphin ist leicht substituierbar, so daß diese Forscher Derivate des Morphins durch Einwirkung von Phosphortrichlorid usf. erhalten haben.

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 13, S. 86. 1880; Bd. 19, S. 1760. 1886.

²⁾ Greenlees, J. R. C.: Journ. of pharm. and exp. therap. Bd. 4, S. 109. 1913.

³⁾ Chem.-Zeitg. 1900, S. 1141. — D.R.P. 116806.

⁴⁾ Barnes, A. C.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 46, S. 68. 1901. — Becker: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de therapie Bd. 12, S. 73.

⁵⁾ Monatshefte f. Chemie. Bd. 19, S. 112, 1898.

⁶⁾ Schryver u. Lees: Proc. of the chem. soc. of London. Bd. 17, S. 54—56.

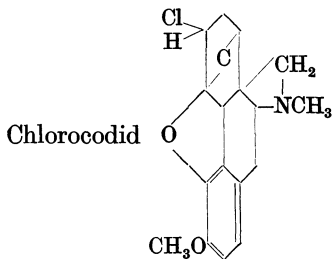
So wurden gewonnen Chloromorphid, Bromomorphid. Aus Chloromorphid entsteht mittels Zinn und Salzsäure Desoxymorphinhydrochlorid. Durch Erhitzen des Bromomorphids mit Wasser erhält man das bromwasserstoffsäure Salz einer dem Morphin isomeren Base, Isomorphin benannt. Chloromorphid, Bromomorphid, Desoxymorphin und Isomorphin zeigen sämtlich keine narkotische Wirkung.

Brommorphin wird durch Wasser zersetzt und es entsteht eine neue, dem Morphin isomere Base, das Isomorphin, außerdem eine neue Base in kleinen Mengen, das β -Isomorphin. Chloromorphin liefert mit Wasser ebenfalls β -Isomorphin. Isomorphin wirkt nicht betäubend.

Chlor- und Brommorphin wirken narkotisch und setzen die Atmung herab¹⁾.

Es wurden noch zwei andere Chloromorphide beschrieben²⁾. Man erhält sie durch Behandeln von Morphin mit Salzsäure in geschlossenem Rohr bei etwa 65°. Sie sind beide optisch aktiv, die α -Base dreht stärker links als die β -Base. In bezug auf die Wirkung unterscheiden sie sich nur quantitativ und auch dieses in nicht besonders hohem Grade, aber das stärker linksdrehende α - ist auch das stärker wirksame. Es handelt sich im allgemeinen um eine wesentlich verstärkte Morphinwirkung. Die mit Chlor substituierten Morphine verhalten sich wie die acetylierten, z. B. Heroin, und sind spezifische Narkotica für die Atmung, während die allgemein narkotische Wirkung mehr zurücktritt.

Im Trichloromorphid $C_{17}H_{16}Cl_3NO$ sind beide Hydroxyle und noch ein Wasserstoff durch drei Chloratome ersetzt. Dieses Alkaloid wirkt auf das Zentralnervensystem in erster Linie und verursacht Depression, auf welche Tetanus folgt. In kleinen Dosen hat es eine paralyisierende Wirkung auf die motorischen Nerven, welche den Tetanus verschleiert, es hat auch eine leichte Muskelgiftwirkung. Auch andere von R. Stockmann und Dott untersuchte Chlorderivate zeigten alle die charakteristische Morphinwirkung.



hat Kodeinwirkung, wirkt aber stärker auf die

motorischen Nerven und ist überdies ein Muskelgift, die Muskelschwäche ist bemerkenswert und die Narkose fast Null. Diese Chlorderivate behalten die charakteristischen Wirkungen der Morphingruppe auf das Zentralnervensystem, sie wirken mehr oder weniger energisch als Muskelgifte, da sie bald die kontraktive Kraft der willkürlichen Muskel zerstören. Chlor ist, wie bekannt, ein starkes Muskelgift und seine Einführung in andere Gruppen, z. B. in Chloroform, macht diese Körper zu Lähmungsmitteln für Muskelgewebe. Vielleicht geschieht dasselbe im Morphinmolekül.

Dott und Stockmanns Methokodein ist vielleicht α -Methylmorphimethin. Dieses entsteht beim Kochen von Kodeinmethyljodid mit Alkalien³⁾.

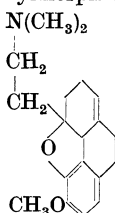
¹⁾ Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 4, S. 325. 1898.

²⁾ Harnack, E. u. H. Hildebrandt: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65, S. 38. 1911.

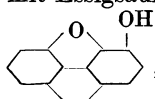
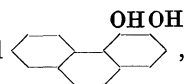
³⁾ Hesse: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 14, S. 2693. 1881. — Grimaux: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 93, S. 591.

Man sieht, daß die Resultate der älteren Untersuchungen von Stockmann und Dott¹⁾ mit den neueren von Schryver und Lees nicht übereinstimmen. Wahrscheinlich wurde mit chemisch verschiedenen Substanzen gearbeitet.

Methylmorphinmethin (Hesse), jetzt α -Methylmorphimethin²⁾ genannt, besitzt lokal geringe Reizwirkungen, resorbiert führt es zu Krämpfen, Herzverlangsamung, später Herzschwäche, Atemstillstand und Tod. Es besitzt weder die schmerzstillende und schlafmachende, noch die pupillenverengernde Wirkung des Morphins bzw. Kodeins, dagegen lähmt es, wie Morphin, das Atemzentrum. Während aber Morphin Blutdruck und Herztätigkeit nicht herabsetzt, tut dies α -Methylmorphimethin. β -Methylmorphimethin wirkt ähnlich, nur schwächer als die α -Base³⁾.

 α -Methylmorphimethin

β -Methylmorphimethin entsteht beim Erhitzen von α -Methylmorphimethin mit Essigsäureanhydrid. Es bildet sich aus der Hälfte der Substanz Morphenol

, welches um zwei Wasserstoffe ärmer ist als Morphol , die andere Hälfte erfährt eine Umlagerung in eine stereoisomere Verbindung, das β -Methylmorphimethin.

Stärke und Art der Wirkung sind bei den fünf Methylmorphimethinen unabhängig von der Isomerie. Beim Warmblüter haben sie eine Wirkung auf Atmung und Herztätigkeit ohne narkotische oder zentrale Wirkung. Beim Frosche machen sie Narkose, einige Reflexübererregbarkeit, manche sogar Krämpfe. Die Atmung wird zuerst angegriffen, die Herztätigkeit erst später. Sie machen eine Zunahme der Atemgröße, beeinflussen aber die Frequenz der Atmung nicht.

Die Methylmorphimethine wirken beim Frosche narkotisierend und das Atemzentrum hemmend, sekundär tritt eine Schwächung des Herzens ein, außerdem erzeugen sie eine Übererregbarkeit. Beim Kaninchen beeinflussen sie die Atmung, welche sich vertieft, ohne daß die Frequenz zunimmt. Nach β - und γ -Methylmorphimethin tritt manchmal eine Verflachung der Atmung ein, während die anderen, am stärksten die α -Verbindung, eine Vertiefung hervorrufen⁴⁾.

3-Methoxy-4-dimethylaminoäthoxy-phenanthren (Methylmorpholäther des Äthanol-dimethylamin) wurde physiologisch mit α -Methylmorphimethin verglichen⁵⁾. Beide Körper wirken nicht auf die Psyche. Die erstere Substanz ruft lokale Entzündungserscheinungen hervor, denn sie besitzt, ähnlich dem Kodeinon, eine lymphagoge Wirkung. Salzsaures Morphimethin ist reizlos. Beide Substanzen sind Atemgifte, sie lähmen die Atmung, während die anderen Körperfunktionen noch erhalten bleiben. Methylmorphinmethin macht aber die

¹⁾ Proc. of the roy. soc. (Edinburgh) Bd. 17. 1890. — Brit. med. journ. 1890, II, S. 189; 1891, 24. Jan. ²⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 22, S. 118. 1889.

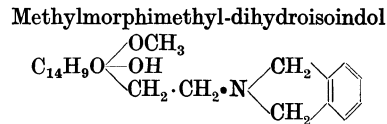
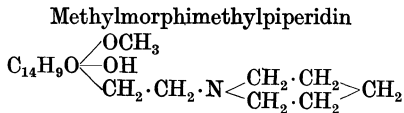
³⁾ Knorr (Heinz): Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 27, S. 1144. 1894.

⁴⁾ Kögel, H.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 19, S. 5. 1909.

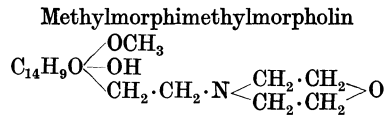
⁵⁾ Kionka bei Knorr: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 38, S. 3153. 1905.

einzelnen Atemzüge tiefer. Methylmorphol-dimethylaminäther zeigt diese Wirkung nicht.

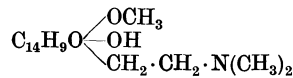
Die Verbindungen:



haben überhaupt keine,



nur eine ganz schwache, an das Kodein erinnernde Wirkung, alle drei gehören dem Typus der Morphimethine



an, während alle N-Homologen des Kodeins unverkennbar dem Kodeintypus entsprechen.

Der Verbindung Methylmorphimethyl-dihydroisindol kommen anästhesierende Wirkungen zu, was vielleicht mit der Gegenwart des pharmakologisch kaum bis jetzt erforschten Dihydro-isindol-Komplexes zusammenhängt¹⁾.

Bei den Ammoniumbasen sind durch die chemische Veränderung die Wirkungen des Morphins oder Kodeins nicht tief alteriert. Die paralyisierende Wirkung auf die motorischen Nerven ist beträchtlich erhöht und die narkotische Wirkung gemindert, aber qualitativ bleiben die Effekte auf den tierischen Organismus ähnlich denen des Morphins und Kodeins.

Bei Desoxymorphin (durch Eliminierung beider Hydroxylgruppen erhalten), Desoxykodein, Bromotetramorphin, Bromotetrakodein und Chlorotetrakodein fand Forster, daß sie dieselbe Wirkung haben wie Morphin und Kodein. Stocker fand dasselbe für Di-, Tri- und Tetrakodein. Es scheint nach Stockmann und Dott sicher zu sein, daß, solange die chemischen Veränderungen auf das, was man die außen liegenden Gruppen des Moleküls nennen kann, restringiert sind, nur sehr geringe Veränderungen in der physiologischen Wirkung auftreten. Wenn aber im Kern des Moleküls eine Veränderung vorgenommen wird, dann ist die Wirkung stark verändert.

Methylmorphiniumchlorid (die Ammoniumbase) macht Narkose, aber auch Tetanus und später Paralyse.

Die quaternären Salze des Morphins, wie das Morphinbrommethylat, sind nahezu ungiftig und ihre spezielle Morphinwirkung ist erheblich vermindert. Es wurde die Ansicht ausgesprochen, daß im Organismus Betainbildung eintritt, die das zur Verankerung erforderliche Phenolhydroxyl festlegt. Das Morphinjodmethylat gibt infolge Betainbildung nicht die Hoffmannsche Spaltung mit Alkalien.

Methylkodeinsulfat (Ammoniumbase des Kodeins) und Methylkodeinjodid zeigen eine erhöhte depressive Wirkung auf die motorischen Nerven, während die Wirkung auf das Rückenmark ebenfalls erhöht ist, auf das Gehirn aber stark herabgemindert. Reflexsteigerung kommt bei kleinen Dosen auch vor. Man kann im Experimente Tetanus erzeugen, Narkose kann man mit großen Dosen zuwege bringen.

¹⁾ Braun, J. v.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 52, S. 1999. 1919.

Halogenäthylmorphin erhält man durch Behandlung von Morphinalkali mit Halogenäthylestern einer Arylsulfonsäure. Durch Behandlung einer absolut-alkoholischen Natriumäthylatlösung mit einer absolut-alkoholischen Lösung von Benzolsulfosäurechloräthylester bei 20—25° und nachträgliches Erwärmen entsteht Chloräthylmorphin¹⁾.

Man erhält Morphinbrommethylat und -äthylat durch Behandlung von Morphin mit Alkylbromiden oder Dialkylsulfaten und Überführung der Additionsprodukte der letzteren in Bromide oder durch Umsetzung von Morphinjodalkylat mit den Bromiden solcher Metalle, die schwer lösliche oder unlösliche Jodide bzw. Sulfate bilden, oder durch Behandlung von Alkylmorphiniumbasen mit Bromwasserstoffsäure²⁾.

Die Bromalkylate³⁾ des Morphins erhält man auch durch Behandlung der Morphinchloralkylate mit löslichen Bromsalzen oder mit Bromwasserstoffsäure.

Bromalkylate der Morphinalkyläther⁴⁾ erhält man durch Überführung der Morphinalkyläther nach bekannten Methoden in die quaternären Bromalkylate oder durch Überführung der quaternären Morphinbromalkylate in die Alkyläther oder durch Überführung von Morphin unter Anwendung von zwei Molekülen Bromalkyl und einem Molekül Alkali in die Bromalkylate der Bromalkyläther (R. Pschorr).

Die wässrige Lösung der Dialkylsulfatadditionsprodukte⁵⁾ der Morphinalkyläther konzentriert man nach Zusatz von Metallbromiden und extrahiert alsdann mit Alkohol oder Aceton, oder man setzt die Dialkylsulfatadditionsprodukte mit Metallbromiden in Alkohol oder Aceton eventuell unter Druck und Hitze um.

Gerber, Bonn⁶⁾, stellt Halogenalkylate der Alkaloide der Morphinreihe durch Einwirkung von Schwefligsäuredialkylester auf Morphinalkaloide her und behandelt die so erhaltenen quaternären Alkylsulfitalkylate mit anorganischen Halogenverbindungen wie Metallhalogeniden oder Halogenwasserstoffsäuren. Beschrieben sind die Darstellungen von Methylmorphiniummethylatsulfid, Methylnarkotiniummethylatsulfid, Methylkodeiniummethylatsulfid, Methylapomorphiniummethylatsulfid, Methylthebajummethylatsulfid, Morphinbrommethylat, Kodeinbrommethylat, sowie die Brommethylate des Apomorphins und Thebains.

D.R.P. 261588 beschreibt die Darstellung von Methyläthern von Alkoholen, welche bei Gegenwart wässriger Alkalien dargestellt werden. Von Interesse ist die Darstellung von Methylkodeinjodmethylat.

Die bekannte Tatsache, daß Opium anders wirkt als Morphin, läßt sich dadurch erklären, daß an der Wirkung des Morphiums im Opium auch die Nebenalkaloide beteiligt sind. Sie modifizieren die Wirkung des Morphiums sowohl qualitativ als auch quantitativ; insbesondere Papaverin und Narkotin haben ausgesprochene Darmwirkungen, außerdem verstärken die Nebenalkaloide die Wirkung des Morphiums; diese Beobachtungen führten zur Darstellung von Doppelsalzen aus Morphin und Narkotin, und zwar wurden dargestellt: mekonsaures Morphin-Narkotin, Morphin-Dinarkotin-Benzoltrisulfonat, phenoldisulfosaures Morphin-Narkotin, Morphin-Dinarkotin-Salicyldisulfonat, Dimorphin-Narkotin-Salicyldisulfonat, schwefelsaures Morphin-Narkotin.

Ebenso wurden die salzsauren Salze von Morphin und Narkotin zu einem Doppelsalz vereinigt, ferner Kodein und Narkotin-Chlorhydrate und die Bromhydrate von Morphin und Narkotin dargestellt⁷⁾.

Am besten führte sich das Pantopon ein, welches eine wässrige Lösung der salzsauren Salze sämtlicher Opiumalkaloide ist und diese Alkaloide in dem gleichen gegenseitigen Verhältnis wie das Opium enthält, aber in fünffacher Konzentration. Pantopon wurde von Sahli besonders empfohlen. Von Faust wurde das Laudanon empfohlen, welches die Mehrzahl der Nebenalkaloide in künstlichen, von der Muttersubstanz etwas abweichenden Mischungsverhältnissen enthält. Die Straubsche Beobachtung, daß schon einzelne der Nebenalkaloide, wie z. B. das Narkotin, eine Steigerung der Wirksamkeit des Morphins bewirkt, so daß die Großhirnnarkose verstärkt, die Wirkung auf das Atemzentrum aber gemildert wird, hat zur Darstellung des Narkophin

¹⁾ Kereszty-Wolf, Budapest, Ö.P. 88673.

²⁾ Riedel, D.R.P. 165898.

³⁾ D.R.P. 191088, Zusatz zu D.R.P. 165898.

⁴⁾ Riedel, D.R.P. 166362.

⁵⁾ D.R.P. 175796, Zusatz zu D.R.P. 166362.

⁶⁾ D.R.P. 228247.

⁷⁾ D.R.P. 254502.

geführt, welches zu einem Drittel aus Morphin besteht und das mekonsaure Morphin-Narkotin ist¹⁾.

Man bringt äquivalente Mengen Kodein und p-Acetaminophenol zusammen. Es bildet sich das Additionsprodukt²⁾.

Thebain geht, wenn man es in saurer Lösung mit Wasserstoffsperoxyd oder mit Kaliumbichromatlösung oxydiert, in eine Base $C_{18}H_{19}NO_4$ über³⁾.

Oxykodeinon aus Thebain liefert je nach der Wahl des Reduktionsmittels drei verschiedene Dihydroderivate von der Formel $C_{18}H_{21}NO_4$. Das erste erhält man durch Reduktion mit Wasserstoff und Metallen der Platingruppe. Es bildet sich auch beim Kochen von Oxykodeinon mit Natriumhydrosulfidlösung. Das zweite bei Behandlung der Base mit Zinkstaub und Eisessig. Das dritte beim Erhitzen mit Stannochlorid und Salzsäure⁴⁾.

Kodein wird mit CrO_3 oder Dichromaten in Gegenwart schwacher Säuren oxydiert⁵⁾. Oxykodeinon erhält man durch Oxydation von Kodein oder Kodeinon mit Chromsäure und verdünnter Essigsäure⁶⁾. Man oxydiert Dihydrokodein mit CrO_3 oder Dichromaten in saurer Lösung und erhält Dihydrokodeinon⁷⁾.

Morphin läßt sich mit Palladium und Wasserstoff hydrieren. Dihydromorphin hat statt der Doppelbindung eine einfache Bindung, da es zwei Wasserstoffe aufgenommen. Das Reduktionsprodukt besitzt die narkotische Wirkung des Morphins⁸⁾, doch dauert sie kürzer. Es wirkt schwächer als Morphin und erzeugt leichter Erbrechen. Es ist toxischer als Morphin.

Durch katalytische Reduktion von Thebain erhält man eine Base $C_{18}H_{23}O_3N$, die nur eine Methoxylgruppe enthält und Ketoncharakter hat. Sie ist verschieden vom Tetrahydrothebain $C_{19}H_{25}O_3N$ ⁹⁾.

Durch Einwirkung von Wasserstoff bei Gegenwart von kolloidalem Palladium kann man Hydromorphin, Hydrokodein, Tetrahydrothebain erhalten. Hydromorphin soll wie Morphin wirken und eine längere, wenn auch etwas später eintretende Wirkung zeigen. Die Gewöhnung soll viel schwerer sein. Bei der Katze soll Hydrokodein weniger erregend wirken, bei gleicher narkotischer Wirkung wie Kodein. Tetrahydrothebain macht im Gegensatz zum Thebain keinen Starrkrampf. Diacetyldihydromorphin zeigt eine bedeutend abgeschwächte, kramperzeugende Wirkung¹⁰⁾.

Dihydromorphin erhält man durch Einwirkung von Wasserstoff auf saure, neutrale, wässrige oder wässrig-alkoholische Opiumauszüge in Gegenwart eines Katalysators, wenn man die gegebenenfalls mit einer Säure versetzte eingedampfte Lösung mit absolutem Alkohol behandelt, wobei das entsprechende Dihydromorphinsalz ungelöst zurückbleibt¹¹⁾.

Alkyläther und Acidyl-derivate des Dihydromorphins erhält man, wenn man vom Dihydromorphin ausgeht und dieses durch alkylierende oder acidylierende Mittel in die entsprechenden Alkyl- bzw. Acidylabkömmlinge überführt. Aus dem Dihydromorphin kann man durch Methylierung Dihydrokodein, durch Acetylierung Diacetyldihydromorphin darstellen¹²⁾.

Paralaudin (Diacetyldihydromorphin) wirkt schwächer als Morphin und Dihydromorphin, (Paramorphan). Paralaudin ist in bezug auf Narkose weniger zuverlässig. Die Dosis ist größer als die des Heroins.

Eukodal ist Dihydrooxycodionchlorhydrat [M. Freund und E. Speyer¹³⁾]. Thebain wird mit Wasserstoffsperoxyd oxydiert, wobei es unter Abspaltung von Methylalkohol in eine tertiäre Base übergeht, welche nur eine Methoxylgruppe enthält und Ketoncharakter besitzt. Ein Wasserstoffatom des Thebains ist durch eine Hydroxylgruppe substituiert. Die Verbindung steht in Beziehung zu dem aus Kodein durch Oxydation entstehenden Kodeinon und wird, da sie ein Sauerstoff mehr enthält als dieses, Oxykodeinon genannt. Durch Addition von zwei Wasserstoffatomen läßt sich die im Oxykodeinon

1) D.R.P. 270575. 2) O. Hinsberg, D.R.P. 377588.

3) M. Freund u. E. Speyer, D.R.P. 286431.

4) Freund und Speyer: D.R.P. 296916.

5) E. Merck, D.R.P. 408870.

6) E. Merck, D.R.P. 411530.

7) E. Merck: D.R.P. 415097.

8) Oldenberg, L.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 44, S. 1829. 1911.

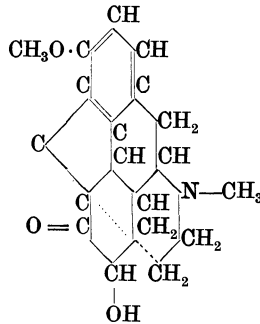
9) D.R.P. 338147. 10) D.R.P. 260233.

11) Hoffmann-La Roche, D.R.P. 278107.

12) Knoll, D.R.P. 278111.

13) D.R.P. 296196.

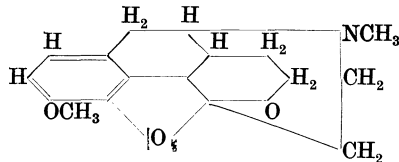
vorhandene aliphatische Doppelbindung in eine einfache Bindung überführen, wobei Dihydroxykodeinon entsteht¹⁾:



Eukodal (Dihydroxykodeinon) steht in der schmerzstillenden Wirkung zwischen Morphin und Kodein. Die krampferregende Wirkung ist bei ihm gegenüber seiner Muttersubstanz Thebain ganz zurückgedrängt²⁾.

Dikodid (Hydrokodeinon) entsteht durch Behandeln von Kodein mit Palladium und Säure bei höheren Temperaturen in Gegenwart von Wasserstoff. Man erhält den gleichen Körper, wenn man Morphin in gleicher Weise behandelt und das so erhaltene Dihydromorphinon methyliert.

Dikodid (Dihydrokodeinon)



steht an Wirkung dem Morphin außerordentlich nahe, übertrifft es sogar zuweilen, verursacht aber keinerlei Schläfrigkeit und setzt die Reflexerregbarkeit der Schleimhäute weit stärker herab³⁾.

Nach R. Gottlieb nimmt Dikodid pharmakologisch eine Mittelstellung zwischen Morphin und Kodein ein. In seiner Wirkung steht es dem Morphin näher als dem Kodein, wirkt weniger narkotisch wie Morphin, ist schmerzstillend und bekämpft den Hustenreiz. Es ist frei von unangenehmen Nebenwirkungen des Morphins und bei 1½facher Menge gleich schmerzlindernd⁴⁾.

Ketoderivate der Morphinreihe erhält man durch Behandeln von Morphin oder seinen O-Alkyläthern mit Wasserstoff in Gegenwart von Katalysatoren und Säure, wenn man die Katalysatoren insbesondere Palladium und Platin oder deren Salze in verhältnismäßig großen Mengen verwendet. Die Reaktion erfolgt unter gleichzeitiger Hydrierung und Umwandlung der alkoholischen Hydroxylgruppe in eine Ketogruppe. Aus der Morphinkebase erhält man durch Methylierung eine Kodeinketobase. Mit Diäthylbarbitursäure und Diallylbarbitursäure erhält man Salze. Die Wirkung der Kodeinketobase ist morphinartig. Die schmerzstillende und beruhigende Wirkung auf das Gehirn kommt der Kodeinketobase ähnlich wie dem Morphin und viel ausgeprägter als dem Kodein und Dihydrokodein zu. Dagegen teilt sie mit dem Kodein das Hervortreten krampfartiger Wirkungen und toxischer Gaben. Auf den Darm wirkt das Mittel schwächer als Kodein und Dihydrokodein, dementsprechend tritt beim Menschen auch keine Verstopfung ein. Im Gegensatz zu Dihydrokodein wirkt die Kodeinketobase auch wenig auf die Atmung⁵⁾.

Dihydrodesoxymorphin und Dihydrodesoxykodein erhält man durch Behandlung von Chlordihydrokodid mit basischen Agenzien⁶⁾.

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. Bd. 64, S. 380. 1917.

²⁾ Keim, P.: Münch. med. Wochenschr. Bd. 70, S. 466. 1923.

³⁾ Schindler, Rudolf: Münch. med. Wochenschr. Bd. 70, S. 467. 1923.

⁴⁾ D.R.P. 296 196.

⁵⁾ Knoll, Ludwigshafen, D.R.P. 365 683.

⁶⁾ Knoll, Ludwigshafen, D.R.P. 414 598.

Je nach der Art der Reduktion entstehen drei isomere Dihydroxykodeinone.

Beim Studium von Normorphinderivaten fand Hertha Heimann¹⁾, daß durch die Entmethylierung die Giftigkeit in fast allen Fällen vermindert wird, aber in ungefähr gleichem Maße auch die Wirksamkeit. Besonders geht die typische Beeinflussung der Respiration durch Morphin verloren. Pentamethylendinormorphin und Dihydronorkodein zeigen eine ausgesprochene lähmende Wirkung auf den isolierten Darm, in gleicher Richtung wirkt Benzylkodein. Auf Katzen haben die untersuchten Substanzen mit Ausnahme des Normorphins eine sehr sedative Wirkung. Normorphin ist weniger wirksam als Morphin, Normorphincyanid ist indifferent, ebenso Aminocyanormorphin. Dihydronormorphin wirkt kürzer narkotisch, setzt Fiebertemperatur herunter und wirkt auf den Blutdruck herabsetzend.

Während bei den Cocainderivaten die Entmethylierung wirksamere Substanzen erzeugt und die Giftigkeit erhöht, ist bei den Morphinderivaten ganz ähnlich wie in der Antipyringruppe eine herabgesetzte Wirkung der entmethylierten Verbindungen zu sehen.

O-Allylnormorphin macht keine wesentlichen Erscheinungen, während N-Allylnorkodein eigenartig wirkt. Es ist ein sicherer Antagonist des Morphins. Beim N-Allylnorkodein schlägt die etwas abgeschwächte Morphinwirkung des Kodeins in ihr Gegenteil um. Es wirkt auf Katzen nicht erregend und bei anderen Tieren nur sehr schwach narkotisch.

Allyldihydronorkodein wirkt im Prinzip gleich wie der nicht hydrierte Körper, anfangs vielleicht etwas stärker.

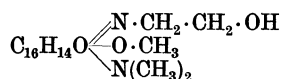
Während Methylmorphimethin an Kaninchen, intravenös gegeben, Drucksenkung und schwere Respirationsstörung auslöst, ist Allylmorphimethin wenig wirksam. Diallylmorphimethin hat ebenfalls keine die Respiration erregende Wirkung. Eine dem N-Allylnorkodein qualitativ homologe, quantitativ aber weit zurückstehende Kraft in bezug auf den Antagonismus zum Morphin haben Allylthioharnstoff, Allylamin, Allylformiat, Pentamethylenallyldimethylamin und Allylglykosid²⁾.

Diaminophenylnorkodein ist physiologisch indifferent.

N-Methyl-8-oxymethyl-thallin bewirkt im Gegensatz zu Methylthallin Blutdrucksenkung und Zunahme des Respirationsvolums, zeigt aber mit dem Kodein gar keine Verwandtschaft. J. v. Braun schließt daraus, daß die Gegenwart des reduzierten Benzolringes oder des überbrückten Hexamethylenringes im Kodein und im Morphin und die Stellung des Stickstoffs diesem Ring gegenüber von ausschlaggebender Bedeutung für das Zustandekommen der physiologischen Wirkungen der beiden Alkaloide ist, und daß eine etwas weniger wichtige Rolle die Stellung des alkoholischen Hydroxyls spielt.

Dimethylamino- und Diäthylaminokodein, welche die Dialkylaminogruppe an Stelle des alkoholischen Hydroxyls enthalten, wirken stärker als Kodein (H. Heimann).

Das Oxäthylderivat



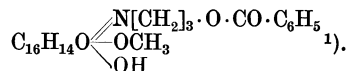
welches nicht mehr das alkoholische Hydroxyl des Kodeins, wohl aber ein neues Hydroxyl an einer ganz anderen Stelle des Moleküls besitzt, erweist sich als wesentlich schwächer wirksam im Vergleich zum Kodein.

Während die zum Stickstoff γ -ständige benzoilierte Hydroxylgruppe im Cocain, Tropicocain, Eucain und in vielen ganz einfachen Fällen Anästhesie

¹⁾ Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 17, S. 342. 1915.

²⁾ Pohl, Julius: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 17, S. 370. 1915.

bedingt, erweist sich Benzoyloxy-propylnorkodein als ganz frei von solchen Eigenschaften.



Am Stickstoff entmethylierte Derivate von Alkaloiden der Morphinreihe erhält man, wenn man die Alkaloide der Morphinreihe in Form ihrer durch Acidylirung der freien Hydroxylgruppen erhältlichen Derivate mit Bromcyan in die entsprechenden Norcyanverbindungen überführt und diese verseift.

Diacetylcyanormorphin gibt beim Erwärmen mit Kalilauge Cyannormorphin, dieses beim Erwärmen mit Salzsäure Normorphin. Beschrieben sind ferner: Norkodein, Dihydronormorphin, Dihydronorkodein, welches man auch durch Hydrieren von Norkodein erhält²⁾. Statt Bromcyan kann man Chlorcyan verwenden³⁾. N-Allylnorkodein und N-Allyldihydronorkodein erhält man, wenn man Norkodein bzw. Dihydronorkodein mit allylierenden Mitteln behandelt. N-Allyldihydronorkodein entspricht in seinen Eigenschaften dem N-Allylnorkodein. Die Verbindungen erweisen sich als energische Antagonisten des Morphins, welche die bis jetzt für diesen Zweck empfohlenen Mittel, z. B. das Atropin, bei weitem in bezug auf ihre Wirkung überragen⁴⁾.

Von allen Opiumalkaloiden ist Thebain das am stärksten krampferregende und giftigste, dagegen steigert Thebain nicht die Empfindlichkeit in gleichem Maße, wie Morphin und Kodein, weshalb auch die Erschöpfung nicht so rasch eintritt und die Vergiftung mit Thebain langsamer verläuft. Thebain macht in kleinen Dosen narkotische Wirkung, sonst ist es mit dem Strychnin fast ganz identisch. Thebain ist vielleicht 20mal so giftig als Morphin. Thebain wirkt anders auf Menschen als auf Tiere. Ebenso ist Kodein für Tiere giftiger als für Menschen⁵⁾.

Morphin, Kodein und Thebain sind alle drei Phenanthrenderivate. Thebain ist von einem dihydrierten, die beiden andern Alkaloide von einem tetrahydrierten Kohlenwasserstoff abzuleiten. Beim Erwärmen von Thebain mit wässriger Salzsäure erhält man Thebenin $\text{CH}_3\text{O} > \text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ON}$, welches allgemeine Lähmung macht⁶⁾.

Met-Thebenin wirkt wie Thebenin, aber stärker, während das ringförmige Thebenol ganz unwirksam ist. Durch die Ringsprengung geht die eigenartige Wirkung des Thebenins nach allen Richtungen verloren.

Bei der Behandlung von Thebain mit starker Salzsäure wird nur eine Methoxylgruppe abgespalten, andererseits erleidet tatsächlich der stickstoffhaltige Ring des Thebains eine Umwandlung, es bildet sich Morphothebain, das ungiftig scheint.

Es läßt sich also aus der vergleichenden Betrachtung dieser Substanzen sagen, daß die typische Wirkung des Morphins mit dem Vorhandensein der beiden freien Hydroxyle in benachbarter Stellung an einem Benzolring sowie mit dem Intaktsein des stickstoffhaltigen Ringes in innigem Zusammenhange steht. Ähnlich konstruierte Körper können die krampferregende Wirkung besitzen, wie es nach den Erfahrungen mit Laudanosin und Papaverin sicher anzunehmen ist. Hingegen geht sie bei Veränderung des N-haltigen Ringes in dem Falle des Morphothebains verloren.

Man erhält Thebainderivate⁷⁾ durch Grignardsche Synthese und Zersetzung mit Wasser aus Brombenzol und Thebain, Magnesium und Äther oder aus Thebain, Benzylchlorid, Magnesium und Äther.

1) Braun, J. v. u. K. Kindler: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 49, S. 2655. 1916.

2) Hoffmann-La Roche, D.R.P. 286743.

3) D.R.P. 289273, Zusatz zu D.R.P. 286743.

4) Hoffmann-La Roche, D.R.P. 289274.

5) Eckhardt: Beitr. z. Anat. u. Physiol. Bd. 8.

6) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 32, S. 168. 1899.

7) Martin Freund, D.R.P. 181510.

Thebainmethyljodid (durch Addition von Methyljodid dargestellt) besitzt nach C. Brown und Fraser lähmende Wirkung auf motorische Nerven, und seine letale Wirkung ist dem Thebain gegenüber sehr verringert. Aber auch die krampferregende Wirkung des Thebains ist in der Thebainammoniumbase erhalten, wenn auch die prädominierende lähmende Wirkung sie verdeckt.

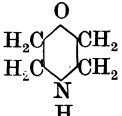
Die Versuche zur Synthese des Morphins lassen sich in zwei Gruppen teilen: In Versuche, welche dem Morphin analog wirkende Körper erzielen wollten, und Versuche zur Synthese des Alkaloids selbst.

Versuche zur Synthese morphinähnlicher Körper liegen von L. Knorr vor, welche sich auf seine Untersuchungen über die Konstitution des Morphins stützen. Leider ist das experimentelle Material über die Wirkung dieser Substanzen nicht veröffentlicht. Sie sind nie in die Therapie gedrungen, so daß es sich anscheinend um wirkungslose Substanzen handelt.

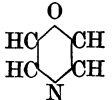
Von den synthetischen Morpholinen stehen die Naphthalanmorpholine ihrer Konstitution zufolge, nach der Ansicht von Knorr, dem Morphin am nächsten. Nach der Knorr'schen Angabe sollen die physiologisch sehr wirksamen N-Alkylderivate des Naphthalanmorpholins in der Wirkung auf den menschlichen Organismus dem Morphin schon sehr ähnlich sein, was aber anscheinend ganz unrichtig ist.

Direkt werden die Morpholine aus Dioxyäthylaminen dargestellt¹⁾.

Morpholin läßt sich ferner leicht aus Nitroso- und Nitroderivaten des Phenylmorpholins darstellen durch Spaltung mit Alkalien, während Phenylmorpholin selbst sehr resistent ist²⁾.

Vorher hat Knorr³⁾ Morpholin  aus dem Dioxyäthylamin

$\text{NH} \begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{matrix}$ von Würtz, dessen inneres Anhydrid es ist, durch Erhitzen mit Salzsäure auf 160° erhalten.

Dieses Morpholin verhält sich zum einfachen Oxazin  wie Piperidin zu Pyridin.

Methylphenmorpholin⁴⁾ löst rote Blutkörperchen, verursacht Methämoglobinbildung; es besitzt keine narkotische Wirkung und wirkt auf Katzen nicht wie Morphin exzitierend⁵⁾.

¶Naphthalanmorpholin, also der Körper, welcher nach Knorr von den synthetisch dargestellten Morpholinbasen dem Morphin chemisch und physiologisch am nächsten ist⁶⁾, konnte er aus dem von E. Bamberger und Lödter beschriebenen Tetrahydronaphthylenoxyd durch Anlagerung von Aminoalkohol und Behandlung des resultierenden Oxäthylaminotetrahydro-β-naphthols mit kondensierenden Mitteln darstellen⁷⁾.

Die Darstellung der Naphthalanmorpholine und Camphanmorpholine ist von Knorr⁸⁾ beschrieben.

In der Morphingruppe wären noch folgende Versuche, zu neuen Verbindungen zu gelangen, erwähnenswert, wenngleich sie keine praktische Bedeutung erlangt haben.

1) D.R.P. 95854 und D.R.P. 120047. 2) DRP. 119 725.

3) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 22, S. 2081. 1889. 4) D.R.P. 97 242.

5) Becher: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de therapie Bd. 22, S. 91.

6) Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 301, S. 1; Bd. 307, S. 171, 187. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 32, S. 732 u. ff. 1889.

7) Knorr gibt an, „daß ein von Leubuscher geprüftes Naphthalanmorpholin (welches, wird nicht mitgeteilt) bei Menschen subcutan angewendet, hypnotisch wirkt“. Diese Angabe aber scheint unrichtig zu sein.

8) D.R.P. 105 498.

Morphinglykosid¹⁾ (sehr leicht zersetzlich) wirkt sehr stark tetanisch, macht bei Katzen aber keine Gehirnreizung wie Morphin.

Die Verfahren, um den Geschmack der Alkaloide bei ihrer internen Verwendung zu verbessern, haben wir schon zum Teil beim Chinin kennengelernt.

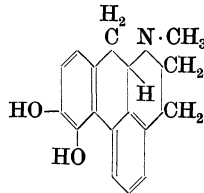
Es bleiben noch folgende zu erwähnen:

Rhenania (Aachen) stellt wasserlösliche Verbindungen des Caseins mit Alkaloiden in der Weise her, daß sie die alkoholische oder andere Lösung der Alkaloide auf Casein zur Einwirkung bringt, evtl. unter Zusatz von Alkali oder Alkalisalzen²⁾.

Apomorphin.

Die Abspaltung von Wasser aus dem Morphin oder Kodein durch Salzsäure oder Chlorzink in der Siedehitze führt zu Verbindungen, welche insofern von den Muttersubstanzen differieren, als ihnen die brechenenerregende Wirkung des Morphins in erheblich erhöhter Weise zukommt. Es sind dies Apomorphin und Apokodein.

Pschorr³⁾ faßt das Apomorphin auf das



Es enthält zwei Phenolhydroxyle, im Gegensatz zum Morphin mit einem Phenolhydroxyl. Der indifferente Sauerstoff und zwei Wasserstoffe sind abgespalten. Der Stickstoff ist tertiär und ringförmig gebunden wie im Morphin.

Apomorphin hat eine geringe narkotische Wirkung, verursacht aber eine hochgradige Erregung, hierauf Lähmung des Gehirns und der Medulla oblongata⁴⁾. Es ist ein energisches Expectorans und ein Emeticum.

Diacetylapomorphin wirkt doppelt so stark emetisch wie Apomorphin. Die Jodmethylate beider Basen sind etwa 20 mal weniger aktiv als diese⁵⁾. Dibenzoylapomorphin erzeugt kein Erbrechen⁶⁾. Es scheint überhaupt weniger wirksam zu sein.

Ähnlich wie Apomorphin verhält sich Apokodein $C_{17}H_{16}NO_2 \cdot CH_3$. Nach Murell ist es ein Expectorans und Emeticum, wie das ihm nahestehende Apomorphin. Nach Guinard ist es für Hunde ein ausgezeichnetes Schlafmittel, wie Kodein. Bei größerer Dosis bekommt das Tier nach dem Einschlafen Zuckungen und Krämpfe, durch welche der Schlaf alsbald verschwindet. Nach Guinard hingegen ist Apokodein⁷⁾ kein Brechmittel, sondern erzeugt nur übermäßige Speichelsekretion und beschleunigt die Darmperistaltik, wirkt als Sedativum, das, ohne vorhergehendes Exzitationsstadium und ohne Übelkeit und Erbrechen hervorzurufen, leichten vorübergehenden Schlaf erzeugt. Toy und Combemale⁸⁾ wiesen darauf hin, daß Apokodeinchlorhydrat ein subcutan applizierbares, sicher wirkendes Abführmittel ist. Es erniedrigt den Blutdruck

¹⁾ Becker: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 12, S. 96. 1903.

²⁾ D.R.P. 119060.

³⁾ Pschorr: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 39, S. 3125. 1906; Bd. 40, S. 1984, 3344. 1907.

⁴⁾ Hypnotische Wirkung des Apomorphin. Mercks Ber. 1900, S. 69. — Rabow in v. Leyden-Festschrift Bd. 2, S. 79. 1902.

⁵⁾ Tiffeneau, Marc: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 82, S. 1193. 1919.

⁶⁾ Bergell u. Pschorr: Therap. d. Gegenw. 1904, Mai.

⁷⁾ Guinard, L.: Contributions à l'étude physiologique de l'apocodéine. Lyon 1893 und Lyon méd. 1891, Nr. 21 u. 23.

⁸⁾ Mercks Ber. 1900, S. 62.

und wirkt gefäßerweiternd [Dixon¹⁾]. Die laxierende Wirkung ist durch Peristaltiksteigerung, durch den sedativen Einfluß auf die Hemmungsganglien des Sympathicus zu erklären. In richtiger Dosis subcutan verabreicht erzeugt es keine Nebenwirkungen, kein Erbrechen. Die Wirkungen des Apokodeins und des Kodeins weisen gewisse Analogien auf, doch wirkt letzteres in stärkerem Maße hypersekretorisch und weniger beruhigend, ist ferner stärker krampferregend und im allgemeinen gefahrbringender.

Alkylapomorphiniumsalze erhält man in leicht löslicher Form durch Umsetzen der Apomorphinjodalkylate mit Schwermetallsalzen der betreffenden Säuren oder durch Umsetzen der freien quaternären Base mit Säuren oder durch Einwirkung von Alkyläthern der Sauerstoffsäuren oder Alkylhalogenen auf Apomorphin selbst²⁾. Diese Alkylapomorphiniumsalze sind leichter löslich und nicht so leicht veränderlich wie Apomorphinchlorhydrat.

Man erhält Alkylapomorphiniumsalze, indem man die alkylschwefelsauren Salze der Alkylapomorphiniumbasen in konzentrierter wässriger Lösung mit Metallsalzen umsetzt, deren basischer Bestandteil ein leicht lösliches Salz der Alkylschwefelsäure bildet; so erhält man Apomorphinbrommethylat durch Versetzen der ätherischen Lösung von Apomorphin mit Dimethylsulfat. Der abgeschiedene Sirup wird mit Bromkalium umgesetzt, es scheidet sich das Brommethylat ab, das man aus der methylalkoholischen Lösung mit Aceton fällen kann³⁾.

Apomorphinmethylbromid (Euporphin) besitzt Curarewirkung, wirkt aber nicht emetisch, auch nicht zentralerregend⁴⁾; es soll weniger Brechreiz erzeugen als Apomorphin und nicht so stark auf das Herz wirken⁵⁾.

Reines Apokodein macht leichte Narkose, Erbrechen, Salivation und Defäkation⁶⁾.

Narcein.

Narcein ist nach Versuchen von Mohr (Privatm.) in Gaben von 1 g und mehr noch ganz unwirksam (per os). Narcein ist wasserunlöslich, seine Salze äußerst schwer löslich. Aponarcein ist gleichfalls unwirksam.

Hingegen war kurze Zeit unter dem Namen Antispasmin eine Doppelverbindung des Narceins, das Narceinnatrium-Natriumsalicylat in Verwendung. Es hat eine morphinähnliche Wirkung, wirkt jedoch 40—50 mal schwächer als Morphin. Die ungemein schwache Wirkung des Narceins selbst schließt es aus, daß man von diesem Körper aus zu neuen wertvollen Verbindungen gelangen kann.

Ester des Narceins kann man nach Martin Freund darstellen⁷⁾, da in demselben eine Carboxylgruppe vorhanden ist, durch Behandeln mit Alkohol und Salzsäure.

Die so dargestellten salzsauren Methyl- und Äthylester des Narceins haben keine praktische Verwendung gefunden.

Narceinäthylesterchlorhydrat (Narcyl) soll nach Schröder ein gutes Mittel gegen Reizhusten sein. Narcyl wirkt wie Morphinäther⁸⁾. Es hat die gleichen Wirkungen wie Narcein⁹⁾.

Narcein¹⁰⁾ oder Homonarcein wird bei Gegenwart von Alkalien mit Dialkylsulfaten behandelt und die erhaltenen Reaktionsprodukte in Salze oder Ester oder die Salze dieser Ester übergeführt.

Man kann die gleichen Alkylderivate auch erhalten durch neutrale Alkylierungsmittel, wie Methylnitrat, Jodalkyl, Trimethylphosphat¹¹⁾.

¹⁾ Brit. med. journ. 1902, S. 1297, 2181. ²⁾ Pschorr, Berlin, D.R.P. 158620.

³⁾ D.R.P. 167879, Zusatz zu D.R.P. 158620.

⁴⁾ Harnack, E. u. H. Hildebrandt: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61, S. 343. 1909. ⁵⁾ Michaelis, M.: Klin. therapeut. Wochenschr. 1904, Nr. 24, S. 660.

⁶⁾ Kraye, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 111, S. 60, 1926.

⁷⁾ D.R.P. 71797. ⁸⁾ Zeitschr. f. Tuberkul. 1904, S. 451.

⁹⁾ Pouchet u. Chevallier: Bull. de gén. thérapie 1904, S. 779. — Noguea: Gac. méd. catal. 1906, S. 25. ¹⁰⁾ Knoll, D.R.P. 174380.

¹¹⁾ D.R.P. 183589, Zusatz zu D.R.P. 174380.

Zwecks Darstellung von Alkylnarcein¹⁾ oder Homonarceinadditionsprodukten und deren Alkylestern werden entweder Alkylnarceine resp. Alkylhomonarceine oder Narceinalkalien für sich oder in alkoholischer Lösung mit Alkylierungsmitteln behandelt und die erhaltenen quaternären Verbindungen esterifiziert oder die Narceine esterifiziert und dann in die quaternären Verbindungen verwandelt.

Narceinphenylhydrazon, von M. Freund dargestellt, wirkt letal durch Atmungslähmung. Vorher treten Konvulsionen auf²⁾.

Aponarcein³⁾ erhält man aus Narcein mit wasserentziehenden Mitteln, wie Mineralsäuren, Säurechloriden oder Anhydriden, z. B. aus Narcein und Phosphoroxchlorid.

Hydrastis.

Während lange Zeit die Mutterkornpräparate die Alleinherrschaft bei Behandlungen von Gebärmutterleiden und insbesondere von Blutungen aus diesem Organe behaupteten, trotzdem diesen Präparaten wegen ihrer sehr verschiedenen Wirkung, ihren unangenehmen Nebenwirkungen und dem leichten Verderben große Nachteile innewohnten, brachte die Einführung der Droge *Hydrastis canadensis* einen Konkurrenten, welcher sich einen großen Teil des therapeutischen Gebietes, auf welchem die Ergotinextrakte (*Secale cornutum*) dominierten, eroberte, obgleich keineswegs zu verkennen ist, daß zwischen der Wirkung beider Substanzen ganz wesentliche Unterschiede bestehen.

Der Fluidextrakt der *Hydrastis canadensis* hat einen dem rein dargestellten wirksamen Prinzipie nicht zukommenden widerlichen Geschmack, an welchem die Verwendung dieses Mittels oft gescheitert ist (er wird auch als Expektorans benützt).

Bei der Untersuchung dieser Droge wurde als wirksamer Bestandteil das Alkaloid Hydrastin isoliert, neben dem schon früher bekannten Alkaloide Berberin.

Die Droge *Hydrastis canadensis* wirkt in erster Linie auf das Gefäßsystem, und zwar vom Zentrum aus und bewirkt Gefäßverengung bzw. in großen Gaben Erweiterung (Fellner). Hydrastin selbst macht keine lokale Anästhesie, hingegen aber eine Steigerung des Blutdruckes. Bei Warmblütern macht Hydrastin Tetanus und dann Lähmung. Durch Reizung der Medulla oblongata kommt es zu einer Gefäßkontraktion und Blutdrucksteigerung, dieselbe ist aber nach Falk⁴⁾ gering und besonders während der tetanischen Anfälle tritt tiefes Sinken des Blutdruckes und Gefäßerschaffung ein. Die Blutdrucksteigerung ist nicht andauernd. Der Tod tritt bei der Hydrastinvergiftung durch Herzlähmung ein⁵⁾. Eine direkte Wirkung auf den Uterus ist nicht zu konstatieren.

Für die praktische Verwendung ist Hydrastin wenig geeignet seiner lähmenden und strychninartig tetanisierenden Eigenschaften wegen. Dagegen ist Hydrastinin ein geschätztes Präparat, da es keinen Tetanus erzeugt, auch kein Herzgift ist, dabei aber gefäßverengernd und dadurch blutstillend wirkt, weshalb es besonders bei Uterusblutungen Anwendung findet⁶⁾.

Das mit Hydrastinin nahe verwandte 6-7-Dimethoxy-2-methyl-3-4-dihydroisochinoliniumchlorid macht Blutdrucksteigerung durch Gefäßverengung. Es wirkt auf Kaninchenuterus erregend, auf Katzenuterus hemmend.

¹⁾ D.R.P. 186884, Zusatz zu D.R.P. 174380.

²⁾ Wendel: Diss. Berlin 1894.

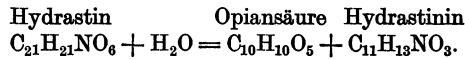
³⁾ Knoll, D.R.P. 187138.

⁴⁾ Therap. Monatsh. 1899, S. 319. — Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 190, S. 399. — Arch. f. Gynäkol. Bd. 36, H. 7.

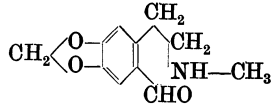
⁵⁾ Marfori: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27, S. 166. — Philipps u. Pembrey: Journ. of physiol. Proc. physiol. soc. 1897, 16. Jan.

⁶⁾ Decker, Kropp, Hoyer und Becker: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 395, S. 299, 321, 328, 342. 1913.

Hydrastin läßt sich durch Einwirkung von verdünnter Salpetersäure in Opiansäure und in Hydrastinin spalten¹⁾).



Dem Hydrastinin kommt folgende Strukturformel zu:

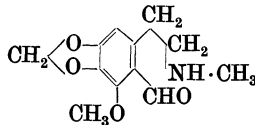
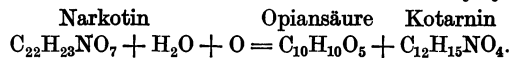


Es fällt gleich eine bestimmte Verwandtschaft dieses Alkaloids mit dem Opiumalkaloid Narkotin auf, wenn man sich der Betrachtung der Konstitution des letzteren zuwendet.

Narkotin ist in seinen Wirkungen dem Morphin sehr ähnlich, aber erheblich schwächer. Es stellt gewissermaßen ein umgekehrtes Thebain vor. Sehr rasch erfolgt eine nur kurze Zeit währende geringe Erhöhung der Sensibilität und einiges Zucken, dann Empfindungslosigkeit, Betäubung und Lähmung. Die Empfindlichkeit des Auges scheint vermindert, ebenso die Empfindlichkeit des Auges und der Nerven für den elektrischen Reiz. Ein schlafsüchtiger Zustand herrscht vor.

Bei Katzen macht Narkotin fürchterliche tetanische Krämpfe und danach Somnolenz und Lähmung. Bei Menschen wirkt es in therapeutischen Dosen nur als Antipyreticum (z. B. bei Malaria). Als Nebenwirkung kleiner Gaben sieht man Steigerung des Sexualtriebes.

Narkotin läßt sich durch Oxydation und Wasseraufnahme in Opiansäure und Kotarnin spalten. Es erweist sich als ein Methoxyhydrastin.



Gnoscopin ist racemisches Narkotin²⁾).

Narkotin und Hydrastin rufen beide ein tetanisches Stadium hervor, das bei Kaltblütern in eine vollständige zentrale Lähmung übergeht, beide verlangsamen die Schlagfolge des Herzens, beide lähmen die Herzganglien. Beide regen die Peristaltik an³⁾. Narkotin und Hydrastin setzen den Tonus der glatten Muskulatur herab. Hydrastin macht bei Katzen Somnolenz, ebenso Hydroberberin.

Die Oxydationsprodukte, die nach Abspaltung der indifferenten Opiansäure entstehen, Kotarnin und Hydrastinin, zeigen beide keine krampferregenden Eigenschaften, sie erzeugen bei Warm- und Kaltblütern eine rein zentrale Lähmung (durch Einwirkung auf die motorische Sphäre des Rückenmarkes). Sie sind keine Herzgifte; der Exitus letalis erfolgt bei ihnen durch Lähmung des Atmungszentrums und ist durch künstliche Respiration aufzuhalten.

Hydrastinin, das Spaltungsprodukt des Hydrastins, wirkt ebenfalls nicht lokal anästhesierend, ist aber kein Herzgift, wie seine Muttersubstanz, und erzeugt eine Zunahme der Gefäßkontraktion. Die Gefäßkontraktion wird zum Teil durch Erregung des vasomotorischen Zentrums bewirkt, vor allem aber durch Einwirkung auf die Gefäße selbst, infolgedessen tritt dann Blutdrucksteigerung ein. Die Blutdrucksteigerung ist anfangs periodisch, lang andauernd

¹⁾ Freund, Martin u. W. Will: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 19, S. 2800. 1886; Bd. 20, S. 89, 2400. 1887.

²⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 43, S. 800. 1910.

³⁾ RonBe: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 4, S. 207; Bd. 5, S. 21.

und durch keine Erschlaffungs Zustände unterbrochen. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Respirationszentrums. An der isolierten Gebärmutter sieht man, daß Hydrastinin auf die Gefäße direkt nicht wirkt, daß die Gefäßwirkung eine zentrale ist. Die Uteruskontraktionen hängen nicht mit einer Verengung der Gefäße zusammen. Auf den Nervenmuskelapparat wirkt es so, daß die Zusammenziehungen einen tetanischen Charakter annehmen¹⁾.

Der Unterschied zwischen der Muttersubstanz und dem Spaltungsprodukte läßt sich daher folgendermaßen feststellen.

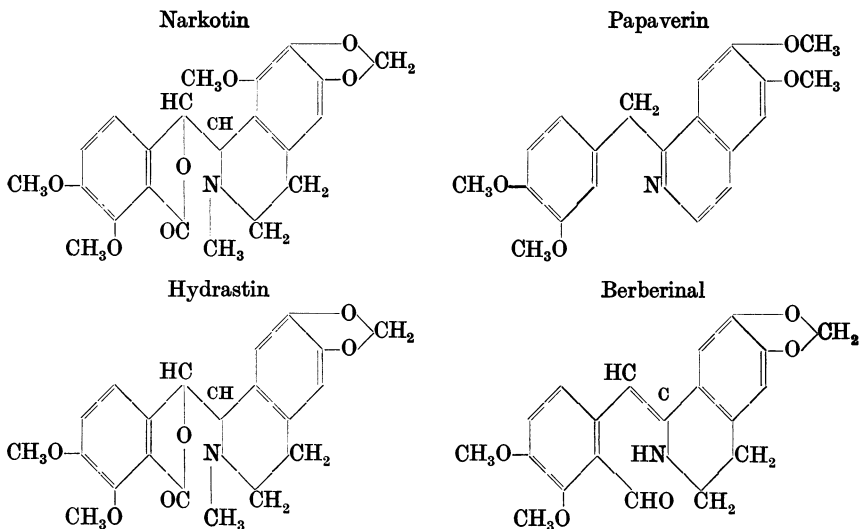
Beim Hydrastin ist die Wirkung auf den Blutdruck als Teilerscheinung der strychninartigen Wirkung auf das Zentralnervensystem anzusehen. Die Gefäßspannung ist eine Teilerscheinung des tetanischen Stadiums.

Hydrastinin hingegen macht kein tetanisches Stadium, es steigert die Contractilität des Herzmuskels, ist kein Herzgift, hat keine lokale Einwirkung auf die Muskulatur und bewirkt Gefäßkontraktion durch Einwirkung auf die Gefäße selbst und dadurch Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Atemzentrums. Hydrastinin wirkt also in ganz anderer Weise, wenn auch mit demselben physiologischen Endeffekte und viel intensiver und andauernder als die Muttersubstanz Hydrastin. Nach den Durchströmungsversuchen, von Pellaconi, Marfori usw. besitzt Hydrastin, ebenso wie Hydrastinin, auch eine lokale Wirkung auf die peripheren Gefäße. Hydrastinin wirkt nur im Sinne eines abgeschwächten Hydrastins.

Das zweite Spaltungsprodukt des Hydrastins, die Opiansäure, macht bei Kaltblütern Narkose, und zwar zentrale Lähmung, dann sehr geringe Krämpfe (Pio Marfori), bei Warmblütern ist Opiansäure wirkungslos, es kommen ihr höchstens antiseptische Eigenschaften zu.

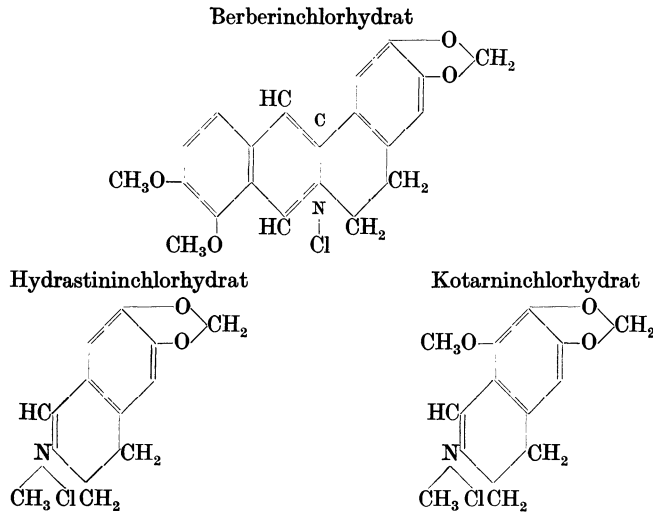
Durch den Eintritt der Opiansäure in die Verbindung ist also eine Abschwächung und Veränderung der Wirkung erfolgt, andererseits tritt eine tetanische Wirkung hinzu, die dem Hydrastinin fehlt. Daher ist Hydrastinin für die Therapie wertvoller, wegen der Stärke von Reizerscheinungen von seiten des Rückenmarkes und wegen der günstigen Beeinflussung der Herzaktion.

Betrachtet man nun die Strukturbilder der Alkaloide: Hydrastin, Papaverin, Narkotin und Berberin nebeneinander, so läßt sich die große Analogie in der Konstitution nicht verkennen.



¹⁾ Kurdinowski: Engelmanns Arch. 1904, Suppl. II, S. 323.

Während nach Gadamer die freie Base des Berberins als Aldehyd (Berberinal) anzusehen ist, sind die Salze des Berberin, Hydrastinin und Kotarnin



als Isochinolinammoniumverbindungen aufzufassen. Unter Austritt eines Moleküls Wasser aus dem Aldehyd (Berberinal) und Mineralsäure vollzieht sich die Salzbildung unter Ringschluß. Auch die Spaltstücke des Hydrastins und Narkotins, Hydrastinin und Kotarnin, haben, wie früher gezeigt, den Charakter aromatischer Aldehyde. Auch bei diesen Substanzen tritt die Salzbildung unter Wasserabspaltung und Ringschluß ein.

Papaverin ist nur noch schwach narkotisch wirksam¹⁾. Nach Leubuscher²⁾ hat es in kleinen Dosen eine beruhigende Wirkung auf die Darmbewegungen. Es beeinflusst alle glattmuskeligen Organe erschlaffend (J. Pal).

Nach subcutaner Darreichung von Papaverin kann man dieses weder in Organteilen noch in den Ausscheidungsprodukten finden, auch kein Umwandlungsprodukt davon. Nach oraler Darreichung kann man einen Teil aus dem Magen und Darm isolieren.

Papaverinsulfosäure ist physiologisch indifferent und kann nach subcutaner Darreichung zu etwa 35% aus den Ausscheidungsprodukten wieder isoliert werden³⁾.

Dicentrin ist ein dem Papaverin, Hydroberberin und Canadin isomeres Alkaloid. Es erzeugt leichte Narkose an Fröschen und Krämpfe sowie eine Schwächung der Reaktionsfähigkeit des Froschherzens. In großen Dosen wirkt es auf das Respirationszentrum lähmend. Bei Warmblütern geht der Lähmung eine vorübergehende Erregung des Zentrums voraus⁴⁾.

Betrachtet man nun die physiologische Wirksamkeit dieser Substanzen und ihrer Spaltungsprodukte, so ergeben sich interessante Beziehungen zwischen diesen Verbindungen und man sieht leicht den Gedankengang, welcher dazu geführt hat, auf rein chemischen Beobachtungen über die konstitutionelle Verwandtschaft dieser Körper äußerst wirksame Ersatzmittel der natürlichen Hydrastis-Droge und ihres wirksamen, rein dargestellten Prinzipes zu basieren.

Das zweite Alkaloid der Hydrastis, Berberin, wirkt hauptsächlich auf das Zentralnervensystem. Kleine Dosen wirken auf den Blutdruck und die Gefäße

¹⁾ Schröder: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 17, S. 96.

²⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1892, S. 179.

³⁾ Zahn, Kurt: Biochem. Zeitschr. Bd. 68, S. 444. 1915.

⁴⁾ Iwakawa, K.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 64, S. 369. 1911.

gar nicht. Große Dosen erniedrigen den Blutdruck merklich (Pio Marfori). Schon kleine Berberindosen verursachen mächtige Uteruskontraktionen und dieselben Blutdruckänderungen wie Hydrastis¹⁾. Berberin kontrahiert die Milz, macht Uteruskontraktionen und wird auch als Stomachikum und Tonicum benutzt. Es setzt die Körpertemperatur herab, vermehrt die Peristaltik und tötet schließlich durch zentrale Lähmung²⁾. Nach Berg wird es im Organismus verbrannt. Im Harn läßt es sich gar nicht, in den Exkrementen nur in Spuren nachweisen.

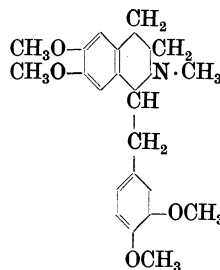
Hydroberberin, welches Hlasiwetz und Gilm³⁾ und Schmidt dargestellt, unterscheidet sich vom Berberin dadurch, daß es um vier Atome Wasserstoff mehr enthält. Es erhöht den Blutdruck durch Gefäßverengung, die abhängt von der Erregung der vasomotorischen Zentren der Medulla oblongata. Die physiologische Wirkung des Hydroberberins ist ganz verschieden von der des Berberins. Ersteres macht zuerst eine Erregung des Rückenmarkes und dann allgemeine Lähmung, letzteres sofort Lähmung. Hydroberberin macht Blutdrucksteigerung, Berberin eine starke Druckerniedrigung. Die Hydrierung macht also hier eine völlige Änderung der physiologischen Wirkung.

Canadin (aus der Wurzel von *Hydrastis canadensis*) ist 1-Tetrahydroberberin. Man kann racemisches Canadin aus Berberin durch Reduktion künstlich darstellen und durch Oxydation wieder in Berberin verwandeln. Canadin wirkt aber nicht blutdrucksteigernd⁴⁾. Bei Säugetieren macht Canadin in mittleren Gaben schwere Somnolenz, große Gaben erzeugen tonisch-klonische Krämpfe mit nachfolgender schwerer Lähmung. Auf den Uterus und das Gefäßsystem ist es ohne Einfluß⁵⁾.

α -Methyltetrahydroberberinhydrochlorid ist fast wirkungslos, das entsprechende Salz des α -Äthyldihydroberberins, zeigt ausgeprägte lokal schädigende Eigenschaften; es ätzt die Cornea, tötet einzellige Lebewesen, bringt Muskel zum Erstarren, lähmt Leukocyten. In das Gefäßsystem injiziert, veranlaßt es Puls- und Atembeschleunigung, verursacht aber im Gegensatz zu Hydrastinin und Kotarnin keine Blutdrucksteigerung durch Gefäßverengung⁶⁾.

Hochmolekulare Derivate des Papaverins sind von M. Freund und K. Fleischer⁷⁾ durch Kondensation von Papaverin, einerseits mit Formaldehyd, andererseits mit Opiansäure, bei Gegenwart starker Schwefelsäure erhalten worden.

Verwandelt man Papaverin in das entsprechende Chlormethylat und reduziert dieses mittels Zinn und Salzsäure, so erhält man N-Methyltetrahydropapaverin



welches racemisch ist und sich durch Chinasäure in zwei aktive Komponenten zerlegen läßt. Die rechtsdrehende ist mit dem Laudanosin aus dem Opium identisch⁸⁾.

1) Österr. med. Jahrb. 1885, S. 349.

2) Curci: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 25, R. 290. 1892.

3) Liebigs Ann. d. Chem. Suppl.-Bd. 2, S. 191. 1862.

4) Mohr: Privatmitteilung. 5) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 40, S. 2604. 1907.

6) Pyman, Frank Lee: Journ. of the chem. soc. (London). Bd. 97, S. 1814. 1910.

7) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 48, S. 406. 1915.

8) Pictet, Amé u. Athanasescu: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 33, S. 2346. 1900.

Diese Base ist also am Stickstoff methyliert und hydriert. Dadurch ist sie außerordentlich giftig geworden und nähert sich durch ihre konvulsivische Wirkung dem Thebain und Strychnin; sie besitzt keine wahrnehmbare narkotische Wirkung. Nach Babel kann sie in bezug auf Giftigkeit nur dem Thebain an die Seite gestellt werden. Die Verstärkung der Toxizität ist auf die Wasserstoffzunahme, die stärkere Krampfwirkung auf die Methylgruppe zurückzuführen.

Dagegen sind die narkotischen Eigenschaften, welche Papaverin, wenn gleich in wenig hohem Grade, besitzt, beim Laudanosin völlig verschwunden. Die anderen Erscheinungen der physiologischen Wirkung sind bei den beiden Alkaloiden sehr ähnlich¹⁾.

Laudanosin steht in bezug auf seine krampferregende Wirkung zwischen Thebain und Papaverin. Es ist also durch die Hydrierung und die Methylierung am Stickstoff die Wirkungsweise nicht verändert, sondern nur erheblich verstärkt, daher erscheint die schwach narkotische Wirkung des Papaverins in dieser als krampferregendes Mittel stärker wirkenden Verbindung nunmehr völlig verdeckt. Man ersieht beim Papaverin und beim Laudanosin leicht aus dem Strukturbild, daß alle Hydroxylwasserstoffe durch Alkylgruppen ersetzt erscheinen, so daß der krampferregende Komplex, dessen angreifende Gruppe für das Rückenmark uns bekannt, zur vollen Geltung kommen kann, da kein freies Hydroxyl in dieser Substanz vorhanden, welches chemische Beziehungen zum Gehirn herstellen würde.

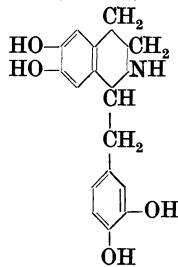
Durch Oxydation von Papaverin mit Permanganat erhielt Guido Goldschmiedt ein Keton, das Papaveraldin



Durch Reduktion mit Essigsäure und Zink kann man aus diesem einen sekundären Alkohol (Papaverinol) erhalten. Die Wirkung des Papaverinols ähnelt in allen Hauptsymptomen der Papaverinwirkung, nur sind die Krämpfe kräftiger und andauernder²⁾.

Tetrahydropapaverolinhydrochlorid $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}\cdot\text{HCl}$, von Frank Lee Pyman³⁾ dargestellt, also der entmethylierte und reduzierte Körper, wirkt physiologisch nur wenig. An isolierten Organen aber sieht man eine Blutdrucksenkung, bedingt durch eine Entspannung der glatten Muskulatur. Ebenso wirkt die Substanz auf den Uterus⁴⁾.

Tetrahydropapaverolin



1) Babel: Rev. méd. de la Suisse Rom. 1899, Nr. 11, S. 657.

2) Stuchlik: Monatshefte für Chemie, Bd. 21, S. 813. 1900.

3) Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 95, S. 1610.

4) Laidlaw, P. P.: Journ. of physiol. Bd. 40, S. 480. 1910.

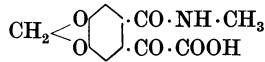
Die hydrierte Base wird im Organismus anscheinend durch Oxydation zerstört, auf die Skelettmuskulatur wirkt sie nicht, sie ist wenig giftig, der Blutdruck sinkt rapid ab infolge einer Erweiterung der glatten Muskulatur der Arterien. Die Substanz wirkt hauptsächlich auf die glatte Muskulatur überhaupt und nicht auf das Nervensystem, nur der Blasenmuskel widersteht der Wirkung¹⁾.

Mittels Grignardscher Synthese werden aus Berberinsalzen Benzyldihydroberberin, Phenylidihydroberberin, Methylidihydroberberin, Äthylidihydroberberin, Propylidihydroberberin dargestellt²⁾.

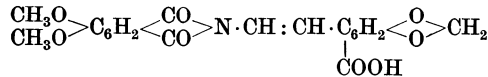
Papaverinnitrit erhält man durch Umsetzen von Papaverinsalzen mit salpetrigsauren Salzen und Anwendung von Lösungsmitteln für unverändertes Papaverin. Es hat in potenzierter Form die gefäßerweiternden Wirkungen seiner Komponenten³⁾.

In Abänderung des Verfahrens werden als Lösungsmittel für das unverändert gebliebene Papaverin verdünnte Säuren, zweckmäßig im Überschuß, bei 0° nicht wesentlich übersteigender Temperaturen, während oder nach Beendigung der Reaktion angewendet. Die Umsetzung zwischen Papaverinsalzen und Salzen der salpetrigen Säure wird in konzentrierter Lösung bewirkt⁴⁾.

Die Hydrastininsäure



und Berilsäure



sind Oxydationsprodukte des Hydrastins und Berberins. Sie sind gänzlich unwirksam⁵⁾.

Wenn man Hydrastinin als Aldehyd auffaßt, so erscheint es zugleich als ein sekundäres Amin und es vermag so zwei Methylgruppen aufzunehmen. Es entsteht auf diese Weise Hydrastininmethylmethinchlorid. Dieses macht fast vollständige Lähmung, anfangs eine Blutdrucksteigerung, dann Senkung. Vor allem unterscheidet sich die Wirkung dieses Körpers von der des Hydrastinins dadurch, daß es periphere Lähmung der Atemmuskulatur erzeugt und so curareartig den Tod herbeiführt. Hierbei büßt es die gefäßkontrahierenden Eigenschaften des Hydrastinins zum größten Teile ein.

Das Spaltungsprodukt des Narkotins: Kotarnin hat nach Buchheim und Loos eine schwache Curarewirkung. Stockmann und Dott⁶⁾ fanden, daß es in gewissem Grade paralyisierend auf motorische Nerven wirkt, nicht mehr als andere Glieder der Morphingruppe. Es erinnert in seiner Wirkung sehr an Hydrokotarnin, von dem es nur um zwei Wasserstoffe differiert.

Hydrokotarnin macht tetanische und narkotische Symptome, ähnlich wie Kodein, es ist aber weniger giftig als Thebain und Kodein, aber giftiger als Morphin, es hat die typische Wirkung der Morphingruppe.

Dihydrokotarninchlorhydrat ist stark giftig, es verursacht Krämpfe und Tod⁷⁾.

Äthylhydrokotarninchlorhydrat wirkt am Auge anästhesierend. Es macht Krämpfe und zentrale sowie periphere Lähmung. Bei Warmblütern ist es ein heftiges Krampfgift. Propylhydrokotarninchlorhydrat wirkt wie das Äthylderivat bei sonst gleichen Dosen.

1) Laidlaw, P. P.: Journ. of physiol. Bd. 40, S. 481. 1910.

2) M. Freund u. E. Merck, D.R.P. 179212.

3) Böhringer, Ingelheim, D.R.P. 391071.

4) Böhringer, Nieder-Ingelheim, D.R.P. 392458, 392459, Zusatz zu D.R.P. 391071.

5) Marfori, Pio: Arch. f exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27, S. 161.

6) Brit. med. journ. 1891, 24. Jan.

7) Freund, Martin u. Heinz: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 39, S. 2219. 1906.

Phenylhydrokotarnin und Benzylhydrokotarnin sind als Chlorhydrate auffallend schwächer wirksam als die Äthyl- und Propylderivate.

Kotarnin unterscheidet sich vom Hydrastinin nur dadurch, daß es an Stelle eines Wasserstoffatoms die Gruppe $-\text{OCH}_3$ enthält. Es wirkt blutstillend und kommt unter dem Namen Stypticin in den Handel. Stypticin¹⁾ macht bei Tieren zuerst eine Erregung des Zentralnervensystems und dann eine allgemeine Paralyse. Der Tod erfolgt durch Atmungslähmung. Es zeigt also Kotarnin im allgemeinen dieselbe Wirkung wie seine Muttersubstanz Narkotin, auch schwache hypnotische Eigenschaften kommen beiden zu. Dem Kotarnin kommen keine gefäßverengernden Eigenschaften zu wie dem Hydrastinin, welche seine blutstillenden Eigenschaften erklären würden. Auch die Gerinnung des Blutes wird durch dieses Mittel nicht begünstigt²⁾.

Als die wahrscheinlichste Ursache dieser blutstillenden Wirkung des Stypticins kann angenommen werden, daß ihm die Fähigkeit eigen ist, die Atmung zu verlangsamen, den arteriellen Blutdruck zu verringern und hierdurch eine Verlangsamung des gesamten Blutstromes hervorzurufen, wodurch die Thrombenbildung begünstigt und dem Blutaustritt ein Ziel gesetzt wird.

Das Eintreten der einen Methoxygruppe macht also eine so große Differenz in der Wirkungsart beider Substanzen, des Hydrastinins und des Stypticins; obgleich der blutstillende Effekt derselbe, so ist die Ursache der blutstillenden Eigenschaft in physiologischer Beziehung eine durchaus verschiedene.

Kotarnin wirkt schwächer als das nahe verwandte Hydrastinin in bezug auf die Blutstillung, es löst aber Wehentätigkeit aus, was Hydrastinin nicht tut und wirkt auch nicht narkotisch³⁾, besitzt aber nach Mohr (Privatmitteilung) sedative Wirkung. Die große Billigkeit des Kotarnins sichert ihm neben dem teureren Hydrastinin einen Platz in der Therapie.

Styptol ist phthalsaures Kotarnin. Phthalsäure soll nämlich ebenfalls blutstillend wirken⁴⁾.

Martin Freund⁵⁾ verbindet Kotarninsuperoxyd mit Phthalsäure und Cholsäure und erhält glatt die reinen Salze des Kotarnins. Man stellt phthalsaurer Salze⁶⁾ des Kotarnins her, entweder durch direkte Vereinigung von Säure und Base oder durch Umsetzung der Salze beider. Die Phthalsäure soll für sich schon entzündungswidrig und blutstillend wirken. Man erhält diese Salze auch durch Zusammenbringen von Phthalsäureanhydrid und Kotarnin⁷⁾, ebenso kann man das saure Phthalat darstellen.

Nach den Untersuchungen von Kehler⁸⁾ wirkt Cholsäure auf den Uterus stark kontrahierend, weshalb ein Salz von Cholsäure und Kotarnin durch Auflösen molekularer Mengen hergestellt wird⁹⁾. Man erhält dasselbe Salz, wenn man Cholsäure und Kotarnin in Form ihrer Salze aufeinander einwirken läßt¹⁰⁾.

Ein Doppelsalz aus einem Molekül Eisenchlorid und zwei Molekülen salzsaurem Kotarnin¹¹⁾ kann man bei gewöhnlicher Temperatur in Gegenwart eines Lösungsmittels erhalten.

Acetylnarkotin¹²⁾ soll weniger giftig sein als Narkotin selbst. Man erhält es aus Narkotin mit Essigsäureanhydrid bei Gegenwart von Schwefelsäure in der Wärme.

Narkotinsulfosäure¹³⁾ erhält man aus Narkotin, Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure bei Temperaturen, welche nicht höher sind als 30°.

Tetrahydronarkotinchlorhydrat besitzt geringe Reizwirkung, deutliche lokalanästhesierende Wirkung, ist wenig giftig und erzeugt ausgesprochene Blutdrucksenkung infolge Gefäßerweiterung¹⁴⁾.

1) Therap. Monatsh. 1895, S. 646; 1896, S. 28.

2) Marfori, Pio: Arch. ital. di biol. 1897, fasc. 2.

3) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 142, S. 360.

4) Katz: Therap. Monatsh. 1903, Juni. 5) D.R.P. 232003.

6) D.R.P. 175079. 7) D.R.P. 180395, Zusatz zu D.R.P. 175079.

8) Arch. f. Gynäkol. Bd. 84, H. 3. 9) Hoffmann-La Roche, D.R.P. 206696.

10) D.R.P. 208923, Zusatz zu D.R.P. 206696. 11) Voswinkel, D.R.P. 161400.

12) Knoll, D.R.P. 188055. 13) Knoll, D.R.P. 188054.

14) Freund, M.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 45, S. 2322. 1912.

Wolfenstein und Bandow empfehlen zur Darstellung des Hydrokotarnins, welches bis jetzt ohne praktische Verwendung ist, statt Kotarnin mit Zinn und Salzsäure zu reduzieren, die elektrolytische Reduktion¹⁾.

Durch Einwirkung von Formaldehyd auf Narkotin unter Zusatz von Mineralsäuren erhält man Methylendinarkotin, welches sich bei der Oxydation mit Salpetersäure in Methylendikotarnin umwandelt²⁾.

Methylen-di-kotarnin-bromhydrat besitzt keinerlei lokale Wirkungen, lähmt aber zentral und peripher beim Frosch, beim Kaninchen nicht peripher, sondern es treten Krämpfe, Kollaps und Tod ein. Es macht Blutdrucksteigerung, dann Abfallen des Blutdruckes unter hochgradiger Pulsverlangsamung, schließlich Herzlähmung³⁾.

Methylendihydrokotarninchlorhydrat ist sehr wenig giftig. Intravenös injiziert macht es promptes Absinken des Blutdruckes mit starker Pulsverlangsamung, dann Wiederansteigen bis zur Norm, aber keine Blutdrucksteigerung. Auf die glatte Muskulatur des Uterus wirkt es nicht kontrahierend⁴⁾.

Werden die Alkyladditionsprodukte des Hydrastins und Narkotins durch Ammoniak zersetzt, so entstehen Derivate mit zwei Stickstoffatomen. So entstehen Alkylhydrastamide und Alkylnarkotamide.

Amenyl ist das Chlorhydrat des Methylhydrastimids; man erhält es aus dem Jodmethylate des Hydrastins durch Ammoniak, wobei unter Abspaltung von Jodwasserstoff eine Öffnung des N-haltigen Ringes eintritt. Das so entstandene Methylhydrastin nimmt bei der Behandlung mit Ammoniak ein Molekül desselben auf, wobei die Lactonbildung gesprengt wird. Das dabei entstehende Methylhydrastamid spaltet beim Erwärmen mit Salzsäure sehr leicht ein Molekül Wasser ab und geht dabei in das Chlorhydrat des Methylhydrastimids über. Dieses setzt den Blutdruck infolge Gefäßerschaffung herab⁵⁾.

Die Alkylhydrastine und die analogen Narkotinverbindungen geben, mit Ammoniak behandelt, analoge Körper. Es gehen die Alkylhydrastinalkoholate in die Alkylhydrastamide über, wenn sie mit Ammoniak längere Zeit digeriert werden. Dieselben spalten beim Erhitzen mit starker Lauge oder unter dem Einflusse von Säuren leicht Wasser ab und gehen in Alkylhydrastimide resp. Alkylnarkotimide über.

Die so aus Narkotin und Hydrastin entstehenden Verbindungen (Methylaminverbindungen) erzeugen bei Warm- und Kaltblütern Lähmungen rein peripherer Natur. Sie sind in kleinen Dosen ohne jede Einwirkung auf das Herz und wirken erst in größeren Dosen und nach längerer Zeit lähmend ein. Beide bewirken — die Hydrastinverbindung jedoch ein wesentlich stärkeres — Sinken des Blutdruckes; der Tod erfolgt durch Atmungsstillstand.

Die aus diesen Verbindungen endlich durch Einwirkung von Säuren unter Abspaltung eines Moleküls Wasser entstehenden Imidverbindungen erzeugen bei Warm- und Kaltblütern zuerst ein Stadium einer unvollkommenen Lähmung, auf das alsdann ein mit der Steigerung der Reflexe beginnendes Krampfstadium folgt. Beide üben einen lähmenden Einfluß auf das Herz aus, sie bewirken Blutdrucksenkung, die Hydrastinverbindung jedoch eine wesentlich stärkere infolge starker Gefäßerschaffung. Der Tod erfolgt durch Atmungsstillstand.

Die von Falck ausgeführten Untersuchungen haben gezeigt, daß die gleich aufgebauten Derivate des Narkotin und Hydrastin eine nahe pharmakologische Verwandtschaft besitzen, andererseits finden sich aber auch Verschiedenheiten in ihren Wirkungen. Wenn wir von unwesentlichen Wirkungen

¹⁾ D.R.P. 94949.

²⁾ Freund, Martin u. Karl Fleischer: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 45, S. 1171. 1912; D.R.P. 245622.

³⁾ Freund, M. u. K. Fleischer (Heinz-Erlangen): Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 45, S. 1182. 1912.

⁴⁾ Freund, M. u. A. Daube (Heinz-Erlangen): Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 45, S. 1186. 1912.

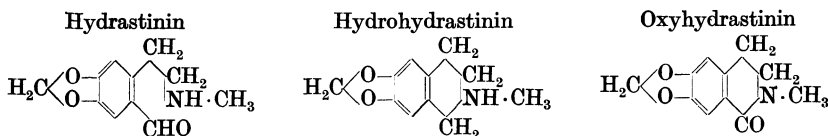
⁵⁾ Therap. Monatsh. Bd. 23, S. 581.

absehen, z. B. das Methylnarkotimid lokal anästhesierend wirkt, so fällt vor allem der wesentliche Unterschied auf, daß alle Narkotinderivate eine wenn auch verschieden starke Einwirkung auf das Großhirn zeigen; sie erzeugen ein narkotisches Stadium, während Hydrastinderivate alle eine Einwirkung auf das Gefäßsystem und den Blutdruck ausüben. Während wir aber bei Hydrastin eine durch tiefes Sinken des Blutdruckes unterbrochene Steigerung des Druckes finden, besitzen die Additionsprodukte des Hydrastins, z. B. Hydrastinmethyramid nur gefäßerschaffende Eigenschaften, sie erzeugen Blutdrucksenkung, hingegen ruft das durch Oxydation entstehende Spaltungsprodukt, Hydrastinin, anhaltende Gefäßkontraktion und Blutdrucksteigerung hervor.

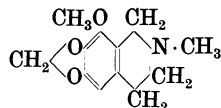
Beim Menschen übt Methylnarkotamid keine sichere und gleichmäßige Wirkung aus, es besitzt weder vor Morphin, noch vor Kodein Vorzüge. Methylhydrastamid ist weniger toxisch als das Imid und wurde wegen seiner gefäßerschaffenden Wirkung als Emmenagogum mit größtem Mißerfolg versucht, auch Kotarnin steht weit hinter Hydrastinin zurück.

Die oben besprochenen, von Falck physiologisch geprüften Derivate des Hydrastins und Narkotins werden nach M. Freund und Heim¹⁾ in der Weise erhalten, daß die Alkylhalogenadditionsprodukte des Hydrastins und Narkotins durch Ammoniak in eigentümlicher Weise zersetzt werden, wobei Derivate mit zwei Stickstoffatomen entstehen. Dieselben Verbindungen entstehen auch durch Einwirkung von Ammoniak auf Methylhydrastin und Methylnarkotin.

Beim Kochen mit Kalilauge verwandelt sich Hydrastinin in Hydrohydrastinin und Oxyhydrastinin.



Durch Reduktion von Kotarnin mit Natriumamalgam und verdünnter Salzsäure erhält man Hydrokotarnin

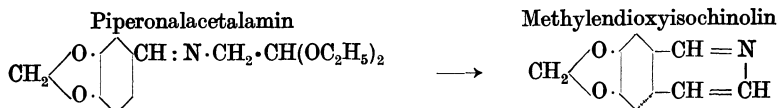


Dieses liefert bei der Reduktion mit Natrium und siedendem Amylalkohol unter Verlust des Alkoxyis Hydrohydrastinin, womit ein einfacher Weg vom Narkotin zum Hydrastin bzw. von Kotarnin zum Hydrastinin erschlossen erscheint²⁾.

Hydrohydrastinin hat eine krampferregende Wirkung. Warmblüter sterben auf der Höhe eines Krampfanfalles oder nach diesem an Atmungslähmung³⁾.

Die Synthese des Hydrohydrastinins läßt sich nach Fritsch in folgender Weise bewerkstelligen.

Man kann Alkyloxybenzylidenaminoacetal⁴⁾ (aus Aminoacetal und Alkyloxybenzaldehyd) mit konz. Schwefelsäure kondensieren, welche Kondensation schon beim bloßen Stehenlassen eintritt, und erhält so Methylendioxyisochinolin, welches in nahen Beziehungen zum Hydrastinin steht und in dieses übergeführt werden kann⁵⁾.



¹⁾ D.R.P. 58394. — Liebig's Ann. d. Chem. Bd. 271, S. 314.

²⁾ Pyman, F. L. u. F. G. C. Remfry: Journ. of the chem. soc. (London). Bd. 101, S. 1595. 1912. ³⁾ Kramm: Diss. Berlin 1893.

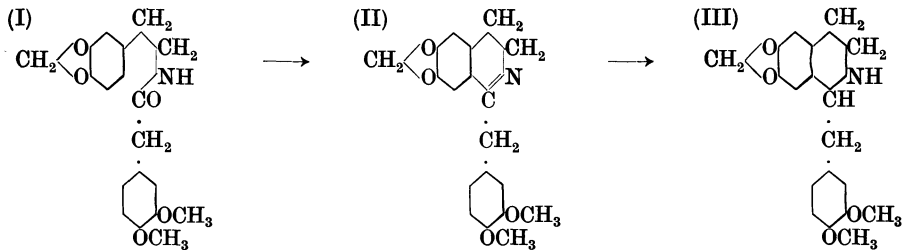
⁴⁾ Fritsch: D.R.P. 85566.

⁵⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 235358.

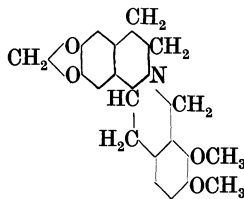
Das Jodmethylat der letztgenannten Verbindung liefert bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol Hydrohydrastinin¹⁾.

Die Berberinsynthese²⁾ verläuft folgendermaßen:

Homopiperonylamin $\text{CH}_2\text{O}_2 : \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ wird mit Homoveratrumsäurechlorid $(\text{CH}_3\text{O}_2)_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COCl}$ zu Homoveratroylhomopiperonylamin (I) kondensiert. Dieses wird in kochender Xylollösung mit Phosphorpentoxyd erhitzt, wobei unter Austritt eines Moleküls Wassers die dihydrierte Isochinolinbase (II) entsteht, welche durch Reduktion mittels Zinn und Salzsäure sich in Veratryl-norhydrastinin (III) verwandelt.



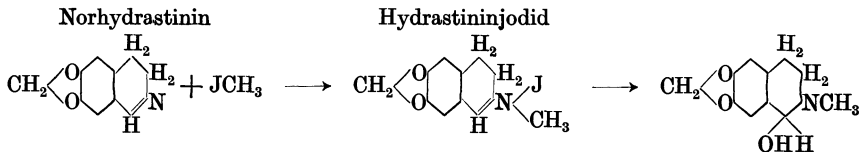
Läßt man auf die warme salzsaure Lösung Methylal einwirken, so erhält man Tetrahydroberberin



Tetrahydroberberin läßt sich durch Oxydation in Berberin verwandeln.

Aus Homopiperonylamin und Phenylessigsäure entsteht Phenylacetylhomopiperonylamin $\text{CH}_2 : \text{O}_2 : \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$. Dieses läßt sich zu einer Ringbase kondensieren: zu 1-Benzyl-norhydrastinin.

Formylhomopiperonylamin geht in Norhydrastinin über. Dieses geht durch Addition von Jodmethyl in das quaternäre Salz des Hydrastinins über³⁾.



Hydrastinin ist von Martin Freund und Karl Fleischer⁴⁾ durch Abbau des Berberinmoleküls erhalten worden.

Benzyl-dihydroberberin, aus Berberinsalzen mit Benzylmagnesiumchlorid erhältlich⁵⁾, gibt bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure Benzyltetrahydroberberin, welches nach der Jodmethylierung, Entjoden mit Silberoxyd, Aufspaltung mit Alkali in die Desbase übergeht. Diese Base zerfällt bei der Oxydation in essigsaurer Lösung mit Natriumbichromat in Hydrastinin und einen stickstofffreien Aldehyd⁶⁾.

Von M. Freund und K. Fleischer⁷⁾ ist festgestellt worden, daß die Alkyldihydroberberine (z. B. 1-Benzyl-dihydroberberin) in Stellung 4 ein reaktives

1) Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 284, S. 18.

2) Pictet, Amé u. Alfons Gams: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 44, S. 2480. 1911.

3) D.R.P. 235 538.

4) Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 397, S. 4, 36. 1913.

5) D.R.P. 179 212.

6) D.R.P. 241 136 und D.R.P. 242 217.

7) Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 40, S. 190. 1915; vgl. D.R.P. 242 573.

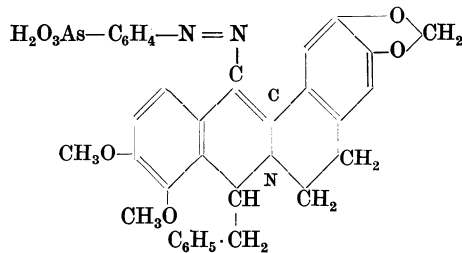
tionsfähiges Wasserstoffatom besitzen, so daß bei der Digestion dieser Basen mit Jodmethyl, nicht wie zu erwarten, ein Jodmethylat entsteht, sondern lediglich die Substitution des H-Atom durch Methyl erfolgt.

Auch diese Basen lassen sich reduzieren. Die aus der reduzierten Verbindung durch Jodmethylierung und Aufspaltung entstehende Desbase liefert bei der Oxydation ebenfalls Hydrastinin.

Es ist bemerkenswert, daß bei Ersatz der Benzylgruppe in Stellung 1 durch ein anderes Radikal bei der Aufspaltung Desbasen von anderem Formeltypus erhalten werden, die bei der Oxydation kein Hydrastinin liefern¹⁾.

Dagegen konnte Hydrastinin von M. Freund und E. Zorn²⁾ in der Weise gewonnen werden, daß die durch Behandlung des Methylhydroxyds des 1-Phenyltetrahydroberberins mit Natriumamalgam entstehende reduzierte Desbase oxydiert wurde.

Die ausgesprägte Reaktionsfähigkeit des H-Atoms in Stellung 4 der 1-R-dihydroberberine ist von M. Freund und K. Fleischer³⁾ benutzt worden, um diese Berberinalabkömmlinge mit Diazoniumlösungen zur Reaktion zu bringen. Auf diese Weise ist eine Kuppelung eines Berberinabkömmlings mit Arsanilsäure gelungen.



Die Patente D.R.P. 249723, 257138, 267699, 267700, 270859 behandeln Darstellungen von Hydrastinin aus Homopiperonylamin.

Hydrastinin wird nach einer Variante des D.R.P. 241136 nach D.R.P. 259873 aus Berberin dargestellt, indem man die Aryltetrahydroberberine mit reduzierenden Mitteln behandelt und die Basen dann oxydiert.

D.R.P. 267272 behandelt die Oxydation von Dihydrohydrastinin zu Hydrastinin mit Jod in organischen Lösungsmitteln.

Hydrohydrastinin und dessen Homologe erhält man, wenn man N-Methoxymethylhomopiperonylamin oder dessen in der Stellung 2 oder 3 alkylierte Derivate der allgemeinen Formel $\text{CH}_2 < \text{O}_2 > \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{C}^4\text{H}_2 \cdot \text{C}^3\text{H}(\text{R}_2) \cdot \text{N}_2(\text{R}_1)\text{C}^1\text{H}_2 \cdot \text{OCH}_3$ (R_1 und R_2 = Wasserstoff oder Alkyl) der Einwirkung kondensierender Mittel unterwirft. Hydrohydrastinin erhält man aus N-Methylmethoxymethylhomopiperonylamin $\text{CH}_2 < \text{O}_2 > \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2 \cdot \text{OCH}_3$ in Toluol bei Erhitzen mit Phosphorpenoxyd. N-Äthylnorhydrohydrastinin aus N-Äthylmethoxymethylhomopiperonylamin $\text{CH}_2 < \text{O}_2 > \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2 \cdot \text{OCH}_3$ und der berechneten Menge Salzsäure. 3-Methylnorhydrohydrastinchlorhydrat erhält man aus N-Methoxymethyl-3-methylhomopiperonylamin $\text{CH}_2 < \text{O}_2 > \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{NHCH}_2 \cdot \text{OCH}_3$ beim Eindampfen mit der berechneten Menge Salzsäure⁴⁾.

Hydrastinin-derivate erhält man durch Behandlung von Homopiperonylamin-derivaten der allgemeinen Formel $\text{CH}_2 < \text{O}_2 > \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{Alkyl}) \cdot \text{N} < \begin{matrix} \text{R} \\ \text{COH} \end{matrix}$, wobei R Wasserstoff,

Alkyl oder Aralkyl ist, mit sauren Kondensationsmitteln, wie Phosphorpenoxyd, Phosphorpentachlorid, Aluminiumchlorid oder Chlorzink, und gegebenenfalls Alkylierung oder Aralkylierung der aus dem Formylderivaten der primären Basen entstandenen 6.7-Methylen-dioxy-3.4-dihydro-3-alkylisochinoline am Stickstoffatom. Aus 3.4-Methylen-dioxyphenyl-N-methylformylisopropylamin erhält man beim Erhitzen mit Phosphorpenoxyd in Xylol,

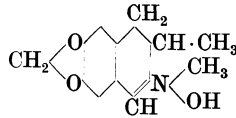
¹⁾ Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 397, S. 9. 1913.

²⁾ Liebigs Ann. d. Chem. S. 397, S. 29, 113. 1913.

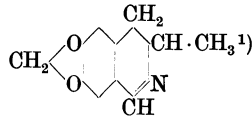
³⁾ Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 411, S. 1, 5, 12. 1915.

⁴⁾ Merck, D.R.P. 280502.

Lösen der abgeschiedenen Metaphosphate in Benzol und Fällen mit Alkali die Isochinolinbase



Aus 3.4-Methylendioxyphenyl-N-formylisopropylamin erhält man die Isochinolinbase



Die Formylverbindung des Homopiperonylamins erwärmt man mit Phosphorpentoxyd und erhält 6.7-Methylendioxy-3.4-dihydroisochinolin, welches durch methylierende Mittel in Hydrastininsalze übergeführt wird²⁾.

Statt Phosphorpentoxyd kann man auch andere saure Kondensationsmittel, wie z. B. Phosphorpentachlorid, Phosphoroxychlorid, Eisenchlorid, Zinkchlorid oder Aluminiumchlorid verwenden. Die gleiche Reaktion geben ganz allgemein die Formyl- und Oxalylverbindungen von ω -Phenyläthylaminen. Die so erhaltenen Dihydroisochinolinderivate werden gegebenenfalls methyliert. Diese Verbindungen sind von den im D.R.P. 235358 beschriebenen Methylendioxyisochinolinderivaten dadurch unterschieden, daß zum Teil am Kohlenstoff in 1-Stellung nicht alkylierte Dihydroisochinolinbasen entstehen, zum Teil Derivate, die sich von einer 3.4-Dihydroisochinolin-1-carbonsäure ableiten³⁾.

Tetrahydroisochinolinderivate erhält man, wenn man zwecks Darstellung von N-Alkylhomologen des Hydrohydrastinins bzw. von in 1-Stellung durch Alkyl oder Aryl substituierter Derivate des Hydrohydrastinins und anderer N-Alkyl- oder Arylderivate des Norhydrohydrastinins das 6.7-Methylendioxy-1.2.3.4-tetrahydroisochinolin (Norhydrastinin) mit alkylierenden Mitteln (außer methylierenden) behandelt bzw. die in 1-Stellung durch Alkyl oder Aryl substituierten Derivate dieser Base alkyliert. Dargestellt wurden: 1-Phenylhydrohydrastinin aus 1-Phenylhydronorhydrastinin beim Erhitzen mit Formaldehyd auf 130°, N-Äthylhydronorhydrastinin aus Hydronorhydrastinin und Jodäthyl, ferner N-Benzylhydronorhydrastinin⁴⁾.

Man erhält ein Tetrahydroisochinolinderivat, wenn man die nach D.R.P. 257138 durch Kondensation von Homopiperonylamin mit Formaldehyd und nachfolgende Umlagerung mit sauren Mitteln erhaltliche Base $C_{10}H_{11}NO_2$ mit methylierenden Mitteln behandelt⁵⁾.

Homopiperonalamin erhält man durch Reduktion des Homopiperonaloxims bzw. des Methylendioxy- ω -nitrostyrols mit reduzierenden Mitteln, und zwar bei Reduktion des Homopiperonaloxims mit Natriumamalgam unter Verwendung einer größeren Menge Eisessig, als zur Neutralisation des bei dieser Reduktionsmethode entstehenden Natriumhydroxyds erforderlich⁶⁾. Das Oxim kann auch in alkoholischer Lösung mit Hilfe von metallischem Natrium oder Calcium reduziert werden⁷⁾. Die Reduktion des Homopiperonaloxims läßt sich auch in saurer Lösung oder Suspension mit Hilfe des elektrischen Stromes vornehmen⁸⁾. Methylendioxy- ω -nitrostyrol läßt sich ebenfalls mit Hilfe des elektrischen Stromes in saurem Medium zum Homopiperonalamin reduzieren⁹⁾.

Kondensationsprodukte aus Tetrahydropapaverin und dessen Derivaten erhält man, wenn man auf Tetrahydropapaverin oder dessen Kernsubstitutionsprodukte aliphatische oder aromatische Aldehyde, zweckmäßig in Form der entsprechenden Acetate, in Gegenwart einer Mineralsäure einwirken läßt.

Beschrieben sind Methylentetrahydropapaverin aus Tetrahydropapaverin beim Erwärmen mit Methylal und verdünnter Salzsäure, Äthylidentetrahydropapaverin, Aminoäthylidentetrahydropapaverin, Benzylidentetrahydropapaverin¹⁰⁾.

N-Alkylhomologe des Norhydrohydrastinins und deren in 1-Stellung substituierten Derivate erhält man, wenn man auf N-Monoalkyl- oder N-Dialkyl- oder N-Arylderivate des Homopiperonylamins aliphatische oder aromatische Aldehyde in äquimolekularer Menge einwirken läßt und die so erhaltenen Kondensationsprodukte mit katalytisch wirkenden Stoffen, wie Mineralsäuren oder Phosphoroxychlorid, in der Wärme behandelt. Bei der Herstellung des N-Methyl-

¹⁾ Merck, D.R.P. 279194.

²⁾ Decker, D.R.P. 234850.

³⁾ Decker, D.R.P. 245095, Zusatz zu D.R.P. 234850. ⁴⁾ Decker, D.R.P. 270859.

⁵⁾ Decker, D.R.P. 281213, Zusatz zu D.R.P. 270859. ⁶⁾ Bayer, D.R.P. 245523.

⁷⁾ D.R.P. 257138, D.R.P. 248046, Zusatz zu D.R.P. 245523.

⁸⁾ D.R.P. 254860, Zusatz zu D.R.P. 245523.

⁹⁾ D.R.P. 254861, Zusatz zu D.R.P. 245523.

¹⁰⁾ Pictet Amé: D.R.P. 281047.

norhydrodrastinin (Hydrohydrastinin) kann Methylierung und Kondensation in einem Arbeitsgang erfolgen, wenn man Homopiperonylamin in Gegenwart von Säuren mit einem Überschuß von Formaldehyd unter Druck erhitzt. Hydrohydrastininchlorhydrat erhält man aus N-Monomethylhomopiperonylaminchlorhydrat. N-Äthylnorhydrodrastinin entsteht beim Erhitzen von salzsaurem N-Monoäthylhomopiperonylamin mit 40proz. Formaldehyd unter Druck auf 130°.

1-Phenyl-N-äthylnorhydrodrastinin erhält man aus N-Monoäthylhomopiperonylamin, Benzaldehyd und Phosphoroxychlorid¹⁾.

Zur Darstellung des Hydrohydrastinins aus N-Methylhomopiperonylamin oder Monopiperonylamin kann man an Stelle des Formaldehyds zweckmäßig polymeren Formaldehyd gegebenenfalls in Gegenwart eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels verwenden²⁾.

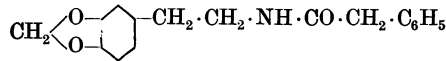
In 1-Stellung alkylierte, aralkylierte oder arylierte Hydrastinine erhält man, indem man auf die Acidyl derivative des Homopiperonylamins mit Ausnahme des Formyl derivatives Kondensationsmittel einwirken läßt und die so erhaltenen Dihydroisochinolinbasen in ihre Halogenalkylate oder -arylalkylate überführt.

Acetylhomopiperonylamin $\text{CH}_2 \left\langle \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \right\rangle \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ gibt beim Er-

hitzen mit Toluol und Phosphorpentoxyd 6.7-Methylendioxy-1-methyl-3.4-dihydroisochinolin; aus dem Jodmethylat erhält man mit Chlorsilber das Chlormethylat (salzsaures

1-Methylhydrastinin) $\text{CH}_2 \left\langle \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \right\rangle \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C} = \text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{Cl} \end{array}$, mit Benzylchlorid erhält man das

Chlorbenzylat. Aus Homopiperonylamin und Phenacetylchlorid entsteht Phenacetylhomopiperonylamin



Dieses liefert mit Phosphorpentoxyd beim Erhitzen mit Toluol 6.7-Methylendioxy-1-benzyl-3.4-dihydroisochinolin, dessen Chlormethylat (salzsaures 1-Benzylhydrastinin). Das

Jodäthylat $\text{CH}_2 \left\langle \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \right\rangle \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C} = \text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{J} \end{array}$ ist kristallisiert.

Benzoylhomopiperonylamin liefert beim Erhitzen mit Toluol und Phosphoroxychlorid 6.7-Methylendioxy-1-phenyl-3.4-dihydroisochinolin³⁾.

Diese Substanzen zeigen die gefäßkontrahierenden Eigenschaften des Hydrastinins.

Hydrastinin und analoge Basen erhält man aus Berberin, wenn man Basen, welche aus den quaternären Verbindungen der α -Alkyl-, α -Alkaryl- oder α -Aryltetrahydroberberine durch Einwirkung von Alkalien in der Wärme erhalten werden, der Oxydation unterwirft⁴⁾.

In der α -Arylreihe kann sich die Aufspaltung nicht in derselben Weise vollziehen, weil das zu dieser Aufspaltung erforderliche Wasserstoffatom fehlt. Man kann aber quaternäre Ammoniumverbindungen des α -Phenyltetrahydroberberins und analoger Basen im Kern II aufspalten, wenn man sie mit reduzierenden Mitteln, z. B. Natriumamalgam, behandelt. Man erhält dann Basen, welche bei der Oxydation Hydrastinin liefern⁵⁾.

Man erhitzt Methylendioxyphenylisopropylaminomethanol mit verdünnter Salzsäure und erhält 3-Methyldihydronorhydrastinin. Aus Homopiperonylmethylaminomethanol

$\text{CH}_2 \left\langle \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \right\rangle \text{C}_6\text{H}_3[\text{CH}_2]_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ erhält man in gleicher Weise Dihydrohydrastinin.

Aus Homopiperonyläthylaminomethanol erhält man N-Äthyldihydronorhydrastinin, aus N-Methylmethylendioxyisopropylaminomethanol-3-Methyldihydrohydrastinin⁶⁾.

Derivate des Hydrastinins erhält man, wenn man Methylendioxyphenylisopropylamin mit Formaldehyd oder Formaldehyd abspaltenden Stoffen und katalytisch wirkenden Mitteln behandelt und das entstehende Kondensationsprodukt oxydiert oder das ent-

¹⁾ D.R.P. 281 546, Zusatz zu D.R.P. 257 138.

²⁾ D.R.P. 281 547, Zusatz zu D.R.P. 257 138.

³⁾ D.R.P. 235 358.

⁴⁾ M. Freund, D.R.P. 241 136.

⁵⁾ D.R.P. 259 873, Zusatz zu D.R.P. 241 136.

⁶⁾ K. W. Rosenmund: D.R.P. 336 153, Zusatz zu D.R.P. 320 480.

standene Alkyldenamin mit Hilfe von katalytisch wirkenden Mitteln umlagert, alkyliert und die so entstandenen Körper oxydiert, evtl. mit Jod. Dargestellt wurde 3-Methylhydrohydrastinin und 3-Methyl-N-äthylnorhydrastinin, welche weniger giftig sind als Hydrastinin¹⁾.

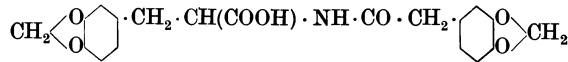
Man kondensiert Pyramidon mit Benzoylcotarnin, indem man die alkoholischen Lösungen miteinander erhitzt²⁾.

An Stelle von benzylierten Cotarnin läßt man benzylierten Hydrastinin auf 1-Phenyl-2-3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon einwirken³⁾.

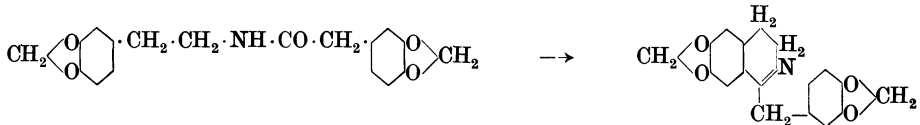
Doppelsalze von Berberin, Cotarnin und Hydrastinin, in welchen zwei oder drei Basen enthalten sind, sollen anders wirken als die Einzelbasen⁴⁾.

Durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure auf Hydrocotarnin erhält man bei niedriger Temperatur Hydrocotarninsulfosäure (6.7-Methylendioxy-8-methoxy-2-methyltetrahydroisochinolin-5-sulfosäure). Bei höherer Temperatur erhält man Acetohydrocotarnin (6.7-Methylendioxy-8-methoxy-5-aceto-2-methyltetrahydroisochinolin)⁵⁾.

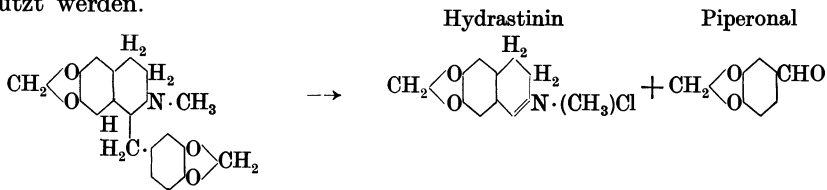
Die Synthese des Hydrastinins und Kotarnins von H. Decker läuft folgendermaßen: Aus dem Kondensationsprodukte von Piperonal mit Hippursäure läßt sich die Piperonylbrenztraubensäure darstellen, welche durch Einwirkung von Ammoniak in ein Homopiperonylpiperonylalanin



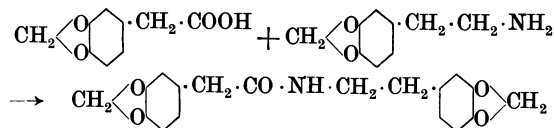
übergeht. Das um ein Kohlensäuremolekül ärmere Homopiperonylhomopiperonylamin geht in ein substituiertes Dihydroisochinolinderivat über.



Durch Methylierung am Stickstoff gelangt man zu einem Tetrahydroisochinolinderivat, welches unter Abspaltung von Piperonal Hydrastinin liefert. Das Piperonal kann wiederum für die Darstellung einer neuen Menge Hydrastinin benützt werden.



Homopiperonylhomopiperonylamin läßt sich auch durch Kondensation von Homopiperonylamin mit Homopiperonylsäure gewinnen.



Ebenso ist das Benzoylderivat, das Phenacylderivat, das Acetyl-, das Formyl- und das Oxalylderivat dargestellt worden, die ebenfalls für die Synthese Verwendung finden können. Homopiperonylamin wird entweder aus Piperonal, das man aus Safrol nach Tiemann darstellt oder aus Safrol selbst gewonnen. Vom Safrol kann man zum Hydrastinin gelangen, während man von Myristicin aus zum Kotarnin gelangt, wobei als Zwischenprodukt Formylmyristicylamin gewonnen wird.

1) Karl W. Rosenmund, Charlottenburg, D.R.P. 320480.

2) Thomae, Winnenden, D.R.P. 409715.

3) D.R.P. 429219, Zusatz zu D.R.P. 409715.

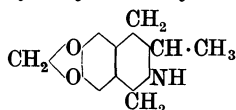
4) Martin Freund, D.R.P. 328101.

5) Martin Freund, D.R.P. 328102.

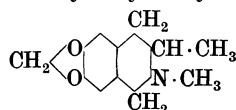
Homopiperonylamin bzw. seine Homologen werden mit Chlormethylalkohol zu einem Aminomethanol kondensiert und dieses durch Wasserabspaltung in ein Dihydroisochinolinderivat übergeführt. Die so erhaltenen Verbindungen geben dann durch Alkylierung und darauffolgende Oxydation das gewünschte Alkaloid.

Dioxymethylenphenylisopropylaminomethanol entsteht aus 2 Mol. Dioxymethylenphenylisopropylamin und 1 Mol. Chlormethylalkohol. Durch Erhitzen der salzsauren Lösung entsteht

3-Methyldihydronorhydrastinin.

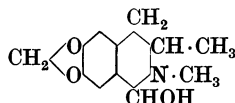


3-Methyldihydrohydrastinin



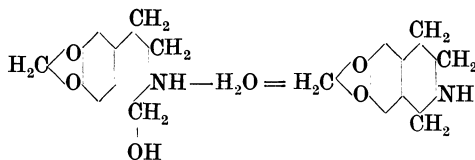
erhält man durch Ersatz des Dioxymethylenphenylisopropylamin in der obigen Reaktion durch die am N methylierte Base oder durch Methylierung der Norbase mit Formaldehyd.

3-Methylhydrastinin



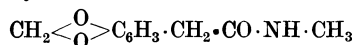
erhält man durch Oxydation der vorstehenden Dihydrobase mittels Kaliumbichromat und Schwefelsäure oder mittels Jod.

Eine weitere Synthese des Hydrastinins und seiner Homologen kann folgendermaßen durchgeführt werden: Homopiperonylamin bzw. seine Homologen werden mit Chlormethylalkohol zu einem Aminomethanol kondensiert und durch Wasserabspaltung in ein Dihydroisochinolinderivat übergeführt.

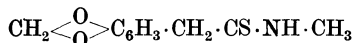


Da Aminomethanole sehr labile Verbindungen sind, geht die Umsetzung in das Isochinolin sehr leicht vor sich. Durch Erhitzen auf dem Wasserbade mit Salzsäure entsteht fast quantitativ das Isochinolin. Durch Alkylierung und nachfolgende Oxydation erhält man dann die gewünschte Alkaloide. So wurden hergestellt 3-Methyldihydronorhydrastinin, 3-Methyldihydrohydrastinin 1-Benzyl-3-methylnorhydrastinin, Dihydronorhydrastinin¹⁾.

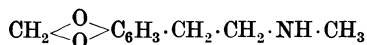
N-Methylhomopiperonylsäureamid



wird durch Erhitzen des N-Methylammoniumsalzes der Homopiperonylsäure auf 185—195° unter ständigem Durchleiten von Methylamin gebildet, N-Methylhomopiperonylsäurethiamid

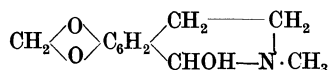


bildet sich aus N-Methylhomopiperonylsäureamid bei Einwirkung von Phosphor-pentasulfid und Schwefelkalium in Xylol. N-Methylhomopiperonylamin



¹⁾ Rosenmund, Karl W.: Arb. a. d. pharmaceut. Inst. d. Univ. Berlin. Bd. 12, S. 67. 1921.

bildet sich aus dem Thiamid durch elektrolytische Reduktion in salzsaurer Lösung unter Zusatz von etwas Alkohol. Hieraus entsteht Hydrastinin



über das Formylmethylhomopiperonylamin nach den Angaben von Decker und Becker¹⁾.

Homopiperonylaminomethanol geht durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure in Dihydronorhydrastinin über, welches letzteres durch Methylierung und darauffolgende Oxydation in Hydrastinin sich überführen läßt²⁾.

Zwecks Darstellung von N-Alkyl-Acylderivaten der C-Alkyl-Homopiperonylamine werden hier an Stelle der N-Acyl-Homopiperonylamine N-Acylderivate von C-Alkylhomopiperonylaminen der allgemeinen Formel $\text{CH}_2 \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CHX} \cdot \text{CHY} \cdot \text{HN} \cdot \text{CO} \cdot \text{R}'$ in Form ihrer Alkaliverbindungen mit Alkylierungsmitteln behandelt. Die Patentschrift enthält ein Beispiel für die Äthylierung von N-Formyl-Methyl-2-(3.4-Methylenedioxyphenyl)-äthylamin³⁾.

Zu erwähnen ist noch Yohimbin, welches als Aphrodisiacum empfohlen wird. Es wirkt gefäßerweiternd. Wie die Gefäßmittel dieser Reihe besitzt es Aldehydcharakter. Die meisten Gefäßmittel der Alkaloidreihe besitzen Aldehydcharakter.

Menolysin ist Yohimbinhydrochlorid, welches auch als Mittel gegen Amenorrhöe angewandt wird.

Valimbin ist baldriansaures Yohimbin.

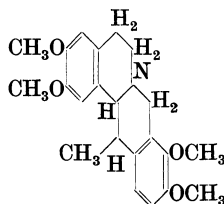
Leicht und klar lösliche Yohimbinverbindungen sind die Nucleinsäureverbindungen dieser Base, die man durch Zusammenbringen von Nucleinsäure mit Yohimbebasen unter Zusatz von Ammoniak oder durch Umsetzen von nucleinsaurem Ammoniak mit Salzen des Yohimbins oder mit Salzen der Gesamtbasis aus der Yohimberinde erhält⁴⁾.

K. Fleischer und O. Hirsch, Tabor, stellen Doppelsalz aus Yohimbin, Papaverin und Weinsäure dar⁵⁾. Dieselben stellen auch ein Doppelsalz aus Yohimbin, Methylhydrastimid und Weinsäure oder Citronensäure dar⁶⁾.

Meso-yohimbin, welches um einen Kohlenstoff und zwei Wasserstoffe ärmer ist Yohimbin, wirkt in gleicher Richtung aber schwächer als letzteres⁷⁾.

Vasotonin, welches den Blutdruck herabsetzend und gefäßerweiternd wirkt, ist eine Yohimbinurethanverbindung.

Corydalin



narkotisiert den Frosch zentral, nicht aber den Warmblüter. Die Zirkulation wird geschädigt.

Ebenso wirkt Corybulbin. Es besitzt noch eine freie Phenolgruppe, die im Corydalin methyliert ist. Es wird durch Methylierung in Corydalin übergeführt.

¹⁾ Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 395, S. 335. 1913. — Kinder, Karl: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 431, S. 187. 1923.

²⁾ Rosenmund, Karl W.: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsch. pharmazeut. Ges. Bd. 29, S. 200. 1919.

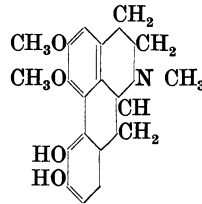
³⁾ E. Merck, D.R.P. 334788, Zusatz zu D.R.P. 332474.

⁴⁾ Ernst Weinert, Neukölln, D.R.P. 322996. ⁵⁾ D.R.P. 375792. ⁶⁾ D.R.P. 379319.

⁷⁾ Spiegel, L. u. A. Loewy: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 48, S. 2077. 1915.

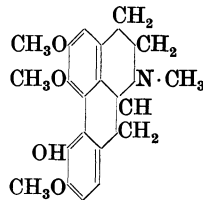
Nor-coralysin, ein Isomeres des Nor-corydalin macht beim Frosch Narkose und starke Steigerung der Reflexerregbarkeit, dann Rückenmarkslähmung. Beim Warmblüter tritt zuerst zentrale Depression und Übererregbarkeit, schließlich allgemeine Lähmung ein¹⁾.

Corytuberin



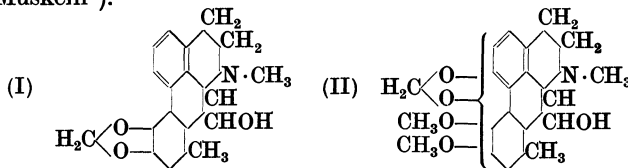
ruft im Gegensatz zum Corydalin hauptsächlich Übererregbarkeit und Krämpfe hervor.

Corydin ist der Monomethyläther des Corytuberins, erzeugt zuerst Erbrechen, Speichelfluß, dann Stupor und Atmungsstillstand.

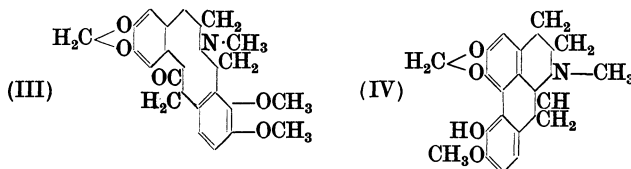


Palmatin ist verwandt mit Corydalin, welches Tetrahydromethylpalmatin ist. Es beeinflusst die Atmung stark. Die periphere muskellähmende Wirkung der meisten Ammoniumbasen besitzen die Alkaloide der Columbowurzeln (Palmatin, Jateorrhizin) nur in sehr geringem Maße.

Chelidonin wirkt ähnlich wie Papaverin, lähmend ohne Erregung des Zentralnervensystems, verlangsamt auf Puls, herabsetzend auf Blutdruck und Tonus glatter Muskeln²⁾.



Chelidonin (I) macht bei Fröschen reine Narkose, ebenso bei Warmblütern, bei letzteren Krämpfe. Große Dosen lähmen die Atmung und Zirkulation. Es macht Lokalanästhesie und setzt resorptiv die sensible Empfindlichkeit herab. Die quergestreifte und glatte Muskulatur wird von Chelidonin gelähmt. α -Homochelidonin (II) wirkt wie Chelidonin³⁾.



β -Homochelidonin (III) macht bei Säugetieren keine allgemeine Narkose, sondern motorische Reizerscheinungen (campherartige Krämpfe) ohne Steigerung

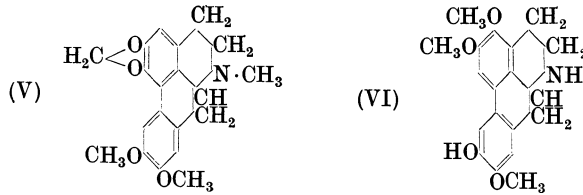
¹⁾ Mayor, A. und P. Wiki: Rev. méd. de la Suisse romande Bd. 35, Nr. 9. 1915.

²⁾ Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 75, S. 1324. 1920.

³⁾ Meyer, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 29, S. 397.

der Reflexerregbarkeit. Größere Dosen lähmen das vasomotorische Zentrum. Die cocainartige Wirkung auf die sensiblen Nervenendigungen ist nämlich stark.

Bulbocapnin (IV) macht bei Kalt- und Warmblütern zuerst Schwäche, dann Krampferscheinungen, die aber schnell vorübergehen.



Dicentrin (V) bewirkt bei Fröschen schon in kleinen Dosen Narkose, mehr erzeugt Krämpfe, die ausschließlich von einer Erregung des verlängerten Halsmarkes herrühren. Für Säuger sind ähnliche Wirkungen beschrieben, aber die Substanz ist für diese wenig giftig.

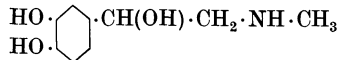
Laurotetanin (VI) wirkt schwach strychninartig, krampferregend.

Ergotin, Adrenalin und die aromatischen Basen aus Eiweiß.

In der Nebenniere, und zwar in der Marksubstanz derselben, wird eine Substanz gebildet, welcher in hohem Maße die Fähigkeit zukommt, den Blutdruck bei intravenöser Injektion zu steigern, welche Blutdrucksteigerung in erster Linie auf Gefäßverengung zurückzuführen ist.

Über die Natur dieser Substanz (Adrenalin, Suprarenin), welche zwei benachbarte Hydroxyle an einem Benzolring trägt und stickstoffhaltig ist [S. Fränkel¹⁾], liegen zahlreiche Arbeiten vor, welche die Konstitution völlig aufgeklärt.

John Abel, Aldrich²⁾, Takamine, O. Fürth, Jowett und H. Pauly und schließlich E. Friedmann haben gezeigt, daß dem Adrenalin folgende Formel zukommt



(Brenzcatechinäthanolmethylamin), und zwar ist das natürlich vorkommende das l-Adrenalin. Dieses leitet sich, wie S. Fränkel und Walther L. Halle gezeigt, im Organismus vom l-Tyrosin ab, aus dem es durch Carboxylabspaltung, Methylierung und Oxydation entsteht.

Es war nun die Frage von größtem Interesse, welchen Gruppierungen das Adrenalin seine eminente Wirkung verdankt, und ob es nicht möglich sei, einfachere und einfacher darzustellende, vielleicht noch wirksamere Verbindungen synthetisch aufzubauen. Die Untersuchung der einzelnen Gruppierungen des Adrenalins zeigte nun folgendes:

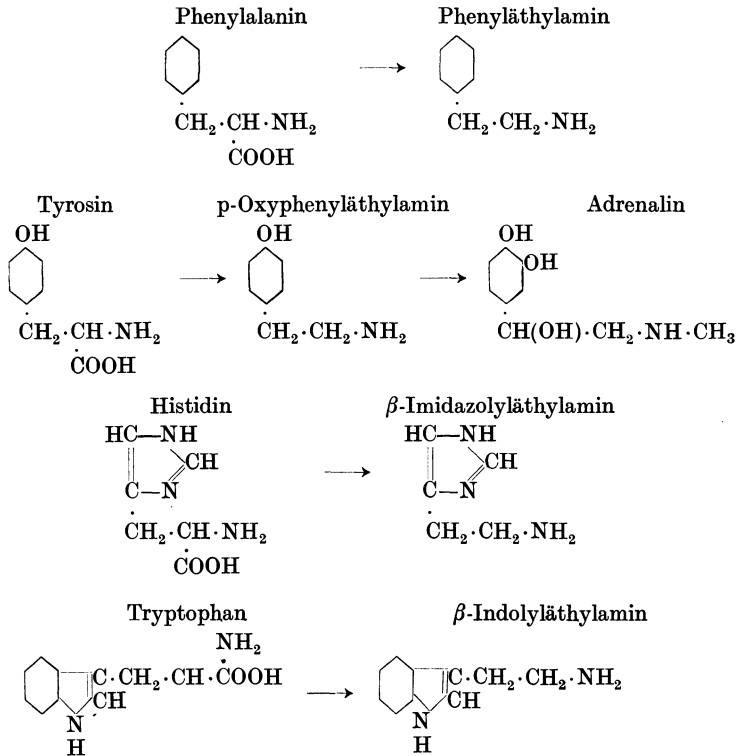
Seit der Erkenntnis der Konstitution und der Abstammung des Adrenalins sind eine große Reihe von Untersuchungen gemacht worden, welche die Beziehungen der einzelnen Gruppen des Adrenalins zu seiner blutdrucksteigernden Wirkung klarlegen. Von großem physiologischen und synthetischen Interesse sind weiter die Studien über Ergotin, welche gezeigt haben, daß allen aromatischen Aminbasen, welche sich von den im Eiweiß vorkommenden Aminosäuren ableiten, sehr starke Wirkungen auf den Blutdruck und auf die Uteruskontraktionen zukommen. Aus jeder α -Aminosäure kann durch Abspaltung von

¹⁾ Wien. klin. Wochenschr. 1895. (Unter dem Namen Sphygmogenin beschrieben.)

²⁾ Aldrich, T. B.: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 27, S. 1074.

Kohlensäure die entsprechende, um einen Kohlenstoff ärmere Aminbase nach dem Schema: $R-\overset{\text{NH}_2}{\text{C}}\text{OOH} = \text{RH} \cdot \text{NH}_2 + \text{CO}_2$ entstehen.

Die vier cyclischen Eiweißspaltlinge: Phenylalanin, Tyrosin (p-Oxyphenylalanin), Tryptophan (β -Indolylalanin), Histidin (β -Imidazolylalanin) sind durchwegs Alaninderivate, welche in β -Stellung das betreffende Ringsystem substituiert haben. Durch Abspaltung der Carboxylgruppe gelangt man von ihnen zu β -substituierten Äthylaminbasen.



Diese Basen wurden nun von Barger und Dale alle, ebenso wie fette Basen, welche Derivate der aliphatischen Aminosäuren sind, im Ergotin gefunden, und man konnte zeigen, daß sie gleichartig wirken wie das Ergotoxin, der wirksame Bestandteil des *Secale cornutum*.

Die Amine der fetten Reihe sind sehr wenig wirksame Substanzen, während die Amine, welche aus Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan und Histidin entstehen, sehr stark wirksame Substanzen sind, welche auf die glatte Muskulatur, insbesondere die der Gebärmutter, kontrahierend wirken. Am stärksten wirkt β -Imidazolyläthylamin aus Histidin. Da Histidin in großen Quanten leicht aus Hämoglobin gewonnen werden kann (S. Fränkel), und man durch Fäulnis relativ leicht die Carboxylgruppe desselben abzuspalten vermag, wurden mehrere Verfahren für diesen Zweck ausgearbeitet.


Zwischen dem Adrenalin und dem p-Oxyphenyläthylamin bestehen nun nahe physiologische und chemische Beziehungen, da ersteres aus dem letzteren durch Oxydation im Kern und in der Seitenkette und durch Methylierung im Organismus entsteht und beide im gleichen Sinne wirken.

Adrenalin hat eine ziemliche Verwendung in der Heilkunde als gefäßkontrahierendes, ischämisierendes Mittel gefunden.

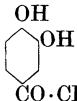
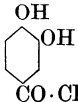
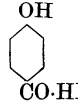
Brenzcatechinäthyltrimethylammoniumchlorid und Adrenalinmethylchlorid wirken wie Hordeninmethyljodid nicotinartig. Ersteres wirkt etwas schwächer, letzteres dagegen stärker, nahezu so stark wie Nicotin.

Auch die Brenzcatechintrimethyläthylverbindung wirkt nicotinartig¹⁾).

Wollen wir nun die einzelnen, dem Adrenalin nahestehenden synthetischen Verbindungen betrachten.

Brenzcatechin  erhöht den Blutdruck stark (S. Fränkel). Es ist nach den Untersuchungen von Barger und Dale ein allgemeines, aber nicht kräftiges stimulierendes Mittel für die glatte Muskulatur, und seine Wirkung ist nicht so spezifisch wie die der adrenalinähnlichen Körper. Es hat keine wirkliche sympathomimetische Wirkung, aber alle Basen, welche den Brenzcatechinkern enthalten, haben eine viel stärkere Wirkung als die sonstigen, ihnen analog gebauten Amine.

Auch andere Verbindungen, die den Brenzcatechinkern enthalten, zeigen die

gleichen Eigenschaften, so z. B. Chloracetobrenzcatechin  und Methylaminoacetobrenzcatechin (Adrenalin) . Auch Acetobrenzcatechin .

ist noch wirksam. Wenn aber das Wasserstoffatom der Hydroxylgruppe durch den Acetylrest z. B. ersetzt wird, verschwindet die Wirksamkeit. Auch die Verbindung $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH}$ ist wenig wirksam. Es scheint, daß zwei freie Hydroxylgruppen im Kern von ausschlaggebender Bedeutung sind. Da von den drei isomeren Dioxybenzolen nur Brenzcatechin aktiv ist, scheint die Wirksamkeit von der o-Stellung der Hydroxyle abhängig zu sein. Aminoacetobrenzcatechin und die Alkylaminobrenzcatechine, z. B. die Äthyl- und Dimethyl-derivate, gleichen dem Methylaminoacetobrenzcatechin, und ihre Reduktionsprodukte sind sehr aktiv.

Die Wirkung des Dimethylaminoacetocatechols ist relativ sehr gering. Trimethylaminoäthylcatechol hat eine typische Nicotinwirkung, viel kräftiger als Hordeninmethyljodid, fast wie Nicotin selbst. Die Einführung einer zweiten Hydroxylgruppe in die Stellung 3 zur Seitenkette verstärkt nicht nur die sympathomimetische Wirkung der primären und sekundären Amine, sondern auch die ganz verschiedene, nicotinähnliche Wirkung der quaternären Ammoniumbasen.

Methylaminoacetobrenzcatechin wirkt qualitativ wie Adrenalin, doch erheblich schwächer. Die homologen Verbindungen Äthylaminoacetobrenzcatechin und Aminoacetobrenzcatechin wirken ebenso, doch die alkylfreie Base stärker als die alkylierten Basen. Die Äthylbase wirkt stärker als die Methylbase. Hingegen sind aber auffallenderweise die im Ammoniakrest zweifach alkylierten Verbindungen Dimethylaminoacetobrenzcatechin und Diäthylaminoacetobrenzcatechin unwirksam, ebenso auch Monoäthanolaminoketon³⁾.

ω -Aminoacetophenon $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ (erhalten durch Reduktion des ω -Nitroacetophenons) macht bei Fröschen ein Aufhören der willkürlichen Bewegung, die Atmung wird verlangsamt und hört dann auf, nur das Herz schlägt weiter, wenn auch mit geringerer Frequenz. Bei nicht letalen Dosen

¹⁾ Dakin, H. D.: Proc. of the roy. soc. (London) Ser. B. Bd. 76, S. 498. 1905.

²⁾ Boruttau, H.: Verh. d. physiol. Kongr. Groningen 1912, S. 353.

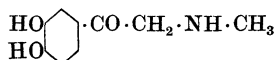
³⁾ Loewi, O. u. H. H. Meyer: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 53, S. 213. 1905.

treten zuerst die Respirationsbewegungen und dann die willkürlichen Bewegungen zurück. Auch bei den Säugetieren wirkt diese Substanz paralyisierend nach vorhergehender Exzitation. Die Blutgefäße werden nicht kontrahiert, mittlere Gaben erzeugen eine kleine Steigerung des Blutdrucks, die Substanz erzeugt Pupillenerweiterung¹⁾. Phenomydrol ist Aminoacetophenon. p-Aminoacetophenon macht unvollständige Betäubung, heftiges Muskelzucken, diffuse Blutungen und Reizerscheinungen im Dünndarm²⁾. m-Amino-o-acetophenon ist inaktiv³⁾.

Bei höheren Gliedern dieser Reihe, z. B. dem Heptylaminoacetobrenzcatechin ist der Unterschied zwischen diesen und den Reduktionsprodukten in bezug auf Wirkung gering. Substitution am Stickstoff mit aromatischen Gruppen läßt die blutdrucksteigernde Wirkung erlöschen. Brenzcatechinphenylaminoketon $(OH)_2 \cdot C_6H_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot HN \cdot C_6H_5$ sowie Brenzcatechinbenzylaminoketon, erhalten durch Einwirkung von Benzylamin auf Chloracetobrenzcatechin, sind ohne Wirkung auf Blutdruck; Puls und Atmung⁴⁾.

Durch Erwärmen von Trimethylamin und Chloracetobrenzcatechin erhält man $C_6H_3(OH)_2 \cdot CO \cdot CH_2N(CH_3)_3Cl$. Es ist aktiver als das entsprechende Monomethylaminderivat, aus dem die adrenalinähnlichen Substanzen gewonnen werden. Die Reduktion dieses Präparates erhöhte dessen Wirksamkeit nicht. Die Base aus Dimethylamin und Chloracetobrenzcatechin, Dimethylaminoacetobrenzcatechin, zeigt keine deutliche Blutdrucksteigerung.

Durch Oxydation des Adrenalins erhält man einen Ketonkörper, das Adrenalon⁵⁾



welcher dem Adrenalin ähnlich wirkt, aber schwächer. Werden in der Aminogruppe zwei Wasserstoffatome statt eines durch Methylgruppen ersetzt, so nimmt das Adrenalin nicht wesentlich an Wirkung ab, aber das Keton wird dadurch unwirksam, ein Beweis, daß nicht nur den Aminowasserstoffen, sondern auch den beiden Wasserstoffatomen der Oxymethylengruppe $(CH \cdot OH)$ eine physiologische Bedeutung zukommt. Wird in das Keton statt der Methylgruppe eine Phenylgruppe eingeführt, so ist das Produkt ohne Wirkung auf Blutdruck, Puls und Atmung. Somit schwächt der negative Charakter der Phenylgruppe die Energie des ganzen Ketonkomplexes ab. Werden die zwei Hydroxylgruppen der Brenzcatechingruppe alkyliert, so verliert das Adrenalin seine Wirkung, ein Beweis, daß auch die Wasserstoffatome der Phenolhydroxyle sich an der Wirkung beteiligen.

Durch Reduktion von Ketonbasen vom Typus $\text{HO} \begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array} - \text{CH}_2\text{R}$ zu

sekundären Alkoholen erhält man sehr wirksame Präparate⁶⁾, aber bei vielen Ketonen, bei denen die Aminogruppe durch kompliziertere Radikale substituiert ist, kann man keine solche Erhöhung der Wirkung nach der Reduktion bemerken.

Oxyäthylamin, sowie Oxyäthylmethylamin $\text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$, also die Seitenkette des Adrenalins allein, macht nur eine geringe Blutdrucksteigerung. Der Brenzcatechinkern ist daher wesentlich für die Hervorrufung

¹⁾ Pitini, Andrea: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie. Bd. 14, S. 75 1905. ²⁾ D.R.P. 189939.

³⁾ Tutin, Frank: Journ. of the chem. soc. (London). Bd. 97, S. 2495.

⁴⁾ Schubenko, G.: Diss. Petersburg 1893.

⁵⁾ Friedmann, E.: Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 6, S. 92. 1905.

⁶⁾ Dakin, H. D.: Proc. of the roy. soc. London, Ser. B. Bd. 76, S. 498. 1905.

der Blutdrucksteigerung. Die Adrenalinwirkung steht sicherlich zum Benzolkern in Beziehung, denn Methylaminäthanol, also die Seitenkette für sich wirkt nicht in gleicher Weise, hingegen wirken eine Reihe von aromatischen Äthylaminen adrenalinähnlich. Die beiden Wasserstoffatome der beiden Hydroxylgruppen dürfen nicht besetzt sein. Die Substitution am N durch Gruppen wie Methyl und Acetyl erzeugt eine wirksamere Substanz, als wenn aromatische Gruppen eintreten. Derivate des Piperidin, Heptylamin und Benzylamin nehmen eine Zwischenstellung ein.

$(\text{HO})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NC}_5\text{H}_{10}$. Piperidoacetobrenzcatechin ist nach O. Loewi und H. H. Meyer von äußerst schwacher Wirkung. Während Piperidin den Blutdruck steigert, ist Piperidoacetobrenzcatechin weniger aktiv als das entsprechende Methylaminoderivat.

Dioxyphenyläthanolamin ist in seiner Allgemeinwirkung am Kaninchen dem Thebenin ähnllich.

Die Verbindungen $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ und $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2[\text{CH}(\text{NHCH}_3) \cdot \text{CH}_3]$ wirken intravenös injiziert wie Adrenalin.

β -Methylisoadrenalin $(\text{HO})_2\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}(\text{NHCH}_3) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_3$ steigert den Blutdruck nicht [Kobert¹⁾].

Die Wirksamkeit des Adrenalins ist hauptsächlich bedingt durch die Gegenwart einer Aminogruppe, welche vom Benzolkern durch eine andere Gruppe getrennt ist. Zwei Hydroxyle in o-Stellung vergrößern die Wirksamkeit, und wenn diese vorhanden sind, tritt eine weitere Erhöhung des Effektes ein, wenn eine sekundäre Alkoholgruppe zwischen dem Benzolring und der Aminogruppe eingeschaltet wird. Ist dies der Fall, so ist die linksdrehende Modifikation am wirksamsten²⁾. Denn natürliches l-Adrenalin wirkt zweimal so stark auf den Blutdruck wie racemisches³⁾.

l-Adrenalin wirkt auf Tumorgewebe nekrotisierend. In der Stärke abnehmend wirken ebenso Dioxyphenylaminoketon, dl-Adrenalin, d-Adrenalin, Dioxyphenyläthylaminoketon, Hordenin, Phenyläthylamin, Methylaminoketon. Ganz unwirksam sind Oxyphenyläthylamin, Dioxyphenyläthylamin, Amylamin, Isoamylamin⁴⁾.

3,4-Dioxybenzylamin ist wirksam, 2,3-Dioxyphenylamin aber nicht. Daß Substitution in der Seitenkette nicht nur am Stickstoff die Wirksamkeit schwächt, wie Schultze⁵⁾ durch die stärkere Wirksamkeit des Noradrenalins $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ nachgewiesen hat, sondern auch am Kohlenstoff, beweist die Untersuchung des β -Methylnoradrenalins $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{NH}_2$, dessen l-Form nur 60—75% der Wirksamkeit von l-Adrenalin besitzt⁶⁾.

Adrenalin bringt sowohl den graviden wie nichtgraviden Mäuseuterus zur Erschlaffung. Phenyläthylamin erregt in geringen Konzentrationen den Uterus, in höheren wirkt es hemmend. β -Imidazolyläthylamin erregt selbst in großen Verdünnungen den Mäuseuterus⁷⁾. Ähnliche Wirkungen wie Adrenalin, insbesondere die Wirkungen auf den Blutdruck und auf die Uteruskontraktionen, verursachen auch andere Amine. So wirken die aliphatischen Amine, und zwar die primären, sekundären, tertiären Amine und auch die quaternären Verbin-

¹⁾ Mannich, C.: Apoth.-Zeitg. Bd. 24, S. 60. — Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 248, S. 154. 1911.

²⁾ Harold, C. H. H., M. Nierenstein u. H. E. Roaf: Journ. of physiol. Bd. 43, S. 308. 1910.

³⁾ Cushny, Arthur R.: Journ. of physiol. Bd. 37, S. 130. 1908.

⁴⁾ Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 11, S. 9. 1912.

⁵⁾ U.S.A., Dep. Hygienic, Lab. Bull. Nr. 35, Washington 1909.

⁶⁾ D.R.P. 254438, 269327.

⁷⁾ Adler, Leo: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 83, S. 248. 1918.

dungen, wie z. B. Tetraäthylammoniumjodid. Pentamethyldiamin wirkt ebenso, auch die aromatischen Amine ohne Phenolhydroxyl und mit einem oder zwei Phenolhydroxylen, wirken in gleicher Weise¹⁾. Barger und Dale nennen solche Wirkungen sympathomimetisch. Alle Substanzen, die solche Wirkungen besitzen, sind Basen; namentlich bei primären und sekundären Aminen zeigen sich diese Wirkungen in charakteristischer Weise, während die quaternären Basen, welche den sympathomimetischen Aminen der Phenol- und Brenzcatechinreihe entsprechen, eine deutliche Wirkung von völlig verschiedenem Typus, der sich sehr der Nicotinwirkung nähert, besitzen. Die Annäherung an die Adrenalinstruktur ist von einer Steigerung der sympathomimetischen Wirksamkeit begleitet. Für die primären und sekundären Amine erweist sich als günstigstes Kohlenstoffskelett der Benzolring mit einer Seitenkette von zwei Kohlenstoffatomen, wobei die Aminogruppe und der Benzolring an je einem verschiedenen Kohlenstoffatom dieser Seitenkette befestigt sind. Die Wirksamkeit wird gesteigert durch Phenolhydroxyle in der Stellung 3, 4 zur Seitenkette. Sind diese beiden Hydroxyle vorhanden, aber nur dann, so wird die Wirksamkeit weiterhin durch ein Alkoholhydroxyl an einem Kohlenstoffatom der Seitenkette gesteigert. Die hemmenden und fördernden Wirkungen dieser Substanzen werden in verschiedener Weise beeinflusst, wenn ein Wasserstoffatom der Aminogruppe durch verschiedene Alkylradikale substituiert wird. Hingegen ist der Brenzcatechinkern kein wesentlicher Bestandteil des Moleküls sympathomimetischer Substanzen. Man sieht auch keinen Parallelismus zwischen der vermehrten Oxydationsfähigkeit und der vermehrten Aktivität. Weder dem Tyrosinäthylester, noch den Acetylderivaten des p-Oxyphenyläthylamins kommen Wirkungen dieser Gruppe zu.

Die Aktivität aller Basen dieser Reihe variiert mit der Länge der Seitenkette. In der fetten Reihe ist Hexylamin am wirksamsten, während von den Phenylalkylaminen Phenylaethylamin mit einer zweikohlenstoffigen Seitenkette am wirksamsten ist.

Anilin ohne kohlenstoffhaltige Seitenkette, das eine reine aromatische Base ist, hat keine von den spezifischen Wirkungen. Benzylamin wirkt auf den Herzmuskel direkt depressorisch. Die Gefäße werden verengt²⁾. Benzylamin hat bloß eine Spur der Wirkung und α -Phenyläthylamin $C_6H_5 \cdot CH(NH_2) \cdot CH_3$, in welchem nur ein Kohlenstoffatom zwischen die Aminogruppe und das Ringsystem geschaltet ist, erweist sich auch nur als sehr schwach wirksam. Verlängert man die Seitenkette um mehr als zwei Kohlenstoffe, so geht die Aktivität zurück, denn Phenylpropylamin ist um vieles weniger wirksam als β -Phenyläthylamin.

Phenyläthyl- α -amin und Phenyläthyl- β -amin unterscheiden sich in der Wirkung. α -Amin wirkt stärker gefäßkontrahierend. Am Froschherzen verstärkt α -Amin die Kontraktion, das β -Amin vermindert sie. Entsprechend steigt der Blutdruck auf α -Amin und nicht auf β -Amin³⁾.

Phenyläthylamin hat eine stark erregende Wirkung auf das Atemzentrum⁴⁾. Der beste Aufbau eines fettaromatischen Amins für die sympathomimetische Wirkung ist Adrenalin selbst, d. h. ein Benzolring mit einer Seitenkette von zwei Kohlenstoffen, von denen der zweite eine Aminogruppe trägt. Wenn keine Hydroxyle am Benzolring sind, ist die Einführung eines sekundär-alkoholischen Hydroxyls am ersten Kohlenstoff der Seitenkette sowie die Methylierung der Aminogruppe ohne jeden Effekt, während bei Gegenwart von Phenolhydroxylen sehr wichtige Veränderungen vor sich gehen.

¹⁾ Barger, G. u. H. H. Dale: Journ. of physiol. Bd. 41, S. 19. 1910.

²⁾ Love, G. R. und J. B. Wadell: Journ. of lab. a. clin. medicin. Bd. 11, S. 298. 1925.

³⁾ Matsuo, J. u. H. Mizuno: Acta scholae med. Kioto. Bd. 7, S. 11. 1924.

⁴⁾ Bry, Gertrud: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 16, S. 186. 1914.

Durch katalytische Reduktion von ungesättigten organischen Verbindungen mit aliphatisch gebundenen Nitrogruppen erhält man Amine in einem einzigen Arbeitsgang. Aus ω -Nitrostyrol erhält man z. B. bei der Einwirkung von Wasserstoff in Gegenwart von kolloidaler Platinlösung unter 2 at Druck Phenyläthylamin. Ferner wurden so dargestellt: p-Methoxyphenyläthylamin und Homopiperonylamin¹⁾.

Phenyläthylamin erhält man am leichtesten durch Reduktion von Benzylcyanid mit 53% Ausbeute²⁾. Man erhält es auch aus Phenylelessigsäure über das Amid nach der Hofmannschen Reaktion und über das Hydrazid und Urethan nach der Methode von Curtius. Ebenso erhält man es bei der trockenen Destillation von Phenylalanin.

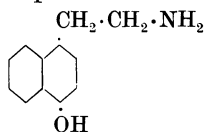
Phenyläthylbenzylamin und -methoxybenzylamin wirken nicht mehr mydriatisch und sehr wenig auf den Blutdruck³⁾. Die Einführung einer alkoholischen Hydroxylgruppe in das erste C-Atom der Seitenkette (= Phenyläthanolamin $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot NH_2$ ist fast ohne Einfluß auf die Phenyläthylaminwirkung; ebenso die Methylierung am Stickstoff (= Methyl-Phenyläthylamin und Methyl-Phenyläthanolamin.

Naphthyläthylamin wirkt nur schwach, Piperidyläthylamin dagegen kräftig gefäßerregend. Beide wirken auf den Uterus nur in starken Dosen und nur lähmend. Auf Protozoen wirkt Piperidyläthylamin unwesentlich, Naphthyläthylamin kräftig abtötend und hat die Hälfte der Chininwirkung⁴⁾.

Naphthylmethylaminomethoxyäthan $C_{10}H_7 \cdot CH(OCH_3) \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_3$ ist in bezug auf auf Vasokonstriktion 40 mal wirksamer als Phenylmethylaminomethoxyäthan und Phenylmethylaminomethoxyäthan $C_6H_5 \cdot CH \cdot (OCH_3) \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_3$, welche beide gleich aktiv sind.

1-Aminoaceto-4-oxynaphthalin ist aktiver als Naphthylmethylaminomethoxyäthan. Ein Vergleich des 1-Aminoaceto-4-oxynaphthalins mit seinem Methyläther zeigt deutlich den Einfluß des freien Hydroxyls⁵⁾.

4-Oxy-1-(β -amino-äthyl)-naphthalin



hat nur geringe physiologische Wirkung⁶⁾.

Furäthylamin $\begin{array}{c} HC-CH \\ || \quad || \\ HC \quad C \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2 \\ \diagdown \quad / \\ O \end{array}$ wird dargestellt aus der Furpropion-

säure über Ester, Hydrazid und Azid, Verwandlung dieses in das Urethan und Destillation des Urethans über Kalk, es wirkt intravenös auf den Blutdruck herabsetzend ein, kontrahiert die glatte Muskulatur und wirkt dabei etwa $\frac{1}{4}$ so stark wie Hydrastinin.

Furmethylamin $C_4H_3O \cdot CH_2 \cdot NH_2$ ist schwächer wirksam als Furäthylamin.

Tetrahydro-furäthylamin kann direkt durch katalytische Hydrierung des Furäthylamins erhalten werden, doch ist es vorteilhafter, von der durch Hydrierung leicht zugänglichen Tetrahydro-furpropionsäure auszugehen und diese durch den Curtiusschen Abbau in Tetrahydrofuräthylamin zu verwandeln.

¹⁾ A. Skita, Kiel, D.R.P. 406149.

²⁾ Wohl u. Berthold: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 43, S. 2175. 1910.

³⁾ Barbour, H. G. u. E. M. Frankel: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 7, S. 511. 1915.

⁴⁾ Niderehe, Walter: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 6, S. 350. 1918.

⁵⁾ Madinaveitien, Antonio: Bull. de la soc. chim. de France. (4), Bd. 25, S. 601. 1919.

⁶⁾ Windaus, A. u. D. Bernthsen-Buchner: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 50, S. 1120. 1917.

Dieses hat im Gegensatz zu dem hydrierten Produkt keinerlei Wirkung auf den Blutdruck. Am isolierten Uterus bewirkt es eine deutliche Kontraktion, es ist etwa halb so wirksam wie Hydrastinin¹⁾.

Racem. α -[Trioxy-phenyl]- β -amino- α -oxy-äthan $(\text{HO})_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ zeigt nach der Untersuchung von Löwe im Gegensatze zu dem ihm chemisch nahestehenden Brenzcatechinäthanolamin eine nur sehr geringe blutdrucksteigernde Wirkung, dagegen ist eine deutliche Einwirkung auf den überlebenden Uterus festgestellt worden.

Einzelne Bis-[oxy-aryl]-aminoäthan-Basen wirken kräftig vernichtend auf Paramaecien ein. So tötet nach Untersuchungen von Straub Dithymolaminoäthan Paramaecien noch in Verdünnungen von 1 : 40000. Die gleichen Uteruswirkungen wie das Pyrogallolderivat zeigen auch einzelne Phenoläther dieser Reihe, z. B. die Verbindung $([\text{CH}_3\text{O}]_3\text{C}_6\text{H}_2)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ dieselbe Art der Wirksamkeit und zwar in erhöhtem Maße.

S. Loewe mit Alexander Loeper und Werner Faure²⁾ hat die folgenden von O. Hinsberg hergestellten Amine untersucht:

1. Pyrogalloläthanolamin. 2. Trimethyläther des Pyrogalloläthanolamin $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$. 3. Hexamethyldipyrogalloläthylamin $[(\text{CH}_3\text{O})_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_2]_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$. 4. β -Amino- α -oxyphenyläthanolamin (2-amino-4-oxy-phenyl)-äthan. 5. Gallussäureäthanolamin. 6. Diamylderivate von 1. 7. Dioxynaphthalinäthylamin $[(\text{CHO}^2 \cdot {}^3\text{C}_{10}\text{H}_5)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$. 8. Dioxydiphenyläthylamin $(\text{OH}^4 \cdot \text{C}_6\text{H}_4)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$. Von ihnen zeigte nur 3. das Vermögen, den Blutdruck zu steigern, aber mindestens 1000 fach schwächer als Adrenalin und qualitativ von dessen Wirkung deutlich verschieden, 1. hat nur in der Nähe der tödlichen Grenzdosis Wirkung auf den Blutdruck, und zwar herabsetzende, 4. u. 5. keine. In der Wirkung auf den Uterus sind alle 8 Stoffe dem Adrenalin entgegengesetzt. Dabei wirkt 3. wieder am stärksten, es folgen 1., 8. und 5., dann in mehr oder weniger breitem Abstände 7., 2., 4. und 6. Irgendwelche Regelmäßigkeit der Beeinflussung der Wirkung durch die Art der Substitution läßt sich danach in dieser Gruppe von Aminen nicht feststellen.

Zwei an denselben Stickstoff angegliederte Reste $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2$ — stören sich in ihrer pharmakologischen Wirkung; Bis(oxyphenyläthyl)amin ist viel schwächer wirksam als p-Oxyphenyläthylamin³⁾.

Die sekundäre Base Bis- $[\beta$ -p-oxyphenyl-äthyl]-amin ist viel weniger aktiv als Tyramin, so daß scheinbar zwei an denselben Stickstoff angegliederten Reste $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2$ — sich gegenseitig stören⁴⁾.

β -p-Oxyphenyläthylamin $\text{HO} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \square \end{array} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ ist etwa 3—5 mal so stark wirksam als Phenyläthylamin. Die Einführung eines Phenolhydroxyls in der m-Stellung $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \square \cdot \text{OH} \end{array}$ (m-Oxyphenyläthylamin) hat ebenfalls eine Steigerung



der Wirkung zur Folge, und zwar in gleicher Weise, während die Einführung des Hydroxyls in die o-Stellung nicht diesen Effekt zeitigt, da es nicht wirksamer ist als Phenyläthylamin. Im Adrenalin haben auch die bei den Phenolhydroxyle p- und m-Stellung zur Seitenkette.

Bei schilddrüsenlosen Hunden bewirken Phenyläthylamin und p-Oxyphenyläthylamin eine hohe Steigerung des Stickstoffwechsels. Sie erhöhen den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausscheidung. Sie erhöhen auch den

¹⁾ Windaus, A. u. O. Dalmer (Impens): Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 53, S. 267. 1920. ²⁾ Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 43, S. 215. 1923.

³⁾ Schmidt, Julius: Schweiz. Apoth.-Zeitg. Bd. 63, S. 81. 1925.

⁴⁾ Braun, J. v. u. G. Blessing (J. Pohl): Ber. d. dtsh. chem. Ges., Bd. 56, S. 2153. 1923.

Gesamtumsatz des Organismus und verursachen ein vollständiges Verschwinden des Leberglykogens¹⁾. Die Diurese steigt und von der Lunge wird mehr Wasser abgegeben; zugleich nimmt das Körpergewicht ab. Alle typischen Wirkungen der Schilddrüsenzufuhr besitzen diese Basen²⁾.

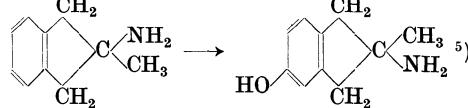
Rac. Phenylmonomethylaminopropanol $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH(NH \cdot CH_3) \cdot CH_3$ ist ein Mydriaticum³⁾.

Surinamin (N-Methyltyrosin) ist unwirksam. p-Oxyphenyläthylmethylamin ist physiologisch weniger wirksam als p-Oxyphenyläthylamin⁴⁾.

Durch Einführung der p-ständigen Hydroxylgruppe in β -Phenyläthylamin $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ (Übergang zum p- β -Oxyphenyläthylamin), Dimethylphenyläthylamin $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$ (Übergang zum p-Oxydimethylphenyläthylamin) und deren Homologen wird die physiologische Wirksamkeit dieser Basen gesteigert.

Iso-p-oxyphenyläthylamin $HO \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \overset{NH_2}{\underset{|}{CH}} \cdot CH_3$ ist wenig wirksam, es ist hier das gleiche Verhältnis obwaltend wie zwischen α - und β -Phenyläthylamin.

Eine solche Steigerung der Wirksamkeit sieht man aber beim Übergang von β - β_1 -Aminomethylhydrinden in das p-Oxyderivat nicht.



β -Amino- β -methylhydrinden bewirkt eine Blutdrucksteigerung, die größer als die des β -Phenyläthylamins und des Tyramins (p-Oxyphenyläthylamins) ist. Es ist ein ungemein kräftiges, zentral angreifendes Erregungsmittel für Atmung und Motilität⁶⁾ und hat wie Tyramin unangenehme Nebenwirkungen. Die optisch aktiven Oxyhydrindamine von Pope und Read⁷⁾ sind unwirksam,

weshalb Tiffeneau ihnen die Konstitution $C_6H_4 \begin{matrix} \text{CH} \cdot NH_3 \\ \text{>} \text{CH} \cdot OH \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$ zuschreibt.

Oxyhydrindamin $C_6H_4 \begin{matrix} \text{CH}_2 \\ \text{<} \text{CH} \cdot OH \end{matrix} \text{CH} \cdot NH_2$ setzt den Tonus der glatten und quergestreiften Muskeln herab und erweitert die Blutgefäße. Es wirkt schwach antiseptisch und ist unschädlich. Die beiden Isomeren unterscheiden sich nicht besonders in ihrer Wirkung. Die rechtsdrehende ist etwas giftiger, während sonst stets die linksdrehende Isomere die ausgesprochenere Wirkung besitzt⁸⁾.

Während die Methylierung des Ringsystems bei den Phenolen die antiseptische Kraft steigert, wird durch die Methylierung der Kerns die sympathomimetische Wirkung der aromatischen Amine keineswegs verstärkt, denn o-Kresyl-

äthylamin (m-Methyl-p-oxyphenyläthylamin) $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} OH \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_3 \cdot CH_3 \\ | \\ CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2 \end{matrix}$ ist nur halb so wirksam wie p-Oxyphenyläthylamin.

¹⁾ Abelin, J. u. J. Jaffé: Biochem. Zeitschr. Bd. 58, S. 39. 1920.

²⁾ Abelin, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 93, S. 128. 1919.

³⁾ W. N. Nagai, A.P. 1356877.


⁴⁾ Winterstein, E.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 105, S. 20. 1919.


⁵⁾ Braun, J. v. und E. Danziger (J. Pohl): Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 50, S. 286. 1917.

⁶⁾ Bry, Gertrud: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 16, S. 186. 1914.

⁷⁾ Journ. of the chem. soc. (London). Bd. 99, S. 2071.

⁸⁾ Ikada, Yasuo: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 7, S. 121. 1915.



 $\text{p-Oxy-}\omega\text{-aminoacetophenon}$ wirkt schwach, etwa ein Zehntel so stark wie Tyramin ($\text{p-Oxyphenyläthylamin}$).

$\text{p-Oxyphenyläthanolamin}$

 $\text{CH(OH)}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}_2$ ist ebenfalls weniger wirksam als Tyramin,

obgleich wirksamer als das Acetophenonderivat. Die Methylierung oder Äthylierung des Tyramin hat keine Erhöhung, eher eine Abschwächung der Wirkung zur Folge.

Camus¹⁾ fand, daß Hordenin (Anhalin) ($\text{p-Oxyphenyläthyl dimethylamin}$) $\text{HO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$ den Blutdruck erhöht, in kleinen Dosen findet man aber nur eine geringe Wirkung, welche hinter der Wirkung des Tyramins rangiert. Die Dimethylierung hat also eine abschwächende Wirkung zur Folge.

Hordenin wird als Herztonicum empfohlen, ebenso als Darmtonicum. Das schwefelsaure Salz dieser Base hat Martinet bei Diarrhöe und Enteritis empfohlen, es soll weniger giftig sein als Morphin²⁾.

Die Verschiebung des Phenolhydroxyls beim Hordenin aus der p- in die o-Stellung
 
 $\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$ hat eine weitgehende Schwächung der pharmakologischen Wirkungen zur Folge³⁾.

Homohordenin ($\text{p-Oxyphenylpropyl dimethylamin}$) verursacht starke Blutdrucksenkung, noch stärkere verursacht $\text{p-Oxyphenylbutyl dimethylamin}$. Ebenso wirkt $\text{p-Oxyphenylamyl dimethylamin}$. Die Giftigkeit ist weitaus höher als die des Hordenin. Hingegen verursacht $\text{o-Oxyphenylpropyl dimethylamin}$ nur geringe Blutdrucksenkung⁴⁾.

Hordenin⁵⁾ wird synthetisch folgendermaßen dargestellt: aus Anisaldehyd und alkoholischem Ätzkali erhält man Anisylalkohol und führt ihn durch Bromwasserstoff in Anisylbromid über und hierauf wird es mit Brommethyläther und Natrium in absolut ätherischer Lösung zur Reaktion gebracht. Die Umsetzung ergibt in guter Ausbeute α -[p-Methoxyphenyl]- β -methoxymethan, aus dem durch Erwärmen mit bei 0° gesättigter Bromwasserstoffsäure unter Verseifen der beiden Methoxygruppen und Ersatz des alkoholischen Hydroxylrestes gegen Brom das α -[p-Oxyphenyl]- β -bromäthan entstand, welches mit wasserfreiem Dimethylamin glatt Hordenin liefert.

Die Darstellung des α -p-Oxyphenyl- β -methoxyäthans geht auch in folgender Weise: Man stellt aus Anisaldehyd nach der Perkinsynthese p-Methoxyzimtsäure dar, lagert an diese Brom an und zersetzt diese Verbindung durch Kochen mit Sodalösung, wobei unter Bromwasserstoff- und Kohlendioxydabspaltung α -p-Methoxyphenyl- β -bromäthylen entsteht, welcher Körper beim Erhitzen mit Natriummethylat ein leicht trennbares Gemenge von α -p-Methoxyphenyl- β -methoxyäthylen und p-Methoxyphenylacetylen liefert, von denen die erstere Verbindung durch katalytische Reduktion mit Palladium-Bariumsulfat in α -p-Methoxyphenyl- β -methoxyäthan übergeht. Das als Nebenprodukt gewonnene

¹⁾ Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie. Bd. 16, S. 43. 1906.

²⁾ La presse médicale. 1910, Nr. 73.

³⁾ Braun, J. v. u. Otto Bayer (J. Pohl): Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 57, S. 913. 1924.

⁴⁾ Braun, J. v. und H. Deutsch: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 45, S. 2504. 1912; Bd. 47, S. 492. 1914.

⁵⁾ Späth, E. u. Ph. Sobel: Monatshefte für Chemie. Bd. 41, S. 77. 1920.

p-Methoxyacetylen wird beim Erhitzen mit methylalkoholischem Ätzkali unter Addition von Methylalkohol in weitere Mengen α -p-Methoxyphenyl- β -methoxyäthylen übergeführt. Das so erhaltene α -p-Methoxyphenyl- β -methoxyäthan gibt, wie vorhin erwähnt, durch aufeinanderfolgende Einwirkung von Bromwasserstoffsäure und Dimethylamin in guter Ausbeute Hordenin.

Hordenin kann man fernerhin synthetisch durch Methylierung von p-Methoxyphenyläthylamin erhalten¹⁾. Zum großen Teil entstehen die quaternären Basen sowie die primäre, sekundäre und tertiäre, welche letztere der Methyläther des Hordenin ist. Acetyliert man das Gemenge, so bleibt der Methyläther unverändert und durch Entmethylierung mit Jodwasserstoff erhält man Hordenin.

Die erste Synthese von Hordenin führte Barger²⁾ aus Phenyläthylalkohol aus: $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH \rightarrow C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot Cl \rightarrow C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2 \rightarrow NO_2 \cdot C_6H_4 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2 \rightarrow NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2 \rightarrow HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$.

F. Ehrlich geht von Tyrosol aus: $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH \rightarrow HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot Cl \rightarrow HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$.

Eine andere Synthese des Hordenins verläuft folgendermaßen:

Chlormethylanisylketon $CH_3 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot Cl$ wird mit Dimethylamin in das Aminoketon $CH_3 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$ übergeführt und nach Abspaltung der Methylgruppe mit Jodwasserstoffsäure von 1.7 sp. S. $OH \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$ durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure sp. S. 1.96 und Phosphor unter Druck zu Hordenin reduziert.

p-Nitro-N-dimethylphenylthioacetamid durch Umsetzen von p-Nitro-N-dimethylphenylacetamid mit Phosphorpentasulfid und Schwefelkalium erhalten, wird durch elektrolytische Reduktion in saurer Lösung in p-Aminophenyläthyl-dimethylamin verwandelt. Daraus entsteht Hordenin durch Diazotieren und Verkochen. Ausbeute 95% der Theorie³⁾.

N-Methylderivate organischer Basen werden derart dargestellt, daß man primäre und sekundäre Amine mit mindestens 1 Mol. Formaldehyd für jede einzuführende Methylgruppe und, soweit die betreffenden Amine nicht gleichzeitig einen leicht oxydierbaren Substituenten, wie die Alkoholgruppe, im Molekül enthalten, in Gegenwart oxydierbarer organischer Verbindungen auf höhere Temperatur erhitzt, wobei unter gleichzeitiger Methylierung der primären oder sekundären Aminogruppe die oxydable Gruppe oxydiert wird⁴⁾.

Diese Reaktion ist nicht nur im Falle der Methylierung mit Formaldehyd zu erreichen, sondern man kann jeden beliebigen Alkyl-, Aralkyl- oder Arylrest in die Aminogruppe einführen, wenn man statt Formaldehyd die entsprechenden anderen Aldehyde verwendet. Es können so z. B. Acetaldehyd, Propionaldehyd, Benzaldehyd, Phenylacetaldehyd zur Anwendung gelangen. Ebenso wie die intramolekulare Oxydation kann die Reaktion auch bei Anwendung höher homologer Aldehyde für intramolekulare Reaktionen verwirklicht werden. So gelingt, z. B. durch Einwirkung von Phenylacetaldehyd auf Dimethylamin bei Gegenwart von Isopropylalkohol, in quantitativer Ausbeute Dimethylphenyläthylamin zu erhalten⁵⁾.

Oxyphenyläthylalkylamine⁶⁾ erhält man, wenn man die durch Einwirkung von Alkylhalogeniden auf Oxyphenyläthylamine oder deren Sauerstoffäther erhältlichen quaternären Ammoniumsalze der Destillation im Vakuum unterwirft und dann gegebenenfalls die Äther durch Kochen mit Mineralsäure zu den entsprechenden freien Phenolen verseift. So erhält man Hordenin durch Destillation des Hordeninjodmethylates, welches man aus p-Oxyphenyläthylaminjodmethyl und Natriummethylat erhält. Ebenso ist die Darstellung von m-Oxyphenyläthylidimethylamin beschrieben.

p-Oxyphenylisopropylamin⁷⁾ erhält man durch Reduktion des Oxims des p-Methoxybenzylmethylketons und Verseifung der entstandenen Base mit Mineralsäuren, vorzugsweise Jodwasserstoffsäure. Die Reduktion wird beispielsweise in Eisessiglösung mit

1) Rosemund: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 43, S. 306. 1910.

2) Journ. of the chem. soc. (London). Bd. 95, S. 2193.

3) Hindler, Karl: Liebig's Ann. d. Chem. Bd. 431, S. 187. 1923.

4) D.R.P. 287 802. 5) D.R.P. 291 222, Zusatz zu D.R.P. 287 802.

6) Bayer, D.R.P. 233 069. 7) D.R.P. 243 546.

Natriumamalgam durchgeführt. Diese Verbindung soll in ihren Wirkungen dem p-Oxyphenyläthylamin an Stärke gleichkommen, sie dagegen an Dauer der Wirkung übertreffen.

Man erhält Äthanolaminbasen und deren Alkyläther durch Kondensation von Benzaldehyd oder dessen Alkoxy- und Dialkoxy-substitutionsprodukten mit Nitromethan bei Gegenwart von Alkali. Die so entstehenden Salze der Nitroäthanoole bzw. die durch Anlagerung von Wasser bzw. Alkoholen an Nitrostyrole unter Alkalizusatz erhaltenen Salze der Nitroäthanoole bzw. deren Alkyläther werden mit schwachen Säuren zerlegt und die so entstandenen Nitroalkohole bzw. deren Alkyläther reduziert. Beschrieben ist die Darstellung von Phenyläthanolamin, α -Methoxy-phenyläthanolamin- α -methyläther, p-Methoxyphenyläthanolamin und der Trimethyläther des 3.4-Dioxyphenyläthanolamin¹⁾.

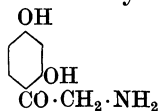
Die blutdrucksteigernde Wirkung der Phenylaminbasen, wie Tyramin, Hordenin usf. ist im Gegensatz zu jener des Adrenalins und der Ketonbasen eine zentrale, vorwiegend an dem nicotinempfindlichen Ganglienapparat angreifende²⁾.

Die Anwesenheit der $-\text{NH} \cdot \text{CH}_3$ in den sympathomimetischen Basen läßt die sympathischen Hemmungswirkungen besonders hervortreten. Die Methoxyverbindungen dieser Reihe haben die spezifischen Wirkungen ganz verloren. Macht man aus einer sympathomimetischen Base eine quaternäre Ammoniumbase durch vollständige Methylierung, z. B. aus dem Tyramin die Base $\text{HO} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle - \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{OH}$, so wirkt diese weder curareartig noch sympathomimetisch, sondern sie zeigt kombinierte Wirkung von Nicotin und Muscarin. Die Formel zeigt die Verwandtschaft zum Cholin, das ebenfalls beide Wirkungen hat und den Cholinestern, Acetylcholin und Nitrosocholin, die beide ausgesprochenste Muscarin- und schwache Nicotinwirkung haben, während beim Trimethyltyramin die Nicotinwirkung überwiegt. Die einfachste Substanz dieser Reihe Tetramethylammoniumhydroxyd $\text{N}(\text{CH}_3)_4 \cdot \text{OH}$ hat sowohl die Muscarin- wie namentlich die Nicotinwirkung noch erhalten. Trotz der größten Übereinstimmung zwischen Tetramethylammoniumhydroxyd und Tetraäthylammoniumhydroxyd in allen chemischen und physikalischen Eigenschaften fehlen der Tetraäthylbase gänzlich die Muscarin- und Nicotinwirkung, die sie sich mit sukzessivem Ersatz der Äthyl- durch Methylgruppen wieder einstellen³⁾.

Hordeninmethyljodid, die quaternäre Ammoniumbase, wirkt merkwürdigerweise fast nach jeder Richtung hin wie Nicotin und Curae, doch ist Nicotin doppelt so stark.

Jede Änderung des basischen Charakters aller dieser Amine vernichtet die physiologische Wirkung. Acetyl-p-oxyphenyläthylacetylamin ist wirkungslos.

Die methoxilierten Basen (Veratrolerivate) dieser Reihe sind ganz unwirksam, so daß die Hydroxylgruppe frei sein muß. 2.4-Dihydroxy- ω -amino-

acetophenon  , also das Resorcinderivat, ist nicht wirksamer als

Tyramin, während die Einführung eines Hydroxyls in die Stellung 3 die Wirksamkeit ungeheuer steigert.

4- β -Methylamino- α -oxyäthylbrenzcatechin (inaktiv) ist physiologisch wirksamer als l-Adrenalin⁴⁾.

Aminoacetoresorcin wirkt so gut wie gar nicht, Aminoäthanolresorcin selbst in hohen Dosen wirkt nur eben merklich auf den Blutdruck, Hydrochinonäthanolamin ist bedeutend schwächer wirksam als Tyramin und p-Oxyphenyläthanolamin. p-Oxyphenylacetylamin ist unwirksam, p-Oxyphenyläthanolamin ziemlich wirksam, aber äußerst zersetzlich⁵⁾.

1) D.R.P. 244 321.

2) Baehr, G. u. E. P. Pick: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 80, S. 161. 1917.

3) Dale, H. H.: Bull. of the John Hopkins hosp. Bd. 31, S. 373. 1920.

4) Ishiwara, F.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 57, S. 1125. 1924.

5) Boruttau, H.: Naturforscherversammlung Münster. 1912.

Beim Vergleich der Wirkungen der Chlorhydrate des 1.2.3- und 1.3.4-Dioxybenzylamins, um die Bedeutung der 3.4-Stellung im Adrenalin zu erkennen, wird die Giftigkeit beider Verbindungen gleich gefunden. Auf das Herz wirkt die 1.2.3-Verbindung kräftiger beschleunigend und herzs Schlagverstärkend, aber auch toxischer. Die 1.3.4-Verbindung ruft eine stärkere Gefäßkontraktion und Blutdrucksteigerung hervor, als die 1.2.3-Verbindung. Die 3.4-Stellung der OH-Gruppen begünstigt demnach die gefäßzusammenziehenden und blutdrucksteigernden Eigenschaften der Adrenalinderivate¹⁾.

p-Oxyamylphenylmethylamin erhält man, indem man das Kondensationsprodukt aus Leucinäthylester und Anisaldehyd mit Na-Amalgam reduziert, völlig verseift, mit Mineralsäure die p-Methoxybenzyl- α -aminobutyllessigsäure ausfällt, diese durch Erhitzen in das p-Methoxyamylphenylmethylamin überführt und aus letzteren die Methylgruppe durch Kochen mit Bromwasserstoff abspaltet²⁾.

Der Ersatz von Brenzcatechin durch Pyrogallol im Adrenalin bedingt keine Erhöhung der Wirkung.

Aminoacetyropyrogallol mit drei Hydroxylen und Aminoäthylpyrogallol zeigen beide sympathomimetische Wirkung, aber ihre Wirkung auf den Blutdruck ist schwächer als die der korrespondierenden Brenzcatechinbase. Die Einführung einer dritten Hydroxylgruppe in die Stellung 1 zur Seitenkette steigert also die Wirkung nicht, da anscheinend die Resistenz der Oxydation gegenüber verringert wird³⁾.

Gallylamin $(\text{OH})_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$, Digallylamin $(\text{OH})_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{HN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_2(\text{OH})_3$ und ihre Acetylverbindungen besitzen ausgesprochen kräftige kontraktionserregende Wirkungen auf den isolierten Meerschweinchenuterus. Oxy- und Dioxybenzylamin wirken schwach und ein Maximum der Wirkung tritt erst bei Verlängerung der Seitenkette auf 2 C-Atome ein, während bei Gallylamin sich schon bei einem C-Atom in der Seitenkette beträchtliche Wirkungen zeigen⁴⁾.

α -p-Oxy-m-methoxyphenyläthylamin⁵⁾ ist physiologisch etwas schwächer wirksam als die methylfreie Substanz.

Nach Versuchen von H. H. Dale zeigen p, p-Dioxy- und besonders m, m-, p, p-Tetraoxydiphenylacylamine blutdrucksteigernde Wirkung, dagegen ist m-Amino- α -acetophenon inaktiv, die o, p-Dioxybase nicht stärker aktiv als die p-Oxyverbindung⁶⁾.

Beide optische Antipoden des α -p-Oxyphenyläthylamin haben gleiche Wirkung.

Imidazolderivate.

Imidazolyläthylamin (Histamin) wirkt sehr kräftig auf die glatte Muskulatur des Uterus^{7) 8)}.

Es macht bei Kaninchen kräftige Blutdrucksteigerung, welche alsbald zur Norm zurückgeht, auch die Atmung wird beeinflußt. Es macht bei Katzen Absinken des Blutdrucks, Pulsverlangsamung, vorübergehenden Atemstillstand und starke Unregelmäßigkeit der Atmung⁹⁾.

¹⁾ Tiffenau, M.: Ch. Richet-Festschrift. Paris 1912. S. 399.

²⁾ Flora, Zürich, Schw.P. 104677. 1924.

³⁾ Barger, G. u. H. Dale: Journ. of physiol. Bd. 41, S. 19. 1910.

⁴⁾ Rosenmund, K. W. u. E. Pfannkuch (Zondeck u. Wolff): Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 55, S. 2359. 1922.

⁵⁾ Dale, H. H., C. W. Moore: Proc. of chem. soc. (London). Bd. 99, S. 416. 1911.

⁶⁾ Tutin, Frank: Proc. of chem. soc. (London). Bd. 97, 2495.

⁷⁾ Kehrer, M.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 58, S. 366. 1907.

⁸⁾ Barger, G. u. H. H. Dale: Proc. of chem. soc. (London). Bd. 97, S. 2592. 1910.

⁹⁾ Ackermann, D. u. Fr. Kutscher: Zeitschr. f. Biol. Bd. 54, S. 287. 1910. — Darstellung siehe Ackermann: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 65, S. 504. 1910.

Es wirkt stimulierend auf den glatten Muskel, an welchem es Steigerung des Rhythmus mit verstärktem Tonus oder ständigen Tonus ohne Rhythmus hervorruft; am empfindlichsten ist der glatte Uterusmuskel und die Muskelwände der Bronchiolen. Die glatte Muskulatur der Eingeweide und der Milz nimmt eine mittlere Stellung ein, während Herz- und Skelettmuskulatur, Blasen- und Irismuskel nicht affiziert werden¹⁾).

Histamin führt sowohl Vasokonstriktion als auch Vasodilatation herbei, jedoch setzt die Vasokonstriktion ausschließlich an den Arterien, die Vasodilatation an den Capillaren ein, während E. P. Pick und seine Mitarbeiter annehmen, daß dort wo ein Blutdrucksturz bewirkt wird, ein Verschuß der Venae hepaticae mit darauffolgender mächtiger Stauung und Erweiterung der Lebercapillaren ausgelöst wird²⁾).

Es tritt eine Steigerung der Speichel-, Tränen- und Pankreasabsonderung ein, vor allem aber eine sehr erhebliche Steigerung der Magensaftabsonderung. Subcutan gegeben bleiben alle genannten Erscheinungen aus, bis auf die Einwirkung auf den Magensaft, welche das ganze Bild beherrscht. Die Einwirkung geschieht auf die Magendrüsen selbst. Per os zugeführt hat es keinerlei Wirkung. Beim Menschen macht es intravenös eingeführt Kopfschwindel, Apathie, was durch Austrocknen der Nervenzellen infolge der starken Magensaftabsonderung und Herabsetzung des Blutdrucks erklärt wird^{3) 4)}. Weder dieses noch Adrenalin wirken auf die Harnabsonderung.

Bei den Rodentien ist auch eine narkotische Wirkung zu bemerken, ebenso bei den Carnivoren. Die Symptome des anaphylaktischen Shoks nach Injektion von Pepton sind sehr identisch mit denen nach intravenöser Injektion dieser Base⁵⁾.

Eso-Exo-Dibenzoylhistamin ist von geringerer physiologischer Wirkung⁶⁾.

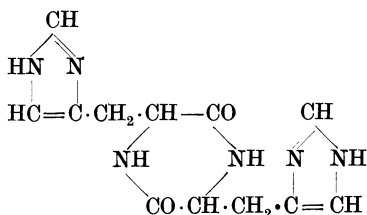
Bei Vergleich von 4 (5)- β -Aminoäthylglyoxalin, 4 (5)-Aminomethylglyoxalin und 4 (5)- γ -Aminobutylglyoxalin sind dem β -Imidazolyläthylamin gegenüber die beiden letzteren Verbindungen unwirksam zu nennen.

Ebenso wie beim Adrenalin ist auch bei den Imidazolderivaten die zweikohlenstoffige Seitenkette, an der an einem Kohlenstoff das Ringsystem am anderen die Aminogruppe steht, die beste Gruppierung für die Wirkung.

Imidazolylmethylamin ist 100-, wenn nicht 1000mal weniger wirksam als Histamin⁷⁾. Die Methylierung der Aminogruppe setzt aber die Wirkung mächtig herab.

N-Acidylderivate der Imidazolreihe erhält man durch Einwirkung der Halogenide organischer Säuren in der Weise, daß die bei der Reaktion entstehende Halogenwasserstoffsäure durch einen Überschuß des betreffenden Imidazols selbst oder einer anderen Base gebunden wird.

Histidinanhydrid



1) Dale, H. H. u. P. P. Laidlaw: Journ. of physiol. Bd. 41, S. 310. 1910.

2) Dale u. Richards: Journ. of physiol. Bd. 52, S. 110. 1919.

3) Popielski, L.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 178, S. 214, 237. 1920.

4) Rothlein, E. u. R. Gundlach: Arch. internat. de physiol. Bd. 17, Heft 1, S. 59. 1921.

5) Dale, H. H. u. P. P. Laidlaw: Journ. of physiol. Bd. 41, S. 318. 1910.

6) Gerngroß, O.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 108, S. 53. 1919.

7) Windaus bei W. Heubner: Biochem. Zeitschr. Bd. 101, S. 60. 1920.

von H. Pauly¹⁾ besitzt gegenüber Histidin keine gesteigerte sympathomimetische Wirkung.

Histidinanhydrid erregt den Dünndarm und beeinflusst den Blutdruck nicht. Es wirkt auf den Uterus.

Carnosin macht Erbrechen, Durchfall und schwere Shockwirkung die stark an Histaminwirkung erinnert, vielleicht mit ihr identisch ist, obwohl von Carnosin wesentlich größere Dosen erforderlich sind als von Histamin²⁾.

Histidyl-Histidin ist auf den Uterus unwirksam, die Verlängerung der Kette führt nicht zur Aktivierung. Histidyl-Histidinerster wirkt stärker auf den Uterus als l-Histidinanhydrid, aber nur $\frac{1}{7}$ so stark wie Histidinerster³⁾. Die Esterifizierung des Histidins bedingt ebenfalls keine bemerkenswerte Aktivitätssteigerung⁴⁾. Dasselbe fanden Barger und Dale beim Tyrosinäthylester.

Histidinmethylesterdichlorhydrat ist in der Wirkung dem Histamin ähnlich, während Histidin physiologisch indifferent ist. Es wirkt aber viel schwächer als Histamin (1 : 140000 gegen 1 : 250000000).

Man vergleiche nun damit die Wirkung anderer Aminosäuren, ihrer Ester und der aus ihnen entstehenden Basen:

Cystinester erhöht den Blutdruck etwas beim Kaninchen, beim Hunde ist er wirkungslos. Auf Uterus wirkt es erregend beim Hund und Kaninchen, hemmend aber auf den Meerschweinchenuterus. Darmbewegungen werden stets gehemmt.

l-Tyrosinäthylester, dl-Phenylalaninäthylester, l-Leucinäthylester und Glykokolläthylester sind pharmakologisch mehr oder weniger wirksam, während die entsprechenden Aminosäuren ganz indifferent sind. Die Blutdruckwirkungen der vier Ester differieren je nach der Tierart. Am Uterus wirken sie erregend⁵⁾.

Glutaminsäure und Glutaminsäuredimethylester, sowie Glutaminsäurediäthylester sind injiziert wirkungslos, ebenso Carbäthoxylglutaminsäure und ihr Diäthylester und Amid, ferner Tyrosin, Tyrosinäthylester, Diacetyltyrosinäthylester macht schon Blutdrucksenkung. Dicarbäthoxylytyrosin ist wirkungslos. Monocarbäthoxylytyrosinamid macht Drucksteigerung. Nitro- und Aminotyrosin ist ohne Wirkung. Tyramin macht Blutdrucksteigerung. Diacetyltyramin Blutdrucksenkung, Carbäthoxylytyramin vorübergehende Blutdrucksenkung, Nitrotyramin starke Blutdrucksteigerung, Aminotyramin starke, ziemlich rasch vorübergehende Blutdrucksteigerung, von Senkung gefolgt, Tyraminhydantoinensäure ohne Drucksenkung. Ohne Abspaltung der Carboxylgruppe kann man aus Glutaminsäure und Tyrosin keine Derivate erhalten, die auf Blutdruck und Temperatur aktiv wirken. Beim Tyramin wird, wie beim β -Tyramin durch Acetylierung die Blutdruck- und Temperaturwirkung aus einer steigenden in eine sinkende verwandelt. Die Prüfung von Glykokoll, Methylamin, Sarkosin, Dimethylamin, Alanin, Äthylamin, Asparaginsäure, α -Aminobuttersäure, n-Propylamin, α -Aminoisovaleriansäure, Isobutylamin, Butylamin, Leucin, Isoamylamin, tertiäres Amylamin, Methylisoamylamin, Äthylendiamin, Hydroxylamin zeigen übereinstimmend, daß zum Zustandekommen der pharmakologischen Wirkung auf die Temperatur oder den Blutdruck eine freie oder alkylierte Aminogruppe vorhanden sein muß, bei Abwesenheit einer Carboxylgruppe. Die niedrigsten Alkylamine sind ohne deutliche Blutdruckwirkung. Äthylamin und Propylamin wirken erst in größeren Dosen. Die Amylamine sind nahezu so wirksam, wie das Tyramin. Die pyro-

1) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 64, S. 75.

2) Chintock, J. T. M., und H. M. Hines: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 22, S. 515. 1925.

3) Hosoda, Takeshi: Biochem. Zeitschr. Bd. 167, S. 221. 1926.

4) Guggenheim, M.: Biochem. Zeitschr. Bd. 65, S. 99. 1914.

5) Arai, M.: Biochem. Zeitschr. Bd. 136, S. 203. 1918.

gene Wirkung fehlt vollständig. Hydroxylamin und Äthylendiamin verursachen eine Blutdrucksenkung¹⁾.

Alle drei normalen Butylamine, das primäre, sekundäre und tertiäre, sind giftige Substanzen²⁾. Isoamylamin wirkt subcutan injiziert auf den Gaswechsel nicht ein³⁾.

Die Giftigkeit des Agmatins ist gering.

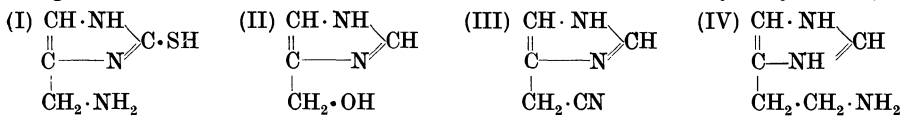
Am isolierten Kaninchenherzen wirken Glykokoll, d-Alanin, l-Leucin verstärkend auf die Herzkontraktionen, dl-Phenylalanin schwächt sie deutlich. Die Vermehrung des Coronarkreislaufes, auf die lokale gefäßerweiternde Wirkung zu beziehen, ist am stärksten beim dl-Phenylalanin⁴⁾.

Histidin läßt sich durch Fäulnis in β -Imidazolyläthylamin überführen und aus dem Fäulnisgemenge mit einer Säure oder mit einem Alkaloidreagens niederschlagen⁵⁾.

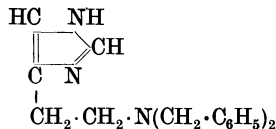
D.R.P. 252872 beschreibt ein Verfahren, in welchem die Carboxylgruppe aus Histidin durch spezifische, auf gefaulter Thymussubstanz lebende Fäulniserreger in kurzer Zeit abgespalten wird; statt reines Histidin zu verwenden, empfiehlt D.R.P. 252873 das Hydrolysat von Eiweiß durch Krystallisation von Leucin, Tyrosin, Phenylalanin und Glutaminsäure zu befreien, den restierenden Sirup von Ammoniak zu reinigen und der Fäulnis nach dem vorhergehenden Patente zu überlassen. Die Darstellung des Imidazolyläthylamins aus dem Fäulnisgemenge geschieht am besten nach D.R.P. 252874 durch Extraktion der alkalischen Lösung mit Chloroform und Entziehen der Base aus den Chloroformlösungen mit verdünnter Säure.

D.R.P. 256116 empfiehlt, die Fäulnis des Histidins mit Reinkulturen von kohlenstoffabsaltenden Bakterien durchzuführen.

4 (5)- β -Aminoäthylglyoxalin (β -Imidazolyläthylamin) hat Frank Lee Pyman⁶⁾ dargestellt, indem er aus Diaminoaceton und Kaliumrhodanid 2-Thiol-4 (5)-aminomethylglyoxalin (I) erhält, dieses durch verdünnte Salpetersäure entschweifelt, wobei gleichzeitig durch die entstehende salpetrige Säure die Aminogruppe in eine Hydroxylgruppe verwandelt wird. In dem so erhaltenen 4 (5)-Oxymethylglyoxalin (II) kann man das Hydroxyl durch die Cyangruppe ersetzen, wenn man vorerst mit Phosphorpentachlorid Chlormethylglyoxalin darstellt und dieses mit Cyankalium umsetzt (III). Reduziert man die Cyanverbindung mit Natrium und Alkohol, so erhält man man Imidazolyläthylamin (IV).

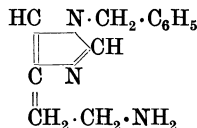


Man erhitzt Imidazolyläthylaminsilber mit Benzylbromid, setzt Bromwasserstoff zu und schüttelt mit Äther aus. Man erhält das Bromhydrat des N-exo-Dibenzylhistamins



Man erhält die Verbindung auch unmittelbar durch Erhitzen von methylalkoholischen Lösungen des Histamins und Benzylbromids unter Druck auf 100°.

Erhitzt man das Silbersalz des Exo-Benzoylhistamins mit Benzylbromid auf 100°, so erhält man Exo-Benzylhistamin



¹⁾ Cloetta, M. u. F. Wünsche; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 96, S. 307. 1923.

²⁾ Hanzlik, P. J.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 20, S. 435. 1923.

³⁾ Abelin, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 101, S. 237. 1920.

⁴⁾ Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 373. 1922.

⁵⁾ D.R.P. 250110. ⁶⁾ Proc. of chem. soc. (London). Bd. 99, S. 668. 1911.

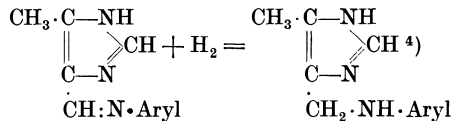
Die Produkte wirken secaleartig¹⁾. Beschrieben sind Acetylbenzimidazol und 4 (5)-Benzoyl- β -aminoäthylimidazol. Die Acidyllderivate sind weniger giftig als die freien Basen²⁾.

Otto Gerngroß beschreibt ein Verfahren zur Darstellung von 5 (4)-Acylparaffinaminoparaffinimidazolen der allgemeinen Formel: Imidazol \cdot $[\text{CH}_2]_x \cdot \text{NH} \cdot [\text{CH}_2]_x \cdot \text{Acyl}$, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder Imidazolparaffinchloride der allgemeinen Formel Imidazol $(\text{CH}_2)_x \cdot \text{Cl}$ auf Acylparaffinamine oder Acylparaffinchloride der allgemeinen Formel Acyl \cdot $[\text{CH}_2]_x \cdot \text{Cl}$ auf Imidazolparaffinamine, bzw. Salze der genannten Verbindungen aufeinander einwirken läßt. Durch Einwirkung von 4 (5)-Methyl-5 (4)-chlormethylimidazolchlorhydrat auf β -Phenyläthylamin erhält man ein Gemenge von sekundärem 4 (5)-Methyl-5 (4)-phenyläthylaminmethylimidazol und tertiärem Bis-5 (4)-methylimidazol-4 (5)-methyl- β -phenyläthylamin, die man durch fraktionierte Krystallisation der Pikrate aus Aceton, in welchem das Pikrat der tertiären Base leichter löslich ist als das der sekundären Base, trennt.

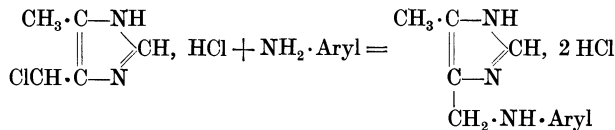
Erhitzt man β -4 (5)-Imidazolyläthylamin mit β -p-Oxyphenyläthylchlorid, so erhält man 4 (5), 4'-Oxyphenyläthylaminoäthylimidazol $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{NH} \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$. Die Verbindungen sollen secaleartige wirken³⁾.

Die D.R.P. 248885 und 258296 beschreiben Derivate des Methylimidazols, welche angeblich auf den Blutdruck wirken sollen, über die aber keine experimentellen Berichte vorliegen.

Beim Erhitzen von 5 (4)-Methylimidazolyl-4 (5)-glyoxylsäure mit Anilin wird unter Kohlensäureentwicklung eine Schiffsche Base, das Anil des 5 (4)-Methylimidazolyl-4 (5)-aldehyd gebildet. Durch Reduktion mit alkalischen Reduktionsmitteln kann man zu den entsprechenden Aminen gelangen.



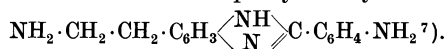
Man läßt auf 5 (4)-Methyl-4 (5)-chlormethylimidazolchlorhydrat primäre Amine der aromatischen Reihe einwirken. Hierbei findet eine Kondensation nach der Gleichung statt:



Diese Imidazolderivate besitzen eine viel geringere Giftigkeit als β -Imidazolyläthylamin, andererseits wirken sie stark antiseptisch⁵⁾.

N-Methylhistamin wirkt weitaus schwächer als Histamin, so daß durch Substitution einer Methylgruppe im Aminorest eine bedeutende Abschwächung der Wirkung entsteht. Das Imidazolyläthylaminpiperidin ist wirkungslos⁶⁾.

Bei der Reduktion der Nitrophenyläthylacidylamine entstehen die freien Aminophenyläthylaminbasen. Acidyliert man die Aminogruppen und nitriert die acidylierten Produkte, so erhält man Nitroverbindungen, deren Nitrogruppe in o-Stellung zur aromatisch gebundenen Acidylaminogruppe steht, und die unmittelbar oder nach vorheriger Reduktion nach den üblichen Methoden in die Benzimidazole übergeführt werden können. Diese Substanzen besitzen blutdrucksteigernde Wirkungen. Aus p-Nitrophenyläthylacetamin erhält man durch Reduktion mit Eisen und Essigsäure p-Aminophenyläthylacetamin $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$. Die Acetylverbindung geht mit Salpeterschwefelsäure die Nitroverbindung $\text{C}_6\text{H}_3 (\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3)^1 (\text{NO}_2)^3 (\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3)^4$ ein. Durch Reduktion mit Eisen und Essigsäure erhält man das entsprechende Amin, aus dem mit Eisessig und konzentrierter Salzsäure das Chlorhydrat des 5-Äthylamino-2-methylbenzimidazols $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \langle \text{NH} \rangle \text{C} \cdot \text{CH}_3$ entsteht. In analoger Weise erhält man aus 4-Formylamino-3-nitrophenylacetolamin das 5-Aminoäthylbenzimidazol. Ferner ist beschrieben: 2,4'-Aminophenyl-5-äthylaminobenzimidazol.



1) O. Gerngroß, D.R.P. 392067, Zusatz zu 332955 u. 278884.

2) O. Gerngroß, D.R.P. 282491.

3) D.R.P. 332955, Zusatz zu D.R.P. 278884.

4) O. Gerngroß, D.R.P. 276541.

5) D.R.P. 278884, Zusatz zu D.R.P. 276541.

6) Dale, H. H. und H. W. Dudley: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 18, S. 103. 1921.

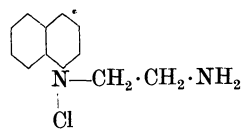
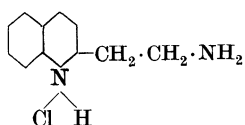
7) Maron. D.R.P. 294085.

Derivate des Chinolins und Indols.

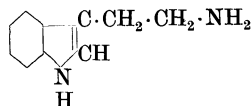
Das C-Chinolyläthylamin ist ziemlich ungiftig, bewirkt eine Ruhigstellung des Darmes, eine Erregung des Uterus und Vasokonstriktion, die wirksame Dosis ist aber 100mal höher als die des Adrenalins und die Giftigkeit 200mal schwächer. Die Äthylaminkette haftet am 1-Kohlenstoff des Chinolinringes.

Oxalkylderivate des Chinolins werden in die entsprechenden Halogenide übergeführt und diese mit NH_3 oder primären bzw. sekundären Aminen behandelt, wobei das Halogenid möglichst rasch, zweckmäßig als Rohhalogenid, mit einem Überschuß von Ammoniak oder Amin zusammengebracht wird. Es wird z. B. das durch Erhitzen von 2- β -Oxyäthylchinolin mit HBr und rotem Phosphor unter Druck auf 125° erhaltliche Rohbromid mit alkoholischem Ammoniak unter Druck auf 125° erhitzt, wobei es in 2- β -Aminoäthylchinolin übergeht. Das Chlorhydrat zeigt eine starke, mit der des Adrenalins und Imidazolyläthylamins nicht identische Wirkung auf glatte Muskulatur verschiedener Organe. Ferner wurden dargestellt: Aus 2- β -Bromäthylchinolin und Methylamin 2- β -Methylaminoäthylchinolin, 2- β -Piperidyläthylchinolin und 4- β -Dimethylaminoäthylchinolin¹⁾.

Haftet die Äthylaminkette am Stickstoff des Chinolinringes, so entfaltet die Verbindung motorische Lähmungswirkungen, die bereits in sehr niedriger Dosis zum Tode führen. An der glatten Muskulatur des Darmes und der Gefäße ist die Wirkung des N-Derivates derjenigen des C-Derivates zwar gleichgerichtet, aber bei gleicher Dosierung außerordentlich viel geringer und bedeutend weniger nachhaltig. Am isolierten Uterus ist das N-Derivat in Konzentrationen, in denen das C-Derivat bereits erregend wirkt, unwirksam²⁾.



Indolyläthylamin (3- β -Aminoäthylindol)



erhöht sehr

rasch den Blutdruck³⁾. Es zeigt eine vorübergehende erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem, verursacht klonische und tonische Krämpfe, Gliederzittern und Vasokonstriktion, stimuliert glatte Muskulatur, hauptsächlich in den Arteriolen, der Iris und dem Uterus⁴⁾. Der Ersatz des Benzolkerns durch den Indolkern vermindert die physiologische Wirkung⁵⁾. Synthetisch wird es aus γ -Aminobutyrylacetal und Phenylhydrazin erhalten.

Synthesen von β -Indolyläthylamin sind ferner beschrieben von R. Majima und M. Kotake⁶⁾.

Tyraminsynthesen.

p-Oxyphenyläthylamin (Tyramin) kann man in kleinen Mengen aus Tyrosin darstellen, wenn man dieses im Vacuum auf $260-270^\circ$ im Metallbade erhitzt. Die Base sublimiert. Die Ausbeute beträgt 50%. Synthetisch stellt man es aus p-Oxybenzylacetonitril (p-Oxybenzylcyanid) durch Reduktion mit Natrium und Alkohol her⁷⁾. Barger und Walpole⁷⁾ nitrieren Benzoylphenyläthylamin und reduzieren das erhaltene p-Nitroderivat, diazotieren und

1) Siegfried Loewe, Dorpat, D.R.P. 380918.

2) Loewe, S.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 6, S. 335. 1918.

3) Laidlaw, P. P. bei A. J. Ewins: Transact. of the chem. soc. London. Bd. 99, S. 271. 1911. 4) Laidlaw, P. P.: Biochem. journ. Bd. 6, Nr. 1. 1911.

5) Guggenheim, M.: Therap. Monatshefte 1913. S. 508.

6) Ber. d. dtsh. chem. Ges., Bd. 58, S. 2037. 1925.

7) Journ. of the chem. soc. (London). Bd. 95, S. 1123, 1720.

hydrolysieren. Andere Synthesen gehen vom Anisaldehyd aus, welcher zuerst in p-Methoxyphenylacrylsäure, dann in p-Methoxyphenylpropionsäure, dann in das Amid, weiter in p-Methoxyphenyläthylamin und schließlich in p-Oxyphenyläthylamin verwandelt wird. Die Ausbeute bei dieser Synthese ist gering. p-Methoxyphenyläthylamin erhält man besser nach Rosemunds¹⁾ Verfahren, bei welchem das Kondensationsprodukt von Anisaldehyd mit Nitromethan reduziert wird. Das Reduktionsprodukt wird mit farbloser Jodwasserstoffsäure erhitzt und gibt p-Oxyphenyläthylamin.

Oxyphenyläthylamine und deren Derivate²⁾ erhält man durch Reduktion der durch Einwirkung von Ammoniak, Aminen oder Hydroxylamin und Hydrazinen auf Oxyphenylacetaldehyd erhaltlichen Stickstoffverbindungen oder der Kondensationsprodukte von Oxybenzaldehyden mit Nitromethan. Die Alkyläther der genannten Oxyverbindungen und die Alkoxyphenyläthylamine verseift man. Durch Reduktion von p-Methoxyphenylacetaldehyd mit Natriumamalgam in essigsaurer Lösung gewinnt man p-Methoxyphenyläthylamin. Mit konzentrierter Mineralsäure erhält man p-Oxyphenyläthylamin oder man reduziert p-Methoxynitrostyrol mit Zink und Eisessig, hierauf mit Natriumamalgam, oder man geht vom p-Oxyphenylacetaldehyd-p-nitrophenylhydrazon aus und reduziert mit Natriumamalgam und Eisessig oder man erhitzt p-Methoxyphenyläthylamin mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure auf 150°.

Bayer, Elberfeld³⁾ stellen Oxyphenyläthylamine und deren Alkyläther in der Weise her, daß sie in Oxyphenylpropionsäuren oder in ihren Alkyläthern die Carboxylgruppe nach der Hofmannschen Methode durch die Aminogruppe ersetzen und gegebenenfalls die Alkyläther der Oxyphenyläthylamine mit konzentrierter Halogenwasserstoffsäure verseifen. So liefert p-Methoxyphenylpropionsäureamid (aus Methylidihydro-p-cumar-säure) mit Natriumhypochlorit p-Methoxyphenyläthylamin usf.

ω -p-Alkyloxyphenyläthylamine⁴⁾ und deren N-alkylierte Derivate erhält man durch Überführung primärer p-Alkyloxyphenyläthylalkoholate durch Einwirkung von Phosphor-pentahalogeniden in die entsprechenden ω -p-Alkyloxyphenyläthylhaloide und Behandlung dieser mit Ammoniak oder Alkylaminen. Beschrieben ist die Darstellung von ω -p-Methoxyphenyläthylamin und von ω -Methoxyphenyläthyl-dimethylamin aus dem primären p-Methoxyphenyläthylalkohol, den man aus p-Anisylbrommagnesium und Äthylenchlorhydrin gewinnen kann. Die Produkte dienen zur Darstellung der ω -p-Oxyphenyläthylaminbasen.

Das dem Adrenalin nahe stehende Oxyphenyläthylamin wird in seiner Wirkung durch Jodieren gesteigert. Die Jodierung wird durch Jod in alkalischer Lösung ausgeführt⁵⁾.

Man behandelt in Eisessig gelöstes p-Oxyphenyläthylamin mit in Eisessig gelösten Halogenen, bezw. man leitet Chlor in die Lösung der Base bis zur Sättigung ein. Dargestellt werden: 3.5-Dibrom-4-oxyphenyläthylamin, 3.5-Dichlor-4-oxyphenyläthylamin⁶⁾. Ähnlich wird Dibromtyrosin dargestellt, und zwar durch Behandeln von Tyrosin in Eisessig mit Brom⁷⁾.

Durch Kondensation des Oxyphenyläthylamins mit Benzaldehyd, Salicylaldehyd, Veratrumaldehyd und Piperonal und Reduktion erhält man sekundäre Amine, welche zum Unterschiede von der Wirkung des Ausgangskörpers statt einer Tonushebung eine Tonussenkung am Uterus hervorrufen⁸⁾.

Aminoalkylderivate schwefelhaltiger Verbindungen erhält man, wenn man auf solche S-haltige Verbindungen, die den Schwefel in Form der SH-Gruppe mercaptanartig gebunden enthalten, basische Alkylmonohalogenide oder Alkylhalogenide in Gegenwart alkalisch wirkender Mittel einwirken läßt, wobei man in letzterem Falle die halogenhaltigen Zwischenprodukte mit primären oder sekundären aliphatischen Aminen zu den entsprechenden Aminoalkyläthern umsetzt. Aus Mercaptobenzol in NaOC₂H₅-Lösung und Diäthylaminochloräthanol (C₂H₅)₂N · CH₂ · CH₂Cl erhält man beim Erwärmen Diäthylaminoäthylphenylsulfid. Ebenso erhält man Diäthylaminoäthyl-m-tolylsulfid, Monomethylaminoäthylphenylsulfid. Diäthylaminoäthyl- α -oxynaphthylsulfid, Diäthylaminoäthylphenylthiobiazolonsulfid.

Die Verbindungen wirken stark gefäßzusammenziehend und blutstillend und wehen-erregend.⁹⁾

Aromatische Propylenverbindungen werden mit Tetranitromethan oder Hexanitroethan in Gegenwart alkalisch reagierender Stoffe zusammengebracht. — Man läßt z. B. zu einer

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 42, S. 4778. 1909.

²⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 230043. ³⁾ D.R.P. 233551.

⁴⁾ Bayer, D.R.P. 234795. ⁵⁾ D.R.P. 259193.

⁶⁾ Flora, Zürich, Schw.P. 100876 u. 100877, Zusatz zu Schw. P. 95300.

⁷⁾ Flora, Schw.P. 95300. ⁸⁾ D.R.P. 259874.

⁹⁾ Bayer, Leverkusen, D.R.P. 406151.

Lösung von Isosafrol in Aceton und Pyridin unter Eiskühlung Tetranitromethan eintropfen. Nach dem Verschwinden des Tetranitromethangeruches wird das dunkelrote Reaktionsgemisch mit Wasser durchgeschüttelt und ausgeäthert. Es hinterbleibt β -Nitroisosafrol, $\text{CH}_2\text{<O>C}_6\text{H}_3\text{:C(NO}_2\text{)·CH}_3$. In gleicher Weise erhält man aus Anethol, Isoeugenol, Asaron und Isoapiol die entsprechenden Nitroverbindungen. Die Produkte lagern leicht die Elemente des Wassers an, unter Bildung von Nitroalkoholen, die bei der Reduktion therapeutisch wichtige Aminoalkohole liefern¹⁾.

Anethol oder ähnliche aromatische Propylenverbindungen bringt man in Gegenwart eines Alkohols mit Tetranitromethan oder ähnlich reagierenden Verbindungen, wie Hexanitromethan zusammen. Es gelingt, die doppelte Bindung unter gleichzeitiger Anlagerung von Alkoholen aufzuheben und so Äther von Nitroalkoholen herzustellen, wenn man die Reduktion bei Gegenwart von Alkoholen, z. B. Methylalkohol, ausführt. Die Mitwirkung basischer Stoffe ist hierbei nicht unbedingt erforderlich. Durch diese Methode ist es möglich, bisher als unrein beschriebene Verbindungen analysenrein zu erhalten. — Durch Einwirkung einer Lösung von Tetranitromethan in Methylalkohol auf Anethol wird z. B. 3-p-Methoxyphenyl-2-nitropropanol-3-methyläther gewonnen. Analog erhält man 3-p-Methoxyphenyl-2-nitropropanol-3-äthyläther. — o-Propenylanisol gibt in analoger Weise den 3-o-Methoxyphenyl-2-nitropropanol-3-methyläther. Durch Einwirkung von Tetranitromethan in Gegenwart von Methylalkohol, bzw. Alkohol auf Isosafrol kann man den Methyläther, den Äthyläther des 3-m-p-Methylendioxyphenyl-2-nitropropanols-3 gewinnen²⁾.

β -3.4-Dioxyphenyläthylamin erhält man durch Nitrieren von Tyramin, Reduzieren, Diazotieren und Verkochen mit Kupfersulfat³⁾.

3-Amino-4-oxyphenyläthylamin macht intravenös sofortige Steigerung des arteriellen Blutdrucks, die rasch von bedrohlicher Senkung abgelöst wird, und zeigt, daß die Einführung einer zweiten basischen Gruppe an den Kern dystherapeutisch wirkt⁴⁾.

Darstellung des Adrenalins.

Für die Darstellung des Adrenalins werden folgende Verfahren verwendet:

Brenzcatechin wird mit Phosphoroxychlorid und Monochloressigsäure zu Chloracetobrenzcatechin kondensiert und dieser zuerst von Dzierzowski dargestellte Körper mit Methylamin behandelt. Man erhält Methylaminoacetobrenzcatechin, welches mit Aluminiumamalgam oder elektrolytisch zum racemischen Adrenalin reduziert wird. Dieses Verfahren scheint das einzige praktisch verwendete zu sein. Mittels Weinsäure gelingt die Spaltung in die optisch aktiven Komponenten. Durch Reduktion von Aminacetobrenzcatechin⁵⁾ oder dem Cyanhydrin von Protocatechualdehyd mit Natriumamalgam⁶⁾ erhält man 3.4-Dioxyphenyläthanolamin. 3.4-Dioxyphenyläthanolamin ist ungefähr so wirksam wie Adrenalin und wird Arterenol benannt. Durch Methylierung kann man es in Adrenalin verwandeln.

Homorenoren wird ω -Äthylamino-3.4-dioxyacetophenon genannt. 3.4-Dioxyphenyläthylmethylamin ist Epinin benannt.

Adrenalon (Methylaminoacetobrenzcatechin) wirkt länger blutdrucksteigernd als Adrenalin⁷⁾.

Adrenalon erhielt E. Friedmann synthetisch durch Einwirkung von Methylamin auf Chloracetylbenzocatechin. Zu derselben Substanz gelangten schon früher auf gleichem Wege die Höchster Farbwerke⁸⁾ durch Einwirkung von aliphatischen, primären Alkylaminen, z. B. Methylamin auf Chloracetobrenzcatechin, durch Stehenlassen mit einem Überschuß der Base oder durch gelindes Erwärmen und Ausfällen der Base mit Ammoniak.

1) E. Schmidt, Charlottenburg u. A. Wagner, Hannover, D.R.P. 347818.

2) E. Schmidt, Charlottenburg u. W. Bäj en, Berlin, D.R.P. 348382.

3) Waser, E. u. H. Sommer: Helv. chim. acta. Bd. 6, S. 54. 1923.

4) Flora, Zürich, Schw.P. 100805/1924.

5) D.R.P. 155632. 6) D.R.P. 193634.

7) Jaeger, Edmond: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 85, S. 910. 1921.

8) Höchst, D.R.P. 152814.

In analoger Weise erhält man Äthylaminoacetobrenzcatechin und aus Äthanolamin Äthanolamino-o-dioxyacetophenon. Diese Verbindungen gehen durch Reduktion in Alkoholbasen über und wirken alle blutdrucksteigernd.

Statt der primären aliphatischen Amine kann man auch Ammoniak benutzen und gelangt so zum Aminoacetobrenzcatechin¹⁾.

Aus diesen Aminoketonen erhält man durch Reduktionsmittel Methylaminoalkohole. [Die Reduktion wird durchgeführt mittels Aluminium und Mercurisulfat oder Elektrolyse in schwefelsaurer Lösung]²⁾.

Aromatische Äthanolamine (Adrenalingruppe) erhält man durch Reduktion der Cyanhydrine aromatischer Aldehyde und Ketone unter sorgfältiger Kühlung, sowie unter Vermeidung größerer Mengen freier Säure mit Natriumamalgam in verdünnten Säuren, Man kann z. B. von Protocatechualdehydcyanhydrin das entsprechende o-Dioxyphenyläthanolamin gewinnen, welches durch Methylierung in das Dioxyphenyläthanolmethylamin (dl-Adrenalin) übergeht³⁾.

Aromatische Aminoalkohole erhält man durch Reduktion aromatischer Aminoketone mit Wasserstoff bei Gegenwart kolloidaler Metalle der Platingruppe⁴⁾. So erhält man aus Aminopropionylveratrol Dimethoxyphenyl- α -propanolamin; aus Aminopropionylbrenzcatechin erhält man Dioxyphenyl- α -propanolamin.

Eine Reihe von Patenten verfolgen die Absicht, die Adrenalinsynthese zu verbilligen oder dem Adrenalin nahe verwandte Substanzen zu erzeugen⁵⁾.

Die Patente D.R.P. 258473, 255305, 247906, 248385 bewegen sich in der gleichen Reihe.

Über die Wirkung der in den Patenten D.R.P. 247455, 247456, 247457 beschriebenen Verbindungen ist nichts bekannt geworden.

Alkylaminacydylbrenzcatechine erhält man, wenn man Arylsulfosäurechloride auf Salze der Aminoacydylbrenzcatechinäther und Alkalicarbonate in Gegenwart von indifferenten Lösungsmitteln, wie Aceton, bei Wasserbadtemperatur unter vorsichtigem Zusatz von Wasser einwirken läßt, die gebildeten Arylsulfoderivate alkyliert und die so erhaltenen Arylsulfoalkylaminoacydylbrenzcatechinäther mit verseifenden Mitteln behandelt⁶⁾.

Benzoylaminoacetobrenzcatechinäther erhält man durch Einwirkung von Hippursäurechlorid auf die Brenzcatechinäther in Gegenwart von Aluminiumchlorid⁷⁾.

Aminoacetobrenzcatechin erhält man durch Erhitzen der nach D.R.P. 185598 erhaltenen N-Benzoylaminoacetobrenzcatechindialkyläther (Veratrolderivate) mit wässrigen Mineralsäuren⁸⁾.

In besserer Ausbeute als mit Hippursäurechlorid nach D.R.P. 185598 erhält man aus Phthalylglycolchlorid und Brenzcatechinäthern die Phthalimidoacetobrenzcatechinäther als Zwischenprodukte der Adrenalindarstellung⁹⁾.

Diese Substanzen werden beim Behandeln mit Säuren in guter Ausbeute in Phthalsäure und Aminoacydylbrenzcatechine gespalten. Man kann so vom Phthalimidoacetoveratrol mit Salzsäure in Eisessiglösung zum Aminoacetobrenzcatechin gelangen¹⁰⁾.

Man kann die Platinmetalle statt in kolloidaler in fein verteilter Form benutzen¹¹⁾.

Reduktion von Aminoketonen zu Aminoalkoholen (Adrenalon zu Adrenalin mit Palladium und elektrischem Strom) mit einer Ausbeute von 96% beschreibt F. Ishiwara¹²⁾.

Aus dem synthetischen racemischen Adrenalin erhält man l-Adrenalin, indem man es in alkoholischer Lösung in das saure (d-weinsäure) Salz verwandelt, zum Sirup einengt und mit einem Krystall d-weinsäurem l-Adrenalin impft¹³⁾.

Durch die weinsäuren Salze kann man racemisches Adrenalin spalten, indem man die Base mit Alkohol verrührt und Weinsäure zusetzt. Hierauf bringt man im Vakuum zur Trockne. Das d-weinsäure l-Adrenalin ist in Methylalkohol unlöslich, es wird mit diesem ausgeholt und der Rückstand aus Äthylalkohol umkrystallisiert¹⁴⁾.

Optisch aktive aromatische Aminoalkohole erhält man durch Reduktion optisch aktiver Salze der Alkylaminoacetobrenzcatechine $C_6H_5 \cdot (OH)_2 \cdot 4 \cdot (CO \cdot CH_2 \cdot NH \cdot Alkyl)^1$,

¹⁾ Höchst, D.R.P. 155632, Zusatz zu D.R.P. 152814. ²⁾ Höchst, D.R.P. 157300.

³⁾ D.R.P. 193634. ⁴⁾ D.R.P. 254438. ⁵⁾ D.R.P. 247817, 264438, 256750.

⁶⁾ Bayer, D.R.P. 277540. ⁷⁾ Bayer, D.R.P. 185598.

⁸⁾ Bayer, D.R.P. 189483. ⁹⁾ Bayer, D.R.P. 209962.

¹⁰⁾ D.R.P. 216640. ¹¹⁾ D.R.P. 256750.

¹²⁾ Ishiwara, F.: Ber. d. dtsh. chem. Ges., Bd. 57, S. 1125. 1924.

¹³⁾ Flächer, Franz: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 58, S. 189. 1909.

¹⁴⁾ Höchst, D.R.P. 222451.

man scheidet aus dem Gemisch der entstehenden Salze der optisch aktiven Dioxyphenyläthanolalkylamine die einzelnen Antipoden ab und führt diese in die freien Basen über; Es wird z. B. eine Lösung von Methylaminoacetobrenzcatechin, bzw. Äthylaminoacetobrenzcatechin und d-Weinsäure in Wasser mit Wasserstoff in Gegenwart kolloidaler Platinlösung reduziert, das Platin ausgefällt, die Lösung eingeengt und von geringen Mengen eines schön krystallisierenden Nebenprodukts abgesaugt. Aus dem zur Trockne eingedampften und mit Methylalkohol gelösten Filtrat scheidet sich nach dem Impfen mit einem Krystall das d-Ditartrat des l-Dioxyphenyläthanolmethylamins aus, während das d-Ditartrat des d-o-Dioxyphenyläthanolmethylamins gelöst bleibt. Aus dem abgesaugten Salz der l-Komponente wird das freie l-Adrenalin mit Ammoniak abgeschieden¹⁾.

Rac. o-Dioxyphenyläthanolmethylamin wird mit Hilfe der opt. akt. α -Halogenamphersulfosäure in Gegenwart geeigneter organischer Lösungsmittel in die entsprechenden Salze seiner optischaktiven Isomeren übergeführt, aus deren Gemisch in üblicher Weise das Salz des l-o-Dioxyphenyläthanolmethylamins abgeschieden und dieses in die freie Basis umgewandelt. Als Lösungsmittel eignet sich besonders Amylalkohol. Man verwendet d- α -Bromamphersulfosäure²⁾.

Optisch aktives Adrenalin kann man durch Stehen mit Mineralsäuren oder durch Erwärmen mit diesen racemisieren und das Racemprodukt in seine Komponenten zerlegen, so daß man schließlich nach Wiederholung dieses Verfahrens nur die eine eben gewünschte optische Isomerie erhält³⁾.

dl-o-Dioxyphenyläthanolmethylaminchlorhydrat erhält man, wenn man dl-o-Dioxyphenyläthanolmethylamin in der entsprechenden Menge alkoholischer oder wässriger Salzsäure löst und ohne Ansteigen der Temperatur zur Krystallisation bringt. Es ist nicht hygroskopisch⁴⁾.

Die optisch aktiven o-Dioxyphenylalkamine werden durch Erwärmen mit organischen Säuren racemisiert, z. B. mit Oxalsäure, mit Weinsäure und p-Toluolsulfosäure durch mehrere Stunden auf 90–100° erwärmt⁵⁾.

Borsaures Adrenalin wird dargestellt, indem man die Lösung zur Trockne eindampft und mit Alkohol fällt⁶⁾.

Salzsaures Adrenalin in krystallisierter Form erhält man, wenn man die synthetische Base mit den berechneten Mengen alkoholischer Salzsäure zusammenbringt und auskrystallisieren läßt⁷⁾.

Man kann von den Methylendioxyphenyläthylenhalogenhydrinen ausgehen, diese mit Pentachlorphosphor und dann mit Wasser behandeln und die so entstehenden o-Dioxyphenyläthylenhalogenhydrine mit Ammoniak oder primären Aminen umsetzen⁸⁾.

Dasselbe Verfahren, wie im vorigen Patente, wird mit der Modifikation gebraucht, daß die Einwirkung von Phosphorpentachlorid und Wasser nacheinander auf 3.4-Methylendioxyphenyläthylendichlorid erfolgt⁹⁾.

Es wird 3.4-Methylendioxyphenyläthylendibromid mit mehr als zwei Molekülen Phosphorpentachlorid längere Zeit behandelt, dann mit Wasser digeriert und das so erhaltene o-Dioxyphenyläthylendibromhydrin mit primären aliphatischen Aminen umgesetzt¹⁰⁾.

Ein Gemisch aus 3.4-Diacetyldioxybenzaldehyd (durch Einwirkung von $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$ und Natriumacetat auf Protocatechualdehyd erhalten) und Nitromethan werden in Gegenwart einer wässrigen Lösung einer schwach basischen Verbindung, wie Alkalicarbonat, Alkaldicarbonat, Alkaliphosphat oder Pyridin einige Stunden geschüttelt. Man filtriert und wäscht die Krystalle mit Äther. Das entstandene 3.4-Diacetyldioxyphenylnitroäthanol $\text{C}_6\text{H}_3 \cdot (\text{O} \cdot \text{COCH}_3)^3 \cdot 4 \cdot (\text{CH}[\text{OH}] \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NO}_2)^1$ wird dann in einem Gemisch aus verdünntem Alkohol, Formaldehyd und verdünnter Essigsäure suspendiert und langsam Zinkstaub zugegeben. Die vom überschüssigen Zink filtrierte saure Lösung wird mit Schwefelwasserstoff vom gelösten Zink befreit, zum Filtrat Salzsäure dazugegeben und der Alkohol, Essigsäure und Wasser im Vakuum abdestilliert. Der dickflüssige Rückstand hinterläßt beim Trocknen im Vakuum Krystalle des 3.4-Dioxyphenyläthanolmethylaminchlorhydrates¹¹⁾.

Boettcher versuchte statt der Reduktion von Aminoacetobrenzcatechin durch Behandeln von Dioxyphenylchlorhydrin mit Aminobasen¹²⁾ zum Adrenalin zu gelangen, doch zeigte Mannich¹³⁾, daß bei dieser Reaktion zwei isomere Basen entstehen, die nur schwer voneinander zu trennen sind.

Mit einer Ausbeute von 5% des angewandten Aldehyds erhielt in unreinem Zustande

1) Ciba, Schw.P. 92298 u. E.P. 187129/1922. 2) Ciba, Schw.P. 92299.

3) D.R.P. 220355. 4) Société Chimique des usines du Rhône, D.R.P. 388534.

5) Höchst, D.R.P. 223839, Zusatz zu D.R.P. 220355. 6) Höchst, D.R.P. 167317.

7) D.R.P. 202169. 8) D.R.P. 209609. 9) Höchst, D.R.P. 209610.

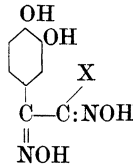
10) Höchst, D.R.P. 212206. 11) W. N. Nagai, Tokio, A.P. 1399144.

12) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 42, S. 259. 1909.

13) Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 248, S. 127. 1910.

Karl W. Rosemund¹⁾ anscheinend Adrenalin durch Kondensation von Dicarboxyläthylprotocatechualdehyd mit Nitromethan und Natrium. Das gebildete Dioxyphenyl-nitroäthanol reduziert man mit Natriumamalgam und Essigsäure.

Reduziert man 3.4-Dioxyphenylglyoxim und 3.4-Dioxyphenylalkylglyoxime der allgemeinen Formel



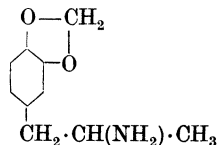
die man z. B. nach D.R.P. 195655 erhalten kann, durch geeignete Amalgame bei Gegenwart von Säuren, so erhält man Verbindungen, welche dem Adrenalin nahekommende starke, blutdrucksteigernde Eigenschaften haben und weniger giftig sind als Adrenalin²⁾.

ω -Nitroacetobrenzcatechin erhält man durch Einwirkung von Aluminiumchlorid auf Alkyl- oder Alkyläther des Nitroacetobrenzcatechins³⁾.

In der Adrenalinreihe wurde der Versuch gemacht, optisch aktive o-Dioxyphenyl- α -propanolamine darzustellen. Letztere unterscheiden sich vom Ephedrin und Pseudoephedrin nur durch den Eintritt zweier orthoständiger Hydroxyle in den Benzolring, vom Adrenalin aber durch die veränderte Struktur der Seitenkette. Die Spaltung geht mit Rechts-Weinsäure sehr gut, die l-Modifikation zeichnet sich durch eine stärkere blutdrucksteigernde Wirkung aus und übertrifft den Racemkörper in der Wirkung um das Zwei- bis Dreifache⁴⁾.

Methylaminoacetobrenzcatechin behandelt man mit Alkali und Benzylhalogeniden in absolutem Alkohol und erhält Methylaminoacetobrenzcatechindibenzyläther⁵⁾.

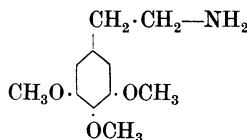
Alkyloxyaryl-, Dialkyloxyaryl- und Alkylendioxyarylamino propane bzw. deren am N monoalkylierten Derivate erhält man, wenn man die entsprechenden ungesättigten Propylenverbindungen der allgemeinen Formel $\text{R} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH}_2$ und $\text{R} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CH}_3$ ($\text{R} =$ Alkoxyaryl, Dialkoxyaryl oder Alkylendioxyaryl) mit Halogenwasserstoffsäuren behandelt und die so entstandenen halogenhaltigen Reaktionsprodukte mit Ammoniak oder primären aliphatischen Aminen umsetzt. Beschrieben sind α -p-Methoxyphenyl-m-propylamin, β -3.4-Dimethoxyphenylisopropylamin, die Verbindung



aus Safrol und die sekundäre Base aus Safrol $\text{CH}_2 \cdot \text{O}_2 : \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$, ferner α -3.4-Methylendioxyphenyl-n-propylamin⁶⁾.

Man unterwirft Alkylpolyphenole mit mehr als zwei Alkyloxygruppen im Kern dem Verfahren der Hauptpatentes. Beschrieben ist 1- γ -Brompropyl-3.4.5-trimethoxybenzol aus 1-Alkyl-3.4.5-trimethoxybenzol (Elemicin) und daraus mit Methylamin die Methylaminverbindung. Ferner das dem Mezcalin sehr nahe stehende 1- γ -Aminopropyl-3.4.5-trimethoxybenzol⁷⁾.

Mezcalin



ruft beim Menschen Kopf- und Gliederschwere und Farbenvisionen hervor. Es macht Durchfall, große Dosen töten durch Atmungslähmung.

Alkyl- und Aralkylaminomethylalkyläther der allgemeinen Formel $\text{Alkyl} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \cdot \text{R}_1\text{R}_2$ ($\text{R}_1 =$ Alkyl oder Aralkyl, $\text{R}_2 =$ Wasserstoff oder Alkyl) erhält man, wenn

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 46, S. 1034. 1913. ²⁾ Schering, D.R.P. 201345.

³⁾ Höchst, D.R.P. 195814. ⁴⁾ D.R.P. 269327.

⁵⁾ E. Merck, D.R.P. 424659. ⁶⁾ D.R.P. 274350.

⁷⁾ D.R.P. 398011, Zusatz zu D.R.P. 274350.

man 1 Mol. eines Halogenmethylalkyläthers (Halogen · CH₂ · O · Alkyl) auf 2 Mol. eines primären oder sekundären Amins der aliphatischen oder fettaromatischen Reihe einwirken läßt. Beschrieben sind N-Methoxymethylallylamin, N-Methoxymethyldiäthylamin, N-Methoxymethylhomopiperonylamin, N-Äthoxymethylhomopiperonylamin, N-Methylmethoxymethylhomopiperonylamin, N-Methoxymethyläthylhomopiperonylamin, N-Methoxymethyl- α -methylhomopiperonylamin¹⁾.

Man behandelt 3,4-Dioxyphenylhalogenalkylketone mit Hydroxylamin und erhält so 3,4-Dioxyphenylglyoxim oder 3,4-Dioxyphenylalkylglyoxim²⁾.

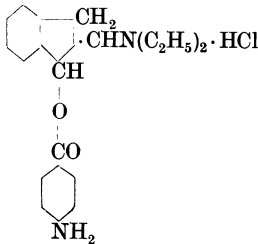
Man erhält die gleiche Verbindung, wenn man Amino- oder Monoalkylaminoacetobrenzcatechine in derselben Weise mit Hydroxylamin oder dessen Salzen behandelt. Es wird sowohl der Ketonsauerstoff, als auch die Amino- oder Monoalkylamino-Gruppe durch den Hydroxylaminrest ersetzt. Die Reaktion verläuft am besten bei Gegenwart von Essigsäure³⁾.

Man gelangt zu dem gleichen Produkte, wenn man Hydroxylamin auf Dialkylaminoacetobrenzcatechine einwirken läßt⁴⁾.

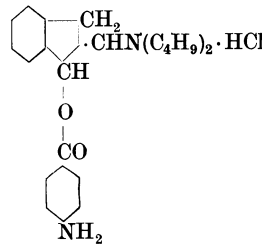
C. S. Marvel und V. du Vigneaud⁵⁾ suchten anästhesierende und blutdrucksteigernde Wirkung in einem Molekül zu vereinigen.

Dargestellt wurden:

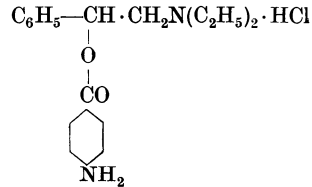
β -Diäthylamino-p-aminobenzoyl- α -oxyhydrindenchlorhydrat



β -di-n-Butylamino-p-aminobenzoyl- α -oxyhydrindenchlorhydrat



α -Phenyl- β -diäthylaminoäthyl-p-aminobenzoatchlorhydrat



Keiner der Ester zeigte nennenswerte blutdruckerhöhende Wirkung. Vielmehr wirkt die zweit- und drittgenannte Verbindung schwach im entgegengesetzten Sinne.

Im Arylkern hydroxylierte Derivate der β -Chlor- α -oxy- α -aryläthane und der β -Chlor- α -bis-aryläthane erhält man, wenn man Monochloracetal auf Phenol, substituierte Phenole usw. bei Gegenwart von Säuren einwirken läßt. β -Chlor- α -oxy- α -(oxyphenyl)-äthan C₆H₄(OH) · CH(OH) · CH₂Cl aus Phenol und Chloracetal in Gegenwart von Eisessig und konzentrierter Salzsäure. β -Chlor- α -oxy- α -(4-oxy-2-methyl-3-isopropylphenol)-äthan C₁₀H₁₂(OH) · CH(OH) · CH₂Cl aus Chloracetal und Thymol. Die Verbindung aus 2 Mol. Thymol und 1 Mol. Chloracetal, das β -Chlor- α -bis-(4-oxy-2-methyl-3-isopropylphenyl)-äthan [C₁₀H₁₂(OH)]₂ · CH · CH₂ · Cl. β -Chlor- α -oxy- α -(o-dioxyphenyl)-äthan C₆H₃(OH)₂ · CH(OH) · CH₂Cl aus Chloracetal und Brenzcatechin. β -Chlor- α -oxy- α -(trioxyphenyl)-äthan C₆H₂(OH)₃ · CH(OH) · CH₂ · Cl aus Pyrogallol und Chloracetal. β -Chlor- α -bis-2-oxynaphthyläthan [C₁₀H₆(OH)]₂ · CH · CH₂Cl aus Chloracetal und β -Naphthol. Die Verbindungen sind Zwischenprodukte für die Darstellung sympathomimetischer Basen⁶⁾.

Im Arylkern hydroxylierte und alkoxylierte Derivate der β -Amino- α -oxy- α -aryläthane und der β -Amino- α -bisaryläthane erhält man, wenn man entweder Aminoacetal oder dessen N-mono- oder dialkylierte Derivate auf Phenole, substituierte Phenole, Dioxyphenole, Trioxyphenole, substituierte Trioxyphenole, Naphthole oder substituierte Naphthole bei Gegenwart von Säuren einwirken läßt oder wenn man zwecks Darstellung von im Äthylkern alkoxylierten Derivaten die freien Phenole durch die entsprechenden Alkyläther ersetzt.

Die Reaktionen verlaufen in Gegenwart von Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Eisessig unter Abspaltung von Alkohol. Man erhält z. B.: β -Amino- α -bis-(4-oxyphenyl)-äthan aus Aminoacetal und 2 Mol. Phenol in Gegenwart von Eisessig.

β -Amino- α -bis-(4-oxy-2-methyl-3-isopropyl-phenyl)-äthan (C₁₀H₁₂ · OH)₂ · CH · CH₂ · NH₂ aus Aminoacetal und Thymol, β -Amino- α -oxy- α -(2-amino-4-oxyphenyl)-äthan C₆H₃(OH)₂

¹⁾ Merck, D.R.P. 272 323. ²⁾ D.R.P. 195 655.

³⁾ D.R.P. 195 656, Zusatz zu D.R.P. 195 655.

⁴⁾ D.R.P. 195 657, Zusatz zu D.R.P. 195 655.

⁵⁾ Journ. of the americ. chem. soc. Bd. 46, S. 2093. 1924.

⁶⁾ O. Hinsberg, Freiburg i. Br., D.R.P. 364 039.

$\cdot (\text{NH}_2)_2^2 \cdot (\text{CH} [\text{OH}] \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2)^1$ aus Aminoacetal und m-Aminophenol in Gegenwart von konzentrierter Salzsäure.

Behandelt man Aminoacetal mit Brenzcatechin in starker Salzsäure, so entsteht neben dem Chlorhydrat des Amino-bis-aryläthans das nicht krystallisierende Chlorhydrat des β -Amino- α -oxy- α -(o-dioxyphenyl)-äthans oder o-Dioxyphenyläthanolamins β -Amino- α -oxy- α -(trioxyphenyl)-äthan $\text{C}_6\text{H}_2 (\text{OH})_3 \cdot \text{CH} (\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ aus Pyrogallol und Aminoacetal. β -Amino- α -oxy- α -(trioxyphenylcarbonsäure)-äthan $\text{C}_6\text{H} (\text{OH})_3 \cdot (\text{COOH}) \cdot \text{CH} (\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ aus Gallussäure und Aminoacetal.

β -Methylamino- α -oxy- α -(o-dioxyphenyl)-äthan und β -Methylamino-bis- α -(o-dioxyphenyl)-äthan entstehen nebeneinander bei der Einwirkung von Methylaminoacetal auf Brenzcatechin in Gegenwart von konzentrierter Salzsäure. Beim Verdunsten des Reaktionsgemisches scheidet sich das Chlorhydrat der Bisaryläthanaminbase krystallisiert ab; der nichtkrystallisierte Teil des Reaktionsproduktes enthält im wesentlichen o-Dioxyphenyläthanolmethylamin (Adrenalin) (?).

β -Diisoamylamino- α -oxy- α -(trioxyphenyl)-äthan aus Pyrogallol und dem durch Erwärmen von Chloracetal mit 2 Mol. Diisoamylamin erhältlichen N-Diisoamylaminoacetal. β -Amino- α -bis-(2-oxynaphthyl)-äthan aus Aminoacetal und β -Naphthol. β -Diäthylamino- α -bis-(methoxy-phenyl)-äthan aus Anisol und Diäthylaminoacetal. β -methylamino- α -bis-(dimethoxyphenyl)-äthan aus Veratrol und Methylaminoacetal. β -Amino- α -oxy- α -(trimethoxy-phenyl)-äthan aus Pyrogalloltrimethyläther und Aminoacetal¹).

In Abänderung des D.R.P. 360607 bewirkt man bei der Darstellung von im Arylkern hydroxylierten Derivaten der β -Amino- α -oxy- α -aryläthane und der β -Amino- α -bisaryläthane die Kondensation der Phenole, Naphthole oder deren Substitutionsprodukte mit Aminoacetal oder dessen N-mono- oder dialkylierte Derivate durch Erhitzen mit Salzsäure unter Druck.

Aus Phenol und Aminoacetal erhält man α -p-Oxyphenyl- β -aminoäthanol. Erwärmt man Brenzcatechin mit 1 Mol. Methylaminoacetal bei Gegenwart von verdünnter Salzsäure unter Druck auf 100°, so entsteht in guter Ausbeute Adrenalin.

Aus p-Kresol und Aminoacetal entsteht unter gleichen Bedingungen das sehr zersetzliche β -Amino- α -oxy- α -(1-oxy-4-methylphenyl)äthan²).

Glycyl-p-oxyphenyläthylamin, d-l-Alanyl-p-oxyphenyläthylamin, Glycyl- β -imidazolyläthylamin zeigen alle eine geringere Toxizität als die zugrunde liegenden Basen, so daß die Kuppelung der Amine mit einem Aminoacylrest eine Entgiftung bedeutet³).

Glycylverbindungen aus p-Oxyphenyläthylamin und β -Imidazoläthylamin erhält man, wenn man diese Amine mit Halogenacylchloriden kuppelt und die erhaltenen Halogenacylamine mit Ammoniak behandelt. Dargestellt wurde Glycyl-p-oxyphenyläthylamin, Glycyl- β -imidazolyläthylamin und Alanyl-p-oxyphenyläthylamin. Die Glycinderivate sind viel weniger giftig als die ihnen zugrunde liegenden Basen⁴).

Nicotin.

Moore und Row⁵) untersuchten vergleichend die drei Alkaloide Piperidin, Coniin und Nicotin, und fanden, daß sie in ihrer physiologischen Wirkung sehr ähnlich sind, obgleich die Intensität derselben variiert. Die Ähnlichkeit ist nach Ansicht dieser Forscher durch die Gegenwart eines reduzierten N-haltigen Ringes in jedem Molekül bedingt und die Verstärkung der Wirkung wird durch die Einführung eines organischen Radikales als Seitenkette in den Ring verursacht. Neben anderen, hier nicht in Betracht kommenden ähnlichen physiologischen Wirkungen ist der arterielle Blutdruck enorm erhöht, bedingt durch die Verengerung der kleinsten Arterien und nicht durch eine erhöhte Herzaktion. Die Konstriktion der kleinsten Arterien verläuft unabhängig vom Zentralnervensystem.

¹) O. Hinsberg, Freiburg i. Br., D.R.P. 360607 u. 364046, Zusatzpatent zum vorigen. Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 56, S. 852. 1923.

²) O. Hinsberg, Freiburg i. Br., D.R.P. 373286, Zus. zu D.R.P. 360607.

³) Guggenheim, M.: Biochem. Zeitschr. Bd. 51, S. 369. 1913.

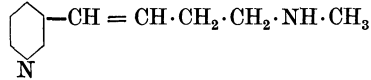
⁴) Hoffmann-La Roche: D.R.P. 281912.

⁵) Journ. of physiol. Bd. 22, S. 273.

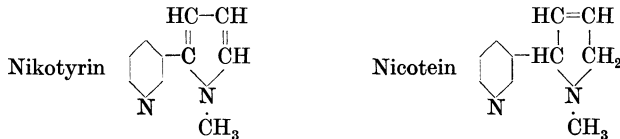
Die blutdrucksteigernde Wirkung des Nicotins unterscheidet sich jedoch dadurch von der Wirkung des Adrenalins, daß die Wirkung nicht so lange anhält und ferner bei Verwendung von Nicotin nach der eingetretenen maximalen Steigerung ein Absinken des Druckes unter die Norm erfolgt.

Nicotin hat, eine so große Bedeutung es auch als Genußmittel besitzt, in der neueren Medizin nur eine sehr beschränkte Anwendung, und zwar ausschließlich als äußerlich angewendetes Mittel erlangt. Das salicylsaure Salz des Nicotins wird unter dem Namen Eudermol als Scabiesmittel empfohlen.

Nicotin macht die stärkste Wirkung, welche auf den Methylpyrrolidinring zurückzuführen ist. Pinner's Metanicotin,



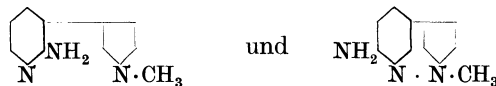
welches keinen Pyrrolidinring enthält, erzeugt¹⁾ Vergiftungssymptome wie Nicotin, ist aber erst in ungefähr neunfacher Dosis und erst nach doppelt so langer Zeit letal wirksam. N-Methyl- β -pyrryl-m-pyridin (Nikotyryl) wirkt nicht wie Nicotin. Nicotein (β -l-Methyl- Δ_3 -pyrrolylpyridin)



ist weit giftiger als Nicotin²⁾. Dihyronicotin wirkt ähnlich wie l-Nicotin³⁾. Conin wirkt stärker als Piperidin, was durch die Gegenwart der Propylseitenkette verursacht wird.

Für die Darstellung von Piperidin und Dihydrochinolin schlägt F. Ahrens⁴⁾ die elektrolytische Reduktion des Pyridins und Chinolins vor. Die Basen werden in verdünnter Schwefelsäure gelöst und elektrolysiert. Aus den resultierenden schwefelsauren Lösungen der hydrierten Basen werden diese durch Alkalien abgeschieden und dann gereinigt⁵⁾. Diese elektrolytische Reduktion hängt aber von der Menge der Säure, den Elektroden und der Reinheit der Materialien ungemein ab⁶⁾. Man erhält so Piperidin und Dihydrochinolin und billiger als mittels Reduktion mit Natrium in alkoholischer Lösung.

Die beiden α -Aminonicotine, und zwar die Racemkörper⁷⁾



und das α' -Oxynicotin üben auf den Blutdruck und das Herz und das zentrale Nervensystem im allgemeinen nicotinähnliche Wirkungen aus, doch sind sie bedeutend weniger toxisch als Nicotin.

Die Behandlung des Nicotins mit Wasserstoffsperoxyd⁸⁾ führt zum Oxynicotin $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$, welches ähnlich, aber viel schwächer wirkt als Nicotin selbst. Pinner fast Oxynicotin als einen Aldehyd auf, der durch Aufspaltung des Pyrrolidinringes entstanden ist, ähnlich wie aus Piperidin durch Wasserstoffsperoxyd δ -Aminoaldehyd entsteht.

¹⁾ Falck u. Ringhardt: Diss. Kiel. 1895.

²⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 25. S. 1901. 1892; Bd. 34, S. 704. 1901.

³⁾ Blau: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 26, S. 628, 1029. 1893.

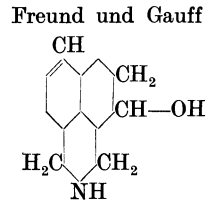
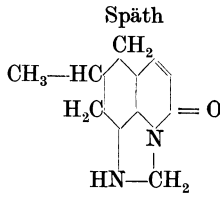
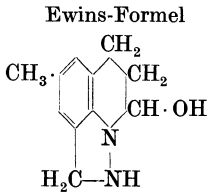
⁴⁾ Zeitschr. f. Elektrochem. Bd. 2, S. 577.

⁵⁾ D.R.P. 90308. ⁶⁾ D.R.P. 104664.

⁷⁾ Tschitschibabin, A. E. u. A. W. Kirssanow: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 57, S. 1163. 1924.

⁸⁾ Bunge, v.: Arb. d. pharmakol. Inst. in Dorpat (Kobert). Bd. XI—XII, S. 131 u. 206.

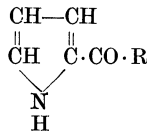
Cytisin wirkt nach Dale und Laidlaw¹⁾ sehr ähnlich wie Nicotin.



In α -Stellung alkylierte Derivate des Pyrrols erhält man, wenn man nach den für die Einführung von einwertigen Alkoholradikalen üblichen Methoden die Radikale mehrwertiger Alkohole oder ihrer Derivate in die α -Stellungen des Pyrrols einführt²⁾.

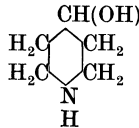
Alkohole der Pyrrolidinreihe erhält man, wenn man Pyrrole mit Alkoholgruppen in einer Seitenkette in saurer Lösung mit Wasserstoff in Gegenwart eines katalytisch wirkenden Metalles der Platingruppe, gegebenenfalls unter Druck, behandelt. Beschrieben sind 1-Pyrrolidylisopropylalkohol und N-Propandiolpyrrolidin³⁾.

Alkohole der Pyrrolidinreihe erhält man, wenn man die acylylierten Pyrrole der allgemeinen Formel



(R = Alkyl) in alkoholischer Lösung mit alkalischen Reduktionsmitteln behandelt. Beschrieben ist die Darstellung von Pyrrolidinalkohol aus 2-Acetylpyrrol usw.⁴⁾.

4-Oxypiperidin

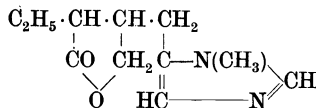


erhält man aus Oxypyridin bei Behandlung mit Alkalimetallen und Alkoholen oder mit gasförmigem Wasserstoff bei Gegenwart von Katalysatoren der Platingruppe⁵⁾.

Pilocarpin.

Dieses Alkaloid ist in seinen Wirkungen dem Nicotin sehr verwandt. Außerdem kommen ihm ungemein sekretionsbefördernde Eigenschaften zu und seine therapeutische Bedeutung liegt darin, daß es einerseits als schweiß- und überhaupt sekretionsbeförderndes Mittel verwendet wird, andererseits aber in den Folgen dieser sekretionsbefördernden Wirkung, nämlich der erhöhten Aufnahme von Flüssigkeiten, namentlich aus Exsudaten, so daß es als Resorbens benützt wird. Ferner bewirkt Pilocarpin starke Myosis.

Pilocarpin ist nach den Untersuchungen von Pinner und Schwarz⁶⁾ ein Glyoxalinderivat:



Isopilocarpin und das ihm stereoisomere Pilocarpin sind 1.5-substituierte Glyoxaline.

¹⁾ Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 6, S. 147.

²⁾ Bayer, D.R.P. 279197. ³⁾ Bayer, D.R.P. 283333.

⁴⁾ Bayer, D.R.P. 282456. ⁵⁾ Emmert, D.R.P. 292456.

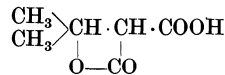
⁶⁾ Pinner u. Kohlhammer: Ber. d. dtsh. Ges. Bd. 33, S. 2357. 1900. — Pinner u. Schwarz: Ebenda, Bd. 35, S. 192, 2441. 1902. — Jowett: Proc. of chem. soc. (London). Bd. 19, S. 54.

Pilocarpin wirkt auf das Herz wie die elektrische Vagusreizung, Isopilocarpin, welches dem Pilocarpin isomer, wirkt wie Pilocarpin, aber schwächer. Noch weniger wirksam, aber qualitativ gleichartig ist Pilocarpidin¹⁾.

Jaborin besitzt für Herz, Iris usw. mehr eine paralyisierende als eine erregende Wirkung, wodurch letztere Substanz sich mehr dem Atropin nähert, während in Beziehung auf andere Organe die Wirkung zwar schwächer ist, aber ihre Natur nicht verändert. Es ist beinahe ein Gegengift des Pilocarpins zu nennen.

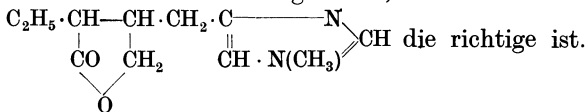
Curci fand, daß der größte Teil des Pilocarpins in einer Verbindung durch den Urin ausgeschieden wird, aus dem es wieder dargestellt werden kann. Es würde demnach als Pilocarpinat ausgeschieden. Curci hat eine krystallinische Substanz aus dem Harn dargestellt, die außer der Pilocarpinreaktion besondere charakteristische Phenolreaktionen zeigt.

Alle älteren physiologischen Untersuchungen über die Abbauprodukte des Pilocarpins, sowie die daran geknüpften Spekulationen haben den Boden verloren, seitdem durch die Untersuchungen von Jowett, Pinner und Kohlhammer, sowie Pinner und Schwarz die frühere Auffassung der Konstitution des Pilocarpins zu Fall gebracht wurde. Die Oxydation des Pilocarpins liefert eine N-freie Säure, aber keine Nicotinsäure, so daß die Annahme, Pilocarpin sei ein Pyridinderivat, nicht mehr zutreffend ist. Ferner wurde die Existenz einer NH- und einer NCH₃-Gruppe nachgewiesen und eine N-freie Lactonsäure

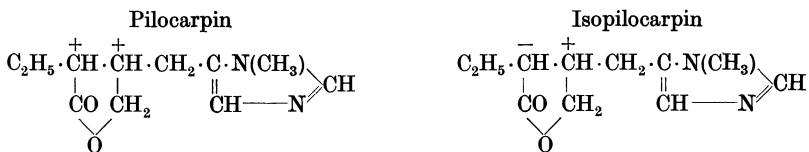


aus dem Pilocarpin dargestellt.

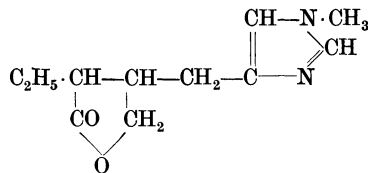
Jowett läßt die Frage offen, ob die Pinner'sche Formel oder die Formel



Jowett²⁾ fand, daß Isopilocarpin sich mit alkoholischem Kali in Pilocarpin umwandeln läßt, weshalb beiden Alkaloiden folgende Formeln zukommen:



Pilocarpidin ist die dem Pilocarpin entsprechende Iminoverbindung, denn durch Methylierung geht es in Pilocarpin und eine isomere Base neo-Pilocarpin



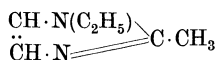
über. Die physiologische Wirkung des neo-Pilocarpins ist nur schwach³⁾.

¹⁾ Marshall: Journ. of physiol. Bd. 31, S. 120.

²⁾ Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie. Bd. 14, S. 75. 1905.

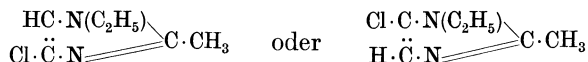
³⁾ Burtles, R., F. L. Pyman u. J. Roylance: Journ. of the chem. soc. (London). Bd. 127, S. 581. 1925.

Oxaläthylin = 1 · Äthyl-2-methyl-imidazol¹⁾



wirkt wie Atropin.

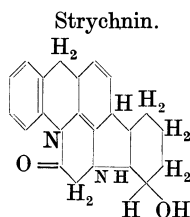
Chloroxaläthylin ist 1-Äthyl-2-methyl-4- oder -5-chlorimidazol



Diese beiden von Wallach dargestellten Basen, die chlorhaltige und chlorfreie, schließen sich in bezug auf die Wirkung auf den kardialen Hemmungsapparat der Atropingruppe an. Oxaläthylin wirkt auf das Gehirn wie Atropin, Chloroxaläthylin ähnlich wie Chloralhydrat und Morphin. Oxaläthylin erweitert die Pupille, die gechlorte Verbindung aber nicht. Die Anwesenheit des Chlors in dieser organischen Verbindung nimmt ihr, dem Gehirn gegenüber, den Charakter der erregenden Wirkung und gibt ihr den der narkotisierenden. Beide Basen rufen nach Injektion wohl erhöhte Reflexerregbarkeit hervor, aber die chlorhaltige wirkt dann stark narkotisch, so daß das Chlor von Bedeutung ist für das Nichtzustandekommen der Erregungszustände.

Strychnin.

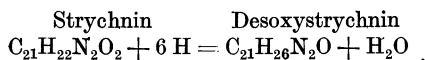
W. H. Perkin jun. und Robert Robinson fassen das Strychnin in der Weise auf, daß sie als Kern einen Chinolin- und einen Carbozolkomplex annehmen. Diese beiden Komplexe sind so verbunden, daß der Stickstoff der Chinolingruppe säureamidartig gebunden erscheint und der Stickstoff des Carbazols tertiär ist²⁾.



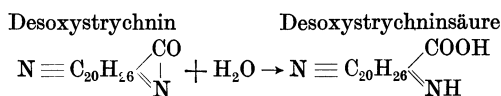
Bei der Hydrierung des Strychnins gelangt man zu einer schwächer wirkenden Verbindung.

Über die Beziehungen zwischen Aufbau und Wirkung beim Strychnin verdanken wir den Untersuchungen von Tafel³⁾ einige sehr wertvolle Aufschlüsse.

Bei der Einwirkung von Jodwasserstoff und Phosphor auf Strychnin entsteht unter Eliminierung des einen der beiden Sauerstoffatome und Addition von vier Wasserstoffatomen Desoxystrychnin.



Letzteres ist in seinen Giftwirkungen qualitativ dem Strychnin ähnlich, aber quantitativ bedeutend abgeschwächt. Es ist bitterer als Strychnin. Sicherlich stammt der Sauerstoff nicht aus dem Carbonyl, denn Desoxystrychnin geht beim Erhitzen mit Natriumalkoholat in die Desoxystrychninsäure über.

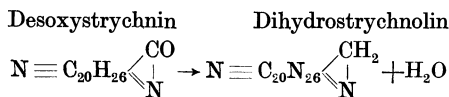


¹⁾ Schulz, W.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 13, S. 304; Bd. 16, S. 256.

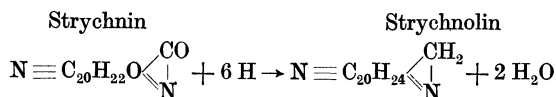
²⁾ Journ. of the chem. soc. (London). Bd. 97, S. 305. 1910.

³⁾ Liebig's Ann. d. Chem. Bd. 264, S. 44; Bd. 268, S. 229; Bd. 301, S. 289.

Aus dem Desoxystrychnin läßt sich auch das zweite Sauerstoffatom durch weitere Reduktion entfernen, und zwar entsteht durch elektrolytische Reduktion in schwefelsaurer Lösung Dihydrostrychnolin.

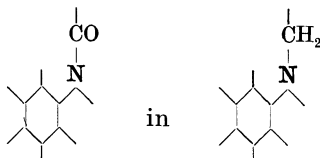


Dieses Dihydrostrychnolin ist aber kein Krampfgift mehr. Dieses zweite Sauerstoffatom scheint also für die Wirkung des Strychnins notwendig zu sein, denn wenn man Strychnin mit Jodwasserstoff und Phosphor und später mit Natrium und Amylalkohol behandelt, so entsteht Strychnolin.



Dieses Strychnolin ist ebenfalls kein Krampfgift mehr.

Es geht also mit dem Übergang der Atomgruppierung

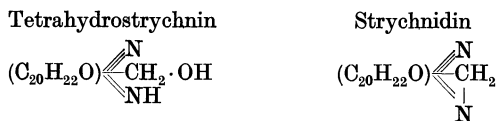


die spezifische krampferregende Strychninwirkung verloren.

Hingegen hat Strychnidin $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$, durch elektrolytische Reduktion von Strychnin gewonnen, Strychninwirkung. Es steht in der Wirkung zwischen Desoxystrychnin und Strychnin und ist wie Strychnin bitter. Chemisch, aber nicht physiologisch hat es eine große Ähnlichkeit mit Dihydrostrychnolin, daher ist vielleicht die Formel $\text{N} \equiv \text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \\ | \\ \diagdown \text{N} \end{array}$ anzunehmen.

Sowohl dem Strychnolin als auch dem Dihydrostrychnolin fehlt jede krampferregende Wirkung.

Tafel untersuchte, ob nicht, wie beim Piperidon, so auch im Strychnin, eine piperidonartige Atomgruppierung die Rückenmarkwirkung verursacht. Zur Entscheidung dieser Frage eignet sich am besten die elektrolytische Reduktion des Strychnins, dieselbe führt zu zwei Basen, dem Tetrahydrostrychnin und dem Strychnidin



Pyrrolidon wirkt wie Strychnin¹⁾, Piperidon wirkt nach Schotten ebenfalls strychninähnlich²⁾. Nach Carl Jacobj³⁾ aber wirken beide Substanzen pikrotoxinähnlich. Piperidon und Pyrrolidon enthalten wie Strychnin die = N—CO-Gruppe und haben, wie dieses, krampferregende Wirkung. Pyridon und Pyrazolon haben die gleiche Gruppe, aber keine krampferregende Wirkung. Dem Strychnol fehlt dieser Komplex, es zeigt aber Strychninwirkung⁴⁾.

¹⁾ Gabriel, S.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 23, S. 1773. 1890.

²⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 21, S. 2243. 1888.

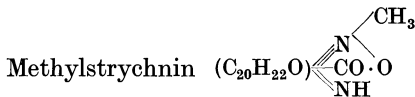
³⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 50, S. 199. 1903.

⁴⁾ Paderi, Cesare: Arch. di farmacol. sperim. e scien. aff. Bd. 18, S. 66. 1914.

α' -Dimethyl- β -isopropyliden- α -pyrrolidon gehört wie Piperidon selbst zu den Medullarkrampfgiften. 0.01 g tötet eine Maus unter heftigen Konvulsionen sehr rasch¹⁾.

Aus dem Vergleiche der physiologischen Wirkungen des Tetrahydrostrychnins und Strychnidins folgert Tafel, daß die eminente Wirkung des Strychnins als Rückenmarks- und Krampfgift gerade dem Zusammentreffen zweier in demselben Sinne wirksamer sauerstoffhaltiger Gruppen in seinem Moleküle zuzuschreiben ist. Wird eine Gruppe durch Reduktion verändert, so tritt nur eine Schwächung der Krampfwirkung ein, erst wenn beide reduziert sind, hört die Krampfwirkung überhaupt auf. Dihydrostrychnolin macht in 2-mg-Dosen keine andere Erscheinung als Gelbfärbung der Frösche. 5—10 mg machen starke Lähmungserscheinungen, aber keine Krämpfe. Im Strychnin sind jedenfalls eine große Zahl ringförmiger, zum größten Teil hydrierter Gruppen aneinandergliedert. Strychnidin erzeugt in 2-mg-Dosen typische Strychninkrämpfe.

Methylstrychnin, aus Methylstrychninium erhalten, ist nicht bitter und wirkt nach Dietrich Gerhardt wie Strychnin, es ist eine sekundäre Base²⁾.



Äthylstrychninsulfat wirkt schwächer als die Methylverbindung³⁾.

0.0006 g Strychninbrombenzylat $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Br}$ bewirken bei Fröschen anhaltende völlige Lähmung. Wenn Erholung eintritt, so folgt ein Stadium der Überregbarkeit, häufig in der Art der Strychninwirkung. Nicht zur Lähmung führende Dosen haben ausschließlich diese Wirkung. Die Intensität der Wirkung ist stärker als die des Strychnins.

Oxäthylstrychnin führt nach Vaillant und Vierordt zu 4—5 mg bei Fröschen und zu 25 mg bei Kaninchen den Tod herbei. Die Vergiftungserscheinungen halten die Mitte zwischen Strychnin und Curare.

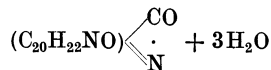
Strychninjodessigsäuremethylester $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{JCH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_3$ und Brucinbrombenzylat $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2\text{Br}$ erzeugen in Dosen von 1,5 mg völlige Lähmung. 0,1 g des Strychninjodessigsäuremethylesters wirken intern auf Kaninchen gar nicht⁴⁾.

Isostrychninsäure $(\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}) \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \\ \text{COOH} \\ \diagdown \\ \text{NH} \end{array}$ besitzt noch vollkommen die giftigen

Eigenschaften des Strychnins. 0,0005 g töten Frösche.

Trägt man Natrium in eine siedende alkoholische Lösung von Strychnin, so entsteht eine kleine Menge eines neuen Alkaloids, des Strychninhydrürs, welches ausgesprochen lähmend wirkt und durch Atmungsstillstand bald zum Tode führt⁵⁾.

Wenn man Strychnin auf 140° oder Strychnol auf 200° mit Wasser erwärmt, so erhält man eine Base



welche Amé Pictet und Bacovescu⁶⁾ Isostrychnin nennen. Es macht Krampferscheinungen und Tod durch Atmungs lähmung. Der Respirations-

¹⁾ Pauly u. Hültenschmidt: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 36, S. 3351. 1903, von H. Hildebrandt untersucht. ²⁾ Tafel, Julius: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 264, S. 33.

³⁾ Loos, Fr.: Diss. Gießen. 1870.

⁴⁾ Hildebrandt, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 53, S. 76. 1905.

⁵⁾ Dreser, H.: Tagebl. d. Braunsch. Naturf.-Versamml. 1897.

⁶⁾ Soc. de chim. de Genève. Bd. 13, IV. 1905.

stillstand ist durch die curareartige Wirkung bedingt. Vorher macht Isostrychnin Steigerung der Reflexerregbarkeit, unter Umständen Tetanus. Das Gift wird anscheinend im Organismus schnell zerstört oder ausgeschieden¹⁾. Dies ist optisch inaktiv und nach Untersuchungen von Wiky ungefähr 30mal weniger giftig als Strychnin, die physiologische Wirkung ähnelt dem Curare.

Tetrahydrostrychnin macht in 0.5-mg-Dosen Krampferscheinungen.

Tetrachlorstrychnin und Hexachlorbrucin sind ungiftige und für Hunde ganz unschädliche Substanzen²⁾.

Strychninoxid $\begin{matrix} \text{CO} \\ \diagdown \\ \text{N} \end{matrix} \gg (\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}) ; \text{N} : \text{O}$ macht ähnliche Erscheinungen wie Strychnin, es ist chemisch ein Aminoxyd; die krampferregende Wirkung ist ziemlich abgeschwächt, während die paralyisierende Wirkung intensiver hervortritt. Die Giftigkeit ist erheblich kleiner als die des Strychnins³⁾.

Strychninbetain ist viel weniger giftig als Strychnin⁴⁾.

Emetin.

Emetin ist der Monomethyläther von Cephaelin. Bei der Oxydation gibt es 6.7-Dimethoxyisochinolin-1-carbonsäure.

In der Ipecacuanha kommt neben Emetin noch Cephaelin und Psychrotin vor. Emetin ist von Cephaelin nur durch das Plus einer Methylgruppe verschieden. Man kann durch Methylierung des Cephaelins zum Emetin gelangen. Emetin ist das giftigste, Emetäthylin schwächer wirksam, Emetpropylin nur ein Drittel so wirksam.

Auch die Brechwirkung des Emetins wird bei den Homologen immer geringer, wie A. Ellinger gezeigt hat⁵⁾.

Emetin und Isoemetin sind stereoisomer. Isoemetin ist nur halb so giftig wie Emetin (H. H. Dale).

Cephaelin und Emetin (Methyläther des Cephaelins) zeigen eine sehr ähnliche pharmakologische Wirkung, doch ist Emetin stärker in der Wirkung auf Amöben und Protozoen, schwächer als Reizmittel, Emeticum und in der Giftwirkung. Die höheren Äther des Cephaelins, Homologe des Emetins, zeigen eine abfallende Giftwirkung bei den Äthern der höheren Alkohole. Untersucht werden: Cephaelinäthyläther, sowie Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, Tertiärbutyl-, Isoamyl- und Allyläther⁶⁾.

Die emetische Wirkung ist doppelt so groß beim Emetin wie beim Cephaelin, während sie bei den höheren Homologen ziemlich im gleichen Verhältnis wie die Giftwirkung abnimmt. Die Reizwirkung auf die Conjunctiva ist am stärksten bei Emetin und Cephaelin, am geringsten bei Cephaelinisoamyläther. Bei intramuskulärer Injektion wirkt der Isoamyläther am stärksten, und die übrigen, schwächer wirksamen zeigen keine deutlichen Unterschiede⁷⁾.

Die Propyl- und Isoamyläther des Cephaelins wirken auf Amöben stärker als Emetin. Beide, wie auch der Butyläther, sind auch weit stärker wirksam gegen Paramaecien, am stärksten der Isoamyläther (etwa 15—20 mal so stark wie Emetin). Auch gegenüber Bakterien wirken die höheren Homologen weit

¹⁾ Bacovescu u. Pictet: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 38, S. 2792. 1905.

²⁾ Coronedi bei Minunpi u. Cuisa: Gazz. chim. ital. Bd. 34, II, S. 361.

³⁾ Untersuchungen von Babel, Amé Pictet u. Mattisson: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 38, S. 2786. 1905. ⁴⁾ Frerichs, G.: Zeitschr. f. angew. Chem. 1914, Nr. 47, S. 352.

⁵⁾ Ellinger, A. bei P. Karrer: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 49, S. 2057. 1916.

⁶⁾ Walters, A. L. u. E. W. Koch: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 10, S. 73. 1917.

⁷⁾ Walters, A. L., C. R. Eckler und E. W. Koch: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 10, S. 185. 1917.

stärker als Emetin. *Staphylococcus aureus* wird durch den Propyläther in Lösung 1 : 222, durch den Isoamyläther sogar in Lösung 1 : 4120 abgetötet¹⁾.

Emetinhydrochlorid besitzt gewisse bactericide Eigenschaften, besonders bei längerer Einwirkung, doch sind diese verhältnismäßig schwach. Auch trypanocide Wirkungen in vitro besitzt dieses Alkaloid, welche aber mit der Wirkung auf Amöben nicht zu vergleichen ist²⁾.

Die Ausscheidung des Emetins nach intravenösen und subcutanen Injektionen ist sehr unregelmäßig und dauert sehr lange. Es findet eine Anhäufung von Emetin im Körper statt, die die kumulative Wirkung bei der therapeutischen Anwendung des Emetins erklärt³⁾.

Emetin ist ähnlich wie Papaverin sehr wahrscheinlich ein Isochinolin-derivat. Emetin enthält wie Papaverin einen Dimethoxychinolinring, es lähmt die glatte Muskulatur der Organe, kleine Dosen erregen die Peristaltik. Die Wirkung ist eine direkte. Ebenso wirken Papaverin, Narkotin, Chelidonin⁴⁾.

Die Hauptwirkung des Emetins besteht in einer Lähmung der gesamten glatten Körpermuskulatur und gleicht in dieser Hinsicht der des Papaverin. Emetin und Papaverin zeigen eine intensive Giftwirkung auf Protozoen. Emetin kommt in seiner Wirkungsstärke auf *Paramaecium caudatum* dem Chinin nahezu gleich und übertrifft die Papaverinwirkung, während in allen anderen Fällen Papaverin bei Anwendung der stärkeren Konzentrationen intensiver wirkt und insbesondere auf Trypanosomen eine bei weitem stärkere Wirkung entfaltet als Emetin; durchaus analog dem Papaverin verhält sich das ihm in seiner chemischen Konstitution und Wirkung auf die Darmmuskulatur verwandte Narkotin. Morphin steht im Gegensatz zu diesen drei Isochinolinderivaten⁵⁾.

Die Morphingruppe wirkt auf *Paramaecien* nicht oder nur wenig giftig, die Papaverin-Gruppe ist stark wirksam.

Emetinwismutjodid wird statt des Chlorhydrates gegen Amöbendysenterie empfohlen; es ist in verdünnten Säuren nicht löslich, löst sich aber in Alkalien⁶⁾.

Emetin erhält man aus Cephaelin durch Methylierung mit Diazomethan⁷⁾.

Cephaelinhydrochlorid ist ein gutes Emeticum, wie Emetin.

Isoemetin ist das Reduktionsprodukt des Dehydroemetins, welches dieselbe Bruttoformel wie Emetin hat.

G. C. Low fand, daß bei Amöbendysenterie Emetin Erbrechen hervorruft, aber auch die Amöbe zum Verschwinden bringt, während Isoemetin verhältnismäßig gut vertragen wird und keine Wirkung auf die Amöbe hat⁸⁾.

Emetin und Isoemetin sind bei Mäusen intravenös annähernd gleich giftig, während bei subcutaner Injektion die erträglichen Dosen recht weit auseinanderliegen, indem von dem Isoemetin ungefähr das Vierfache der Emetindosis von Mäusen ertragen wird⁹⁾.

Emetin wirkt gut bei Bilharziose (ägyptische Hämaturie), es tötet auch die Embryonen, welche in den Eiern von *Distomum haematobium* eingeschlossen sind¹⁰⁾.

1) Walters, A. L., W. F. Baker und E. W. Koch: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 10, S. 341. 1917.

2) Kolmer, John A. u. Alban J. Smith: Journ. of infect. dis. Bd. 18, S. 247, 66.

3) Mattai, Charles: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 225. 1920.

4) Pick, E. P. u. R. Wasicky: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 80, S. 147. 1917.

5) Pick, E. P. u. R. Wasicky: Wien. klin. Wochenschr. Bd. 28, S. 590. 1915.

6) Lancet. Bd. 191, S. 183, 311. 1916.

7) D.R.P. 298 678.

8) Pymann, Frank Lee: Journ. of the chem. soc. (London). Bd. 113, S. 222. 1918.

9) Parrer, P.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 50, S. 528. 1917.

10) Cawston, F. G.: Brit. med. journ. 1921, II, S. 1031. — Tsykalas: Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 48, S. 579.

Viertes Kapitel.

Schlafmittel und Inhalationsanaesthetica.

Allgemeines.

Über die chemischen Ursachen des natürlichen Schlafes existiert keine Theorie, welche halbwegs auf Tatsachen gestützt wäre.

Daß bestimmte Produkte des Stoffwechsels sich während des wachen Zustandes anhäufen und diese dann Schlaf verursachen, ist vielleicht zu konzedieren, es wird auf diese Weise erklärlicher, warum man nach körperlichen Strapazen rascher und in einen tieferen Schlaf verfällt. Von größtem Interesse für die Pharmakologie wäre gewiß die chemische Erkenntnis dieser Ermüdungsstoffe, welche den normalen Schlaf erzeugen, da ihre Darstellung und Verwendung sicherlich die unschädlichsten Schlafmittel bieten würde.

Unser nervöses Zeitalter, dem kaum die große Menge synthetischer Antinervina genügt, hat auch unter der Schlaflosigkeit so zu leiden, daß es für den Arzt ein Bedürfnis ist, eine erhebliche Anzahl von Schlafmitteln zu besitzen, um abwechseln zu können und um die Angewöhnung an eine bestimmte Substanz zu vermeiden, um so mehr als einzelne bei der Angewöhnung in ihrer Wirkung versagen. Während früher nur Opium und Alkohol als Schlafmittel bekannt war, verfügen wir nun dank der Erweiterung unserer Kenntnisse über eine sehr stattliche Reihe.

Diese große Reihe läßt sich aber auf einige chemische Grundprinzipie reduzieren. Naturgemäß treten die verschiedensten Varianten als neue Arzneimittel auf.

Wir wissen, daß die Kohlenwasserstoffe der aliphatischen Reihe narkotische Eigenschaften zeigen, die durch Eintritt einer Hydroxylgruppe, die Bildung von Alkoholen, noch deutlicher zur Erscheinung kommen.

Die Hydroxylgruppe ist also nicht das Wirksame für die Hypnose, sondern der Alkylrest. Die Hydroxylgruppe stellt nur den Verankerungspunkt vor.

Diese narkotische Eigenschaft der Kohlenwasserstoffe ist also die Grundursache der narkotischen Effekte der Alkohole einerseits, andererseits aller Verbindungen, deren schlafmachende Wirkung auf der Gegenwart von Alkylgruppen beruht. Dabei ist zu bemerken, daß die hypnotischen Effekte besonders der Äthylgruppe und ihren nächst höheren Homologen zukommen.

Die Anzahl der in den Kohlenwasserstoff eintretenden Hydroxylgruppen ist für die hypnotische Wirkung entscheidend, je mehr Hydroxyle, desto geringer die hypnotischen Effekte, daher entbehrt Glycerin mit drei Hydroxylen der hypnotischen Wirkung. Werden aber diese durch Verätherung oder Veresterung verdeckt, so wirkt die entstehende Glycerinverbindung wieder narkotisch.

Die Gegenwart einer Aldehyd- oder Ketongruppe befähigt aliphatische Verbindungen ungemein, hypnotische Effekte auszulösen; diese Eigenschaft wird einerseits durch den Eintritt von Hydroxylen geschwächt oder gänzlich aufgehoben, andererseits durch die Gegenwart von Alkylresten, insbesondere von Äthylgruppen in der Verbindung gesteigert.

Neben diesen schlafmachenden Mitteln spielen eine sehr große Rolle Substanzen, welche aliphatische Verbindungen darstellen, in denen Wasserstoffe durch Halogen ersetzt wird. Den aromatischen Halogensubstitutionsprodukten geht die Eigenschaft, schlafmachend zu wirken, ab.

Wir sehen, daß nur einigen Gruppen die Fähigkeit, hypnotische Effekte auszulösen, eigen ist. Den Alkylresten, insbesondere der Äthylgruppe und ihren höheren Homologen, der Carbonylgruppe in Form von Aldehyd, Keton, Säureamid und Säureanhydrid sowie aliphatischen Halogensubstitutionsprodukten, insbesondere denen des Chlors, endlich der eigentümlichen Konfiguration des Morphins.

Von theoretischen Interesse, welchem wohl noch praktische Konsequenzen folgen werden, ist die Eigentümlichkeit, daß die exzitierenden Mittel alle den Blutdruck steigern, die schlafmachenden den Blutdruck herabsetzen.

So steigern Cocain, Nicotin den Blutdruck, Stoffe, die wir benützen, um die Ermüdungsgefühle zu bannen, Morphin, Sulfonal, Trional, Pental¹⁾ usw. erniedrigen den Blutdruck. Beim normalen Schlaf sinkt ebenfalls der Blutdruck. Die meisten dieser blutdruckerniedrigenden Mittel erweitern die Gefäße.

Die schlafmachenden Substanzen müssen den Einflüssen des Organismus gegenüber eine gewisse Resistenz zeigen, um die spezifische Wirkung auf die Großhirnrinde ausüben zu können, bevor sie noch den oxydativen Einwirkungen der Gewebe unterliegen. Wir werden sehen, wie wir Schlafmittel, insbesondere diejenigen, deren Wirkung auf dem Vorhandensein von Äthylradikalen beruht, so resistent machen, daß sie eine anhaltende Wirkung haben.

Hypnotische Mittel werden in der Medizin in zweierlei Absicht verwendet, entweder um nur Schlaf zu erzeugen bzw. einzuleiten, oder um Schlaf und Schmerzlosigkeit durch eine nicht allzu lange Zeit zu bewirken. Im ersteren Falle bedient man sich der Schlafmittel *κατ' ἐξοχήν*, welche intern oder subcutan verabreicht werden, und von denen einige Forscher behaupten, daß sie nur Einschläferungsmittel sind, im letzteren Falle der sog. Inhalationsanaesthetica, mittels welcher Schlaf und Unempfindlichkeit durch eine beliebige, genau regulierbare Zeit hervorgerufen wird. Die Substanzen der letzteren Gruppe werden ausschließlich durch Inhalation beigebracht.

Die eigentlichen Schlafmittel sind meist in Wasser schlecht lösliche, in Ölen gut lösliche Substanzen, oder es haben die wässrigen Lösungen Eigenschaften, die der subcutanen Injektion im Wege stehen, wie z. B. Chloralhydrat. Nur das einzige Morphin ist ein subcutan injizierbares Hypnoticum. Man bemüht sich daher, Mittel synthetisch darzustellen, welche neben starker hypnotischer Wirkung wasserlöslich und ohne lokale Nebenwirkungen subcutan injizierbar sind.

Die Inhalationsanaesthetica entstammen zwei Gruppen, die eine basiert ihre Wirkungen auf dem Gehalte an Halogen in einer aliphatischen Substanz, die andere auf der Gegenwart von Äthylresten.

Die Schlafmittel lassen sich in drei chemische Gruppen scheiden:

1. Substanzen, deren Wirkung auf dem Gehalt an Halogen beruht,
2. Substanzen, deren Wirkung auf dem Gehalt an Alkylradikalen beruht,
3. Substanzen, deren Wirkung auf der Gegenwart einer Carbonyl- (> C = O) Gruppe beruht.

Erste Gruppe.

Halogenhaltige Schlafmittel.

Chlorverbindungen.

Das wichtigste Inhalationsanaestheticum Chloroform hat neben dem Äther unbestritten die größte Verbreitung auf dem Gebiete der Narkose. Die Nachteile, die ihm zukommen, können meist durch die ungemein ausgebildete Technik der Narkose paralytisiert werden.

¹⁾ Therap. Monatsh. 1893, S. 42.

Die vielfachen Todesfälle während der Chloroformnarkose, für die eine anatomische Begründung fehlte, wurden teilweise durch die leichte Zersetzlichkeit des Chloroforms und Bildung von toxischen Substanzen, wie Phosgen COCl_2 usf. erklärt, von denen man vermutete, daß sie infolge der Darstellung im Chloroform enthalten und diesem toxische Eigenschaften verleihen, eine Annahme, die nicht ganz zutrifft, da auch bei Narkose mit allerreinstem Chloroform Todesfälle beobachtet wurden. Die Darstellung des Chloroforms aus Chloral hat auch keinen Wandel geschaffen, denn auch das chemisch reinst dargestellte Chloroform verändert sich durch Oxydation mit Luft alsbald. Als bestes Schutzmittel gegen die Oxydation des Chloroforms durch den Sauerstoff der Luft erwies sich noch der von englischen Fabrikanten von jeher angewendete Zusatz von 2% absolutem Alkohol. Die Franzosen empfehlen zur Haltbarmachung einen Zusatz von Schwefel.

Von der unrichtigen Annahme, daß die Reindarstellung des Chloroforms genüge, um dieses ungefährlicher und haltbarer zu machen, gingen die Verfahren von R. Pictet und Anschütz aus. Pictet reinigt Chloroform, indem er es durch Kälte fest macht und den flüssigen Anteil durch Zentrifugieren entfernt. Anschütz¹⁾ benützt die interessante Tatsache, daß Salicylid mit Chloroform eine krystallisierende Doppelverbindung $(\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{CO} \\ \text{O} \end{smallmatrix})_4 + 2\text{CHCl}_3$ gibt, aus der Chloroform abdestilliert werden kann.

Diese Verbindung, welche auch bei gewöhnlicher Temperatur unter Abgabe von Chloroform verwirrt, sollte auch als solche therapeutische Anwendung finden, konnte sich aber nicht behaupten.

Salicylid²⁾ erhält man durch Behandeln von Salicylsäure mit Phosphoroxchlorid in einem indifferenten Lösungsmittel. Man trennt von dem bei der gleichen Reaktion gebildeten Polysalicylid $(\text{C}_6\text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{CO} \\ \text{O} \end{smallmatrix})_x$ durch Auflösen des Salicylids in heißem Chloroform³⁾. Ferner erhält man es durch Erhitzen von Acetylsalicylsäure 5—6 Stunden lang auf 200 bis 210° C, Auskochen des Reaktionsproduktes mit Wasser, Lösen des Rückstandes in Aceton und Fällen mit Wasser³⁾.

Daß die hypnotische Wirkung des Chloroforms in innigem Zusammenhange mit dem Chlorgehalte steht, geht aus der Tatsache hervor, daß bei einer großen Reihe aliphatischer Verbindungen der Eintritt von Chlor den neu entstandenen Substanzen hypnotische Eigenschaften verleiht.

Die rasch vorbegehende Wirkung dieses Inhalationsanaestheticums verhindert jedoch, es als Hypnoticum, welches stundenlang wirken soll, zu benützen.

Methan CH_4 ist wirkungslos, Methylchlorid CH_3Cl schwach narkotisch, Methylenbichlorid CH_2Cl_2 stärker narkotisch, Chloroform CHCl_3 narkotisch, Tetrachlorkohlenstoff CCl_4 narkotisch.

In dieser Reihe steigt die Intensität der narkotischen Wirkungen und ebenso die Nachhaltigkeit derselben mit der Zunahme der Chloratome.

Die narkotische Wirksamkeit der Chlorderivate des Methans und Äthans beträgt, wenn man den Wert 1 für Chloroform zugrunde liegt, für Dichloräthan 0,3, Tetrachlormethan 1,5, Äthylendichlorid 1, Äthylidenchlorid 2,7, Tetrachloräthan 13,1, Pentachloräthan 20, Hexachloräthan 59,1, Dichloräthylen 0,37, Trichloräthylen 13,1, Tetrachloräthylen 6,2. Der Stoffwechsel wird durch Dichloräthylen und Pentachloräthan stark geschädigt, nicht aber von Trichloräthylen und Tetrachloräthylen⁴⁾.

Trichloräthylen (Chlorylen) wurde anscheinend mit gutem Erfolge bei Trigeminusneuralgie verwendet⁵⁾.

Trichloräthylen („Chlorylen“) $\text{CHCl} : \text{CCl}_2$ wird als Entlausungsmittel empfohlen.

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 25, S. 3512. 1892. — Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 273, S. 97. — D.R.P. 69708, 70158, 70614. ²⁾ D.R.P. 68960. ³⁾ D.R.P. 134234.

⁴⁾ Joachimoglu, G.: Berl. klin. Wochenschr. Bd. 58, S. 147. 1921.

⁵⁾ Kramer, F.: Berl. klin. Wochenschr. Bd. 58, S. 149. 1921.

Acetaldehyd $\text{CH}_3 \cdot \text{CHO}$ wirkt leicht narkotisch, Trichloracetaldehyd (Chloral) $\text{CCl}_3 \cdot \text{CHO}$ sehr stark narkotisch. Äthylen $\text{CH}_2 : \text{CH}_2$ ist fast wirkungslos. Das Dichloräthylen $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$ macht Narkose, aber auch Klopfen der Carotiden und Wärmegefühl über den ganzen Körper. Im Gegensatz zu Chloroform sind am Herzen, an den Gefäßen und in den parenchymatösen Organen keinerlei nachweisbare Veränderungen zu beobachten. Der Blutdruck bleibt intakt. Es wird ähnlich wie Chloroform im Organismus teilweise zersetzt¹⁾. Nach einzelnen Beobachtern wirkt es krampferregend wie Methylenchlorid, hat aber eine eigentümliche Nebenwirkung auf die Cornea, welche getrübt wird²⁾. Ein Narkoticum mit größerem Cl-Gehalt bewirkt bei gleicher Narkosestärke ein beträchtlicheres Sinken des Blutdruckes, als ein Narkoticum derselben Gruppe mit geringerem Chlorgehalt. Chloräthyliden wirkt stärker narkotisch als Chloräthylen³⁾.

Acetylendichlorid (symmetrisches 1.2-Dichloräthylen) (Dichloren), Dioform $\text{CHCl}=\text{CHCl}$ empfiehlt Villinger⁴⁾ statt Chloroform für Narkose. Es ist am Menschen noch nicht genügend geprüft.

Äthylidenchlorid $\text{CH}_3 \cdot \text{CHCl}_2$ macht eine langsam eintretende und schnell vorübergehende Wirkung⁵⁾. Es wurde wegen der Herzwirkung bald verlassen.

Tetrachloräthan übt eine etwa doppelt so starke narkotische Wirkung aus wie Trichloräthylen und wirkt also stärker betäubend als Tetrachlorkohlenstoff⁶⁾. Es steht in seiner physiologischen Wirkung dem Chloroform nahe, übertrifft dieses an Giftigkeit aber um das Vierfache⁷⁾. Es macht schwere Schädigungen des Stoffwechsels und der Leber und wirkt 7 mal stärker hämolyzierend als Chloroform⁸⁾.

Trichloräthan $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CHCl}_2$ soll nach Taiber⁹⁾ Narkose hervorrufen, ohne die Herzfähigkeit und Atmung wesentlich zu verändern. Perchloräthan C_2Cl_6 (Hexachlorkohlenstoff) wirkt narkotisch, in kleinen Mengen exzitierend.

Daß Chloroform dem Tetrachlorkohlenstoff für die Narkose vorgezogen wird, macht der Umstand, daß Tetrachlorkohlenstoff ähnliche Konvulsionen zur Folge hat wie Methylenchlorid, und deshalb ein gefährliches Gift ist, welches schleunigen Tod durch Herzstillstand hervorruft¹⁰⁾.

Methylchlorid wirkt antiseptisch, wie Chloroform, ebenso Methylenchlorid CH_2Cl_2 . Acetylenchlorid (Dichloräthylen) wirkt viel schwächer antiseptisch als Chloroform. Trichloräthylen ist in Wasser sehr schwer löslich und wirkt sehr gut antiseptisch. Äthylchlorid wirkt viel schwächer antiseptisch¹¹⁾.

Die antiseptischen Eigenschaften der Chlorderivate nehmen in folgender Reihenfolge ab: Hexachloräthan, Tetrachloräthylen, Pentachloräthan, Tetrachlormethan, Trichloräthylen, Dichloräthylen, Äthylidenchlorid, Tetrachloräthan, Äthylidendichlorid, Chloroform, Dichlormethan¹²⁾.

Als Chloroformersatzmittel wurden von den Halogensubstitutionsprodukten wohl mehrere empfohlen, ohne daß sie je mit dem Chloroform in eine ernstere

¹⁾ Wittgenstein, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 83, S. 235. 1918.

²⁾ Pannas u. Dubois: Sem. méd. (Paris) 1888 u. 1889. — Dubois, R. u. L. Roux: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 54, S. 1869. 18887.

³⁾ Oat, S.: Inaug.-Diss. Petersburg. 1903.

⁴⁾ Arch. f. klin. Chir. 1907, Nr. 3.

⁵⁾ Liebreich, O.: Berl. klin. Wochenschr. 1860. Nr. 31.

⁶⁾ Chem.-Zeitg. Bd. 32, S. 256.

⁷⁾ Veley: Proc. of roy. soc. (London) Bd. 82, S. 217. 1910.

⁸⁾ Grimm, V., A. Heffter u. S. Joachimoglu: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätsw. Bd. 48, 2 Suppl. 1916.

⁹⁾ Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1880, S. 775.

¹⁰⁾ Smith: Lancet 1867, S. 792. — Sansom u. Nunnely: Brit. med. journ. 1786.

¹¹⁾ Salkowski, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 107, S. 191. 1920.

¹²⁾ Joachimoglu, G.: Biochem. Zeitschr. Bd. 124. S. 130. 1921.

Konkurrenz treten konnten. Methylenbichlorid CH_2Cl_2 wurde früher von England aus warm empfohlen, weil es kein Erbrechen verursacht.

Von Frankreich kam die Empfehlung des Methylchloroforms $\text{CH}_3 \cdot \text{CCl}_3$, wegen seines höheren Siedepunktes und der gefahrlosen Narkose. Dieses Mittel setzt die Temperatur um $3-4^\circ$ herab.

Die lokale Anästhesie, welche durch Chlormethyl CH_3Cl und ähnliche Halogensubstitutionsprodukte eintritt, steht in keiner Beziehung zum Chlorgehalte, sie ist lediglich bedingt durch den sehr niedrigen Siedepunkt der angewendeten Substanzen, welche beim Bespritzen der zu anästhesierenden Partie derselben rasch und viel Wärme entziehen und durch die Kältewirkung anästhesieren. Wie Chlormethyl [Kelene genannt] und Chloräthyl wird mit etwas geringerem Erfolg auch Äthyläther und Methyläthyläther $\overset{\text{CH}_3}{\text{C}_2\text{H}_5} > \text{O}$, angewendet. Auch niedrig siedende Petroleumäther wurden für lokale Anästhesie durch Kälte in Anwendung gezogen. Es ist, wie wir wiederholen, für diese Wirkung nicht die Konstitution, sondern der Siedepunkt und die Flüchtigkeit der angewendeten Substanz allein von Bedeutung.

Auch die Bromsubstitutionsprodukte der niederen Kohlenwasserstoffe haben narkotische Wirkungen und lassen sich als Inhalationsanaesthetica für kurze, leichte Narkosen mit Vorteil benützen. So Bromäthyl $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$, welches wenig giftig ist, während Äthylenbromid $\text{C}_2\text{H}_4\text{Br}_2$ schon starke Giftwirkungen zeigt. Auch Bromoform CHBr_3 wirkt anästhesierend¹⁾ und wird viel zum Coupieren von Keuchhustenanfällen benützt²⁾.

O. Liebreich³⁾ hat angenommen, daß Chloralhydrat $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH})_2$, welches sich unter der Einwirkung von Alkalien in Chloroform und Ameisensäure spaltet, im Organismus eine ähnliche Zersetzung erfährt, und daß dann das gebildete Chloroform die hypnotische Wirkung auslöst, und hat auf Grund dieser Annahme Chloralhydrat als Hypnoticum empfohlen. Wenngleich diese Theorie der Wirkung des Chloralhydrates als unrichtig zu bezeichnen ist, da es eine Umsetzung zu Chloroform nicht erfährt, so gebührt O. Liebreich das große Verdienst, ein sicheres Hypnoticum in die Therapie eingeführt zu haben.

Dem Trichloräthylalkohol, ebenso wie dem Chloral, kommt die Eigenschaft zu, Schlaf zu erzeugen.

Chloralhydrat und Trichloräthylalkohol werden bei Kaninchen nur ca. zur Hälfte als gepaarte Säuren wieder ausgeschieden, der Rest wird so weitgehend zersetzt, daß die Paarung nicht mehr zustande kommt⁴⁾.

Chloralhydrat geht im Organismus durch Reduktion in Trichloräthylalkohol $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ und nicht in Chloroform über⁵⁾, welcher sich im Organismus mit Glykuronsäure zur Urochloralsäure paart. Die Liebreichsche Vorstellung⁶⁾, daß aus Chloralhydrat im Blute Chloroform, aus Crotonchloralhydrat $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CHO} + \text{H}_2\text{O}$ im Blute Dichlorallylen, Salzsäure und Ameisensäure wird, und daß Dichlorallylen das wirksame ist, erwies sich als unrichtig. Trichlorcrotonsaures Natrium $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COONa}$, welches schon in verdünnter alkalischer Lösung in der Kälte in Dichlorallylen $\text{CHCl}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH}_2$ übergeht, wirkt gar nicht schlafmachend, ebensowenig die Trichloressigsäure $\text{CCl}_3 \cdot \text{COOH}$ ⁷⁾.

1) Horroch, v.: Österr. med. Jahrb. 1883, S. 497.

2) Stepp, Dtsch. med. Wochenschr. 1889, Nr. 31.

3) Berl. klin. Wochenschr. 1869, S. 325 u. Monographie: Chloralhydrat. Berlin. 1869.

4) Akamatsu, M. u. F. Wasmuth: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 99, S. 108. 1923.

5) Mering, J. v.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 6, S. 480. 1881.

6) Liebreich, O.: Brit. med. journ. 1873, S. 20.

7) Mering, J. v.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 3, S. 185.

Tomaszewicz konnte keine narkotischen Effekte mit Trichloressigsäure, welche ja dem Chloral sehr nahesteht, erzielen¹⁾, obgleich die Trichloressigsäure sich deutlich wie Chloral verhält, d. h. sehr leicht Chloroform abspaltet. Ebenso fand L. Hermann, daß die Trichloressigsäure keine Spur einer schlafmachenden Wirkung habe, sondern die Wirkung besteht in einer Lähmung. Bei weniger empfindlichen Tieren bringen mäßige Dosen deutliche Reizerscheinungen hervor, die Großhirnfunktionen werden durch das Gift gar nicht oder erst unmittelbar vor dem Tode affiziert. Auch Mering beobachtete mit trichlorcrotonsäurem Natrium keine hypnotischen Effekte.

Kast²⁾ zeigte, daß die Theorie von Binz, nach welcher bei den gechlorten Schlafmitteln ein starke Chlorabspaltung auftritt, nicht nur für Chloralhydrat, sondern auch für Tetrachlorkohlenstoff CCl_4 und Dichloressigsäureäthylester $\text{CCl}_2\text{H} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ unrichtig ist, da diese Körper beim Einführen in den Organismus kein Chlor abspalten, aber hypnotisch wirken. Hingegen spaltet Trichloressigsäure im Organismus Chlor ab, ohne Schlaf zu machen.

Bei der Anwendung des Chloralhydrates stellen sich aber gewisse Übelstände ein. Vor allem hat Chloralhydrat den Nachteil, daß es sich nicht wie Morphin subcutan injizieren läßt. Ferner hat es, wie alle chlorhaltigen Schlafmittel, schädliche Nebenwirkungen auf das Herz, die den Schlafmitteln, deren Wirkung auf Äthylgruppen beruht, nicht zukommen. Diese Eigenschaften des Chlorals lassen sich wohl nicht vermeiden. Aber es sind Versuche zahlreicher Art gemacht worden, um das unangenehme Brennen im Magen nach Einnahme von Chloralhydrat, ebenso wie den keineswegs angenehmen Geschmack dieses Mittels zu beseitigen.

Combes³⁾ erhielt ein Polychloral durch Erhitzen von Chloral mit Aluminiumchlorid auf 60 oder 70°; die erhaltene Flüssigkeit siedet bei 240°. Beim Sieden von Chloral mit konzentrierter Schwefelsäure bildet sich ein festes Metachloral. Es hat einen sehr unangenehmen Nachgeschmack.

Festes polymeres Chloral⁴⁾, geschmacklos und stark narkotisch, erhält man durch Eintragen von wasserfreiem Aluminiumchlorid in der Kälte in Chloral und Auswaschen des Reaktionsproduktes mit Wasser, oder man verwendet als Ausgangsmaterial das durch Eintragen von wasserfreiem Eisenchlorid in Chloral entstehende Produkt.

Ein festes Chloral stellte Simon Gärtner [Halle⁵⁾] dar aus Chloralhydrat oder Chloralalkoholat durch Einwirkung konzentrierter Schwefelsäure, indem er die Einwirkung unterbricht, sobald das in Wasser unlösliche feste Chloral entstanden ist und durch Auswaschen mit verdünnter Säure und Wasser reinigt.

Ein in Wasser lösliches Polychloral⁶⁾, Viferral genannt, verwandelt sich langsam in Wasser in Chloralhydrat.

Gärtner⁷⁾ stellt dieses her, indem er Chloral mit Aminen behandelt und nachher mit verdünnten Säuren die Amine auswäscht, insbesondere Trimethylamin wirkt ungemein polymerisierend. Gärtner benützt Pyridin.

Setzt man zu Chloral wasserfreies Trimethylamin, so erhält man unter starker Erhitzung mehrere feste Polychlorale, die mit Alkohol gewöhnliches Chloralalkoholat geben⁸⁾.

Für Synthesen von Chloralderivaten bot die sehr reaktionsfähige Aldehydgruppe einen willkommenen Anhaltspunkt.

Die Aldehydgruppe des Chlorals ruft anscheinend den Erregungszustand, welcher sich vor dem Eintritte des hypnotischen Effektes zeigt, hervor. Die Festlegung der Aldehydgruppe würde daher anscheinend diese erregende Wir-

1) Siehe bei Mering, J. v.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 3, S. 185.

2) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 11, S. 280. 1887.

3) Ann. de chim. et de phys. [6] Bd. 12, S. 267.

4) Erdmann, Halle, D.R.P. 139392.

5) D.R.P. 170534.

6) Witthauer, K. u. S. Gärtner: Therap. Monatsh. Bd. 19, S. 143. 1905.

7) D.R.P. 165984.

8) Meyer u. Delk: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 171, S. 76.

kung vermeiden lassen; aber dieses ist keineswegs der Fall, weil alle diese Verbindungen mit festgelegter Aldehydgruppe in der Weise zur Wirkung gelangen, daß die Aldehydgruppe regeneriert wird, d. h. daß Chloral aus der Verbindung wieder frei wird.

Es zeigte sich nämlich die sehr merkwürdige Erscheinung, daß nur jene Verbindungen, aus denen sich leicht Chloral regeneriert, den gewünschten hypnotischen Effekt noch hervorrufen, während stabilere Verbindungen oft starke toxische Effekte, insbesondere auf das Herz, äußern ohne hypnotische Eigenschaften in gleichem Maße wie Chloral zu besitzen.

Chloralalkoholat $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ drang in die Therapie nicht ein.

Von allen diesen Derivaten des Chlorals, welches ja nur wegen seiner großen Billigkeit und weil es als erstes künstliches Hypnoticum in Verwendung kam, noch benützt wird, ohne vor den Schlafmitteln der anderen Gruppen besondere Vorteile zu besitzen, konnte keines recht zur Geltung kommen, da ihnen allen mehr oder weniger, wenn sie schon hypnotisch wirken, die Nachteile der Grundverbindung, insbesondere die schädliche Einwirkung auf Herz und Respiration zukommt.

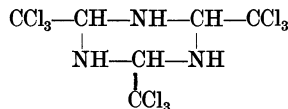
2-Trichlormethyl-1.3-dioxolan-4-carbinol $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH} \begin{matrix} \text{O}-\text{CH}_2 \\ \text{O}-\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{matrix}$ aus Chloral und Glycerin, riecht angenehm, hat süßen, etwas brennenden Geschmack, und eine merkliche aber rasch vorübergehende Wirkung.

Carbaminsäure-2-trichlormethyl-1.3-dioxolan-4-carbinolester wirkt nicht hypnotisch¹⁾.

Eine Gruppe dieser Körper besteht aus Verbindungen, in denen versucht wurde, die Aldehydgruppe durch einen basischen Rest festzulegen.

Nesbitt²⁾ verwendete zu diesem Zwecke Chloralammonium, d. i. Trichlor-aminoäthylalkohol $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{OH}$, in der Absicht, die Wirkung des Chlorals auf Respiration und Herz aufzuheben. Man stellt es dar durch Auflösen von Chloral in trockenem Chloroform und Einleiten von Ammoniakgas unter Kühlung, bis eine feste weiße Masse ausfällt³⁾.

Ferner wurde Chloralimid dargestellt, welches sehr beständig ist und den Vorteil der Wasserunlöslichkeit hat. Man erhitzt Chloralhydrat mit Ammonacetat zum Kochen und fällt dann mit Wasser. Es entsteht die Cis- und die Transform. Erstere wird als Schlafmittel verwendet⁴⁾.



Mering⁵⁾ stellte Chloralamid $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{NH} \cdot \text{CHO}$ (Name für Chloralformamid) dar, durch Kondensation von Chloral und Formamid, welches schwach bitter ist und hypnotisch wirkt. Es wird langsam daraus im Organismus Chloral abgespalten. Unangenehme Nebenerscheinungen, wie rauschähnliche Zustände und Temperaturherabsetzung zeigen sich als Nachteile bei Verwendung dieser Verbindung die auch schwächer als Chloralhydrat und gar nicht mehr benützt wird.

1) Yoder, Lester: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 45, S. 475. 1923.

2) Therapeut. Gaz. 1888, S. 88.

3) Städeler: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 106, S. 253. — Schiff, Robert: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 10, S. 167. 1877.

4) Pinner, A. u. Fr. Fuchs: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 10, S. 1068. 1877. — Béhal u. Choay: Ann. de chim. et de phys.[6] Bd. 26, S. 7.

5) Therap. Monatsh. 1889, S. 565. — Schering, Berlin, D.R.P. 50586.

Chloralcyanhydrat $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CN}$ hat reine Blausäurewirkung, gegen die der hypnotische Effekt völlig zurücktritt. Die Substanz ist schwer zersetzlich¹⁾.

Chlorosoxim ist Chloralhydroxylamin $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{NHOH}$, das bei Zusammenreiben von molekularen Mengen Chloralhydrat, Hydroxylaminchlorhydrat und Soda entsteht. Beim Stehen an der Luft bildet sich Trichloraldoxim. Chlorosoxim wurde als Schlafmittel empfohlen²⁾.

Die Kondensationsprodukte von Chloral mit Aldoximen, Ketoximen und Chinonoximen³⁾ haben keine Verwendung gefunden. Sie sind alle in Wasser schwer löslich.

Man läßt in Petroläther gelöstes Acetoxim mit Chloral reagieren und erhält Chloralacetoxim $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{N} \cdot \text{O} \cdot \text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \diagup \\ \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{CCl}_3 \end{array}$. Analog erhält man Chloralcampheroxim, Chloralnitroso- β -naphthol, Chloralacetaldoxim, Chloralbenzaldoxim.

Es wurden zweierlei Verbindungen von Chloral mit Hexamethylentetramin $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$ dargestellt.

1) Monochloral-Hexamethylentetramin $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4 \cdot \text{CCl}_3 \cdot \text{CHO} + 2 \text{H}_2\text{O}$.

Es wird gewonnen durch Vermischen konzentrierter Lösungen beider Substanzen, wobei die neue Substanz auskristallisiert⁴⁾.

2) Hexamethylentetramintrichloral ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4 \cdot 3 \text{CCl}_3 \cdot \text{CHO}$.) Die Substanz ist geschmacklos.

Man stellt sie dar durch Mischen von 7 Teilen der in Chloroform gelösten Base mit 25 Teilen einer chloroformigen Chloralhydratlösung.

Es wurde weiterhin die Festlegung der Aldehydgruppe durch verschiedene Kondensationen mit Zucker versucht.

Henriot und C. Richet⁵⁾ suchten Verbindungen in die Therapie einzuführen, welche erst durch eine Spaltung im Organismus die wirksame Komponente, das Chloral, zu bilden vermögen. Sie experimentierten zuerst mit Chloraliden, besonders mit dem Milchsäurechloralid. Letzteres besitzt aber keine hypnotische Wirkung, ruft hingegen schwere Störungen, epileptiforme Anfälle mit intensiver Bronchialsekretion und Asphyxie hervor.

A. Heffter⁶⁾ kondensierte Glucose mit wasserfreiem Chloral auf dem Wasserbade und erhielt so unter Wasserabspaltung zwei Chloralderivate: Anhydroglykochloral $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{O}_6$, eine leichter lösliche, Fehlingsche Lösung, reduzierende und eine schwerer lösliche. Die schwerer lösliche ist unwirksam, die leichter lösliche, Chloralose genannt, ist giftig.

Viele französische und italienische Autoren berichteten über vorübergehende Vergiftungserscheinungen, motorische Störungen sowie Störungen der Psyche und Respiration⁷⁾ und starke Schweißausbrüche bei Anwendung von Chloralose, während andere Autoren sie sehr rühmten.

Die Ursache dieser differenten Anschauungen liegt darin, daß bei der Reaktion zwischen dem wasserfreien Chloral und dem Traubenzucker sich neben der Chloralose eine zweite Substanz, die Parachloralose⁸⁾ bildet, welche un-

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 5, S. 151. 1872; Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 179, S. 77.

²⁾ Hantzsch: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 25, S. 702. 1872. — Bischoff: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 7, S. 631. 1874. — Diels, Otto u. Carl Seib: Ber. d. dtsh. chem. Bd. 42, S. 4065. 1909. ³⁾ D.R.P. 66877. ⁴⁾ D.R.P. 87933.

⁵⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 116, S. 63.

⁶⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 22, S. 1050. 1889. — Berlin. klin. Wochenschr. 1893, Nr. 20, S. 475.

⁷⁾ Hedon u. Flig: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 41; 9. I. 1903.

⁸⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1893, S. 4, I. — Mosso: Acad. med. di Genova, 20. III. 1893, und Mosso: Cloralosio e Paracloralosio. Genova 1894.

löslich ist und der keine hypnotischen Effekte zukommen. Sie entsteht nur zu 3⁰/₀ bei der Reaktion. Hingegen wirkt diese Substanz nach Mosso toxisch, indem sie Erbrechen, Temperaturerhöhung, welche von Temperaturabfall gefolgt ist, verursacht. Denn nur diejenigen Chloralverbindungen wirken hypnotisch, aus denen der Organismus das wirksame Chloral abzuspalten vermag, die anderen wirken infolge des Chlorgehaltes giftig, aber nicht hypnotisch.

Hingegen behauptet Tiffeneau, daß die Chloralose sich im Organismus nicht in Chloral und Glucose spaltet, die physiologische Wirkung des Körpers kommt daher ihm selbst zu; sie ist nicht dem in seinem Molekül enthaltenen Chloral zuzuschreiben, eine Folgerung, welche sich bereits aus der physiologischen Untersuchung der Chloralose ergibt¹⁾.

Amé Pictet und F. H. Reichel stellten diese Verbindungen aus Glucose her und nahmen primäre Bildung eines Additionsproduktes von Chloral und Glucose an, aus dem Abspaltung von einem Molekül Wasser erfolgt. Diese Auffassung ist nach der neuen Bildungsweise der Verbindungen nicht mehr haltbar, vielmehr erfolgt zunächst durch die wasserabspaltende Wirkung der konzentrierten Säuren Bildung von Glucosan bzw. Lävoglucosan, und die Addition des Chlorals erfolgt erst sekundär. Außer den bereits von Henriot hervorgehobenen Gesichtspunkten muß bei der Aufstellung der Konstitutionsformeln berücksichtigt werden, daß nach der Entstehungsweise Chloralose ein β -Derivat und Parachloralose ein α -Derivat der Glucose sein muß. Doch sind die Verbindungen nicht als Stereoisomere aufzufassen, weil ihre chemischen Eigenschaften zu verschieden sind und der Übergang der einen Verbindung in die andere niemals beobachtet wurde²⁾.

Es wurde noch dargestellt: Laevulochloral, Galaktochloral.

Statt des Traubenzuckers verwendeten Henriot und Richet³⁾ Pentosen. Arabinose geht, wie der Traubenzucker zwei Verbindungen mit dem Chloral ein, eine leicht lösliche, Arabinochloralose, und eine schwer lösliche Pararabinochloralose. Die Wirkung der Arabinochloralose ist schwächer als die der Glykochloralose. Bei der Arabinochloralose tritt nicht wie bei der Glykochloralose ein Stadium gesteigerter Erregbarkeit auf, welches dagegen die Xyloseverbindung hervorzurufen scheint. Die letale Dosis der Arabinochloralose ist doppelt so groß wie die der Glykochloralose, aber auch die hypnotische Dosis ist viel höher. Arabinochloralose soll Schlaf ohne Reizungsperiode machen.

Der Unterschied in der Wirkung zwischen der Pentose- und Hexosechloralose wird sich ebenfalls am einfachsten durch die größere oder geringere Stabilität und Spaltbarkeit der Verbindungen im Organismus erklären lassen.

Eine weitere Gruppe von Schlafmitteln, die Chloralderivate sind, wurde durch Kombination des Chlorals mit hypnotisch oder analgetisch wirkenden Verbindungen geschaffen. Auch aus dieser Gruppe konnte kein Körper mit wertvollen neuen Eigenschaften oder Wirkungen gefunden werden. Alle führten nur ein ephemeres Dasein. Die Betrachtung der Verbindungen dieser Gruppe zeigt nur wiederholt, wie aussichtslos es ist, durch Kombination von zwei Körpern ähnlicher Wirkung wesentlich bessere Effekte zu erzielen. Gewöhnlich leisten solche Substanzen kaum mehr als eine Mischung der beiden Ausgangsprodukte.

Königs⁴⁾ kondensierte Chloral mit dem ebenfalls hypnotisch wirkenden Aceton zu Chloralacetone $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$. Diese Substanz

¹⁾ Tiffeneau, S.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 160, S. 38. 1915. ²⁾ Helv. chim. acta Bd. 6, S. 621. 1923.

³⁾ Sem. méd. 1894, Nr. 70.

⁴⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 25, S. 794. 1892.

wirkt nur schwach narkotisch und geht im Organismus in Trichloräthylidenacetone $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ über¹⁾.

Ein Kondensationsprodukt des Chlorals mit dem an und für sich schon hypnotisch wirkenden Amylenhydrat ist das Dimethyläthylcarbinolchloral

$\text{CCl}_3 \cdot \text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \swarrow \\ \text{OH} \\ \searrow \\ \text{O} \end{array} \begin{array}{l} \swarrow \\ \text{CH}_3 \\ \searrow \\ \text{CH}_3 \\ \searrow \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ (Dormiol). Es ist flüssig und von brennendem Geschmack, in Wasser löslich. Es ist weniger giftig als Chloralhydrat, und zwar vertragen die Versuchstiere um 24 0/0 Chloral mehr in dieser Form. Es steht dem Chloral in der Art und Weise der Wirkung sehr nahe²⁾, bietet aber keine Vorteile vor diesem³⁾.

Die Darstellung erfolgt durch Versetzen von Amylenhydrat mit etwas mehr als der berechneten Menge Chloral. Die Temperatur soll 70° nicht übersteigen. Das Produkt wird mit Wasser gewaschen und getrocknet⁴⁾. Man kann auch zu diesem Zwecke Amylen und Chloral mit Chlor- oder Bromwasserstoff kondensieren⁵⁾.

Chloralacetonechloroform (Chloran) $\text{CCl}_3 \cdot \overset{\text{OH}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}} \cdot \text{O} \cdot \overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{H}}{\text{C}}} \cdot \text{CCl}_3$ erhält man durch Erwärmen von Chloral oder Chloralhydrat mit Acetonechloroform in molekularen Mengen. Es wirkt hypnotisch und lokalanästhesierend⁶⁾.

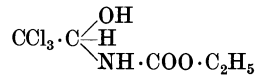
Monoacetyltrichlortertärbutylalkohol (Acetylchloroneon) wirkt anästhesierend wie Chloroneon und Bromoneon, doch in geringerem Maße als diese⁷⁾.

Monochloralharngstoff und Dichloralharngstoff⁸⁾ sind keine Schlafmittel.

Chloralbromalharngstoff⁹⁾ erhält man durch Zusammenreiben der drei Bestandteile, evtl. unter Zusatz von konzentrierter Salzsäure oder Schwefelsäure.

Wenn man Chloral $\text{CCl}_3 \cdot \text{CHO}$ und Urethan $\text{NH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ kondensiert, kann man zu zwei verschiedenen Verbindungen gelangen, je nachdem, ob man Alkohol mitreagieren läßt oder nicht. Das sog. Chloralurethan entsteht bei der Einwirkung von starker Salzsäure auf Chloral und Urethan bei gewöhnlicher Temperatur.

Chloralurethan soll die hypnotischen Effekte des Äthylurethans mit denen des Chlorals verbinden.



Es besitzt dem Äthylurethan ähnliche, wenn auch weniger verlässliche hypnotische Wirkungen¹⁰⁾. In Tierversuchen konnten Mairat und Combe male zeigen, daß bei Verwendung von Chloralurethan der hypnotische Effekt vor dem toxischen zurücktritt, auch ist der durch das Präparat hervorgerufene Schlaf konstant mit einer Lähmung des Hinterteiles verbunden. Größere Dosen erzeugen statt des Schlafes Respirationsstörung, Diarrhöe, reichliche Diurese, Salivation und Hautjucken. Die Substanz scheint mit dem Schlafmittel Uralium von Popi¹¹⁾ identisch zu sein.

Anhydrochloralurethan $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH} : \text{N} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ ist völlig wirkungslos und verläßt den Organismus größtenteils unverändert.

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 370.

2) Fuchs u. Koch: Münch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 37.

3) Bachem, C.: Unsere Schlafmittel. Berlin 1909.

4) Rhenania, Aachen, D.R.P. 99469.

5) Kalle, Biebrich, D.R.P. 115251, 115252, Zusätze zu D.R.P. 99469.

6) Hoffmann-La Roche, Basel, D.R.P. 151188. Dtsch. med. Wochenschr. 1877, S. 36.

7) Aldrich, T. B.: Journ. of chem. soc. Bd. 37, S. 2720. 1915.

8) Jacobsen, O.: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 157, S. 246.

9) Kalle, Biebrich, D.R.P. 128462.

10) Dtsch. med. Wochenschr. 1886, S. 236 und Montpellier méd. 1886, S. 149.

11) Riforma med. 1888, Nr. 81. — Ann. di chim. e farmacol. 1889, Sett. 145.

Unter dem Namen Somnal wurde ein äthylirtes Chloralurethan $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH} \left\langle \begin{array}{l} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \right.$ empfohlen, welches entsteht, wenn man gleiche Teile Urethan, Chloralhydrat und Alkohol bei 100° im Vakuum aufeinander einwirken läßt. Das Produkt ist wasserlöslich.

Carbaminsäuretrichloräthylester wird in der Weise dargestellt, daß man zu in wasserfreiem Äther gelöstem Trichloräthylalkohol eine ätherische Lösung von Harnstoffchlorid zusetzt und längere Zeit stehen läßt, den Äther abdestilliert und den Rückstand aus Petroläther umlöst oder man behandelt den Alkohol in benzolischer Lösung in Gegenwart von Chinolin mit Phosgen und setzt das entstandene Chlorcarbonat des Trichloräthylalkohols mit Ammoniak um¹⁾.

Voluntal (Carbaminsäuretrichloräthylester) $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CCl}_3$ erscheint erst nach sehr großen Dosen anscheinend unverändert im Harn. Urochloralsäure oder Trichloräthylalkohol finden sich darin nicht. Die Verbindung scheint also vollständig zu zerfallen. Es ist ein mildes Schlafmittel²⁾.

Die Verbindung aus 1 Mol. Pyramidon und 1 Mol. Voluntal (Urethan des Trichloräthylalkohols) heißt Compral.

Man führt Chloralalkoholate nach dem üblichen Verfahren in den Carbaminsäureester über. Beschrieben sind: Carbaminsäureester des Chloraläthylalkohols, Phenylcarbaminsäureester des Chloraläthylalkohols, p-Äthoxyphenylcarbaminsäureester des Chloraläthylalkohols, Carbaminsäureester des Chloraläthylcarbonats, Carbaminsäureester des Chloralmethylalkohols, Carbaminsäureester des Chloralpropylalkohols, Carbaminsäureester des Chloralallylalkohols, Carbaminsäureester des Choral-iso-amylalkohols³⁾.

Trichlorpseudobutylalkoholcarbaminsäureester macht sehr rasch Schlaf und Analgesie, wirkt aber sehr schlecht auf den Atemmechanismus. Von bromierten Alkoholen abgeleitete Derivate wirken sogar krampferregend.

Carbaminsäureester von Verbindungen, die sich von Trichloräthylalkohol durch Ersatz eines am C-Atom befindlichen Wasserstoffatoms durch Halogene oder Alkyle ableiten, werden dargestellt durch Überführung der betreffenden substituierten Trichloräthylalkohole nach den üblichen Methoden in ihre substituierten Carbaminsäureester oder durch Behandlung von Chloral mit Carbaminsäurechlorid⁴⁾.

Die erhaltenen Körper sind im Gegensatz zu den flüchtigen, stark riechenden und schmeckenden Ausgangsmaterialien fast geschmacklos und nicht flüchtig. Sie zersetzen sich erst im Organismus und bringen dabei ihre hypnotische Wirkung hervor. Man erhält beispielsweise aus Trichlorisopropylalkohol mit Carbaminsäurechlorid den Allophanensäureester des α -Methyl- β -trichloräthylalkohols, aus Chloral mit Carbaminsäurechlorid den Allophanensäureester des Tetrachloräthylalkohols, aus Trichlorisopropylalkohol mit p-Äthoxyphenylisocyanat den p-Äthoxyphenylcarbaminsäureester des Trichlorisopropylalkohols.

Benzoesäuretrichlortertärbutylester $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{COO} \cdot \text{C} \cdot (\text{CCl}_3) \cdot (\text{CH}_3)_2$ wird aus dem Alkohol und Benzoylchlorid bei 100° bis zur Beendigung der Salzsäureentwicklung bzw. aus dem Alkohol und Benzoesäure in Gegenwart von Kondensationsmitteln, wie Zinkchlorid gewonnen⁵⁾.

Aleudrin, α - α -Dichlorisopropylalkoholcarbaminsäureester (Ester des zweifach
 $\text{CH}_2 \cdot \text{Cl}$
gechlorten Glycerins) $\text{CH} \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ wirkt mittelstark und verhältnismäßig
 $\text{CH}_2 \cdot \text{Cl}$
langsam. Es ist geschmacklos. Im Harn treten nach seiner Aufnahme gepaarte Glykuronsäuren auf⁶⁾.

1) Bayer, Leverkusen, D.R.P. 358125.

2) Willstätter, R., W. Straub u. A. Hauptmann: Münch. med. Wochenschr. Bd. 69, S. 1651. 1922. — Miltner, T.: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 49, S. 73.

3) D.R.P. 430732.

4) Ver. Chininfabriken Zimmer & Co., Frankfurt a. M., D.R.P. 225712.

5) Th. Aldrich, A.P. 1445552.

6) Maaß, Th. A.: Biochem. Zeitschr. Bd. 43, S. 65. 1912. — Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1231.

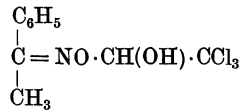
Man erhält den Carbaminsäureester des α -Dichlorhydrins, wenn man α -Dichlorhydrin unter Kühlung mit Carbaminsäurechlorid behandelt. Das Produkt ist dreimal so stark narkotisch wirksam wie der Dichlorisopropylcarbaminsäureester¹⁾.

Trichlorhydrin $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CHCl} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$ macht beim Menschen Schlafneigung und starkes Kopfweh. Alle Chlorhydrine (auch Mono- und Di-) sind zwar Narkotica, lähmen aber frühzeitig das Atemzentrum und später das Herz, wenn die Narkose schon vorüber ist²⁾.

Interessant sind die Tappeinerschen³⁾ Untersuchungen über die Kondensationen des Chlorals mit Schlafmitteln der aromatischen Reihe. So hat Chloralacetophenon, eine Kombination des Chlorals mit Acetophenon (Hypnon) $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ nicht die geringste narkotische Wirkung. Es entsteht daraus im Organismus Trichloräthylidenacetophenon $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ unter Wasseraustritt. Einen solchen Vorgang hat nur noch Jaffé beobachtet, welcher nach Verfütterung von Furfurol Furfurakrylsäure $\text{C}_4\text{H}_3\text{O} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COOH}$ im Harn auftreten sah.

Trichloräthylidenacetophenon, sowie seine Muttersubstanz, das Chloralacetophenon, machen heftige Entzündungen und starke Blutungen. Hingegen ist bei Hunden die Schlafwirkung des Kondensationsproduktes im Vergleiche zum Chloral äußerst schwach.

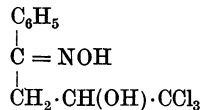
Im Gegensatz hierzu wirkt nach der Angabe von Jensen⁴⁾ ein Chloralacetophenonoxim der folgenden Konstitution



als Schlafmittel schon in kleineren Dosen als Chloral, zugleich hat es noch eine curareähnliche Einwirkung auf die motorischen Nervenendigungen.

Wasserfreies Chloral und Acetophenonoxim bringt man in molekularen Mengen in Benzol oder Petroläther zusammen, es krystallisiert dann bei gewöhnlicher Temperatur der gewünschte Körper.

Hingegen scheint Chloralacetophenonoxim der Konstitution



sich ähnlich wie Chloralacetophenon selbst zu verhalten. Es ist giftig, aber wirkt nicht hypnotisch.

Es lassen sich folgende allgemeine Regeln für die Kondensationsprodukte des Chlorals aufstellen.

Die Kondensationsprodukte der aromatischen Reihe haben keine oder nur sehr schwache hypnotische Wirkungen. Die Kondensationsprodukte der aliphatischen Reihe haben erheblich stärkere Wirkungen, welche sich aber sofort über das ganze Zentralnervensystem ausbreiten und schon bei unvollständiger Lähmung des Großhirns das Atmungs- und Gefäßzentrum stark beeinflussen.

Kondensiert man Chloral mit Antipyrin, so entstehen verschiedene Körper. Dehydromonochloralantipyrin ist ganz unwirksam. Hingegen ist Monochloralantipyrin⁵⁾ (Hypnal) wirksam und der Schlaf, den diese Verbindung erzeugt,

¹⁾ Beckmann, D.R.P. 271737. — Journ. f. prakt. Chem. [2] Bd. 44, S. 20. 1891.

²⁾ Romensky, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 5, S. 565. 1872. — Meyer, H. H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42, S. 109. 1899.

³⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 364.

⁴⁾ D.R.P. 87932. ⁵⁾ Herz: Diss. Berlin 1893.

hängt nicht allein von dem Chloralgehalt ab, da gleiche Dosen von Hypnal¹⁾ und Chloralhydrat fast gleich starke hypnotische Wirkungen zeigen²⁾. Der Körper entsteht durch Mischen starker Lösungen von Antipyrin und Chloral. Er ist geruchlos, nicht reizend und geschmacklos, in kleinen Dosen analgetisch wirkend³⁾. Mono- und Bichloralantipyrin zeigen genau dieselbe physiologische und toxische Wirkung wie Chloral, und doch steht die toxische Dosis dieser beiden Substanzen nicht im Verhältnis zu der Menge Chloral, die sie enthalten (Gley). Die Giftigkeit des Chlorals wird durch die Gegenwart von Antipyrin bedeutend erhöht⁴⁾. Die wässrige Lösung ist vollständig in die beiden Bestandteile gespalten. Durch Zusammenreiben von 2 Mol. Chloralhydrat und 1 Mol. Antipyrin erhält man Bichloralantipyrin $C_{11}H_{12}N_2O \cdot 2 CCl_3 \cdot CH(OH)_2$ ⁵⁾.

Tolyhypnal erhält man in gleicher Weise aus Tolypyrin und Chloral.

Chinoral wurde ein öliges Additionsprodukt von Chinin und Chloral genannt. Es schmeckt bitter und soll hohe antiseptische Eigenschaft haben⁶⁾. Es wurde auch eine feste Verbindung von Chloral mit Chinin beschrieben, die amorph ist und schon durch verdünnte Säuren zerlegt wird⁷⁾.

In ähnlicher Absicht, die unangenehmen Nebenwirkungen des Chloralhydrats auf das Nervensystem durch Einführung einer das Nervensystem beruhigenden und antipyretischen Substanz in die Verbindung zu paralysieren, wurde p-Acetaminophenoxyacetamidchloral dargestellt, und zwar durch Mischen von p-Acetaminophenoxyacetamid mit Chloral⁸⁾. Die Substanz wirkt nicht nennenswert entfiebernd.

Chloral-p-acetamino-phenol $CCl_3 \cdot CH(OH) \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_3$ zeigt in weit geringeren Mengen als Chloral narkotische, schlafferregende Wirkungen⁹⁾.

Chloralacetaminophenol erhält man durch Zusammenbringen beider Bestandteile¹⁰⁾.

Im Coffeinchloral, einem Additionsprodukte des Chlorals und Coffeins, tritt die Coffeinwirkung anscheinend ganz zurück gegenüber der des Chlorals, wie überhaupt mit Ausnahme der Blausäureverbindung bei allen ähnlich zusammengesetzten Chloralverbindungen fast ausschließlich die Chloralwirkung zur Geltung gelangt.

Man erhält Coffein-Chloral, welches leicht in Wasser löslich ist, wenn man in eine warme Lösung von 300 Teilen Chloralhydrat in 300 Teilen Wasser 380 Teile Coffein einträgt. Es kristallisiert beim Erkalten die Verbindung aus¹¹⁾.

Auch der Versuch, eine Verbindung von Chloral und Coffein $C_8H_{10}N_4O_2 + CCl_3 \cdot CH(OH)_2 + H_2O$ als Diureticum einzuführen, bei dem die zentral erregenden Eigenschaften des Coffeins durch die narkotischen des Chlorals paralysiert werden sollte, mißglückte aus dem Grunde, weil die Kombination mit Chloral nur die Chloralwirkungen zeigt und eine differente Wirkung neben sich nicht aufkommen läßt.

p-Amino-m-oxybenzoesäureester und m-Amino-p-oxybenzoesäureester, welche unter dem Namen „Orthoform“ und „Orthoform neu“ als lokal-anästhesierend wirkende Antiseptica empfohlen werden, gehen mit Chloral Verbindungen erhöhter hypnotischer Wirkung ein, die den Vorzug haben, geschmacklos zu sein. Beide Verbindungen sind in Wasser sehr schwer löslich

¹⁾ Therap. Monatsh. 1890, S. 243, 296; 1893, S. 131.

²⁾ Bardet: Nouv. remèd. 1890, S. 135. ³⁾ Berlin. klin. Wochenschr. 1893, S. 104.

⁴⁾ Béhal u. Choay: Ann. de chim. et de phys. [6] Bd. 27, S. 330; Journ. de pharmacie et de chim. [5] Bd. 21, S. 539. 1890. — Krey, Walther: Diss. Jena 1892, S. 33.

⁵⁾ Béhal u. Choay: Ann. de chim. et de phys. [6] Bd. 27, S. 337.

⁶⁾ Pharmazeut. Centralhalle. Bd. 38, S. 801. 1897.

⁷⁾ Mazzara: Gaz. chim. ital. Bd. 13, S. 270.

⁸⁾ D.R.P. 96493. — Münch. med. Wochenschr. 1898, S. 1173.

⁹⁾ Hinsberg, O.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 56, S. 1734. 1923.

¹⁰⁾ Hinsberg, O.: D.R.P. 332679. ¹¹⁾ Schering, Berlin, D.R.P. 75847.

und lassen sich aus Lösungsmitteln nicht umkrystallisieren. Beim Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren entwickelt sich Chloral.

Chloral-Orthoform und Chloral-Orthoform neu¹⁾ haben hypnotische Eigenschaften und sind geschmacklos. Man erhält sie durch bloßes Zusammenschmelzen der Komponenten oder durch Zusammenreiben molekularer Mengen Ester mit Chloral. Hierbei werden 1 bzw. 2 Mol. Wasser abgespalten.

Chloral und Butylchloral vereinigen sich mit Isovaleramid zu Verbindungen, die, ohne üble Nebenwirkungen zu zeigen, bemerkenswerte sedative Wirkung haben. Man erwärmt die beiden Komponenten und erhält Chloralisovaleramid und Butylchlorisovaleramid²⁾.

Acetonchloroformacetylsalicylsäureester erhält man durch Einwirkung des entsprechenden Säurechlorids auf Acetonchloroform in Gegenwart tertiärer Basen, z. B. Chinolin³⁾. Man kann statt der tertiären Basen andere salzsäurebindende Mittel, wie z. B. Calciumcarbonat, verwenden⁴⁾.

Die Verbindung soll antirheumatisch und schmerzstillend wirken.

Durch Behandlung von Salicylsäurepolyhalogenalkylestern mit acetylierenden Mitteln erhält man Halogenalkylester der Acetylsalicylsäure, z. B. Acetylsalicylsäuretrichlortertärbutylester, Acetylsalicylsäuretrichlorisopropylester, Acetylsalicylsäuretribromtertärbutylester⁵⁾.

Es werden die Salicylsäurehalogenalkylester anstatt mit Essigsäure mit anderen aliphatischen oder aromatischen Carbonsäuren verestert, z. B. Propionylsalicylsäureacetonchloroformester, Valerylsalicylsäureacetonchloroformester⁶⁾.

Man kann an Stelle des Acetonchloroforms andere halogensubstituierte Alkohole auf Acetylsalicylsäurechlorid in Gegenwart von tertiären Basen oder anderen salzsäurebindenden Mitteln einwirken lassen, z. B. Trichlorisopropylalkohol. Weiter sind beschrieben Acetylsalicylsäureacetonbromoformester, Acetylsalicylsäuredichlorisobutylester⁷⁾.

Salicylsäure wird nach den üblichen Methoden mit polyhalogenhaltigen Alkoholen verestert. Dargestellt wurden Salicylsäureacetonchloroformester aus Salicylsäurechlorid und Acetonchloroform, Trichlorisopropylsalicylsäureester aus Salicylsäure, Trichlorisopropylalkohol und Zinkchlorid, Salicylsäureacetonbromoformester aus Acetonbromoform, Salicylsäure und Zinkchlorid. Die Verbindungen wirken lokal anästhesierend und haben eine allgemein analgesierende Wirkung⁸⁾.

An Stelle der Salicylsäure kann man auch andere Phenolcarbonsäuren mit den polyhalogenhaltigen Alkoholen verestern. Beschrieben sind: p-Kresotinsäureacetonchloroformester, Vanillinsäureacetonchloroformester und o-Oxynaphthoesäuretrichlortertärbutylester⁹⁾.

Perrheumal ist Salicylsäure- oder Acetylsalicylsäureester des tertiären Trichlorbutylalkohols.

Die Ester des Trichlorbutylalkohols werden im Organismus im allgemeinen nicht gespalten, sondern haben eine besondere und zum Teile von der der Komponenten gänzlich abweichende und unerwartete Wirkung, bald unverhältnismäßig abgeschwächt, bald in ganz anderer Richtung, z. B. krampfauslösend wirkend. Die Giftigkeit steigt bei Verwendung aufsteigender homologer Säuren; so erhöht sich die Giftigkeit vom Essigester des Trichlorbutylalkohols zum Propionsäureester und erreicht ihren Höhepunkt beim Isovaleriansäureester. Der Essigsäureester ist giftiger als der zugrunde liegende Alkohol, hat aber eine geringere narkotische Wirkung; noch deutlicher sieht man dieses Zurücktreten der narkotischen Wirkung und gleichzeitiges Ansteigen der Giftigkeit beim Propionsäureester und weiterhin beim Isovaleriansäureester, welcher nicht mehr narkotisch wirkt, sondern ein Krampfgift ist. Ebenso verhalten sich substituierte Isovaleriansäureester, wie Bromisovaleriansäureester und Diäthylaminoisovaleriansäureester. Die halogensubstituierten Essigsäureester, wie der Monochlor- und Trichloressigsäureester erweisen sich im Verhältnisse zum

1) Kalle & Co., Biebrich, D.R.P. 112216.

2) Liebrecht, D.R.P. 282267.

3) Wolfenstein, D.R.P. 245533.

4) D.R.P. 246383, Zusatz zu D.R.P. 245533.

5) D.R.P. 276809, Zusatz zu D.R.P. 245533.

6) D.R.P. 276810, Zusatz zu D.R.P. 245533.

7) D.R.P. 258888, Zusatz zu D.R.P. 245533.

8) D.R.P. 267381.

9) D.R.P. 267980, Zusatz zu D.R.P. 267381.

Essigsäureester als weniger wirksam, sowohl was die narkotische Wirkung als auch die Giftigkeit betrifft. Der Brenztraubensäureester des Trichlorbutylalkohols ist ein starkes Gift ohne Schlafwirkung. Der Allophanester wirkt gar nicht hypnotisch, sondern hat eine Krampfgiftwirkung, während im allgemeinen die Allophanester anderer, weniger stark schlafmachender Alkohole eine stärkere schlafmachende Wirkung haben.

Dimethylaminoessigsäure- und Diäthylaminoessigsäureester des Trichlorbutylalkohols sind beide schlafmachend, der Dimethylaminoessigsäureester etwas schwächer. Diäthylamino-isovaleriansäure-trichlorbutylester ist hinwiederum ein Krampfgift.

Piperidyllessigsäure-trichlorbutylester wirkt krampfartig, ohne narkotisch zu wirken. Die Ester der Malonsäure und der substituierten Malonsäuren wirken gar nicht giftig und auch nicht narkotisch. Hingegen machen sie eine Herabsetzung der sensiblen Erregbarkeit.

Zimtsäure- und Dibromzimtsäuretrichlorbutylester zeigen keine narkotischen Eigenschaften und auch sonst nichts Bemerkenswertes. Die von R. Wolfenstein, A. Loewy und M. Bachstetz studierten Ester dieser Reihe zeichnen sich durch Unverseifbarkeit im Organismus aus, womit die neuen Eigenwirkungen der einzelnen Ester chemisch erklärt werden¹⁾.

Toramin ist das Ammonsalz des Malonsäuretrichlorbutylesters $\text{NH}_4 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2(\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CCl}_3$, es wurde gegen Hustenreiz empfohlen²⁾.

Nach R. Wolfenstein³⁾ verestert man Trichlorbutylalkohol mit Malonsäuren nach den für die Esterdarstellung üblichen Methoden. Beschrieben sind der saure Malonsäuretrichlorbutylester und der saure Diäthylmalonsäuretrichlorbutylester.

Man kondensiert Monohalogenessigsäuretrichlortertärbutylester mit sekundären aliphatischen Aminen. Beschrieben sind Diäthylaminoessigsäuretrichlorbutylester und Dimethylglycintertärtrichlorbutylester⁴⁾.

Poulenc und Ernest Fourneau⁵⁾ stellen Chloraldialkylaminoxyisobuttersäurealkylester her, indem sie Dialkylaminoxyisobuttersäurealkylester mit Chloral behandeln. Dargestellt wurden Chloraldimethylaminoxyisobuttersäureäthylester und -propylester. Die Substanzen sind Hypnotica von geringer Giftigkeit.

Sulzberger, New York⁶⁾ verbindet Chloral mit Säureamiden, indem er die Amide oder einfach alkylierte oder arylierte Amide von Fettsäuren mit mehr als 12 Kohlenstoffatomen auf Chloral einwirken läßt, z. B. Chloral auf Palmitinsäureamid. Es wurde auch Chloral- α -brompalmitinsäureanilid dargestellt.

Wenig verwendet wurde Butylchloral $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO}$. Es übt eine starke, aber vorübergehende hypnotische Wirkung aus und hat dem Chloralhydrat gegenüber den Nachteil, daß es stärker als jenes den Magen reizt. Als Sedativum wurde es von O. Liebreich⁷⁾ empfohlen. Es wird durch Chlorieren von Paraldehyd hergestellt, hat einen süßlichen Geruch und einen brennend bitteren Geschmack. Es wirkt anästhesierend, ist aber in bezug auf schlafmachende Wirkung nicht so sicher wie Chloral.

Butylchloralantipyryrin, Butylhypnol genannt, wird wie Hypnal verwendet⁸⁾.

Trigemin wird ein Antineuralgicum genannt, das durch Einwirkung von Butylchloralhydrat auf Pyramidon entsteht. Butylchloralhydrat-pyramidon soll vorzüglich schmerzstillende, weniger hypnotische Eigenschaften zeigen.

Man erhält es durch Addition beider Grundsubstanzen. Während Chloralhydrat mit 4-Dimethylamino-1-phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon keine krystallisierende Verbindung gibt, vereinigt sich Butylchloralhydrat damit zu einer krystallisierenden Verbindung entweder beim Zusammenschmelzen oder beim Zusammenbringen in Lösungsmitteln, wie z. B. Wasser, Benzol unter Erwärmen⁹⁾.

¹⁾ Wolfenstein, R., A. Loewy u. M. Bachstetz: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 48, S. 2035. 1915. ²⁾ Meyer, Ernst: Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 52, S. 873. 1915.

³⁾ D.R.P. 289001.

⁴⁾ Wolfenstein, D.R.P. 289426.

⁵⁾ D.R.P. 203643.

⁶⁾ D.R.P. 198715.

⁷⁾ Therap. Monatsh. 1888, S. 528.

⁸⁾ Calderato: Chem. Centralblatt 1902, II, S. 1387.

⁹⁾ D.R.P. 150799.

Isopral¹⁾ ist Trichlorisopropylalkohol $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{OH}$, der als Hypnoticum zweimal so stark wirksam sein soll, wie Chloralhydrat. Es bewirkt ein schnelles Eintreten der hypnotischen Wirkung. Es hat die günstigen und schädlichen Einflüsse des Chloralhydrats. Isopral wird in Trichlorisopropylglykuronsäure umgewandelt im Harne ausgeschieden.

Man erhält Isopral durch Einwirkung von Chloral auf Halogenmethylmagnesiumdoppelverbindungen, man zerlegt diese²⁾ mit Wasser und Salzsäure, nimmt mit Äther auf und destilliert nach dem Abdestillieren des Äthers das rückbleibende Öl im Vakuum. Die Darstellung des Trichlorisopropylalkohols ist mehrfach beschrieben, so aus Zinkmethyl und Chloral³⁾, ferner von L. Henry⁴⁾ und von Aldrich⁵⁾.

Bromverbindungen.

Wie den gechlorten, so kommt auch den bromhaltigen aliphatischen Verbindungen und auch den jodhaltigen, wenn auch in viel schwächerem Grade, eine hypnotische Wirkung zu.

In dieser Gruppe hat sich die erfinderische Tätigkeit hauptsächlich darauf bezogen, analoge Verbindungen wie in der Gruppe der Chlorderivate, ferner Amide von gebromten Fettsäuren, unter denen die dialkylierten Säuren eine besondere Wirksamkeit entfalten, ferner Harnstoffe solcher Säuren und schließlich Ester gebromter Säuren darzustellen.

Bromalhydrat $\text{CBr}_3 \cdot \text{CHO} + \text{H}_2\text{O}$ macht zuerst Aufregung, dann tritt ein hypnotischer Zustand ein, dem schließlich ein allmähliches Erlöschen der Respirations- und Herztätigkeit folgt (Steinauer). Doch bietet Bromalhydrat dem Chloralhydrat gegenüber in der therapeutischen Anwendung nur Nachteile. Bromalhydrat übt von allen analogen Verbindungen die stärkste Lokalwirkung aus, an der Applikationsstelle werden die Muskeln in kürzester Zeit totenstarr.

Monobromtrimethylcarbinol äußert keine hypnotischen Wirkungen, wohl aber eine vollständige, kaum zwei Stunden dauernde Lähmung der Hinterläufe.

Bromamylenhydrat (Bromhydrin des Trimethyläthylenglykols) wurde früher durch Einwirkung von unterbromiger Säure auf Trimethyläthylenglykolen gewonnen. Die unterbromige Säure wurde durch Einwirkung von Brom auf Quecksilberoxyd in Gegenwart von Wasser dargestellt. Da die unterbromige Säure nur in Gegenwart von viel Wasser beständig ist, brauchte man sehr große Flüssigkeitsmengen. Nach dem neuen Verfahren bringt man die unterbromige Säure im Entstehungszustand dadurch zur Reaktion, daß man bei -5° auf ein Gemisch von Eis, Trimethyläthylenglykolen und der berechneten Menge Borsäure unter starkem Rühren und Schütteln die berechnete Menge von unterbromigsaurem Natrium einwirken läßt. Die durch Borsäure in Freiheit gesetzte unterbromige Säure addiert sich sofort an das Trimethyläthylenglykolen und es entsteht Bromamylenhydrat⁶⁾.

Durch Veresterung von Tribromtertiärbutylalkohol mit Benzoesäure erhält man Benzoesäuretribromtertiärbutylester⁷⁾.

Tert. Tribrombutylalkohol $\text{CH}_3 > \text{C} < \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{CBr}_3 \end{matrix}$ wirkt schwächer als tert. Trichlorbutylalkohol⁸⁾.

Die Propionsäure- und Buttersäureester des Brometons (Tribromtertiärbutylalkohol) besitzen keine anästhesierenden Eigenschaften⁹⁾.

Von theoretischem Interesse ist folgendes über die Bedeutung des eingeführten Halogens. Wie A. v. d. Eekhout¹⁰⁾ gefunden, wirkt beim Kaltblüter Isovalerianylharnstoff am schwächsten. Stärker wirken Bromisovalerianylharnstoff, Bromural, Chlorisovalerianylharnstoff, Methyläthylbromacetyl-

¹⁾ Impens: Therap. Monatsh. Bd. 17, S. 469. 1903.

²⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 151545.

³⁾ Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 210, S. 77.

⁴⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 138, S. 205.

⁵⁾ A.P. 742340 und 761189. ⁶⁾ D.R.P. 301905.

⁷⁾ Parke, Daris & Co., A.P. 1397913.

⁸⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 79, S. 318. 1916.

⁹⁾ Aldrich, T. B.: Journ. of the chem. soc. Bd. 40, S. 1948. 1918.

¹⁰⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 57, S. 337. 1907.

harnstoff. Narkotisch und giftig ist Bromisovaleriansäureamid. Schwach wirksam oder unwirksam sind Bromvalerianylharnstoff, Isovalerianylharnstoff, Valerianylharnstoff, Bromisobutylharnstoff, Bromisobuttersäureamid. Nur der gechlorte und der gebromte Körper enthalten aber das Halogen in genügend fester Bindung. Das Jodprodukt zersetzt sich bei der Temperatur des Warmblüters und spaltet rasch Jod ab. Daher verhält sich Jodisovalerianylharnstoff beim Warmblüter verschieden von Chlorisovalerianylharnstoff und Bromisovalerianylharnstoff. Die Jodverbindung wirkt bei höherer Körpertemperatur nicht stärker als die halogenfreie Muttersubstanz.

Krystallisierte, geruch- und geschmacklose Verbindungen aus Isovaleriansäure oder Bromisovaleriansäure und Menthol, Borneol, Isoborneol und Thymol erhält man, indem man Isovaleriansäure oder ihr Bromderivat mit ihnen zu acetylierten Carbaminestern vereinigt. Die entstehenden Verbindungen zerfallen im Organismus in die wirksamen Komponenten. Bromvalerylisobornylurethan erhält man aus Carbaminsäurebornylester, Bromisovalerylbromid und Dimethylanilin beim Erhitzen auf 70–80°. In gleicher Weise erhält man analoge Verbindungen¹⁾.

Sehr vielfach wurden Derivate der α -Bromisovaleriansäure und Bromdiäthylelessigsäure als Sedativa dargestellt:

Bromural (α -Monobromisovalerianylharnstoff) $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ entsteht bei der Kondensation von Harnstoff mit Bromisovalerianylbromid und wirkt nur bei leichter nervöser Schlafbehinderung²⁾ als ein prompt wirkendes Narkoticum³⁾. Es setzt auch die Schweißsekretion herab⁴⁾.

α -Bromisovalerianylharnstoff erhält man durch Einwirkung von α -Bromisovalerianylbromid oder -chlorid auf Harnstoff⁵⁾. Man läßt Harnstoff mit α -Chlorisovalerianylbromid oder -chlorid reagieren⁶⁾ und erhält α -Chlorisovalerianylharnstoff. α -Bromisovalerylharnstoff erhält man durch Einwirkung von α -Bromisovalerylhalogenid auf Mercurocyanat und Behandlung des gebildeten α -Bromisovalerylcyanats mit Ammoniak, wobei sich α -Bromisovalerylharnstoff ausscheidet⁷⁾.

Durch Einwirkung von Acetylsalicylsäure auf α -Bromisovalerylharnstoff in molekularen Mengen erhält man eine Verbindung der beiden Komponenten⁸⁾.

Bromisovaleriansäureester von Borneol und Isoborneol kann man aus den Halogeniden oder Anhydriden der Säure oder aus der Säure mit einer Mineralsäure als Kondensationsmittel erhalten. Man kann die Säure auf Camphen bei Gegenwart geeigneter Kondensationsmittel, Chlorzink oder Mineralsäuren, einwirken lassen. Die bromierten Ester sind von sehr mildem Geschmack und schwach riechend⁹⁾.

Man kann auch in der Weise zu den Verbindungen gelangen, daß man den Borneolresp. den Isoborneolester der Isovaleriansäure bromiert, und zwar mit und ohne Zusatz von Bromüberträgern, z. B. durch direktes Bromieren mit Brom¹⁰⁾.

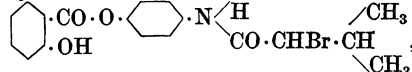
α -Bromisovaleriansäurederivate aliphatischer primärer Amine, welche sedativ wirken, erhält man aus α -Bromisovalerylbromid und Methylamin, und zwar α -Bromisovalerylmethylamid. Mit Äthylamin erhält man das Äthylamid¹¹⁾.

α -Bromisovaleryl-p-phenetidid erhält man aus dem Halogenderivate der α -Bromisovaleriansäure und aus Phenetidid. Der Körper hat antineuralgische, aber keine antipyretischen Wirkungen [P. Bergell¹²⁾].

Phenoval ist α -Bromisovaleryl-p-phenetidid $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$. Es wird als Sedativum und Hypnoticum empfohlen.

Brophenin ist Bromisovalerylaminoacetyl-p-phenetidid.

Man läßt auf Salicylsäure-p-aminophenylester α -Bromisovalerylhaloide oder auf Isovalerylsalicylsäure-p-aminophenylester Brom einwirken. Es entsteht α -Bromisovalerylsalicylsäure-p-aminophenylester

 , welcher sedativ und schlafmachend wirkt¹³⁾.

¹⁾ D.R.P. 260471, Zusatz zu D.R.P. 252157.

²⁾ Pharmazeut. Centralhalle. Bd. 48, S. 143.

³⁾ v. d. Eekhout, A.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 57, S. 337. 1907.

⁴⁾ Runck: Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 15. ⁵⁾ Knoll, D.R.P. 185962.

⁶⁾ D.R.P. 191386, Zusatz zu D.R.P. 185962. ⁷⁾ D.R.P. 263018.

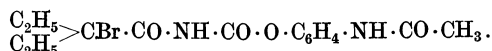
⁸⁾ D.R.P. 274349. ⁹⁾ Schering, D.R.P. 205363.

¹⁰⁾ D.R.P. 205264, Zusatz zu D.R.P. 205263. ¹¹⁾ D.R.P. 261877.

¹²⁾ D.R.P. 277022. ¹³⁾ Abelin u. Lichtenstein, D.R.P. 291878.

Statt wie im D.R.P. 291 878 α -Bromisovalerylhaloide auf den Salicylsäure-p-aminophenylester einwirken zu lassen, verwendet man α -Bromdiäthylacetylhaloide. Die resultierende Verbindung ist geschmacklos und stärker schlafmachend wirksam¹⁾.

Wenn man N-Acylderivate der p-Aminophenole mit Bromdiäthylacetylisocyanat behandelt, so erhält man antipyretische und hypnotische Stoffe. Aus p-Acetylaminophenol und Bromdiäthylacetylisocyanat erhält man Bromdiäthylacetylurethan des p-Acetylaminophenols



Beschrieben ist auch die Darstellung des Bromdiäthylacetylcarbaminsäureesters des p-Oxyphenylharnstoff.

Durch Behandlung von N-Acylderivaten der Urethane der p-Aminophenole mit α -Bromdiäthylelessigsäurehalogeniden erhält man z. B. Bromdiäthylacetylurethan des p-Acetylaminophenols aus p-Acetylaminophenolurethan²⁾. Dieses wird aus Guajacolarethan und p-Acetylaminophenol bei 150° ohne Abdestillieren des Guajacols gewonnen. Man kann auch p-Nitrophenolmethan in Gegenwart von kolloidalem Palladium mit Wasserstoff reduzieren³⁾.

α -Brompropionylphenylharnstoff $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CH}_3$ wirkt schwach hautreizend. Frerichs hat dieses bei verschiedenen Harnstoffderivaten der Halogenfettsäuren beobachtet⁴⁾.

Dipropylacetbromamid (Substitution eines Amidwasserstoffs durch Brom) ist wirkungslos. Bromdiäthylacetamid, Bromäthylpropylacetamid und Bromdipropylacetamid sind gute Schlafmittel.

Bromdimethyllessigsäureamid besitzt keinerlei hypnotische Wirkung. Neuronal ist Bromdiäthylacetamid⁵⁾. Es wurde als Hypnoticum empfohlen. Es schmeckt bitter, etwas kühlend und an Menthol erinnernd. In der Wirkung steht es zwischen Trional und Veronal. Es besitzt keine kumulativen Wirkungen⁶⁾.

Adalin ist Bromdiäthylacetylharnstoff $(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{C}(\text{Br}) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$. Es übt keine Herzwirkung aus, wird erst im alkalischen Darmsaft gelöst und im Harn zum Teil unverändert ausgeschieden. Der größte Teil findet sich als eine in Äther lösliche bromhaltige Säure, wahrscheinlich $(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{CBr} \cdot \text{COOH}$. Die Wirkung des Mittels bei interner Eingabe tritt relativ spät ein (etwa zwei Stunden nach der Eingabe). Es beruhigt die Atmung und mildert den Hustenreiz. Es ist ein mildes Hypnoticum, daher versagt es bei schweren Erregungszuständen selbst bei Anwendung hoher Dosen. Es ist fast geruchlos und nur wenig bitter⁷⁾.

Abasin ist acetyliertes Adalin.

α -Bromureide mit gerader Kette haben keine hypnotische Wirkung, sondern lediglich diuretische. Die Wirkung des Bromurals und Adalins ist demnach der verzweigten Seitenkette und nur in geringem Maße dem Einfluß des Halogens zuzuschreiben. Versuche sind gemacht mit α -Bromcaproylharnstoff, α -Bromönanthylharnstoff, α -Brompelargonylharnstoff, α -Bromalurylharnstoff⁸⁾.

Bromdiäthylacetylharnstoff erhält man, wenn man entweder Bromdiäthylacetylhaloide auf Harnstoff einwirken läßt oder an Bromdiäthylacetylcyanamid (gewonnen aus

1) D.R.P. 297 243.

2) Bayer, D.R.P. 316 902.

3) Bayer, Leverkusen, D.R.P. 318 803, Zusatz zu D.R.P. 316 902.

4) Andreasch, R.: Monatshefte f. Chemie. Bd. 45, S. 1. 1924.

5) Schultze u. Fuchs: Münch. med. Wochenschr. 1903.

6) Schultze, E.: Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 25; siehe auch Siebert: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1904, Nr. 10; Becker: ebenda, 1904, Nr. 18; Stroux: Dtsch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 41, und Rixen: Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 48.

7) Filippi, Eduardo: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 12, S. 233. 1911. Therapie d. Gegenw. 1912, N. 4, S. 158. S. Takeda: Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie. Bd. 21, S. 203. 1911; Kwan, P. F.: ebenda. Bd. 22, S. 331. 1912; Gensler, P.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 77, S. 161. 1914; Bd. 79, S. 42. 1916.

8) Tiffeneau, M. u. H. Ardaly: Bull. des sciences pharmacol. Bd. 28, S. 155. 1921.

dem Chlorid und Cyanamid), durch Vermischen mit sehr starker Schwefelsäure und Ein-
gießen im Wasser, Wasser anlagert oder durch Behandlung von Bromdiäthylacetylurethan
mit Ammoniak den gewünschten Körper gewinnt. Man gelangt zu diesem auch durch
Entschwefelung von Bromdiäthylacetylthioharnstoff oder durch Einwirkung von Brom
auf Diäthylacetylharnstoff¹⁾. Er übertrifft die Produkte nach D.R.P. 158200 und 185962.

Bromdiäthylacetylharnstoff kann man auch erhalten durch Einwirkung von Cyan-
säure auf α -Bromdiäthylacetamid oder durch Einwirkung von Ammoniak auf α -Brom-
diäthylacetylcarbaminsäurechlorid²⁾.

Man erhält bessere Ausbeuten, wenn man auf α -Bromdiäthylacetylcarbaminsäurebromid,
welches man aus Bromdiäthylacetylurethan darstellen kann, Ammoniak einwirken läßt³⁾.

Man erhält Diäthylbromacetylharnstoff durch Einwirkung von Diäthylbromacetyl-
bromid in Gegenwart von Benzol auf Quecksilbercyanat. Das gebildete Diäthylbromacetyl-
cyanat behandelt man mit Ammoniak, wobei sich Diäthylbromacetylharnstoff abscheidet⁴⁾.

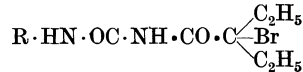
Bromdiäthylacetylharnstoff erhält man aus Carbaminsäurechlorid und Bromdiäthyl-
acetamid, evtl. in Gegenwart von Pyridin⁵⁾.

Man läßt Bromdiäthylacetylhaloide oder ihre Salze in Gegenwart von Alkalien auf
Isoharnstoffäther einwirken. Es werden z. B. Isoharnstoffmethylätherchlorhydrat in
wässriger Lösung mit Bromdiäthylacetylbromid vermischt und unter Kühlung mit
Normalnatronlauge behandelt. Es scheidet sich dann Bromdiäthylacetylisoharnstoff-
methyläther ab⁶⁾.

Bromdiäthylacetylharnstoff erhält man, wenn man die Salze der nach D.R.P. 240353
dargestellten Bromdiäthylacetylisoharnstoffäther für sich oder mit Säuren erhitzt; man
erhält dann die im D.R.P. 225710 beschriebenen Harnstoffderivate⁷⁾.

Bromdiäthylacetylharnstoff erhält man durch Einwirkung von Brom auf Diäthyl-
acetylisocyanat, wobei die Reaktion durch Zusatz von verseifenden Mitteln, wie Wasser,
wässrigem Ammoniak oder dgl. beschleunigt wird⁸⁾.

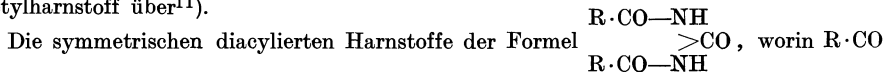
Zu Acyldderivaten des Bromdiäthylacetylharnstoffs gelangt man, wenn man auf
Diäthylbromacetylisocyanat oder Bromdiäthylacetylcarbaminsäurehalogenid Säureamide
oder auf Bromdiäthylacetamid Säureisocyanate oder Acylcarbaminsäurehalogenide ein-
wirken läßt. Die Verbindungen besitzen die Zusammensetzung



(R = Acyl). Sie wirken sedativ und hypnotisch. Beschrieben sind: Bromdiäthylacetyl-
harnstoff, Bromdiäthylacetylcarboxyäthylharnstoff, Dibromdiäthylacetylharnstoff⁹⁾.

Zur Darstellung von Bromdialkylacetcarbamide werden die Dialkylmalonursäuren
der allgemeinen Zusammensetzung (Alkyl)₂C · (COOH) · CO · NH · CO · NH₂ mit oder ohne
Zusatz von Lösungs- oder Verdünnungsmitteln oder Bromüberträgern mit Brom behandelt.
Die Reaktion verläuft bereits bei 100° glatt unter Abspaltung von Kohlensäure. Es wird
z. B. Diäthylmalonursäure mit der gleichen Gewichtsmenge Brom und etwas Aluminium-
chlorid unter Rückflußkühlung bis zur Beendigung der Bromwasserstoffentwicklung und
der Kohlensäureabspaltung auf 100° erhitzt. Man erhält in der Ausbeute von 80—85%
Diäthylbromacetcarbamid¹⁰⁾.

Bromdiäthylacetamid geht bei der Einwirkung von Oxalylchlorid in Bis-bromdiäthyl-
acetylharnstoff über¹¹⁾.



einen bromhaltigen Fettsäurerest bedeutet, gehen durch Einwirkung gelinde wirkender
verseifender Mittel in die monoacylierten Harnstoffe der Formel R · CO—NH—CO · NH₂
über. So erhält man aus Bis-bromdiäthylacetylharnstoff und Ammoniak Bromdiäthyl-
acetylharnstoff. Bisbromdiäthylacetylharnstoff erhält man aus Bromdiäthylacetamid und
Oxalylchlorid¹²⁾.

Durch Acylierung von bromacylierten Harnstoffen erhält man Acetyl-bromdiäthyl-
acetylcarbamid, Acetyl- α -bromisovalerianylharnstoff, Propionylbromdiäthylacetylharn-
stoff, Benzoylbromdiäthylacetylharnstoff¹³⁾.

Die Bromsubstitutionsprodukte der Alkyl- bzw. Arylessigsäuren der allgemeinen
Zusammensetzung $\begin{array}{c} R \\ >C \cdot Br \cdot COOH, \text{ worin } R \text{ und } R_1 \text{ einen Alkyl- oder Arylrest be-} \\ R_1 \end{array}$

1) Bayer, D.R.P. 225710.

2) D.R.P. 249906, Zusatz zu D.R.P. 225710.

3) D.R.P. 253159, Zusatz zu D.R.P. 225710.

4) D.R.P. 271682.

5) Beckmann, D.R.P. 262048.

6) D.R.P. 240353.

7) D.R.P. 243233.

8) Bayer, D.R.P. 282097.

9) Bayer, D.R.P. 286760.

10) Bayer, Leverkusen, D.R.P. 347609. Schw.P. 92296.

11) Bayer, D.R.P. 287001.

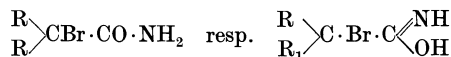
12) D.R.P. 283105.

13) Bayer, D.R.P. 327129.

deuten, werden mit Alkoholen der Terpenreihe kondensiert. Die Produkte sind Sedativa und Hypnotica, und zwar Bromdiäthylacetylbornylester, Bromdiäthylacetylmenthylester, Diäthylacetylmenthylester, Bromdipropylacetylmenthylester, Bromdiäthyleucalyptol-ester¹⁾).

Während Diäthylbromäthylharnstoff (Adalin) ein gutes Hypnoticum ist, ist der isomere Bromcaproylharnstoff $\text{Br} \cdot \text{C}_5\text{H}_{10} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ fünfmal weniger wirksam.

Bromdialkylacetamide²⁾ der Formel



erhält man durch Überführung der entsprechenden Dialkyllessigsäuren durch Einwirkung von Phosphorhalogenen in die Alkylsäurehalogenide, Substitution des Wasserstoffes durch Brom und Austauschen des Halogens im Säurerest durch Ammoniak gegen Amid. Die Verbindungen sind in Wasser schwer löslich.

Zur Darstellung von Bromethylpropylacetamid wird als Ausgangsmaterial Methylpropyllessigsäure verwendet³⁾.

Die aus den entsprechenden, nicht bromierten Dialkyllessigsäuren erhaltlichen Dialkyllessigsäureamide werden mit Brom behandelt⁴⁾.

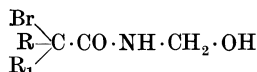
Die entsprechenden Dialkyllessigsäuren werden statt über die Halogenide hier über die Ester oder Ammoniumsalze der Bromdialkyllessigsäuren hinweg nach den für die Darstellung von Säureamiden üblichen Methoden in die entsprechenden Amide übergeführt⁵⁾.

Man kann auch die entsprechenden Dialkylmalonsäuren mit Brom behandeln und die entstehenden Dialkylbromessigsäuren in ihre Amide überführen⁶⁾.

Dialkylbromacetamide werden aus Dialkylcyanessigsäuren hergestellt, indem man durch Erhitzen die Dialkylcyanessigsäuren in die entsprechenden Dialkylacetoneitrile überführt, diese mit Brom behandelt und die gewonnenen Dialkylbromacetoneitrile mit konz. Schwefelsäure zu den Dialkylbromacetamiden verseift⁷⁾.

Diäthylchloracetamid wird dargestellt durch Chlorierung von Diäthylacetylchlorid und das so entstandene α -Chlordiäthylacetylchlorid ($\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}(\text{Cl}) \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$ mit Ammoniak oder Ammoniak absplattendem Mitteln wie $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ behandelt⁸⁾.

Durch Einwirkung von Formaldehyd auf Bromdialkylacetamide gelangt man zu Verbindungen der Formel



wobei R und R₁ Alkylradikale sind.

Die Verbindungen schmecken weniger intensiv als die Bromdialkylacetamide und wirken hypnotisch und sedativ. Man erhält sie, indem man in wässriger Lösung Formaldehyd und Bromdialkylacetamide in Gegenwart geringer Mengen eines Kondensationsmittels, wie Barythydrat, Kaliumcarbonat, Cyankalium schwach erwärmt und dann die Lösung mit Wasser fällt⁹⁾.

Derivate des Glykolsäureureids erhält man, wenn man Bromacetylharnstoff und das Salz einer organischen Säure aufeinander einwirken läßt¹⁰⁾. Geht man bei diesen Körpern von Salzen chlor- oder bromsubstituierter aliphatischer Säuren aus, so gelangt man zu halogenhaltigen Kondensationsprodukten.

Man kann auch Brom- oder Chloracetylurethane in gleicher Weise in Reaktion bringen. Beschrieben sind Acetylglykolyurethan, Bromisovalerylglykolyurethan, Salicylsäureglykolyurethan, Bromisovalerylglykolylycarbaminsäuremethylester¹¹⁾.

Acylderivate aromatischer Säureamide erhält man, wenn man Amide aromatischer Säuren mit Isovalerianylhalogeniden, insbesondere α -Bromisovalerianylhalogeniden direkt oder in trockenen organischen Lösungsmitteln bei Gegenwart von organischen oder anorganischen säurebindenden Mitteln zur Reaktion bringt und die entstandenen Kondens-

1) Kalle, D.R.P. 273850.

2) Kalle, Biebrich, D.R.P. 158220.

3) D.R.P. 165281, Zusatz zu D.R.P. 158220.

4) D.R.P. 166359, Zusatz zu D.R.P. 158220.

5) D.R.P. 170629, Zusatz zu D.R.P. 158220. 6) Kalle, Biebrich, D.R.P. 175585.

7) Paul Hoering u. Fritz Baum, D.R.P. 168739.

8) Soc. chim. des Usines du Rhône, A.P. 1493182, E.P. 209706.

9) Höchst, D.R.P. 273320. 10) Voswinkel, D.R.P. 247270.

11) D.R.P. 266121, Zusatz zu D.R.P. 247270.

sationsprodukte erforderlichenfalls noch mit Brom bzw. bromabgebenden Substanzen behandelt.

Diese Substanzen behalten die schlafmachende Wirkung der Säureamide vollständig, besitzen aber im Vergleich mit den Säureamiden selbst eine auffallend geringe Giftigkeit, während die bisher bekannt gewordenen Acylderivate aromatischer Säureamide stark giftig sind und keine hypnotische und narkotische Wirkung besitzen¹⁾.

Quietol, der Isovaleriansäureester des Dimethylaminoxyisobuttersäure-propylesterbromhydrats, wirkt analgetisch und hypnotisch²⁾.

Beim Zusammenschmelzen äquimolekularer Mengen von Bromisovalerylamid und Chloral entsteht rein additiv Bromisovalerylamidchloral³⁾.

C-C-Dialkylbarbitursäuren gehen beim Erhitzen mit Halogenen unter Druck, gegebenenfalls unter Zusatz indifferenten Lösungsmittel, in halogenierte Dialkylbarbitursäuren über, welche das Halogen in den Alkylresten enthalten. Sie sollen als Ausgangsstoffe für Schlafmittel dienen. Beschrieben sind Monobromdiäthylbarbitursäure, Dibromdipropylbarbitursäure, Monochlordiäthylbarbitursäure⁴⁾.

Di-(brompropyl)-barbitursäure und Brompropyläthylbarbitursäure (Staudinger) zeigen keinerlei narkotische Effekte. Hingegen wirken narkotisch Barbitursäuren, die neben einem Alkyl-, Acyl- oder Arylrest die β -Halogenpropenylgruppe enthalten, z. B. β -Brompropenylisopropylbarbitursäure (Noc-tal), ebenso wirkt β -Chlorpropenylisopropylbarbitursäure⁵⁾.

Monobrombarbitursäure, Brom-i-propylbarbitursäure und Jodbarbitursäure haben keine Wirkung. Dibrombarbitursäure, die sehr zersetzlich ist, macht Temperatursturz und erzeugt einen schlafähnlichen Zustand⁶⁾.

Diogenal (Dibrompropylveronal)

$$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{OC} \\ | \quad / \\ \text{N} - \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} = \text{C} \quad \text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \backslash \quad / \\ \text{C}_3\text{H}_5\text{Br}_2 \cdot \text{N} \quad \text{CO} \end{array}$$

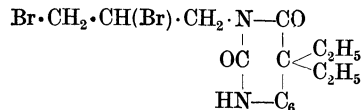
soll nur den vierten Teil der Giftigkeit des Veronals haben, es wirkt aber schwächer.

N-Halogenalkyl-C-C-dialkylbarbitursäuren der allgemeinen Formel

$$\begin{array}{c} \text{X} \cdot \text{N} - \text{CO} \\ | \\ \text{CO} \quad \text{C} \begin{array}{l} \swarrow \text{Alkyl} \\ \searrow \text{Alkyl} \end{array} \\ | \\ \text{Y} \cdot \text{N} - \text{CO} \end{array}$$

wobei X = Halogenalkyl, Y = Wasserstoff oder Halogenalkyl, erhält man, wenn man entweder N-Alkylen-C-C-dialkylbarbitursäure mit Halogen oder Halogenwasserstoff oder Halogenalkylharnstoffe mit Dialkylmalonylhalogeniden behandelt.

Beschrieben sind: N · Monodibrompropyl-C-C-diäthylbarbitursäure



ferner C-C-Dibenzyl-N-monodipropylbarbitursäure, C-C-Diäthyl-N-dichlorpropylbarbitursäure, C-C-Diäthyl-N-monobrompropylbarbitursäure, C-Phenyl-C-äthyl-N-monodibrompropylbarbitursäure, N-N-Tetrabromdipropyl-C-C-diäthylbarbitursäure⁷⁾.

Man führt entweder C-substituierte Malonsäureester der Zusammensetzung C(R¹) · (R²) · (CO₂R)₂, worin R¹ einen β -Halogenalkyl- oder β - γ -Dihalogenalkylrest, R² die gleichen Reste oder andere bedeutet, nach den üblichen Methoden in die C-C-disubstituierte Barbitursäure über oder behandelt C-monosubstituierte Barbitursäuren nachträglich mit Halogenalkylhalogeniden. Beschrieben sind: β -Bromallyl-i-propylbarbitursäure, β -Bromallylphenylbarbitursäure, β -Chlorallyl-i-propylbarbitursäure, β - γ -Dibromallyl-i-propylbarbitursäure, Bis- β -bromallylbarbitursäure⁸⁾.

1) Perelstein u. Bürgi, D.R.P. 297875.

2) Astolfini, Giuseppe: Arch. di farmacol. sperim. e science aff. 1911.

3) Richter, Budapest, D.R.P. 234741.

4) Einhorn, D.R.P. 272611.

5) Klin. Wochenschr. Bd. 3, S. 2053. 1924.

6) Hürthle, R.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 47, S. 129. 1925.

7) Merck, D.R.P. 265726.

8) Riedel, Can.P. 253554, E.P. 223221/1924, 236146/1925, Schw.P. 111885.

Man führt in Monoalkyl-, Monoaralkyl- oder Monoarylsstitutionsprodukte der Malonsäure oder Cyanessigsäure oder in die Säuren selbst einen gesättigten oder ungesättigten Halogenalkylrest ein und wandelt die Reaktionsprodukte in die entsprechenden Derivate der Barbitursäure um. Der zweite Substituent kann auch nach der Bildung des Barbitursäurederivates eingeführt werden. Beschrieben sind: Monochlorcrotyläthylbarbitursäure, C-C-Dichlorcrotylbarbitursäure, Monochlorcrotylphenylbarbitursäure¹⁾.

Bromamylenhydratbromisovaleriansäureester erhält man durch Erhitzen bei Wasserbadtemperatur äquimolekularer Mengen Bromamylenhydrat und Bromisovalerylbromid in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels bis zum Aufhören der Bromwasserstoffentwicklung. Bromisovalerylbromid kann durch Bromisovalerylochlorid ersetzt werden²⁾.

Bromverbindungen üben eine stärkere narkotische Wirkung auf den Organismus und eine stärkere lähmende Wirkung auf den Kreislauf als die Chlorverbindungen.

Während die aromatischen Halogensubstitutionsprodukte keine hypnotische Wirkung zeigen, wurde vom Tribromsalol (Cordol) von Rosenberg und Dassonville behauptet, daß es neben seiner hämostatischen Wirkung auch ein gutes Hypnoticum sei. Diese Angabe ist sicherlich falsch.

Bromdiäthylacetylbenzylamin erhält man, wenn man auf Bromdiäthylacetylhalogenide Benzylamin einwirken läßt. Es ist wenig giftig, wirkt sedativ und hypnotisch³⁾.

Jodverbindungen.

Vom Jodoform CH_3J , behauptet Binz⁴⁾, daß es intern verabreicht, narkotisch und hypnotisch wirkt. Bei einzelnen Patienten erzeugt es bekanntlich starke Aufregungszustände.

Jodal, den Monojodaldehyd $\text{CH}_2\text{J}\cdot\text{CHO}$ haben E. Harnack und Witkowski⁵⁾ untersucht und gefunden, daß es in seiner schlafmachenden Wirkung dem Chloralhydrat in keiner Weise gleicht, vielmehr werden die höheren psychischen Zentren durch Jodal nur wenig und spät affiziert. Auch ist die Gefahr der Herzlähmung größer als beim Chloralhydrat.

Monojodisovalerianylharnstoff (Jodival) wirkt nicht narkotisch, während Bromural (Monobromisovalerianylharnstoff) narkotisch wirkt.

Zweite Gruppe.

Schlafmittel, deren Wirkung auf der Gegenwart von Alkyl beruht.

Im allgemeinen Teile wurde schon aussinandergesetzt, wie die Alkylreste und die Alkohole, den Eigenschaften der fetten Kohlenwasserstoffe entsprechend, starke schlafmachende Eigenschaften besitzen. Vorzüglich kommt diese narkotische Wirkung dem Äthylreste in einer großen Reihe von Verbindungen zu.

Während aber vom Äthylalkohol selbst erhebliche Dosen verbraucht werden, um Schlaf hervorzurufen, werden wir eine Reihe von Verbindungen kennenlernen, von denen schon relativ kleine Dosen Schlaf erzeugen, obgleich auch bei diesen Körpern die physiologische Wirkung sich nur auf den Äthylrest beziehen läßt.

Dieser große Unterschied in der Dosierung und der Wirkung läßt sich keineswegs durch die Angewöhnung aller Individuen an den Äthylalkohol erklären, vielmehr müssen wir annehmen, daß deshalb so große Dosen von

¹⁾ Winthrop.-Chemical.-Co., A.P. 1584156.

²⁾ Emil Rath, Frankfurt, D.R.P. 309455.

³⁾ Hoffmann-La Roche, Basel, Schw.P. 102419.

⁴⁾ Berlin. klin. Wochenschr. 1885, Nr. 7.

⁵⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 11, S. 1.

Alkohol benötigt werden, weil der Alkohol allenthalben in den Geweben des Organismus der Oxydation anheimfällt und zum Zustandekommen des Schlafes eine spezifische Einwirkung auf das Großhirn notwendig ist; die anderen zu erwähnenden Substanzen hingegen zeichnen sich durch einen mehr oder weniger resistenten chemischen Aufbau aus, so daß es durch diese Resistenz ermöglicht wird, daß die ganze Dosis in dem zur Selektion am meisten disponierten Organ zur Geltung und Wirkung kommt.

Für Inhalationsnarkose werden Alkohole nicht verwendet, hingegen wie im allgemeinen Teil ausgeführt Aether und Kohlenwasserstoffe vornehmlich verwendet z. B. Acetylen. Propylen bietet keine Vorteile, da es Erbrechen macht¹⁾.

Amylenhydrat hat eine lokal reizende Wirkung. Die Ausscheidung erfolgt teils durch die Lungen, teils durch die Nieren. Es ist ein sehr schnell wirkendes Schlafmittel von geringer Toxizität.

Hingegen hat der Äthyläther



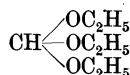
mit seiner festen Bindung zweier Äthylgruppen durch Sauerstoff eine intensive narkotische Wirkung.

Im Äther bildet sich als giftige Substanz Di-oxyäthylperoxyd. Es macht lokal Reiz- und Ätzwirkung und wirkt giftig auf Blut, Herz und Zentralnervensystem. Es macht verstärkte Herzsysteme²⁾.

Sehr wirksam anästhesierend erwies sich Propyläthyläther $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$.

Daß die Äthylgruppe eine große Rolle bei der narkotischen Wirkung der Körper der Fettreihe spielt, zeigt³⁾ die Überlegenheit des Trioxyäthylmethans $\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$ über das Bioxymethylmethan $\text{CH}_2(\text{OCH}_3)_2$. Die letztere Verbindung ist nur halb so giftig wie die erstere.

Orthoameisensäureäthylester (Methenyltriäthyläther)



wird von Chevalier⁴⁾ als Antispasmodicum, sowie gegen Husten empfohlen.

Orthoketonäthyläther $\begin{pmatrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{pmatrix} \cdot \text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ wirken weder hypnotisch, noch sonst physiologisch⁵⁾.

Orthoketonäther⁶⁾ der allgemeinen Formel



erhält man, wenn man die salz-

sauren Aminoester der von Ameisensäure verschiedenen aliphatischen oder der aliphatisch-aromatischen Säuren auf Ketone in Gegenwart von Alkoholen einwirken läßt. Man erhält so Acetale aus Methyläthylketon und den homologen Ketonen.

Die Äther der zweiwertigen Alkohole scheinen im allgemeinen weniger zu anästhesieren und gefährlicher zu sein als die der einwertigen.

Eine feste Bindung der Äthylgruppe als Äthoxygruppe verleiht einer großen Menge von Substanzen narkotische Wirkungen, wir wollen hier nur an die narkotische Wirkung des Äthoxycoffeins und an die analgetische Wirkung des Phenacetins erinnern.

1) Halsey, J. T., C. Reynolds und W. A. Prout: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 26, S. 479. 1926.

2) Mita, J.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 104, S. 276. 1924.

3) Albanese, M.: Arch. di chim. e farmacol. Bd. 5, 9, S. 417.

4) Rep. de pharmacie 1907, Nr. 6. S. 271.

5) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 40, S. 3024. 1907.

6) Heß, Edgar: Köln, D.R.P. 197804.

Wenn man den Äthylgruppen eine gewisse Resistenz gegen die oxydativen Einflüsse des Organismus in der Weise verleiht, daß man sie in nicht leicht abzusprengende Verbindungen bringt, so erhält man meist schon in kleinen Dosen wirksame Schlafmittel, deren Wirkung nur auf den darin enthaltenen Äthylrest sich beziehen läßt.

Als Inhalationsanaesthetica lassen sich jedoch die Alkohole selbst nicht benützen, da ihr Siedepunkt zu hoch und ihre Flüchtigkeit zu gering ist.

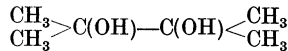
Die hypnotischen Eigenschaften des Dimethyläthylcarbinols suchte Karl Goldschmidt mit denen der schwach schlafmachend wirkenden Opiansäure¹⁾ durch Synthese des Esters zu verbinden.

Es gelingt, Opiansäureester der tertiären Alkohole darzustellen, und zwar solche der γ -Oxylaktonformel durch Kochen der Säure mit Alkohol und Eingießen der Flüssigkeit in verdünnte Sodalösung²⁾.

Glycerintrialkyläther, deren Alkylgruppen sämtlich oder zum Teil voneinander verschieden sind, erhält man durch Einführung der entsprechenden Alkylgruppen in Glycerinmonoalkyläther oder Glycerindialkyläther. Glycerintrialkyläther wirkt auf den Organismus nicht schlafmachend, angeblich aber die folgenden Substanzen: Glycerin- α - α -dimethyl- β -äthyläther, Glycerin- α - α -dimethyl- β -propyläther, Glycerin- α - α -diäthyl- β -methyläther, Glycerin- α -äthyl- α - β -dimethyläther, Glycerin- α - α -di-äthyl- β -propyläther, Glycerin- α -propyl- α - β -dimethyläther, Glycerin- α -methyl- α - β -diäthyläther, Glycerin- α - α -dimethyl- β -benzyläther, Glycerin- α -äthyl- α -propyl- β -methyläther³⁾.

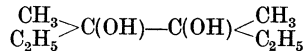
Pinakone.

10 g Methylpinakon



machen Schlaf.

2 g Methyläthylpinakon



erregen leichte Krämpfe.

Propiopinakon (Diäthylpinakon) $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C}(\text{OH}) \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} - \text{C}(\text{OH}) - \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}(\text{OH}) \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ ist fast unlöslich. 1.5 g machen starken, sehr lang andauernden Schlaf.

Die Pinakone wirken narkotisch, Methylpinakon in geringerem Grade, nicht mehr als Äthylalkohol, Methyläthylpinakon stärker und Diäthylpinakon (Propiopinakon) am stärksten.

Alkylierte Säuren.

Dimethyläthylelessigsäure $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \cdot \text{COOH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ ist wirkungslos.

Diäthylelessigsäure $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C} \cdot \text{COOH} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$, Diäthylmalonsäure $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} < \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{COOH} \end{array}$

Diäthyloxalsäure $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C} \cdot \text{COOH} \\ \diagdown \\ \text{HO} \end{array}$, Dimethyläthylelessigsäure $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \cdot \text{COOH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ sind selbst in Dosen von 5 g bei Hunden wirkungslos.

Glykole.

Die hypnotische Wirkung von Dimethyl-phenylglykol, Methyläthyl-phenylglykol, Diäthyl-phenylglykol, Dipropyl-phenylglykol, Dibutyl-phenylglykol fällt mit der Anzahl der Kohlenstoffatome und mit fallender Löslichkeit in Wasser. Von C₁₀ bis C₁₂ nimmt die Wirksamkeit um das Doppelte bis mehrfache zu⁴⁾.

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27, S. 190.

²⁾ D.R.P. 97560.

³⁾ Böhringer, Waldhof, D.R.P. 226454.

⁴⁾ Tiffeneau, M. und H. Dorlencourt: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 176, S. 1343. 1923.

Der Einfluß der Glykolgruppe zeigt sich in folgender Weise: Die entsprechenden Ketonalkohole $\text{Ar}-\text{CHOH}-\text{CO}-\text{R}$ sind sehr schwer löslich und kaum hypnotisch wirksam, ebenso die entsprechenden Äthylenoxyde; Phenyl-diäthyläthylenoxyd z. B. wirkt sehr schwach hypnotisch, aber heftig krampferregend. Dagegen kann ohne qualitative Änderung der hypnotischen Wirkung eine der Alkoholgruppen substituiert werden, wie im Phenyl-diäthylglykolmonoacetat. Ersatz des Phenyls durch Anisyl beeinflußt die Wirkung nur wenig, sie wird etwas geringer. Benzyl statt Phenyl drückt ebenfalls die Wirksamkeit herab.

Auch die Stellung der Radikale ist wichtig:

Phenyl-3-hexandiol-3.4 $\text{C}_2\text{H}_5-\text{CHOH}-\text{C}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_2\text{H}_5$ ist viel unwirksamer als Phenyl-diäthylglykol $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CHOH}-\text{C}(\text{OH})(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

In der Äthylalkylreihe sind die Butyl-, Isobutyl- und Isoamyläthylbarbitursäuren mit 10 und 11 C-Atomen intravenös etwa gleich wirksam und zwar etwa dreimal so stark wie Veronal, die Butylverbindung stärker als die Isobutylverbindung. Die Heptyläthylbarbitursäure mit 13 C-Atomen wirkt annähernd so stark, und zwar viel schneller, indessen ist ihre Wirkung von geringer Dauer¹⁾²⁾.

Das Maximum der hypnotischen Wirkung wird mit 10 und 11 C-Atomen im Molekül erreicht, was mit der geringeren Löslichkeit der höheren Moleküle zusammenhängt. Die Derivate mit Methylgruppen wirken allgemein schwächer als die isomeren mit Äthylgruppen³⁾.

Diaryl-glykole haben hypnotische Wirkung, ähnlich wie die Monoaryl-glykole, die Wirksamkeit steigt im allgemeinen mit dem Molekulargewicht und umgekehrt die Löslichkeit im Wasser⁴⁾.

Aryldialkylglykole vom Typus $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{C}(\text{OH})\text{R}_2$ wirken hypnotisch, Methyl-diäthylglykol $\text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHO} \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2$ dagegen nicht⁵⁾.

Nicollé⁶⁾ hat in diesen Verbindungen das Methylradikal durch höhere ersetzt und gefunden, daß Isopropyl-dimethyl-glykol, Isopropyl-diäthylglykol, n-Propyl-diäthylglykol, Isobutyl-diäthyl-glykol, Hexyl-diäthyl-glykol, Hexyl-dipropylglykol, Hexyl-butyl-äthyl-glykol, Hexyl-dibutyl-glykol hypnotisch wirken. Die Wirksamkeit steigt mit steigender C-Zahl.

Bei den beiden Propyl-diäthylverbindungen ist jedoch die Isoverbindung trotz geringer Löslichkeit in Wasser weniger wirksam als die n-Verbindung. Isopropyl-diäthylglykol ist 3mal so stark wirksam wie die isomere n-Propylverbindung.

Substituierte Harnstoffe.

a) Derivate mit primären Alkylen.

3—4 g Äthylharnstoff $\text{OC} \begin{matrix} \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ sind ohne jede Wirkung.

3 g Triäthylharnstoff $\text{OC} \begin{matrix} \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{matrix}$ machen Ermattung, aber keinen Schlaf.

Der Tod erfolgt unter Krämpfen. Die Substanz wird anscheinend im Organismus in unwirksame Äthylaminbasen zersetzt.

¹⁾ Tiffeneau, M.: Bull. de la soc. de chim. biol. de France [4] Bd. 33, S. 183. 1923.

²⁾ Carnot und Tiffeneau: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 175, S. 241. 1922.

³⁾ Sommaire, Ch.: Bull. de la soc. de chim. biol. de France [4] Bd. 33, S. 189. 1923.

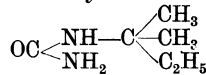
⁴⁾ Tiffeneau, M. und C. Torres: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 178, S. 237. 1923.

⁵⁾ Tiffeneau und Dorlencourt: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 143, S. 1242. 1906. Bd. 186, S. 1363. 1923.

⁶⁾ Nicollé, P.: Bull. des sciences pharmacol. Bd. 31, S. 433. 1924.

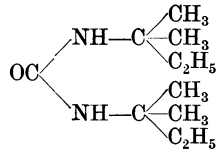
b) Derivate mit tertiären Alkylen.

Amylharnstoff mit tertiärem Amyl



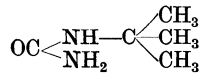
ist ein recht wirksames Hypnoticum, wirkt stärker als Amylenhydrat und ist angenehmer zu nehmen; er wird im Organismus fast vollständig verbrannt. Der Schlaf tritt später ein als bei Amylenhydrat, da der Harnstoff wegen seiner schweren Löslichkeit im Organismus nur langsam zersetzt wird.

Diamylharnstoff



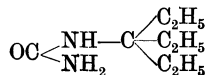
ist ohne jegliche Wirkung. Die Verbindung ist sehr beständig und gelangt unzersetzt in den Harn.

Butylharnstoff mit tertiärem Butyl



macht in 4-g-Dosen Schlaf.

Heptylharnstoff mit tertiärem Heptyl



ist sehr schwer löslich. 1 g macht nach 2 Stunden Schlaf und vorher Trunkenheit.

Die durch primäre Alkyle einfach und mehrfach substituierten Harnstoffe wirken nicht narkotisch, wohl aber die mit tertiären Alkylen substituierten Harnstoffe; hier gilt die Regel, daß ein mit dem tertiären Kohlenstoffatom verbundenes Äthylradikal stärker wirkt als ein Methylradikal. Daher besitzen

die mit tertiärem Butyl $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagdown \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$ substituierten Harnstoffe eine geringere hypnotische Wirkung als diejenigen, welche tertiäres Amyl $\begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagdown \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$ oder gar tertiäres Heptyl $\begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array}$ enthalten.

Die Harnstoffderivate der Dialkyllessigsäuren verhalten sich folgendermaßen:

Diäthylacetylharnstoff $\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} > \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ wirkt hypnotisch, aber unsicher. Dipropylacetylharnstoff $\begin{array}{l} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array} > \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ macht Schläfrigkeit. Diäthylhydantoin $\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} > \text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \begin{array}{l} \diagup \text{NH} - \text{CO} \\ \diagdown \end{array}$ übt eine sehr geringe Wirkung aus.

Die ringförmige Anordnung der Harnstoffgruppe im Diäthylhydantoin ruft dem Diäthylacetylharnstoff gegenüber keine Verstärkung, sondern eine Abschwächung der Wirkung hervor.

Die Ureide der Dialkyllessigsäure¹⁾, wie Diäthylacetylharnstoff, Dipropylacetylharnstoff, Methyläthylacetylharnstoff erhält man, wenn man ein Gemenge von Dialkylmalonsäure (mit Ausnahme der Dimethylmalonsäure) und Harnstoff mit Phosphoroxchlorid oder ähnlich wirkenden Säurechloriden behandelt oder ein Gemisch von Dialkylmalonsäure

¹⁾ D.R.P. 144431.

(mit Ausnahme der Dimethylmalonsäure) und Harnstoff durch Behandlung mit rauchender Schwefelsäure zu Ureidodialkylmalonsäure kondensiert und diese dann durch Erhitzen in Kohlensäure und Dialkylacetylharnstoff spaltet.

Carbäthoxyäthylisoharnstoff (Äthoxyalophansäureester) $\text{NH} : \text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5) \cdot \text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, hat die gleiche Wirkung wie Urethan und macht wie Guanidin eine schnell eintretende Muskelstarre¹⁾. Äthylisoharnstoff, Acetyl-

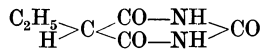
und 2-Äthoxy-4-methyluracil $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{C} : \text{N} \text{---} \text{CO} \\ | \\ \text{HN} \cdot \text{C}(\text{CH}_3) : \text{CH} \end{array}$, Benzoylisoharnstoff und

2-Äthoxybarbitursäure $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{C} : \text{N} \cdot \text{CO} \\ | \\ \text{HN} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \end{array}$ haben eine geringe Wirkung, aber in hohen Gaben erzeugen sie Unruhe. Einige Verbindungen, wie Äthylalophansäureester, Äthylisoharnstoff und seine Benzoylderivate erniedrigen die Temperatur.

Urethan $\text{NH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ wirkt hypnotisch, Glykokolläthylester $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ nicht (S. Fränkel). Es hängt mit der Art und Weise der Bindung zusammen, ob eine Äthylgruppe Schlaf macht oder nicht. Im Urethan ist ein Harnstoffrest, nicht aber im Glykokolläthylester.

Pyrimidin- bzw. Barbitursäurederivate.

Die folgenden Substanzen sind Pyrimidinderivate: Weder Monoäthylmalonylharnstoff

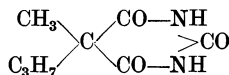


noch Monopropylmalonylharnstoff zeigen eine besondere Wirkung.

Dimethylmalonylharnstoff $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} < \begin{array}{l} \text{CO-NH} \\ \text{CO-NH} \end{array} > \text{CO} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ ist wirkungslos.

Methyläthylmalonylharnstoff $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} < \begin{array}{l} \text{CO-NH} \\ \text{CO-NH} \end{array} > \text{CO} \\ | \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ wirkt hypnotisch, aber erst in größeren Dosen.

Methylpropylmalonylharnstoff



macht nur Gangunsicherheit.

Diäthylmalonylharnstoff $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ | \\ \text{C} < \begin{array}{l} \text{CO-NH} \\ \text{CO-NH} \end{array} > \text{CO} \\ | \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ wirkt stark hypnotisch (Veronal, Malonal).

Äthylpropylmalonylharnstoff $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ | \\ \text{C} < \begin{array}{l} \text{CO-NH} \\ \text{CO-NH} \end{array} > \text{CO} \\ | \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array}$ wirkt ebenfalls stark hypnotisch.

Dipropylmalonylharnstoff $\begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_7 \\ | \\ \text{C} < \begin{array}{l} \text{CO-NH} \\ \text{CO-NH} \end{array} > \text{CO} \\ | \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array}$ wirkt sehr intensiv hypnotisch (Propanal) und zwar stärker als Veronal²⁾.

Das Homologe des Veronals, worin eine Äthylgruppe durch Butyl ersetzt ist, wirkt stärker als Veronal³⁾.

Diisobutylmalonylharnstoff $\begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_9 \\ | \\ \text{C} < \begin{array}{l} \text{CO-NH} \\ \text{CO-NH} \end{array} > \text{CO} \\ | \\ \text{C}_4\text{H}_9 \end{array}$ erzeugt schwere Trunkenheit und Schlaf.

¹⁾ Basterfield, Steward: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 20, S. 451. 1923.

²⁾ Fischer, E. und Mering: Therapie d. Gegenw. Bd. 45, April 1904; Med. Klinik 1905, S. 1327. — Molle und Kleist: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsch. pharmazeut. Ges. Bd. 242, S. 401.

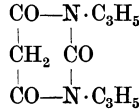
³⁾ Dox, Arthur W. und Lester Yoder: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 44, S. 1578. 1922.

Diisoamylmalonylharnstoff $\begin{array}{c} \text{C}_5\text{H}_{11} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}_5\text{H}_{11} \end{array} > \text{C} \begin{array}{l} \text{CO}\cdot\text{NH} \\ \text{CO}\cdot\text{NH} \end{array} < \text{CO}$ macht Gangunsicherheit, aber keinen Schlaf.

Diallylmalonylharnstoff (Dial), Phenyläthylmalonylharnstoff (Luminal) und Äthylphenylhydantoin wirken hypnotisch.

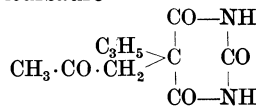
Diallylbarbitursäure ist $1\frac{1}{2}$ mal so wirksam, wie Phenyläthylbarbitursäure und $3\frac{1}{2}$ mal so wirksam wie Diäthylbarbitursäure¹⁾.

Ein dem Dial isomerer Körper, der aber die Allylgruppen am N trägt,



wirkt nicht irritativ, sondern rein narkotisch, also so, als ob das Alkyl die Malonylwasserstoffe substituiert.

Die folgende Allylbarbitursäure



ist ohne Wirkung, ebenso ein Diallylhydantoin.

Dibenzylmalonylharnstoff $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2 \end{array} > \text{C} \begin{array}{l} \text{CO}\cdot\text{NH} \\ \text{CO}\cdot\text{NH} \end{array} < \text{CO}$ ist wirkungslos.

C-C-Diäthyl-N-methylmalonylharnstoff $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} > \text{C} \begin{array}{l} \text{CO}-\text{N}\cdot\text{CH}_3 \\ \text{CO}-\text{NH} \end{array} < \text{CO}$ macht schwere Trunkenheit und sehr langen Schlaf mit letalem Ausgang.

Diäthylmalonsäureureid $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} > \text{C} \begin{array}{l} \text{COOH} \\ \text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}_2 \end{array} <$ ist unwirksam.

Dipropylmalonylguanidin $\begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array} > \text{C} \begin{array}{l} \text{CO}\cdot\text{NH} \\ \text{CO}\cdot\text{NH} \end{array} < \text{C} = \text{NH}$ ist wirkungslos.

Diäthylmalonylthioharnstoff $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} > \text{C} \begin{array}{l} \text{CO}-\text{NH} \\ \text{CO}-\text{NH} \end{array} < \text{CS}$ erregt tiefen Schlaf mit letalem Ausgang.

N-Methyl-C-C-Diäthylbarbitursäure ist wesentlich giftiger als Veronal.

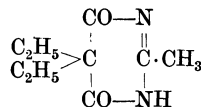
5-Äthyl-5- γ -acetanilinopropylbarbitursäure, 5-Äthyl-5- γ -acetophenetidinpropylbarbitursäure, 5-iso-Amyl-5- γ -diäthylaminopropylbarbitursäure, iso-Amyl-5- γ -äthylanilinopropylbarbitursäure, 5-Isoamyl-5- γ -acetphenetidinopropylbarbitursäure schmecken bitter, wirken nicht hypnotisch²⁾.

5.5-Di-p-oxyphenylbarbitursäure hat keine merkliche hypnotische Wirkung³⁾.

Acetylbarbitursäure zeigt eine verminderte hypnotische Wirkung⁴⁾. Ebenso die Brom- und Chlorderivate, Diacetylbarbitursäure, Acetylallylbarbitursäure, Acetylbenzylbarbitursäure, Acetyläthylbarbitursäure.

Isoamyläthylbarbitursäure (Amytal), in Äthylenglykol gelöst, kann auch intravenös verwendet werden⁵⁾.

Das Chlorhydrat von



¹⁾ Alday-Redonnet, Th.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 25, S. 241. 1920.

²⁾ Dox, A. W. und L. Yoder: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 45, S. 1757. 1923.

³⁾ Dox, A. W. und A. Thomas: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 45, S. 1811. 1923.

⁴⁾ Dox, A. W. und B. Houston: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 46, S. 252. 1923.

⁵⁾ Page, J. H. und P. Coryllos: Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 9, S. 194. — Journ. Pharm. and exp. Therapie Bd. 27, S. 189 (1926).

besitzt allgemeine sedative Wirkungen nur in sehr geringem Grade, insbesondere keine betäubende bzw. schlafferregende bzw. schmerzstillende Wirkung¹⁾.

Zur Schlaferzeugung ist die Harnstoffgruppe erforderlich, die aber allein nicht wirksam ist, sondern erst in Kombination mit einem Reste, der mehrere kohlenstoffreiche Alkyle enthält. Der einfachste Fall sind die Harnstoffderivate der Diäthyl- und Dipropyllessigsäure. Viel kräftiger ist die Wirkung bei der cyclischen Anordnung der Harnstoffgruppe in den Derivaten der Dialkylmalonsäure. Die Natur des Alkylradikals ist von wesentlicher Bedeutung. Bei der Verbindung mit zwei Methylradikalen an einem Kohlenstoff fehlt die Wirkung gänzlich, sie ist gering bei der Methyläthylverbindung, steigt bei der Methylpropylverbindung, wird recht stark beim Diäthylderivat und erreicht ihren Höhepunkt beim Dipropylderivat. Beim Diisobutylderivat steht sie ungefähr auf gleicher Stufe wie beim Diäthylderivat, und beim Diisoamylderivat ist sie wieder sehr schwach. Das Dibenzylderivat scheint ganz inaktiv zu sein (anscheinend auch durch die Schwerlöslichkeit bedingt).

Auffallend ist die Giftigkeit von C-C-Diäthyl-N-methylmalonylharnstoff, welche nur durch die Methylierung am N zu erklären ist. Analog ist die Giftigkeitssteigerung von Acetanilid zum Exalgin und vom Phenacetin zum Methylphenacetin.

Beim Diäthylmalonsäureureid ist der N-haltige Ring des Diäthylmalonylharnstoffes durch eine einfache Wasseranlagerung aufgespalten, dadurch wird diese Substanz wirkungslos. Das gleiche gilt für Dipropylmalonylguanidin, wo der Sauerstoff des Harnstoffrestes durch die NH-Gruppe ersetzt ist.

Dem Diäthylmalonylthioharnstoff gibt die Anwesenheit des Schwefels einen ausgesprochen giftigen Charakter.

Diäthylmalonylharnstoff (Diäthylbarbitursäure) wurde aus dieser Gruppe als intensiv wirkend und zugleich unschädlich unter dem Namen Veronal in die Therapie eingeführt²⁾. Veronal wird bei interner Einführung zu 62% unverändert, bei subcutaner Injektion in kleinen Gaben zu 90% im Harn ausgeschieden. Bei großen Dosen sinkt die Ausscheidung auf die Hälfte. Im Kot sind nur Spuren zu finden. Eine Konzentration von 0.016% Veronal im Gehirn genügt, um Schlaf herbeizuführen. Veronalnatrium (Medinal) ist leichter löslich, hat aber einen schlechteren Geschmack als Veronal.

Diese Zusammenstellung weist schon den hypnotischen Charakter der Alkylgruppen, insbesondere der Äthylgruppe, deutlich nach.

Arthur W. Dox³⁾ meint, daß, um eine hypnotische Wirkung ohne unerwünschte Nebenwirkungen zu erzeugen, die zwei Alkylgruppen in der 5. Stellung des Pyrimidinringes nicht weniger als 4 und nicht mehr als 8 C-Atome besitzen sollen. Mindestens eine Alkylgruppe muß in Form einer offenen Kette vorliegen. Die Benzylgruppe ist nicht erwünscht wegen ihrer Eigenschaft, Krämpfe zu verursachen. Die Harnstoffgruppe $-\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}-$ kann durch die Amidgruppe $-\text{NH} \cdot \text{CR} : \text{NH}$ nicht ersetzt werden. Das Anwachsen des Molekulargewichts über etwa 250 ergibt einen Verlust an hypnotischen Wirkung. Nur eine der zwei Alkylgruppen darf aromatischen Charakter haben. Die hypnophore Gruppe in der Veronalreihe ist wahrscheinlich $-\text{CR}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}-$.

Die von E. Fischer und Mering eingeführten Dialkylbarbitursäuren (Veronal) werden nach folgenden Verfahren dargestellt:

Im allgemeinen laufen alle Veronalpatente darauf hinaus, daß man von Haus aus diäthylierte Malonsäure benützt und nicht umgekehrt die Barbitur-

¹⁾ M. Freund und K. Fleischer: Ann. d. Chem. Bd. 379, S. 28. 1901.

²⁾ Fischer, E. und Mering: Therapie d. Gegenw. 1903, Märzheft, S. 97.

³⁾ Journ. of the Americ. pharmac. assoc. Bd. 12, S. 602. 1923.

säure alkyliert. Eine große Reihe von Patenten läuft darauf hinaus, Diäthylbarbitursäure durch Kondensation von Derivaten der Dialkylmalonsäure mit Harnstoff oder dessen Derivaten mit oder ohne Anwendung eines Kondensationsmittels in Reaktion zu bringen.

Als solche Derivate der Diäthylmalonsäure werden benützt der Ester, das Chlorid, das Esterchlorid, das Nitril, sowie das Amid, ferner Diäthylcyanessigsäure, Diäthylcyanessigsäureamid, Diäthylmalonaminsäureester, welcher letzterer durch Alkylieren von Malonaminsäureester sowie durch Einwirkung von Schwefelsäure auf Diäthylcyanessigester erhalten wird. Malonamid erhält man aus Diäthylcyanacetamid, aber auch aus Diäthylmalonylchlorid mit wässrigem Ammoniak.

Statt Harnstoff werden Acetylarnstoff, Phenylguanidin, Dicyandiamid, Dicyandiamidin, Biuret, Allophansäureester und Thioharnstoff verwendet. Als Kondensationsmittel wirken Alkalien, Alkalialkoholat, Natriumamid, Calciumcarbid¹⁾, Natriumcyanamid.

Eine zweite Art der Darstellung ist die, daß man vorerst Diäthylmalonamide verwendet und diese mit Phosgen reagieren läßt, um den Ringschluß zu erzielen. Statt Phosgen kann man verschiedene Kohlensäureester verwenden. Der Ringschluß kommt auch zustande bei der Darstellung der Diurethane aus Diäthylmalonylchlorid und Urethan und Erhitzen dieser auf höhere Temperaturen oder Behandlung mit Methylalkoholat.

J. A. Wülfing, Berlin²⁾, beschreibt ein Verfahren zur Darstellung der Calcium- und Magnesiumsalze der Diäthylbarbitursäure und ihren Homologen durch Einwirkung von Kalkhydrat, Magnesiahydrat oder frisch gefälltem Magnesiumcarbonat auf Diäthylbarbitursäure in der Hitze und Eindampfen im Vakuum.

C-C-Dialkylbarbitursäuren³⁾ erhält man durch Alkylierung von C-Monoalkylbarbitursäuren (aus Monoäthylmalonester und Harnstoff mit Natriumäthylat) mit Jodäthyl und Laug in geschlossenen Gefäßen.

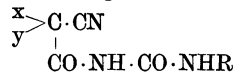
C-C-Dialkyliminobarbitursäuren⁴⁾ erhält man aus Dialkylcyanessigester und Harnstoff durch Einwirkung von Metallalkoholaten. Diese Verbindungen lassen sich leicht durch Ammoniak abspaltende Mittel in entsprechende Barbitursäuren verwandeln.

An Stelle des Harnstoffes werden Acylharnstoffe mit Dialkylcyanessigestern in Gegenwart von Metallalkoholaten kondensiert, eventuell bei Gegenwart von Metallen oder deren Amiden⁵⁾.

Man erhält Barbitursäure⁶⁾ und ihre Homologen durch Einwirkung von wässrigen Säuren auf Iminobarbitursäure (2.6-Dioxy-4-aminopyridin) oder deren Derivate.

An Stelle von 2.6-Dioxy-4-aminopyrimidin wird hier 5-Mono- und 5-Dialkyl-4.6-diamino, 2-Oxy- resp. 4.6.2-Triaminopyrimidin zwecks Überführung in die entsprechenden Alkylbarbitursäuren mit wässrigen Säuren erhitzt⁷⁾.

Arbeitet man nicht nach D.R.P. 156384 mittels Erwärmen, sondern bei gewöhnlicher Temperatur, so entstehen Cyandialkylacetylarnstoffe der Formel



Diese Cyandialkylacetylarnstoffe sollen durch Kondensation in Iminodialkylbarbitursäuren übergeführt werden, aus denen durch Ammoniak abspaltende Mittel leicht die Dialkylbarbitursäuren erhältlich sind⁸⁾.

Man erhält C-C-Dialkylbarbitursäuren⁹⁾ durch Einwirkung von Dialkylmalonsäureester auf Harnstoff oder Alkylharnstoffe bei Gegenwart von Metallalkoholaten. So erhält man Diäthylbarbitursäure aus Diäthylmalonsäureäthylester und Harnstoff in Gegenwart von Natriumäthylat, Dipropylbarbitursäure aus Dipropylmalonester, Harnstoff und Natriumäthylat. Ebenso kann man zu Methyläthylbarbitursäure, Methylpropylbarbitursäure, Äthylpropylbarbitursäure, Diisobutylbarbitursäure, Diisoamylbarbitursäure, Dibenzylbarbitursäure, C-C-Diäthyl-N-methylbarbitursäure, C-C-Diäthyl-N-phenylbarbitursäure gelangen.

1) D.R.P. 185963.

2) D.R.P. 345361.

3) D.R.P. 144432.

4) D.R.P. 156384.

5) D.R.P. 172980, Zusatz zu D.R.P. 156384.

6) D.R.P. 156385.

7) D.R.P. 165693, Zusatz zu D.R.P. 156385.

8) D.R.P. 156383.

9) Merck, Darmstadt, D.R.P. 146496. — E. Fischer: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 335, S. 334.

Statt des Harnstoffes können bei diesen Synthesen dessen Acylderivate verwendet werden, denn sie verbinden sich bei Gegenwart von Metallalkoholaten mit den Dialkylmalonestern unter gleichzeitiger Abspaltung der Acylgruppe und geben die gleichen Dialkylbarbitursäuren wie Harnstoff¹⁾. Statt der Metallalkoholate kann man zur Kondensation der Dialkylbarbitursäuren auch die Alkalimetalle selbst und ferner die Amide der Alkalimetalle benützen²⁾. Statt der alkoholischen Lösung des Metallalkoholats kann man dieses gepulvert als Kondensationsmittel benützen³⁾.

Zur Darstellung von Dialkylthio- und Iminobarbitursäuren⁴⁾ wird an Stelle von Harnstoff Thioharnstoff resp. Guanidin auf Dialkylmalonsäureester in Gegenwart von Metallalkoholaten einwirken gelassen. Beschrieben sind Diäthylthio-barbitursäure und Dipropylthio-barbitursäure. In weiterer Ausbildung dieses Verfahrens⁵⁾ werden bei der Kondensation von Dialkylmalonsäureestern mit Guanidin und Thioharnstoff an Stelle der Metallalkoholate die freien Alkalimetalle oder deren Amide verwendet. Man kann Guanidin ohne Zusatz eines Kondensationsmittels mit Dialkylmalonsäureestern erhitzen⁶⁾. So z. B. kann man C-C-Diäthylthio-barbitursäure aus Diäthylmalonsäureestern und Thioharnstoff mit Hilfe von Natriumamid und von Natrium erhalten. Durch Kochen mit Mineralsäure erhält man dann Veronal.

2-Alkyliminopyrimidine werden dargestellt aus Guanidinderivaten, bei denen eine Alkylgruppe im Imidwasserstoff steht, wobei mit oder ohne Zusatz von Kondensationsmitteln mit Malonsäureabkömmlingen kondensiert wird⁷⁾.

Dialkylbarbitursäuren⁸⁾ entstehen, wenn man Dialkylmalonamide auf neutrale Kohlensäureester in Gegenwart von Alkali-alkoholaten einwirken läßt.

Die Kondensation von Dialkylcyanessigestern und Harnstoff oder dessen Derivaten wird statt durch Metallalkoholat durch freie Alkalimetalle oder deren Amide bewirkt⁹⁾.

Bei der Darstellung aus Dialkylmalondiamiden und neutralen Kohlensäureestern werden die Alkali-alkoholate durch die Alkalimetalle oder deren Amide ersetzt¹⁰⁾.

An Stelle der neutralen Kohlensäureester läßt man die halbseitig veresterten, durch die Einwirkung von Alkali-alkoholaten auf Schwefelkohlenstoff oder Kohlenstoffoxysulfid entstehenden Derivate der Thiokohlensäure resp. Kohlensäure oder Schwefelkohlenstoff resp. Kohlenstoffoxysulfid in Gegenwart von Alkali-alkoholaten auf Dialkylmalondiamide einwirken¹¹⁾.

Durch Behandlung von Dialkylcyanessigestern mit konz. Schwefelsäure erhält man unter Wasseraufnahme Dialkylmalonaminsäureester¹²⁾. Diese Ester lassen sich durch alkalische Kondensationsmittel mit Harnstoff usw. in Dialkylbarbitursäuren resp. deren Derivate überführen. Die Kondensationsprodukte mit Thioharnstoff oder Guanidin lassen sich in die Dialkylbarbitursäuren überführen.

Die Darstellung der Monoalkylbarbitursäuren¹³⁾ geschieht durch Kondensation der Monoalkylmalonsäureester mit Harnstoff durch Metallalkoholate.

C-C-Mono- und Dialkylbarbitursäure erhält man, wenn man Barbitursäure oder deren Salze mit Alkylhalogeniden behandelt und gegebenenfalls die Monoalkylbarbitursäure durch weitere Einwirkung von Alkylhalogenid in das Dialkylderivat überführt¹⁴⁾.

Aus Dialkylmalonsäureestern und Harnstoff erhält man mit Dinatriumcyanamid als Kondensationsmittel bei 105—110° Veronal¹⁵⁾.

Arylcarbonate setzen sich mit Alkylmalonamiden zu Barbitursäurederivaten um. Man kann Dialkylbarbitursäuren durch Kondensation von Dialkylmalonamiden mit Kohlensäurediarylestern oder Alkylkohlensäurearylestern durch Erhitzen ohne Kondensationsmittel erhalten¹⁶⁾.

Die Synthese der Dialkylbarbitursäuren¹⁷⁾ gelingt, wenn man erst die Dialkylmalonsäuren mit Chlorphosphor in die Chloride verwandelt und diese dann mit Harnstoff erhitzt.

Während nach dem Hauptpatent Veronal aus den Chloriden und Harnstoff erzeugt werden, kann man Dialkylmalonchlorid mit Thioharnstoff in Reaktion bringen; die resultierenden Thiobarbitursäuren können durch Mineralsäuren leicht entschweifelt werden¹⁸⁾.

Ätherartige Derivate der Barbitursäure erhält man, wenn man Alkyl- oder Arylalkyl-Aryloxyalkylmalonsäuren oder Diaryloxyalkylmalonsäuren oder ihre Derivate, wie z. B.

1) D.R.P. 147 278. 2) D.R.P. 147 279. 3) D.R.P. 147 280.

4) Merck, D.R.P. 234 012, Zusatz zu D.R.P. 146 496.

5) D.R.P. 235 801, Zusatz zu D.R.P. 146 496.

6) D.R.P. 235 802. 7) E. Merck, D.R.P. 186 456.

8) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 163 136. Analog sind D.R.P. 168 553 und 167 332.

9) D.R.P. 165 222, Zusatz zu D.R.P. 156 384. — Conrad, M.: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 340, S. 310. 10) D.R.P. 168 406, Zusatz zu D.R.P. 163 136.

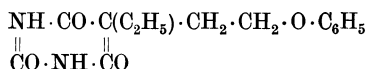
11) D.R.P. 168 407, Zusatz zu D.R.P. 163 136.

12) E. Merck, Darmstadt, D.R.P. 163 200. 13) D.R.P. 146 948.

14) D.R.P. 268 158. 15) Höchst, D.R.P. 178 935. 16) Einhorn, D.R.P. 168 553.

17) D.R.P. 146 969. 18) D.R.P. 182 764, Zusatz zu D.R.P. 146 949.

die entsprechenden Ester, Säurechloride, Cyanessigester, Amidosäureester, Nitrile usw., nach den üblichen Methoden in Barbitursäuren überführt. Man kann auch in der Weise verfahren, daß man zunächst die durch einen der oben genannten Substituenten monosubstituierten Malonsäuren oder ihre Derivate in Barbitursäuren oder in zur Herstellung von Barbitursäuren geeignete Zwischenprodukte umwandelt und den zweiten Substituenten durch nachträgliche Alkylierung einführt. Wenn man von Derivaten ausgeht, bei deren Verwendung man nicht unmittelbar zur Barbitursäure gelangt, so ist es natürlich nötig, die entsprechenden Derivate weiter zu behandeln, indem man z. B. aus den Iminobarbitursäuren, wie man sie bei der Kondensation mit Guanidin erhält, die Iminogruppe durch Hydrolyse abspaltet. Der aus Phenoäthylmalonester und Halogenäthyl dargestellte Äthylphenoxäthylmalonsäurediäthylester liefert mit Natriumalkoholat und Guanidinnitrat eine 2-Iminobarbitursäure, aus der durch Erhitzen mit 40proz. Schwefelsäure C-C-Äthylphenoxäthylbarbitursäure



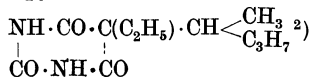
erhalten wird.

Aus Diphenoxäthylmalonsäurediäthylester erhält man in gleicher Weise Diphenoxäthylbarbitursäure. C-C-Propyl-p-kresoxäthylmalonsäurediäthylester gibt C-C-Propyl-p-kresoxäthylbarbitursäure, C-C-Benzylphenoxäthylmalonsäurediäthylester liefert C-C-Benzylphenoxäthylbarbitursäure¹⁾.

Es werden unsymmetrisch substituierte Malonsäuren der allgemeinen Formel $(\text{R}_1)(\text{R}_2)\text{C}(\text{COOH})_2$ (worin R_1 einen Alkyl- oder Aralkylrest, R_2 ein alicyclisches Radikal oder eine sekundäre Alkylgruppe vom Typus des Isopropyls bedeutet) oder ihre Derivate nach den üblichen Methoden in Barbitursäuren übergeführt. Eine Abänderung des Verfahrens besteht darin, daß man durch Alkyl- oder Aralkylreste bzw. durch ein alicyclisches Radikal oder eine sekundäre Alkylgruppe vom Typus des Isopropyls monosubstituierte Malonsäuren oder deren Derivate nach den üblichen Methoden in Barbitursäuren überführt und in die auf diese Weise oder durch Monoalkylierung der Barbitursäuren gewonnenen monosubstituierten Barbitursäuren oder in zur Herstellung dieser Säuren geeignete Zwischenprodukte durch weitere Alkylierung das zweite Radikal einführt und gegebenenfalls die Zwischenprodukte in die Barbitursäuren überführt. Den Produkten kommt bei geringer Giftigkeit große hypnotische Wirksamkeit zu.

Aus Cyclohexylcyanessigester stellt man Cyclohexyläthylcyanessigester her, der mit Natriumäthylat und Guanidinnitrat 5-Cyclohexyläthyl-2,4-diiminobarbitursäure liefert. Durch Kochen mit 40proz. Schwefelsäure wird 5-Cyclohexyläthylbarbitursäure gewonnen.

Aus Isopropyläthylcyanessigsäureäthylester erhält man Isopropyläthylbarbitursäure. Beschrieben sind ferner C-C-Cyclohexylbenzylbarbitursäure, C-C-Isopropylbenzylbarbitursäure und C-C-Äthylmethylpropylcarbinbarbitursäure



Mono- oder dialkylierte Malonylhalogenide läßt man auf Isoharnstoffalkyläther einwirken und erhält 2-Alkyloxy-5-mono- und dialkylbarbitursäuren. Aus Diäthylmalonylchlorid und Isoharnstoffmethylätherchlorhydrat und Lauge erhält man 2-Methoxy-5-diäthylbarbitursäure. Aus Äthylmalonylchlorid und Isoharnstoffmethylätherchlorhydrat erhält man 2-Äthoxy-5-äthylbarbitursäure. Aus 2-Methoxy-5-diäthylbarbitursäure kann man durch Hydrolyse mit starken Halogenwasserstoffsäuren Diäthylbarbitursäure erhalten²⁾.

C-C-Dialkylbarbitursäuren, welche am Stickstoff ungesättigte Kohlenwasserstoffreste enthalten, erhält man durch Erhitzen der Halogenide der Dialkylmalonsäuren mit Alkylharnstoff. Aus Monoalkylharnstoff und Diäthylmalonylchlorid erhält man durch Erhitzen auf 100—120° C-C-Diäthyl-N-monoalkylbarbitursäure. Erhitzt man diese mit Lauge und säuert dann an, so scheidet sich C-C-Diäthyl-N-monoalkylbarbitursäure aus. Aus Dialkylharnstoff und Diäthylmalonylchlorid gelangt man zur C-C-Diäthyl-N-N-dialkylbarbitursäure⁴⁾.

F. G. P. Remfry⁵⁾ hat Malonester mit Malonamiden kondensiert und dabei gefunden, daß der achthgliedrige Ring des Malonylmalonamids nur entsteht, wenn Malonamid mit Estern der Malonsäure, Monoalkylmalonsäuren oder der Dimethylmalonsäure kondensiert wird. Monoalkylierte Malonamide kondensieren sich mit Malonester oder Monoalkylmalonestern zu Diketo-

¹⁾ Bayer, D.R.P. 295492.

²⁾ Bayer, D.R.P. 293163.

³⁾ D.R.P. 249907.

⁴⁾ D.R.P. 258058.

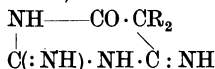
⁵⁾ Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 99, S. 610. 1911.

tetrahydropyrimidinen. Mit Malonylchloriden erhält man ähnliche Resultate wie mit den entsprechenden Estern. Nach den Versuchen von H. H. Dale sind sie aber in bezug auf Hypnose unwirksam.

Man erhält C-C-Dialkylbarbitursäuren¹⁾ aus den entsprechenden Dialkylmalonylguanidinen (Dialkyl-2-imino-4,6-dioxy-pyrimidinen) durch Abspaltung der Iminogruppe mit Oxydationsmitteln in saurer Lösung, z. B. Natriumnitrit, Chromsäure.

Die Darstellung der C-C-Dialkyiminobarbitursäuren²⁾ gelingt auch durch Behandlung von Guanidin mit C-C-Dialkylmalonylchloriden.

Dialkylierte Diiminooxy-pyrimidine³⁾



erhält man durch Einwirkung von dialkylierten Cyanessigestern auf Guanidin in Gegenwart von Alkalialkoholaten. Beim Behandeln mit verseifenden Mitteln tauschen sie glatt beide Iminogruppen gegen Sauerstoff aus, wobei die dialkylierten Barbitursäuren entstehen.

Cyanderivate des Pyridins erhält man, wenn man Dicyandiamid mit Acetessigestern, Malonsäureester, Cyanessigsäureester oder den Substitutionsprodukten dieser Ester mit Hilfe von alkalischen Mitteln kondensiert⁴⁾.

Die Kondensation von Dicyandiamid mit Dialkylmalonestern in Gegenwart alkalischer Kondensationsmittel wird bei 120° 8 Stunden lang im Autoklaven durchgeführt⁵⁾.

An Stelle von Dicyandiamid kann man Guanylharnstoff mit Malonsäurederivaten oder den Monoalkylderivaten bei Gegenwart alkalischer Mittel kondensieren. Die entstehenden Kondensationsprodukte gehen durch verseifende Mittel leicht in Barbitursäuren über⁶⁾.

An Stelle von Dicyandiamid wird Guanylharnstoff mit Malonsäurederivaten kondensiert⁷⁾.

Veronal entsteht beim Erwärmen von Biuret mit Diäthylmalonylchlorid, wobei im Verlaufe der Reaktion der Rest CONH₂ abgespalten wird⁸⁾.

Ebenso kann man aus Allophansäureester und Diäthylmalonsäureester sowie aus Biuret und Dialkylmalonester Veronal erhalten oder allgemein aus Harnstoffderivaten der allgemeinen Formel NH₂—CO—NH—CO—X, worin X NH₂ oder O-Alkyl bedeutet, die man mit Dialkylderivaten der Malonester kondensiert⁹⁾.

Dialkylmalonylhaloide werden mit Allophansäureestern erhitzt und geben Dialkylbarbitursäuren¹⁰⁾.

Dialkylierte Malonylamide und Malonaminsäureester, sowie die Ammoniumsalze lassen sich nicht praktisch in Amide verwandeln, sondern nur Säurechloride, wie Emil Fischer und Dilthey gefunden haben¹¹⁾. Man kann aber zu den Dialkylmalonaminsäurederivaten gelangen, wenn man die entsprechenden Cyandialkylacetverbindungen mit konzentrierten anorganischen Sauerstoffsäuren behandelt. So erhält man z. B. aus Cyandiäthylacetamid mit konzentrierter Schwefelsäure Diäthylmalonamid.

Die Cyandialkylacetylharnstoffe werden mit konzentrierten anorganischen Säuren erhitzt, wobei sich nach D.R.P. 162280 Diäthylmalonursäureamid bildet. Beim längeren Erhitzen entsteht aber Veronal. Man kann auch Salzsäure benutzen¹²⁾.

Zur Veronalsynthese werden Dialkylmalonursäureamide mit konzentrierten Säuren erhitzt [Schwefelsäure oder Salzsäure¹³⁾].

Triiminobarbitursäuren erhält man durch Kondensation von alkylierten Malonitrilderivaten mit Guanidin mit und ohne Kondensationsmitteln, sowie von Guanidinderivaten¹⁴⁾.

Diiminobarbitursäuren erhält man durch Kondensation von Malonitril oder seinen alkylierten Derivaten mit Harnstoff und seinen Derivaten mit Kondensationsmitteln alkalischer Art¹⁵⁾.

Am Kohlenstoff dialkylierte 2,4-Diimino-6-oxypyrimidine erhält man aus dialkylierten Cyanessigestern und Guanidin durch Verwendung von Alkaliamid oder freiem Alkalimetall als Kondensationsmittel¹⁶⁾. Man kann die beiden Komponenten auch ohne Zusatz eines Kondensationsmittels aufeinander einwirken lassen¹⁷⁾.

¹⁾ Schering, Berlin, D.R.P. 189076.

²⁾ Merck, Darmstadt, D.R.P. 158890.

³⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 158592.

⁴⁾ D.R.P. 158591.

⁵⁾ D.R.P. 175795, Zusatz zu D.R.P. 158591.

⁶⁾ E. Merck, D.R.P. 170586, Zusatz zu D.R.P. 158591.

⁷⁾ D.R.P. 180119, Zusatz zu D.R.P. 158591.

⁸⁾ Merck, D.R.P. 162220.

⁹⁾ Merck, D.R.P. 183857.

¹⁰⁾ D.R.P. 177694.

¹¹⁾ Merck, D.R.P. 162280. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 35, S. 844. 1902.

¹²⁾ D.R.P. 165225, Zusatz zu D.R.P. 162280.

¹³⁾ D.R.P. 174178.

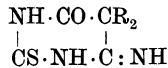
¹⁴⁾ Merck, D.R.P. 165692.

¹⁵⁾ Merck, D.R.P. 166468.

¹⁶⁾ Merck, D.R.P. 162657.

¹⁷⁾ D.R.P. 169405, Zusatz zu D.R.P. 162657.

C-C-Dialkylbarbitursäuren¹⁾ kann man auch durch Oxydation von 2-Thio-4.6-dioxydialkylpyrimidinen erhalten. Die Ausgangsmaterialien erhält man durch Kondensation von dialkylierten Cyanessigestern mit Thioharnstoff, wobei alkylierte Iminothiooxypprimidine der Formel:



entstehen, die man verseift. Man erhält so 2-Thio-4.6-dioxypprimidinderivate und behandelt diese mit Oxydationsmitteln.

2-Thio-4.6-dioxypprimidin und dessen C-alkylierte Derivate erhält man durch Verseifung von 2-Thio-4.6-diiminopyrimidin oder dessen Derivaten²⁾.

Dialkylthiobarbitursäuren gehen beim Erhitzen mit Lösungen von Schwermetallsalzen in Dialkylbarbitursäuren über³⁾.

Durch Erhitzen von Dialkylthiobarbitursäuren mit nicht oxydierend wirkenden Mineralsäuren erhält man Veronale⁴⁾. Man kann auch organische Säuren, wie Essigsäure, Oxalsäure, Toluolsulfosäure verwenden, auch saure Salze, wie Natriumbisulfid⁵⁾.

Dialkylthiobarbitursäuren tauschen beim Erhitzen mit aromatischen Aminen Schwefel gegen den Aminrest aus und so entstehen Dialkylaryliminobarbitursäuren, welche beim Erhitzen mit Säuren unter Abspaltung der entsprechenden aromatischen Amine in Dialkylmalonylharnstoffe übergehen⁶⁾.

Schering, Berlin, stellen Dialkylbarbitursäuren durch Behandlung von Dialkylmalonylguanidinen mit Säuren ohne Anwendung von Nitriten dar⁷⁾.

Dialkylmalonylguanidine stellt man her durch Behandlung von Dialkylmalonsäuren und einem Guanidinsalz mit konzentrierter Schwefelsäure⁸⁾.

Halogensubstituierte Iminodialkylpyrimidine werden dargestellt durch Behandlung der Basen mit Halogenen bzw. halogenabspaltenden Mitteln. Sie nehmen zwei Halogenatome am Stickstoff der Iminogruppe auf. Das Chlorderivat wird durch längeres Kochen mit Wasser in Diäthylbarbitursäure verwandelt⁹⁾.

Veronal wird dargestellt, indem man Dialkylmalonyldiurethane für sich oder unter Zusatz von Kohlensäurederivaten, wie Diphenylcarbonat und Harnstoff auf höhere Temperaturen erhitzt¹⁰⁾.

Man erhält Veronal, wenn man Dialkylmalonyldiurethane mit Metallalkoholaten in Gegenwart oder bei Abwesenheit von Alkohol erhitzt¹¹⁾. Man erhält aus den Urethanen die Barbitursäuren mit alkoholischen oder wässrigen Alkalien oder mit konzentrierter oder rauchender Schwefelsäure¹²⁾. Statt mit Metallalkoholaten kann man auch mit Ammoniak oder mit organischen Basen in der Wärme arbeiten¹³⁾.

Diurethanderivate dialkylierter Malonsäuren erhält man durch Erhitzen von Dialkylmalonsäurechloriden mit einem Urethan auf 100⁰¹⁴⁾. Beim Erhitzen von Dialkylmalonylchloriden mit Urethanen entsteht ein flüssiges Reaktionsgemisch, welches im Vakuum fraktioniert destilliert wird¹⁵⁾.

Dialkylbarbitursäuren erhält man durch Kondensation von Dialkylmalonaminsäureester mit Harnstoff bzw. Thioharnstoff oder Guanidin in Gegenwart von alkalischen Kondensationsmitteln¹⁶⁾.

Barbitursäuren können auch durch Behandlung der Iminobarbitursäuren oder deren in der 2. Iminogruppe durch Cyan bzw. Alkyl substituierten Derivate mit Alkylnitriten dargestellt werden¹⁷⁾.

5-Dialkyl-2-cyanimino-4.6-diiminopyrimidine erhält man durch Einwirkung dialkylierter Malonitrile in Gegenwart von alkalischen Kondensationsmitteln auf Dicyandiamid. Dieselbe Reaktion kann man unter Druck und bei höherer Temperatur vornehmen¹⁸⁾.

Die durch alkalische Kondensation von dialkylierten Cyanessigestern oder Malonestern bzw. Malonitrilen mit Dicyandiamid erhältlichen Pyrimidinderivate werden mit Säuren behandelt¹⁹⁾. Es werden statt der Kondensationsprodukte aus Dicyandiamid die entsprechenden Kondensationsprodukte aus Guanylharnstoff mit Dialkylderivaten des Malonesters, der Malonylhaloide usw. mit Säuren behandelt²⁰⁾.

¹⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 162219. ²⁾ Bayer, D.R.P. 171292.

³⁾ D.R.P. 170907. ⁴⁾ Einhorn, D.R.P. 165649.

⁵⁾ D.R.P. 172404, Zusatz zu D.R.P. 165649. ⁶⁾ D.R.P. 166266.

⁷⁾ D.R.P. 201244. ⁸⁾ Ciba, D.R.P. 204795. ⁹⁾ Bayer, D.R.P. 217946.

¹⁰⁾ Bayer, D.R.P. 183628. ¹¹⁾ Wilhelm Traube, D.R.P. 171992.

¹²⁾ D.R.P. 172885, Zusatz zu D.R.P. 171992.

¹³⁾ D.R.P. 172886, Zusatz zu D.R.P. 171992.

¹⁴⁾ Traube, D.R.P. 179946. ¹⁵⁾ D.R.P. 180424, Zusatz zu D.R.P. 179946.

¹⁶⁾ D.R.P. 163200. — Conrad, M. und A. Zart: Liebig's Ann. d. Chem. Bd. 340, S. 335.

¹⁷⁾ Otto Wolfes, Darmstadt, D.R.P. 175592.

¹⁸⁾ Bayer, D.R.P. 175588. ¹⁹⁾ D.R.P. 175589, Zusatz zu D.R.P. 175588.

²⁰⁾ Bayer, D.R.P. 165223, Zusatz zu diesem Patent D.R.P. 187990.

Sehr ähnlich ist folgendes Verfahren¹⁾. Es wird Guanyldiäthylbarbitursäure dargestellt, indem man Dicyandiamidin (Guanylharnstoff) und Diäthylmalonsäureester in Gegenwart alkalischer Kondensationsmittel erhitzt. Beim Erhitzen mit Schwefelsäure erhält man leicht Veronal.

Man kann Dialkyl-2-aryliminonarbitursäuren durch Kondensation von Dialkylmalonsäureester mit Arylguanidinen darstellen²⁾.

Crotylallylbarbitursäure erhält man durch Kondensation von Crotylallylmalonsäurediäthylester mit Harnstoff in Gegenwart von Natriumäthylat³⁾.

Durch Erhitzen von Dialkylmalonsäurediarylestern mit Guanidin oder Guanidinsalzen erhält man aus Diäthylmalonsäurediphenylester und Guanidincarbonat bei 160° Phenol und Diäthyl-2-iminobarbitursäure, die man in Veronal überführen kann⁴⁾.

Tetrasubstituierte Diureide der Dialkylmalonsäuren gehen durch saure Kondensationsmittel in Dialkylbarbitursäuren über. Man erhält diese Diureide durch Einwirkung von Dialkylmalonylchloriden auf asymmetrische disubstituierte Harnstoffe⁵⁾.

Man erhält Veronale durch Behandlung der entsprechenden Dialkylmalonylguanidine mit Säuren⁶⁾.

Veronale werden durch Behandlung der entsprechenden Guanidinderivate in saurer Lösung mit Nitrit hergestellt. Die Ausbeute soll 90—100% betragen⁷⁾.

Die direkte Alkylierung der Barbitursäure gibt sehr schlechte Ausbeute, hingegen kann man Malonylguanidin sehr gut alkylieren, wobei die Iminogruppe nicht gut alkyliert wird⁸⁾.

Durch Kondensation von Urethanen mit Malonaminsäureestern bzw. deren Alkylderivaten mit alkalischen Kondensationsmitteln erhält man Barbitursäuren und deren Alkylderivate⁹⁾.

Dialkylmalonaminsäureester erhält man durch Alkylierung der Malonaminsäureester, wobei man die beiden Alkylgruppen nacheinander einführen kann¹⁰⁾.

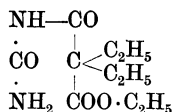
Diäthyliminobarbitursäuren werden durch Erhitzen von Dialkylmalonsäurediarylestern mit Guanidin oder Guanidinsalzen erhalten¹¹⁾.

Die am Kohlenstoff alkylierten Dialkyl-2,4-diimino-6-oxypyrimidine werden mit wässrigen Säuren behandelt¹²⁾.

Diäthylmalonylcarbonyldiharnstoff wird durch Erhitzen von Diäthylmalonsäureestern mit Carbonyldiharnstoff und Natriumalkoholat oder analogen Kondensationsmitteln hergestellt¹³⁾.

Veronal stellt man her durch Einwirkung von Phosgen auf Diäthylmalonamid bei einer über 100° liegenden Temperatur¹⁴⁾.

Veronal wird aus den Estersäure-Ureiden

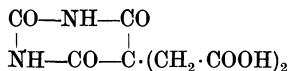


der substituierten Malonsäuren mit alkalischen Reagentien dargestellt¹⁵⁾.

Man erhält Veronale durch Erwärmen von Dialkylmalonamid mit Oxalylchlorid. Diese Reaktion vollzieht sich unter Abspaltung von Salzsäure und Kohlenoxyd¹⁶⁾.

Bei der Umsetzung von Oxalylchlorid mit Dialkylmalonamiden entstehen auch dann C-C-Dialkylbarbitursäuren, wenn man jene Verbindungen in einem gegen Oxalylchlorid indifferenten Verdünnungsmittel, ohne zu erwärmen, z. B. in Gegenwart bzw. in Lösung von Essigsäureanhydrid, längere Zeit aufeinander einwirken läßt¹⁷⁾.

Leicht lösliche Derivate der Barbitursäure erhält man durch Behandlung der Diallylbarbitursäure bzw. Äthylallylbarbitursäure mit Ozon und führt die entstandenen Ozonide in die entsprechenden Carbonsäuren über. Aus Diallylbarbitursäure erhält man so nach dem Einleiten von Ozon in eine Lösung der Säure in Eisessig über ein kristallinisches Ozonid, das auf dem Wasserbade erhitzt und zersetzt wird, eine Dicarbonsäure



¹⁾ Heyden, Radebeul, D.R.P. 171 147.

²⁾ Höchst, D.R.P. 172 979.

³⁾ Bayer, Leverkusen, A.P. 1511 919.

⁴⁾ Merck, D.R.P. 231 887.

⁵⁾ Einhorn, D.R.P. 193 446.

⁶⁾ Schering, D.R.P. 201 244.

⁷⁾ Schering, D.R.P. 189 076.

⁸⁾ Schering, D.R.P. 174 940.

⁹⁾ D.R.P. 171 294.

¹⁰⁾ D.R.P. 182 045.

¹¹⁾ Heyden, D.R.P. 231 887.

¹²⁾ Bayer, D.R.P. 180 669.

¹³⁾ Heyden, D.R.P. 165 224.

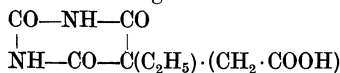
¹⁴⁾ Agfa, D.R.P. 180 669.

¹⁵⁾ Böhringer, Waldhof, D.R.P. 193 447.

¹⁶⁾ Alfred Einhorn, München, D.R.P. 225 457.

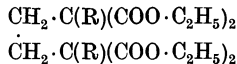
¹⁷⁾ Alfred Einhorn, München, D.R.P. 227 321, Zusatz zu D.R.P. 225 457.

während Äthylallylbarbitursäure in analoger Weise behandelt in eine Monocarbonsäure



übergeführt wird. Beide bilden leicht lösliche beständige Alkalisalz¹⁾.

Dialkyläthylenbarbitursäuren werden dargestellt, indem man Dialkylbutantetracarbonsäureester der Formel



mit Harnstoff in Gegenwart von Alkoholen unter Druck erhitzt. Die Ausgangsmaterialien werden aus rohem, im Vakuum von Malonsäureester und Trimethylen dicarbonsäureester befreitem Butantetracarbonsäureester mit Natriumäthylat und Alkylhalogenid dargestellt. Beschrieben sind Dipropylbutantetracarbonsäureester, Dibenzylbutantetracarbonsäureester, Diäthyläthylendibarbitursäure, Dipropyläthylendibarbitursäure²⁾.

Barbitursäuren, welche mit zwei verschiedenen Alkyl- oder Arylresten substituiert sind.

Im Gegensatz zu Emil Fischer und Mering, welche die symmetrischen Substitutionsprodukte der Barbitursäure untersuchten, prüften Carnot und Tiffeneau die durch asymmetrische Substitution gewonnenen Derivate, bei denen sich das höhere durch ein Mehr von nur 1 C (statt 2 C) auszeichnet³⁾.

Äthyl-methyl-malonylharnstoff wirkt nur $\frac{1}{2}$ so stark wie Veronal, Äthyl-propyl-malonylharnstoff 2mal, Äthyl-butyl-malonylharnstoff 3mal, Äthyl-iso-butyl-malonylharnstoff 3mal, Äthyl-isoamyl-malonylharnstoff 3mal, Äthyl-heptyl-malonylharnstoff 2.5mal so stark wie Veronal.

Die Äthylbutylbarbitursäure ist wegen ihrer guten Löslichkeit besonders hervorstechend. Die Wirkung des Butylradikals ist aber keine spezifische, denn Isobutyl- und Isoamylradikale geben sie auch, außerdem ist die hypnotische Wirkung bei symmetrischer Einführung dieser Radikale nie vermehrt, bisweilen abgeschwächt. Der günstige Einfluß des Butylradikals ist eher auf die Größe seines Molekulargewichtes zurückzuführen, wodurch die physikalisch-chemischen Eigenschaften günstig beeinflußt werden.

Am Kohlenstoff unsymmetrisch dialkylierte Barbitursäuren und deren Salze erhält man, wenn man entweder C-Monoalkylbarbitursäuren alkyliert oder Harnstoff oder Harnstoff abspaltende Verbindungen mit Derivaten der α -Dialkylmalonsäuren, wie Estern, Chloriden oder Amidinen, oder α -Dialkylcyanessigsäureestern in Gegenwart von NaOC_2H_5 oder anderen alkalischen Mitteln kondensiert⁴⁾.

Diese Säuren, wie auch andere CC-disubstituierte Barbitursäuren lassen sich in Alkalisalze, sowie Salze mit organischen Basen, besonders Piperazin, überführen.

Z. B. ist die durch Einwirkung von ammoniakalischem Silbernitrat auf Monoäthylbarbitursäure erhaltliche Silberverbindung durch Behandeln mit Isobutyljodid bzw. Isoamyljodid in alkoholischer Lösung in die Isobutyläthylbarbitursäure bzw. Isoamyläthylbarbitursäure überführbar. Die erstgenannte Säure läßt sich z. B. auch durch Kondensation von Harnstoff mit Isobutyläthylmalonester in Gegenwart von Natriumäthylat durch Erhitzen der Komponenten unter Druck erhalten. — Kondensiert man Butylpropylcyanessigester mit Harnstoff in Gegenwart von Natriumäthylat und verseift die als Zwischenprodukt entstandene 4-Imino-5.5-butylpropylbarbitursäure durch Kochen mit verdünnter Salzsäure, so gewinnt man die Butylpropylbarbitursäure und analog die Isobutylpropyl- und Isoamylpropylbarbitursäure. Durch Lösen von Piperazinhydrat und Butyläthyl- bzw. Isobutyläthylbarbitursäure in Wasser und nachfolgende Krystallisation erhält man die entsprechenden Piperazinsalze der Säuren.

Am Kohlenstoff unsymmetrisch dialkylierte Barbitursäure erhält man durch Behandlung der Silberverbindungen von Monoalkylbarbitursäuren mit Alkyljodiden. Beschrieben ist die n-Butyläthylbarbitursäure, n-Butylallylbarbitursäure⁵⁾.

¹⁾ H. Staudinger, Zürich, Schw.P. 91561 und 92578.

²⁾ Albert Wolff, Köln, D.R.P. 233968.

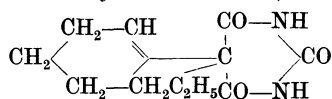
³⁾ Carnot, Paul und Marc Tiffeneau: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 175, S. 241. 1922. Paris méd. Bd. 12, S. 329. 1922.

⁴⁾ E. Layraud, Paris, E.P. 191008/1922.

⁵⁾ Edouard Layrand, F.P. 546997/1922.

Ferner wird beschrieben Isobutyläthylbarbitursäure, Isoamyläthylbarbitursäure n-Butylpropylbarbitursäure, Isobutylpropylbarbitursäure, Isoamylpropylbarbitursäure ferner die Piperazinsalze der n-Butyläthylbarbitursäure und Isobutyläthylbarbitursäure¹⁾

Phanodorm (Äthylcyclohexenylbarbitursäure)



nimmt in der Wirkung eine Mittelstellung zwischen Luminal und Cyclohexyläthylbarbitursäure ein.

Äthyl-n-hexylbarbitursäure ist wirksamer und weniger toxisch als Luminal, die Wirkung ist jedoch nicht so anhaltend wie bei diesem.

5-Hexyl-1-methylbarbitursäure ist ohne Wirkung, 5-Hexyl-1-phenylbarbitursäure toxisch ohne hypnotische Wirkung²⁾.

n-Butyläthylbarbitursäure (Soneryl) ist ein kräftiges Schlafmittel³⁾.

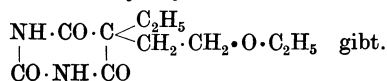
Luminal (Phenyläthylbarbitursäure) ist $\begin{array}{c} \text{CO}-\text{NH} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_5 > \text{C} \\ | \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ | \\ \text{CO}-\text{NH} \end{array}$, verwandelt sich

in Lösungen seiner Salze leicht unter Kohlensäureabspaltung in Phenyläthylacetylarnstoff⁴⁾. Es wirkt stärker hypnotisch als Veronal.

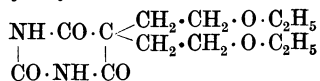
Arthur W. Dox und Lester Yoder⁵⁾ haben 5.5-Methylbenzylbarbitursäure, 5.5-Äthylbenzylbarbitursäure, 5.5-n-Propylbenzylbarbitursäure, 5.5-iso-Propylbenzylbarbitursäure, 5.5-n-Butylbenzylbarbitursäure, 5.5-iso-Butylbenzylbarbitursäure, 5.5-iso-Amylbenzylbarbitursäure dargestellt, von denen das Äthylderivat die stärkste hypnotische Wirkung zeigt, aber diese ist begleitet von Tetanus-symptomen. Die Produkte dürften keinen therapeutischen Wert haben.

Die Äthylbenzyl-derivate der Barbitursäure erzeugen Krämpfe. Das Phenyl-äthyl-derivat, bei dem das Phenyl sich in β -Stellung zum Barbitursäure-C befindet, wirkt hingegen ohne Krampfwirkung hypnotisch intraperitoneal. Per os ist es viel weniger wirksam⁶⁾.

Ätherartige Derivate der Barbitursäure erhält man, wenn man Alkylalkoxyalkyl- oder Dialkoxyalkylmalonsäuren oder deren Derivate nach den für die Darstellung von Barbitursäure oder deren C-Mono- und Dialkylsubstitutionsprodukte bekannten Methoden in die entsprechenden C-C-Alkylalkoxyalkyl- bzw. Dialkoxyalkylbarbitursäuren überführt. So erhält man aus Malonsäureäthylester, Natriumalkoholat und Jodäthyläther $\text{J} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ Diäthoxyäthylmalonsäureäthylester, welcher mit Natriumäthylat und Harnstoff bei 100° C-C-Diäthoxyäthylbarbitursäure



Ferner ist C-C-Äthyläthoxyäthylbarbitursäure



beschrieben⁷⁾.

¹⁾ F.P. 26209/1923, Zusatz zu F.P. 546997.

²⁾ Dox, A. W.: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 46, S. 1707. 1924.

³⁾ Tiffeneau, M. und F. Layrand: Bull. des sciences pharmacol. Bd. 31, S. 139. 1924. Dox und Yoder: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 44, S. 150. 1923. — Shoule und Moment: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 45, S. 253. 1923. — Fabre: Journ. of pharmacy et chim. [7] Bd. 27, S. 337. 1923.

⁴⁾ Impens: Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 20.

⁵⁾ Dox, Arthur W. und Lester Yoder: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 44, S. 1141. 1922. ⁶⁾ Dox, A. W.: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 46, S. 2843. 1924.

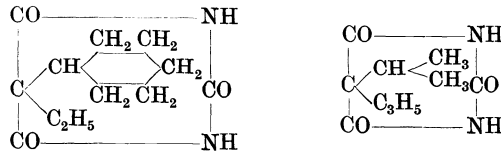
⁷⁾ Byk, D.R.P. 285636.

Alkylarylbarbitursäuren und Arylbarbitursäuren, und zwar Phenyläthylbarbitursäure, Phenylmethylbarbitursäure, Phenylpropylbarbitursäure, Phenylbenzylbarbitursäure und p-Methoxyphenyläthylbarbitursäure erhält man aus den substituierten Malonsäuren, nach dem für die Veronalsynthese passenden Verfahren¹⁾.

Man erhält Derivate der Barbitursäure durch Einwirkung von Malonylhalogeniden, die einen Phenylrest enthalten auf Isoharnstoffalkyläther; die so erhaltenen Produkte behandelt man mit Säuren. So erhält man 2-Methoxy-5-phenyläthylbarbitursäure aus Phenyläthylmalonylchlorid, Isoharnstoffmethylätherchlorhydrat und Lauge. 2-Äthoxy-5-benzylbarbitursäure erhält man aus Benzylmalonchlorid und Isoharnstoffäthylätherchlorhydrat und Lauge. Nach der Kondensation wird mit Essigsäure abgeschieden. Zu der gleichen Substanz gelangt man aus Phenylmalonchlorid. Durch Hydrolyse von 2-Methoxy-5.5-phenyläthylbarbitursäure mit Salzsäure erhält man Phenyläthylbarbitursäure. Durch Hydrolyse von 2-Äthoxy-5-benzylbarbitursäure mit Bromwasserstoffsäure erhält man 5-Benzylbarbitursäure, ebenso durch Hydrolyse mit starker Schwefelsäure²⁾.

Man kondensiert entweder den Äthylsekundärbutylcyanessigsäureäthylester mit Harnstoff in Gegenwart von Natriumäthylat und verseift das Iminoderivat mit verd. Mineralsäure oder unmittelbar den entsprechenden disubstituierten Malonester mit Harnstoff, bzw. behandelt man das Natriumsalz der Sekundärbutylbarbitursäure mit Äthylhalogeniden und erhält so die Äthylsekundärbutylbarbitursäure³⁾.

Ausgesprochen narkotisch wirken Cyclohexyl-äthyl-barbitursäure, Cyclohexylallyl-barbitursäure



und Isopropyl-allyl-barbitursäure und zwar mit zunehmender Stärke in dieser Reihenfolge; Isopropylallylbarbitursäure wirkt viel stärker als Dial und ist ohne nennenswerte Wirkung auf den Blutdruck⁴⁾.

Bei der Untersuchung von Isobutyläthylbarbitursäure, Isoamyläthylbarbitursäure, n-Butyläthylbarbitursäure, n-Butylisopropylbarbitursäure, n-Propylisopropylbarbitursäure, Isoamylisopropylbarbitursäure, Isoamylpropylbarbitursäure, sek. Butyläthylbarbitursäure zeigte es sich, daß der Quotient Giftwirkung: hypnotische Wirkung mit steigendem Molekulargewicht zunimmt und dann wieder abnimmt. Am wirksamsten ist Isoamyläthylbarbitursäure⁵⁾.

Isopropylallylbarbitursäure erhält man durch Einwirkung der Alkaliverbindung der Monoisopropylbarbitursäure auf Allylhalogenide bei niederer Temperatur ohne Druck⁶⁾.

C-C-Dialkyliminobarbitursäuren entstehen durch Erhitzen von Guanidin oder Guanidinsalzen⁷⁾.

Isopropylalkylbarbitursäuren. Zu Schw.P. 90592 und E.P. 181427 ist nachzutragen, daß sich aus der Monoisopropylbarbitursäure in alkalischer Lösung durch Einwirkung anderer Alkylhalogenide als der Allylverbindungen die entsprechenden homologen Disubstitutionsprodukte gewinnen lassen. Dargestellt wurden: Isopropylmethylbarbitursäure, Diisopropylbarbitursäure⁸⁾.

Mono-i-propylbarbitursäure wird in konzentrierter alkoholischer Lösung bei erhöhten Temperaturen und gewöhnlichen oder erhöhtem Druck mit Allylhalogeniden behandelt. Das Verfahren liefert wesentlich höhere Ausbeuten an i-Propylallylbarbitursäuren als die Herstellung ohne äußere Wärmezufuhr und ohne Druck⁹⁾.

Verbindungen, bestehend aus Dialkylbarbitursäure und anderen wirksamen Komponenten.

Lösliches Dial ist Diallbarbitursäure durch Monoäthylharnstoff und Urethan wasserlöslich gemacht.

1) D.R.P. 247952. 2) D.R.P. 249722. 3) M. L. C. Roger, F.P. 598072.
 4) Pohl, J.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38, S. 520. 1933.
 5) Shonle, A. and A. Moment: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 45, S. 243. 1923.
 6) Hoffmann-La Roche, Schw.P. 90592; E.P. 181247/1921.
 7) E. Merck, Darmstadt, D.R.P. 231887. 8) Hoffmann-La Roche, Ö.P. 92386.
 9) Höchst, E.P. 228195/1925.

Didial ist eine Verbindung von Diallylbarbitursäure mit Äthylmorphin.

Ciba¹⁾ beschreibt die Darstellung von Morphinphenyläthylbarbitursäure, Äthylmorphinphenyläthylbarbitursäure, Codeinphenyläthylbarbitursäure.

Dialacetin ist eine Kombination von Diallylbarbitursäure mit p-Acetaminophenylallyläther.

Ciba beschreibt die Darstellung von Chinindiallylbarbitursäure, Hydrochinindiallylbarbitursäure, Euchinindiallylbarbitursäure, Cinchonindiallylbarbitursäure, Äthylhydrocypreindiallylbarbitursäure. Die Substanzen sollen als Wehenmittel Verwendung finden²⁾.

Nicht nur die Diallylbarbitursäure, sondern auch Monallylkylbarbitursäuren geben mit Alkaloiden der Chiningruppe salzartige Verbindungen von analogen Eigenschaften.

Allyl-isopropylbarbitursäures Diäthylamin ist 4—5fach so stark wie Veronal, es steht dem Dial am nächsten³⁾.

Man läßt auf Dialkyl- oder Aryl-alkyl-barbitursäuren Alkylamine einwirken und erhält leicht lösliche Verbindungen. Beschrieben sind: Diäthylbarbitursäures Diäthylamin, diallylbarbitursäures Diäthylamin, phenyläthylbarbitursäures Dimethylamin, diäthylbarbitursäures Monomethylamin, diäthylbarbitursäures Cholin⁴⁾.

Bayer, Leverkusen⁵⁾, machen eine Doppelverbindung aus Phenyläthylbarbitursäure und Pyramidon.

Man erhält durch Einwirkung von Diäthylamin auf Diäthylbarbitursäure ein in Wasser mit alkalischer Reaktion leicht lösliches Salz, dessen wässrige Lösung im Gegensatz zu derjenigen des Natriumsalzes, insbesondere in Gegenwart von Alkohol oder Glycerin haltbar ist und sich deshalb auch in Form von subcutanen Injektionen als Schlafmittel anwenden läßt. Auch die Isopropylbarbitursäure läßt sich mit Diäthylamin und Dimethylamin zu Produkten von analogen Eigenschaften vereinigen. Zur Darstellung der Salze löst man die Säure in absolutem Alkohol oder Äther und vermischt die Lösung mit wasserfreiem Diäthylamin bzw. einer alkoholischen Dimethylaminlösung⁶⁾.

Allylisopropylbarbitursäures Diäthylamin ist ungefähr dem Dial gleichwertig⁷⁾.

Chinin und Veronal lassen sich durch Zusatz von Trinatriumphosphat entbittern. Das entbitterte Veronal heißt Paranoval⁸⁾.

Veramon ist ein durch Zusammenschmelzen von 1 Mol. Diäthylbarbitursäure und 2 Mol. Pyramidon erhaltene Substanz.

Man schmilzt Isopropylallylbarbitursäure mit 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon zusammen. Es entsteht eine Doppelverbindung⁹⁾.

Statt Diäthylbarbitursäure kann man andere Dialkylbarbitursäuren verwenden. Z. B. Verbindung aus Dipropylbarbitursäure und Phenyl-dimethyl-dimethylaminopyrazolon, Verbindung aus Phenyläthylbarbitursäure und Phenyl-dimethyl-dimethylaminopyrazolon, Verbindung aus Diallylbarbitursäure und Phenyl-dimethyl-dimethylaminopyrazolon¹⁰⁾.

Es werden Doppelverbindungen aus Dialkylbarbitursäuren und 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon und zwar mit 2 Mol. des letzteren und 1 Mol. Di-n-butylbarbitursäure, bzw. Äthyl-n-butylbarbitursäure, bzw. Äthyl-sek-butylbarbitursäure, bzw. Äthyl-1-amylbarbitursäure dargestellt¹¹⁾.

Verbindungen der Morphinalkaloide mit Barbitursäurederivaten erhält man, indem man die Morphinalkaloide oder deren Derivate auf Dialkylbarbitursäure entweder in Form der freien Verbindungen oder in Form ihrer Salze in molekularen Mengen, gegebenfalls in Gegenwart geeigneter Lösungs- oder Verdünnungsmittel einwirken läßt. Beschrieben sind: Morphindialkylbarbitursäure, Dimethylmorphin-Dialkylbarbitursäure, Äthylmorphin-Dialkylbarbitursäure, Alkylmorphin-Dialkylbarbitursäure, Äthylmorphin-Dialkylbarbitursäure, Kodein-Dialkylbarbitursäure, Dihydromorphin-Dialkylbarbitursäure, Dihydrokodein-Dialkylbarbitursäure¹²⁾.

Allonal ist isopropylpropenylbarbitursäures Phenyl-dimethyl-dimethylaminopyrazolon.

¹⁾ D.R.P. 330814, Zusatz zu D.R.P. 322335.

²⁾ D.R.P. 329772.

³⁾ Wiki, B.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 27, S. 117. 1922.

⁴⁾ Hoffmann-La Roche, Basel, D.R.P. 398851.

⁵⁾ A.P. 1508401.

⁶⁾ Hoffmann-La Roche, Basel, Schw.P. 84997, Schw.P. 94623, 94624, Zusatz zu Schw.P. 84997.

⁷⁾ Wiki, B.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 27, S. 117. 1922.

⁸⁾ Straub, W. und C. v. Rad.: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 50, S. 329. 1924.

⁹⁾ Hoffmann-La Roche, Schw.P. 97751; E.P. 188521/1921; Ö.P. 92389.

¹⁰⁾ Schering, Berlin, E.P. 198379, Zusatz zu 158558.

¹¹⁾ Abbott Labor., A.P. 1478463. ¹²⁾ Ges. f. chem. Ind. Berlin, D.R.P. 322335.

Hydantoine.

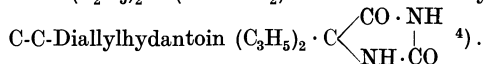
Nirvanol ist γ - γ -Phenyläthylhydantoin, ein geschmackloses Beruhigungs- und Schlafmittel. Es hat Nebenwirkungen, welche den Acetylnirvanol fehlen sollen.

γ -Dialkylhydantoine (2.4-Diketo-5.5-dialkyltetrahydroimidazol), wie Diäthylhydantoin und Dipropylhydantoin lassen sich durch Alkylierung in Trialkylhydantoine (2.4-Diketo-5.5.3-trialkyltetrahydroimidazole) überführen, welche hypnotische Wirkungen haben. Triäthylhydantoin $(C_2H_5)_2C-NH \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} CO \\ CO \cdot NC_2H_5 \end{array}$ entsteht aus Diäthylhydantoin, Ätzkali und Bromäthyl. Beschrieben sind ferner γ -Methyläthyl- ε -äthylhydantoin und γ γ ε -Tripropylhydantoin¹⁾

Die beste Darstellungsweise des Nirvanol beschreibt W. T. Read²⁾. Man erhält es aus Phenyläthylketon, Blausäure und ammoniakalischem Alkohol. Das entstandene Öl wird mit cyansaurem Kalium behandelt, das Nitril abfiltriert und mit Salzsäure gekocht.

Die Natriumverbindung von Phenylcyanacetamid gibt mit Jodäthyl Phenyläthylcyanacetamid. Es löst sich beim Eintragen in Natriumhypobromitlösung und gibt nach kurzem Erwärmen Phenyläthylhydantoin. In analoger Weise erhält man Phenylallylhydantoin³⁾.

Diäthylmalonamid gibt mit Kaliumhypobromit Diäthylhydantoin. Das aus Phenyläthylcyanacetamid und konz. Schwefelsäure bei 125° dargestellte Phenyläthylmalonamid gibt mit Natriumhypobromit nach mehrstündigem Stehen Phenyläthylhydantoin. Läßt man, nachdem das Amid in Lösung gegangen, nicht mehrere Stunden stehen, sondern säuert diese Lösung sofort an, so erhält man bei Verwendung von Hypochlorit ein chloriertes Amid $(C_2H_5)_2 \cdot C(CO \cdot NH_2) \cdot CO \cdot NHCl$. Diallylmalonamid liefert mit Natriumhypochlorit



An Stelle der C-C-Arylalkylcyanacetamide oder der substituierten Malonamide werden Arylalkylmalonitrile mit Hypohalogeniden behandelt⁵⁾.

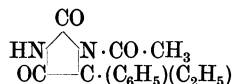
So gibt Phenyläthylmalonitril beim längeren Stehen mit Kaliumhypobromitlösung Phenyläthylhydantoin. Ferner sind beschrieben: Phenylisopropylhydantoin, Phenylbenzylhydantoin.

Man läßt hier Ammoniak oder Monoalkylamine auf Urethanoarylalkylester der allgemeinen Formel: (Aryl) · (Alkyl) · C(NH · COO Alkyl) · COOR (R = Alkyl) einwirken.

So erhält man aus α -Phenyl- α -urethanopropionsäuremethylester γ -Phenylmethylhydantoin. Analog erhält man γ -Phenyläthylhydantoin, 3-Äthyl-5.5-phenyläthylhydantoin, γ -Piperonylmethylhydantoin⁶⁾.

Heyden⁷⁾ beschreibt die Darstellung des Phenyläthylhydantoincalcium nach den üblichen Methoden.

1-Acetyl-5.5-phenyläthylhydantoin



erhält man durch Acetylierung von 5.5-Phenyläthylhydantoin⁸⁾.

Oxime und Amide.

Dimethylketoxim hat eine geringe sedative Wirkung, Methyläthylketoxim macht kurzen Schlaf, Methylpropylketoxim langen Schlaf und Äthylpropyl-

¹⁾ Einhorn, D.R.P. 289248.

²⁾ Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 44, S. 1746. 1922.

³⁾ Heyden, Radebeul, D.R.P. 309508.

⁴⁾ D.R.P. 310426, Zusatz zu D.R.P. 309508.

⁵⁾ Heyden, Radebeul, D.R.P. 335994, Zusatz zu D.R.P. 309508.

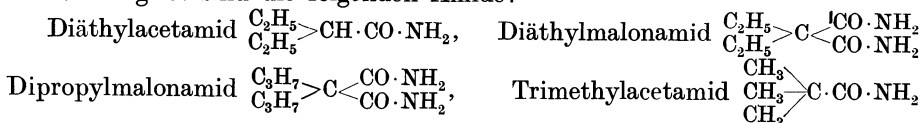
⁶⁾ D.R.P. 335993, Zusatz zu D.R.P. 310427.

⁷⁾ D.R.P. 360689.

⁸⁾ Heyden, D.R.P. 360688.

ketoxim einen langen Schlaf. Äthylpropylketoxim macht in einigen Minuten einen äußerst tiefen Schlaf und Krämpfe. Dipropylketoxim macht langen Schlaf. Die beiden letzteren Verbindungen wirken stark ätzend und darmreizend. Beim Menschen macht Methyläthylketoxim Magendarmkrämpfe und Durchfall.

Wirkungslos sind die folgenden Amide:



Dipropylacetamid macht im Gegensatz zum Diäthylacetamid schon in kleineren Dosen Schlaf, aber auch Diäthylacetamid macht eine leichte hypnotische Wirkung. In seiner Wirkung auf Hunde wird Dipropylacetamid nur von Veronal übertroffen.

Dipropylacetäthylamid macht klonische und tonische Krämpfe. Dipropylacetdiäthylamid hingegen zeigt gar keine Wirkung.

Tetraäthylsuccinimide erweisen sich als giftig, ohne irgendwie narkotisch zu wirken¹⁾.

Äthylpropylhomophthalimid wirkt hypnotisch, Dipropylhomophthalimid ist ohne Wirkung, Diallylhomophthalimid wirkt hypnotisch, Dipropylacetylacetamid narkotisch, Äthylisobutylacetylacetamid wenig wirksam, Diallylacetylacetamid wenig wirksam, Äthylisobutylhydantoin narkotisch, Propylisobutylhydantoin narkotisch, Diisobutylhydantoin unwirksam, Dipropylhydantoin narkotisch²⁾.

Isovaleramid $\begin{matrix} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ macht einen hypnoseähnlichen Zustand bei Kaninchen und Katzen, ohne richtigen Schlaf zu erzeugen. Das höhere homologe β -Diäthylpropionsäureamid $\text{C}_2\text{H}_5 > \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ macht Schlaf.

β -Methylpropionsäureamid und Di-n-propylpropionsäureamid machen ebenfalls Hypnose. Ersteres wirkt schwächer, letzteres stärker als β -Diäthylpropionsäureamid.

Viel intensiver als Diäthylacetamid und Dipropylacetamid wirkt Triäthylacetamid $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} > \text{C} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$. Die Einführung von zwei Amyl- oder Benzylgruppen in das Acetamidmolekül begünstigt nicht die schlafmachende Wirkung. Der Phenylrest hingegen verleiht, wenn er neben einem oder zwei Alkylradikalen an einem Kohlenstoff steht, dem Amidkomplex stark hypnotische Eigenschaften. In dieser Kombination erweist sich wieder die Methylgruppe weniger wirksam als die Äthylgruppe. Das Propylradikal verstärkt die Wirkung noch etwas, beeinflusst aber den Effekt ungünstig, weil die Giftigkeit sowie die Länge des Exzitationsstadiums ansteigt.

Die Verdoppelung des Phenylrestes z. B. im Diphenylacetamid erhöht die Wirksamkeit nicht. Diäthylphenylacetamid ist sehr sicher wirksam. Beim Menschen werden aber alle diese substituierten Säureamide im Stoffwechsel sehr rasch abgebaut, rascher als bei den Versuchstieren.

Ähnlich wird Zimtamid bei Hunden und Kaninchen verschieden rasch abgebaut³⁾.

Diäthylacetyldiäthylamid übt auf Tiere eine erregende und temperaturerhöhende Wirkung aus.

¹⁾ Dox, Arthur W.: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 47, S. 1471. 1925.

²⁾ Lumière, August und Felix Perrin: Bull. de la soc. de chim. biol. de France [4] Bd. 35, S. 1022. 1924.

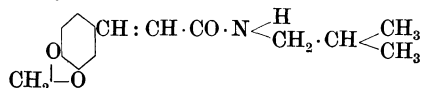
³⁾ Impens: Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 20.

Man erhält es durch Einwirkung von Diäthylacetylchlorid auf Diäthylamin als eine ölige, mentholartig riechende und schmeckende Flüssigkeit¹⁾.

Die β - β -dialkylierten Propionsäuren, ihre Ester, Amide und Ureide sollen geschmacklose, gut wirkende Sedativa sein, welche die Eigenschaften der Isovaleriansäurederivate im erhöhten Maße zeigen. Diese Säuren werden in üblicher Weise in die Ester, Amide oder Ureide übergeführt. Beschrieben ist Diäthylpropionsäureamid aus dem Chlorid und Ammoniak dargestellt, ferner Diäthylpropionylharnstoff aus Harnstoff und dem Chlorid und Diäthylpropionsäurementholester²⁾.

Die Halogenide der entsprechenden Dialkylcarbinole kondensiert man mit Alkali-cyanessigestern, und die so erhältlichen Produkte werden in beliebiger Reihenfolge verseift, in das Amid übergeführt und aus ihnen Kohlensäure abgespalten³⁾.

In der als Mittel gegen Frauenleiden viel gebrauchten Rutacee, *Fagara xanthoxyloides* Lam, fanden H. Thoms und F. Thümen⁴⁾ Fagaramid = Piperonylacrylsäureisobutylamid



Nach den Untersuchungen von R. Kobert und E. Rost wirkt dieses auf Kaltblüter narkotisch, auf Säugetiere gar nicht. Vielleicht kommt ihm auch Krampfwirkung zu.

Sedative Mittel, wie Phenylpropylacetamid, Phenyläthylacetylharnstoff usw. kann man erhalten, indem man Phenylpropylacetonitril mit Alkali im Autoklaven erhitzt. Aus Phenyläthylacetonitril erhält man Phenyläthylacetamid⁵⁾.

Sedativa, wie α -Phenyl-n-valeriansäureamid und Phenyläthylacetylharnstoff werden in bekannter Weise dargestellt⁶⁾.

α -Halogenfettsäuren der allgemeinen Formel $\text{C}(\text{R}_2) \cdot (\text{Halogen}) \cdot \text{COOH}$ ($\text{R} = \text{Alkyl}$) oder deren Derivate wie die Ester oder Nitrile werden in Gegenwart von Schwermetallen mit Alkylhalogeniden kondensiert und die so entstandenen trialkylierten Carbonsäuren, deren Ester oder Nitrile in die zugehörigen Amide übergeführt⁷⁾.

So wird z. B. Diäthylbromacetonitril $\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{Br}) \cdot \text{CN}$ mit Xylol und Kupferpulver erhitzt. Man fraktioniert den Rückstand nach Entfernung des Xylols. Das entstandene

Tetraäthylbernsteinsäuredinitril $\begin{array}{c} (\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{C} \cdot \text{CN} \\ | \\ (\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{C} \cdot \text{CN} \end{array}$ liefert beim Behandeln mit Schwefel-

säure Tetraäthylbernsteinsäurediamid. Aus Bromdiäthyllessigsäureäthylester erhält man Tetraäthylbernsteinsäurediäthylester, welcher beim Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak ebenfalls in das Diamid übergeht. Diäthylbromacetonitril mit Allylbromid, Kupferpulver und Toluol geben beim Erhitzen Diäthylallylacetonitril $\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot (\text{C}_3\text{H}_5) \cdot \text{CN}$. Dieses gibt beim Verestern mit alkoholischem Kali Diäthylallylacetylamid, welches stark hypnotisch wirkt.

Urethane.

Die Alkylgruppe in Esterbindung macht Schlaf. Urethan (Carbaminsäure-äthylester) $\text{NH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ wirkt stark narkotisch, ohne auf den Blutdruck einen im Vergleich zu Chloralhydrat nennenswerten Einfluß auszuüben. Während Chloralhydrat die Ursprünge der Gefäßnerven sehr energisch lähmt, affiziert Urethan⁸⁾ sie nicht in demselben Sinne. Urethan, dessen Wirkung nur auf dem Vorhandensein der einen Äthylgruppe in Esterbindung beruht, gehört zu den schwächeren Schlafmitteln. Binet⁹⁾ hat gefunden, daß die ersten Glieder der Urethanreihe, Methylurethan $\text{OC} < \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{OCH}_3 \end{array}$ und Äthylurethan $\text{OC} < \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$, Urethan schlechtweg genannt, um so wirksamer sind, je höher

1) Kalle, Biebrich, D.R.P. 168451. 2) Bayer, D.R.P. 222809.

3) D.R.P. 228667, Zusatz zu D.R.P. 222809.

4) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 44, S. 3717. 1911. — Biochem. Zeitschr. Bd. 38 S. 492. 1912. 5) D.R.P. 248777. 6) D.R.P. 249241.

7) Höchst, A.P. 1482343; E.P. 210809/1924; Schw.P. 100319.

8) Schmiedeberg, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20, S. 206.

9) Rev. méd. de la Suisse romande 1893, S. 540, 628.

das Molekulargewicht ihres Alkyradikals ist. Alle Körper der Urethanreihe wirken durch Narkotisierung des Zentralnervensystems mit Erhaltung aller lebenswichtigen Funktionen. Bei toxischen Dosen erliegen die Tiere im Kollaps unter Abkühlung und Herzschwäche. Führt man in die NH_2 -Gruppe der Urethane eine Acetylgruppe ein, so wird die physiologische Eigenschaft nicht modifiziert, aber die Giftigkeit wird um das betreffende Substanzgewicht herabgesetzt. Bei Warmblütern sind die relativen Giftigkeiten: Acetylmethylurethan 1, Acetyläthylurethan $1\frac{1}{2}$, Methylurethan 2, Äthylurethan 4.

Urethan geht auch in großen Dosen verabreicht nicht in den Harn über, sondern wandelt sich wahrscheinlich in derselben Weise wie Cyanursäure in Harnstoff um.

Diucrethan $\text{NH}(\text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_2$ ist weit stärker narkotisch als Urethan.

Methylpropylcarbinolurethan (Hedonal), soll doppelt so stark wirken wie Urethan¹⁾. Es tritt, wie bei allen Urethanen, rasch Angewöhnung ein. Überdies wirkt es stark diuretisch, wie alle Urethane.

Die hypnotische Wirkung gewisser Urethane sekundärer Alkohole soll wesentlich intensiver sein.

Solche Urethane²⁾ des Methyläthylcarbinol, Äthylpropylcarbinol, Äthylisopropylcarbinol, Methylbutylcarbinol und Dipropylcarbinol werden dargestellt, indem man Harnstoff oder besser dessen Salze in der Wärme auf die genannten Alkohole einwirken läßt.

Diese Urethane erhält man auch durch Behandlung der Chlorkohlensäureester der betreffenden sekundären Alkohole mit Ammoniak oder indem man Harnstoffchlorid auf die betreffenden Alkohole einwirken läßt³⁾.

Ferner kann man sie erhalten durch Einwirkung von Chlorcyan oder Cyansäure auf diese Alkohole oder durch Behandlung der neutralen Kohlensäureester der Alkohole mit Ammoniak. So erhält man Methylpropylcarbinolurethan, Methyläthylcarbinolurethan⁴⁾.

Nach den oben beschriebenen Verfahren lassen sich auch Methyl- α -methylpropylcarbinolurethan und Methyl- α -äthylpropylcarbinolurethan und Äthylisobutylcarbinolurethan darstellen⁵⁾.

Das Darstellungsverfahren wurde auch dahin abgeändert, daß man statt auf die einfachen Kohlensäureester der betreffenden sekundären Alkohole auf die gemischten Ester der allgemeinen Formel $\text{OC} \begin{matrix} \text{OR} \\ \text{OR}_1 \end{matrix}$ (worin R Radikal eines sekundären Alkohols, R_1 ein beliebiges Alkyradikal von geringerem Molekulargewicht als R bedeutet) Ammoniak einwirken läßt⁶⁾.

Die hypnotische Wirkung des Piperonalbisurethans ist auf das Vorhandensein von zwei Äthylgruppen und von zwei Carbonylgruppen zurückzuführen, gleichzeitig ist es wahrscheinlich, daß der saure Magensaft die Substanz in Piperonal und Urethan spaltet. Man findet im Harn Urethan, Piperonal und Piperonylsäure⁷⁾.

Amylencarbamat, Aponal $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ durch Einwirkung von Harnstoffchlorid auf Amylenhydrat erhalten, ist ein mildes Schlafmittel.

Man erhält Carbaminsäureester tertiärer Alkohole durch Einwirkung von Harnstoffchlorid auf Metallverbindungen tertiärer Alkohole. So erhält man Amylenhydraturethan [Aponal⁸⁾].

Man kann diese Ester auch gewinnen, wenn man Harnstoffchlorid statt auf die Metallverbindung tertiärer Alkohole auf diese selbst, in Gegenwart von salzsäurebindenden Mitteln, wie Dimethylanilin oder Soda, einwirken läßt⁹⁾.

Halogenameisensäureester hydroxylierter Verbindungen erhält man durch Einwirkung von Phosgen auf die nicht wässrigen Lösungen dieser Verbindungen. Die entstehende Salzsäure wird fortwährend neutralisiert oder durch Zusatz von tertiären Basen abgestumpft¹⁰⁾. Bei der Darstellung von Derivaten tertiärer Alkohole hält man Temperaturen unter 0° ein und vermeidet bei der Aufarbeitung Wasser oder andere Halogenwasserstoff

1) Dreser, H.: Wien. klin. Wochenschr. 1899, S. 1007. 2) D.R.P. 114396.

3) D.R.P. 120863.

4) D.R.P. 120864.

5) D.R.P. 120865.

6) D.R.P. 122096.

7) Bianchi, G.: Boll. d. chim. farm. Bd. 53, S. 324. 1914.

8) D.R.P. 245491.

9) D.R.P. 246298.

10) D.R.P. 251805.

entziehende Agenzien¹⁾. Man kann diese Halogenverbindungen mit Ammoniak und Aminen glatt zur Reaktion bringen und gelangt zu Urethanen tertiärer Alkohole, welche Schlafmittel sind²⁾. Beschrieben ist die Darstellung des Dimethylacetylcarbinolurethans, des Dimethylacetylcarbinoläthylurethans, des Methyläthylcarbinolurethans, des Dimethyläthylcarbinolphenylurethans, des Dimethyläthylcarbinol-p-äthoxyphenylurethans und des Dimethyläthylcarbinol-äthoxyphenylurethans.

Glykoläther der Formel $\text{OH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OR}$, worin R einfache oder substituierte Arylradikale bezeichnet, werden nach den hierfür üblichen Methoden in die entsprechenden Urethane übergeführt. So dargestellte Verbindungen sollen ganz hervorragende antipyretische und analgetische Wirkungen besitzen³⁾. Man läßt auf diese Glykoläther entweder Phosgen oder Ammoniak bzw. ein einfaches oder substituiertes Amin einwirken, oder setzt sie mit Harnstoffhaloiden um, oder man läßt Harnstoff oder dessen Salze oder Cyanhaloid auf die Glykoläther einwirken oder man bringt die Ameisensäureester oder Cyankohlensäureester der Glykoläther oder deren Carbonate zur Reaktion mit Ammoniak oder primären und sekundären Aminen. So wurden dargestellt Phenoxyäthylurethan und ihm homologe Verbindungen.

Amide und Ureide der Arylalkoxyessigsäuren haben bei geringer Giftigkeit wertvolle hypnotische und sedative Eigenschaften. Diese Eigenschaften sind den entsprechenden Mandelsäurederivaten gegenüber erheblich verstärkt, so daß der Äthergruppe ein wesentlicher Einfluß zukommt. Aus Phenyläthoxyessigsäureäthylester wird beim Schütteln mit Ammoniak Phenyläthoxyacetamid gebildet. Analog erhält man Phenylmethoxyacetamid, p-Tolyloxyäthylacetamid, o-Chlorphenylalylacetamid, Phenylalylacetamid. Aus Phenylxyphenyllessigsäurechlorid und Ammoniak erhält man Phenylxyphenylacetamid, aus Phenylxyphenyllessigsäurechlorid und Harnstoff erhält man Phenylxyphenylacetureid⁴⁾.

Urethane sekundärer aliphatisch-aromatischer Alkohole erhält man durch Einwirkung von Phosgen auf Phenyläthylcarbinol $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5) \cdot \text{OH}$ oder dessen Homologen bei Gegenwart oder Abwesenheit von tertiären Basen, wie Trimethylamin oder Dimethylanilin, und Behandlung der so entstandenen Chlorcarbonate mit Ammoniak. Die sekundären Alkohole werden durch Einwirkung von Alkylmagnesiumhalogeniden auf Benzaldehyd gewonnen. Beschrieben sind Phenyläthylcarbinolurethan, Phenylpropylcarbinolurethan, Phenylbutylcarbinolurethan⁵⁾.

Acylierte Harnstoffe gehen beim Erwärmen mit Formaldehyd und sekundären Basen in basische acylierte Harnstoffderivate über, welche auch entstehen, wenn man die Reaktionsprodukte von Formaldehyd und sekundären Basen, die Dialkylaminomethylalkohole, $\text{RR}_1 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ oder die Tetraalkyldiaminomethane $\text{CH}_2(\text{NR}_1)_2$ auf die acylierten Harnstoffe einwirken läßt. Das Verfahren liefert basische wasserlösliche Acylharnstoffderivate, welchen die physiologische Wirksamkeit der Acylharnstoffe noch zukommt; so besitzt z. B. Diäthylacetylperidylmethylharnstoff hypnotische, der Isovaleryldiäthylaminomethylharnstoff, Isovalerialan- und das Camphersäuredipiperidylmethylureid Campherwirkung. Man erhält aus Isovalerylharnstoff durch Einwirkung von Piperidin Formaldehyd oder von Methylenbispiperidin den Isovalerylpiperidylmethylharnstoff $\text{C}_4\text{H}_9 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NC}_5\text{H}_{10}$; ferner ist beschrieben Isovaleryldiäthylaminomethylharnstoff, Diäthylacetylperidylmethylharnstoff und Camphersäuredipiperidylmethylureid⁶⁾.

Urethane der Phenolglycerinäther erhält man, wenn man die Glycerinäther der Phenole in üblicher Weise in entsprechende Urethane überführt. Sowohl die Phenolgruppe als auch die Aminogruppe der Urethane läßt sich durch homologe und Substitutionsprodukte ersetzen. Aus dem Carbonat des Phenolglycerinesters erhält man mit wässrigem Ammoniak das entsprechende Urethan. Ebenso sind beschrieben das Urethan aus dem Carbonat des 2-Chlor-4-kresolglycerinäthers, ferner ein Urethan, das man mit Äthanolamin aus dem Chlorkohlensäureester des α - α -Diphenylglycerinäthers erhält⁷⁾.

Von den beiden Äthyläthern der Cyanursäure besitzt nur der normale $(\text{CN})_3(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$ narkotische Eigenschaften.

Zur Darstellung von Allophansäureestern⁸⁾ werden tertiäre Alkohole in der üblichen Weise in Allophansäureester übergeführt. Diese Ester besitzen vor ihren Alkoholen wertvolle Eigenschaften. Die Nachteile (flüssige Konsistenz und unangenehmer Geschmack) des Amylenhydrats werden z. B. durch die Überführung in den Allophansäureester völlig getilgt. Allophansäureamylenhydratester $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ ist fest und ganz geschmacklos und soll wie Amylenhydrat als Hypnoticum dienen.

¹⁾ D.R.P. 254471, Zusatz zu D.R.P. 251805. ²⁾ D.R.P. 254472.

³⁾ D.R.P. 269938. ⁴⁾ D.R.P. 256756. ⁵⁾ Poulenc Frères, Paris, F.P. 532464.

⁶⁾ Einhorn, D.R.P. 284440. ⁷⁾ Bayer, D.R.P. 284975.

⁸⁾ Chem. Werke Dr. H. Byk, Charlottenburg, D.R.P. 226228.

Alles weist darauf hin, daß die Schlafmittel, welche den Äthylrest in einer festen Bindung erhalten, Hypnotica von sicherer Wirkung sind, Hypnotica, welche durch den Mangel schädlicher Nebenwirkungen auf das Herz und die Respiration dem Chloralhydrat und seinen Derivaten vorzuziehen sind.

Sulfonalgruppe.

Bei Verfütterung von Sulfonal an Tiere machten E. Baumann und Kast die grundlegende Beobachtung, daß dieser Substanz hypnotische Eigenschaften zukommen¹⁾. Hierauf untersuchten sie²⁾ eine große Reihe von Sulfonen, von denen Sulfonal und Trional lange Zeit in der Therapie eine große Rolle spielten.

Es zeigten sich hierbei folgende interessante Umstände:

Disulfone, in welchen die Sulfongruppen an verschiedenen Kohlenstoffatomen gebunden sind, sind unwirksam:

Diäthylsulfon $(C_2H_5)_2SO_2$ ist unwirksam und wird größtenteils unverändert ausgeschieden. Äthylendiäthylsulfon $\begin{array}{c} CH_2 \cdot SO_2 \cdot C_2H_5 \\ | \\ CH_2 \cdot SO_2 \cdot C_2H_5 \end{array}$ ist wirkungslos und wird

unverändert im Harn ausgeschieden. Methylendimethylsulfon $CH_2 < \begin{array}{c} SO_2 \cdot CH_3 \\ SO_2 \cdot CH_3 \end{array}$ ist unwirksam, tritt unverändert im Harn auf, ebenso Methylendiäthylsulfon $CH_2 < \begin{array}{c} SO_2 \cdot C_2H_5 \\ SO_2 \cdot C_2H_5 \end{array}$ und Äthylidendimethylsulfon $CH_3 \cdot CH < \begin{array}{c} SO_2 \cdot CH_3 \\ SO_2 \cdot CH_3 \end{array}$. Äthylidendiäthylsulfon $CH_3 \cdot CH(SO_2 \cdot C_2H_5)_2$ zeigt ähnliche Wirkung wie Sulfonal, manchmal erzeugt es Zirkulationsstörungen. Propylidendimethylsulfon $C_2H_5 > C < \begin{array}{c} SO_2 \cdot CH_3 \\ SO_2 \cdot CH_3 \end{array}$ hat geringe Wirkung, es wird zum Teil ausgeschieden. Propylidendiäthylsulfon $C_2H_5 > C < \begin{array}{c} SO_2 \cdot C_2H_5 \\ SO_2 \cdot C_2H_5 \end{array}$ macht Schlaf, erzeugt toxische Wirkungen.

Dimethylsulfondimethylmethan $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_3 < C < \begin{array}{c} SO_2 \cdot CH_3 \\ SO_2 \cdot CH_3 \end{array} \end{array}$ ist ohne jede Wirkung. Dimethylsulfonäthylmethylmethan $\begin{array}{c} C_2H_5 \\ | \\ CH_3 > C < \begin{array}{c} SO_2 \cdot CH_3 \\ SO_2 \cdot CH_3 \end{array} \end{array}$ macht wenig Schlaf, geringe

Spuren unveränderter Disulfons erscheinen im Harn. Dimethylsulfondiäthylmethan $\begin{array}{c} C_2H_5 \\ | \\ C_2H_5 > C < \begin{array}{c} SO_2 \cdot CH_3 \\ SO_2 \cdot CH_3 \end{array} \end{array}$ ist von dem isomeren Sulfonal nur dadurch verschieden, daß die Äthyl- und Methylgruppen in dem letzteren ihre Stellung gewechselt haben; das umgekehrte Sulfonal hat die gleichen Wirkungen wie das wirkliche. Im Harn kann man nur Spuren unveränderter Substanz

nachweisen. Sulfonal (Diäthylsulfondimethylmethan) $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_3 > C < \begin{array}{c} SO_2 \cdot C_2H_5 \\ SO_2 \cdot C_2H_5 \end{array} \end{array}$ erzeugt Schlaf, stärkere Bewegungsstörungen und Rauschzustand nach größeren Dosen, geringe Mengen treten unverändert im Harn auf. Trional (Diäthylsulfonmethyläthylmethan) $\begin{array}{c} C_2H_5 \\ | \\ CH_3 > C < \begin{array}{c} SO_2 \cdot C_2H_5 \\ SO_2 \cdot C_2H_5 \end{array} \end{array}$ wirkt stärker und länger als Sulfonal.

In Substanz gegeben ist die Wirkung schwächer, dafür tritt ein langandauernder Rauschzustand ein. Tetronal (Diäthylsulfondiäthylmethan) $\begin{array}{c} C_2H_5 \\ | \\ C_2H_5 > C < \begin{array}{c} SO_2 \cdot C_2H_5 \\ SO_2 \cdot C_2H_5 \end{array} \end{array}$ ist schwer löslich; es hat die stärkste hypnotische Wirkung unter allen Disulfonen.

Die Sulfonbindung ist indirekt an der Wirkung des Sulfonals beteiligt, da eine sehr feste Bindung der zwei Äthylreste zustande kommt.

Methylen- und Äthylendiäthylsulfone passieren den Organismus unzerstört und sind daher unwirksam. Methylensulfone werden zersetzt, Keton-disulfone werden am vollständigsten umgewandelt.

¹⁾ Berlin. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 16.

²⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 14, S. 52. 1890.

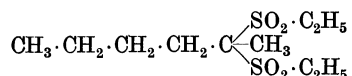
Es besteht ein Unterschied zwischen dem Verhalten dieser Verbindungen gegen chemische Agenzien und im Organismus: die chemisch labilsten Sulfone werden im Organismus nicht zersetzt, während die chemisch resistentesten (z. B. Sulfonal) im Organismus oxydiert werden. Unter den Disulfonen, welche durch den Stoffwechsel zerlegt werden, sind nur diejenigen wirksam, welche Äthylgruppen enthalten. Die Intensität der Wirkung der einzelnen Disulfone ist durch die Zahl der in ihnen enthaltenen Äthylgruppen bedingt.

Bei der Wirkung ist die Gruppe SO_2 als solche unwesentlich, ferner sind die tertiär oder quaternär an Kohlenstoff gebundenen Äthylsulfongruppen ($\text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$) je einer in gleicher Kohlenstoffbindung befindlichen Äthylgruppe äquivalent; in einer gewissen Bindung besitzt die Äthylgruppe eine bestimmte pharmakologische Bedeutung, welche unter gleichen Bedingungen die Methylgruppe nicht zeigt. Für die Narkose nahmen E. Baumann und Kast in der Sulfonreihe die Abspaltung von Äthylgruppen als das Wesentliche an.

Die wirksamen Körper dürfen zum Zustandekommen der hypnotischen Wirkung nicht zu leicht zerfallen, sonst sind solche Körper trotz der Äthylgruppe und der Zersetzung wieder unwirksam, z. B. Diäthylsulfonacetessigester ($\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{SO}_2$)₂ $\text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ ist trotz des Gehaltes von vier Äthylgruppen unwirksam und macht gar keine hypnotischen Erscheinungen¹⁾. Im Harn ist keine Spur der Substanz zu finden.

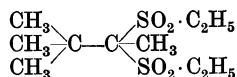
Acetophenondisulfon²⁾ (Phenylmethyldiäthylsulfonmethan) $\text{CH}_3 \cdot \text{C}(\text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ hat keine narkotischen Eigenschaften. Es unterscheidet sich vom Sulfonal durch Ersatz einer Methylgruppe durch C_6H_5 . Werden beide Methylgruppen im Sulfonal durch Phenylradikale ersetzt, so entsteht Benzophenondisulfon (Diphenyl-diäthylsulfonmethan) $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C}(\text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$. 0.5 g töten ein Kaninchen in 24 Stunden.

Das Disulfon aus Methyl-n-butylketon



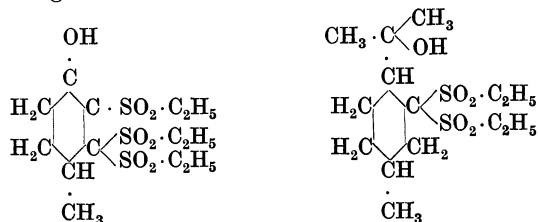
erzeugt eine anhaltende tiefe Betäubung. Auch beim Hunde macht es hypnotische Wirkung.

Das isomere Isopropylderivat



wirkt schwächer.

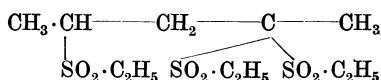
Ein Pulegonderivat und ein Menthonderivat der Sulfonreihe zeigen keine narkotische Wirkung.



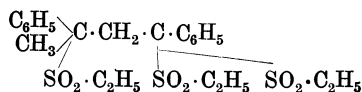
¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 53, S. 90. 1905.

²⁾ Posner, Th.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 33, S. 3166. 1900.

Äthylidenacetontrisulfon

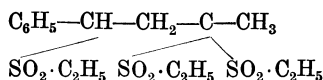


ist weder besonders giftig, noch zeigt es irgendwelche hypnotische Eigenschaft.
Triäthylsulfon-1.3-diphenylbutan

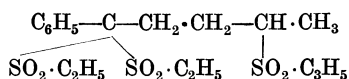


ist aber giftig.

Ein einzelner Phenylrest wie im 2.2.3-Triäthylsulfon-4-phenylbutan



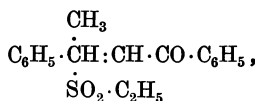
oder im Allylacetophenonsulfon



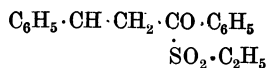
ist ohne hypnotische und ohne toxische Wirkung.

Der Eintritt einer weiteren Sulfongruppe, an ein anderes C-Atom gebunden, beeinträchtigt die Wirkung.

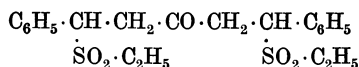
Ohne jeden Einfluß in toxischer Hinsicht ist die Phenylgruppe bei einer Reihe von Sulfonen, die nur ein Alkylsulfon an einem C-Atome tragen, sich aber außerdem von den zuletzt besprochenen Körpern in der Weise unterscheiden, daß eine CO-Gruppe im Molekül enthalten ist, so z. B. Benzalpropiofenon



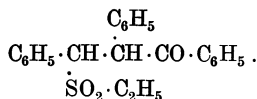
ferner 2-Äthylsulfon-1.3-diphenylpropan



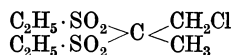
und 3-Diäthylsulfon-1.5-diphenylpental-4-dien¹⁾



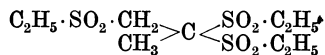
endlich Benzaldehydbenzoin



Chlorsulfonal



und Äthylsulfonsulfonal

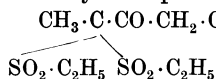


sind als Hypnotica unwirksam.

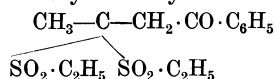
¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 34, S. 1401, 1901.

Ohne hypnotische, aber auch ohne toxische Wirkung sind solche ketonhaltige Sulfone, in denen am selben C-Atome zwei Äthylgruppen stehen¹⁾, z. B.

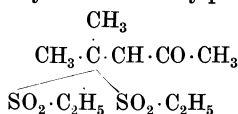
2.2-Diäthylsulfonpentan-3-on



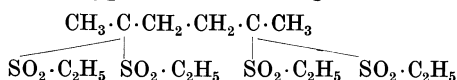
1-Phenyl-3-diäthylsulfonbutan



2-Diäthylsulfon-3-methylpentan-4-on



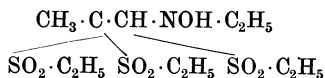
Die zwischengelagerte CO-Gruppe hebt demnach nicht bloß die hypnotische, sondern auch die toxische Wirkung der Substanzen auf. Einige dieser Ketone sind in Öl löslich, ohne eine hypnotische Wirkung zu äußern.



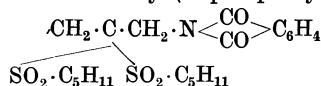
2.2.5.5.Tetraäthylsulfonhexan, das man sich durch Zusammentreten zweier Moleküle Sulfonal entstanden denken kann, ist ohne Wirkung.

Ebenfalls ohne merkliche Wirkung sind:

Äthylisonitrosoacetonttrisulfon

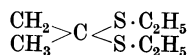


Phthaliminoacetondiamyl-(resp. diphenyl-)sulfon



Daß es bei der Wirkung der Disulfone wesentlich auf ihre Resistenz im Organismus ankommt, erweisen folgende Beobachtungen.

Aus dem Äthylmercaptol des Acetons



wird durch Oxydation Sulfonal dargestellt. Wird erstere Substanz verfüttert, so oxydiert der Organismus nur einen sehr geringen Teil derselben zu Sulfonal. Dagegen ist die Wirkung des Mercaptols von der des Sulfonals gänzlich verschieden. Mercaptol ist selbst in der mehr als doppelten Dosis des Sulfonals unwirksam. Sicher wirkt es nicht schlafmachend und auch der rauschartige Zustand fehlt.

Daß es keineswegs eine Eigenschaft der Sulfone überhaupt ist, Schlaf zu erzeugen, beweist der schon erwähnte Umstand, daß eine große Reihe dieser Verbindungen unwirksam ist.

Die Krügerschen Substanzen $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{SO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5)_2$ und $(\text{CH}_3)_2 = \text{C} = (\text{SO}_2 \cdot \text{CH}_3)_2$ sind wertlos.

β - β' -Diäthoxydiäthylsulfoxyd, β - β' -Diäthoxydiäthylsulfon und β - β' -Dimethoxydiäthylsulfon wirken weder erregend noch giftig auf den tierischen Körper. β - β' -Diisoamyloxydiäthylsulfon wirkt auf Säugetiere wie Nicotin lähmend auf das autonome Nervensystem, aber ohne vorherige Reizung. Durch Lähmung des Atmungszentrums tritt Tod ein. Das Sulfon des 1.4-Thioxans bewirkt eine leichte Reizung des Rückenmarkes beim Hund und bei der Katze²⁾.

Sulfonal wird technisch durch Kondensation von Äthylmercaptan und Aceton mit Chlorzink unter Wasserkühlung und Oxydation des Mercaptols mit überschüssigem Kaliumpermanganat gewonnen. Es entsteht auch durch Methylieren von Diäthylsulfomethan.

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 33, S. 2988. 1900.

²⁾ Dixon, W. E., A. C. Dixmore: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 123, S. 1738. 1923.

Trional¹⁾ kann man nach drei Methoden erhalten.

Man kondensiert entweder Methyläthylketon mit Äthylsulphydrat und oxydiert das neue Mercaptol zu dem neuen Sulfon oder stellt zunächst Diäthylsulfonmethylmethan resp. Diäthylsulfonäthylmethan durch Kondensation von Äthylsulphydrat mit Propionaldehyd oder Äthylsulphydrat mit Acetaldehyd und Oxydation der so erhaltenen Mercaptole dar. Durch Äthylierung oder Methylierung dieser Sulfone gelangt man schließlich zum Diäthylsulfonmethyläthylmethan, dem Trional. Die Kondensation wird bei diesen Verfahren durch trockenes Salzsäuregas, die Oxydation mit Permanganat vorgenommen.

Tetronal gewinnt man durch Kondensation von Äthylsulphydrat und Diäthylketon in der Kälte mit Salzsäuregas, das so hergestellte Mercaptol wird mit Permanganat zum Sulfon oxydiert. So erhält man Diäthylsulfondiäthylmethan.

Folgendes Verfahren sollte bezwecken, den mit der Darstellung von Mercaptanen verbundenen unangenehmen Geruch zu vermeiden; welcher Zweck aber nicht erreicht wurde. Man wollte Methyl- und Äthylmercaptol des Acetons durch Einwirkung von Salzsäure auf methyl- und äthylunterschwefligsaures Salz und Aceton darstellen.

Die Darstellung von alkylsulfonsauren Salzen, welche ebenfalls als Schlafmittel Verwendung hätten finden sollen, gelingt, wenn man die alkylschwefelsauren Salze auf die Sulfite der Alkalien und Erdalkalien oder Schwermetalle einwirken läßt.

Daß diese Verbindung physiologisch wirksam sein soll, während es ja bekannt ist, daß die Äthylschwefelsäure unwirksam ist, ist einfach nicht einzusehen und sicher unrichtig.

C-C-Phenylalkylmethandialkylsulfone der allgemeinen Formel: $(C_6H_5) \cdot (Alkyl) \cdot C(SO_2-Alkyl)_2$ erhält man, indem man entweder Benzylidendialkylsulfone mit alkylierenden Mitteln behandelt, die höhere Homologe des Methylalkoholrestes enthalten, oder indem man höhere Alkylhomologe des Acetophenons mit Alkylmercaptanen kondensiert und die gebildeten C-C-Phenylalkyldialkylmercaptale mit Oxydationsmitteln behandelt. Z. B. wird Äthylphenylketon in Eisessig gelöst mit 2 Mol. Äthylmercaptan vermischt und mit Salzsäuregas gesättigt. Das gebildete Phenyläthylketondiäthylmercaptal $(C_6H_5) \cdot (C_2H_5) \cdot (CS \cdot C_2H_5)$ wird mit Permanganat und Schwefelsäure zum C-C-Phenyläthylmethandiäthylsulfon $(C_6H_5) \cdot (C_2H_5) \cdot C \cdot (SO_2C_2H_5)_2$ oxydiert. Dieselbe Verbindung erhält man auch durch Erhitzen der Natriumverbindung des Benzylidendiäthylsulfons $C_6H_5 \cdot C(Na) \cdot (SO_2 \cdot C_2H_5)_2$ mit Bromäthyl in Benzol auf 90—100°. Durch Einwirkung von Allylbromid auf das Natriumsalz des Benzylidendiäthylsulfons erhält man das C-C-Phenylallylmethandiäthylsulfon²⁾.

Aminosulfonal $NH_2 \cdot \underset{CH_3}{\underset{>C}{\text{CH}_2}}$ $(SO_2 \cdot C_2H_5)_2$ scheint unwirksam zu sein.

* * *

Die Äthylgruppen in den meisten Schlafmitteln sind bigeminiert. Aber die bigeminierte Äthylgruppe hat durchaus nicht in allen Ringbindungen hypnotische Effekte, sie schafft aber jedenfalls wirksame Substanzen, während die einfache Äthylsubstitution dies nicht vermag, ebensowenig wie die bigeminierte Methylgruppe. Dieses sieht man besonders bei den alkylierten Phloroglucinderivaten (s. Kapitel Antihelminthica).

Baldi konnte narkotische Effekte durch Einführung von fetten Kohlenwasserstoffresten in unwirksame aromatische Verbindungen erhalten. Hierbei zeigten sich interessante Verhältnisse, welche die Abhängigkeit der hypnotischen Wirkung nicht nur von dem Vorhandensein, sondern auch von der Stellung und Bindungsweise der Alkylgruppe beweisen.

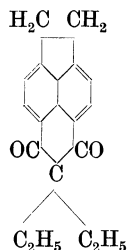
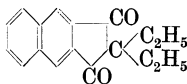
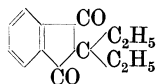
o-Aminophenol ist zum Unterschiede von den Phenolen und dem Anilin im Organismus nicht wirksam. Es wird aber wirksam, wenn man für den Aminowasserstoff und den Hydroxylwasserstoff die Alkylradikale der Fettreihe substituiert. o-Aminophenol erhält narkotische Eigenschaften, wenn der Hydroxylwasserstoff durch ein Alkylradikal der Fettreihe substituiert wird und die Aminogruppe intakt bleibt, oder wenn man den Wasserstoff der Aminogruppe derart substituiert, daß das Alkylradikal der Fettreihe nicht direkt mit dem Stickstoff, wohl aber durch Vermittlung anderer Atomgruppen verbunden ist.

¹⁾ D.R.P. 49073, 49366.

²⁾ Heyden, Radebeul, D.R.P. 376472.

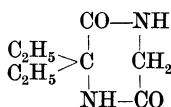
o-Aminophenol verbindet sich im Organismus mit Schwefelsäure, wie dieses auch mit dem Anilin geschieht, und geht in dieser Verbindung in den Harn über, welcher eine rotbraune Farbe zeigt.

Körper vom Typus



wurden physiologisch untersucht, keiner derselben besitzt narkotische Wirkungen oder eine Wirkung auf das Nervensystem, dabei ist 1 g subcutan für ein Kaninchen bereits die tödliche Dosis. In den Magen gebracht, bewirkt die unveränderte, nicht neutralisierte Substanz durch ihre Säurenatur lokale Entzündung bzw. Ätzung¹⁾.

Diäthyl diketopiperazin



ist völlig unwirksam²⁾.

Dritte Gruppe.

Schlafmittel, deren Wirkung auf der Gegenwart von Carbonyl (Aldehyd oder Keton) beruht.

Acetaldehyd $\text{CH}_3 \cdot \text{CHO}$ hat hypnotische Wirkung. Es kommen ihm aber nach Albertoni und Lussana³⁾ drei Stadien der Wirkung zu. 1. Stadium der Aufregung. 2. Stadium des Rausches. 3. Stadium der Asphyxie. Die polymere Form, der Paraldehyd $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_3$, ist aber ein stärkeres Hypnoticum, welchem auch die aufregenden Wirkungen des Acetaldehyds in viel geringerem Maße zukommen. Dem Chloral gegenüber, hat Paraldehyd den Vorzug, daß die Frequenz der Atemzüge viel weniger absinkt und auch die Frequenz der Herzschläge selbst bei sehr großen Dosen nicht merklich abnimmt. Es hat keine schädliche Wirkung auf die Tätigkeit des Herzens. Die Nachteile dieses Schlafmittels liegen in der Unannehmlichkeit bei der Einnahme dieser nicht angenehm schmeckenden, flüssigen und flüchtigen Substanz, ferner darin, daß man Paraldehyd durch die Lungen zum Teil exhaliert, wodurch die Luft des Schlafraumes mit Paraldehyd geschwängert wird. Es gehört aus diesen Gründen und wegen der relativ hohen Dosierung zu den jetzt seltener angewendeten Schlafmitteln.

In relativ großen Dosen (5—10 g) innerlich ist Acetal $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, welches sich im Vorlauf der Spiritusdestillation vorfindet, sowie bei der Aldehyddarstellung entsteht, ein Hypnoticum, dessen schlafmachende Wirkung wohl zum größten Teil auf den Alkylkomponenten beruht⁴⁾.

Acetal wirkt auf das Großhirn und ist als Schlafmittel empfohlen worden, weil Störungen der Atmung und der Herztätigkeit bei ihm erst lange nach Eintritt der Narkose bemerkt werden. Die Wirkung ist höchst unsicher. Es macht Herznebenwirkungen und Schleimhautätzungen⁵⁾.

¹⁾ Freund, M. und K. Fleischer: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 373, S. 291. 1910.

²⁾ Mannich, C. und Karl W. Rosenmund: Therap. Monatsh. Bd. 23, S. 658. 1909.

³⁾ Sull' alcool, sull' aldeide, Padua 1875.

⁴⁾ Langgard: Therap. Monatsh. 1888. S. 24.

⁵⁾ Mering: Berlin. klin. Wochenschr. 1882, Nr. 43.

Ernst Liebing und Erich Harloff¹⁾ haben am Dibenzyl, Desoxybenzoin, Hydrobenzoin, Benzoin, Benzil und Benzilsäure Versuche gemacht.

Mit Ausnahme der Benzilsäure sind alle diese Verbindungen fettlöslich, in Wasser aber wenig löslich. An Froschlarven sind narkotisch am stärksten wirksam Dibenzyl, schwächer Benzoin, Desoxybenzoin und Benzil, am schwächsten Hydrobenzoin. Am stärksten wirkt aber der Kohlenwasserstoff, dann folgen die drei Ketoverbindungen in ungefähr der gleichen Stärke, wobei die gleichzeitige Gegenwart einer Alkoholgruppe nichts ausmacht, während die Anwesenheit von zwei Hydroxylen im Hydrobenzoin einen deutlich abschwächenden Effekt auslöst. Für die ganze Körperklasse ergibt sich ein recht hoher, ja noch ein höherer narkotischer Effekt als bei den bekannten Methanderivaten.

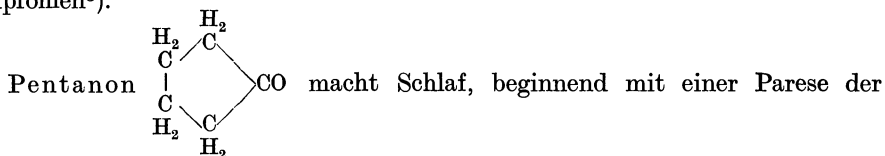
Benzilsäure zeigt nur Säurewirkung. Sie verläßt den Kaninchenorganismus unverändert.

Bei Fröschen sind diese Verbindungen ohne Wirkung. Desoxybenzoin aber macht ohne ein ausgeprägt narkotisches Stadium, Atemstillstand und Kreislaufstillstand. Beim Kaninchen wirken sie gar nicht.

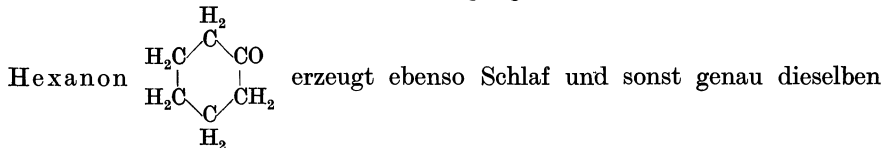
γ -Acetylaminovaleraldehyd wirkt subcutan gegeben hypnotisch bei Fröschen und Kaninchen und verflacht die Atmung. Bei Hunden konnte bei oraler Gabe eine narkotische Wirkung nicht beobachtet werden. Interessant ist die Wirkung auf die Atmung, die man bei Schlafmitteln der Harnstoffreihe nicht sieht. γ -Oxyvaleraldehyd ruft in den gleichen Dosen wie Acetylaminovaleraldehyd bei Fröschen Narkose hervor²⁾.

Die schlafmachende Wirkung der Ketone wurde im allgemeinen Teil schon auseinandergesetzt.

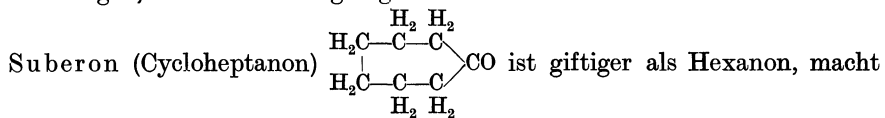
Aus dieser Gruppe wurde Diäthylketon (Propion) $C_2H_5 \cdot CO \cdot C_2H_5$, von Albanese und Parabini als Hypnoticum und als Inhalationsanaestheticum empfohlen³⁾.



hinteren Extremitäten, die allmählich aufsteigt. Bei letaler Dose geht der Schlaf in Koma über, aber die Reflexbewegungen bleiben immer erhalten.



Erscheinungen, ist zweimal so giftig als Pentanon.



aber sonst genau dieselben Erscheinungen.

Es nimmt also mit der Größe des Ringes die Wirkung zu, aber es ist auch gleichzeitig eine qualitative Veränderung der Wirkung nachzuweisen,

¹⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 108, S. 195. 1920.

²⁾ Helferich, Burckhardt und Walter Dommer (untersucht von Joachimoglu): Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 53, S. 2007. 1920.

³⁾ Ann. di chim. e farm. 1892, S. 124 und 225. — Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. 1896, IV, S. 529.

denn im Verhältnis zu der zentralen lähmenden ist die erschöpfende Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen bei Suberon am stärksten und bei Pentanon am schwächsten ausgebildet¹⁾.

Auf der Gegenwart der Carbonylgruppe beruht die hypnotische Wirkung des Acetophenons, Phenylmethylaceton, (Hypnon) $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$.

Ein Kondensationsprodukt von Zimtaldehyd und Acetophenon²⁾ wirkt nicht hypnotisch.

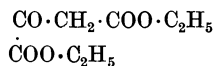
Acetophenonammoniak $(\text{CH}_3 \cdot \text{C} \cdot \text{C}_6\text{H}_5)_3\text{N}_2$ ist kein Hypnoticum. Es hat auch keinen Ketoncharakter mehr³⁾.

Paterno hat durch Einwirkung des Lichtes auf eine ammoniakalisch-alkoholische Lösung von Acetophenon, Acetophenin $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2$ erhalten (Phothoacetophenin genannt). Bei subcutaner Injektion ist es stark giftig, es schmeckt äußerst bitter, als Schlafmittel hat es durch seine Wasserlöslichkeit dem Acetophenon gegenüber Vorteile⁴⁾.

Ferner wurden von Claisen eine Reihe von β -Ketoketonen und β -Keton-carbonsäuren dargestellt, die sämtlich hypnotisch wirken⁵⁾.

Durch Einwirkung eines Säureesters auf einen anderen, der an dem der Carboxäthylgruppe benachbarten Kohlenstoffatom noch vertretbaren Wasserstoff hat, entstehen bei Gegenwart von Natriumäthylat Ketonsäureester. Ferner entstehen durch die Einwirkung von Säureestern auf Ketone unter gleichen Bedingungen Ketoketone oder durch Einwirkung von Kohlensäureestern Ketonsäureester.

Nach dieser Reaktion kann aus Oxaläther und Acetophenon bei Gegenwart von Natriumäthylat der Acetophenonoxaläther (Benzoylbrenztraubensäureäther) $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ erhalten werden. Aus Aceton und Oxaläther erhält man Acetylbrenztraubensäureäthyläther $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$. Aus Ameisensäureäthylester und Acetophenon erhält man Formylacetophenon (Benzoylaldehyd) $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO}$. Läßt man Oxaläther mit Essigäther unter denselben Umständen reagieren, so erhält man Oxal-



In gleicher Weise erhält man noch Acetylacetophenon und Propionylacetophenon.

Kondensationsprodukte aus einem Molekül Aminoacetophenon und zwei Molekülen Aldehyd sind wirksam und werden anscheinend im Organismus nicht angegriffen.

Nur das Kondensationsprodukt aus zwei Molekülen Piperonal und einem Molekül Aminoacetophenon $\text{CH}_2 \langle \text{O} \rangle \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH} : \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \langle \text{O} \rangle \text{CH}_2$ erzeugt einen Lähmungszustand der hinteren Extremitäten. Eine ähnliche Wirkung zeigt das aus nur einem Molekül Piperonal und p-Aminoacetophenon entstehende Kondensationsprodukt $\text{CH}_2 \langle \text{O} \rangle \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH} : \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$, während bei dem Isomeren $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \langle \text{O} \rangle \text{CH}_2$ wiederum die hypnotische Wirkung des Aminoacetophenon zum Ausdruck kommt.

Die Kondensationsprodukte aus je einem Molekül Aminoacetophenon und Aldehyd zeigen eine dem p-Aminoacetophenon analoge Wirkung, die Wirkung ist jedoch weitaus schwächer als die des p-Aminoacetophenons, sie wird aber stärker, wenn die zur Reaktion kommenden Aldehyde ein freies Hydroxyl enthalten⁶⁾.

Um wasserlösliche Produkte des Acetophenons zu erhalten, stellte Voswinkel Glykokollderivate der Aminoacetophenons dar. Von diesen soll sich

¹⁾ Jakobj, C., Hayashi, Szubinski: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 50, S. 199. 1903. ²⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 28, S. 1730. 1895.

³⁾ Geppert bei Thomae: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 244, S. 643. ⁴⁾ Lo Monaco, D.: Annali chim. anal. appl. Bd. 1, S. 189. 1914.

⁵⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 20, S. 2078. 1887. — D.R.P. 40747, 43847, 49542.

⁶⁾ Hildebrandt, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 53, S. 87. 1905.

das salzsaure Salz des Glykokoll-p-aminoacetophenons besonders als Hypnoticum eignen. Eine praktische Anwendung haben diese Körper nicht gefunden.

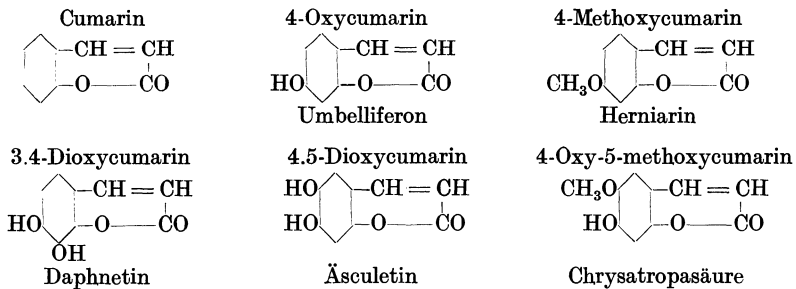
Zur Gewinnung der drei stellungsisomeren Glykokollaminoacetophenone wird Chlor- oder Bromacetaminoacetophenon mit alkoholischem Ammoniak behandelt, zur Gewinnung der Dimethylglykokollderivate behandelt man die erwähnten Halogensubstitutionsprodukte mit Dimethylaminlösung¹⁾.

Vom Acetophenon-oxychinolin wurde behauptet, daß es als wasserunlöslicher, geschmackloser Körper Vorzüge vor dem Acetophenon besitze. Es ist aber kaum anzunehmen, daß Derivate eines so schwachen und unzuverlässigen Hypnoticums je praktischen Wert erlangen werden.

Man erhält die o-Verbindung dieser Substanz durch Einwirkung von Bromacetophenon auf o-Oxychinolin.

Cianci schreibt dem Cumarin campherähnliche Wirkung zu. Es wirkt reizend, dann lähmend auf das Gehirn, dann auf das Rückenmark²⁾. Cumarin ist ein Narkoticum, aber kein Herzgift, erst bei großen Dosen macht es Herzstillstand und bei tödlichen Dosen wird im Harn Zucker gefunden³⁾.

Die hypnotische Wirkung beruht chemisch auf der Carbonylgruppe, welche dieses Lacton enthält, physikalisch auf der überaus großen Lipoidlöslichkeit. Eine Reihe von Fischgiften, welche Betäubungsmittel sind, sind Lactone, z. B. Xanthotoxin⁴⁾, ebenso die aus der Meisterwurz isolierten Substanzen Oxypeucedanin, Osthol und Ostinthin⁵⁾, ferner Cumarin, Oxycumarin, sowie Tephrosin [aus den Blättern von Tephrosia Vogelii⁶⁾].



Cumarin und Methoxycumarin wirken auf Fische narkotisch, während bei der Chrysatropasäure (Eintritt eines Phenolhydroxyls in Methoxycumarin) der narkotische Effekt verschwindet, es treten Gleichgewichtsstörungen, Atmungsbeschleunigung und Tod ein. Qualitativ ähnlich wirken Monoxycumarin (Umbelliferon) und die Dioxycumarine Daphnetin und Äsculetin. Umbelliferon ist wirksamer als die Dioxycumarine.

Bei Fröschen ist bei Oxycumarinen weder reine Cumarinwirkung, noch reine Phenolwirkung festzustellen. Sie führen erst in mindestens 15fach größerer Dosis wie beim Phenol durch zentrale Lähmung zum Tod.

Am Froschherzen verhalten sich die drei Oxycumarine mit freien phenolischen Hydroxylen, Umbelliferon, Daphnetin und Äsculetin prinzipiell völlig gleich, d. h. der Systolengipfel sinkt ganz gleichmäßig bis Null ab. Es tritt diastolischer Herzstillstand ein. Chrysatropasäure hingegen bringt das Herz nicht zum Stillstand. Herniarin wirkt ähnlich wie Chrysatropasäure. Auf

¹⁾ D.R.P. 75915.

²⁾ Giornale Internazionale de la Scienza Medica 1908, Nov.

³⁾ Ellinger, A.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Suppl. 1908, Schmiedeberg-Festschrift S. 150.

⁴⁾ Priesz, Hans: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 21, S. 227. 1911.

⁵⁾ Herzog, J.: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 247, S. 563.

⁶⁾ Priesz, Hans: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 21, S. 267.

den Blutdruck wirken die Substanzen nicht. Die Cumarinderivate sind beim Warmblüter nur sehr wenig pharmakodynamisch aktiv¹⁾.

o-Hydrocumarsäure $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ wirkt nicht narkotisch, 0.1 g verursachen beim Frosch unter fortschreitender Lähmung den Tod.

Melilotol $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}$, das Lacton der Hydrocumarsäure, besitzt narkotische Wirkung beim Frosch, die, entsprechend der leichten Aufspaltbarkeit dieses Lactonringes, viel flüchtiger ist als die des stabileren Cumarins; auch sind wesentlich höhere Dosen bei Anwendung von Melilotol erforderlich.

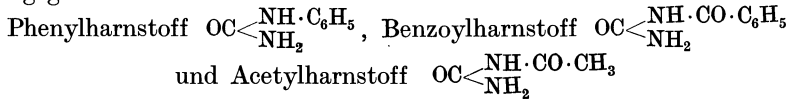
o-Oxyphenylpropylalkohol $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OH}$ besitzt ebenfalls narkotische Eigenschaften.

Chroman $\text{C}_6\text{H}_4(\text{O})\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2$, das Anhydrid des o-Oxyphenylpropylalkohols, wirkt etwa in denselben Dosen narkotisch wie Cumarin und Phenyläthylalkohol.

Die Reduktionsprodukte des Cumarins mit Ausnahme der Hydrocumarsäure besitzen noch die narkotischen Eigenschaften des Cumarins mit geringen Unterschieden. Trotz Reduktion des $\text{C}=\text{O}$ zu CH_2 im Cumarin sind noch narkotische Wirkungen zu sehen. Daher meint Fromherz, daß die Wirkung nicht auf der CO-Gruppe beruhe²⁾.

Diäthylhomophthalimid $\text{C}_6\text{H}_4\left\langle \begin{array}{l} \text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2-\text{CO} \\ \text{CO}-\text{NH} \end{array} \right.$, Äthylpropylhomophthalimid, Dipropylhomophthalimid, Diallylhomophthalimid sind wenig giftig und haben keine schädlichen Nebenwirkungen. Sie wirken alle hypnotisch, am stärksten die Diäthylverbindung, mit zunehmender Größe der Kohlenstoffkette nimmt die hypnotische Wirkung ab³⁾.

Hingegen lassen



keine besondere Wirkung erkennen. Benzoylharnstoff wirkt auch nicht anästhesierend (s. d.).

E. Nebelthau⁴⁾ hat die hypnotische Wirkung der aromatischen Säureamide gefunden.

So macht schon Benzamid $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}_2$, wenn auch erst in relativ großen Dosen, Schlaf. Ähnlich wirksam erweisen sich Salicylamid $\text{OH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}_2$, ferner der Acetylerster des Salicylamids $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}_2$, Dibenzamid $(\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CO})_2\text{NH}$ und Chlorbenzamid. Auch Hippursäureamid $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}_2$ ist wirksam.

Acetylsalicylamid erhält man durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Salicylamid in Eisessig⁵⁾.

Alle folgenden Verbindungen zeigen narkotische Effekte:

p-Toluylsäureamid $\text{CH}_3\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}_2$, Tetramethylbenzoesäureamid $\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}_2$, Anissäureamid $\text{CH}_3\cdot\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}_2$, Salicylmethyläthersäureamid $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}_2$, Salicyläthyläthersäureamid $\text{C}_2\text{H}_5\cdot\text{O}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}_2$, Methoxynaphthoesäureamid $\text{CH}_3\cdot\text{O}\cdot\text{C}_{10}\text{H}_6\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}_2$.

¹⁾ Sieburg, Ernst: Biochem. Zeitschr. Bd. 113, S. 176. 1921.

²⁾ Fromherz, K.: Biochem. Zeitschr. Bd. 105, S. 141. 1920.

³⁾ Lumière, Auguste und Felix Perrin: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 171, S. 637. 1920.

⁴⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 36, S. 451, siehe auch M. v. Nencki: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 1, S. 420.

⁵⁾ Kalle, D.R.P. 177054.

Phenyllessigsäureamid $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$ wirkt langsam und schwächer hypnotisch als Benzamid.

Zimtsäureamid $C_6H_5 \cdot CH = CH \cdot CO \cdot NH_2$ ist aber ein sehr wirksames Hypnoticum.

Es kommt also den aromatischen Säureamiden eine alkoholartige narkotische Wirkung allgemein zu, welche auf die CO-Gruppe zu beziehen ist bzw. auf den Harnstoffrest $CO \cdot NH_2$, welche wir so häufig bei Schlafmitteln antreffen z. B. beim Urethan.

Wenn man aber an Stelle eines oder beider H-Atome der Aminogruppe Methyl- oder Äthylgruppen einführt, so tritt die narkotische Wirkung des Benzamid und Salicylamid mehr und mehr zurück, während sich bei genügend großen Gaben eine der Wirkung des Ammoniaks und des Strychnin vergleichbare Symptomengruppe einstellen kann, wie sich aus der experimentellen Untersuchung des Methylbenzamid $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_3$, Äthylbenzamid $C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot C_2H_5$, Dimethylbenzamid $C_6H_5 \cdot CO \cdot N(CH_3)_2$, Dimethylsalicylamid $C_6H_4 \cdot (OH) \cdot CO \cdot N(CH_3)_2$ ergibt.

Die aliphatischen und aromatischen Säureamide machen Narkose. Außerdem erregen sie Krampf- und Aufregungszustände, die am stärksten ausgesprochen sind bei den im Amidrest zweifach äthylierten Verbindungen. Nach Harraß sind diese Krämpfe nicht als Ammoniakwirkung anzusehen¹⁾.

* * *

Nach Hans H. Meyer²⁾ ist über die Wirkung der aliphatischen Amide zu bemerken: Formamid $H \cdot CO \cdot NH_2$ ist in Äther und Fett unlöslich. Acetamid $CH_3 \cdot CO \cdot NH_2$, Propionamid $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$, Butyramid $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$ sind in Äther und Fett löslich. Formamid und Acetamid machen pikrotoxinartige Krampferscheinungen, Propionamid wenig, Butyramid ganz wenig, und zwar werden diese Krämpfe durch Verseifung der Verbindung und Abspaltung von Ammoniak, welches ja krampferregend wirkt, ausgelöst.

Umgekehrt zeigten Butyramid, Propionamid, Acetamid in absteigender Stärke, Formamid dagegen gar keine narkotische Wirkung. Ebenso wie Propionamid wirken auch Milchsäureamid $CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CO \cdot NH_2$ und β -Oxybuttersäureamid $CH_3 \cdot CH \cdot (OH) \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$.

H. H. Meyer meint, da weder bei den Acetinen und den Glycerinäthern noch bei den Säureamiden, ihren Spaltungs- und Verseifungsprodukten die beobachtete narkotische Wirkung zugeschrieben werden kann, mit der Spaltung vielmehr die Narkose verschwindet, so müssen die indifferenten und intakten Stoffe selbst als die Träger der narkotischen Wirkung angesehen werden, und mithin ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, daß alle in Fett löslichen Stoffe auf lebendes Protoplasma narkotisch wirken. Die Wirkungsstärke der aliphatischen Narkotica wäre demnach eine Funktion des Teilungskoeffizienten, nach dem sich die wirkenden Substanzen im ganzen Organismus zwischen wässriger Lösung und fettartigen Stoffen physikalisch verteilen.

Substanzen mit niedrigstem Schwellenwert haben die größten Teilungskoeffizienten, oder mit anderen Worten, die am stärksten hypnotisch wirkenden Verbindungen lösen sich viel stärker in Öl als in Wasser.

Diese Regel bestätigt sich nach H. H. Meyer auch bei den Substanzen, welche E. Baumann und Kast untersucht und deren Wirkung oder Nichtwirkung sie mit der An- oder Abwesenheit von Äthylgruppen oder mit dem unveränderten Passieren durch den Organismus erklärt haben.

¹⁾ Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie Bd. 11, S. 431.

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42, S. 109; Bd. 46, S. 338. 1901; Bd. 47, S. 431. 1902.

H. H. Meyer und Baum schließen daraus, daß nicht die Äthylgruppen die spezifischen Träger der narkotischen Wirkung sind, sondern daß lediglich die geänderten physikalischen Verhältnisse die Stärke derselben beeinflussen.

Alle gasförmigen oder flüchtigen Stoffe bewirken Narkose, wenn sie in einer bestimmten für jede Tierart (oder besser Zellart) charakteristischen für alle Narkotica annähernd gleichen molaren Konzentration in die Zell-Lipoide eindringen¹⁾.

Kurt H. Meyer und Hans Gottlieb-Brillroth²⁾ fanden, daß chemisch indifferente Inhaltsanaesthetica auf Mäuse dann narkotisch wirken, wenn sie in solchen Konzentrationen eingeatmet werden, daß sich in den fettähnlichen Hirnlipoiden ein Gehalt von 0.06 Molen pro Liter einstellt. Sie nehmen an, daß Narkose dann eintritt, wenn ein beliebiger, chemisch indifferenter Stoff in einer bestimmten molaren Konzentration in die Zell-Lipoide eingedrungen ist.

Overtons³⁾ Versuche an Kaulquappen über die narkotische Wirkung von Substanzen zeigen, daß in den verschiedenen homologen Reihen die Verbindungen im allgemeinen um so stärkere Narkotica sind, je länger ihre Kohlenstoffkette ist, daß aber dies nur bis zu Ketten von einer gewissen Länge zutrifft, während darüber hinaus die narkotischen Eigenschaften wieder verschwinden (resp. nicht zum Vorschein kommen können), daß ferner unter den verschiedenen Isomeren, z. B. eines Alkohols, derjenige das stärkste Narkoticum ist, dessen Kohlenstoffkette am wenigsten verzweigt ist (oder anders gesagt, dessen Molekül sich am meisten von der Kugelgestalt entfernt). Wenn ferner in einer beliebigen organischen Verbindung ein Wasserstoff- oder ein Halogenatom durch eine Hydroxylgruppe ersetzt wird, so hat die dadurch entstehende Verbindung eine viel geringere narkotische Kraft als die Ausgangssubstanz, was beim Eintreten von zwei oder mehr Hydroxylgruppen in das Molekül sich in noch viel höherem Grade bemerkbar macht. Dagegen hat die Substitution des Wasserstoffatoms einer Hydroxylgruppe durch eine Methyl- resp. eine Alkylgruppe stets die Wirkung, die narkotische Kraft stark zu vergrößern, resp. erst rein hervortreten zu lassen, eine Erscheinung, die sowohl bei einem alkoholischen als auch bei einem Phenolhydroxyl zu beobachten ist. Der Ersatz eines Chloratoms durch ein Bromatom und eines Bromatoms durch ein Jodatome verursacht im allgemeinen eine Abnahme der narkotischen Kraft der Verbindung.

Die stärksten Narkotica sind, nach Overton, Verbindungen, die gleichzeitig eine sehr geringe Löslichkeit in Wasser mit einer sehr hohen Löslichkeit in Äther oder Olivenöl kombinieren.

Wie wir im allgemeinen Teile schon ausgeführt haben, können die interessanten Untersuchungen von H. H. Meyer und Baum sehr wohl die experimentelle Grundlage für eine Selektionstheorie der hypnotisch wirkenden Substanzen abgeben, ohne aber die Wirkungen der Substanzen selbst aus ihrer bloßen Verteilung zu erklären.

Zahlreiche Einwände die gegen H. H. Meyersche Theorie verdichten sich in der Auffassung M. Kochmanns⁴⁾, daß die Lipoidtheorie nicht so sehr eine Theorie der Narkose als vielmehr eine Theorie des Transportes der Narkotica ist.

Ebenso ist die Haftdrucktheorie von Traube in Wahrheit eine Transporttheorie.

* * *

Bei der Synthese von neuen Schlafmitteln muß man sich folgendes vor Augen halten. Leicht flüchtige Körper sind wegen der rasch vorübergehenden

¹⁾ Meyer, K. H. und H. Hopf: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 126, S. 296. 1923. ²⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 112, S. 55. 1921.

³⁾ Overton: Studien über die Narkose, Jena 1901.

⁴⁾ Handbuch d. exp. Pharmakol. Bd. 1, S. 459. Berlin: Julius Springer 1923.

Wirkung als eigentliche Schlafmittel nicht brauchbar, können aber unter Umständen als Inhalationsanaesthetica dienen.

Halogensubstituierte Schlafmittel lassen sich nur in der aliphatischen Reihe darstellen. Von den Halogenen ist insbesondere Chlor geeignet, während die Derivate der anderen Halogene unsicher wirkende Verbindungen sind und üble Nachwirkungen verursachen. Allen schlafmachenden Halogenverbindungen haftet die schlechte Nebenwirkung auf Herz und Respiration an, weshalb unter sonst gleichen Umständen ein halogenfreier Körper als Hypnoticum vorzuziehen ist.

Die auf Aldehyd- oder Ketongruppen basierten Schlafmittel stehen in jeder Hinsicht den auf Äthylgruppen basierten nach. Insbesondere die der hypnotischen Wirkung vorausgehende erregende, welche eben durch die Aldehydgruppe hervorgerufen wird, ist bei dieser Gruppe von Nachteil. Bei den Substanzen, deren hypnotischer Effekt auf Äthylgruppen beruht, bemerken wir den resistenten Bau gegenüber den Eingriffen des Organismus. Bei den Gruppen der Disulfone und Dialkylbarbitursäuren bemerken wir den Nachteil der Wasserunlöslichkeit, welcher jedoch nur für den subcutanen Gebrauch in Betracht kommt, während die Wasserunlöslichkeit für die sonstige Anwendung ganz gleichgültig ist. Viel schwerer wiegend sind bestimmte nachteilige Folgen, welche sich bei längerem Gebrauch von Substanzen dieser Gruppe, insbesondere von Sulfonal einstellen¹⁾, die sich durch Bildung von Hämatorporphyrin manifestieren. Ob diese schädliche Nebenwirkung auf den Sulfonanteil zu beziehen ist, ist fraglich, aber doch sehr wahrscheinlich.

Ein Desiderium dieser Gruppe wären wasserlösliche Substanzen, deren Wirkung auf festgebundenen Äthylresten beruht, aber die Bindung müßte an einem dem Organismus gegenüber physiologisch ganz indifferenten Kern vorgenommen sein.

¹⁾ Breslauer: Wien. med. Blätter 1891, S. 3, 19.

Fünftes Kapitel.

Antiseptica und Adstringentia.

Seitdem eine Reihe von Mikroorganismen als Krankheitserreger bekannt wurden, hat es nicht an Versuchen gefehlt, diese sowohl in ihren Kulturen als auch im Organismus selbst durch chemische Verbindungen abzutöten oder in ihrer Entwicklung zu hemmen. Man war bei einigen Infektionskrankheiten schon früher in der Lage, festzustellen, bevor man noch die Erreger selbst kannte, daß sie heilbar sind bei Anwendung bestimmter, meist spezifisch wirkender Substanzen. Man erinnere sich hierbei an die Wirksamkeit des Chinins bei der Malaria, der Salicylsäure bei akutem Gelenkrheumatismus, des Quecksilbers, des Jods und des Salvarsans bei der Syphilis. Emetin wirkt spezifisch gegen die Dysenterieamöben. Doch sind diese sog. Specifica durchaus nicht Substanzen, welche nur den bestimmten Krankheitserreger schädigen oder abtöten, sondern auch andere Krankheitserreger werden von ihnen im Reagensglase, seltener in nicht toxischen Dosen auch im Organismus geschädigt, in der Entwicklung gehemmt oder getötet. Nach der Einführung der Antisepsis in die Chirurgie war man bemüht, eine große Reihe von Verbindungen daraufhin zu prüfen, ob sie und in welchen Konzentrationen Bakterien und deren Sporen abtöten oder in der Entwicklung hemmen. Es konnte sich aber bei Übertragung dieser Versuche in die Therapie nur darum handeln, auf den Oberflächen von Wunden, von erkrankten Schleimhäuten usw. Wirkungen zu erzielen, evtl. eine relative Desinfektion des Darminhaltes durchzuführen. Aber selbst relativ ungiftige Substanzen konnten nicht in der Menge angewendet werden, um innerhalb der Gewebe kreisend eine Abtötung der Parasiten zu bewirken. Wir müssen dreierlei antiseptische Mittel unterscheiden: solche, welche ohne Berücksichtigung ihrer giftigen Wirkungen Mikroorganismen und deren Dauerformen abtöten und für allgemeine Desinfektionen von Wert sind, solche, welche, auf Oberflächen (Wunden, Haut, Magen-Darmkanal, Bindehäute) gebracht, Mikroorganismen vernichten, ohne bei der Resorption schwer zu schädigen, und schließlich solche, welche, dem Organismus einverleibt, ganz bestimmte Parasiten töten oder durch Entwicklungshemmung unschädlich machen, ohne den Organismus zu vernichten. Es mußten daher neue Wege gesucht werden, um nicht allgemein antiseptische Mittel zu finden, sondern solche Verbindungen synthetisch aufzubauen, die nicht gegen alle Mikroorganismen wirken, sondern nur gegen besondere, wie etwa Chinin gegen Malaria. Diese Verbindungen müssen sich nicht nur im Reagensglase als wirksam erweisen, sondern vielmehr im Organismus so wirken und sich so verteilen, daß sie von den Zellen des erkrankten Organismus entweder wenig aufgenommen werden oder diese Zellen nur wenig angreifen, während sie von Parasiten stark aufgenommen werden und diese möglichst schädigen. Mit anderen Worten, die aufzubauende chemische Substanz muß physikalisch sich so verhalten, daß die Verteilung zwischen dem erkrankten Organismus einerseits und dem Krankheitserreger sich in der Weise abspielt, daß die chemische Verbindung sich der Hauptsache nach dem Parasiten zuwendet und

weniger der Zelle des Wirtstieres. Es muß sich nicht immer um ein Eindringen der chemischen Verbindung in den Parasiten handeln, sondern es genügt wohl, wie bei einzelnen Bakterienprodukten und Substanzen, die als Gegenwirkung von Bakteriengift auf den Organismus entstehen, daß die chemischen Verbindungen nur auf die Membran wirken und diese so verändern, daß sich ein Zusammenkleben oder ein Ausfällen der Mikroorganismen ergibt.

Allgemeine Zellgifte sind auch allgemeine Antiseptica, insbesondere solche, welche auf Eiweißkörper fällend oder lösend wirken, ebenso wie auf die sehr wichtigen Bestandteile der Zellmembranen und des Zellinhaltes, die Lipoide, daher sind Schwermetalle in ihren Salzen, ebenso die Mineralsäuren und Laugen und auch die organischen Solvenzien wie Äther, Alkohol, Toluol, Chloroform allgemeine Zellgifte und Antiseptica. Die Membranen zahlreicher Bakterien und anderer Mikroorganismen bestehen aber zum Unterschiede von den Membranen tierischer Zellen, welche aus Eiweißkörpern und Lipoiden aufgebaut sind, zum Teil aus Cellulose, zum Teil aus chitinähnlichen Verbindungen, welche häufig einen schwer permeablen wachsähnlichen Überzug haben. Insbesondere die Sporen mancher Bakterien sind so von ihren Membranen umschlossen, daß sie selbst sehr starken antiseptischen Mitteln gegenüber widerstandsfähig sind, weil die Sporenmembran undurchlässig ist für die wirksamen chemischen Verbindungen.

Bei Untersuchungen der relativen Giftigkeit und Desinfektionskraft sieht man, daß zu den relativ giftigsten Desinfektionsmitteln Natriumalicylat und Phenol gehören, zu den ungiftigeren Essigsäure, Jod und Aluminiumsulfat, zu den relativ ungiftigsten Sublimat, weit vor allen aber Wasserstoffsperoxyd. Alle Mittel, welche einen Phenol- oder Chininrest enthalten, erweisen sich als relativ sehr giftig¹⁾. Die Abkömmlinge der Phenolreihe zeigen sämtlich eine bemerkenswert geringe Desinfektionskraft; Naphthol ist nach Formalin die kräftigst wirkende der geprüften organischen Verbindungen.

Im allgemeinen wirken die Säuren im Verhältnis zu ihrer Dissoziationskraft desinfizierend (Krönig und Paul), d. h. die Stärke der Wirkung steigt mit der Menge der in der Lösung befindlichen Wasserstoffionen, aber außerdem kommt auch den nicht dissoziierten Molekülen manchmal eine spezifische Giftwirkung für die Bakterien zu, wie z. B. der Flußsäure, der Salpetersäure und der Trichloressigsäure. Diese spezifische Wirkung tritt aber, wenn die Verdünnung ansteigt, gegenüber den Wasserstoffionen zurück. Ebenso hängt die desinfizierende Wirkung der Alkalihydroxyde und des Ammoniaks ab von der Menge der Hydroxylionen in der Lösung, d. h. von der Größe der Dissoziation dieser Basen. Die Wasserstoffionen sind aber als Bakteriengifte viel wirksamer als Hydroxylionen.

Am stärksten keimtötend wirken die starken Mineralsäuren, die starken Oxydationsmittel, die Salze des Silbers und des Quecksilbers, schwächer wirken von den organischen Substanzen die Phenole und Alkohole, während der sehr chemisch aktive Formaldehyd eine Mittelstellung einnimmt. Die desinfizierende Wirkung der Säuren hängt von ihrer elektrolytischen Dissoziation ab, d. h. von der Konzentration der Wasserstoffionen in der Lösung. Chloroform besitzt als solches keine tödende Wirkung, sondern nur seine wässrige Lösung. Auch Jodoform hat keine desinfizierende Wirkung, sondern wahrscheinlich ein wasserlösliches Derivat desselben. Chloroform, Bromoform und Jodoform verhalten sich in bezug auf Stärke der Wirkung wie 1 : 2 : 30. Natriumchlorat und Natriumperchlorat wirken sehr schwach, sie sind ohne nennenswerte desinfektorische Kraft.

¹⁾ Friedenthal, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. 94, S. 47. 1919.

Sehr viele giftige Substanzen entfalten erst in einer bestimmten Konzentration eine besondere Wirkung. Milzbrandbacillen werden von einer 3,5proz. Lösung von Kupferchlorid früher getötet als von einer 4mal so starken.

Die desinfizierenden Mittel äußern schon *in vitro*, noch vielmehr aber im Organismus ihre Wirkungen auf die Mikroorganismen sehr verschiedenartig und sind meist spezifisch, so z. B. Chinin gegen Malaria, die Salicylsäure gegen akuten Gelenksrheumatismus, das Quecksilber gegen Syphilis, das Arsen gegen Trypanosomen. Diese Gifte nun, welche Mikroorganismen verschiedener Art töten, sollen nun in ihrer Giftigkeit den Mikroorganismen und dem tierischen Organismus gegenüber sehr differieren, da ja sonst der Infektionsträger eher zugrunde geht als der Infektionserreger. Dabei ist zu beachten, daß eine Reihe von Substanzen, welche auf Mikroorganismen einwirken, im tierischen Organismus gewisse Veränderungen oxydativer und reduktiver Art erleiden.

Amino- und Alkylaminoderivate des Benzols haben keine bactericide Kraft. Wenn aber Alkyl- und Aminoreste an verschiedenen Kernkohlenstoffatomen des Benzols gelagert sind, so ist die bactericide Kraft sehr groß, wie bei Toluidin. Die Nitrogruppe wirkt so stark wie die Alkylgruppe. Wird ein Phenol mit Alkyl substituiert, so erhöht sich die bactericide Kraft um das 3—10fache. Bei Fettsäuren wirkt aber die C-Vermehrung abschwächend. Benzol und Methan erhalten bactericide Kraft durch Hydroxylierung oder Carboxylierung. Die Aldehydgruppe erhöht die Wirkung bedeutend. Auch Carbonsäure und Sulfosäure wirken verstärkend, Ketone und ungesättigte Verbindungen wirken schwach, Thioverbindungen wirken sehr stark. Chlor hat starke, Jod schwache Wirkung¹⁾.

Die Phenole sind schwache Antiseptica; Phenol wirkt stärker antiseptisch als Resorcin, Brenzcatechin und Hydrochinon. Die Kresole wirken stärker als Phenol, die meisten Untersucher behaupten, daß m-Kresol stärker wirksam sei als p-Kresol und dieses stärker als o-Kresol. Nur wenige behaupten von reinem o-Kresol, daß es den beiden anderen in der Wirkung nicht nachstehe. Es ist von theoretischem Interesse, daß die drei Kresole zusammen einander in der Wirkung unterstützen und stärker wirken als die gleiche Menge m-Kresol allein. Zusatz von Säuren und Salzen verstärkt die Wirkung der Phenole. Kochsalz erhöht ganz bedeutend die desinfizierende Wirkung, und zwar viel stärker als Chlorkalium, dieses stärker als Bromkalium, dieses stärker als Chlorammon, dieses stärker als Jodkalium, dieses stärker als Salpeter, dieses stärker als Natriumacetat. Hingegen wird die Desinfektionskraft des Phenols durch Zusatz von Alkohol verringert und die Lösung im absoluten Alkohol ist in ihrer Wirksamkeit gleich Null. Auch einige Salze, z. B. benzoesaures Natrium, verringern die Wirksamkeit. Alkalien heben die Phenolwirkung fast ganz auf, während Kresolkaliumverbindungen nicht schwächer wirken als die Kresole allein.

p-Benzochinon wirkt auf *b. typhosus* 80—190mal stärker bactericid als Phenol oder Chinol, wahrscheinlich wegen seiner starken Reaktionsfähigkeit gegen Proteine. Beim Aufstieg in der homologen Reihe vermindert sich das bactericide Vermögen der Chinone. Thymochinon wirkt schwächer als Thymol, bei den Phenolen, Alkoholen und Aminen steigt mit den Homologen die bactericide Kraft. Die aliphatischen Ketone, Aceton, Diacetyl, Acetylaceton wirken schwächer keimtötend als Benzochinon oder sogar Phenol oder Formaldehyd²⁾³⁾.

Bei Kombination verschiedenartiger Substanzen, z. B. Phenol und Salzsäure, Alkohol und Kalilauge, wird eine Verstärkung hervorgerufen.

¹⁾ Ishiwara, Tusao: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. I. Bd. 40, S. 429. 1924. ²⁾ Karrer, P.: Helvetica chim. acta Bd. 4, S. 992. 1921.

³⁾ Biochem. Zeitschr. Bd. 15, S. 587. 1921.

Wir unterscheiden Antiseptica, deren Wirkung auf Ionen beruhen, und die Desinfektionsmittel erster Ordnung genannt werden, und solche, welche als Moleküle wirken, und die man als Desinfektionsmittel zweiter Ordnung bezeichnet. Phenol z. B. ist ein solches Desinfektionsmittel zweiter Ordnung. Phenolnatrium ist in der Lösung stärker ionisiert als Phenol, wirkt aber schwächer. Die Tatsache, daß der Zusatz von Alkohol die Desinfektionskraft des Phenols abschwächt, wäre so zu erklären, daß Phenol aus wässriger Lösung von Bakterien besser absorbiert wird, während Alkohol oder Öl bessere Lösungsmittel für Phenol sind als der Bakterienleib. Da nun die Verteilung zwischen dem Bakterienleib und dem Lösungsmittel sich so verhält wie zwischen zwei Lösungsmitteln, so muß der Verteilungssatz von Berthelot-Jungfleisch darauf angewendet werden, und wir werden als die stärksten Antiseptica solche bezeichnen müssen, deren Verteilungskoeffizient sehr stark zugunsten des Bakterienleibes sich hinneigt. Aus dieser theoretischen Erwägung wird es auch klar, warum die verschiedenen Mikroorganismen, welche ja verschieden chemisch zusammengesetzt sind und daher verschiedenartig lösend wirken, sich gegenüber den Einwirkungen der desinfizierenden Mittel verschieden verhalten. Es wird aber auch klar, warum eine wässrige Lösung von Phenol oder Kresol stärker wirkt als eine solche in Öl oder Alkohol, da ja die beiden letzteren Lösungsmittel viel besser Phenol lösen als Wasser es vermag. Setzt man daher zu einer Phenollösung Neutralsalze, welche die Löslichkeit des Phenols im Wasser herabsetzen, so verschiebt sich jedenfalls der Verteilungskoeffizient zugunsten der Mikroorganismen, und die Desinfektionswirkung des Phenols steigt an. Brenzcatechin wirkt wenig bactericid, es wird auch aus seinen Lösungen durch Kochsalz im Gegensatz zu Phenol nicht ausgesalzen. Durch den Zusatz von Kochsalz wird aber auch die Einwirkung auf Bakterien nicht gesteigert¹⁾. Die bactericide Wirkung steigt aber sofort an, wenn man zu der wässrigen Brenzcatechinelösung eine 40proz. Ammoniumsulfatlösung zusetzt, welche das Brenzcatechin aussalzt. Aus demselben Grunde übt der Zusatz von Harnstoff oder Glycerin keine Veränderung auf die Wirkung der Phenollösung aus. Die desinfektorische Wirkung der Phenole wird durch Salze gesteigert, aber nur dann, wenn die Salze das Verteilungsgleichgewicht beeinflussen.

In Gegenwart von Serum haben Phenol und seine Derivate keine oder eine viel geringere bactericide Wirkung als in reinen wässrigen Lösungen. Diaminoacridin hingegen wirkt in Serum stärker bactericid als im gewöhnlichen Peptonwasser-Agar-Nährboden.

Die Versuche in vitro über die antiseptische Kraft verschiedener Mittel sind durchaus nicht auf den Organismus übertragbar, denn die Bindung des Desinfiziens durch das Blutserum kann die Desinfektionswirkung im Organismus völlig herabsetzen²⁾.

Seife wirkt auf die Bakterien so ein, daß die anderen Substanzen eine intensivere Wirkung entfalten können. Die Verstärkungswirkung der Seifen auf Antiseptica beruht nicht auf einer gegenseitigen Beeinflussung der Substanzen in der Lösung, sondern sie kommt erst an der Bakterienzelle zum Vorschein³⁾.

Von den Phenolsulfosäuren wirkt die o-Verbindung am stärksten keimtötend. An zweiter Stelle steht die m-Verbindung, an dritter die p-Verbindung.

¹⁾ Spiro u. Brunz: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 41, S. 355. 1899.

²⁾ Beechhold, H. u. P. Ehrlich: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 47, S. 173. 1906. Siehe auch Beechhold, H.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 52, S. 780. 1907.

³⁾ Frei, Wilhelm: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 75, S. 431. 1913.

Wird aber eine zweite Sulfo-Gruppe in die Phenol-o-sulfosäure eingeführt, so geht die desinfizierende Kraft so weit zurück, daß die Lösung weniger wirkt, als eine entsprechende Phenollösung. Der Eintritt einer Methylgruppe in den Kern wirkt bei den Sulfosäuren genau so wie bei den entsprechenden Phenolen. Phenol geht in das stärker wirkende Kresol über und p-Kresol-o-sulfosäure wirkt stärker als Phenol-o-sulfosäure. Kresolschwefelsäureester sind den Sulfosäuren an Desinfektionskraft überlegen¹⁾.

1.4-Propylphenol wirkt stärker als Isopropylphenol, dieses stärker als Isobutylphenol-1.4 und dieses noch stärker als Amylphenol-1.4. o-Xylenol wirkt stärker als m-Xylenol, aber beide wirken nicht stark auf Milzbrandsporen. 1.2.4-o-Propylkresol wirkt auf Staphylokokken schwächer als die entsprechende m- und p-Verbindung. Isopropyl-o-kresol-1.2.4 wirkt am schwächsten, die m-Verbindung stärker, die p-Verbindung am stärksten, Isopropyl-o-kresol und Propyl-o-kresol wirken aber schwächer als jedes einzelne reine Kresol. Isobutyl-o-kresol-1.2.4 wirkt stärker als die m-Verbindung, ungleich stärker wirkt aber die p-Verbindung. Amyl-o-kresol wirkt schwächer als die gleichwirkenden m- und p-Verbindungen. Von allen höheren Homologen des Phenols wirkt m-Xylenol am besten.

Alkylresorcine sind bei hoher bactericider Kraft verhältnismäßig ungiftig. Hexylresorcin ist das kräftigste Desinficiens der Phenolreihe.

Höring und Baum stellen tertiäre aromatische Oxyalkohole her, welche im tierischen Organismus angeblich in ungesättigte Verbindungen langsam verwandelt werden. Dargestellt wurden o-Amylphenol $C_6H_4<OHC(OH)(C_2H_5)_2$, ferner Isopropylol-m-kresol $C_6H_3(OH)CH_2-3-C(OH)(CH_3)_2-4$ - und m-Isoamylolkresol²⁾.

Chlorphenole haben stärker desinfizierende Eigenschaften als Phenol selbst, besonders wirksam sind die m- und p-Verbindungen. Halogenierte Chinole sind wirksamer als Phenole, jedoch sind sie weniger beständig³⁾.

Die Einführung von einem Bromatom in das Phenol vermindert zunächst die Krampfwirkung und auch die Giftigkeit, weitere Einführung von Halogen sistiert die Krampfwirkung vollständig, aber es wird die Giftigkeit des Phenols entsprechend der Zahl der eingeführten Halogenatome gesteigert. Trichlorphenol, und Tribromphenol sind wieder gerade so giftig wie Phenol, Tetrachlorphenol, noch mehr aber Pentachlorphenol sind recht giftige Substanzen⁴⁾.

Chlor-o-kresol wirkt sehr kräftig, die m-Verbindung aber viel stärker. Die p-Verbindung steht in ihrer Wirkung zwischen den o- und m-Verbindungen. Diese Untersuchungen beziehen sich auf Staphylokokken. Brom-p-kresol wirkt etwas schwächer als die entsprechende Chlorverbindung. Bechhold und Ehrlich⁵⁾ haben bei Untersuchung der Einwirkung auf Diphtheriebacillen gefunden, daß die Einführung von Chlor oder Brom in Phenol die Desinfektionskraft entsprechend der Zahl der eintretenden Halogenatome steigert. Tribrom-m-xylenol ist 20 mal so wirksam wie Tribromphenol, Tetrabrom-o-kresol mehr als 16 mal so wirksam wie Tetrachlorphenol. 2 Moleküle Pentabromphenol wirken ebenso stark entwicklungshemmend wie 40 Moleküle Trichlorphenol oder 1000 Moleküle Phenol⁶⁾. Die Untersuchungen von Bechhold und P. Ehrlich über die Rolle der Anhäufung von Halogen im Kern aromatischer Ver-

¹⁾ Schneider: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 53, S. 116.

²⁾ D.R.P. 208 962.

³⁾ Cooper, E. A. u. D. L. Woodhouse: Biochem. Journ. Bd. 17, S. 600. 1923.

⁴⁾ Hoppe-Seylers, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 47, S. 173. 1906.

⁵⁾ Bechhold, H. u. P. Ehrlich: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 46, S. 173. 1906.

⁶⁾ Bechhold, H. u. P. Ehrlich: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 47, S. 182. 1906. — Siehe auch Kolle-Wassermann: Handb. d. pathog. Mikroorganismen. Bd. 4, S. 1, 226.

bindungen zeigen, daß, je mehr Halogen eintritt, desto intensiver die Desinfektionswirkung ist. In der Phenolgruppe lassen sich als allgemeine Regel aufstellen, daß die Einführung von Halogen in den Benzolkern von Phenolen den Desinfektionsgrad erhöht. Ebenso wirkt die Einführung von Alkylen. Dabei ist zu bemerken, daß man häufig sieht, wie derselbe Desinfizient gegen verschiedene Bakterien sehr verschieden stark wirkt. H. Bechhold und P. Ehrlich fanden z. B., daß Tetrabrom-o-kresol ein ganz hervorragendes Desinfektionsmittel ist, 250 mal so kräftig als Phenol und nur halb so giftig. Die Einführung von Alkylgruppen in Halogenphenole steigert die Desinfektionswirkung. Die Verbindung zweier Halogenphenole direkt (Diphenole) durch Vermittlung einer CH_2 -, CHOH -, CHOCH_3 - oder $\text{CH-OC}_2\text{H}_5$ -Gruppe steigert die Desinfektionskraft. Die Verbindung zweier Phenolgruppen durch CO oder SO_2 vermindert die Desinfektionskraft. Die Einführung einer Carboxylgruppe in den Kern vermindert ebenfalls die Desinfektionskraft.

Tetrabrom-p-diphenol und Tribrombikresol erweisen sich stark wirksam gegen Staphylokokken, aber sie stehen trotzdem hinter Lysol (einer Auflösung von Kresolen in Seife) zurück. Tetrabrom-p-diphenol ist weiter schwächer wirksam als Tetrachlor-o-diphenol.

Man erhält eine verstärkte Wirkung, wenn man zwei Phenole zusammenschweißt entweder direkt oder durch Vermittlung einer fetten Gruppe, z. B. Tetrachlor-o-diphenol und Tetrabrom-o-diphenol. Hexabromdioxyphenylcarbinol ist ungiftig und hat eine sehr hohe Desinfektionskraft.

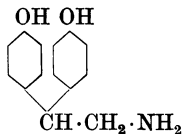
Durch den Eintritt der Carboxylgruppe in das Phenol in der o-Stellung wird die desinfizierende Kraft dem Phenol gegenüber auf das Doppelte gehoben, während die Giftigkeit absinkt. Salicylsäure ist ein schlecht bakterientötendes Mittel, hingegen hemmt sie ausgezeichnet die Entwicklung der Bakterien.

α - und β -Naphthol wirken keimtötend, doch ist ihre Löslichkeit äußerst gering. Bouchard fand, daß die beiden Naphthole stärker desinfizieren als Phenol. Die Desinfektionswirkung der Naphtholalkalisalze ist eine höhere als die der Phenolalkalisalze. Mischt man β -Naphthol mit Soda, so sinkt mit wachsendem Sodazusatz, obgleich die Löslichkeit des β -Naphthols zunimmt, die Desinfektionswirkung. Nach den Untersuchungen von Bechhold erweisen sich Chlor- und Brom- β -naphthol weit stärker desinfizierend als alle übrigen Mittel, mit Ausnahme der Quecksilbersalze, dabei ist ihre Giftigkeit äußerst gering. Sie verhalten sich aber verschiedenen Mikroorganismen gegenüber sehr verschieden. Tribromnaphthol wirkt am stärksten gegen Staphylokokken, Streptokokken und Diphtheriebacillen, während Dibrom- β -naphthol gegen *Bacterium coli* am stärksten ist. Gegen Paratyphus B, wahrscheinlich auch gegen Typhus bleibt die Wirkung mit Einführung von Halogen in Naphthol bis zum Dibrom- und Dichlornaphthol die gleiche und sinkt mit dem Eintritt weiterer Chlor- und Bromatome in das Naphtholmolekül.

Naphtholsulfosäure hat keine Vorzüge vor dem Naphthol, ihre Salze sind wenig antiseptisch wirksam. Die verschiedenen Naphtholsulfosäuren und deren Bromderivate sind unwirksam gegenüber Staphylokokken.

Die von Hinsberg dargestellten Verbindungen Diphenol-, Dithymol-, Dikresol-, Dibrenzkatechin-, Di-m-Chlorphenol- und Dinaphthol-äthanamine, z. B.

Diphenoläthanamin



zeigen in ihrem Verhalten, daß durch das Zusammentreten zweier Phenolreste die Wirksamkeit in bezug auf keimtötende Kraft gegen die einfache Substanz abgeschwächt wird. Auf Protozoen wirken diese Verbindungen aber anders. Mit Ausnahme des Dibrenzkatechin-äthan-amin sieht man bei den anderen Verbindungen eine steigende Wirkung auf Protozoen¹⁾.

H. Bechhold nennt halbspezifische Desinfizienzien solche Substanzen, deren Desinfektionskraft gegen verschiedene Bakteriengruppen außerordentlich verschieden sind; besonders die Chlor- und Bromderivate des β -Naphthols gehören zu dieser Gruppe; am auffallendsten tritt die Halbspezifität bei Tri- und Tetra-brom- β -naphthol zutage. Diphtheriebacillen werden durch den 250sten Teil der Substanzmenge geschädigt, die für Paratyphus B erforderlich ist; außer gegen Diphtheriebacillen äußert sich die Halbspezifität dieser Stoffe noch gegen Staphylokokken und Streptokokken. Dibrom- β -naphthol besitzt eine solche gegen *Bacterium Coli*. Eine vollkommen gleichmäßige Wirkung gegen alle Bakterien besitzt nach Bechhold kein chemisches Desinfektionsmittel, so daß bei allen von einer zehntel oder hundertstel Spezifität gesprochen werden kann. Besonders charakteristisch ist das Verhalten von Monochlor-naphthol und Tribrom- β -naphthol. Ersteres wirkt auf *Pyocyaneus* noch 1 : 2000 verdünnt entwicklungshemmend, letzteres hat schon bei 1 : 1000 keine Wirkung mehr. Monochlor-naphthol wirkt fast gleichmäßig auf alle untersuchten Organismen, Tribrom-naphthol auf Tuberkelbacillen fast gar nicht, auf Staphylokokken noch in einviertelmillionenfacher Verdünnung. Tribrom-naphthol ist praktisch ungiftig und wirkt im Gegensatz zu Mono- und Dibrom-naphthol nicht hämolytisch, so daß durch die hämolytische Methode noch 0,5% Dibrom-naphthol nachgewiesen werden kann. Da Tribrom-naphthol Leukocyten nicht verändert und die Phagocytose nicht beeinträchtigt, ist es als Wundantisepticum sehr geeignet²⁾.

Solche Halogenverbindungen passieren unverändert, d. h. ohne Abspaltung von Halogen, den Organismus. Tribromphenol z. B., welches das Ausgangsmaterial für eine Reihe von antiseptischen Verbindungen darstellt, wirkt sehr kräftig desinfizierend, aber es reizt die Schleimhäute stark, eine unangenehme Eigenschaft, die dem Tribromsalol schon fehlt. So vertragen Kaninchen von zwei Kilo 15 g Tribromsalol, ohne irgendwelche Vergiftungserscheinungen zu zeigen.

Aromatische Nitroverbindungen greifen *Bacillus coli* wesentlich leichter an, als *Bacillus fluorescens*, während die Phenole vorwiegend den letzteren angreifen³⁾.

Bei p-Nitroverbindungen zeigt sich weit stärkeres Hemmungs- als Abtötungsvermögen. Während Anilin schwächer wirkt als Phenol, hemmt p-Nitrosoanilin weit stärker als p-Nitrosophenol und die Wirkung nimmt noch bedeutend zu bei dem auch bezüglich Abtötung von Mikroorganismen sehr wirksamen p-Nitrosodimethylanilin. Die Fällungswirkung Eiweiß gegenüber steht mit der Desinfektionswirkung in keinem direkten Zusammenhang⁴⁾.

m-Nitrokresol wirkt bedeutend stärker bactericid als Phenol. Dem m-Nitrokresol- β -glucosid kommt im ungespaltenen Zustand in vitro eine Desinfektionswirkung nicht zu⁵⁾. Den Glycosiden der p-Nitrophenole kommt ebenfalls keine desinfizierende Wirkung zu⁶⁾.

¹⁾ Bauer, Max: Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 42, S. 651. 1924.

²⁾ Münch. med. Wochenschr. Bd. 61, S. 1929—1930. 1914.

³⁾ Cooper, E. A. u. G. E. Forstner: Journ. Soc. Chem. Ind. Bd. 45, S. 94. 1926.

⁴⁾ Biochem. Journ. Bd. 17, S. 600. 1923.

⁵⁾ Glaser, E. u. H. Prüfer: Biochem. Zeitschr. Bd. 137, S. 429. 1923.

⁶⁾ Glaser, E. u. W. Wulwek: Biochem. Zeitschr. Bd. 145, S. 533. 1924.

Bei der Prüfung von 28 Verbindungen von Derivaten von Pyridin, Chinolin und Dinaphthylimin wurden nur sehr geringe antiseptische Wirkungen gefunden. In der Acridinreihe läßt sich durch Einführen von Aminogruppen die antiseptische Wirkung erheblich steigern. Im allgemeinen sind das Methylchlorid bzw. -sulfat oder -nitratverbindungen wirksamer als das Hydrochlorid. Werden Methyl-, Äthyl- oder Hydroxylgruppen in die Aminogruppe eingeführt, so vermindert sich die antiseptische Kraft. Die Verbindungen der Phenazinreihe sind im allgemeinen viel schwächer wirksam als die der Acridinreihe¹⁾.

Die alkylierten und aminierten Benzolderivate zeigen keine bactericide Wirkung; nur wenn beide Gruppen im selben Molekül vorhanden sind, so sieht man eine Wirkung so z. B. sind Azobenzol und Azooxybenzol sehr wirksam, die Nitrogruppe wirkt wie eine Alkylgruppe. Alkylbenzole haben keine bedeutende antiseptische Wirkung, wenn aber ein Phenolhydroxyl hinzutritt, so steigert die Alkylgruppe die antiseptische Wirkung des Phenols 3—6mal, die Äthylgruppe wirkt 2mal so stark wie die Methylgruppe. Die Wirkung steigt mit dem Molekulargewicht bis zur Butylgruppe. Hydrochinon wirkt sehr stark antiseptisch. Resorcin ist viel weniger wirksam. Die Aldehydgruppe steigert die Wirkung wie ein Hydroxyl, aber weniger wie ein Carboxyl. Die Carboxylgruppe und die Sulfoxygruppe steigern 100mal die bactericide Wirkung, selbst in der Methanreihe. Zwei Carboxyle wirken zweimal so stark. Die Ketogruppe, die Chinongruppe und die Rhodangruppe wirken sehr schwach. Die Thiogruppe ist sehr wirksam. Jod erhöht die antiseptische Wirkung um das 100fache (Ishiwara).

Ätherische Öle wirken stark desinfizierend, so z. B. Senföl. Am wirksamsten gegen Milzbrandsporen erwiesen sich Géranium de France, Géranium d'Algérie, Origan und Vespetro. Caldeac und Menieur untersuchten sehr viele solche ätherische Öle in der Weise, daß sie Typhus- und Rotzbacillen in die ätherischen Öle direkt eintrugen und beobachteten, wie lange lebensfähige Keime noch nachzuweisen waren. Am stärksten erwies sich Zimtöl, was Behring bestätigte; ihm folgte Nelkenöl, während Eugenol selbst, der Hauptbestandteil des Nelkenöls, sich als weit weniger wirksam erwies. Dann kamen Pomeranzenöl und Patschuli. Bei gewöhnlicher Temperatur ist Campher ein schwach desinfizierendes Mittel, bei 45° aber ein stark desinfizierendes. Löst man die ätherischen Öle durch Zusammenbringen mit anderen Substanzen in Wasser auf, so sieht man, daß Allylsenföl, Zimtöl, ebenso wie Terpentinöl wirksam sind, wenn man sie z. B. in sulfuricinolsaurem Kalium auflöst. Allylsenföl ist das wirksamste, stark wirksam, aber weniger als Allylsenföl, ist Zimtöl und viel weniger wirksam ist Terpentinöl. Diesem erst folgen Menthol und Eucalyptol, später kommen Sandelholzöl und Campher. Die ätherischen Öle zeigen antiseptische Wirkung, und zwar die sauerstoffhaltigen Terpenkörper stärkere als die Kohlenwasserstoffe. Zwischen Alkoholen und Ketonen besteht kein prinzipieller Unterschied im Wirkungsgrad, ebensowenig bei Substanzen verschiedener Sättigung, und zwar gilt dies sowohl für Kohlenwasserstoffe wie für Ketone.

Auf Schimmelpilze sind Sandelholzöl und Terpentinöl ohne Wirkung. Cajeputöl und Nelkenöl wirken antiseptisch, beide machen nach längerer Zeit eine beträchtliche Keimverminderung, aber nie vollkommene Sterilität. Die ätherischen Öle scheinen vielmehr entwicklungshemmende Eigenschaften zu haben. Auch Terpentinöl wirkt stark entwicklungshemmend (Laubenheimer).

R. O. Herzog und R. Betzel²⁾ haben die Frage der Absorption der Antiseptica an der Hefe untersucht. Die Antiseptica, welche in sehr verdünnter

¹⁾ Browning, C. H., J. B. Cohen, R. Gaunt u. R. Gulbransen: Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B. Bd. 93, S. 329. 1922.

²⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 67, S. 309. 1910.

Lösung Mikroorganismen beeinträchtigen, wirken entweder, wie angenommen wird, auf Proteine oder sie sind lipoidlöslich. Nach der Verteilung kommt dann die zweite Phase der chemischen Einwirkung des Desinfektionsmittels auf die Mikroorganismen zur Geltung¹⁾. Das ist aber der bekanntlich strittige Punkt der Auffassung der Arzneimittelwirkung überhaupt, ob die Aufnahme in die Zellen zugleich Wirkung bedingt oder ob ihr eine chemische Reaktion der aufgenommenen Substanz und der Zelle folgt.

Man bringt auch die Wirkung mancher Desinfektionsmittel, wie die der Narkotica, in Beziehungen zu ihrer Lipoidlöslichkeit und erklärt die Intensität ihrer Wirkungen aus dem Teilungskoeffizienten, d. i. dem Quotienten aus den Löslichkeiten in der Lipoid- und in der wässrigen Phase der Zelle.

Im allgemeinen zeigt es sich, daß Substanzen, welche lipoidunlöslich sind, keine entwicklungshemmende Wirkung besitzen, andererseits genügt aber auch die Lipoidlöslichkeit nicht zur Erzielung einer Desinfektionswirkung, wie dieses sich bei den gesättigten aliphatischen und hydroaromatischen im Gegensatz zu den ungesättigten und aromatischen Kohlenwasserstoffen zeigt. Damit die Verbindungen entwicklungshemmend sind, müssen sie noch eine gewisse Reaktionsfähigkeit oder Ungesättigtheit zeigen, mit der Reaktionsfähigkeit nimmt der hemmende Einfluß zu, er nimmt ab, wenn die Molekülgröße steigt [Josef Gössl²⁾].

Der Ersatz von Sauerstoff durch Schwefel in aliphatischen Verbindungen erhöht die entwicklungshemmende Wirkung beträchtlich. Lösung und Dampf einer flüchtigen organischen Verbindung mit gleichem Partialdruck des wirkenden Stoffes haben gleiche entwicklungshemmende Wirkungen. Die Hemmungskonzentration des einen Zustandes läßt sich aus derjenigen des anderen bei Kenntnis gewisser Konstanten der Verbindung auf Grund des Henryschen Verteilungsgesetzes berechnen. Stoffe aber, die mit dem Nährboden eine chemische Reaktion eingehen, bilden eine Ausnahme, denn die Dämpfe solcher Stoffe wirken stärker entwicklungshemmend als Lösungen mit anfänglich gleichem Partialdruck³⁾.

Conradi⁴⁾ hat gezeigt, daß es möglich ist, durch Chloroform die Typhusinfektion des Kaninchens zu beeinflussen, worauf E. Hailer und W. Rimpau⁵⁾ Halogenderivate, welche zugleich wasserlöslich sind und wegen ihrer Aldehydnatur keimtötend, versuchten. Chloralhydrat wirkt in vitro nur wenig abtötend auf Typhusbacillen, stärker wirkt Bromalhydrat, am besten Butylchloralhydrat. Lipoidlöslichkeit, narkotische Kraft und bactericide Wirkung gehen parallel. Bei stomachaler Zufuhr besitzt namentlich Butylchloralhydrat bei intravenös infizierten Kaninchen eine bemerkenswerte abtötende Wirkung, doch erwies es sich bei intravenöser Zufuhr als sehr giftig. Bromalhydrat war wirkungslos, Chloralhydrat in einzelnen Fällen wirksam, Tribrom- β -naphthol per os, Oxychinolin per os; von den wasserlöslichen wirkte nur Pyrogallol. Organe typhusinfizierter Kaninchen werden nach intravenöser Zufuhr von Natriumsalicylat frei von Typhusbacillen, aber nicht konstant.

Chemotherapeutische Versuche sollten eigentlich immer am kranken Tiere vorgenommen werden, denn die Verteilung der Substanzen im Organismus hängt sehr davon ab, ob es sich um gesunde oder kranke Gewebe handelt. Gewisse kranke Gewebe vermögen viel mehr von bestimmten chemischen Substan-

¹⁾ Herzog, R. O. u. R. Betzel: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 74, S. 221. 1911.

²⁾ Gössl, Josef: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 88, S. 103. 1913.

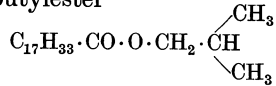
³⁾ Stadler, Hermann: Arch. f. Hyg. Bd. 73, S. 195. 1911.

⁴⁾ Zentrabl. f. Bakteriell., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. Bd. 47, S. 145.

⁵⁾ Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 47, S. 291.

zen aufzunehmen als die normalen. Infiziert man Kaninchen mit Staphylokokken, so wird in den Gelenken mehr Salicylsäure aufgenommen als von gesunden Tieren (Martin Jakoby). Das Auge gesunder Tiere nimmt nur wenig Jod auf, hat man aber Tuberkelbacillen in das Auge eingebracht, so wird viel mehr Jod aufgenommen (Loeb und Michaud). Syphilitisches Gewebe nimmt mehr Jod auf als gesundes.

Tebelon ist Ölsäureisobutylester



Diese Substanz ist wachsähnlich und soll Tuberkelbacillen beeinflussen.

Bei der Giftwirkung verschiedener Substanzen auf zählebige Insekten sieht man die Abhängigkeit der Toxicität von der Konstitution und den physikalischen Eigenschaften, vor allem der Flüchtigkeit. Aromatische Kohlenwasserstoffe und Halogenverbindungen sind im allgemeinen giftiger als aliphatische. Im Benzolring erwies sich am giftigsten die Methylaminogruppe, darauf folgen die Dimethylamino-, Hydroxyl-, Nitro-, Amino-, Jod-, Brom-, Chlor- und als wenigst wirksame die Methylgruppe. Wenn z. B. im Ring bereits eine Methylgruppe enthalten ist, entsteht die Reihe Chlor (Seitenkette), Amino-Hydroxyl-Chlor (Ring). Methyl-, Chlor- und Hydroxylgruppen zusammen geben sehr giftige Substanzen. Beim Chlorpikrin entsteht durch die Verbindung von Chlor- und Nitrogruppe eine der giftigsten Substanzen. Chlorpikrin ist 500mal giftiger als Chloroform und 350mal giftiger als Nitromethan. Flüchtige stark lokalreizende Verbindungen sind gewöhnlich auch hochgiftig, z. B. Allylsenfö, Chlorpikrin, Benzylchlorid.

Zwischen Giftwirkung, Dampfdruck, Verdampfungsgeschwindigkeit und Flüchtigkeit von Verbindungen des gleichen Typus besteht eine ziemlich nahe Verbindung. Bei Reihen ähnlicher Verbindungen steigt die Giftigkeit mit der Zunahme von Dampfdruck und Flüchtigkeit¹⁾.

Cyclohexylamin, Cyclohexyläthylamin, Cyclohexylpiperidin, Cyclo-2-methyl-5-äthylpiperidin und Methylcyclohexylamin wirken insecticid wie Nicotin²⁾.

Ebenso wirken Hydrochinondimethyläther, Hydrochinmethyläther, Brenzcatechindimethyläther³⁾.

Aromatische Antiseptica.

Phenole.

Dem in Wasser unlöslichen Benzol, sowie seinen Homologen Toluol usw., kommen wohl wegen des Mangels an Hydroxylgruppen und auch wegen der Unlöslichkeit dieser Kohlenwasserstoffe in Wasser geringere antiseptische Eigenschaften zu. Doch wird vielfach Toluol als Antisepticum in Laboratoriumsversuchen verwendet. Wird aber im Benzol ein Wasserstoff durch eine Hydroxylgruppe ersetzt, so erhält man Phenol, eine in mehrprozentiger Lösung stark antiseptisch wirkende, hierbei ätzende und, intern eingenommen, schon in Dosen von mehreren Grammen giftige Substanz. Durch den Eintritt von Hydroxyl in die Verbindung steigt die Wirksamkeit, aber auch die Giftigkeit der aromatischen Kohlenwasserstoffe. Die große Verwendung der Carbolsäure als lösliches Antisepticum rührt wohl daher, daß sie das erste für die chirurgische Praxis überhaupt empfohlene Antisepticum war, da ja der alte J. Listersche Verband und die ursprüngliche Listersche Operationsmethode auf der Verwendung der Carbolsäure beruhte.

¹⁾ Tattersfield, F. u. A. W. R. Roberts: Journ. of agricult. science. Bd. 10, S. 199. 1920.

²⁾ Höchst, D.R.P. 360221.

³⁾ Immerwahr, Paul: Berlin, D.R.P. 360711.

Die antiseptische Kraft der Phenole nimmt zu, wenn Kernwasserstoffe durch Methylgruppen ersetzt werden. Sie nimmt ferner zu, wenn Kernwasserstoffe durch Halogen ersetzt werden, auch die Zunahme an Hydroxylen erhöht die antiseptische Kraft des Phenols.

Phenol und seine Salze, sowie seine Homologen [α - und β -Kresole], die zwei- und dreiwertigen Phenole und Naphthole erzeugen alle klonische Zuckungen, indem die Erregbarkeit der motorischen Mechanismen des Rückenmarkes stark erhöht ist. Mit Zunahme der Hydroxyle tritt die Wirksamkeit etwas zurück. Nach A. Chassevant und M. Garnier scheint dieses Verhältnis nicht so ganz regelmäßig zu sein. Phenol steht in bezug auf Giftigkeit gerade zwischen den zweifach und dreifach hydroxylierten Benzolen¹⁾.

Nach R. Gottlieb nimmt die Giftigkeit der Phenole gegen einzellige Wesen mit der Zahl der Hydroxylgruppen nicht weiter zu; die zweiwertigen Phenole Brenzcatechin, Hydrochinon und Resorcin, sind dabei ungiftiger als Phenol. Bei sehr starker Dosis wirken alle diese Substanzen lähmend auf die motorischen Nervenenden. Der Hinzutritt einer Alkylgruppe (Kresole) verhindert nicht die klonisch erregende Wirkung, der Hinzutritt mehrerer Alkylgruppen oder einer längeren Seitenkette hemmt sie vollständig und es tritt nur zentrale Lähmung auf.

Die Giftigkeit der Phenole sinkt, wenn Kernwasserstoffe durch Alkylradikale ersetzt werden, während ja die antiseptische Kraft durch den gleichen chemischen Vorgang erhöht wird. Aus diesem Grunde sind die Kresole $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH}$, da ja ihre Giftigkeit eine geringere ist, dem Phenol als Antiseptica vorzuziehen, da sie weit kräftiger antizymotisch wirken und daher in verdünnter Lösung gebraucht werden können. m-Kresol besitzt die stärkste desinfizierende Wirkung in 5proz. Lösung, schwächer wirkt p-Kresol, am schwächsten o-Kresol²⁾. Aber der Anwendung der Kresole als Antiseptica ist es immer hinderlich, daß sie in Wasser so schwer löslich sind, und die Bemühungen der Chemiker richteten sich darauf, durch Zusatz von verschiedenen Substanzen, sowie zum Teil durch chemische Veränderungen, die so billigen Kresole wasserlöslich zu machen. Das Gemenge der drei isomeren Kresole kann durch Zusatz von Schwefelsäure, Natronlauge oder Seife wasserlöslich gemacht werden. Ebenso löst es sich in einer Reihe von verschiedenen Natronsalzen, insbesondere von organischen Sulfosäuren. Man kann die Kresole ferner, wenn auch nicht für die medizinische Praxis, so doch zu groben Desinfektionen in der Weise nutzbar machen, daß man durch Zusatz von Kohlenwasserstoffen, insbesondere Steinöl, zu den schweren, im Wasser untersinkenden Kresolen das spezifische Gewicht des Gemisches derartig erniedrigt, daß die Kresollösung auf dem Wasser schwimmt und langsam ausgelaugt wird, wobei sie gleichzeitig eine schützende antiseptische Decke über der zu desinfizierenden Substanz bildet. Auch durch Zusatz von Kalk kann man lösliche Verbindungen der Kresole erhalten.

Schering, Berlin, stellen Cer-Phenolverbindungen her, indem sie Cersalze mit Phenolen oder deren Substitutionsprodukten in Umsetzung bringen. Die Cerphenolverbindungen sollen eine große desinfizierende Kraft haben und weniger toxisch sein als die Phenole selbst. Beschrieben sind Cerphenol, Cerguajacol, Cer- β -naphthol³⁾.

Verchon ist ein Cer-Chinolinderivat, es soll ein ungiftiges Ersatzmittel für Jodtinktur sein.

Auf der Beobachtung, daß die Kresole sich in Harzseifen lösen, oder besser gesagt, emulgieren, beruht die Darstellung des englischen Kreolins, doch zeigt

¹⁾ Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie. Bd. 14, S. 93. 1905.

²⁾ Steenhauer, A. J.: Pharmaceutisch Weekblad. Bd. 53, S. 680.

³⁾ D.R.P. 214782.

Kreolin die nachteilige Eigenschaft, daß es durch Zusatz von Mineralsäuren, Lauge oder Kochsalz die Emulsionsfähigkeit verliert. Auch der wechselnde Gehalt der verschiedenen Kreoline an wirksamen Kresolen war sehr hinderlich bei seiner Anwendung als Desinfektionsmittel in der Chirurgie.

Das Teeröl¹⁾, welches seine antiseptische Kraft wohl in erster Linie seinem Gehalte an Kresolen verdankt, wurde späterhin vorzüglich durch Seifenlösungen, sei es nun Harzseifen oder Fettseifen, in Lösung gebracht.

Das mit dem Namen Lysol bezeichnete Präparat z. B. wird in der Weise dargestellt, daß man Teeröl mit Leinöl oder einem Fett mischt und mit einer konzentrierten Kalilösung bei Gegenwart von Alkohol so lange zum Sieden erhitzt, bis vollständige Verseifung eingetreten ist und das Endprodukt sich glatt in Wasser löst²⁾.

Der Nachteil, den Lysollösungen besitzen, besteht hauptsächlich darin, daß sie ungemein schlüpfrig sind und die Hände des Operateurs sehr stark schlüpfrig machen, woran die alkalische Seifenlösung die Hauptschuld trägt. Ferner muß die antiseptische Kraft des Handelsproduktes immer kontrolliert werden, da der wechselnde Gehalt an wirksamen Kresolen sonst leicht dazu führen könnte, daß man zu schwach desinfizierende Lösungen verwenden würde. Von Vorteil ist bei diesen Teeröllösungen nur, daß sie sehr wenig giftig sind, viel weniger giftig als eine gleiche wirksame Carbolsäurelösung und natürlich auch viel weniger giftig als Sublimat, so daß man deren Gebrauch auch Laienhänden anvertrauen kann, was z. B. beim Sublimat meist ausgeschlossen ist.

Es gelingt auch, wie erwähnt, Kresole in der Weise in Lösung zu bringen, daß man sie mit Natronsalzen von organischen Sulfosäuren versetzt. So wurde vorgeschlagen, die Kresole und andere an sich unlösliche Körper durch Mischen mit wasserlöslichen, durch Einwirkung von Schwefelsäure auf Harzöle, Mineralöle usw. erhaltenen neutralisierten Produkten in Lösung zu bringen. Die Behauptung, daß der Gehalt an sulfidartig gebundenem Schwefel, wie etwa im Ichthylol und Thiol, notwendig ist, damit man Kresole in solchen Substanzen lösen kann, ist unrichtig, da eine Reihe von Sulfosäuren, die außer der Sulfosäuregruppe keinen Schwefel enthalten, in ihren Natronsalzen die gleiche Wirkung haben und ja auch die Natronsalze der Kresotinsäure $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{COOH} \end{matrix}$ und der Salicylsäure $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH}$, gleich wie die Natriumsalze der Fettsäuren, Kresole in Lösung zu bringen vermögen.

Aseptol (Merck) ist eine Lösung der p-Phenolsulfosäure und nicht der o-Phenolsulfosäure³⁾.

Ferner wurde vorgeschlagen, um die Schlüpfrigkeit der Lösung von Kresolen in alkalischen Seifen zu beseitigen, Fettsäuren in der Menge zuzusetzen, um zu neutralen Seifen zu gelangen. Auch das Mischen von Äthylendiamin $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_2\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$ mit Kresol wurde empfohlen, um die Tiefenwirkung des Kresolgemenges zu steigern. Unter dem Namen Kresin kam auch eine 25proz. Lösung von Kresolen in kresoxylessigsaurem Natron in den Handel. Über alle diese Versuche, die Kresole als Antiseptica verwertbar zu machen, ist man mit einer einzigen Ausnahme (Lösungen von Kresol in Seifen) hinweggegangen, weil die anderen genannten Substanzen viel zu wenig Kresole zu lösen vermögen, hierbei wie z. B. salicylsaures Natron als Lösungsmittel zu teuer sind. Für den internen Gebrauch hat sich nur eines dieser Präparate, das Solveol, eine Lösung von Kresolen in kresotinsaurem Natron, eine geringe Bedeutung verschaffen können, als es als Konkurrenzpräparat zum Kreosot und Guajacol

¹⁾ Knoll (Ludwigshafen) erzeugt ein farbloses Teeröl (Anthrasol). Das dermatotherapeutisch Wirksame im Teer sind nach Sack die Methyl-naphthaline.

²⁾ D.R.P. 52129.

³⁾ Obermiller, Jul.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 40, S. 3623. 1907.

auftrat. Es ist dies ein Gemenge der in Wasser unlöslichen isomeren Kresole in p-kresotinsaurem Natrium klar gelöst. Von den drei isomeren Kresotinsäuren ist nur die p-Kresotinsäure allein, welche mit Nutzen therapeutisch zu verwenden ist. Die wasserunlöslichen Kresole lösen sich ebenso wie in Seifenlösungen, in kresotinsaurem und salicylsaurem Natron. Die interne Anwendung der Kresole gibt analoge Resultate wie die Kresotbehandlung, ohne aber Vorzüge zu besitzen.

Aromatische Kohlenwasserstoffe, und zwar ihre Hydroxylderivate, welche außer einer Hydroxylgruppe noch weitere Gruppen enthalten, kann man in Wasser löslich machen, wenn man sie mit wasserlöslichen aromatischen Hydroxyderivaten vermischt; so sind z. B. Kresole bei Gegenwart der 2—3fachen Gewichtsmenge Resorcin wasserlöslich. Alizarin ist bei Gegenwart von Phenol wasserlöslich, Guajacol bei Gegenwart der doppelten Menge Resorcin. Kresol wird von der vierfachen Menge Brenzcatechin gelöst, p-Nitrophenol von der vierfachen Menge Resorcin¹⁾.

Dem Resorcin kommen ätzende Wirkungen zu, welche in der Dermatologie hier und da verwendet werden, während der interne Gebrauch des Resorcins sich nicht behaupten konnte, was wohl hauptsächlich diesen ätzenden Wirkungen dieser Substanz zuzuschreiben ist. Der Versuch, Hydroresorcin als Antisepticum zu benützen, erscheint mißlungen.

Zur Darstellung dieser Substanz wird in eine siedende wässrige Lösung von Resorcin, durch welche man Kohlensäure durchleitet, Natriumamalgam eingetragen und das Reaktionsprodukt vorerst mit Äther vom unveränderten Resorcin befreit und hierauf aus der sauren Lösung Dihydroresorcin mit Äther aufgenommen²⁾.

(Die Eigenschaften des Pyrogallols und seiner Derivate werden bei den reduzierenden Hautmitteln abgehandelt.)

Im Gegensatz zu Resorcin hat Phloroglucin keine ätzenden und eiweißgerinnenden Eigenschaften, sondern verhindert vielmehr die Gerinnung des Blutes. Es ist auch kein bakterientötendes Mittel, wie Pyrogallol, obwohl es die Fäulnisvorgänge verlangsamt. Die zersetzende Wirkung des Pyrogallols auf rote Blutkörperchen fehlt dem Phloroglucin.

Thymol wird sowohl als Antisepticum, als auch als Antihelminthicum verwendet. Thymatol ist mittels Phosgen hergestelltes Thymolcarbonat und wird als Antihelminthicum statt Thymol empfohlen. Natürliches Thymol ist etwas giftiger als seine beiden Isomeren. p- und m-Thymol sind Bakterien gegenüber fast gleich wirksam, o-Thymol zweimal weniger wirksam. Als Antihelminthicum ist das natürliche Thymol den beiden Isomeren überlegen: p-Thymol wirkt weniger rasch als m-Thymol, o-Thymol noch weit langsamer als das p-Derivat³⁾.

Thymolpalmitat wird von A. Ellinger als Darmdesinficiens empfohlen⁴⁾. L. Thimm empfiehlt es bei Ruhr.

Die Esterifizierung des Thymols schwächt seine Giftwirkung auf das bulbäre Atemzentrum ab. Intravenös wirken Thymoläthyläther und Thymolmethyläther viel weniger giftig als Thymol selbst⁵⁾. Sie rufen unregelmäßige Krämpfe der Körpermuskulatur hervor, lassen aber das Atemzentrum unbeeinflusst, während Thymol sofortigen Atemstillstand und Asphyxie hervorrufen.

C. Küster und Günzler⁶⁾ haben bei Darmdesinfektion zum Teil günstige Beobachtungen mit Thymol gemacht. Thymophen ist das Mononatriumsalz des Thymolesters des p-Oxybenzoesäure-Phosphorsäureesters. Es wirkt stark entwicklungshemmend auf Bakterien. Die von Ellinger und Adler mit Thymol-

¹⁾ D.R.P. 181 288.

²⁾ D.R.P. 77 317. — Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 278, S. 20.

³⁾ Bull. des sciences pharmacol. Bd. 17, S. 373. 1910.

⁴⁾ Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 44, S. 716. 1918.

⁵⁾ Busquet, H. u. Ch. Vischniac: Cpt. rend. hebdom. des séances de soc. de biol. Bd. 83, S. 1149. 1920.

⁶⁾ Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 81, S. 447. 1916.

estern erhaltenen Resultate wurden von H. Landau¹⁾ nicht bestätigt. A. Ellinger und L. Adler²⁾ sahen bei Wiederholung ihrer Versuche wesentlich schlechtere Resultate.

Wasserlösliche Derivate des Thymols erhält man, wenn man die Alkalisalze der Bromameisensäure in wässriger Lösung auf eine alkoholische Thymollösung bei mäßig erhöhter Temperatur einwirken läßt; beim Abkühlen der Lösung scheidet sich die neue Doppelverbindung krystallisiert ab³⁾.

Durch den Verschluß der Hydroxyle bei der Verätherung verlieren die Phenole die ihnen eigentümlichen ätzenden und antiseptischen Eigenschaften und können, wie z. B. Veratrol (Brenzcatechindimethyläther), schließlich unwirksam werden. Daß dieses bei den Körpern der Safrolgruppe nicht der Fall ist, verdanken diese Körper nur ihrer sehr reaktionsfähigen ungesättigten fetten Seitenkette.

Der Versuch, vom Phenol ausgehend, wirksame Verbindungen dieser Substanz zu erhalten, hat verschiedene bedeutende Erfolge gezeitigt.

Kresatin, der Essigsäureester des m-Kresols, wird gegen Augenblennorrhö empfohlen.

Die Rüttgerswerke und Kurt Gentsch⁴⁾ stellen einen sauren m-Kresol-o-oxalsäureester dar, indem sie m-Kresol und Oxalsäure gemischt in der Kälte stehen lassen, bis die anfangs halbflüssige Masse fest geworden ist. Das Produkt hat wahrscheinlich die Zusammensetzung $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{C}(\text{OH})_2 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3$. Die Verbindung zersetzt sich bei 51° in ihre Komponenten und soll dem m-Kresol gegenüber eine gesteigerte desinfizierende Wirkung haben. Sie heißt Kresosteril⁵⁾.

Phenol-o-oxalsäureester wird dargestellt, indem man wasserfreie Oxalsäure mit geschmolzenem Phenol im Verhältnis von 1 Mol. Oxalsäure zu 2 Mol. Phenol mischt, bis zum Beginnen der Selbsterhitzung gut durchrührt und die Veresterung unter Einfluß dieser Erhitzung sich vollziehen läßt⁶⁾.

Man erhält Komplexverbindungen aus Halogenphenolen und deren Homologen, indem man diese mit Alkalihydroxyden oder alkalisch reagierenden Salzen behandelt. Diese Verbindungen zeichnen sich angeblich durch große Desinfektionskraft aus, sind wasserlöslich und geruchlos. Sie sind auch nicht hygroskopisch und gut krystallisationsfähig⁷⁾.

Man kann durch Zusammenbringen von Benzaldehyd $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CHO}$, Salicylaldehyd $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CHO}$ mit Eiweiß, Casein oder Albumosen, Aldehydproteinverbindungen darstellen, in denen anscheinend die Aldehydgruppe mit den Aminogruppen des Eiweißes in Reaktion getreten ist und die angeblich antiseptische Eigenschaft zeigen⁸⁾.

α -Naphthol und β -Naphthol sind merkwürdigerweise verschieden giftig, und zwar α -Naphthol stärker giftig als β -Naphthol. Wegen der schweren Löslichkeit wird β -Naphthol nur als Darmantisepticum und in der Dermatologie angewendet. β -Naphtholnatrium $\text{C}_{10}\text{H}_7 \cdot \text{ONa}$, welches in Wasser leichter löslich ist, hat den Namen Mikrocidin.

Ein Naphtholderivat für dermatologische Zwecke ist Epicarin, d. i. β -Oxy-naphthoyl-oxy-m-toluylsäure $(\text{COOH})(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_6 \cdot \text{OH}$. Es besitzt starken Säurecharakter und bildet wasserlösliche Salze. Es ist ein starkes, nicht reizend wirkendes Antisepticum, das bei innerlicher Darreichung zum größten Teil unverändert wieder ausgeschieden wird⁹⁾. Es wird gegen parasitäre Hautkrankheiten, wie Scabies, Herpes tonsurans, Hunderäude usw. empfohlen¹⁰⁾.

Naphthylaminsulfosäure (Naphthionsäure) $\text{C}_{10}\text{H}_6 \cdot (\text{NH}_2) \cdot \text{SO}_3\text{H}$ wurde aus ganz anderen Gründen empfohlen¹¹⁾. Sie besitzt die Eigenschaft, sich mit Nitrit zu der für den Organismus verhältnismäßig unschädlichen und leicht

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 23.

²⁾ Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 29.

³⁾ D.R.P. 291 935.

⁴⁾ D.R.P. 229 143.

⁵⁾ Hyg. Rundschau. Bd. 20, S. 1042. 1910.

⁶⁾ Schülke & Mayr in Hamburg, D.R.P. 226 231.

⁷⁾ D.R.P. 247 410.

⁸⁾ D.R.P. 105 499.

⁹⁾ Pharmazeut. Zentralhalle. Bd. 41, S. 87.

¹⁰⁾ Kaposi: Wien. med. Wochenschr. 1900, Nr. 86.

¹¹⁾ Riegler, E.: Wien. med. Blätter 1897, Nr. 14.

zersetzlichen Diazoverbindung umzusetzen und wurde von Riegler gegen Nitritvergiftung, Blutvergiftung und, da die Jodausscheidung bei Jodismus angeblich auf Gegenwart von Nitriten beruht, auch dagegen empfohlen. Zur Verhinderung der Harnalkaleszenz bei Blasenleiden wurde diese Säure ebenfalls angewendet.

Unter Verwendung von Tetralin¹⁾ wird ein Desinfektionsmittel angegeben, das gekennzeichnet ist durch die Verwendung von ar-Tetrahydronaphtholen oder im aromatischen Kern durch Nitrogruppen, Quecksilbersalzreste, Alkyle oder Halogene substituierte ar-Tetrahydronaphtholen oder ihrer Salze, für sich oder in Verbindung mit Säuren oder Seifen von Fettsäuren oder sulfurierten Fetten, gegebenenfalls unter Zusatz von Formaldehyd. Den ar-Tetrahydronaphtholen kommt eine sehr bedeutende Desinfektionswirkung zu, weitaus größer als den Naphtholen selbst. Sie sind nach dieser Richtung hin den Phenolen und den desinfektorisch außerordentlich wirksamen Xylenolen sehr nahestehend.

Tetralin wird hauptsächlich als Terpentinersatz in der Technik angewandt.

Tetralin (Tetrahydronaphthalin) geht zu einem kleinen Teil im Organismus in dl-ac- α -Tetrahydronaphthalinharnstoff über²⁾. Es wird vom tierischen Organismus vorwiegend als ac- α -Tetrolglykuronsäure, ein kleiner Teil unverändert durch die Atmung ausgeschieden. Beim Menschen entsteht ein Pigment, sodann eine durch oxydierende Agentien nachweisbare Leukoverbindung, ferner Dihydronaphthalin und Naphthalin. Dihydronaphthalin wird ebenfalls vorwiegend als gepaarte Glykuronsäure ausgeschieden, die aufs leichteste Naphthalin abgespaltet³⁾.

Eine Carbonsäure des ar-Tetrahydro- β -naphthols sowie ihre Ester- und Acylderivate erhält man, wenn man die völlig trockenen Alkalisalze dieses Naphthols bei Temperatur von über 100° mit CO₂ unter Druck behandelt und gegebenenfalls die nach dem Ansäuern des Reaktionsproduktes erhaltene freie Säure in an sich bekannter Weise in die entsprechenden Ester oder ihre Acylderivate überführt⁴⁾.

Aus einer Reihe von Harnstoffderivaten von aromatischen Sulfosäuren wurde eine Verbindung, Germanin benannt, gefunden, welche die sehr merkwürdige Eigenschaft besitzt, den Erreger der Schlafkrankheit, wenn auch nicht zu töten, so doch mindestens funktionsuntüchtig zu machen. Welche von der in folgenden Patenten beschriebene Verbindung das wirksame Germanin ist, ist bis jetzt nicht mitgeteilt worden. Es wurde die Vermutung ausgesprochen, daß die Wirkung in der Weise zustande kommt, daß die Sulfosäure mit einem basischen Bestandteil der Zelle eine unlösliche Verbindung gibt oder ihn mit Beschlag belegt.

Germanin verändert kolloidales Eiweiß derart, daß es alle seine charakteristischen Reaktionen verliert. Es macht antitoxisches Serum unwirksam. Im anaphylaktischen Versuch ist das an Germanin gekuppelte Eiweiß nicht mehr imstande, den Shock auszulösen⁵⁾.

In allen gegen Trypanosomen als wirksam befundenen Substanzen dieser Reihe nehmen die Schwefelsäurereste im Naphthalinkern die Position 3.6 ein, während die Oxy-, Amino-, Aminoxy-, Dioxy-, Diamino-Reste am besten in die Stellung 7 des Naphthalinkerns verlegt werden.

Durch Einwirkung aromatischer Nitrocarbonsäurehalogenide auf 1.8-Aminonaphthol-sulfosäuren erhält man in der Aminogruppe substituierte Nitroverbindungen dieser Körper, die bei der Reduktion in die entsprechenden Aminoverbindungen übergehen. Durch Behandlung mit Phosgen kann man sie in Harnstoffderivate überführen, welche auf Blutparasiten tödlich wirken. Anstatt die Aminobenzoylverbindungen direkt mit Phosgen zu behandeln, kann man durch weitere Einwirkung von Nitrobenzoylhalogenen und darauf-

¹⁾ D.R.P. 302003.

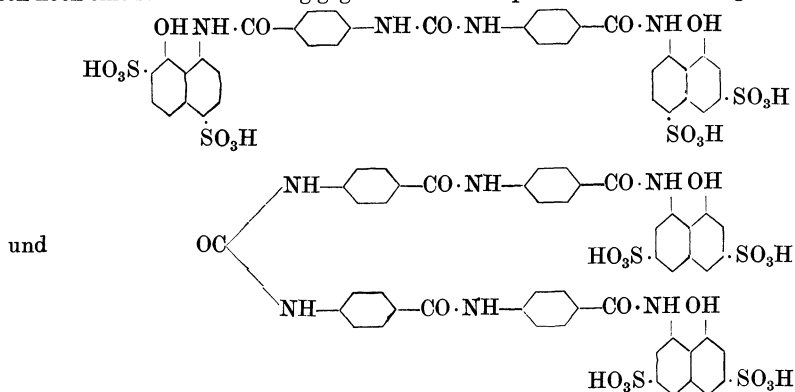
²⁾ Schroeter, G. u. K. Thomas: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 101, S. 262. 1918.

³⁾ Pohl u. Rawicz: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 104, S. 95. 1919.

⁴⁾ Tetralin Gesellschaft, Berlin, D.R.P. 357 663.

⁵⁾ Zeitschr. f. Immunitätsforsch. und exp. Ther. Bd. 47, S. 110. 1926.

folgende Reduktion den Aminobenzoylrest zwei oder mehrere Male in das Molekül einführen und dann erst die entsprechenden Harnstoffderivate darstellen. In vielen Fällen wird dadurch noch eine stärkere Wirkung gegenüber den Blutparasiten erzielt. Dargestellt wurden



Diese Verbindungen wirken auf Trypanosomen und Spirochäten¹⁾.

Die gleichen therapeutischen Eigenschaften kommen auch Harnstoffen zu, die sich in gleicher Weise von substituierten Naphthalinaminsulfosäuren ableiten. Als besonders wirksam erwiesen sich außer den durch Halogen substituierten Harnstoffen der genannten Art Harnstoffe, die sich von 1-Amino-8-alkoxynaphthalinsulfosäuren ableiten. Man erhält sie, indem man die fertigen Harnstoffe nach D.R.P. 278 122, 284 938, 288 272 mit alkylierenden Mitteln behandelt oder indem man von in der Hydroxylgruppe alkylierten Aminonaphtholsulfosäuren ausgeht und diese in die entsprechenden Harnstoffe nach den angeführten Patenten überführt²⁾.

Wie die sonstigen Derivate der Naphthylaminsulfosäuren können auch die im Kern hydroxylierten Naphthylaminsulfosäuren ganz allgemein zur Darstellung von Harnstoffen und Thioharnstoffen verwendet werden³⁾.

Ebenso therapeutisch wirksame Verbindungen wie nach D.R.P. 278 122 erhält man durch Behandlung von zwei verschiedenen, in der Aminogruppe durch Aminoacylreste substituierten Aminosäuren der aromatischen Reihe, von denen wenigstens eine der Naphthalinreihe angehört, in molekularem Verhältnis mit Phosgen oder Thiophosgen oder deren Ersatzmitteln⁴⁾.

In den Harnstoffen des Hauptpatentes und seiner früheren Zusätze kann man Diaminoacetylreste der Benzolreihe auch ganz oder teilweise durch Aminoacetylreste anderer Ringsysteme, z. B. durch den Aminonaphthoylrest, ersetzen und auch an Stelle der den Harnstoff bildenden CO-Gruppe die CS-Gruppe einführen, ohne daß dadurch die wertvollen Eigenschaften der Produkte verloren gehen.

Aromatische, nicht der Naphthalinreihe angehörige aminoacylierte Aminosäuren, die den Aminoacylrest zweimal oder mehrere Male hintereinander enthalten, erhält man, wenn man Phosgen oder Thiophosgen oder ihre Ersatzprodukte auf sie einwirken läßt. Die Produkte sind therapeutisch ähnlich wirksam wie die des D.R.P. 278 122. Beschrieben sind der Harnstoff der m-Aminobenzoylverbindung, der m-Aminobenzoylamino-sulfosalicylsäure. Ferner sind beschrieben der Harnstoff aus m-Aminobenzoyl-m-aminobenzoylamino-carbazoldisulfosäure und der Thioharnstoff aus m-Aminobenzoyl-m-aminobenzoylanilin-2.5-disulfosäure⁵⁾.

Es werden Beispiele für die Anwendung der durch Einwirkung von 1-Nitronaphthalin-5-sulfochlorid auf 1-Naphthylamin-3.6-disulfosäure und nachfolgende Reduktion darstellbaren Säure, sowie der durch Einwirkung von Nitroanisoylchlorid auf 1.5-Aminonaphthoyl-1-amino-8-naphthol-1.4.6-disulfosäure und darauf folgende Reduktion erhaltenen Säure zur Darstellung der Harnstoffe und der durch zweimalige Einwirkung von m-Nitrobenzoylchlorid auf 1.8-Aminonaphthol-3.6-disulfosäure und darauffolgende Reduktion erhaltene Säure, der durch Einwirkung von m-Nitrobenzoylsulfochlorid auf p-Aminobenzoyl-1-naphthylamin-3.6-disulfosäure und folgende Reduktion dargestellte Säure, sowie der durch zweimalige Einwirkung von Nitroanisoylchlorid auf 1.8-Aminonaphthol-3.6-disulfosäure und folgende Reduktion erhaltenen Säure in die Thioharnstoffe gegeben⁶⁾.

Bei teilweisem oder vollständigem Ersatz der Aminobenzoylgruppen der amino-benzoylierten 1.8-Aminonaphtholsulfosäuren durch Aminobenzoylsulfonylreste gelangt man

¹⁾ Bayer, D.R.P. 278 122.

²⁾ Bayer, D.R.P. 289 107, Zusatz zu D.R.P. 278 122.

³⁾ Bayer, D.R.P. 289 271, Zusatz zu D.R.P. 278 122.

⁴⁾ Bayer, D.R.P. 289 163.

⁵⁾ Bayer, D.R.P. 291 351.

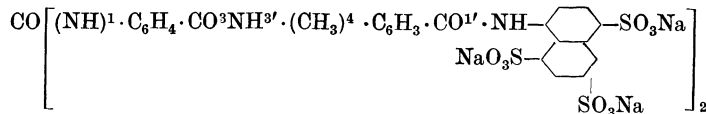
⁶⁾ D.R.P. 289 270, Zusatz zu D.R.P. 278 122.

zu Harnstoffen, die wie die Produkte des Hauptpatentes eine kräftig abtötende Wirkung auf Blutparasiten haben. Man verfährt derart, daß man die zur Darstellung der Verbindungen des Hauptpatentes benutzten Nitrobenzoylhalogene in beliebiger Reihenfolge ganz oder teilweise durch Aminobenzoylhalogene, ihre Homologen oder Substitutionsprodukte ersetzt. Beschrieben sind die Derivate der *m*-Aminobenzoylsulfonyl-1.8-aminonaphthol-3.6-disulfosäure, der Aminoanisoyl-*m*-aminobenzolsulfonyl-1.8-aminonaphthol-3.6-disulfosäure und von Aminobenzolsulfonylaminoanisoyl-1.8-aminonaphthol-3.6-disulfosäure¹⁾.

Wenn man bei der Behandlung von 1.8-Aminonaphtholsulfosäuren, die in der Aminogruppe ein oder mehrere Male durch Aminobenzoylreste substituiert sind, mit Phosgen die Aminobenzoylgruppen teilweise oder vollständig durch Reste von Aminoarylfettsäuren und Aminoarylolefinarbonsäuren, wie Aminophenyllessigsäure oder Aminozimtsäure ersetzt, gelangt man zu Harnstoffen, die ebenso wie die Produkte des Hauptpatentes eine kräftig abtötende Wirkung auf Blutparasiten besitzen. Zur Herstellung dieser Harnstoffe verfährt man derart, daß man die zur Darstellung der Verbindungen des Hauptpatentes oder des D.R.P. 284938 benutzten Nitroacylhalogene hier in beliebiger Reihenfolge ganz oder teilweise durch Säurehaloide von Nitroarylfettsäuren oder Substitutionsprodukten ersetzt. Die Patentschrift enthält Beispiele für die Anwendung von Derivaten der 1.8-Aminonaphthol-4.6-disulfosäure und der 1.8-Aminonaphthol-3.6-disulfosäure²⁾.

Auch die entsprechenden Harnstoffderivate aus α - und β -Naphthylaminsulfosäuren haben bei relativer Unschädlichkeit dem Wirt gegenüber eine kräftige parasitocide Wirkung. Beschrieben sind Aminoacylderivate von 1- und 2-Naphthylamin-3.6-disulfosäure, 1-Naphthylamin-4.6.8-trisulfosäure und von 2-Naphthylamin-5.7-disulfosäure³⁾.

Das Dinatriumsalz der 1-Aminonaphthalin-4.6.8-trisulfosäure wird mit dem Chlorid der 3-Nitro-4-methylbenzol-1-carbonsäure behandelt, die Nitro-*N*-acylverbindung reduziert, die 1.3'-Amino-4'-methylbenzoylamino-naphthalin-4.6.8-trisulfosäure mit *m*-Nitrobenzoylchlorid *N*-acyliert, die Nitro-*N*-acylverbindung reduziert und die 1-*m*'-Aminobenzoyl-*m*-amino-*p*-methylbenzoyl-aminonaphthalin-4.6.8-trisulfosäure durch Einwirkung von Phosgen in den symmetrischen Harnstoff übergeführt, der schließlich aus dem eingedampften und vorher mit Soda neutralisierten Reaktionsgemisch mit Methylalkohol extrahiert.



Die Substanz wirkt stark auf Trypanosomen⁴⁾.

* * *

Ersetzt man im Benzolkern ein Wasserstoffatom statt durch eine Hydroxylgruppe durch eine Carboxylgruppe, so erhält man eine wenig wirksame und wenig giftige Substanz, die Benzoesäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{COOH}$, von sehr geringer antiseptischer Kraft. Das Eintreten eines Hydroxyls, namentlich in der *o*-Stellung (Bildung von Salicylsäure), macht sie wieder wirksamer. Auch das Eintreten einer Fettsäure statt des Carboxyls in den Benzolkern führt zur Entstehung antiseptischer wirkender Verbindungen.

Von theoretischem Interesse ist ferner, zu sehen, wie sich die antiseptische Kraft der Phenole ändert, wenn man statt des Hydroxyls Fettsäuregruppen in den Benzolkern einführt. Die Benzoesäure hat ja bekanntlich sehr geringe therapeutische und antiseptische Eigenschaften. Die phenylsubstituierten Fettsäuren wachsen in ihrer antiseptischen Wirkung mit dem Wachsen des Molekulargewichtes der substituierten Säure. So wirkt Phenyllessigsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ stärker als Phenol; Phenylpropionsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ stärker als Phenyllessigsäure, Phenylbuttersäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ kräftiger als Phenylpropionsäure⁵⁾. Hingegen hat Duggan⁶⁾ gezeigt, daß sich die antiseptische Wirkung in der Fettsäurereihe umgekehrt verhält. Hier ist die Ameisen-

¹⁾ D.R.P. 284938, Zusatz zu D.R.P. 278122.

²⁾ D.R.P. 288272, Zusatz zu D.R.P. 278122.

³⁾ D.R.P. 288273, Zusatz zu D.R.P. 278122.

⁴⁾ Poulenc Frères u. Ernest Fourneau u. J. Tréfouël, Paris, E.P. 224849/1924, F.P. 585962.

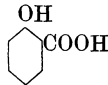
⁵⁾ Laws, Parry: Journ. of physiol. Bd. 17, S. 360.

⁶⁾ Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1886, S. 614.

säure $\text{H} \cdot \text{COOH}$ die stärkste, hierauf folgt die Essigsäure $\text{CH}_3 \cdot \text{COOH}$ und schließlich die Propionsäure $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$. Um das Wachsen des *Bacillus subtilis* zu unterdrücken, benötigt man Lösungen, die 7% Ameisensäure oder 9% Essigsäure oder 10% Propionsäure enthalten. Diese Prozentzahlen korrespondieren exakt mit dem relativen Molekulargewicht und mit der relativen Fähigkeit der Säuren, Basen zu neutralisieren. Phenyllessigsäure und Phenylpropionsäure (Hydrozimsäure) sind ungiftig und wurden ihrer günstigen Wirkung bei Tuberkulose empfohlen. Bei Typhus erniedrigt Phenyllessigsäure die Temperatur und erhöht den Blutdruck.

Salicylsäure.

Die wichtige Entdeckung von Kolbe¹⁾, daß man vom Phenol leicht durch Einwirkung von Kohlensäure unter bestimmten Bedingungen zur Salicylsäure, o-Oxybenzoesäure



gelangen kann und daß dieser Substanz sehr bedeutende antiseptische und gärungshemmende Eigenschaften zukommen, hat in der synthetischen Chemie geradezu Epoche gemacht. Der große Erfolg der Salicylsäure in der Medizin, welcher durch die Beobachtung von Stricker, daß die Salicylsäure beim akuten Gelenkrheumatismus spezifische Wirkung besitze, noch vergrößert wurde, war auch für die Theorie der Arzneimittelwirkung von Bedeutung. Die Salicylsäure wirkt bei akutem Rheumatismus unzweifelhaft spezifisch, während sie bei andern fieberhaften Erkrankungen einen geringen oder gar keinen therapeutischen Wert hat; ebenso wirkt sie nicht auf den Gesunden. Interessant sind folgende Verhältnisse: Phenol wirkt nicht bei Rheumatismus, während Benzoesäure eine erhebliche Wirkung hat, wenn sie auch zurücksteht hinter der der Salicylsäure. Die beiden isomeren m- und p-Oxybenzoesäuren wirken praktisch gar nicht.

Die Rheumatiker scheiden ca. 15% weniger Salicylsäure aus als normale Menschen, so daß eine gesteigerte Zerstörung beim fiebernden Rheumatiker angenommen wird²⁾.

Salicin, Saligenin, Acetylsalicylsäure, Salicylsäuremethylester sind wirksam, weil sich aus ihnen im Körper Salicylsäure bildet, während Populin (Benzoylsalicin), Methylsalicylsäure und Dimethylsalicylsäure, aus denen sich im Körper keine Salicylsäure bildet, gegen Rheumatismus unwirksam sind. Phthalsäure und Toluylsäure sind beide gegen Rheumatismus ganz unwirksam³⁾.

Während der Eintritt von Carboxylgruppen in aromatische Verbindungen, insbesondere in Phenole, im allgemeinen die Wirkung dieser Substanzen herabsetzt oder völlig aufhebt, ja sogar beim Phenol selbst durch Eintritt der Carboxylgruppe in zwei Stellungen völlig unwirksame Substanzen ent-

stehen, wie p-Oxybenzoesäure $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$ und m-Oxybenzoesäure $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_3 \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$

wird wohl durch den Eintritt einer Carboxylgruppe in der o-Stellung die Giftigkeit des Phenols herabgesetzt, aber das neue Produkt, die Salicylsäure, erhält bei geringerer absoluter Giftigkeit auch neue, therapeutische Eigenschaften, welche die der Ausgangssubstanz, des Phenols, weitaus übertreffen.

¹⁾ Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 113, S. 115; Bd. 125, S. 201.

²⁾ Hanzlik, P. J., R. W. Scott u. T. W. Thoburn: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 9, S. 247. 1917.

³⁾ Stockmann, Ralph: Proc. of the roy. soc. of med. Bd. II, Dezember 1, 1908.

Die Salicylsäure ist ein schwaches Antisepticum, aber wirkt stark entwicklungshemmend auf Mikroorganismen.

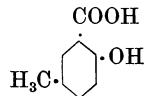
Ursprünglich hat Kolbe¹⁾ Salicylsäure synthetisch gewonnen, indem er Kohlensäure in kochendes Phenol, dem Natrium zugesetzt war, einleitete. Wenn man Kalihydrat statt des Natrons verwendet, so erhält man hauptsächlich p-Oxybenzoesäure. Man gelangt technisch aber besser zum Ziele, wenn man statt des Natriummetalls Ätznatron anwendet und durch Erhitzen von Phenol mit Natronhydrat trockenes Phenolnatrium darstellt und in dieses Kohlensäure einleitet. Hierbei bildet sich aber nur aus der Hälfte des angewandten Phenols Salicylsäure. Schmitt²⁾ hat die ursprüngliche Kolbesche Synthese in der Weise vervollkommen, daß er Phenolnatriumcarbonat unter Druck auf ca. 140° erhitzt, wobei es quantitativ in Natriumsalicylat übergeht. Dieses Verfahren läßt sich auch in gleicher Weise für die Darstellung von Öxynaphthalincarbonsäure und Oxychinolincarbonsäure verwenden, welche nach dem ursprünglichen Kolbeschen Verfahren zu erhalten nicht möglich war³⁾.

Von keiner praktischen Bedeutung sind die Versuche, vom Diphenylcarbonat ausgehend, durch Erhitzen dieser Substanz, einer äquivalenten Menge von Natriumhydrat und Alkohol auf 200° Salicylsäure zu erhalten⁴⁾. Diphenylcarbonat erhält man durch Einleiten von Chlorkohlenoxyd in Phenolnatrium, eine Methode, die weiterhin in der Weise geändert wurde, daß man gleiche Molekulargewichte von Diphenylcarbonat, Natronhydrat und Phenolnatrium zusammengeschmolzen hat. Derselbe Gedanke wurde dann weiter ausgebildet, indem man den Prozeß in eins zusammenzog und in ein trockenes Gemenge von Phenol und Ätznatron Phosgen einleitet und auf 200° erhitzt. Alle diese Methoden haben den Nachteil, daß im Gegensatz zur Schmitt'schen Methode, welche eine quantitative Umwandlung des angewendeten Phenols in Salicylsäure ermöglicht, bei diesen Methoden der allergrößte Teil des angewendeten Phenol unverändert bleibt und nur ein kleiner Teil in die Salicylsäuresynthese eingeht.

Ein anderes Verfahren zur Darstellung der Salicylsäure schlug S. Marasse⁵⁾ vor, bei dem im Gegensatz zu den bisherigen statt Natrium Kalium verwendet wird. Man mischt Phenol mit Pottasche und setzt einen Überschuß dieses Salzes zu, um zu vermeiden, daß beim Erwärmen die Masse teigig wird. Bei einer Temperatur zwischen 130 und 160° leitet man dann Kohlensäure ein, wobei rasch eine Bildung von salicylsaurem Kali stattfindet.

Zentner und Max Landau beschreiben ein Verfahren zur Darstellung von Phenolcarbonsäuren, bei denen man auf Phenole, deren Homologen oder Substitutionsprodukte Tetrachlorkohlenstoff und Alkalilauge in Gegenwart von Kupfer oder Kupferverbindungen einwirken läßt⁶⁾.

Die Untersuchungen von Kolbe haben, was für die Theorie der Salicylsäurewirkung sehr wichtig ist, gezeigt, daß die Wirkung dieser Oxybenzoesäure von der o-Stellung abhängig ist; weder die p-Oxybenzoesäure, noch die m-Oxybenzoesäure besitzen antiseptische Wirkungen oder die therapeutischen Effekte der Salicylsäure⁷⁾. Auch von den Kresotinsäuren (OH) · CH₃ · C₆H₃ · COOH ist die der Salicylsäure homologe p-Kresotinsäure



wirksam⁸⁾. Die Kresotinsäuren unterscheiden sich von den Oxybenzoesäuren dadurch, daß ein Kernwasserstoff durch eine Methylgruppe ersetzt ist. Man gelangt zu ihnen von den Kresolen CH₃ · C₆H₄ · OH ausgehend, und sie verhalten sich zu den Kresolen chemisch wie die Salicylsäure zum Phenol, d. h. sie sind die Carbonsäuren der Kresole. o-Kresotinsäure ist von allen dreien physiologisch die wirksamste, weil auch hier die o-Stellung ebenso wie bei der Salicylsäure die Wirksamkeit begünstigt, aber sie ist trotz ihrer physiologischen Wirksamkeit therapeutisch nicht verwertbar, da sie nach verhältnismäßig kleinen Gaben eine Lähmung des Herzmuskels ver-

1) D.R.P. 426.

2) D.R.P. 29939.

3) D.R.P. 31240.

4) D.R.P. 24151, 27609, 28985, 30172.

5) D.R.P. 73279.

6) D.R.P. 258887.

7) Sie sind aber angeblich therapeutisch nicht ganz unwirksam (Privatmitt. Mohr).

8) Demme: Ber. d. Kinderspitäls Bern 1888, S. 49.

ursacht. p-Kresotinsäure steht in bezug auf die Wirkung hinter der Salicylsäure zurück, aber sie wird vom Organismus gut vertragen, während m-Kresotinsäure als ganz unwirksam anzusehen ist. Wird in der Salicylsäure also ein Kernwasserstoff durch eine Methylgruppe ersetzt, so steigt die Giftigkeit dieser Verbindung, während es beim Phenol umgekehrt ist, da die Kresole weniger giftig sind als die Phenole. Die Kresole können zu der betreffenden weniger giftigen Carbonsäuren oxydiert werden, während bei den Kresotinsäuren die Methylgruppe oxydativ nicht angegriffen wird, da ja schon eine Carboxylgruppe vorhanden ist.

Der Salicylsäure kommen als unangenehme Nebenerscheinungen vornehmlich der schlechte (süßliche) Geschmack, insbesondere dem Natriumsalze, zu und ferner der Umstand, daß einzelne Individuen sowohl von der Salicylsäure als auch von salicylsaurem Natron in der Weise belästigt werden, daß sich Sensationen vom Magen aus geltend machen, die wohl auf die Ätzwirkung der Salicylsäure auf die Magenschleimhaut zurückzuführen sind. Die Versuche, die im großen und ganzen unwesentlichen Nebenwirkungen zu umgehen, haben zu einzelnen interessanten und zu einer äußerst wichtigen Synthese geführt.

Der Salicylsäure und einzelnen Derivaten derselben kommen Eigenschaften zu, als leichte Nervennarkotica zu wirken wie die antipyretischen Mittel z. B. der Acetylsalicylsäure.

Acylierte Salicylsäuren.

Man hat durch den Verschluß der Hydroxylgruppe durch ein Essigsäureradikal Acetylsalicylsäure (Aspirin) dargestellt $C_6H_4 \begin{matrix} \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{CH}_3 & (1) \\ \text{COOH} & (2) \end{matrix}$, welche der Organismus viel besser verträgt als die Salicylsäure selbst¹⁾. Aspirin unterscheidet sich vom Natriumsalicylat durch das Fehlen des süßlichen Geschmackes. Im Organismus wird durch Abspaltung der Essigsäure die wirksame Salicylsäure wieder regeneriert. Beim Wärmestich entwickelt Acetylsalicylsäure in geringer Dosis eine stark antipyretische Wirkung, während Salicylsäure keine oder eine weit geringere hat. Sie ist ein Fiebernarkoticum. Die Spaltung im Darm verläuft wahrscheinlich sehr langsam, so daß Acetylsalicylsäure als solche resorbiert wird. Im Körper selbst wird aber die Acetylgruppe abgespalten, da im Harn nur Salicylsäure auftritt²⁾. Acetylsalicylsäure wirkt nach allen klinischen Erfahrungen wie Salicylsäure, hat außerdem starke narkotische Wirkungen. Bei Typhus hat sie antipyretische Wirkungen, wie sie in gleicher Weise der Salicylsäure, dem Diaspirin und Diplosal bei gleich geringer Dosis noch nicht zukommen³⁾.

Die Darstellung und Einführung der Acetylsalicylsäure bedeutet einen großen Fortschritt und Erfolg nach der Richtung hin, daß ein nicht basisches Antipyreticum und Antinervinum neben den vielen basischen eingeführt wurde; die geringe Giftigkeit und die sonstigen Vorzüge haben der Acetylsalicylsäure einen anfangs nicht geahnten Erfolg verschafft.

Man läßt behufs Darstellung dieser Substanz Salicylsäure mit der anderthalbfachen Menge Essigsäureanhydrid zwei Stunden lang auf dem Ölbad reagieren, wobei Salicylsäure völlig in Lösung geht und beim Erkalten Acetylsalicylsäure herauskristallisiert oder man erhitzt Salicylsäure und Acetylchlorid auf 80°, wobei man dasselbe Reaktionsprodukt erhält. Man erhält bessere Ausbeuten von dieser Verbindung, wenn man in Gegenwart eines Kondensierungsmittels, wie konz. Schwefelsäure, Zinkchlorid, Natriumacetat oder dergleichen arbeitet. In gleicher Weise wird durch Erhitzen der Salicylsäure oder ihrer Salze mit den Anhydriden oder Chloriden der Propion-, Butter- oder Valeriansäure oder der höheren Fettsäuren mit oder ohne Zusatz eines Kondensierungsmittels Propionyl-, Butyryl-, Valeryl- und höhere Acylsalicylsäuren gewonnen⁴⁾.

1) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 76, S. 306.

2) Bondi, S. u. Katz: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72, H. 1 u. 2.

3) Bondi, S.: ebenda. 4) E.P. 11596.

o-Acetyl-derivate aromatischer Oxycarbonsäuren erhält man durch Behandlung der Säuren bei Gegenwart geringer Mengen tertiärer Basen mit Essigsäureanhydrid, erst unter Verwendung eines geeigneten Verdünnungsmittels ohne äußere Wärmezufuhr¹⁾.

Acetylsalicylsäure stellt man dar durch Einleiten von Keten in ätherische Salicylsäure²⁾.

Acetylsalicylsäure erhält man, wenn man Äthylidenacetat ohne Benutzung von Katalysatoren auf Salicylsäure unter Erwärmen einwirken läßt³⁾.

Ervasin ist Acetyl-p-kresotinsäure, es wurde als Ersatzmittel für Salicylsäure empfohlen⁴⁾.

Die folgenden Verfahren verfolgen den Zweck, leicht lösliche haltbare Salze der Acetylsalicylsäure darzustellen.

G. Richter, Budapest, stellt die Alkalisalze der Acetylsalicylsäure in der Weise her, daß er Lösungen oder Suspensionen der Acetylsalicylsäure in Methylalkohol oder etwas Wasser enthaltendem Aceton mit festen Alkalicarbonaten verrührt und die gebildeten Alkalisalze aus der filtrierten Lösung durch Äther ausfällt⁵⁾. Dieses Verfahren dient zur Darstellung des Hydroopyrins, des Lithiumsalzes der Acetylsalicylsäure und des Calciumsalzes, des Kalmopyrins.

Das Calciumsalz der Acetylsalicylsäure erhält man, wenn man Acetylsalicylsäure in wässriger Suspension so lange mit Calciumcarbonat verrührt, bis keine Kohlensäureentwicklung mehr stattfindet und alsdann aus der filtrierten wässrigen Lösung das Calciumsalz der Acetylsalicylsäure mit Alkohol oder Methylalkohol ausfällt⁶⁾.

Acetylsalicylsaures Natrium erhält man durch Einwirkung trockener fein gepulverter Acetylsalicylsäure auf die äquivalente Menge wasserfreien Natriumcarbonates in Gegenwart von Essigester⁷⁾.

Zwecks Herstellung von acetylsalicylsaurem Natrium, sowie der Natriumsalze der Kernhomologen der Acetylsalicylsäure läßt man auf diese Säuren in trockenem, fein gepulvertem Zustande die äquivalente Menge wasserfreies Natriumcarbonat in Gegenwart von Alkylestern aliphatischer Säuren unter Ausschluß von Essigester bei Anwendung von Acetylsalicylsäure einwirken⁸⁾.

Zwecks Darstellung von Alkalisalzen der Acetylsalicylsäure und ihrer Kernhomologen werden wasserfreie Alkohole oder Ketone der aliphatischen Reihe in einer für die Lösung der gebildeten Alkalisalze in diesen Mitteln unzureichenden Menge auf äquivalente Mengen von Acetylsalicylsäure oder ihrer Kernhomologen und wasserfreien Alkalicarbonaten bei gewöhnlicher Temperatur so lange einwirken gelassen, bis eine Probe des Reaktionsgemisches sich in Wasser ohne Kohlensäureentwicklung vollständig auflöst. Beschrieben ist die Darstellung von acetylsalicylsaurem Natrium und Lithium sowie von acetyl-p-kresotinsaurem Kalium⁹⁾.

Das Calciumsalz der Acetylsalicylsäure erhält man, wenn man unter Ausschluß von Wasser auf die alkoholische Lösung einer Mischung von Acetylsalicylsäure und Calciumchlorid Ammoniak einwirken läßt¹⁰⁾.

Acetylsalicylsäure wird mit Kalkhydrat in Gegenwart von wässriger Kochsalzlösung neutralisiert, wobei das Calciumsalz der Acetylsalicylsäure unmittelbar ausfällt¹¹⁾.

Die Calcium-, Magnesium- und Lithiumsalze der Acetylsalicylsäure erhält man, wenn man äquivalente Mengen der entsprechenden Metallcarbonate und der Säure in Gegenwart geringer Mengen Wasser aufeinander einwirken läßt¹²⁾.

Man läßt in alkoholischer Lösung auf Acetylsalicylsäure Calciumalkoholate oder Calciumsalze organischer Säuren oder auf die Alkalisalze der Acetylsalicylsäure (mit Ausnahme des Lithiumsalzes) Calciumsalze solcher Säuren einwirken, deren Alkalisalze in Alkohol löslich sind¹³⁾.

Man läßt auf in Alkohol gelöste Acetylsalicylsäure Calciumsalze in Gegenwart einer organischen Base einwirken, z. B. Pyridin oder Anilin¹⁴⁾.

Bei der Einwirkung von Calciumsalzen organischer Säuren auf freie Acetylsalicylsäure verwendet man an Stelle von Alkoholen Aceton als Lösungsmittel¹⁵⁾.

1) Bayer, Leverkusen, D.R.P. 386679.

2) Ketoid, Wilmington, E.P. 237574/1925.

3) Auergesellschaft, D.R.P. 421021.

4) Rautenberg, C. E.: Med. Klinik 1912, Nr. 14. ⁵⁾ D.R.P. 251333.

6) Richter, Budapest, D.R.P. 251333. ⁷⁾ Wülfing, D.R.P. 270326.

8) D.R.P. 276668, Zusatz zu D.R.P. 270326.

9) D.R.P. 286691, Zusatz zu D.R.P. 270326. ¹⁰⁾ D.R.P. 275038.

11) Soc. chim. des Usines du Rhône, E.P. 190123/1922.

12) Howard & Sons u. J. W. Blagden, E.P. 171281/1920.

13) Bayer, D.R.P. 253924. ¹⁴⁾ D.R.P. 255672, Zusatz zu D.R.P. 253924.

15) D.R.P. 255673, Zusatz zu D.R.P. 253924.

Salze der Acetylsalicylsäure erhält man, wenn man in eine wässrige Suspension von Acetylsalicylsäure Oxyde, Hydroxyde oder Carbonate des Magnesiums bzw. Zinks zweckmäßig in der berechneten Menge unter gutem Rühren oder Schütteln des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls unter Kühlung, einträgt und die gebildeten Salze durch Einengen ihrer wässrigen Lösung im Vakuum abscheidet. Beschrieben sind das Zink- und Magnesiumsalz¹⁾.

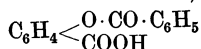
Man behandelt Acetylsalicylsäure mit dem Hydroxyd, Oxyd oder Carbonat des Magnesiums in organischen Lösungsmitteln behandelt und die erhaltene Lösung des acetylsalicylsauren Magnesiums im Vakuum einengt und daß man zwecks Abscheidung des Magnesiumsalzes in kristallinischer Form dem erhaltenen Sirup ein geeignetes Fällungsmittel, wie Äther, Alkohol, Methylalkohol und Aceton zusetzt²⁾.

Novacyl ist acetylsalicylsaures Magnesia.

Acetylsalicylsaurer Harnstoff wird durch Vereinigung beider Komponenten in Alkohol und Eindampfen der Lösung im Vakuum dargestellt³⁾. Die Verbindung wird Diafor genannt.

Durch Verestern von Trimethyllessigsäure mit Salicylsäure oder deren kernmethylierten Derivaten erhält man Trimethylacetylsalicylsäure, bzw. Trimethylacetylkresotinsäure. Die Produkte wirken antirheumatisch und diuretisch⁴⁾.

Benzoylsalicylsäure



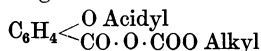
stellt man dar, indem man Dinatriumsalicylat mit Benzoylchlorid in einem indifferenten Lösungsmittel behandelt und die freie Säure aus dem Natriumsalz mittels Essigsäure abscheidet. Sie gibt keine Eisenchloridreaktion⁵⁾.

Salicylosalicylsäure in kristallisierter Form wird hergestellt, indem man auf Salicylsäure oder deren Salze nicht mehr als die theoretische Menge eines sauren Kondensationsmittels, wie Phosgen, Phosphortrichlorid, Thionylchlorid so einwirken läßt, daß die Bildung von Disalicylid oder höheren molekularen Anhydriden vermieden wird⁶⁾. Man kann auch Salicylosalicylsäure gewinnen, indem man die Kondensationsprodukte von Salicylsäure und sauren Kondensationsmitteln, wie Phosphortrichlorid usw. mit einer weiteren Menge Salicylsäure behandelt⁷⁾.

Man erhält die kristallisierte Salicylosalicylsäure, wenn man am Phenolhydroxyl substituierte Salicylosalicylsäuren der partiellen Verseifung mit wässrigen Alkalien oder Säuren unterwirft, z. B. Acetylsalicylosalicylsäure, Äthylcarbonylsalicylosalicylsäure, Benzoylsalicylosalicylsäure⁸⁾.

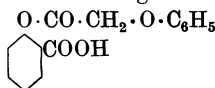
Man behandelt in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, wie Aceton, Äthylacetat, Benzol oder Chloroform gelöste Salicylosalicylsäure bei mäßig erhöhten Temperaturen mit Alkali- oder Erdalkalicarbonaten. Beschrieben ist salicylosalicylsaures Natrium⁹⁾.

Anhydride acidilyerter Salicylsäuren werden erhalten, wenn man die acidylierten Salicylkohlensäureäther von der allgemeinen Formel

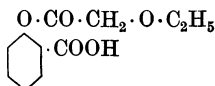


längere Zeit für sich erwärmt¹⁰⁾.

Heyden, Radebeul¹¹⁾, stellen Aryl- und Alkyloxyacidylsalicylsäuren her, indem sie Salicylsäure oder deren Salze mit den Halogeniden oder Anhydriden von Alkyl- oder Aryloxyfettsäuren mit oder ohne Kondensationsmitteln behandeln. Diese Substanzen sollen geschmacklos sein, während die eine Komponente, z. B. die Phenoxessigsäure, einen unangenehmen Geschmack und Geruch hat. Dargestellt wurden Phenoxyacetylsalicylsäure



und Äthoxyacetylsalicylsäure



¹⁾ O. Gerngroß u. Kast, D.R.P. 287661.

²⁾ O. Gerngroß, Berlin, und H. F. Kast, Büdingen, D.R.P. 393481, Zusatz zu D.R.P. 287661. ³⁾ Schütz & Co., D.R.P. 274046.

⁴⁾ Bayer, Leverkusen, D.R.P. 337733.

⁵⁾ Hoffmann-La Roche, Basel, D.R.P. 169247.

⁶⁾ Böhringer, Waldhof, D.R.P. 211403.

⁷⁾ D.R.P. 214044, Zusatz zu D.R.P. 211403.

⁸⁾ Böhringer, D.R.P. 220941.

⁹⁾ Merck, New York, A.P. 1483217.

¹⁰⁾ D.R.P. 224844.

¹¹⁾ D.R.P. 221385.

Acidylsalicylsäuren erhält man durch Acidylierung der Phenolhydroxylgruppe der Salicylsäure, ihrer Homologen oder Kernsubstitutionsprodukte mit solchen aliphatischen Oxyssäuren, in denen die Oxygruppe selbst wieder durch einen aliphatischen oder aromatischen Säurerest verestert wird. Beschrieben sind Acetylglykolsalicylsäure



Acetylglykol-m- und p-kresotinsäure, Acetylglykolchorsalicylsäure, Acetylactyl-p-kresotinsäure, Cinnamoylglykolsalicylsäure, Anisoylglykolsalicylsäure¹⁾).

Acetylsalicylsäurechlorid erhält man durch Einwirkung von Thionylchlorid in der Wärme auf Acetylsalicylsäure in Benzol, am besten bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches bis zur Beendigung der Entwicklung von Salzsäure und schwefliger Säure²⁾. Zwecks Darstellung von Salicylsäurechlorid wird Salicylsäure zweckmäßig in Benzol gelöst und mit Thionylchlorid in der Wärme am besten bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches bis zur Beendigung der Entwicklung von Salzsäure und schwefliger Säure behandelt³⁾. Die Chloride der Kernhomologen der Acetylsalicylsäure und Salicylsäure, wie der Acetylkresotinsäuren bzw. Kresotinsäuren werden durch Einwirkung von Thionylchlorid in Benzol dargestellt⁴⁾.

Anhydride der Acylsalicylsäuren⁵⁾ werden dargestellt, indem man entweder die Acylsalicylsäuren mit zweibasischen Säurehalogeniden in Gegenwart von tertiären Basen oder die Halogenide der Acylsalicylsäuren mit tertiären Basen und Wasser behandelt oder die Halogenide der Acylsalicylsäuren auf die Acylsalicylsäuren in Gegenwart von tertiären Basen oder anderen alkalisch wirkenden Mitteln oder auf die Salze der Acylsalicylsäuren einwirken läßt, z. B. wird Acetylsalicylsäureanhydrid durch Einwirkung von Thionylchlorid auf Acetylsalicylsäure in benzolischer Lösung bei Gegenwart von Pyridin gewonnen oder mit Phosgen. Man kann auch Acetylsalicylsäurechlorid auf Acetylsalicylsäure bei Gegenwart von Dimethylanilin einwirken lassen, oder man erhitzt Acetylsalicylsäurechlorid mit dem Natriumsalz der Acetylsalicylsäure. Man kann auch Acetylsalicylsäurechlorid in benzolischer Lösung mit Alkylpicolin behandeln.

Carboxäthylsalicylsäure wird in benzolischer Lösung mit Sulfurylchlorid behandelt. Man kann auch Benzoylsalicylsäure mit Phosgen und Chinolin behandeln oder Cinnamoylsalicylsäure mit Phosgen und Antipyrin⁶⁾. Man kann als Kondensationsmittel statt der zweibasischen Säurehalogenide andere Säurehalogenide oder Schwefelhalogenide verwenden. Man erhält die Anhydride z. B. aus Acetylsalicylsäure, Phosphoroxychlorid, Benzol und Pyridin.

Carboxyalkylsalicylosalicylsäuren, z. B. $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{O} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH} \end{array}$ entstehen, wenn man unter Ausschluß von Pyridin und analog wirkenden tertiären Basen auf die Salze der Salicylsäure, Chloralkylcarbonate entweder ohne Lösungsmittel oder in geeigneten Lösungsmitteln, wie Aceton, Methyläthylketon oder Wasser, aber in Abwesenheit von absolutem Alkohol zunächst in der Kälte zur Einwirkung bringt und alsdann das Reaktionsgemisch längere Zeit bei gewöhnlicher Temperatur stehen läßt⁷⁾.

Succinylsalicylsäure erhält man so wie ihre Methylhomologen, wenn man die Halogenide der Bernsteinsäure auf die Salicylsäure oder homologen Kresotinsäuren einwirken läßt und halogenwasserstoffbindende Substanzen zusetzt⁸⁾.

Diese Succinylsalicylsäure soll leichter spaltbar und besser resorbierbar sein als die Acetylsalicylsäure und regt die Schweißsekretion viel stärker an. Sie ist gewissermaßen ein doppeltes Aspirin und wurde unter dem Namen Diaspirin in den Handel gebracht.



hat nicht die erhoffte physiologische Wirkung⁹⁾.

Acidylderivate der Salicylosalicylsäure der allgemeinen Formel Acidyl · O · C₆H₄ · CO · O · C₆H₄ · COOH erhält man, wenn man entweder Salicylosalicylsäure nach einer der bekannten Methoden acidyliert oder Acidylsalicylsäuren mit Salicylsäure kondensiert, oder Acidylsalicylsäure für sich allein oder in Gegenwart von Lösungsmitteln derart kurze Zeit erhitzt, daß die Bildung von Salicylid ausgeschlossen ist. Beschrieben sind Acetyl-

1) Bayer, D.R.P. 283 538.

2) Wolfenstein, D.R.P. 277 659.

3) D.R.P. 284 161, Zusatz zu D.R.P. 277 659.

4) D.R.P. 292 867, Zusatz zu D.R.P. 277 659.

5) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 201 325.

6) D.R.P. 201 326, Zusatz zu D.R.P. 201 325.

7) Alfred Einhorn, München, D.R.P. 238 105.

8) D.R.P. 196 634.

9) Schroeter, G.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 52, S. 2233. 1919.

salicylosalicylsäure, Benzoylsalicylosalicylsäure, Äthylcarbonylsalicylsalicylsäure, Salicylosalicylsäurecarbonat¹⁾).

Die Überführung der Acidylsalicylsäuren in Acidylsalicylosalicylsäuren findet auch ohne äußere Wärmezufuhr statt, wenn man die Acidylsalicylsäuren mit tertiären Basen längere Zeit stehen läßt. Man erhält Acetylsalicylosalicylsäure aus Acetylsalicylsäure und Pyridin, sowie Äthylcarbonylsalicylosalicylsäure aus Äthylcarbonylsalicylsäure und Dimethylanilin oder Pyridin²⁾).

Acetylsalicylsäurekohensäurealkylester, welche man bei der Einwirkung von Chlorkohlensäureestern auf die Lösung von Acetylsalicylsäure und tertiären Basen in neutralen Lösungsmitteln in der Kälte erhält und die bei gemäßigter Einwirkung konz. oder bei längerer Einwirkung von mit Benzol oder Äther verdünntem Pyridin in Acetylsalicylsäureanhydrid übergehen, liefern bei längerer Einwirkung der Basen bei gewöhnlicher Temperatur Acetylsalicylosalicylsäure. Dieselbe Säure erhält, man wenn man tertiäre Basen längere Zeit bei gewöhnlicher Temperatur auf Acetylsalicylsäureanhydrid oder auf ein Gemenge dieses Anhydrids oder eines Acetylsalicylsäurekohensäurealkylesters und Salicylsäure einwirken läßt, sowie auch bei der Einwirkung von salicylsauren Salzen auf Acetylsalicylsäurekohensäurealkylester³⁾).

Methylencitrylsalicylsäure erhält man durch Einwirkung von Methylencitronensäure-dihalogenid aus Methylencitronensäure und Phosphorpentachlorid oder Phosphorpentabromid auf Salicylsäure und deren Salze. Zweckmäßig gibt man der Reaktionsmasse eine Halogenwasserstoff bindende Substanz, wie Chinolin, Dimethylanilin usw. hinzu. Die Substanz ist völlig geschmacklos und reizlos. Im alkalischen Darmsaft soll auch Formaldehyd abgespalten werden⁴⁾).

Novaspirin ist Methylencitronensäure-disalicylsäureester.

Nach den gleichen Verfahren kann man die Derivate der Kresotinsäuren erhalten. Beschrieben sind Methylencitrylkresotinsäuren, Methylencitryloxy-o-toluylsäure⁵⁾).

Durch Einwirkung von Salicylsäurechlorid auf Anthranilsäure und deren Derivate entstehen Salicylverbindungen, welche therapeutisch verwertet werden sollen. Beschrieben sind Salicylanthranilsäure, Salicylanthranil, Salicylanthranilsäuremethylester, Salicylhomanthranilsäure⁶⁾).

Derivate von C-Allyl-o-oxybenzoesäuren erhält man durch Behandlung dieser Reihe mit acylierenden Mitteln und eventueller Überführung der entstehenden Säuren in die Salze. Die Verbindungen sollen wertvolle antipyretische, antineuralgische und anti-rheumatische Eigenschaften besitzen und stärker wirken als die Acylderivate der Salicylsäure. Beschrieben sind C-Allylacetylsalicylsäure und Allylacetyl-m-kresotinsäure⁷⁾).

Die Kohlensäureester der acidylierten Salicylsäuren gehen beim Erwärmen in die Anhydride der acidylierten Salicylsäuren über⁸⁾).

An Stelle der acidylierten Salicylkohlensäurealkylester werden gemischte Anhydride acidylierter Salicylsäuren und beliebiger anderer organischer Carbonsäuren verwendet. Das Gemenge der entstehenden Säureanhydride läßt sich durch Äther oder Benzol trennen. Dargestellt wurde aus Acetylsalicylsäurebenzoesäureanhydrid durch Erwärmen Acetylsalicylsäureanhydrid, Benzoylsalicylsäureanhydrid erhält man aus Benzoylsalicylsäurebenzoesäureanhydrid; ferner wurde noch Cinnamoylsalicylsäureanhydrid aus Cinnamoylsalicylsäurezimtsäureanhydrid dargestellt⁹⁾).

Eine Vermehrung acetylierter Hydroxylgruppen verringert die Wirksamkeit der Acetylsalicylsäure. Angeblich wirkt Diacetylbrenzcatechin-o-carbonsäure besser als Aspirin. sie kam aber nicht zur Verwendung. Es scheint diese Angabe aber nicht richtig zu sein, denn die von mir dargestellte Triacetylpyrogallol-o-carbonsäure, eine geschmacklose Verbindung, wirkt sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen, qualitativ wie Aspirin, quantitativ aber viel schwächer.

Man kann die entfiebrernde Wirkung der Brenzcatechin-o-carbonsäure und ihrer Kernhomologen dadurch erheblich verstärken, wenn man diese Säuren nach den üblichen Methoden mit organischen Säuren verestert. Man behandelt die hydroxylierten Verbindungen mit Anhydriden und Säurechloriden. Beschrieben sind Diacetylbrenzcatechin-o-carbon-

1) Böhringer, Waldhof, D.R.P. 236196.

2) Böhringer, Waldhof, D.R.P. 237211, Zusatz zu D.R.P. 236196.

3) Alfred Einhorn, München, D.R.P. 234217.

4) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 185800.

5) D.R.P. 193114, Zusatz zu D.R.P. 185800.

6) Hoffmann-La Roche, D.R.P. 284735.

7) Bayer, D.R.P. 274047.

8) D.R.P. 224844.

9) Einhorn, D.R.P. 231093, Zusatz zu D.R.P. 224844.

säure, Dipropionylbrenzcatechin-o-carbonsäure, Diacetylglykolylbrenzcatechin-o-carbonsäure und Diacetylhomobrenzcatechin-o-carbonsäure¹⁾).

Brenzcatechin-o-carbonsäure und ihre Kernhomologen erhält man, wenn man die am Sauerstoff durch Alkyl oder Aralkyl substituierten Derivate dieser Säure mit verseifenden Mitteln, wie starken Mineralsäuren oder Aluminiumchlorid behandelt. Guajacol-o-carbonsäure liefert beim Erhitzen mit konz. Salzsäure unter Druck auf 140° in 4 Stunden Brenzcatechin-o-carbonsäure, Homobrenzcatechin-o-carbonsäure erhält man aus Kresol-o-carbonsäure. Monobenzylbrenzcatechin-o-carbonsäure, aus Monobenzylbrenzcatechin-natrium und Kohlensäure, gibt beim Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure Brenzcatechin-o-carbonsäure²⁾).

Bei der durch Einwirkung von Schwefelsäure auf Salicylsäure erhaltenen Salicylschwefelsäure wird durch die Einführung der Sulfosäuregruppe die Salicylwirkung entschieden abgeschwächt, so daß sie als Salicylsäureersatz durchaus unverwendbar ist. Weiter wurde versucht, neben der Carboxylgruppe Ketogruppen einzuführen. So haben Bialobrzecki und M. v. Nencki aus Acetylchlorid und Salicylsäure mit Hilfe von Eisenchlorid eine Acetosalicylsäure erhalten, welche die Konstitution $C_6H_3(OH)(COCH_3)(COOH)$ besitzt³⁾. Sie hat geringere antiseptische Wirkung als Salicylsäure, da sie nicht einmal die Hefegärung zu beeinflussen vermag. Die Säure ist ungiftig und wird daher auch unverändert ausgeschieden.

Der Versuch, statt der Salicylsäure Salicylessigsäure einzuführen, hat nur einen äußerst geringen Erfolg zu verzeichnen. Doch sind einige Präparate, in denen man die Salicylsäurewirkung als eine Komponente der Gesamtwirkung haben wollte, mittels Einführung der Salicylessigsäure dargestellt worden.

Salicylessigsäure, in welcher der Hydroxylwasserstoff durch Essigsäure ersetzt ist, wurde zuerst durch Oxydation der o-Aldehydoxyphenylelessigsäure⁴⁾ erhalten, späterhin gelang es, sie in quantitativer Ausbeute zu gewinnen, als man das Natriumsalz des o-Oxybenzamid- oder dasjenige des o-Oxybenzonnitrils mit monochloressigsäuren Salzen umsetzte und die Säureamid- oder Nitrilgruppe durch Kochen mit Natronlauge verseifte⁵⁾.

Noch einfacher und in größerer Ausbeute kann man die Salicylessigsäure erhalten, wenn man an Stelle des Salicylamids die Anilide der Salicylsäuren mit chloressigsäuren Salzen in Wechselwirkung bringt⁶⁾. Die entstehende freie Salicylanilidacetsäure spaltet sich bei längerem Kochen mit Alkalien glatt in Anilin und Salicylessigsäure.

Bestrebungen anderer Art gingen dahin, von anderen hydroxylhaltigen aromatischen Verbindungen Carbonsäuren in der Absicht darzustellen, um der Salicylsäure analog wirkende Substanzen zu erhalten. Doch haben diese Bestrebungen aus dem Grunde keinen Erfolg gehabt, weil durch die Darstellung der Carbonsäure meist wenig wirksame Substanzen oder solche, die vor der Salicylsäure keine Vorzüge besaßen, erhalten wurden. Die Art der Darstellung war naturgemäß analog der Salicylsäuresynthese, um so mehr, als man nach dem Verfahren von Schmitt die meisten Phenole in die entsprechenden Carbonsäuren zu verwandeln in der Lage war.

So kann man Oxynaphthoesäuren nach Schmitt⁷⁾ erhalten, wenn man auf α - und β -Naphthol bzw. auf deren trockene Alkalisalze trockene Kohlensäure einwirken läßt und dann im Autoklaven auf 120–140° erhitzt.

Die so dargestellten α - und β -Naphtholcarbonsäuren enthalten nach der Untersuchung von Nencki die Carboxylgruppe in der o-Stellung zum Hydroxyl, so daß man sie als der Salicylsäure entsprechende Derivate des Naphthols ansprechen kann.

Die Darstellung kann man insofern vereinfachen, als man den in zwei Phasen verlaufenden Prozeß dadurch in einen zusammenlegt, daß man die Kohlensäure nicht bei gewöhnlicher Temperatur auf die Alkalisalze des Naphthols einwirken läßt, sondern unter

1) Bayer, D.R.P. 281214. 2) D.R.P. 51381.

3) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 30, S. 1776, 1897.

4) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 17, S. 2995, 1884.

5) D.R.P. 93110.

6) D.R.P. 110370.

7) D.R.P. 31240, 38052, 50341.

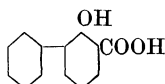
Anwendung von Druck bei einer Temperatur von 120—145°, wobei die jedenfalls zunächst entstehenden naphthylkohlen-sauren Alkalisalze sofort in die entsprechenden neutralen carbonaphtholsauren Salze umgewandelt werden.

β -Naphtholcarbonsäure, die man nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren erhält, ist jedoch sehr unbeständig und zerfällt leicht wieder in Kohlen-säure und β -Naphthol.

Steigert man aber die Temperatur bei der Operation auf 200—250°, so entsteht eine zweite, sehr beständige, gelb gefärbte β -Naphtholcarbonsäure. Auch vom Dioxynaphthalin, und zwar sowohl vom 1.8-Dioxynaphthalin und vom 2.8-Dioxynaphthalin wurden zu gleichem Zwecke die Carbonsäuren¹⁾ dargestellt, indem man die Mononatriumsalze dieser Körper mit Kohlen-säure unter Druck bei höheren Temperaturen erhitzte.

Die Oxy-naphthoesäuren haben eine ähnliche, aber kräftigere antiseptische Wirkung als Salicylsäure und Phenol, aber als Salicylsäureersatz eignen sie sich durchaus nicht, da sie beim internen Gebrauche örtlich reizend stark wirken und schon in Dosen von 1 $\frac{1}{2}$ g für Kaninchen tödlich sind.

Auch vom Diphenyl ausgehend hat man o-Oxydiphenyl in die o-Oxydiphenylcarbonsäure²⁾ nach der Schmittschen Synthese übergeführt, welche Substanz Phenylsalicylsäure



genannt wurde. Sie ist ein gutes Antisepticum, hat aber der Salicylsäure gegenüber wesentliche Nachteile, da sie noch schwerer in Wasser löslich als letztere und auch giftig ist³⁾.

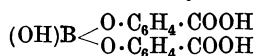
Auch von Oxychinolinen, insbesondere vom o-Oxychinolin wurde durch Einwirkung von Kohlen-säure auf das Natriumsalz unter Druck die o-Oxychinolincarbonsäure (Chinophenolcarbonsäure) dargestellt⁴⁾. (Siehe auch Gichtmittel, Atophangruppe.)

Während die bis nun beschriebenen Wege mit Ausnahme der Acetylsalicylsäure dahin gingen, statt der Salicylsäure ähnlich konstituierte Carbonsäuren in die Therapie aufzunehmen, bemühte man sich andererseits in den Organismus Verbindungen einzuführen, aus denen derselbe langsam durch Spaltungen oder Oxydationen Salicylsäure bilden kann. Saligenin $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ geht, wenn es auch als solches schon wirkt, im Organismus durch Oxydation in Salicylsäure über.

Man kann es synthetisch darstellen, indem man Formaldehyd auf Phenol einwirken läßt.

Mit Ausnahme des Butyläthers des Saligenins, der aber stark reizt, wirken alle untersuchten Äther und Ester schwächer örtlich anästhesierend als Saligenin selbst. Die aromatischen Äther und Ester sind von größerer Giftigkeit, antispasmodischer Wirkung und depressorischer Wirkung gegenüber Kreislauf und Atmung als die aliphatische, aber auch diese sind hierin stärker wirksam als das unsubstituierte Saligenin. Die aromatischen Äther wirken stärker als die aromatischen Ester.

D.R.P. 230725 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung des Zinksalzes der Bordisalicylsäure, welches darin besteht, daß man molekulare Gewichtsmengen von Salicylsäure, Borsäure und Zinkcarbonat in heißem Wasser aufeinander einwirken läßt. Man erhält durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in die wässrigen Lösungen derjenigen bordisalicylsauren Metallsalze, welche bei der Zersetzung mit Schwefelwasserstoff wasserunlösliche Sulfide abscheiden, die freie Bordisalicylsäure



Sie wirkt stark bactericid und schmeckt sehr bitter⁵⁾.

¹⁾ Heyden, F.P. 205833.

²⁾ D.R.P. 61125.

³⁾ Bock: Diss. Berlin 1892.

⁴⁾ D.R.P. 39662.

⁵⁾ Foelsing, D.R.P. 288338.

Salole.

Einen sehr großen Erfolg hatte seinerzeit unter allen Verfahren, Verbindungen darzustellen, denen die Nebenwirkungen der Salicylsäure fehlen, die aber überdies noch eine zweite wirksame Komponente enthalten, welche trotz ihrer Giftigkeit wegen ihrer langsamen Abspaltung der wirksamen Komponenten aus der Verbindung keine Giftigkeit äußerten, die Einführung des sog. Salolprinzips durch Nencki. Nencki war der erste, der den für die Arzneimittelsynthese bahnbrechenden Weg eingeschlagen hat, wirksame Säuren und Phenole esterförmig gebunden in den Organismus einzuführen. Durch die Einführung der unlöslichen Ester, welche den Magen unverändert und unverseift passieren, wird jede ätzende Wirkung dieser Substanzen im Magen und hiermit jede Belästigung der Magenschleimhaut durch die Arzneimittel vermieden. Diese Salole werden erst im Darne langsam unter dem Einflusse des esterverseifenden Enzyms, welches von der Bauchspeicheldrüse geliefert wird, bei Gegenwart der normalen Darmsoda in die Komponenten gespalten. Außerdem beteiligen sich an der Esterspaltung auch vorzüglich die Darmbakterien, insbesondere an der Aufspaltung der Phenolcarbonate. Die Säure wird durch die Alkalisalze im Darne neutralisiert, während das Phenol als solches einerseits im Darne als Antisepticum zur Wirkung gelangen kann, andererseits nach seiner Resorption im Organismus selbst wirkt, ohne aber Vergiftungserscheinungen zu verursachen, da ja nur langsam kleine Mengen des Phenols aus dem Ester abgespalten zur Resorption gelangen, so daß der Organismus unter der kontinuierlichen Einwirkung von kleinen Mengen des Phenols steht, eine plötzliche Überflutung desselben durch das mehr oder minder giftige Phenol ausgeschlossen ist. Dieses Salolprinzip hat eine ausgebreitete Anwendung in der Arzneimittelsynthese nach beiden Richtungen gefunden, sowohl um wirksame Säuren, als auch um wirksame Phenole in Verbindungen zu bringen, die ätzende oder giftige Wirkungen auszulösen nicht in der Lage sind. Nencki hat gefunden, daß, während die Säuren der Fettreihe und aromatische Säuren mit Phenolen unter Anwendung von wasserentziehenden Mitteln, wie Chlorzink, Aluminiumchlorid usw. Ketone bilden, im Gegensatze hierzu fette oder aromatische Säuren mit Phenolen oder Naphtholen, bei Gegenwart von Phosphoroxchlorid als wasserentziehendem Mittel erhitzt, nicht Ketone, sondern Säureester geben.

So erhält man beim Zusammenschmelzen von Salicylsäure und Phenol unter Erwärmung der Mischung mit Phosphoroxchlorid auf 120° den Salicylsäurephenylester, das Salol κατ' ἐξοχήν $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, hierbei reagieren 2 Moleküle Säure, 2 Moleküle Phenol und 1 Molekül Phosphoroxchlorid¹⁾.

Unter denselben Bedingungen kann man den Salicylsäureresorcinester $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH}$ sowie die Salicylsäureester des α - und β -Naphthols, des Dioxy-naphthalins usw. erhalten. Von Vorteil ist es, dafür zu sorgen, daß die bei dem Prozesse frei werdende Metaphosphorsäure, welche im freien Zustande leicht zur Bildung großer Mengen von Phosphorsäurephenylestern Veranlassung gibt, an Alkali gebunden wird. Statt des Phosphoroxchlorids kann man auch Phosphorpentachlorid anwenden. Ferner kann man Schwefeloxchlorid SO_2Cl_2 , oder auch saure schwefelsaure Alkalien als wasserentziehende Mittel benützen. Statt der Salicylsäure kann man zu der gleichen Reaktion α -Oxy-naphthoesäure, o- und p-Nitrosalicylsäure, Resorcinarbonsäure und statt des Phenols Resorcin, Pyrogallol, Thymol, Nitrophenol, α - und β -Naphthol, Gaultheriaöl (Salicylsäuremethylester) und Salol verwenden.

Die Darstellung der Salole geschieht auch statt mit Phosphoroxchlorid in der Weise, daß man Phenolnatrium und salicylsaures Natron in äquimolekularen Mengen mischt und Phosgen gas darauf einwirken läßt. Aus dem Reaktionsprodukt kann man den gebildeten Ester mit Wasserdampf austreiben.

Man erhält nach der Nenckischen Synthese eine Reihe von Körpern²⁾, so Resorcin-disalicylat, Disalol, Gaultheriasalol, Salol, α - und β -Naphthylsalicylat, Resorcinmono-

1) D.R.P. 38973, D.R. P. 39184, 43173.

2) D.R.P. 43713.

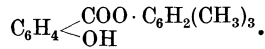
salicylat, Pyrogallolsalicylat, Phenyl- α -oxynaphthoat, Phenyl-o- und p-nitrosalicylat, p-Nitrophenylsalicylat, Thymolsalicylat, β -Naphthol- α -oxynaphthoat, β -Naphthohydrochinsonsalicylat, Phenylresorcincarbonsäureester.

Weiterhin hat Nencki¹⁾ nach der gleichen Methode eine Reihe von ähnlichen Estern dargestellt, und zwar:

o-, m- und p-Kresol-salicylsäureester²⁾, Phenol-o-kresotinsäureester, o-, m- und p-Kresol-o-kresotinsäureester, Phenol-m-kresotinsäureester, o-, m- und p-Kresol-m-kresotinsäureester, m-Kresol-m-kresotinsäureester, p-Kresol-m-kresotinsäureester, Phenol-p-kresotinsäureester, o-, m- und p-Kresol-p-kresotinsäureester.

Salicylsäure-methylresorcinester, p-Oxybenzoesäure-phenolester, Anissäure-phenolester, p-Äthoxybenzoesäure-phenolester, Salicylsäure-guajacolester, Salicylsäure-thiophenolester, o-Kresotinsäure-guajacolester, o-Kresotinsäure-kresolester³⁾, m-Kresotinsäure-guajacolester, m-Kresotinsäure-kresolester, p-Kresotinsäure-guajacolester, p-Kresotinsäure-kresolester, p-Oxybenzoesäure-guajacolester, p-Oxybenzoesäure-kresolester, Benzoesäure-guajacolester, Benzoesäure-kresolester, Anissäure-guajacolester, Anissäure-kresolester, p-Äthoxybenzoesäure-guajacolester, Äthoxybenzoesäurekresolester, Salicylsäure-isobutylphenolester⁴⁾, Salicylsäure-isoamylphenolester, Salicylsäure-benzylphenolester, Salicylsäure-o-thiokresolester, Zimtsäure-eugenolester, Salicylsäure-kresotester, Benzoesäure-kresotester, Zimtsäure-kresot.

Ferner wurden noch Xylenolalole durch die gleichen Kondensationsvorgänge wie die vorherbeschriebenen Salole dargestellt, und zwar Salicylsäure-o-xylenolester, ferner die m- und p-Verbindung⁵⁾



Ernert hat die Beobachtung gemacht⁶⁾, daß beim Erhitzen der Salicylsäure allein auf Temperaturen von 160—240° sich diese unter Abspaltung von Wasser und Kohlensäure zu Salol umsetzt, wenn während des Erhitzens das dabei entstehende Wasser abdestilliert und der Zutritt der Luft verhindert wird. Auch Polysalicylid⁷⁾, welches man durch Erhitzen von gleichen Mengen von Salicylsäuren und Phosphoroxyclorid erhält und das die Zusammensetzung $(\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_2)_x$ hat, kann man ohne Anwendung kondensierender Agenzien durch Erhitzen mit Phenol glatt in Salol überführen.

Man kann höhere Salole erhalten, wenn man das eigentliche Salol, den Salicylsäurephenylester, mit höheren Phenolen erhitzt, wobei das niedrige Phenol aus dem Molekül verdrängt wird⁸⁾. Diese Methode ist besonders bei der Darstellung von Salolen gegen Kondensationsmittel empfindlicher Phenole zu empfehlen. So wurden dargestellt:

Salicyleugenolester, Disalicylhydrochinonester, Monosalicylhydrochinonester, Salicylcarvacrolester, Salicylsalicylamid, vielleicht identisch mit Disalicylamid, Di-p-kresotinsäureresorcinester, Di-p-kresotinsäurehydrochinonester, p-Kresotinsäure- β -naphtholester⁹⁾, Salicylsäurebenzylester.

Vesipyryn ist Acetylsalol $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ ¹⁰⁾.

Böhringer, Waldhof¹¹⁾, stellen Glykolmonosalicylsäureester her, indem sie Salicylsäure- β -chloräthylester mit wässrigen Lösungen von Salzen schwacher Säuren unter Druck erhitzen. Als verseifendes Salz wird Natriumsalicylat, Natriumacetat oder Dinatriumphosphat verwendet.

Salicylsäuremonoglykolester ist absolut geruchlos und soll wie der Methylester verwendet werden. Er ist ein Öl.

Man verestert Salicylsäure mit Äthylenglykol bei Gegenwart von Schwefelsäure in der Wärme. Nach dem Waschen wird das erhaltene Öl in Vakuum fraktioniert. Dieselbe Substanz $(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ ¹²⁾ entsteht durch Einwirkung von Äthylenmonochlorhydrin auf salicylsaures Natron¹³⁾.

Böhringer, Waldhof, stellen Glykolmonosalicylester dar, das Spirosal, welches schon früher nach D.R.P. 164 128 und 173 776 erhalten wurde, durch Einwirkung von Äthylenhalogeniden auf salicylsäure Salze bei Anwesenheit von Wasser mit oder ohne Zusatz von Lösungsmitteln, z. B. aus Natriumsalicylat und Äthylenbromid oder aus Äthylenchlorid und Salicylsäure¹⁴⁾.

¹⁾ D.R.P. 46756.

²⁾ v. Nencki, M.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. 1889, S. 254. Stärkeres Darmantisepticum als Salol. ³⁾ D.R.P. 57941. ⁴⁾ D.R.P. 68 111.

⁵⁾ D.R.P. 70487. ⁶⁾ D.R.P. 62276. ⁷⁾ D.R.P. 73 542.

⁸⁾ Georg Cohn, D.R.P. 111 656. ⁹⁾ Agfa, Berlin, D.R.P. 119463.

¹⁰⁾ Therapie der Gegenwart. Bd. 8, S. 92. 1906. ¹¹⁾ D.R.P. 225 984.

¹²⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 164 128. ¹³⁾ Badische Sodafabr., D.R.P. 173 776.

¹⁴⁾ D.R.P. 218466.

Zur Herstellung von Diglykolyldisalicylsäure¹⁾ läßt man auf Salicylsäure oder salicylsaure Salze, zweckmäßig in Gegenwart von tertiären Basen als Kondensationsmittel, das Anhydrid der Diglykolsäure oder Gemische, welche dieses Anhydrid liefern, einwirken.

Diglykoldisalicylsäure ist geruchlos, schmeckt mild säuerlich, hat die reine Wirkung der Salicylsäure und wird angeblich besser vertragen als Acetylsalicylsäure.

Abkömmlinge des Glykols erhält man, wenn man Äthylhalogenide mit Alkalisalzen organischer Säuren, Phenolaten oder Alkoholaten bei Gegenwart mehrwertiger Alkohole oder ihrer Fettsäureester kondensiert, wobei die Einwirkung von entwässertem Natriumacetat auf Äthylendichlorid bei Gegenwart von Glykoldiacetat angenommen ist. Dargestellt wurde z. B. Glykolmonosalicylsäureester aus Äthylbromid und Natriumsalicylat in Gegenwart von Glykol²⁾.

Diglykolsalicylsäureester $\text{HOOC} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH}$ zerlegt sich schon bei 20° in destilliertem Wasser, in schwach alkalischer Lösung fast momentan. Im Harn wird Salicylsäure ausgeschieden. Er schädigt die Nieren weniger als Aspirin. Diglykolsäure $\begin{matrix} \text{COOH} \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH} \end{matrix}$ selbst ist von geringer Giftigkeit. 2 g pro kg machen starke Nephritis³⁾.

Wenn man die Dihalogenide der Diglykolsäure auf ein Phenol bei Gegenwart von säurebindenden Mitteln einwirken läßt, so erhält man die neutralen Ester der Diglykolsäure. Beschrieben sind der Phenylester, Salicylester, die beiden Naphthylester, Guajacylester, die drei Kresylester, o- und p-Chlorphenylester, o- und p-Nitrophenylester⁴⁾.

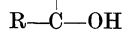
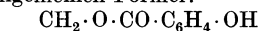
Die gleichen Diglykolsäureester kann man einfacher erhalten, wenn man auf die Diglykolsäure oder deren Salze und das Phenol saure Kondensationsmittel, wie Phosphoroxchlorid, Phosphorpentachlorid oder Phosgen einwirken läßt. Man kann in der Kälte und bei höherer Temperatur arbeiten; im ersteren Falle setzt man zweckmäßig eine tertiäre organische Base wie Dimethylanilin oder Pyridin und gegebenenfalls auch indifferentere Lösungsmittel zu. Es wurden so dargestellt Diglykolsäureester von Guajacol, Phenol und o-Kresol⁵⁾.

Die durch Substitution in der $\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2$ -Gruppe durch Alkyl erhältlichen Homologen des Äthylenglykolmonophenyläthers, seiner Derivate und Substitutionsprodukte sollen sich durch eine den Äthylenglykolaryläthern gegenüber wesentlich gesteigerte und analgetische Wirkung auszeichnen. Man erhält sie, wenn man die Homologen des Äthylenglykols nach den üblichen Methoden halbseitig mit Phenolen usw. veräthert. Beschrieben sind Propylenglykol-(1)-phenyläther (2), Propylenglykol-p-chlorphenyläther, Dimethyläthylenglykolmonophenyläther⁶⁾.

An Stelle von Gaultheriaöl⁷⁾ wurde der Methylester und Äthylester der Salicylglykolsäure vorgeschlagen. Man erhält diese Ester durch Erhitzen von Natriumsalicylat mit überschüssigem Chloressigsäuremethyl- bzw. -äthylester bei 160—170° und Destillation im Vakuum.

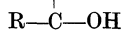
Sulzberger und Spiegel in Berlin⁷⁾ stellen die Haut nicht reizende Salicylsäureverbindungen her, indem sie Salicylsäureester mit Fettsäuren kondensieren. So wird Oleylsalicylsäureäthylester dargestellt durch Mischen von Salicylsäureäthylester mit Natriumoleat und Phosphoroxchlorid oder mit freier Ölsäure. Man kann auch Salicylsäureester und andere Fettsäuren zur Kondensation benutzen.

Poulenc Frères und Ernest Fourneau in Paris⁸⁾ stellen Salicylsäureester von Dioxyfettsäurealkylestern der allgemeinen Formel:



(R und R' = Alkyl),

indem sie salicylsaure Salze mit Halogenfettsäurealkylestern der Zusammensetzung:



(X = Halogen, R und R' = Alkyl)

erhitzen.

¹⁾ Heyden, Radebeul, D.R.P. 227 999. ²⁾ Bayer, Leverkusen, D.R.P. 404 999.

³⁾ Arch. d. farmacol. sperim. e science aff. Bd. 9, S. 416. 1910.

⁴⁾ Böhringer, Waldhof, D.R.P. 223 305.

⁵⁾ Böhringer, Waldhof, D.R.P. 236 045, Zusatz zu D.R.P. 223 305.

⁶⁾ Bayer, D.R.P. 282 991. ⁷⁾ D.R.P. 206 056. ⁸⁾ D.R.P. 121 262.

Dargestellt wurden α - β -Dioxyisobuttersäureäthylestersalicylester, ferner Salicylsäure- α - β -dioxyisobuttersäure-n-propylester.

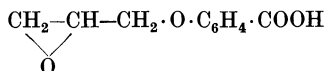
Von Interesse sind von diesem Gesichtspunkte aus auch die Salicylderivate des Glycerins, sowie die aromatischen Ester des Glycerins mit Benzoesäure, p-Kresotinsäure und Anissäure¹⁾.

Man stellt diese dar, indem man die aromatischen Säuren mit der entsprechenden Menge Glycerin durchtränkt und Chlorwasserstoff einleitet. Hierbei bilden sich die Dichlorhydrine der aromatischen Säuren. Erhitzt man nun ein Molekül eines solchen Dichlorhydrinäthers mit zwei Molekülen des Salzes einer aromatischen Säure auf 200°, so erhält man einfache und gemischte Glyceride der aromatischen Säuren. Nach dieser Methode wurden dargestellt: Tribenzoin, Trisalicylin, Tri-p-kresotin, Trianisin, Disalicylbenzoin, Dibenzosalicylin.

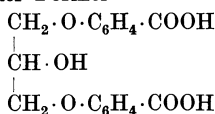
Ferner erhält man Salicylsäureglycerinester durch Einwirkung von Schwefelsäure in der der Salicylsäure höchstens äquivalenten Menge auf ein Gemisch von Salicylsäure und Glycerin und Ausäthern der alkalisch gemachten Lösung. Statt der Schwefelsäure kann man saure Salze oder Ester von Mineralsäuren oder organische Sulfosäuren, z. B. Phenolsulfosäure, Salicyldichlorhydrinester, Monochlorhydrin, Natriumbisulfat, Kaliumbisulfat, Kresolsulfosäure, Anilindisulfosäure verwenden.

Ebenso lassen sich, wie Glycerinphenoläther, auch Glycerinäther der Ester von aromatischen Oxy Säuren darstellen, so z. B. aus Gaultheriaöl Glycerinsalicylsäuremethylester $C_3H_7O_2 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot COO \cdot CH_3$. Auch diese sind in Wasser ein wenig löslich und von bitterem Geschmacke.

Martin Lange und Karl Sorger in Frankfurt²⁾ stellen ein Kondensationsprodukt aus Salicylsäure und Glycerindichlorhydrinen bzw. Epichlorhydrinen her, indem sie in Gegenwart von überschüssigem Alkali auf die zweibasischen Metallsalicylate die Chlorhydrine bei gewöhnlicher Temperatur einwirken lassen. Man erhält auf diese Weise eine Substanz F. 167°, welche entweder Salicylsäureglycerid der Formel



oder Disalicylsäureglycerinäther der Formel

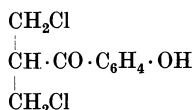


ist. Das Produkt ist geschmacklos und durch Säuren und Alkalien nicht verseifbar.

Karl Sorger³⁾ erhält den Salicylsäureglycerinester durch Erhitzen von Salicylsäuremethylester oder Salicylsäureäthylester mit Glycerin mit oder ohne Zusatz einer geringen Menge Ätznatron oder eines Natriumsalzes auf 195—220°.

Monosalicylsäureglycerinester $C_6H_4 \cdot (OH) \cdot COO \cdot C_3H_5(OH)_2$ wurde als Glykosal eingeführt.

Von dem Trisalicylsäuretriglycerid gelangen nur 9% im Organismus zur Resorption, während der Rest im Kote ausgeschieden wird, hierbei kommt es zu einer leichten Desinfektion des Kotes⁴⁾. Hingegen werden von dem Salicylsäuredichlorhydrinester



gegen 93% resorbiert. Doch haben Chlorhydrine neben ihren hypnotischen Effekten eine schwer schädigende Wirkung auf die Darmschleimhaut. Salicylverbindungen solcher Art, welche in Wasser mehr oder weniger löslich sind, werden ziemlich vollkommen aufgenommen. Aber die äußerst schwere Resor-

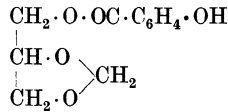
¹⁾ D.R.P. 58396, 126311, 127139. Statt der Mineralsäuren werden die Ester dieser Säuren oder organische Sulfosäuren verwendet. ²⁾ D.R.P. 174482.

³⁾ D.R.P. 186111.

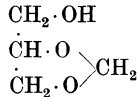
⁴⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 38, S. 88.

bierbarkeit und Verseifung der Triglyceride der aromatischen Säure macht die Anwendung solcher Substanzen in der Therapie ganz unmöglich.

Protosal ist Salicylsäureglycerinformalester



Glycerinformal



mit Salicylsäure verestert gibt Salicylsäureglycerinformalester¹⁾, welcher ölig ist und sich in seine drei Komponenten spalten kann, und der als lokales Antirheumaticum wegen seiner flüssigen Form geeignet ist.

Während das eigentliche Salolprinzip dahin geht, eine wirksame aromatische Säure mit einem wirksamen Phenol esterförmig zu binden und auf diese Weise die beiden wirksamen Komponenten so zu kuppeln, daß sie, ohne schädliche Wirkungen auszuüben, langsam im Darne verseift und langsam resorbiert werden, so daß also die gärungshemmende Wirkung des Phenols sich auch über den ganzen Darm erstreckt, kann man dieses Salolprinzip noch weiterhin nach der Richtung ausdehnen, daß man an eine wirksame aromatische Säure eine wenig wirksame oder ganz unwirksame hydroxylhaltige Substanz durch esterförmige Bindungen kuppelt, oder daß man einen wirksamen, aromatischen hydroxylhaltigen Körper mit einer wenig oder ganz unwirksamen Säure zu einem Ester verbindet. In dem ersteren Falle erhält man Säureester, bei denen man nur auf die Wirkung der aromatischen Säure reflektiert und deren ätzende Wirkungen oder sonstige Schädlichkeiten man durch Veresterung beheben will. Im anderen Falle werden meist aliphatische Säuren, deren Natronsalze unwirksam sind, ja selbst die Kohlensäure oder die an und für sich in diesen Dosen fast unwirksame Benzoesäure mit der hydroxylierten aromatischen Verbindung zu dem Zwecke gekuppelt, um die ätzenden Wirkungen des betreffenden Phenols zu beseitigen. Während die eigentlichen Salole als Substanzen aufzufassen sind, die aus zwei wirksamen Komponenten bestehen und daher nach ihrer Spaltung und Resorption die Wirkungen beider Komponenten zur Geltung kommen, können die Salole dieser Art, wie man im weiteren Sinne die nach dem Salolprinzip aufgebauten Ester nennt, nur die Wirkungen der einen Komponente (der Säure oder des Phenols) zur Geltung bringen. Man könnte diese Substanzen als partiell wirksame Salole im weiteren Sinne bezeichnen. Aber es besteht weiterhin die Möglichkeit, daß solche esterartig gebundene Substanzen, die z. B. einen aliphatischen Alkohol enthalten, außer der Wirkung ihrer verseiften Bestandteile auch eine dem Ester eigentümliche Wirkung auslösen, wenn der Ester als solcher zur physiologischen Wirkung gelangt. Das Verhalten des Triacetins im Organismus z. B. muß in jeder Beziehung bei der Darstellung solcher Substanzen zur Vorsicht und zur experimentellen Prüfung eines jeden Einzelindividuums vor der Anwendung am Krankenbette veranlassen, insbesondere wenn man aliphatische Säuren mit einer wirksamen hydroxylhaltigen Substanz verestert. Nach dieser Richtung hin aromatische Säuren mit an und für sich wenig wirksamen Substanzen zu verbinden, verdienen insbesondere die Ester der Salicylsäure mit Methyl- und Äthylalkohol erwähnt zu werden. Salicylsäuremethylester, welcher synthetisch dargestellt wird, besitzt Vorzüge vor dem natürlichen Gaultheriaöl,

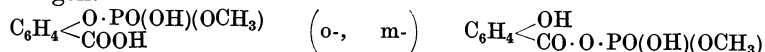
¹⁾ Schering, Berlin, D.R.P. 163518. — Friedländer: Therap. Monatsh. 1905, S. 637.

da diesem letzteren eine reizende Wirkung zukommt, die den synthetischen Präparaten fehlt. Der Methylester wird ebenso wie der Äthylester im Darmergut zerlegt, beide Körper wirken langsamer als die Salicylsäure. Salicylsäure-äthylester hat keine antiseptischen Eigenschaften und wirkt nicht irritierend auf Haut und Schleimhäute. Er erzeugt Temperaturerhöhung, Pulsverlangsamung, später Beschleunigung¹⁾. Salicylsäureäthylester $C_6H_4(OH) \cdot COO \cdot C_2H_5$ ist nur halb so giftig wie Methylsalicylat. Er wird von der Haut nicht resorbiert. Salicylsäureamylester, erhalten durch Verestern einer amyalkoholischen Salicylsäurelösung durch Salzsäure, soll nach Lyonnet bei rheumatischen Affektionen dem Methylester vorzuziehen sein.

Salicylsäureamylester (Ulmarin) ist im Organismus schwer spaltbar.

Benzosalin ist Benzoylsalicylsäuremethylester $C_6H_4 \left\langle \begin{array}{l} O \cdot CO \cdot C_6H_5 \\ CO \cdot O \cdot CH_3 \end{array} \right\rangle$.

Aus 3 Mol. Monomethylorthophosphorsäure und 3 Mol. Natriumsalicylat erhält man neben 1 Mol. Na_3PO_4 und 1 Mol. Salicylsäuremethylester, 2 Mol. Monomethylorthophosphorsalicylsäure und zwar ein Gemisch von o- und m-Verbindungen.



In physiologischer Hinsicht sind die beiden Isomeren identisch. Sie wirken zugleich antipyretisch und analgetisch, aber infolge der CH_3 -Gruppe stärker analgetisch als Methylsalicylsäure³⁾.

Salicylsäure-allylester soll frei von Reizwirkungen sein; man erhält ihn nach den üblichen Methoden durch Veresterung der Salicylsäure mit Allylalkohol⁴⁾.

Freudenberg⁵⁾ stellt Verbindungen der Zuckerarten mit den Monoxybenzoesäuren und ihren Carboalkoxy-, Acetyl- und Alkylderivaten her, indem er die Chloride von Mono-Carboalkoxy-, Acetyloxy- oder Alkyloxybenzoesäuren bei Gegenwart von tertiären Basen in indifferenten Lösungsmitteln, wie Chloroform, auf die Zuckerarten einwirken läßt und gegebenenfalls die entstandenen Carboalkoxyverbindungen durch nachträgliche vorsichtige Verseifung in die Derivate der Oxybenzoesäuren selbst überführt. Beschrieben ist die Darstellung der Pentacarbomethoxybenzoylglucose, Salicyloylglucose, Acetylsalicyloylglucose, Anisoylglucose.

Durch Einwirkung des aus Formaldehyd und Halogenwasserstoffsäure erhaltenen Reaktionsproduktes, insbesondere des Chlormethylalkohols auf aromatische Oxycarbonsäuren bei Gegenwart starker Säuren, werden halogenartige Verbindungen erhalten, welche durch die Gruppe CH_2x substituierte sind, wobei x ein Halogen bezeichnet. Dieses Halogen wird schon durch Wasser in der Kälte unter Bildung aromatischer Alkohole abgespalten. Durch Behandlung der Halogenverbindung mit Alkoholen der Fettreihe werden die entsprechenden Äther dieser aromatischen Alkohole gebildet, während durch Einwirkung von Phenolen resp. Aminen Kondensationsprodukte erhalten werden. Durch Einwirkung von Metallsalzen wird ein Austausch gegen den betreffenden Säurerest erzielt. So erhält man aus Salicylsäure, konz. Salzsäure und Chlormethylalkohol $C_6H_3 \cdot COOH \cdot OH \cdot CH_2Cl$ beim Esterifizieren mit Salzsäure einen Ester von der Formel $C_6H_3 \cdot CO(OCH_3) \cdot OH \cdot CH_2Cl$ ⁶⁾. Auf diese Weise erhält man die Chlormethylderivate des Gaultheriaöles, des Salicylsäureäthylesters, des p-Oxybenzoesäuremethylesters, des m-Kresotinsäureäthylesters, des β_1 - β_2 -Oxynaphthoesäureäthylesters.

Das Halogenatom obengenannter Halogenmethylderivate aromatischer Oxycarbonsäuren ist leicht mit Hydroxylgruppen reaktionsfähig, so beim Zusammenbringen mit Wasser oder Alkohol unter Austritt von Halogenwasserstoffsäuren unter Bildung von Oxymethylverbindungen. Aus Chlormethylsalicylsäure und siedendem Wasser erhält man so Saligenincarbonsäure, beim Behandeln mit Methylalkohol aber erhält man Methoxymethylester der Salicylsäure $OH \cdot C_6H_4 \cdot COO \cdot CH_3 \cdot OCH_3$ (Mesotan)⁷⁾.

Man erhält Salicylsäurealkoxy-methylester $C_6H_4 \left\langle \begin{array}{l} OH \\ CO \cdot O \cdot CH_2 \cdot OR \end{array} \right\rangle$ wenn man auf

¹⁾ Houghton: Americ. Journ. of physiol. Bd. 13, S. 331. 1906.

²⁾ Bültzingslöwen u. Bergell: Med. Klinik 1906. S. 138. — D.R.P. 169246.

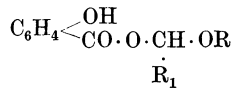
³⁾ Gautrelet, Emile: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 176, S. 1770. 1923. ⁴⁾ D.R.P. 244208. ⁵⁾ D.R.P. 264654.

⁶⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 113723.

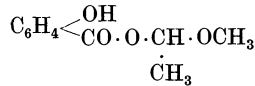
⁷⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 113512. — Dreser, H.: Therap. Monatsh. Bd. 17, S. 131.

die salicylsauren Salze die Halogenmethylalkyläther einwirken läßt; ω -Methyloxymethylsalicylat spaltet beim Erhitzen Formaldehyd ab. Ebenso verhält sich der Äthylester¹⁾.

Zur Darstellung homologer Alkyloxyalkylidenester der Formel



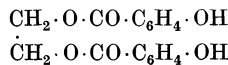
worin R und R₁ gleiche oder verschiedene Alkylreste bedeuten und die leichter spaltbar sind als die Substanzen nach D.R.P. 137 585, läßt man α -Halogendiälyläther auf die Salze der Salicylsäure einwirken. Dargestellt wurden Methoxyäthylidenalicylat



und Äthoxyäthylidenalicylat²⁾.

Alkyloxyalkylidenester der Kresotinsäuren erhält man durch Einwirkung von α -Halogendiälylthern auf die Salze der Kresotinsäuren. Beschrieben sind: m-Kresotinsäuremethoxymethylester, Äthoxyäthyliden-p-kresotinester³⁾.

Äthylensalicylat



wird nur zur Hälfte aus dem Darne aufgenommen⁴⁾.

Weiter wurde ein Versuch gemacht, einen Acetolsalicylsäureester⁵⁾ für solche Zwecke darzustellen, wo es sich nur um die Wirkung der Salicylsäure handelt.

Durch Umsetzung zwischen Monohalogenderivaten des Acetons und salicylsaurem Natron erhält man den Salicylsäureester des Acetols $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \diagup \text{COO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{OH} \end{array}$.

Diese Salacetol genannte Substanz wird ungemein leicht verseift und kann daher als Ersatzmittel der Salicylsäure sehr gut Verwendung finden, ohne aber vor dieser große Vorteil zu besitzen, und zwar aus dem Grunde, weil diese leichte Verseifbarkeit des Esters die Nebenwirkung der Salicylsäure rasch wieder in Erscheinung treten läßt⁶⁾.

Indoform ist Salicylsäuremethylenacetat, dargestellt durch Einwirkung von Formaldehyd auf Acetylsalicylsäure, säuerlich schmeckend.

Alkyläther der m-Oxyhydrozimtsäure und deren Salze erhält man entweder durch Behandlung der m-Oxyhydrozimtsäure mit Alkylierungsmitteln oder indem man die entsprechenden Alkylderivate des m-Oxybenzaldehyds, Alkohols oder Chlorids in der zur Darstellung von Hydrozimtsäure üblichen Weise in die Alkyläther der Oxyhydrozimtsäure überführt oder in der m-Aminohydrozimtsäure den Aminorest über die Diazogruppe hinweg durch die Alkoxygruppe ersetzt. Man erhält so m-Äthoxyhydrozimtsäure und m-Propyloxyhydrozimtsäure, welche antipyretisch und antirheumatisch wirken⁷⁾.

Als Phenolderivate nach dem Salolprinzip, welche aber nur Phenol als wirksame Komponente tragen, eignen sich insbesondere die Ester der Kohlensäure und der Fettsäuren. Die entsprechenden Methoden zur Darstellung dieser Derivate findet man im Kapitel Kreosot behandelt, da die Methoden hauptsächlich zur Gewinnung von Guajacolderivaten Anwendung und Verbreitung gefunden haben.

Die aromatischen Salole zeigen alle die Eigenschaft, nachdem sie im Darne durch das esterspaltende Enzym und Bakterien langsam verseift wurden, die antiseptische Wirkung des frei werdenden Phenols äußern zu können. Ihre Wirkung als Darmantiseptica ist daher einzig und allein abhängig von der antiseptischen Kraft des in der Verbindung enthaltenen Phenols, weil die Natronsalze der aromatischen Carbonsäuren keine antiseptische Wirkung äußern, eine Wir-

¹⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 137 585.

²⁾ D.R.P. 146 849.

³⁾ Bayer, D.R.P. 269 335.

⁴⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd 38, S. 88.

⁵⁾ D.R.P. 70 054.

⁶⁾ Bourget: Sem. méd. 1893, S. 328.

⁷⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 234 852.

kung, die nur den freien Säuren zukommt. Ihre Giftigkeit ist ebenfalls, da ja die aromatischen Carbonsäuren wesentlich ungiftiger sind als die Phenole, hauptsächlich abhängig von dem in der Verbindung enthaltenen Phenol. Innerhalb des Organismus äußern die Salole nach ihrer Aufspaltung nur die Wirkungen der beiden Komponenten. Es kann aber, da man die Raschheit der Abspaltung des wirksamen Phenols nicht in der Hand hat, gelegentlich zu Phenolvergiftungen kommen. Man wird daher in allen Fällen, wo es sich nur um die Wirkung der aromatischen Säure, etwa der Salicylsäure handelt, nur die partiell wirksamen Salole zu benützen haben, und zwar diejenigen, in welchen die Salicylsäure allein als wirksame Komponente aufzufassen ist. Hingegen wird man sich in den Fällen, wo es sich allein um die Darmdesinfektion handelt, mit größerem Vortheile der Präparate bedienen, welche die Ester einer unwirksamen Säure mit dem wirksamen Phenol darstellen.

Man hat auch vorgeschlagen, Salole als Wundantiseptica, und zwar als Streupulver zu benützen, da sie hierfür die Eigenschaft, wasserunlöslich zu sein, prädisponiert. Aber die Verwendung der Salole in diesem Sinne stößt eben auf das Hindernis, daß sie ja meist keineswegs als solche Antiseptica sind, sondern nur ihre Komponenten und daß es daher vorerst zu einer Aufspaltung in diese kommen muß, einer Aufspaltung, welche die Gewebe und die Wundsekrete nur schwer zu vollführen vermögen. Dieses ist der Grund, weshalb man von der Verwendung der Salole als antiseptische Streupulver abgekommen und die vereinzelt Versuche der Chemiker neue Salole, für diese Zwecke aus billigen Substanzen dargestellt, als Wundstreupulver einzuführen stets Schiffbruch leiden.

Aus der großen Reihe der eigentlichen Salole konnten nur wenige trotz der vortrefflichen Idee, auf der sie basiert waren, in der Therapie zur Geltung kommen, während dieselbe Grundidee bei der Darstellung der Ester des Guajacols z. B. in der Therapie den Sieg errungen hat. Es mag dies zum größten Theile darauf zu beziehen sein, daß die Nebenwirkungen der Salicylsäure, die zu bekämpfen hier in erster Linie beabsichtigt war, meist so unwesentliche sind, daß es kaum notwendig erscheint, ein neues teureres Präparat für diese einzuführen.

Das eigentliche Salol, der Salicylsäurephenylester hat von den Substanzen dieser Gruppen die größte Verbreitung gefunden. Neben diesem konnten nur die der Salicylsäure- β -naphtholester und der Benzoesäure- β -naphtholester (Benzonaphthol), welche letztere aber nach Sahli den Nachteil haben, daß sie im Darne nur schwer verseift werden, zur Verwendung gelangen.

p-Acetaminobenzoesäure- β -naphthylester $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_7$ und p-Benzoylaminobenzoesäure- β -naphthylester $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_7$ wurden von Reverdin und Crepieux¹⁾ beschrieben. Beide Substanzen sind in geringerem Maße Blut- und Nierengifte. Sie wirken nicht kräftiger als Benzonaphthol.

Der Versuch, Phthalsäurediphenylester $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \text{COO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{COO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$ in die Therapie einzuführen, den Marfori und Giusti²⁾ unternommen, muß ebenfalls als gescheitert angesehen werden. Langsam spaltet sich aus dem Phthalsäurediphenylester Phenol im Darne ab und ein großer Teil des Esters geht unverändert mit dem Kote fort. Phthalol ist ein kräftiges Darmdesinfektionsmittel, Phthalsäure ist weniger giftig als Salicylsäure. Nach Versuchen von Mohr (Privatmitteilung) ist Phthalsäure nicht giftiger als Salicylsäure, aber Phthalsäureanhydrid ist weit giftiger. Phthalsäurediäthylester ist für Menschen nicht giftig³⁾.

1) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 35, S. 3417. 1902.

2) Boll. de scienze med., Bologna. 1897.

3) Smith, Otto M.: Journ. of the Americ. pharmaceut. assoc. Bd. 13, S. 812. 1924.

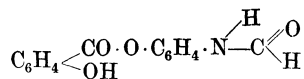
Von geringer praktischer Bedeutung müssen solche salolartige Körper erscheinen, die saure Phenolester darstellen, ebenso wie solche, die leicht in saure Phenolester übergehen, wenn auch ihr physiologisches Verhalten im Organismus von großem theoretischen Interesse ist. Autenrieth und Vamossy¹⁾ haben, indem sie nach der Schotten-Baumann-Methode Phenole in 10proz. Natronlauge mit Phosphoroxychlorid schüttelten, Triphenylphosphat $\text{PO}(\text{OC}_6\text{H}_5)_3$ dargestellt. Das Verhalten der Phosphorsäurephenylester im Organismus zeigt, daß bei diesen nur eine Phenolgruppe abgespalten wird; der Grund liegt wohl darin, daß das primäre Spaltungsprodukt, die Diphenylphosphorsäure, als gepaarte Säure keiner weiteren Veränderung im Organismus mehr unterliegt. Es wird nämlich Triphenylphosphat in Phenol und Diphenylphosphorsäure $\text{PO}(\text{OC}_6\text{H}_5)_2 \cdot \text{OH}$ gespalten. Bei größeren Dosen bleibt aber eine erhebliche Menge der Triverbindung unresorbiert. Analog mit dem Triphenylphosphat verhält sich Tri-p-chlorphenylphosphat $\text{OP}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{Cl})_3$, im Harn tritt Di-p-chlorphenylphosphorsäure auf. Dieser Vorgang beweist, daß solche saure Ester im Gegensatz zu den neutralen im Organismus wegen ihrer sauren Eigenschaften keinen weiteren Veränderungen unterliegen und den Organismus unverändert verlassen. Dieses Verhalten gibt den richtigen Fingerzeig, daß sich zur Darstellung von wirksamen Salolen, die zur vollen Geltung kommen sollen, nur einbasische Säuren gut eignen, da man bei den zweibasischen, insbesondere bei den anorganischen, Gefahr läuft, daß ein großer Teil der wirksamen Komponenten mit der Säure gepaart den Organismus unverändert verläßt.

Derivate von Monoarylphosphorsäuren erhält man, wenn man die Einwirkungsprodukte von Phosphorhalogeniden auf m- und p-Oxybenzoesäure oder deren Derivate mit hydroxylhaltigen organischen Verbindungen verestert, z. B. p-Guajacylcarbonylphenylphosphorsäure aus Guajacol und p-Chlorcarbonylphenylphosphorsäure, p-Cholesterylcarbonylphenylphosphorsäure aus Cholesterin und p-Chlorcarbonylphenylphosphorsäurechlorid. Isokresol(-methylguajacol)ester der p-Chlor-m-carbonylphenylphosphorsäure und die analogen Santalolester, p-Nitrophenyl-m-carbonylphenylphosphorsäure, p-Methylcarbonylphenylphosphorsäure, Salicylsäuremethylesterverbindung des p-Carbonylphenylphosphorsäure²⁾.

Man hat weiter den Vorschlag gemacht, basische Reste mit der Salicylsäure zu ähnlichen Zwecken in Verbindung zu bringen. Salicylamid z. B. hat den Vorteil, daß es leichter löslich als Salicylsäure, stärker analgesierend wirkt als diese³⁾. Es kommen ihm nach den Versuchen von Nebelthau auch narkotische Wirkungen zu. Doch haben Versuche anderer Art, insbesondere das Kuppeln der Salicylsäure mit antipyretischen und ebenfalls anti-rheumatisch wirksamen Substanzen mehr Erfolg gehabt. Insbesondere haben Acetylaminoverbindungen der Phenole in diesem Sinne Verwendung gefunden.

Der Salophen genannte Salicylsäureacetyl-p-aminophenolester $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ hat dieselben günstigen Eigenschaften wie Salol, ist dabei geruch- und geschmacklos und von geringerer Giftigkeit, dabei ist aber die zweite wirksame Komponente, das Acetyl-p-aminophenol für sich zwar keine besonders antiseptisch wirksame Substanz wie Phenol, hingegen aber ein Antipyreticum im Sinne der Anilinderivate. Von diesem Gesichtspunkte aus müssen auch die Substanzen dieser Reihe betrachtet werden. Salophen hat höchstens Salicylsäurewirkung⁴⁾.

Von dieser Betrachtung ausgehend ist auch Salicylsäureformyl-p-aminophenoläther



¹⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 25, S. 440. 1898.

²⁾ Bayer, D.R.P. 280000.

³⁾ Nesbitt: Sem. méd. 1891, Nr. 54.

⁴⁾ Siebel: Therap. Monatsh. 1892, S. 31, 87, 549. — Guttman, P.: Dtsch. med. Wochenschr. 1891, S. 1359.

ein minder brauchbarer Körper, da er den Formylderivaten des Anilins eigentümliche, therapeutisch nicht verwertbare Wirkungen äußert.

Salophen¹⁾ erhält man, wenn man den Salicylsäure-p-nitrophenylester, den man durch Einwirkung wasserentziehender Mittel auf ein Gemisch von Salicylsäure und p-Nitrophenol erhält, in alkoholischer Lösung mit Zinn und Salzsäure reduziert. Die so erhaltene Aminoverbindung wird durch Behandeln mit Essigsäureanhydrid in das Acetylderivat übergeführt. Zu derselben Substanz kann man gelangen, wenn man Acetyl-p-aminophenol bei Gegenwart von Kondensationsmitteln, wie Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, auf Salicylsäure einwirken läßt, am besten bei Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels, wie etwa des Benzols.

An Stelle der Salicylsäure wurde vorgeschlagen, Kresotinsäure²⁾ zu verwenden; man erhält die Kresotinsäureacetylaminophenylester nach einem der oben beschriebenen Verfahren, ohne daß jedoch diese Substanz medizinische Verwendung gefunden hätten. Der Grund ist darin zu suchen, daß die Kresotinsäure vor der Salicylsäure in bezug auf antirheumatische Wirkung, wie schon ausgeführt wurde, keine Vorzüge besitzt, eher aber Nachteile, so daß weder die Kresotinsäuren selbst noch deren Derivate als Ersatzmittel der Salicylsäure je werden Verwendung finden können.

In gleicher Weise wie Acetylaminophenol kann man auch Lactylaminophenol zur Darstellung von Salophenen verwenden.

Behufs Gewinnung erhitzt man entweder Salicylsäurephenylester mit Milchsäureanhydrid auf ca. 150°, oder Aminochlorsalolchlorhydrat mit Lactamid³⁾.

Wie p-Aminophenol, so kann auch Oxyphenacetin zur Darstellung solcher esterartiger Salicylsäurederivate mit einer zweiten antipyretisch wirksamen Komponente verwertet werden. Doch hat dieses Präparat keine praktische Verwendung gefunden.

Oxyphenacetylsalicylat erhält man, wenn man salicylsaures Natron mit Chlorphenacetin mengt und das Gemisch auf 180° erhitzt⁴⁾.

Wenn man Methyl- oder Äthylsalicylsäure⁵⁾ nitriert, so erhält man eine Nitroalkylsalicylsäure (1 : 2 : 5 = COOH : OR : NO₂). Wenn man diese Substanz in üblicher Weise reduziert, so gelangt man zur Aminomethyl- oder -äthylsalicylsäure, welche mit Essigsäureanhydrid behandelt, Acetylaminomethyl- oder -äthylsalicylsäure liefert.

Man kann sie als die Carbonsäure einer dem Phenacetin isomeren Verbindung ansehen. Nun ist aber die Carbonsäure des Phenacetins wegen des Vorhandenseins der Carboxylgruppe eine unwirksame Substanz. Andererseits ist schon die Alkylsalicylsäure wegen der Verdeckung des Hydroxyls durch die Alkylgruppen eine nur mehr wenig wirkende Verbindung. Solche Substanzen erweisen sich dann natürlich als wertlos.

Wie von der Salicylsäure, so wurde auch von der antiseptisch wirkenden Phenylessigsäure C₆H₅ · CH₂ · COOH ein benzoiliertes Aminoderivat dargestellt, indem man Aminophenylessigsäure NH₂ · C₆H₄ · CH₂ · COOH in bekannter Weise benzoiliert⁶⁾. Sie soll ein gutes Darmdesinficiens sein.

Diese Benzoylaminophenylessigsäure C₆H₅ · CO · NH · C₆H₄ · CH₂ · COOH läßt sich nach der Nenckischen Synthese in den Benzoylaminophenylessigsäurephenylester C₆H₅ · CO · NH · C₆H₄ · CH₂ · COO · C₆H₅ überführen⁷⁾.

Es wurde auch ein Versuch gemacht, die Acetamidverbindungen aromatischer Carbonsäuren darzustellen.

So hat man Phenoxyacetamid C₆H₅ · O · CH₂ · CO · NH₂ durch Erhitzen von Phenol mit Chloracetamid und alkoholischem Kali erhalten⁸⁾. Vom Guajacol ausgehend bekommt man in gleicher Weise Guajacoxylacetamid 1 · CH₃ · O · C₆H₄ · OCH₂ · CO · NH₂ 2. Ferner kann man erhalten α- oder β-Naphthoxylacetamid C₁₀H₇ · OCH₂ · CO · NH₂, Acetamidäthersalicylamid 1 · NH₂ · CO · C₆H₄ · OCH₂ · CO · NH₂ 2 und Tribromphenoxyacetamid Br₃C₆H₂ · OCH₂ · CO · NH₂. In derselben Weise reagieren auch die Salze aromatischer Carbonsäuren mit Chloracetamid und man kann vom Kaliumsalicylat ausgehend zum Salicylsäureacetamidester HO · C₆H₄ · CO · OCH₂ · CO · NH₂ gelangen.

1) D.R.P. 62533, 69289.

2) D.R.P. 70714.

3) D.R.P. 82635.

4) Höchst, D.R.P. 88950.

5) D.R.P. 71258.

6) D.R.P. 55026.

7) D.R.P. 55027.

8) D.R.P. 108342.

Ein Derivat der Salicylsäure und des Resorcins ist das in Wasser und Säuren unlösliche Resaldol.

Es ist dies die Diacetylverbindung eines Reaktionsproduktes zwischen Chlormethylsalicylaldehyd und Resorcin, welche durch Einwirkung von 2 Mol. des letzteren auf 1 Mol. des ersteren entsteht. Man erhält ein Produkt mit der empirischen Formel $C_{20}H_{16}O_5$, welches Diresorcylmethylensalicylaldehyd sein soll und diacetyliert dieses¹⁾.

Es wird im Darne unter Abspaltung von Acetylgruppen gelöst und wirkt antiseptisch, adstringierend und erschlaffend auf den Darmtonus.

Cresatin (m-Kresolessigsäureester) wird als Antiblennorrhoeicum empfohlen.

Kreosot und Guajacol.

Sommerbrodt gebührt das Verdienst, auf die günstigen Wirkungen des Buchenholzteerkreosots bei der Behandlung der Lungentuberkulose hingewiesen zu haben. Es ist hier nicht der Ort, auf die Ursache dieser Kreosotwirkungen, welche keineswegs als spezifische anzusehen sind, einzugehen; jedenfalls steht es fest, daß bei Phthisikern eine subjektive und oft objektiv nachweisbare Besserung des Allgemeinzustandes, Gewichtszunahme infolge von Appetitzunahme und insbesondere ein Zurückgehen der katarrhalischen Erscheinungen zu verzeichnen ist.

Als wirksamer Bestandteil des Kreosots wurde von Sahli Guajacol, der Brenzcatechinmonomethyläther



angenommen. Von anderen Autoren wurde als wirksamer Bestandteil neben dem Guajacol das Kreosol, der Monomethyläther des Homobrenzcatechins $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot (\text{CH}_3) \cdot \text{OCH}_3$ bezeichnet. Dieses ist nach dem im allgemeinen Teil Ausgeführten weniger giftig und stärker antiseptisch als Guajacol, da der Ersatz von Kernwasserstoff durch Methylgruppen die Giftigkeit aromatischer Verbindungen für den tierischen Organismus herabgesetzt, während die antiseptische Kraft erhöht wird, aber es zeigt in der Therapie dem Guajacol gegenüber keine besondere Überlegenheit.

Die Reindarstellung des Guajacols geschieht am vorteilhaftesten, wenn man von Kreosot ausgeht, durch Verestern des Kreosots, Krystallisation des Guajacolesters und Verseifen desselben.

Auf synthetischem Wege wird Guajacol durch Methylierung des Brenzcatechins gewonnen, eine Methode, welche technisch wegen der Kostspieligkeit und der technischen Mängel dieses Verfahrens wenig angewendet wird.

Statt mit Nitrosomethylurethan kann man mit Nitrosoalkylharnstoffen bei Gegenwart von Basen veräthern; so erhält man aus Morphin in methylalkoholischer natronalkalischer Suspension bei 0° mit Nitrosomonomethylharnstoff Kodein. Aus β -Naphthol mit Nitrosodiäthylharnstoff β -Naphtholäthyläther; aus Brenzcatechin und Nitrosomonomethylharnstoff Guajacol; aus Guajacol und Nitrosodimethylharnstoff Veratrol; aus Pyrogallol und Nitrosodiäthylharnstoff Pyrogalloltriäthyläther²⁾.

Behufs Darstellung von Guajacol aus Brenzcatechin werden Brenzcatechin und Alkali- oder Erdalkalisalze der Methylschwefelsäure in Gegenwart von Veratrol als Verdünnungsmittel bei 160—180° unter allmählicher Zugabe einer schwachen Base wie Natriumcarbonat oder Natriumbicarbonat erhitzt. Ausbeute 85% Guajacol³⁾.

Weit bequemer und billiger gelangt man zum Guajacol von dem billigen Anisidin $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3$ ausgehend, indem man dasselbe diazotiert und bei Gegenwart eines Kupfersalzes verkocht: o-Anisidin $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$ wird diazotiert und die Lösung in konz. Schwefelsäure gegossen, die viel Natriumsulfat enthält. Man erhitzt auf 135—160° und bewirkt dadurch, daß das Produkt der Einwirkung der Schwefelsäure, das Guajacol, sofort mit dem Wasserdampf übergeht. Dadurch wird die Bildung von Nebenprodukten sehr eingeschränkt. Vielfach wird beim Verkochen ein Kupfersalz zugesetzt.

¹⁾ Bayer, D.R.P. 117890, 123099.

²⁾ Bayer, D.R.P. 189843.

³⁾ Zollinger, Röhling, D.R.P. 305281.

Guajacol hat wie Kreosot selbst bei interner Anwendung ätzende Eigenschaften und ist deshalb giftig. Seine desinfizierende Kraft ist größer als die des Phenols. Die ätzende und antiseptische Wirkung dieser, ebenso wie Brenzcatechin und Phenol, auch antipyretisch wirkenden Substanz beruht auf der Gegenwart des freien Hydroxyls.

Seine allgemeinen Wirkungen bestehen in einer Erregung und Lähmung der Nervenzentren. Die krampfartigen Erscheinungen treten bei der Vergiftung um so weniger hervor, je höher die Tierklasse ist. Auch die Krampfwirkung steht mit dem Vorhandensein des freien Hydroxyls in innigem Zusammenhange.

Guajacol hat im allgemeinen ähnliche Wirkungen wie Phenol und Brenzcatechin, ist aber weniger giftig, seine antipyretische Kraft ist hingegen größer. Die Absonderung der Bronchialschleimhaut und der Nieren wird nach Einnahme von Guajacol erhöht.

Die günstigen Wirkungen des Kreosots und Guajacols haben diesen beiden Präparaten einen stetig steigenden Bedarf gesichert, um so mehr, als bei der chronischen Tuberkulose die Mehrzahl der Ärzte zu Kreosotpräparaten greift, da ja zu lang andauernder medikamentöser Behandlung der Phthise diese unter den bis nun angewendeten antiseptischen Mitteln wohl die geeignetsten sind.

Statt des Guajacols wurde versucht, analog gebauten Körpern in die Therapie Eingang zu verschaffen. Statt der Methylgruppe wurde in das Brenzcatechin die Äthylgruppe eingeführt. Der so dargestellte Brenzcatechinmonoäthyläther, Guäthol, hat naturgemäß eine identische Wirkung wie Guajacol, ohne vor diesem wesentliche Vorzüge zu besitzen. Die analgetische Wirkung ist nach Buck deutlich ausgeprägt.

Monooxyäthylbrenzcatechinäther erhält man, wenn man entweder Äthylenhalogenhydrine auf die sauren Alkalisalze des Brenzcatechins oder Äthylenoxyd auf freies Brenzcatechin einwirken läßt. Beschrieben ist der Monooxyäthylbrenzcatechinäther. Er unterscheidet sich von Guäthol durch das Fehlen des scharfen Geruches und der ätzenden Wirkung¹⁾.

Fahlberg, List & Co. stellen Isohomobrenzcatechin dar (1-Methyl-2.3-dioxybenzol), indem sie Salze der 3-Chlor-2-oxy-1-methylbenzol-5-sulfosäure mit Ätzalkalien verschmelzen und aus der erhaltenen 1-Methyl-2.3-dioxybenzolsulfosäure die Sulfogruppe abspalten²⁾.

Formylkreosot bildet sich, wenn man konz. Ameisensäure mit Kreosot in molekularer Menge 8 Stunden am Rückflußkühler erhitzt und dann mit Lauge behandelt.

Guajacolpräparate, in denen Hydroxylwasserstoff durch eine Acylgruppe ersetzt ist.

Von sehr großer Bedeutung bei der massenhaften Anwendung des Kreosots und Guajacols war es, die unangenehmen Ätz- und Giftwirkungen dieser Präparate zu coupieren, was sich ja leicht nach analogen Methoden in verwandten Gruppen, insbesondere nach dem Salolprinzip Nencikis bewerkstelligen ließ. Es war ein bedeutender Vorteil, daß bei den ersten Präparaten dieser Art, welche dargestellt wurden, man diese Phenole mit einem an und für sich unwirksamen Körper, der Kohlensäure, verbunden hat, statt der sonst angewendeten aromatischen Carbonsäuren, und so partiell wirksame Salole erhielt. Späterhin wurden Kreosot und Guajacol mit einer Reihe von anorganischen und organischen Säuren verestert. Es ist klar, daß keines dieser Präparate vor dem anderen irgendwelche nennenswerte Vorteile bieten kann. Alle sind sie Ester des Guajacols, die im Darne die wirksame Komponente Guajacol abspalten und deren physiologische und therapeutische Wirkung nur auf dem Guajacolgehalt beruht.

¹⁾ Grenzach, D.R.P. 352983.

²⁾ D.R.P. 256345.

Die Darstellung¹⁾ des sogenannten Kreosotcarbonats und Guajacolcarbonats [letzteres wird Duotal²⁾ genannt] geschieht in der Weise, daß man auf eine alkalische Guajacol-lösung Phosgengas einwirken läßt.

Man erhält so aus Kreosot ein in Wasser unlösliches, wenig schmeckendes Präparat, frei von Ätz- und Giftwirkungen des Kreosots. Nur der Rauchgeschmack des Kreosots haftet diesem Ester noch an.

Geschmacklose Verbindungen dieser Art kann man wie aus Kreosot und Guajacol auch aus Menthol, den Borneolen, Carvacrol, Kreosol, Eugenol und Gaultheriaöl (Salicylsäuremethylester) erhalten.

Die Reaktion verläuft in der Weise, daß man ein Molekül Phosgen (gasförmig oder gelöst) entweder auf zwei Moleküle der betreffenden hydroxylihaltigen Verbindungen bei erhöhter Temperatur oder auf zwei Moleküle eines trockenen oder gelösten Salzes dieser Stoffe einwirken läßt.

Statt des Phosgengases kann man Chlorkohlensäureamid nehmen, wodurch man zu den Carbaminsäureestern der Phenole gelangt. Ein Molekül Chlorkohlensäureamid $\text{ClCO} \cdot \text{NH}_2$ reagiert mit einem Molekül des betreffenden Phenols.

Symmetrische neutrale Kohlensäureester erhält man, wenn man die nach D.R.P. 116386 darstellbaren chlorhaltigen Derivate der Pyridinbasen (aus Chlorameisensäureester und Pyridinbasen) durch Wasser in neutrale Kohlensäureester zersetzt. So wurden dargestellt: Dimethylcarbonat und Diphenylcarbonat³⁾.

Die Carbaminsäureester kann man auch erhalten durch Einwirkung von einem Molekül des betreffenden hydroxylihaltigen Körpers oder seines Salzes auf ein Molekül Phosgen und darauf folgende Behandlung mit Ammoniak.

Nach diesem Verfahren wurden dargestellt die Kohlensäureester des Menthol, d-Borneol, l-Borneol, Guajacol, Kreosol, Eugenol, Carvacrol, Gaultheriaöl und die Carbaminsäureester des Menthol, d-Borneol, l-Borneol, Carvacrol, Guajacol, Kreosol, Eugenol, Thymol, Geraniol. Ferner wurde auf diese Weise Salicylsäureäthylester in das Carbamat verwandelt.

Außer diesen rein dargestellten Substanzen wurde dasselbe Veresterungsverfahren, wie schon erwähnt, auf das Kreosot genannte Gemenge von Phenolen angewendet und ein Kreosotcarbonat genanntes Gemenge von neutralen Kohlensäureestern erhalten.

Statt in die Carbonate oder Carbamate können diese Phenole auch in die Alkylcarbonate⁴⁾ verwandelt werden, z. B. Eugenol in Eugenolmethylkohlen-säureester. Die so erhaltenen Stoffe sind im Gegensatz zu den festen Carbonaten oder Carbamaten flüssig und werden aus diesem Grunde zu Injektionen empfohlen, haben aber keinerlei praktische Bedeutung erlangt.

Von diesen Verbindungen wurden dargestellt Eugenolmethylkohlen-säureester, Eugenol-äthylkohlen-säureester, Guajacolumethylkohlen-säureester, Guajacoläthylkohlen-säureester, Kreosolumethylkohlen-säureester, Kreosoläthylkohlen-säureester, Kreosotäthylkohlen-säureester, Carvacrolmethylkohlen-säureester, Carvacroläthylkohlen-säureester, Gaultherialölmethylkohlen-säureester, Gaultheriaöläthylkohlen-säureester, Äthylsalicylatmethylkohlen-säureester, Äthylsalicylatäthylkohlen-säureester.

Die Herstellung dieser Stoffe erfolgt durch Einwirkung von Chlorameisensäureester auf die betreffenden hydroxylihaltigen Körper oder auf deren Salze in festem oder gelöstem Zustande.

In Verfolgung der gleichen Idee wurde in gleicher Weise auch Isoeugenol⁵⁾ in das Carbonat

$\text{CO} \left(\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \left\langle \begin{array}{l} \text{C}_3\text{H}_5 \\ \text{OCH}_3 \end{array} \right\rangle \right)_2$, in das Methylcarbonat $\text{CO} \left\langle \begin{array}{l} \text{OCH}_3 \\ \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \end{array} \right\rangle \left\langle \begin{array}{l} \text{C}_3\text{H}_5 \\ \text{OCH}_3 \end{array} \right\rangle$
und in das Äthylcarbonat $\text{CO} \left\langle \begin{array}{l} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \end{array} \right\rangle \left\langle \begin{array}{l} \text{C}_3\text{H}_5 \\ \text{OCH}_3 \end{array} \right\rangle$ übergeführt.

Diese Methode der Darstellung der Kohlensäureester wurde außer auf die natürlich vorkommenden Substanzen auch auf die synthetischen Derivate des Brenzcatechins⁶⁾ angewendet, um auf diese Weise die synthetischen Ersatzmittel des Guajacols, in denen statt der Methylgruppe höhere Alkylgruppen

¹⁾ D.R.P. 58129.

²⁾ Berlin. klin. Wochenschr. 1891, Nr. 51.

³⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 118566.

⁴⁾ D.R.P. 60716.

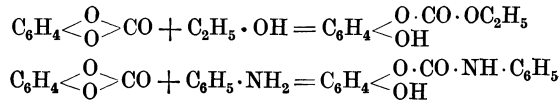
⁵⁾ D.R.P. 61848.

⁶⁾ D.R.P. 72806.

eingetreten sind, von ihren ätzenden Eigenschaften zu befreien. So wurden dargestellt die Carbonate des Brenzcatechinmonoäthyläther, Brenzcatechinmonopropyläther, Brenzcatechinmonoisopropyläther, Brenzcatechinmonobutyläther, Brenzcatechinmonoisobutyläther, Brenzcatechinmonoamyläther, des Brenzcatechins selbst und schließlich des Homobrenzcatechinmonomethyläthers.

Der so gewonnene Kohlensäureäther des Brenzcatechins kann hinwiederum als Ausgangsmaterial zur Darstellung gemischter Verbindungen, welche neben Brenzcatechin einen zweiten wirksamen Körper enthalten, verwendet werden.

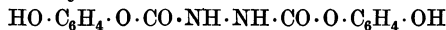
Wenn man Brenzcatechincarbonat $C_6H_4 \left\langle \begin{smallmatrix} O \\ O \end{smallmatrix} \right\rangle CO$ mit Verbindungen, die alkoholische Hydroxylgruppen, primäre oder sekundäre Aminogruppe enthalten, in Reaktion bringt, findet eine Addition statt, ein Phenolhydroxyl des Brenzcatechins wird regeneriert und der Rest der sich addierenden Verbindungen wird an das Carboxyl gebunden, so daß gemischte Kohlensäureester entstehen, z. B.



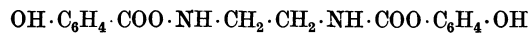
Man kann nach diesem Verfahren¹⁾ erhalten: Brenzcatechinäthylcarbonat, Brenzcatechinamylcarbonat, Phenylcarbaminsäurebrenzcatechinester, Oxäthylphenylcarbaminsäurebrenzcatechinester, p-Phenylcarbonsäureestercarbaminsäurebrenzcatechinester, Phenylhydrazid der Brenzcatechinkohlensäure, Diäthylaminderivat der Brenzcatechinkohlensäure, Piperidid der Brenzcatechinkohlensäure.

Läßt man auf Verbindungen, welche mehrere Aminogruppen enthalten, Brenzcatechincarbonat einwirken, so gelingt es nicht nur 1 Mol. des letzteren, sondern auch mehrere mit der Polyaminoverbindung zu kondensieren.

So kann man das Hydrazid der Brenzcatechinkohlensäure $H_2N \cdot NH \cdot COO \cdot C_6H_4 \cdot OH$ und das Bishydrazid der Brenzcatechinkohlensäure



ferner das Äthylendiamin der Brenzcatechinkohlensäure



erhalten.

Bei der Darstellung von Carbonaten der Phenole ergibt sich manchmal der Übelstand, daß Phosgen eine schädliche Einwirkung auf leicht veränderliche Stoffe wie Iseugenol oder Menthol zeigt.

Man vermeidet diese Nebenwirkung des Phosgens, indem man zuerst Diäthylcarbonat $CO \left\langle \begin{smallmatrix} O \cdot C_2H_5 \\ O \cdot C_2H_5 \end{smallmatrix} \right\rangle$ oder noch besser Diphenylcarbonat $CO \left\langle \begin{smallmatrix} O \cdot C_6H_5 \\ O \cdot C_6H_5 \end{smallmatrix} \right\rangle$ darstellt und erst mit diesem diejenigen Phenole, deren Carbonate man darzustellen wünscht, behandelt, worauf sich das gewünschte Carbonat bildet und Äthylalkohol oder Phenol regeneriert wird²⁾.

Eine weitere Modifikation bei der Darstellung der verschiedenen Phenolcarbonate ist, daß man statt der direkten Wirkung von Phosgen und Alkali auf Phenole, die durch Einwirkung von Phosgen, Perchlormethylformiat oder Hexachlordimethylcarbonat auf Basen der Pyridinreihe erhältlichen Chlorcarbonyle auf Phenole einwirken läßt, wobei man den Alkalizusatz erspart³⁾.

Statt Kohlenoxychlorid kann man zur Darstellung chlorhaltiger Derivate von Basen der Pyridinreihe Chlorameisensäureester verwenden. Bei Verwendung von Pyridin erhält

man $\begin{array}{c} C_5H_5N \quad NC_5H_5 \\ \diagdown \quad \diagup \\ RO \quad CO \quad Cl \end{array}$. Mit Alkoholen, Phenolen usw. reagieren diese Körper nach folgen-

der Gleichung: $\begin{array}{c} C_5H_5N \\ \diagdown \quad \diagup \\ C_5H_5N \end{array} \left\langle \begin{smallmatrix} OR \\ CO \\ Cl \end{smallmatrix} \right\rangle + R \cdot OH = C_5H_5N \cdot HCl + C_5H_5N + OC \left\langle \begin{smallmatrix} OR \\ OR \end{smallmatrix} \right\rangle$

Zur Darstellung der neuen Körper mischt man eine Lösung von 2 Mol. der Base mit einer Lösung von 1 Mol. Ester⁴⁾.

Ebenso kann man α -Picolin mit Chlorameisensäuremethylester und α -Lutidin mit Chlorameisensäurephenylester reagieren lassen.

¹⁾ D.R.P. 92535.

²⁾ D.R.P. 99057.

³⁾ D.R.P. 109913, 117346.

⁴⁾ D.R.P. 116386.

Kohlensäureester der Phenole werden erhalten, wenn man auf Phenole oder saure Phenoläther, die durch Einwirkung von Phosgen, Perchlormethylformiat und Hexachlordimethylcarbonat auf Basen der Pyridinreihe erhaltliche Pyridinchlorcarbonyl¹⁾ einwirken läßt. Dagegen werden bei der Einwirkung dieser Körper auf aromatische Alkohole, z. B. Benzylalkohol und hydroxylierte Substanzen, wie Salicylsäure, keine Phenolcarbonate erhalten, sondern im ersten Falle wird Benzylchlorid, im zweiten Falle je nach Art und Dauer der Einwirkung Heptasalicyclosalicylsäure und Tetrasalicylid und bei der Einwirkung auf Salicylaldehyd wahrscheinlich die Verbindung $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CHCl}_2$ gebildet, da aus Benzaldehyd unter gleichen Bedingungen Benzalchlorid entsteht.

Wie Pyridinchlorcarbonyl wirken auch die Chlorcarbonyle der Picoline, Lutidine und andere Homologen des Pyridins auf Phenole und saure Phenoläther, wie Phenol, die isomeren Kresole, Guajacol und Kreosot unter Bildung der Phenolcarbonate ein. So werden aus Pyridinchlorcarbonyl und Phenol unter Anwendung geeigneter Lösungsmittel (Benzol, Toluol, Xylol) und ebenso aus α -Lutidinchlorcarbonyl und Guajacol Guajacolcarbonat, aus Pyridinchlorcarbonyl und o-Kresol weißes o-Kresolcarbonat, aus α -Picolinchlorcarbonyl (aus Hexachlordimethylcarbonat und α -Picolin) und Kreosot Kreosotcarbonat in annähernd quantitativer Ausbeute gewonnen. Ebenso reagieren Thymol, Guäthol und die isomeren Kresole. Vor den früheren Verfahren zeichnet sich diese Methode angeblich durch höhere, und zwar quantitative Ausbeute aus²⁾.

Die im D.R.P. 114025 beschriebenen Chlorcarbonylderivate der Pyrazolonreihe liefern im Gegensatz zu den gemäß D.R.P. 117346 und 117625 benutzten Chlorcarbonylderivaten der Pyridinreihe mit Alkoholen, Phenolen, sowie die freie Hydroxylgruppe enthaltenden Derivaten dieser Körper keine Carbonate, sondern sie setzen sich mit den erwähnten OH-Verbindungen zu den entsprechenden Chlorameisensäureestern um. So gibt Antipyridinchlorcarbonyl mit n-Propylalkohol in glatter Weise den bekannten n-Propylchlorameisensäureester. Aus Antipyridinchlorcarbonyl und Methyl-n-propylcarbinol erhält man den entsprechenden Chlorameisensäureester der Formel $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH} \cdot \text{O} \cdot \text{COCl}$, ein farbloses Öl von stechem Geruch. Mit Menthol liefert Antipyridinchlorcarbonyl Mentholchlorameisensäureester $\text{C}_{10}\text{H}_{19} \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{Cl}$, ein farbloses, nach Menthol riechendes Öl³⁾. Aus Tolypyridinchlorcarbonyl und Guajacol entsteht Guajacolchlorameisensäureester. Durch Einwirkung der in D.R.P. 109933 beschriebenen Chlorcarbonylderivate der Basen der Pyridinreihe auf aliphatische Alkohole kann man in glatter Weise die neutralen Kohlensäureester der betreffenden Alkohole darstellen, und zwar Dimethylcarbonat, Diäthylcarbonat und Methyl-n-propylcarbinoldicarbonat von der Formel $[(\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}) \cdot (\text{CH}_3)\text{CH} \cdot \text{O}]_2\text{CO}^4)$.

Gemäß dem Hauptpatent läßt man die gemäß D.R.P. 114025 darstellbaren Chlorcarbonylderivate der Pyrazolonreihe auf Alkohole usw. einwirken. An Stelle der fertigen Chlorcarbonylderivate kann man nun diese Substanzen in statu nascendi anwenden, indem man Phosgen bzw. seine Polymolekulare, Perchlormethylformiat und Hexachlordimethylcarbonat in Gegenwart von Antipyridin usw. auf die Alkohole und Phenole einwirken läßt. In der Patentschrift sind Beispiele angegeben für die Darstellung von Chlorameisensäureäthylester, Chlorameisensäurebenzylester und Chlorameisensäurephenylester⁵⁾.

Wenn man, anstatt wie in dem I. Zus.-Pat. angegeben, Phosgen und seine Polymolekulare in Gegenwart von tertiären Basen vom Typus des Antipyridins auf die Alkohole und Phenole einwirken zu lassen, die Reaktion in Gegenwart irgendwelcher anderer tertiärer Basen, mit Ausnahme der Basen der Pyridinreihe, vornimmt, gelangt man ebenfalls zu den Chlorameisensäureestern. Bei Verwendung von Basen der Pyridinreihe entstehen bekanntlich neutrale Kohlensäureester. Bei den in der Patentschrift angegebenen Beispielen ist die Verwendung von Dimethylanilin oder Chinolin vorgesehen. Es werden so dargestellt Chlorameisensäureäthylester, Chlorameisensäurebenzylester und Chlorameisensäuresalolester $\text{Cl} \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ ⁶⁾.

Der große Erfolg der Carbonate des Kreosots und Guajacols veranlaßte die Darstellung einer Reihe von analogen Konkurrenzpräparaten, bei denen die analoge Wirkung ganz selbstverständlich war.

So wurden dargestellt Kreosot- und Guajacolpräparate, deren Hydroxylgruppe durch Säureradikale verschlossen ist, wie beim Kreosot- und Guajacolcarbonat: Phosphatol, Kreosotphosphit und Guajacolphosphorigsäureester⁷⁾.

1) D.R.P. 109933.

2) D.R.P. 58129.

3) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 117624.

4) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 117625.

5) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 118536, Zusatz zu D.R.P. 117624.

6) D.R.P. 118537, Zusatz zu D.R.P. 117624.

7) Ballard: Rep. de pharm. 1897, S. 105.

Als Entschuldigung für die Einführung dieser analog den anderen Kreosot- und Guajacolpräparaten wirkenden Substanz mag dienen, daß man den phosphorigsauren Salzen eine günstige Beeinflussung der Tuberkulose zuschreibt. Ferner sind die Phosphite im Gegensatze zu den Carbonaten und Phosphaten des Guajacols in fetten Ölen löslich, was die Anwendung erleichtert. Bei Darstellung des Guajacolphosphits wird Guajacol und die entsprechende Menge Natron in Alkohol suspendiert und langsam ein Molekül Phosphortrichlorid unter Kühlung zugesetzt. Hierauf wird zum Sieden erhitzt und der Alkohol abdestilliert¹⁾. Man erhält so $P \begin{cases} O \cdot C_6H_4 \cdot OCH_3 \\ O \cdot C_6H_4 \cdot OCH_3 \\ O \cdot C_6H_4 \cdot OCH_3 \end{cases}$ Guajacolphosphiteinkristallinisches Pulver.

Phosphorsäureguajacyläther $(C_6H_4 \begin{cases} OCH_3 \\ O \end{cases})_3 \equiv PO$ ist ebenfalls ein Krystallpulver²⁾.

Gemischte Schwefelsäureester mit je einem Alkylrest der fetten und aromatischen Reihe darzustellen, haben mit Rücksicht auf das Guajacol die Farbenfabriken Elberfeld vorgeschlagen³⁾.

Man erhält stabile Verbindungen, wenn man z. B. Äthylschwefelsäurechlorid in ein Guajacollösung einfließen läßt. Der so erhaltene Schwefelsäureguajacyläthylester $SO_2 \begin{cases} O \cdot C_2H_5 \\ O \cdot C_6H_4 \cdot OCH_3 \end{cases}$ ist flüssig. An Stelle des Guajacols kann man Eugenol oder Isoeugenol resp. andere Phenole nehmen, an Stelle des Äthylschwefelsäurechlorids Methyl-, Butyl-, Amylschwefelsäurechlorid.

Diese Körper haben angeblich lokalanästhesierende und sedative Wirkungen, wobei sie aber lokal reizen. Die Eigenschaften sollen wesentlich von denen des Guajacols und Eugenols abweichen. Praktische Verwendung haben sie nicht gefunden.

Weiter wurden in dieser Reihe dargestellt Schwefelsäureguajacylmethyl- bzw. -isobutylester, dann $SO_2 \begin{cases} OC_2H_5 \\ OC_6H_3(CH_3)(OCH_3) \end{cases}$ Äthylschwefelsäurekreosolester und die analogen Verbindungen des Resorcinmonomethyläthers, Hydrochinonmonomethyläther, Acetyl-p-aminophenol, o-Nitrophenol, Salicylamid.

Ferner wurden alle Fettsäureester des Kreosots und Guajacols dargestellt, und zwar: die Ölsäureester des Kreosots und Guajacols, Oleokreosot⁴⁾ und Oleogujacol genannt.

Die Darstellung⁵⁾ geschieht, indem man Ölsäure und Kreosot resp. Guajacol im Verhältnis der Molekulargewichte mit Phosphortrichlorid allmählich auf 135° erhitzt und nach Beendigung der Reaktion den gebildeten Äther $CH_3 \cdot OC_6H_4 \cdot O \cdot CO \cdot CH = (CH_2)_{14} \cdot CH_3$ mit Wasser und Sodalösung wäscht. Das Produkt ist flüssig und unlöslich in Wasser.

In gleicher Weise wird statt Ölsäure Palmitin- und Stearinsäure zweckmäßig verwendet⁶⁾. Auch diese Produkte sind ölig.

Eucol (Guajacolacetat) wird im Darmkanal stärker gespalten.

Kreosot- und Guajacolisovaleriansäureester bilden ölige Flüssigkeiten.

In dieser Reihe wurden noch folgende Derivate dargestellt. Die Ester des Guajacol, Kreosol und Kreosot mit der Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Arachinsäure, Cerotinsäure, Ricinolsäure, Leinölsäure, Erucasäure, Capronsäure, Sebacinsäure.

Monotal ist Guajacoläthylglykolsäureester $C_2H_5O \cdot CH_2 \cdot CO \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot OCH_3$.

Tanosal ist der Gerbsäurekreosotester in Form einer amorphen, sehr hygroskopischen Substanz, die vor den bis nun angeführten Kreosotderivaten den Vorzug hat, in Wasser löslich zu sein und eine zweite wirksame Komponente, die Gerbsäure, abzuspalten. Die sonstigen Nachteile, insbesondere seine

¹⁾ D.R.P. 95578.

²⁾ Gilbert: Sem. méd. 1897, S. 75.

³⁾ D.R.P. 75456.

⁴⁾ Prevost: Rev. méd. de la Suisse romande 1893, Nr. 2.

⁵⁾ D.R.P. 70483.

⁶⁾ D.R.P. 71446.

unangenehme Hygroskopizität, wiegen jedoch die angeführten Vorteile dieses Präparates nicht auf¹⁾.

Ferner wurde Guajacolsalicylat $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3$ ²⁾ dargestellt.

Benzosol (Guajacolbenzoat) $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3$ ³⁾ wird dargestellt durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf Guajacolkalium⁴⁾.

Nach nicht publizierten Versuchen von Mering⁵⁾⁶⁾ wirkt Styraol (Zimtsäure-guajacolester) $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3$ als Ganzes ungespalten antiseptisch. Hunde vertragen 8—10 g ohne Schaden. Es wird der Hauptsache nach nicht resorbiert, nur durch Fäulnis wird ein Teil zerlegt. Landerer hat die intravenöse Behandlung mit Zimtsäure bei Tuberkulose warm empfohlen. Dieses Präparat soll nun beide wirksamen Komponenten in esterartiger, nicht ätzender Bindung vereinigen.

Die Darstellung geschieht durch Einwirkung von Zimtsäurechlorid auf Guajacol oder Zimtsäureanhydrid auf Guajacol oder nach der Nenckischen Salolsynthese durch Erhitzen der beiden Komponenten mit Phosphorpentachlorid, Phosphoroxychlorid, Phosgen gas usw.

Man läßt p-Nitrobenzoylchlorid auf Guajacol- oder Eugenolkalium einwirken, reduziert die Verbindung und acetyliert sie mit Essigsäureanhydrid. So erhält man p-Acetaminobenzoylguajacol $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3$, resp. p-Acetaminobenzoyleugenol.

Man verestert Guajacol mit 4-Äthylphenylmalonamidsäure⁷⁾.

Fehrlin in Schaffhausen verbindet Guajacol oder Guäthol mit Eiweißkörpern, indem er wässrige Lösungen koagulierbarer Eiweißstoffe mit den Brenzcatechinäthern vermischt, wobei die Emulsion nach kurzer Zeit erstarrt. Das Reaktionsprodukt wird abgeschleudert, getrocknet, auf 115—120° erhitzt, mit indifferenten Lösungsmitteln ausgewaschen und nochmals getrocknet. Das Guajacol kann man zu diesem Zwecke entweder in Alkohol oder in Lauge lösen und die Eiweißstoffe nach dem Vermischen zuerst anwärmen und dann abschleudern⁸⁾.

Einhorn und Heinz⁹⁾ haben unter dem Namen Gujasanol ein Guajacol-derivat empfohlen, welches den Vorzug der Wasserlöslichkeit hat, hingegen aber salzig und bitter schmeckt. Es ist das salzsaure Salz des Diäthylglykokollguajacols $\text{CH}_3 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{HCl}$.

Dieser Körper wird erhalten, wenn man auf die Chloracetylverbindungen der Phenole substituierte Amoniake einwirken läßt.

Im Darne wird Guajacol aus dieser Verbindung unter bekannten Umständen regeneriert. Ebenso kann man darstellen: Diisobutylglykokollguajacol, Diäthylglykokolltrikresol, Diäthylglykokollphenol, Diäthylglykokoll-o-kresol, Diäthylglykokoll-m-kresol, Diäthylglykokoll-p-kresol¹⁰⁾.

Ebenso wurden vom Guäthol (Brenzcatechinmonoäthyläther) die Ester der Phosphorsäure, Buttersäure, Isovaleriansäure, Benzoessäure und Salicylsäure in analoger Weise und in gleicher Absicht wie beim Guajacol dargestellt.

Die Monoalkyläther des Brenzcatechins wurden zu gleichem Zwecke auch mittels Phosphoroxychlorid mit Camphersäure verestert (Guacamphol). Diese Verbindung soll auch die antihydrotische Wirkung der Camphersäure mit der Guajacolwirkung verbinden.

Zimmer-Frankfurt¹¹⁾ stellen ein Carbaminsäurederivat aus Kreosot her, indem sie Kreosot in der zur Darstellung von Allophansäureestern aus Phenolen üblichen Weise z. B. Carbaminsäurechlorid, Kreosot und Chloroform, aufeinander einwirken lassen; es entsteht ein unlösliches Pulver.

1) Therap. Monatsh. 1896, S. 609.

2) Bovet: Korresp.-Bl. Schweiz. Ärzte 1890, S. 505.

3) Sahli: Korresp.-Bl. Schweiz. Ärzte 1890, Nr. 16. 4) D.R.P. 55280.

5) D.R.P. 62716. 6) Mohr: Privatmitteilung.

7) Agfa, Berlin, D.R.P. 408515. 8) D.R.P. 162656.

9) Münch. med. Wochenschr. 1900, S. 11. — Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsch. pharmazeut. Ges. Bd. 240, S. 632. 1902. 10) D.R.P. 105346. 11) D.R.P. 224072.

Man stellt Alphoxylessigsäurealphylder dar durch Kondensation von Phenoxylessigsäuren mit den Phenolen bei Gegenwart eines Kondensationsmittels. Es können als Ausgangssäuren dienen: Phenoxylessigsäure, Naphthoxylessigsäure usw. Dargestellt wurden in dieser Gruppe: Phenoxylessigsäurephenylester, Phenoxylessigsäureguajacyl-ester, o-Kresoxylessigsäure-o-kresylester, o-Kresoxylessigsäureguajacyl-ester, m-Kresoxylessigsäure-m-kresylester, m-Kresoxylessigsäureguajacyl-ester, p-Kresoxylessigsäureguajacyl-ester, β -Naphthoxylessigsäure-m-kresylester¹⁾.

Die Carbamate des 1.3-Dialkylpyrogalloläthers²⁾ sollen antituberkulöse Wirkungen haben, und zwar besser als die Pyrogalloläther selbst, was dadurch erklärt werden soll, daß die Pyrogalloläther im Organismus zu rasch in Form von Coerulignon eliminiert werden, während die Carbamate nur nach und nach Pyrogalloläther abspalten. Man stellt 1.3-Dimethylpyrogallolcarbamate dar, indem man in die trockene ätherische Lösung des Pyrogalloldimethyläthers unter starker Kühlung eine ätherische Lösung von Carbaminsäurechlorid zusetzt. Nach mehreren Stunden werden die ausgeschiedenen Krystalle abgesaugt und aus Alkohol umkrystallisiert. Mit Alkalien ist die Verbindung verseifbar. Den Dialkyläther³⁾, der sonst nur in kleinen Mengen im Buchenholztee vorkommt, erhält man beim Erhitzen von Trialkylpyrogalloläthern und Trialkyläthern der Gallussäure, in wässriger oder alkoholischer Lösung mit Ätzkalien oder Erdalkalien unter Druck, und zwar im Autoklaven bei 195—200°.

Einhorn⁴⁾ stellt gemischte basische Carbonate der Phenole und Alkoholbasen durch Einwirkung basischer Alkohole auf die Chlorkohlensäureester der Phenole her. Diese Verbindungen sind wasserlöslich und sollen als interne Antiseptica wertvoll sein, da sie im Organismus Phenol abspalten. Die Chlorkohlensäureester der Phenole kann man aus diesen durch Umsetzung mit Phosgen in Benzollösung in Gegenwart von Chinolin herstellen. Beschrieben sind Eugenolkohlensäurediäthylaminoäthylester, Eugenolkohlensäurepiperidoäthylester, Thymolkohlensäurediäthylaminoäthylester, Guajacolkohlsäurediäthylaminoäthylester, β -Naphtholkohlensäurediäthylaminoäthylester, Carbodiäthylaminoäthoxysalicylsäuremethylester, Carbodiäthylaminoäthoxysalicylsäureäthylester, Carbodiäthylaminoäthoxy-p-oxybenzoesäuremethylester.

Einhorn⁵⁾ stellt Alkyläther und durch basische Reste im Alkylrest substituierte Alkyläther der Phenole und Derivate derselben her, indem er die Carboxylalkylester von Phenolen oder deren Substitutionsprodukte mit Ausnahme des Guajacoläthylcarbonates, bzw. die im Alkyl durch basische Reste substituierten Carboxylalkylester der Phenole, eventuell in Gegenwart eines Katalysators erhitzt, z. B. in Gegenwart von Chlorzink. Dabei wird Kohlensäure abgespalten und es entstehen die Phenolalkyläther. Man erhält z. B. aus β -Naphtholkohlensäuremethylester β -Naphtholmethyläther, während bei der gleichen Reaktion aus Guajacolkohlsäuremethylester, Dimethylbrenzcatechin entsteht. Aus Resorcinindikohlensäurediäthylester entsteht Resorcinäthyläther, aus Guajacolkohlsäureäthylester entsteht neben Guajacolcarbonat Äthylguajacol.

Aus Resorcinmonokohlensäureäthylester erhält man Resorcinmonoäthyläther, aus Guajacolkohlsäurediäthylaminoäthylester erhält man Diäthylaminoäthylguajacol. Aus Carbodiäthylaminoäthoxy-p-benzoesäuremethylester entsteht Diäthylamino-oxybenzoesäuremethylester. Aus Thymolkohlensäurediäthylaminoäthylester erhält man Diäthylaminoäthylthymol. Aus Eugenolkohlensäurediäthylaminoäthylester erhält man Diäthylaminoäthyleugenol.

Von Bayer-Elberfeld wurde wegen seiner Resorptionsfähigkeit und Reizlosigkeit auf der Haut zur äußerlichen Verwendung Äthylglykolyguajacol sehr empfohlen. Zu diesem Zwecke werden Guajacol, Kresot oder deren Derivate mit Hilfe von Alkyloxyessigsäure oder deren Derivate esterifiziert, z. B. Guajacol in verdünnter Lauge gelöst und mit Äthoxyessigsäurechlorid geschüttelt. Man erhält Äthylglykolyguajacol $C_2H_5 \cdot O \cdot CH_2 \cdot COO \cdot C_6H_4 \cdot OCH_3$ ⁶⁾.

Kresot- und Guajacolpräparate, deren Hydroxylwasserstoff durch Alkylradikale substituiert ist.

Veratrol ist nach Surmont und Vermersch⁷⁾ stark antiseptisch wirksam, dreimal weniger giftig als Guajacol. In mittleren Dosen macht es Rausch und Taumeln, in größeren Koma.

Veratrol ist therapeutisch bei Tuberkulose wenig wirksam, da die Regeneration von Guajacol aus dieser Verbindung fast unmöglich erscheint.

1) D.R.P. 85490.

2) Baseler Chemische Fabrik, D.R.P. 181593.

3) Baseler Chemische Fabrik, D.R.P. 162658.

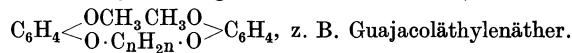
4) D.R.P. 224108.

5) D.R.P. 224160.

6) D.R.P. 171790.

7) Sem. méd. 1895, Nr. 34.

Dasselbe gilt von den Guajacolalkylenäthern, welche durch Einwirkung von Halogenalkylenen auf Guajacol entstehen, wobei zwei Moleküle Guajacol mit einem Molekül Alkylenhalogen zusammentreten¹⁾.



Diese Äther, von denen der Guajacolmethylenäther einen intensiven Vanillegeruch besitzt, sind wasserunlöslich. Methylenkresot wurde Pneumin benannt.

Brenzkein ist der Guajacolbenzyläther $CH_3O \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$. Über seine praktische Verwertbarkeit liegen wenig Nachrichten vor.

Da die Glycerinäther der Phenole, die Endemann dargestellt, sich den übrigen Alkyläthern gegenüber durch ihre Wasserlöslichkeit auszeichnen, wurde auch der Glycerinäther des Guajacols $C_6H_4 \begin{matrix} O \cdot C_3H_7O_2 \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$ dargestellt, Guajamar genannt.

Guajamar ist ein wasserlösliches festes Pulver von bitterem aromatischen Geschmack. Die Spaltung dieses Äthers scheint auf der Einwirkung von Mikroorganismen des Darmes zu beruhen²⁾. Jedenfalls hat dieses wasserlösliche Guajacolpräparat, Guajamar, trotz dieses seines scheinbaren Vorzuges der Wasserlöslichkeit, andererseits den großen Nachteil des bitteren Geschmackes.

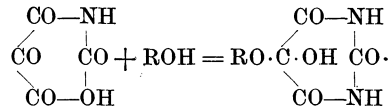
Ein wasserunlösliches Guajacolpräparat ist Cetiocol oder Palmiacol (Brenzcatechinmethylcetyläther³⁾).

Man trägt Guajacol in Natriumalkoholat ein, gießt bei 80° C die Mischung in Walratöl, setzt Glycerin zu und hebt das sich oben ansammelnde Cetylguajacol ab. Es soll den Verdauungstrakt nicht reizen.

Weitere wasserlösliche Guajacolderivate.

Hingegen erhält man wasserlösliche, geschmacklose Derivate des Guajacols, wie auch der anderen Phenole, wenn man bei Gegenwart geeigneter Kondensationsmittel, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Chlorzink usw., Alloxan auf Phenole einwirken läßt.

Die Reaktion vollzieht sich nach folgender Gleichung:



Es wurden aus dieser Reihe dargestellt: Alloxan-phenol, Alloxan-m-kresol, Alloxan-p-kresol, Alloxan-guajacol, Alloxan-brenzcatechin, Alloxan-resorcin, Alloxan-hydrochinon, Alloxan-pyrogallol, Alloxan- α -naphthol⁴⁾. Resorcin- und Pyrogallollösungen in heißem Wasser mit Alloxan versetzt geben schon nach wenigen Minuten das betreffende Kondensationsprodukt⁵⁾. Die Produkte dieser Reaktion sind aber bis nun therapeutisch nicht verwertet worden.

Guajaperol, Piperidin-guajacol (Additionsprodukt) ist $C_5H_{11}N \cdot (C_7H_8O_2)_2$; es wurde dargestellt, um gleichzeitig mit der Guajacolwirkung die herz- und gefäßtonisierende Wirkung des Piperidins zu erhalten. Es ist ohne reizende Wirkung⁶⁾.

Piperidin wird zu diesem Zwecke mit Guajacol zusammengebracht und wegen der eintretenden Reaktionswärme gekühlt; es wird dann die Reaktionsmasse fest. Piperidin geht aber nicht mit allen Phenolen Verbindungen ein. Resorcin gibt keine Piperidinverbindung, während Hydrochinon und Brenzcatechin krystallisierte Piperidinverbindungen

¹⁾ D.R.P. 83148.

²⁾ Buttler: New York med. journ. 1899, 23. IX.

³⁾ E.P. 16349.

⁴⁾ D.R.P. 107720.

⁵⁾ D.R.P. 113722.

⁶⁾ Chaplin and Tunnicliffe: Brit. med. journ. 1897, S. 137. — D.R.P. 98465.

geben. Es verbindet sich mit o- und p-Nitrophenol, aber weder mit m-Nitrophenol, noch mit α - und β -Nitrophenol, obwohl es mit Dinitro- α -naphthol (1 : 2 : 4) eine Verbindung bildet. Das Entstehen der Verbindungen läßt sich nicht in eine bestimmte Regel kleiden. So z. B. verbindet sich 1 Mol. Piperidin mit 1 Mol. Hydrochinon, 2 Mol. Brenzcatechin, 2 Mol. Guajacol, 1 Mol. o- und p-Nitrophenol, 1 Mol. Pyrogallol.

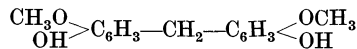
Eucalyptol kann man mit α - oder β -Naphthol verbinden, wenn man äquimolekulare Mengen der beiden Substanzen zusammenschmilzt¹⁾.

Aus Eucalyptol und Formaldehyd wird eine Verbindung dargestellt, indem man die beiden Substanzen unter Zusatz eines Kondensationsmittels aufeinander einwirken läßt, so z. B. Eucalyptol mit Trioxymethylen und Lauge auf 100° erhitzt und das Reaktionsprodukt mit Äther ausholt und mit Wasser wäscht²⁾.

Das Kondensationsprodukt aus Formaldehyd und Kreosot, Kreosoform genannt, wurde hauptsächlich als inneres Antisepticum empfohlen.

Euguform ist ein acetyliertes Kondensationsprodukt von Guajacol und Formaldehyd.

Bei der Kondensation von Formaldehyd mit Guajacol durch Salzsäure entsteht nach Brissonet unter Austritt von Wasser ein Körper der Formel



Guajaform genannt. Dieser soll nicht ätzend wirken. Entweder ist diese Angabe oder die angegebene Formel unrichtig, da ja die Ätzwirkung des Guajacols vom offenen Hydroxyl abhängt.

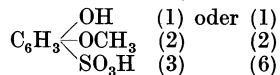
Letzteres ist wohl der Fall, weil sich bei dieser Reaktion der Methylenäther bilden muß. Es lassen sich aber so gewonnene Verbindungen acetylieren, wobei man zart pulverförmige Substanzen bekommt³⁾.

Unter Zuhilfenahme von Tannin erhält man aus Kreosoform Tannokreosoform, aus Guajaform Tannoguajaform, Substanzen mit drei wirksamen Komponenten.

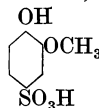
Guajacolpräparate, aus denen Guajacol nicht regeneriert wird.

Selbstredend wurde auch beim Guajacol der Versuch unternommen, diese Substanz durch Sulfurieren wasserlöslich zu machen. Es ist überflüssig, wiederholt auf die Abschwächung, resp. Vernichtung der Wirkung durch Einführung einer Säuregruppe hinzuweisen. Wirksam bleiben die Guajacolsulfosäuren nur aus dem Grunde, wenn auch in wesentlich schwächerer Weise als Guajacol resp. deren Ester, weil die Hydroxylgruppe des Guajacols erhalten bleibt, aber man muß weit größere Dosen verabreichen, um überhaupt eine Wirkung zu erzielen, was bei unsicherer Wirkung die Therapie ungemein verteuert. Roßbach hat Tieren 30 g Guajacolsulfosäure pro die verfüttert, ohne irgendwelche Reizerscheinungen zu sehen; ein genügender Beweis für die Wirkungslosigkeit, denn von welcher wirksamen Substanz können wir 30 g ohne Erscheinungen verfüttern⁴⁾? Knapp und Suter⁵⁾ zeigten, daß dem Thiocol jede fäulnishemmende Wirkung fehlt. Guajacol wird aus der Verbindung im Organismus nicht abgespalten. Es passiert den Organismus unverändert.

Durch Vermischen von äquimolekularen Mengen von Guajacol und Schwefelsäure und Erwärmen auf 70—80° C erhält man o-Guajacolsulfosäure.



Sulfuriert man hingegen bei 140—150° C, so erhält man p-Guajacol-sulfosäure⁶⁾.



¹⁾ D.R.P. 100551.

²⁾ Henschke in Müncheberg, D.R.P. 164884.

³⁾ D.R.P. 120558.

⁴⁾ Therap. Monatsh. 1899, S. 96.

⁵⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 50, S. 340. 1903.

⁶⁾ D.R.P. 105052.

Das Kaliumsalz der Guajacolsulfosäure des D.R.P. 109789 läßt sich direkt mittels Chlorkalium aussalzen¹⁾.

Man erhält nach D.R.P. 109789 nicht die freie Säure, sondern das Salz, ferner nicht nur die o-Säure, sondern auch die p-Verbindung. Man erhält die Monosulfosäuren bei allen Temperaturen unter 100°. Man kann die beiden Guajacolsulfosäuren trennen, indem man sie in die basischen Salze der Erdalkalien, Erden oder Schwermetalle überführt. o-Guajacolsulfosäure bildet leicht lösliche, die p-Guajacolsulfosäure schwer lösliche oder unlösliche Salze. Durch Umsetzung kann man die freien Säuren oder deren Alkalisalze erhalten. Am besten sulfuriert man zwischen 30—60°, führt die Mischung in das neutrale Kalksalz über und setzt noch in Form von Kalkmilch auf das Guajacol berechnet $\frac{1}{2}$ Molekül Ätzkalk zu. Dann scheidet sich das basische Kalksalz der p-Säure ab. In der Lösung bleibt das o-Salz. Guajacolsulfosäure soll unangenehme Nebenwirkungen haben²⁾.

Daß bei der Sulfurierung von Guajacol o-Sulfosäuren entstehen, ist unrichtig, vielmehr entstehen in annähernd gleicher Menge eine leicht lösliche m- und eine schwer lösliche p-Sulfosäure. Guajacol-m-sulfosäure erhält man neben wenig Guajacol-p-sulfosäure, indem man Brenzcatechin-p-sulfosäure oder deren Salze mit methylierenden Mitteln behandelt³⁾.

Hoffmann-Laroche⁴⁾ stellen Guajacol-5-sulfosäure her, indem sie Acidylguajacole mit oder ohne Zusatz von wasserbindenden Mitteln sulfurieren, das Produkt verfeinen, nach Entfernung der Schwefelsäure die Sulfosäure isolieren. Die in D.R.P. 188506 beschriebene Guajacol-o-sulfosäure ist die Guajacol-m-sulfosäure⁵⁾.

Es wurde auch versucht die Guajacolsulfosäuren in Kohlensäureester überzuführen, um die Reizwirkung herabzumindern.

Einhorn⁶⁾ stellt die Salze der Guajacolcarbonatmono- und disulfosäure her, indem er auf 2 Mol. eines guajacolsulfosauren Salzes resp. auf molekulare Mengen von Guajacol und guajacolsulfosaurem Salz Phosgen bei Gegenwart von Alkalien oder analog wirkenden Basen einwirken läßt. Die Salze sind in Wasser leicht löslich und sollen einen besseren Geschmack als Thiocol haben.

Guajacol-5-monosulfosäurecarbonat⁷⁾ erhält man aus Guajacolcarbonat ohne äußere Wärmezufuhr mit konz. Schwefelsäure und scheidet die gebildete Sulfosäure als solche oder als Salz ab.

Die Sanatogenwerke stellen wasserlösliche Eiweißpräparate aus den Dinatriumsalzen der Guajacol-4- und 5-sulfosäure und Casein in der Weise her, daß sie die Dinatriumsalze der bei der Sulfurierung von Guajacol unter 100° nebeneinander entstehenden Guajacol-4- und 5-sulfosäure bzw. die konzentrierte wässrige Lösung dieser Salze entweder auf Casein in wässriger Suspension einwirken lassen und die erhaltene Lösung bei niedriger Temperatur, am besten im Vakuum, zur Trockene eindampfen oder auf Casein in äther-alkoholischer Suspension oder in Gegenwart anderer indifferenten organischer Lösungsmittel einwirken lassen und das Reaktionsprodukt durch Filtration und Trocknen von den organischen Lösungsmitteln befreien⁸⁾. Die Lösungen der Mononatriumsalze von den bei der Sulfurierung bei 100° nebeneinander entstehenden Guajacolsulfosäuren läßt man auf die Natriumsalze von Casein oder Albuminat einwirken und bringt die Lösungen im Vakuum zur Trockne oder fällt sie mit Alkohol-Äther⁹⁾.

Während die Salze der leicht löslichen o-Guajacolsulfosäure therapeutische Anwendung finden, sind die Salze sowie die freie p-Guajacolsulfosäure therapeutisch nicht anwendbar, da sie üble Einwirkungen auf den Magen haben.

Das Kaliumsalz der o-Guajacolsulfosäure ist bittersüß, leicht löslich und kommt unter dem Namen Thiocol in den Handel.

Guajacyl ist guajacolsulfosaures Calcium, welches wie Guajacol wirken soll¹⁰⁾.

Wie aus dem Guajacol selbst, so wurden auch aus aliphatischen Kreosot- und Guajacol-estern Sulfosäuren dargestellt¹¹⁾, indem man diese mit etwas überschüssiger Schwefelsäure schüttelt, ohne die Temperatur höher als 150° steigen zu lassen.

So wurden die Sulfosäuren des Isovalerylguajacols, Isovalerylkreosot, Kreosotal (Kreosotcarbonat), Acetylguajacol, Formylkreosot gewonnen.

Novocol ist monogujacolphosphorsaures Natron.

1) Hoffmann-Laroche, D.R.P. 232645.

2) D.R.P. 188506. Siehe Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis.

3) D.R.P. 248155. 4) D.R.P. 212389.

5) Paul: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 39, S. 2773. 1906. 6) D.R.P. 203754.

7) D.R.P. 215050. 8) Bauer & Co., Sanatogenwerke, D.R.P. 229183.

9) D.R.P. 231589, Zusatz zu D.R.P. 229183.

10) Journ. de pharmacie et de chim. 1898, I, S. 324.

11) D.R.P. 94078.

Es wird dargestellt durch Erhitzen äquimolekularer Mengen von Guajacol und Phosphoroxychlorid auf 130° durch 8 Stunden, Eintragen in die zur Verseifung des Dichlorids notwendige Menge Wasser, Neutralisation mit Soda bis zum Verschwinden der Kongoreaktion, wo dann das Mononatriumsalz der Monogujacolphosphorsäure auskrystallisiert, da es in der gleichzeitig gebildeten Natriumchloridlösung nahezu unlöslich ist. Man kann es durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol reinigen und alsdann gegebenenfalls durch Neutralisieren mit der berechneten Menge Natriumcarbonat in das Dinatriumsalz überführen¹⁾.

Ebenfalls ein Präparat, aus dem Guajacol im Organismus nicht regeneriert wird, ist ein Brenzcatechinderivat, das brenzcatechinmonoacetsaure Natron, $C_6H_4 \begin{cases} \text{OCH}_2 \cdot \text{COOH} \\ \text{OH} \end{cases}$ gewonnen durch Einwirkung von Monochloressigsäure auf Brenzcatechin bei Gegenwart von einem Alkali, Guajacetin genannt²⁾. Das Kalksalz dieser Säure wird Calizibram genannt. Es soll antiseptisch und sedativ wirken.

Brenzcatechinmonoacetsäure entsteht ferner³⁾, wenn man ein Alkalisalz eines Säureesters des Brenzcatechins, z. B. Monobenzolsulfonbrenzcatechinatrium mit chlössigsäurem Natrium behandelt und dann aus dem erhaltenen Produkt die Benzolsulfosäure durch Erhitzen mit Alkalilösung abspaltet.

Ferner⁴⁾ entsteht sie durch Abspaltung einer Glykolgruppe aus der Brenzcatechindiacetsäure, indem man deren Natriumsalz mit Wasser oder einem Molekül Alkali unter Druck auf 160—170° erhitzt. Brenzcatechindiacetsäure erhält man durch Einwirkung von zwei Molekülen Chloressigsäure auf ein Molekül Brenzcatechin.

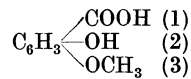
Man erhält sie auch, indem man über Guajacoloxacetsäure Bromwasserstoffsäure leitet oder sie mit konz. Salzsäure im geschlossenen Rohr auf 100° C erwärmt. Ebenso kann man von der Eugenoloxacetsäure ausgehend zu der Propyloxyphenoxacetsäure gelangen.

Guajacetin ist fast geschmacklos und in Wasser löslich. Die unangenehmen Nebenerscheinungen vom Magendarmkanal, sowie Kopfschmerz und Schwindel, die dem Gebrauche des Guajacetins folgen, treten häufig auch bei Verwendung des Kreosots und Guajacols auf⁵⁾.

Naturgemäß ist Guajacetin kein Guajacol-, sondern ein Brenzcatechinderivat.

In gleicher Absicht wurden von Cutolo und Auwers und Haymann die Guajacoloxacetsäure dargestellt.

Auch von Guajacol ausgehend hat man nach der Schmittschen Methode die Carbonsäure dargestellt, wobei man eine Substanz folgender Konstitution und Stellung erhält.



Doch hat diese Substanz keine therapeutische Anwendung gefunden, was wohl auf die Abschwächung der Guajacolwirkung durch den Eintritt der Carboxylgruppe zurückzuführen ist. Die schwer lösliche Guajacolcarbonsäure⁶⁾ wirkt antiseptisch, zeigt aber vor dem Guajacol keine verwertbaren Vorzüge.

* * *

Es muß trotz der massenhaften Anwendung der Kreosotpräparate entschieden in Abrede gestellt werden, daß noch irgendein Bedürfnis nach einem neuen Präparat mit Kreosotwirkung besteht.

Zwei Absichten liegen der Darstellung der zahlreichen Abkömmlinge des Kreosots und Guajacols zugrunde. Die empirisch festgestellte günstige Beeinflussung tuberkulöser Prozesse durch die Anwendung des Kreosots und des einen wirksamen Bestandteiles, des Guajacols, zeitigte eine ausgebreitete Anwendung dieser Präparate, denen nur die Giftigkeit, welche zum Teile durch Ätzwirkung

¹⁾ G. Richter, Budapest, D.R.P. 237 781.

²⁾ D.R.P. 87 386.

³⁾ D.R.P. 87 668.

⁴⁾ D.R.P. 87 669.

⁵⁾ Zentralbl. f. inn. Med. 1896, 20. VI.

⁶⁾ Bayer, D.R.P. 287 960.

bedingt war, der schlechte Geschmack und die Wasserunlöslichkeit hindernd im Wege standen.

Die Giftigkeit und Ätzwirkung zu vermeiden, indem man zugleich geschmacklose Derivate meist nach dem Salolprinzip darstellte, war der Endzweck der Darstellung der einen Reihe von Derivaten, denen aber der Mehrzahl nach der Nachteil des Kreosots und Guajacols, die Wasserunlöslichkeit, anhaftete.

Die Wasserlöslichkeit zu erzielen, war die andere Absicht, welcher aber die Geschmackskorrektur oft zum Opfer fiel, da die so dargestellten Substanzen einen bitteren Geschmack zeigten und eine wesentliche Abschwächung der Wirkung im Falle des Sulfurierens unvermeidlich war.

Es gebührt daher in dieser Gruppe den durch Veresterung des Hydroxyls gewonnenen Körpern unbestreitbar der Vorrang in der therapeutischen Anwendung.

Wir wollen noch bemerken, daß von den im Kreosot enthaltenen wirksamen Bestandteilen nur das Guajacol in reinem Zustande Verbreitung gefunden, während das weniger giftige Kreosol, welches analoge Wirkung zeigt, bis nun keine Beachtung erlangte. Es scheinen ihm trotz geringer Giftigkeit keine wesentlichen Vorzüge gegenüber dem Guajacol zuzukommen.

Dem Guajacol kommen neben seinen antituberkulösen und anästhesierenden auch erhebliche antiseptische Wirkungen zu, die besonders bei geringer Giftigkeit seine Verwendung als Darmantisepticum zur Herabminderung der Fäulnisprozesse im Darm ermöglichen. Zu gleichem Zwecke werden die analog wirkenden Substanzen: Menthol, Eugenol, Isoeugenol, Eucalyptol empfohlen, ebenso gegen Phthise, wie zur Darmdesinfektion. Aus diesem Grunde wurden auch die angeführten Substanzen in geschmacklose und nicht ätzende umgewandelt, nach Verfahren, die beim Guajacol ausführlich behandelt werden.

Zimtsäure.

Landerer hat in einer Reihe von Versuchen auf die Erfolge der Zimtsäurebehandlung bei Tuberkulose hingewiesen. Leider hat die Zimtsäure $C_6H_5 \cdot CH : CH \cdot COOH$, deren starke Wirkung wohl auf die doppelte Bindung zurückzuführen ist, den Nachteil, daß man sie intravenös injizieren muß. Sie macht starke Leukocytose, indem sie positiv chemotaktisch und auch entzündungserregend wirkt¹⁾.

Zimtsaures Natrium wirkt ähnlich wie phenylpropionsaures Natrium, wahrscheinlich durch die ungesättigte Gruppe. Cumarinsaures Natrium $C_6H_4(OH) \cdot CH : CH \cdot COONa$ hat dieselbe Wirkung in ganz außerordentlich erhöhtem Maße, die m-Verbindung stärker, die p-Verbindung weniger stark als die o-Verbindung²⁾.

Elbon (Cinnamoyl-p-oxyphenylharnstoff) wurde mit wenig Erfolg bei Tuberkulose versucht, ebenso bei Pneumonie³⁾. Nach W. Minnich⁴⁾ wird es im Organismus in Zimtsäure und p-Oxyphenylharnstoff verlegt. Letzterer wird zum Teil unter Wasserabspaltung an Glucuronsäure gebunden im Harn ausgeschieden⁵⁾.

Zimtsäureester von Oxyarylharnstoffen, -harnstoffen und -thioharnstoffen, welche insbesondere bei der Tuberkulose angewendet werden sollen, erhält man, wenn man z. B. p-Oxyphenylharnstoff in natronalkalischer Lösung mit einer ätherischen Zimtsäurechlorid-

1) Landerer: Behandlung der Tuberkulose mit Zimtsäure. Leipzig 1898.

2) Morgan, Gilbert: Pharmazeut. Journ. Bd. 4, S. 20, 816.

3) Johannesson: Prog. méd. 1913, Nr. 45.

4) Beitr. z. Klin. d. Tuberkol. Bd. 20, S. 311.

5) Morinaka, K.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 124, S. 247. 1923.

lösung behandelt; so entsteht Cinnamoyl-p-oxyphenylharnstoff. Durch Erhitzen mit Zimtsäurechlorid erhält man aus p-Oxyphenylurethan Cinnamoyl-p-oxyphenylurethan. Dieselbe Substanz erhält man auch aus Zimtsäure-p-oxyphenylurethan und Phosphoroxchlorid. Man kann auch Zimtsäureanhydrid verwenden und direkt zusammenschmelzen. Ferner ist beschrieben Cinnamoyl-p-oxyphenylthioharnstoff¹⁾.

Die Zimtsäureester des Phenols, p-Kresols, o-Kresols und Guajacols haben sich als wertlos erwiesen, insbesondere für antiseptische Zwecke (Streupulver), da sie starke lokale Reizungen und Entzündungen hervorrufen. m-Kresolzimtsäureester ist hingegen ungiftig. Er wird durch Kondensation von m-Kresol mit Zimtsäure in Toluollösung durch Phosphoroxchlorid bei 110—120° erhalten²⁾.

Cinnamyl-m-kresolester, Hetokresol genannt, wird sie als in Wasser unlösliches Streupulver auf abgeschabten tuberkulösen Wunden verwendet.

Ferner wurden Derivate des m-Kresols, in welchem ein Kernwasserstoff durch Alkyl oder Oxyalkyl ersetzt ist, mit Zimtsäure kondensiert. Diese Ester haben eine höhere bactericide Wirkung und leiden nicht beim Sterilisieren. So wurden dargestellt Zimtsäure-p-methoxy-m-kresolester und Zimtsäurethymolester³⁾.

Antiseptica der Chinolinreihe.

Nach den Untersuchungen von Donath⁴⁾ wirkt Chinolin stark antiseptisch, ist aber gegen Hefezellen auffälligerweise ganz unwirksam. Der Eintritt von Methylgruppen, wie von Alkylen überhaupt, in das Molekül des Chinolins erhöht die antiseptische Kraft dieser Substanz.

Vom Chinolin bzw. vom Oxychinolin aus kann man zu einem für äußerliche Anwendung gut verwendbaren Desinfektionsmittel, Chinosol⁵⁾ genannt, auf folgende Weise gelangen:

Man löst o-Oxychinolin in siedendem Alkohol und trägt auf 2 Mol. der Base 1 Mol. Kaliumpyrosulfat ein und kocht das Ganze 12 Stunden lang. Hierauf erstarrt beim Abkühlen die Flüssigkeit zu einem Krystallbrei⁶⁾.

Die Angabe, daß die Verbindung chinophenolschwefelsaures Kali ist, ist unrichtig. Chinosol ist o-Oxychinolinsulfat. Nach Eingabe von Chinosol findet sich im Harne der Versuchstiere o-Oxychinolinglykuronsäure.

o-Oxychinolindoppelsalze erhält man aus mehrbasischen Säuren, Alkalihydroxyd und o-Oxychinolin. Beschrieben sind die Doppelsalze der Phosphorsäure, Weinsäure, Citronensäure, Schwefelsäure⁷⁾.

Unter dem Namen Oxychinaseptol oder Diaphterin wurde eine Substanz in den Handel gebracht, die eine Verbindung der o-Phenolsulfosäure mit 2 Molekülen Oxychinolin sein soll, von denen das eine an die Hydroxylgruppe, das andere an die Sulfogruppe der Phenolsulfosäure gebunden ist. Es ist also oxychinolin-o-phenylsulfosaures Oxychinolin. Dieser Körper hat angeblich starke antiseptische Wirkungen, ist dabei relativ ungiftig, in Wasser klar löslich, ätzt die Wunden nicht, macht auch keine Ekzeme, ist aber zur Desinfektion von Instrumenten nicht verwendbar, weil er dieselben schwarz färbt.

Die Darstellung geschieht in der Weise, daß man 2 Mol. o-Oxychinolin, 1 Mol. Phenol und 1 Mol. Schwefelsäure aufeinander einwirken läßt unter Zusatz von mindestens 3 Mol. Wasser und Erwärmen der Mischung⁸⁾.

Neutrale o-Oxychinolinsalze mit mehrbasischen Säuren lassen sich aus der Lösung darstellen, wenn man jedes Verdampfen des Lösungsmittels vermeidet und die Mengen-

1) Ciba, D.R.P. 224107.

2) D.R.P. 99567.

3) D.R.P. 107230.

4) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 14, S. 178, 1769. 1881.

5) D.R.P. 88520.

6) Brahm, Carl: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 28, S. 439. 1899.

7) Fritzsche, D.R.P. 283334.

8) D.R.P. 73117. — Emmerich: Münch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 19. — Therap. Monatsh. Bd. 7, S. 26.

verhältnisse von Base, Säure und Lösungsmittel so wählt, daß das neutrale Salz aus der Lösung unmittelbar ausfällt¹⁾.

Man erhält o-Oxychinolinsulfosäure von F. 310—313° (vielleicht 8-Oxychinolin-7-sulfosäure), wenn man konzentrierte Schwefelsäure auf die Base bei einer wenig über deren Schmelzpunkt liegenden Temperatur einwirken läßt²⁾.

Jodoform und seine Ersatzmittel.

Die therapeutischen Untersuchungen von Mosetig haben gezeigt, daß Jodoform CHJ_3 , auf welches schon Moleschott hingewiesen hat, in der Chirurgie als trockenes Antisepticum die vorzüglichsten Dienste leistet. Insbesondere seine heilungsbefördernden, granulationserregenden Wirkungen haben diesem so ungemein kräftig antiseptisch wirkenden Stoff jene weittragende Bedeutung für die Medizin verliehen. Die Wirkungen des Jodoforms lassen sich wohl zwanglos durch den hohen Jodgehalt dieser Verbindung erklären, aber es ist zu beachten, daß die antiseptische Kraft des Jodoforms nicht dieser Substanz selbst zukommt, sondern daß sie sich erst entfaltet, wenn Jodoform mit Geweben oder Gewebssäften in Berührung kommt, daß es also erst zu einer Abspaltung von jodhaltigen Substanzen oder von freiem Jod kommen muß. Aber diesem so vorzüglichen Mittel, welches ja das erste Trockenantisepticum war und das erste Wundstreupulver, das wir überhaupt besaßen, und dessen Bedeutung trotz der Ersatzmittel, deren eine Legion vorhanden, nur infolge des Überganges von der Antisepsis zur Asepsis zurückgegangen ist, haften eine Reihe von Nachteilen an, die man nicht bei jeder Art der Therapie mit in den Kauf nehmen will. So vor allem der eigentümliche, äußerst charakteristische und die Jodoformanwendung verratende Geruch, welcher bei der großen Flüchtigkeit der Verbindung, selbst bei Anwendung kleinster Mengen, nicht zu verkennen ist. Ferner neigen eine Reihe von Individuen ungemein leicht bei Anwendung des Jodoforms, welches man durchaus nicht zu den reizlosen Präparaten zählen kann, zu Ekzemen, die zu den unangenehmsten Nebenerscheinungen führen können. Ein weiterer Nachteil ist die häufig eintretende Jodoformvergiftung, die man wohl jetzt durch die Kenntnis dieser Erscheinung schon durch die Art der Anwendung zu vermeiden gelernt hat.

Jodoform wurde auch intern gegeben, wobei es sich schon im Darmkanal zersetzt, so daß es zur Resorption von jodwasserstoffsäuren Verbindungen aus dem Darne kommt. Ähnlich verhalten sich wohl zahlreiche aliphatische jodhaltige Körper.

Die Darstellung des Jodoforms hat im Laufe der Zeit manche Veränderung und Verbilligung erfahren.

Bekanntlich erhält man Jodoform, wenn man Alkohol oder Aceton mit kaustischem oder kohlsaurem Alkali erwärmt und Jod einträgt. Man kann es auch darstellen, indem man Natriumhypochlorit, Aceton, Natron, Jodnatrium und Wasser reagieren läßt. In der Praxis kann nur die Darstellung aus Alkohol oder Aceton eine technische Bedeutung erlangen. Die Nachteile dieser Darstellung bestehen nur darin, daß ein Teil des Jods Jodkalium bildet, aus dem es immer wieder regeneriert werden muß. Es wurde auch vorgeschlagen, statt nach den bekannten üblichen Methoden vorzugehen, Jodoform sowie auch Bromoform und Chloroform auf elektrolytischem Wege³⁾ aus den entsprechenden Halogenverbindungen der Alkalien bei Gegenwart von Alkohol oder einer gleichwertigen Substanz in der Wärme zu gewinnen. Eine wässrige Lösung von Jodkalium wird mit Alkohol versetzt und in der Wärme unter fortwährendem Einleiten von Kohlensäure elektrolysiert, wobei sich Jodoform abscheidet. Bei der Gewinnung von Bromoform und Chloroform unterbleibt das Einleiten von Kohlensäure.

Otto hat ein Verfahren vorgeschlagen, eine Lösung von Jodkalium in 30proz. Alkohol auf 50° zu erwärmen und Ozon hindurchzuleiten, wobei sich Jodoform abscheidet. Man setzt mit Vorteil etwas Natriumcarbonat zu und leitet so lange Ozon ein, bis das ganze Jodkalium verbraucht ist⁴⁾.

¹⁾ Fritzsche, Hamburg, D.R.P. 187943.

²⁾ Fritzsche, Hamburg, D.R.P. 187869.

³⁾ D.R.P. 29771.

⁴⁾ D.R.P. 109013.

Die Versuche, Jodoform geruchlos zu machen, erstreckten sich in der ersten Zeit nur darauf, den Geruch deckende Substanzen dem Jodoform beizugeben, Versuche, die nicht so sehr in das Gebiet der synthetischen Chemie, als vielmehr in das der pharmazeutischen Zubereitung gehören.

Auf synthetischem Wege versuchte man durch Paarung des Jodoforms mit einem zweiten geruchlosen Körper die Flüchtigkeit der Verbindung herabzusetzen und auf diese Weise zu geruchlosen Substanzen zu gelangen. Diese Versuche bewegten sich in jeder Beziehung mit sehr mangelhaftem Erfolge in zwei Richtungen, erstens in der Darstellung von Verbindungen des Jodoforms mit einem anderen Antisepticum und in Verbindung des Jodoforms mit einem indifferenten Körper, wie Eiweiß. So gelingt es, Jodoform mit dem antiseptisch wirkenden Hexamethylentetramin $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$ in der Weise zu kuppeln, daß man ein Präparat, welches 75 % Jodoform enthält und keinen so hervorstechenden Jodoformgeruch besitzt, erhält, das man Jodoformin benannt hat¹⁾.

Zu diesem Zwecke wird Hexamethylentetramin und Jodoform in Alkohol gelöst, aus dem bei passender Konzentration Jodoformhexamethylentetramin als weiße Verbindung herausfällt.

Diese Verbindung hat den Nachteil, daß sie bei bloßer Berührung mit Wasser sich in ihre beiden Komponenten zerlegt, wobei naturgemäß der Jodoformgeruch wieder zum Vorschein kommt.

Ebenso wie vom Hexamethylentetramin kann man von den Halogenalkyl- und Alkylderivaten des Hexamethylentetramins zu geruchlosen Jodoformverbindungen gelangen, wenn man diese Verbindungen mit Jodoform in alkoholischer Lösung zusammenbringt, wobei das Additionsprodukt herauskrystallisiert.

Eine so dargestellte Verbindung, Äthyljodidhexamethylentetraminjodoform $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{J} \cdot \text{CHJ}_3$ wurde unter dem Namen Jodoformal²⁾ für kurze Zeit in die Therapie eingeführt, doch konnten sich beide Präparate dieser Art, Jodoformin und Jodoformal, aus dem Grunde im Gebrauch nicht behaupten, weil durch ihre Darstellung die Absicht, ein tatsächlich geruchloses Jodoform zu erhalten, keineswegs erreicht war, was an der leichten Zersetzlichkeit der Verbindung liegt. Beim Jodoformal ist auch die Äthyljodidkomponente an der Jodwirkung beteiligt.

Ein Verfahren, welches beim Tannin mit Erfolg verwendet wurde, um ein unlösliches Gerbsäurepräparat zu erhalten, wurde in analoger Weise auch zur Darstellung von fast geruchlosen Verbindungen des Jodoforms mit Eiweißkörpern verwendet [Jodoformogen³⁾].

Das Problem, geruchloses Jodoform darzustellen, welches ja an sich aus dem Grunde nicht lösbar ist, weil der Körper als solcher und nicht eine Verunreinigung den Geruch bedingt und es sich ja nur bei den sog. Jodoformpräparaten um Verbindungen mit anderen Substanzen handeln könnte, ist aus dem Grunde für den Chemiker von geringerem Interesse, weil wir eine große Reihe vortrefflicher Jodoformersatzmittel sowohl jodhaltiger als auch jodfreier besitzen, die geruchlos sind und denen auch andere Nebenwirkungen des Jodoforms fehlen und wir ja nur durch ganz bestimmte Umstände in manchen Fällen verhindert sind, das sonst so vorzügliche Jodoform in Anwendung zu ziehen, durch Umstände, die keineswegs im Wesen des Präparates selbst liegen, sondern vielmehr durch gesellschaftliche Rücksichten oder durch Neigung zu Jodoformekzemen oder Jodoformvergiftungen bedingt sind. Ein anderer Umstand ist, daß Jodoform als solches noch kein Antisepticum ist, ja daß man dasselbe auch nicht sterilisieren kann, weil es sich zu leicht zersetzt und verflüchtigt. Man wollte dieses durch Zusatz von einem Antisepticum zum Jodo-

¹⁾ D.R.P. 87812.

²⁾ D.R.P. 89243.

³⁾ Pharm. Zentralbl. 1898, S. 189. D.R.P. 95580.

form korrigieren und schlug vor, Paraformaldehyd $(\text{HCOH})_3$ dem Jodoform beizumengen, welches nunmehr sterile und antiseptische Jodoform unter dem Namen Ekajodoform¹⁾ eine unwesentliche Verbreitung fand, da ja Jodoform bei Berührung mit Geweben seine antiseptische Wirkung äußert und aus diesem Grunde jeder Zusatz eines anderen Trockenantisepticums für überflüssig zu erachten ist.

Die seinerzeit weitverbreitete Anwendung des Jodoforms war ein großer Anreiz für die Synthetiker, Präparate zu schaffen, die sich ebenso als Wundstreupulver verwenden lassen, die gleichfalls die vorzüglichen granulationsbefördernden Wirkungen besitzen, sich aber durch eine größere Reizlosigkeit sowie vorzüglich durch die Geruchlosigkeit vor diesem auszeichnen sollen. Um so mehr war ein Bedürfnis in der medizinischen Praxis nach solchen Ersatzmitteln vorhanden, als der hohe Preis des Jodoforms bei seiner ausgebreiteten Anwendung jedenfalls hinderlich war und man auch bei Verwendung von größeren Mengen dieser Substanz mit der toxischen Wirkung dieses so jodreichen Körpers rechnen mußte. Das Problem war daher, eine antiseptische, geruchlose, in Wasser unlösliche Substanz zu finden, die bei großer Reizlosigkeit und möglichst geringer Giftigkeit auf Wunden granulationserregend, Heilung befördernd und reinigend wirkt. Diesem Problem trat man nun auf mannigfache Weise näher. Es ergab sich eine so große Anzahl von Möglichkeiten, nicht nur einzelne Körper, sondern ganze chemische Reihen für solche Zwecke dienstbar zu machen, daß die praktischen Ärzte, die schließlich die vielen Präparate anwenden sollten, gänzlich die notwendige Orientierung unter denselben verloren und aus diesem Grunde je mehr solche Substanzen eingeführt wurden, sich desto mehr veranlaßt sahen, auf Jodoform selbst, das Standardpräparat dieser Reihe, zurückzugreifen.

Für die Zwecke der übersichtlichen Darstellung teilen wir die Körper, die hier besprochen werden sollen, in halogenhaltige Verbindungen und in Substanzen, die ihre Wirkung und ihre Eigenschaften wesentlich ihrem Gehalt an Wismut verdanken. Diese Wismutverbindungen sind in dem betreffenden Kapitel nachzulesen.

Die Einführung von Halogen, insbesondere aber von Jod in aliphatische und aromatische Verbindungen verleiht diesen reichlich antiseptische Eigenschaften. Für die Zwecke, die hier ins Auge zu fassen sind, mußte in erster Linie nach Substanzen gefahndet werden, die wasserunlösliche Verbindungen mit Jod eingehen, aus denen der Organismus langsam Jod regenerieren kann. Daß es für diese Zwecke nicht etwa genügt, daß die Substanzen Jod enthalten, sieht man leicht beim Jodamylum, in dem das Jod nur mechanisch gebunden oder in starrer Lösung ist und deshalb zu stark reizend wirkt. Jod muß eben in einer Form vorhanden sein, in der es chemisch gebunden, aber doch wieder regenerierbar ist. Ist die Regeneration im Organismus nicht möglich, so sind die Präparate dieser Art als Jodoformersatzmittel aus bloßer Rücksicht auf ihren Jodgehalt nicht zu empfehlen, es mögen denn ihnen andere heilungsbefördernde Eigenschaften innewohnen, die zu dem Jodgehalt in keiner Beziehung stehen. Substanzen der aliphatischen Reihe haben wohl aus dem Grunde keine Verwendung in dieser Richtung gefunden, wenn man vom Jodoform absieht, weil sie zu leicht zersetzlich sind. Dijodoform C_2J_4 , welches geruchlos und unlöslich ist, konnte aus diesem Grunde keine Verbreitung neben dem Jodoform erlangen. Dazu kommt noch der Umstand, daß es bei der Anwendung von Jodoformersatzmitteln sehr darauf ankommt, möglichst voluminöse Substanzen zu haben, um im Gebrauch der teuren Verbindungen spar-

¹⁾ Thomalla: Therap. Monatsh. 1897, 381.

sam sein zu können, was ebenfalls dem Dijodoform im Wege stand, welches spezifisch sehr schwer ist¹⁾.

Jodstärke resp. im allgemeinen Halogenstärke erhält man in trockener Form durch Versetzen eines Stärkekleisters mit Halogen und Tannin, Dekantieren, Zentrifugieren und Trocknen des Niederschlages. Tannin tritt nur in kleinen Mengen in die Verbindung ein²⁾.

Über die Wirkung der Jodderivate des Acetons liegen keine Berichte vor.

Man erhält sie, wenn man Jod mit Acetondicarbonsäure bei Gegenwart einer Jodwasserstoff bindenden Substanz in Reaktion bringt. Es entstehen so Perjodaceton und durch Kochen mit Wasser aus diesem unter Jodabspaltung Penta- und Tetrajodaceton³⁾. In gleicher Weise lassen sich die Bromderivate des Acetons darstellen⁴⁾.

J. Hertkorn in Langschede⁵⁾ stellt jodhaltige Produkte aus Kondensationsprodukten von Aldehyden mit Ketonen her durch Jodierung mit Jod oder jodabgebenden Mitteln, z. B. aus Aceton und Formaldehyd und Jod.

Durch Jodieren des Succinimids bekommt man leicht zersetzbare Derivate dieses Halogens, welche als Jodoformersatzmittel versucht wurden, da sie geruchlos sind.

Das Jodderivat des p-Äthoxyphenylsuccinimids⁶⁾ $\left(\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CO} \\ | \\ \text{CH}_2-\text{CO} \end{array} \right) \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \Big)_2 \cdot \text{J}_2 \cdot \text{KJ}$ gewinnt man durch Vermischen einer Lösung von p-Äthoxyphenylsuccinimid in Eisessig mit einer konzentrierten wässrigen Lösung von Jod in Jodkalium. Es krystallisiert dann der obige Körper heraus. In gleicher Weise erhält man das Jodderivat des p-Methoxyphenylsuccinimids. Das Jodderivat des Succinimids $\left(\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CO} \\ | \\ \text{CH}_2-\text{CO} \end{array} \right) \text{NH} \Big)_4 \cdot \text{J}_2 \cdot \text{KJ}$ entsteht unter gleichen Bedingungen aus Succinimid.

Tetramethylammoniumtrijodid $(\text{CH}_3)_4\text{NJ}_3$ hat nach Rosenbach als Jodoformersatzmittel günstige Wirkungen. Es wirkt nach Jacobi wie Curare und Muscarin und ist in mäßigen Dosen schon giftig. Ähnliche Erscheinungen zeigt auch Tetramethylammoniumjodid, doch hat es nur schwache Muscarinwirkung. Versuche mit Tetraäthylammoniumtrijodid ergaben, daß diesem im Gegensatz zur Methylverbindung die Muscarin- und Curarewirkung fehlt, dagegen die auf Abspaltung von Jod beruhende lokale Wirkung ebenso stark wie bei der Methylverbindung vorhanden ist⁷⁾.

Eine große Zahl von Versuchen ging dahin, Jodsubstitutionsprodukte von an sich antiseptischen Stoffen, wie es die Phenole, deren Äther, deren Carbonensäuren und die Ester derselben sind, darzustellen. Hierbei konnte Jod entweder im Kern substituiert werden oder in die Seitenkette treten. Doch haben die Präparate dieser Reihe trotz der vielen an sie geknüpften Hoffnungen, keineswegs die Erwartung erfüllt, wenigstens nicht als Wundantiseptica, während sie wegen ihres Jodgehaltes andere, den Jodverbindungen überhaupt eigene Wirkungen in guter, therapeutisch verwertbarer Weise auszulösen in der Lage waren. So wurde die ganze Gruppe der Phenole nach einer von Messinger und Vortmann⁸⁾ angegebenen Methode in Jodverbindungen verwandelt, von denen aber nur eines, das Thymolderivat, ein größeres Interesse gefunden hat. Diese beiden Untersucher haben gefunden, daß man bei der Einwirkung von Jod in Jodalkali gelöst auf Phenole Produkte erhält, die sowohl im Kern Jod enthalten, als auch den Wasserstoff der Hydroxylgruppe durch Jod ersetzt haben, daß man aber das am Sauerstoff sitzende Jodatome durch Behandlung mit schwefligsauren Salzen oder durch kaustische Alkalien aus der Verbindung wieder verdrängen kann.

¹⁾ Macoprenne und Taine: *Nouv. remèd.* 1893, S. 545. ²⁾ D.R.P. 142897.

³⁾ D.R.P. 95440. ⁴⁾ D.R.P. 98009. ⁵⁾ D.R.P. 206330. ⁶⁾ D.R.P. 74017.

⁷⁾ *Nachr. v. d. Wiss., Göttingen, Mathem.-physik. Kl.* 1902, S. 108. — Jacobi u. Rosenbach: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 48, S. 48. 1902.

⁸⁾ D.R.P. 49739, 52828, 52833.

So erhält man Monojodthymol z. B., indem man auf die alkalische Lösung von Thymol Jod in Jodkalium gelöst zufließen läßt, worauf Jodthymoljodid ausfällt, welches mit unterschwefligsaurem Natron behandelt, das geruch- und geschmacklose kernsubstituierte Monojodthymol ergibt. Ebenso gelingt es bei Monojodderivaten des Thymols, in denen Jod in der Sauerstoffbindung enthalten ist, Jodthymol zu erhalten, d. h. Jod in den Kern wandern zu lassen, wenn man Thymoljodid mit kaustischen Alkalien und unterschwefligsauren Salzen behandelt. In gleicher Weise erhält man aus β -Naphtholjodid Jod- β -naphthol. Ebenso erhält man aus Phenol, Resorcin und Salicylsäure, Dijodphenoljodid, Dijodresorcinmonoiodid und Jodsalicylsäurejodid. Auch die nächst höheren Homologen der Salicylsäure, die o-Oxy-o-m- und -p-toluylsäuren, lassen sich in gleicher Weise in die entsprechenden Jod-o-oxytoluylsäurejodide überführen. Auch das Isomere des Thymols, Carvacrol, gibt in alkalischer Lösung mit Jod und Jodalkalien behandelt, Carvacroljodid¹⁾ (Jodocrol). Es ist fünfmal schwerer als Jodoform.

Das Verfahren, in stark verdünnter Lösung zu arbeiten, aber in bestimmten Verhältnissen von Phenolen, Lauge und Jod läßt sich auch zur Darstellung des Monojodthymols²⁾ verwerten, wobei man in der Weise vorgeht, daß man äquivalente Mengen von Thymol und Lauge mit zwei Äquivalenten Jod in Reaktion treten läßt, während man zur Darstellung des Trijod-m-kresols 3 Moleküle Ätznatron, 1 Molekül Kresol mit 6 Äquivalenten Jod in Wechselwirkung bringt.

Ebenso wie die erwähnten Phenole und deren Carbonsäuren geben auch die Isobutyl-, Phenol- und Kresolverbindungen solche Jodide³⁾. So wird p-Isobutylphenoljodid, ferner p-Isobutyl-m-kresoljodid und p-Isobutyl-o-kresoljodid in gleicher Weise dargestellt. Diese Methode wurde auch ausgedehnt auf die Darstellung der Jodide der folgenden substituierten Kresole: Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isoamyl-o-kresol sowie n-Propyl- und Isoamyl-m-kresol⁴⁾. Die als Ausgangsmaterial notwendigen alkylsubstituierten Kresole erhält man am besten durch Erhitzen von o-Kresol mit dem betreffenden Alkohol und Chlorzink unter Rühren auf 180°.

Die Jodoxylderivate der Phenole lassen sich statt in der beschriebenen Weise durch Behandlung der alkalischen Lösung der Phenole mit Jodjodkaliumlösung auch nach der Methode darstellen, daß man ein Gemisch der Lösung von Phenolalkalien und Jodalkalien der Elektrolyse unterwirft. Die jodoxylierten Verbindungen scheiden sich hierbei an der positiven Elektrode ab⁵⁾.

Verändert man die anfangs beschriebene Methode zur Darstellung der Jodverbindungen von Phenolen dahin, daß man nicht mit überschüssigem Alkali, sondern mit einer ganz genau berechneten Menge Ätzkali arbeitet, so gelangt man zu Substanzen anderer Art⁶⁾. So spalten insbesondere die Phenolcarbonsäuren Kohlensäure ab unter Bildung von Jodphenolen. Von Kresotinsäure ausgehend kann man auf diese Weise zu Jodkresolen gelangen, von denen insbesondere Trijodkresol von Interesse ist. Zur Darstellung dieser Substanz geht man von der m-Kresotinsäure (o-Oxy-p-toluylsäure) aus, die man unter Zusatz von wenig Natriumcarbonat in sehr viel Wasser löst. Wenn man zu dieser Lösung Jodjodkalium zufließen läßt, so scheidet sich nach einigem Stehen Trijodkresol $C_6H_3 \cdot CH_3 \cdot (OH)$ ab, so daß sich also die Carboxylgruppe abgespalten hat und die Wasserstoffatome des Kernes durch Jod ersetzt wurden, während die Hydroxylgruppe unverändert bleibt. Das Produkt, welches durch diese veränderte Darstellung gewonnen ist, unterscheidet sich wesentlich in seinen chemischen Eigenschaften dadurch von den vorher besprochenen Substanzen, daß hier Jod nur im Kerne substituiert ist und das Hydroxyl frei bleibt, während in den Jodoxylverbindungen gerade der Wasserstoff des Hydroxyls durch Jod vertreten ist.

Die Jodoxylverbindungen, welche Jod in der Seitenkette haben, geben dieses auch viel leichter ab und sind dadurch befähigt, antiseptische und, wie wir gleich hören werden, antisiphilitische Wirkungen auszulösen, während das jodsubstituierte Kresol seine Wirkung nur bei bestimmten parasitären Hautkrankheiten äußert, wo ihm wohl die Kresolwirkung als solche zukommt, die hier durch den Eintritt von Jod nur insofern begünstigt wird, als man eine krystallisierte, wasserunlösliche Substanz erhält.

Zur Darstellung der Jodoxylverbindungen kann man statt der Jod-Jodkaliumlösung Chlorjod oder Chlorjodsalsäure verwenden⁷⁾.

Auch das Jodderivat des Eugenols wurde nach dem oben beschriebenen Verfahren dargestellt⁸⁾.

1) D.R.P. 53752.

2) D.R.P. 107509.

3) D.R.P. 56830.

4) D.R.P. 61575.

5) D.R.P. 64405.

6) D.R.P. 72996.

7) F.P. 229962.

8) D.R.P. 70058.

Von Cattani wurde Jodokol bei beginnender Tuberkulose und als Expektorans bei Bronchitis empfohlen, es entsteht beim Behandeln von Guajacol mit Jod-Jodnatrium.

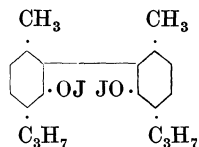
p-Jodguajacol erhält man durch Jodieren von Acetylguajacol mit Jod und Quecksilberoxyd¹⁾.

Während man nach Messinger und Vortmann durch Einwirkung von Jod und Alkali auf die Kresole Jodkresoljodide erhält, die sowohl im Kern als auch in der Hydroxylgruppe substituiert sind, gelingt es, unter Veränderung der Bedingungen vom m-Kresol zum Trijod-m-kresol zu gelangen, welches nur kernsubstituiert ist, aber in der Hydroxylgruppe unverändert bleibt²⁾; man läßt hierbei zu einer sehr verdünnten Lösung von m-Kresol in Lauge Jod-Jodkaliumlösung zufließen und der erhaltene Niederschlag wird aus Alkohol umkrystallisiert.

Von den nach diesen Methoden dargestellten zahlreichen Derivaten sind einige wenige und diese mit geringem Erfolge als Jodoformersatzmittel zur Geltung gekommen. Hingegen haben sie sich zum Teil wenigstens als vorzügliche Mittel, und zwar als Jodüberträger bei der Behandlung von syphilitischen Prozessen, insbesondere von Spätformen dieser Erkrankung Geltung verschafft, Wirkungen, die ausschließlich auf der leichten Abspaltbarkeit der Jodkomponente beruhen. Aus dem folgenden wird ersichtlich sein, daß sich der Satz aufstellen läßt, daß nur diejenigen Jodsubstitutionsprodukte der Phenole, der Phenolcarbonsäuren und ihrer Ester, sowie analoger Körper eine therapeutische Bedeutung, sei es als Jodoformersatzmittel, sei es als Antisyphilitica verdienen, in denen Jod in der Seitenkette leicht abspaltbar enthalten ist, wie etwa in den Jodoxyilverbindungen, während die kernsubstituierten Jodverbindungen trotz ihres oft weit größeren Reichtums an Jod entweder in dieser Richtung ganz unwirksam sind oder hinter den Jodoxyilverbindungen weit zurückbleiben und ihre Wirksamkeit nur dadurch zu erklären ist, daß die Wirkung auf der Verbindung selbst bzw. auf der Grundsubstanz und nicht etwa auf der Jodkomponente und deren Abspaltbarkeit beruht. Hierbei wollen wir den Satz in Erinnerung bringen, daß die kernsubstituierten Halogen-derivate der Phenole fast unabhängig von der Art des eintretenden Halogens durch den Eintritt des Halogens in die Verbindung in ihrer antiseptischen Fähigkeit gesteigert werden.

Aus den Verbindungen dieser Gruppen, die zugleich die entwickelten Sätze beweisen, mögen die folgenden Erwähnung finden:

Aristol, Dithymoldijodid



enthält also Jod statt des Wasserstoffes des Hydroxyls und äußert als leicht Jod abspaltende Jodoxyilverbindung sowohl als Antisepticum, Jodoformersatzmittel, als auch als Antisyphiliticum günstige Wirkungen und seine Verwendung dürfte wohl an der leichten Zersetzlichkeit, sowie an dem teuren Preise ein Hindernis gefunden haben, während es sich sonst als unschädliches und ungiftiges Mittel viele Freunde erwarb³⁾. Daß dieses Mittel Jod abspaltet, ist ja schon aus seiner Konstitution leicht ersichtlich.

¹⁾ E. Tassilly und I. Seroide, F.P. 371982.

²⁾ D.R.P. 106504.

³⁾ Eichhoff: Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1890, Nr. 2. — Neißer: Berlin. klin. Wochenschr. 1890, Nr. 19.

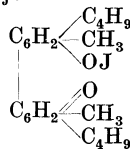
Ebenso haben Phenoljodid und Salicyljodid gute Resultate in der therapeutischen Anwendung gezeigt, aber sie konnten sich in der Praxis nicht halten, weil sie Haut, Wäsche und Verbandmaterial dunkelviolett färben und aus diesem Grunde nicht gut brauchbar sind. Auch Traumatol, welches man durch Jodieren von Kresol erhält, wobei aber nur ein Wasserstoff durch Jod ersetzt wird, hat als Jodoformersatzmittel aus dem gleichen Grunde gute Erfolge zu verzeichnen, obgleich es infolge Überflusses an solchen Substanzen sich nicht durchzusetzen vermochte.

5-Jodguaajacol wird gut vertragen. Bei größeren Dosen tritt Durchfall ein. Das Präparat wird gut resorbiert und zu 60—70% im Harn ausgeschieden, bei kleinen Dosen mit Schwefelsäure, bei größeren Mengen auch mit Glykuronsäure gepaart. Das Auftreten von Jodjon wurde nur beim Kaninchen beobachtet und auch dann nur in ganz geringer Menge¹⁾.

Neosioide ist Jodatechin (C₁₅H₁₄O₆ · 3 H₂O)₃J.

Jodterpin C₁₀H₁₆J, ist eine Flüssigkeit, die man mit Kaolin mischt und so als Streupulver verwenden kann.

Europhen²⁾, Isobutyl-o-kresoljodid



kann aus gleichen Gründen als reizloses und geruchloses Jodoformersatzmittel gelten³⁾; wenn aber Kernwasserstoffe, wie im Trijodkresol [Losophan⁴⁾] durch Jod substituiert sind, erhält man wohl antiseptische Präparate, die aber ihre antiseptischen Fähigkeiten nicht etwa wie Jodoform durch Abspaltung von Jod auslösen und die daher auch keineswegs als Antisyphilitica zu verwerten sind, sondern in denen nur durch den Ersatz von Kernwasserstoffen durch Halogen die dem zugrunde liegenden Phenol eigentümliche antiseptische Kraft gesteigert ist, die aus diesem Grunde durch den Eintritt von Halogen für die Haut auch stark reizend werden. Man kann daher Trijodkresol nicht etwa als Jodoformersatzmittel verwenden, sondern nur als ein Antisepticum, wie etwa die Carbolsäure, und zwar als ein Antimycoticum, muß aber seine Verwendungen wegen seiner stark reizenden Wirkung auf allen Anwendungsgebieten des Jodoforms streng vermeiden. Aus den gleichen Gründen konnten sich weder Dijodsalicylsäure, in der beide Jodatome Kernwasserstoffe vertreten, noch Jodsäure, in dem Wasserstoffe des Phenylrestes durch Jod vertreten werden, ebensowenig wie Jodsäure, in dem Wasserstoffe des Kernes des Salicylrestes durch Jod vertreten sind, noch schließlich die aliphatischen Ester der Dijodsalicylsäure als Jodoformersatzmittel behaupten. So verschwand nach kurzer Zeit der unter dem Namen Sanoform in die Therapie eingeführte Dijodsalicylsäuremethylester, welcher ein geruchloser und ungiftiger Körper ist, aber im Organismus kein Jod abspaltet, wieder aus der Therapie.

Wenn man im Salol Wasserstoffatome des Phenylrestes durch Jod ersetzt, so erhält man Jodpräparate, die eine spezifische Jodwirkung kaum mehr auslösen. Dasselbe dürfte auch der Fall sein, wenn man Wasserstoffe des Kernes im Salicylsäurerest des Salols durch Jod ersetzt.

Um solche Körper zu erhalten, jodiert man Salol bei Gegenwart von Quecksilberoxyd und trennt dann durch Umkrystallisieren aus Alkohol und aus Eisessig das so dargestellte Dijodsalol vom Jodquecksilber. In anderer Weise wie vom Salol kann man zu Dijod-

¹⁾ Simon, Italo: Arch. farmacol. di sperim. e scienze aff. Bd. 33, S. 133. 1922.

²⁾ D.R.P. 56830.

³⁾ Therap. Monatsh. 1891, S. 373, 379, 536; 1893, S. 53.

⁴⁾ Therap. Monatsh. Bd. 6, S. 544.

salicylsäureestern, welche fette Alkylreste enthalten, gelangen, indem man Salicylsäuremethylester z. B. in Lauge löst und Jodjodkaliumlösung zufließen läßt. Bei Ansäuern dieser Lösung scheidet sich der Ester, in diesem Falle der Dijodsalicylsäuremethylester (Sanoforn), ab. Zu demselben Körper kann man gelangen, wenn man die alkalische Lösung des Esters mit einer alkoholischen Lösung von Jod und mit Quecksilberoxyd versetzt. Ferner erhält man ihn, wenn man Dijodsalicylsäure in bekannter Weise verestert¹⁾.

Die Behandlung von Tuberkulose mit Zimtsäure und die Darstellung des Zimtsäure-m-kresolesters als Wundstreupulver auf tuberkulöse Wunden veranlaßte, da seine antiseptische Kraft gering ist, die Jodierung des Esters im Zimtsäurerest.

Der jodierte Zimtsäureester (dargestellt wurden p-, o- und m-Jodzimtsäure-m-kresol-ester) wird durch Kondensation der jodierten Säure und m-Kresol in benzolischer Lösung mit Phosphoroxchlorid erhalten²⁾.

Amide, Ureide oder Ester der in der Seitenkette jodierten Zimtsäuren erhält man durch Verwandlung dieser jodierten Säuren in die Derivate oder durch Anlagerung von Jod oder Jodwasserstoff an die Derivate der Phenylpropionsäure. Beschrieben sind Dijodzimtsäureamid, -ureid, -glycinester, -glykokoll, β -Jodzimtsäureguajacylester, Monojodzimtsäureamid, p-Nitrodijodzimtsäureäthylester. Diese Verbindungen sind geschmacklos und sollen Jod im Organismus rasch abspalten³⁾.

Man kann auch die Jodierung, um die antiseptische Wirkung des Esters zu verstärken, im Kresolreste vornehmen.

Cinnamyltrijod-m-kresol und Cinnamyl-p-chlor-m-kresol wurden zu diesem Behufe durch Kondensation von Zimtsäure mit den betreffenden halogensubstituierten Kresolen gewonnen⁴⁾.

Ein aus Halogenphenol, Formaldehyd und Ammoniak erhaltenes Reaktionsprodukt wird zur Trockene verdampft und durch Umlösen und Wiederausfällen gereinigt⁵⁾. Solche Verbindungen wurden dargestellt aus Resorcin, Pyrogallol und β -Naphthol in der Weise, daß man Halogenphenole, Formaldehyd und Ammoniak ohne zu kühlen aufeinander einwirken läßt.

Isoform, p-Jodanisol ($C_6H_4 < \begin{matrix} OCH_3 \\ JO_2 \end{matrix}$) ist ein farbloses, schwach nach Anis riechendes, in Wasser schwer lösliches, auch bei höheren Temperaturen nicht zersetzbares Pulver, welches als Trockenantisepticum dienen soll.

Es hat explosive Eigenschaften und kommt daher in einer Mischung mit gleichen Teilen Calciumphosphat oder Glycerin in den Handel. Man stellt die Substanz so wie das analoge p-Jodphenetol dar, indem man p-Jodanisol und p-Jodphenetol direkt oder nach Überführung in die Chlorjod- resp. Jodosverbindungen mit oxydierenden Agenzien, wie Chlor, unterchlorige Säure behandelt oder indem man die Jodosverbindungen mit Wasserdampf destilliert⁶⁾.

o-Jodanisol macht keine toxischen Effekte, sondern nur lokale Reizerscheinungen. 40% des Jods erscheinen im Harn, nur sehr wenig anorganisch gebunden, das meiste wahrscheinlich als o-Jodhydrochinonmethyläther mit Schwefelsäure und Glykuronsäure gepaart. Ein Teil des Jodanisols wird unverändert in den Faeces, ohne resorbiert zu werden, ausgeschieden⁷⁾.

m-Jodanisol wird als gepaarte Schwefelsäure, aber zum Teil auch als Glykuronsäure ausgeschieden⁸⁾.

Jodofan ist Monojoddioxybenzylaldehyd $C_6H_3(OH)_2J \cdot HCOH + 2H_2O$.

Phenol mit Formaldehyd bei 100° und unter Druck mit Alkalien behandelt, gibt ein polymeres Anlagerungsprodukt beider Ausgangssubstanzen, welches Formaldehyd sowohl in fester Bindung als auch labil enthält. Es wird daraus durch Enzyme Formaldehyd abgespalten⁹⁾. Läßt man auf die Verbindung Jod in alkalischer Lösung einwirken und fällt dann mit Säure, so erhält man eine Jodphenolformaldehydverbindung¹⁰⁾.

1) D.R.P. 94097. 2) D.R.P. 105242. 3) Bayer, D.R.P. 246165.

4) D.R.P. 106506. 5) Hoffmann-La Roche, Basel, D.R.P. 200064.

6) Höchster Farbwerke, D.R.P. 161725.

7) Luzatto, R. u. G. Satta: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 11, S. 393. 1911.

8) Luzatto, R. u. G. Satta, Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 16, S. 393. 1913.

9) D.R.P. 157553. 10) D.R.P. 157554.

Nathan Weiß und Artur Horowitz, Berlin¹⁾, kondensieren Jod, Resorcin und Formaldehyd, indem sie Jod auf Resorcin in wässriger Lösung bei 50° bis zur beständigen gelben Färbung einwirken lassen, dann die Temperatur auf 70° steigern und Formaldehyd zusetzen.

Formidin ist ein Kondensationsprodukt aus Jod, Formaldehyd und Salicylsäure $C_{15}H_{10}O_2J_2$ (Methylendisalicylsäurejodid?).

Aus dem gleichen Grunde wie die vorhergehenden konnte auch Tetrajodphenolphthalein (Nosophen) nicht durchdringen, da hier Jod in Kernwasserstoffen enthalten ist. Wir wiederholen, daß diese Substanzen trotz dieser Jodstellung sehr gute Antiseptica sein können, aber dort, wo es auf die Jodwirkung ankommt, keineswegs dieselbe zu äußern in der Lage sind, da sie Jod in so fester Bindung enthalten, daß durch die Einwirkung von Gewebesäften dieses aus der Bindung nicht entwickelt werden kann.

Tetrajodphenolphthalein $(C_6H_2J_2 \cdot OH)_2 \cdot C \begin{array}{l} \text{---} C_6H_4 \cdot CO \\ \text{---} O \end{array}$ wird nach Classen nach mehreren Verfahren dargestellt²⁾.

Es entsteht, wenn man in der Kälte zu einer alkalischen Phenolphthaleinlösung Jodkalium zufließen läßt, wobei die rote Farbe in eine tiefblaue umschlägt. Wenn man stark gekühlte Salzsäure in die kalte Lösung einträgt, so fällt ein amorpher, gelbbrauner Körper aus, welcher bei 100° in einen weißen übergeht, wobei 1 Mol. Wasser abgespalten wird. In der Wärme erhält man Tetrajodphenolphthalein, wenn man nach dem Jodzusatz die blaue Lösung auf dem Wasserbade erwärmt, bis sie einen gelbbraunen Ton erhält und nun mit Salzsäure fällt.

Auf elektrolytischem Wege gelangt man zu dieser Verbindung durch Elektrolyse einer alkalischen Phenolphthaleinlösung unter Zusatz der entsprechenden Menge von Jodkalium. Der Farbumschlag ins Blaue zeigt das Ende der Reaktion an. Man erwärmt nun, bis der blaue Ton einem gelbbraunen gewichen und fällt Tetrajodphenolphthalein mit Salzsäure. Statt der Ätzkalilösung kann man andere Lösungsmittel, wie Ammoniak, Barytwasser, Alkohol und Äther benützen, ebenso wie man zur Entfernung der bei der Jodierung sich entwickelnden störenden Jodwasserstoffsäure statt Kali, Ammoniak Barythydrat oder Quecksilberoxyd verwenden kann. Bei gar keiner dieser Reaktionen, bilden sich Jodoxyverbindungen, ähnlich wie bei den Phenolen, sondern es entstehen unter allen Umständen kernsubstituierte Jodderivate des Phenolphthaleins, in denen die Hydroxylwasserstoffe unverändert vorhanden sind.

Man kann auch im Kern jodiertes Phenolphthalein erhalten, wenn man statt der Alkalilösungen in wässrigen Lösungen von borsäuren Salzen, Phosphaten oder Pyrophosphaten Jodkaliumlösungen auf Phenolphthalein einwirken läßt. Da solche Lösungen durch die frei werdenden Säuren sauer werden, scheidet sich der Jodkörper sofort aus der Verbindung ab.

Tetrajodphenolphthalein erzeugen Kalle, Biebrich³⁾, indem sie auf eine wässrige Lösung von Phenolphthaleinnatrium eine Lösung von Chlorjodsäure oder Chlorjod in berechneter Menge einwirken lassen.

Auch Jodderivate des Diphenylamins, in denen ebenfalls Jod für Kernwasserstoffe eingetreten ist, wurden in derselben Absicht, zu Jodoformersatzmitteln zu gelangen, hergestellt, da ihnen ebenfalls der Vorzug der Geruchlosigkeit zukommt⁴⁾.

Man jodiert Diphenylamin z. B. mit Quecksilberoxyd und alkoholischer Jodlösung in der Siedehitze und fällt mit einer wässrigen Jodkaliumlösung. Man erhält so Dijoddiphenylamin. In ähnlicher Weise kann man zum Dijodnitrosodiphenylamin und zum Acetyldijoddiphenylamin und zum Benzoyldijoddiphenylamin gelangen. Keine von diesen Substanzen hat aber eine praktische Bedeutung erlangt.

Ebenso wurde Dijodcarbazol $\begin{array}{l} C_6H_3J \\ | \\ C_6H_3J \end{array} \rangle NH$ durch Einwirkung von Jod und Quecksilberoxyd in alkoholischer Lösung auf Carbazol⁵⁾ erhalten, ferner wurden die Jodderivate des Oxytriphenylmethans⁶⁾ dargestellt.

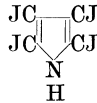
Wir haben gesehen, daß der Eintritt von Jod in die Kernwasserstoffe des Benzolkerns wohl die antiseptische Kraft der Verbindungen selbst steigert,

¹⁾ D.R.P. 209911.

²⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 28, S. 1606. 1895. — D.R.P. 85930, 86069, 88390.

³⁾ D.R.P. 143596. ⁴⁾ D.R.P. 81928. ⁵⁾ D.R.P. 81929. ⁶⁾ D.R.P. 85929.

aber das gewonnene Produkt als Jod abspaltendes Mittel aus dem Grunde nicht verwendbar ist, weil die so aufgebauten Substanzen unter der Einwirkung der Gewebe keineswegs Jod abzuspalten vermögen. Anders verhält es sich hingegen beim Pyrrolring. Wenn hier die Wasserstoffe mit Ausnahme des Imidwasserstoffes durch Halogen ersetzt werden, so bilden sich Halogensubstitutionsprodukte, welche durchaus nicht so resistent sind wie die der Benzolderivate, sondern unter Einwirkung der Gewebe, wenn auch schwieriger, wie etwa Jodoform, Jod abzuspalten in der Lage sind. Tetrajodpyrrol



z. B. spaltet im Organismus Jod ab und seine toxische Wirkung ist eine äußerst geringe. Nach Verfütterung von Jodol (Tetrajodpyrrol) findet man die Hälfte des eingeführten Jods im Harne (Rösel). Aus diesem Grunde kann es auch als Ersatzmittel des Jodkaliums benützt werden¹⁾. Wegen seiner Unlöslichkeit und Reizlosigkeit sowie wegen seiner Geruchlosigkeit konnte es als erstes Jodoformersatzmittel, welches eingeführt wurde, sich viele Freunde erwerben. Die Erklärung, daß Tetrajodpyrrol im Gegensatz zu den Benzolverbindungen, in denen Kernwasserstoffe durch Jod ersetzt sind, Jodwirkungen zu äußern in der Lage ist, mag darin liegen, daß hier eben alle durch Jod ersetzbaren Wasserstoffe auch durch Jod vertreten sind, was der Verbindung einen solchen Grad von Labilität gibt, daß sie leicht ein oder mehrere Jodatome unter Einwirkung der Gewebe abzuspalten vermag. Die Darstellung des Tetrajodpyrrols, welches Jodol genannt wird, erfolgt nach der von Ciamician und Silber angegebenen Methode²⁾.

Pyrrol stellt man aus Knochenölen, dem Dippelschen Öle, dar und jodiert es, indem man auf eine alkalische, wässrige Lösung des Pyrrols eine Jodlösung einwirken läßt. Das ausfallende Tetrajodpyrrol $\text{C}_4\text{J}_4\text{NH}$ wird aus einer alkoholischen Lösung mit Wasser gefällt und so gereinigt; oder man jodiert Pyrrol in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Quecksilberoxyd und fällt das Reaktionsprodukt mit Wasser, oder es wird Pyrrol, jodsaures Kali und Jodkalium in Wasser gelöst und Alkohol bis zur Trübung zugesetzt. Hierauf erfolgt die Bildung des Tetrajodpyrrols durch die Einwirkung verdünnter Schwefelsäure, die man zusetzt, auf die Jodsalze.

Man kann auch zum Tetrajodpyrrol vom Tetrachlorpyrrol oder Tetrabrompyrrol gelangen. Tetrachlorpyrrol erhält man durch Behandlung von Pyrrol oder von Pyrrrolcarbonsäuren mit Chlor in alkoholischer Lösung. Derselbe Weg führt bei Anwendung von Brom zum Tetrabrompyrrol.

Behandelt man die Chlor-, Brom- und Jodsubstitutionsprodukte des Pyrrols mit Halogenalkylen in alkoholischer Lösung, so gelangt man zu den alkylierten Halogenpyrrolen. Vom Tetrachlor- oder Tetrabrompyrrol ausgehend, erhält man Jodol, wenn man eine alkoholische Lösung mit Jodkalium erhitzt. Die Reaktion erfolgt quantitativ.

Die leichte Zersetzlichkeit des Jodols, welches in seiner antiseptischen Wirkung sowie auch in den übrigen Wirkungen dem Jodoform weit nachsteht hat dazu geführt, es mit anderen Substanzen zu verbinden, Verfahren, die aber ohne jede praktische Bedeutung sind. So hat man durch die Darstellung des Coffeinjodols ein unlösliches, angeblich weit beständigeres Präparat erhalten, als es Jodol ist. Es ist kein rechter Grund einzusehen, warum gerade dazu Coffein verwendet wurde. Ferner wurde aus Jodol und Hexamethylentetramin, wie aus Jodoform und Hexamethylentetramin, ein molekulares Additionsprodukt dargestellt, welches angeblich sehr beständig ist.

Es entsteht beim Zusammenbringen einer alkoholischen Jodollösung mit einer wässrigen oder alkoholischen Hexamethylentetraminlösung als silbergraue Krystallmasse.

¹⁾ Pick, E.: Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syphilis 1886, S. 583.

²⁾ D.R.P. 35130, 38423.

Auch die Darstellung des Jodolalbumins, Jodolen genannt, ähnlich wie des Jodoformalbumins, welche nur als Umschließung des Jodols mit geronnenem Eiweiß anzusehen ist, erscheint uns zwecklos, da ja Jodol keine intensiv riechende Substanz ist und schon für Jodoform der Wert der Eiweißverbindungen sehr zweifelhaft ist.

Zur Darstellung der Jodoleiweißverbindung vermischt man Lösungen von Eiweiß mit einer Jodollösung und koaguliert das Eiweiß in der Siedehitze¹).

Pyrroldiazoljodid wirkt lähmend auf periphere Nervenendigungen, entfiebernd, antiseptisch, und zwar stärker als Chinin. Das Bromid zeigt schon in kleinen Dosen die nämliche Wirkung²).

Kernjodierte Imidazole erhält man, wenn man Imidazole oder deren Derivate mit kernsubstitutionsfähigen Wasserstoffatomen mit Jodlösungen behandelt, gegebenenfalls unter Zusatz von Jodwasserstoffsäure bindenden oder oxydierenden Mitteln. Diese Produkte sind sehr jodreich und völlig geruch- und geschmacklos³).

Wir kommen auf einen Körper zu sprechen, das Sozodol⁴), welcher scheinbar der ausgeführten Anschauung widersprechen würde, daß der Ersatz von Kernwasserstoffen durch Jod im Benzolkern für die Jodwirkung der Substanz ganz belanglos ist und ferner, daß durch Sulfurierung der Substanzen ihre Wirkung wesentlich abgeschwächt oder ganz aufgehoben wird. Sozodol, die Dijod-p-phenolsulfosäure $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_2\text{J}_2 \cdot \text{SO}_3\text{H}$ und ihre Salze wurden als Arzneimittel empfohlen. Daß die freie Säure antiseptische Wirkungen äußern kann, daran ist wohl nicht zu zweifeln, da dies ja eine allen stärkeren Säuren zukommende Eigenschaft ist. Der Gehalt an Jod in der Verbindung ist aber für diese Eigenschaft aus dem Grunde gleichgültig, weil die antiseptische Wirkung hier nur durch die Sulfosäuregruppe ausgelöst wird. Daß aber die neutralen Salze der Alkalimetalle Jodoformersatzmittel sein können, muß auf das entschiedenste in Abrede gestellt werden. Nur wenn die Alkalisalze dissoziieren, kann es hier zu einer antiseptischen Wirkung kommen, sonst aber nicht. Ein anderes ist es, wenn die Sozodolsäure Salze mit Quecksilber oder Zink bildet. Diesen Verbindungen kommt naturgemäß die dem Metallion eigentümliche Wirkung zu und wie schon öfter erwähnt, ist es ziemlich gleichgültig, welche Säure in die Salzbildung eingeht. Die Wirkung beruht nur auf den spezifischen Eigenschaften des salzbildenden Metalles. Dieses ist auch der Grund, weshalb sich in der Praxis nur die Quecksilber- und Zinkverbindung zu halten vermochte, weil die Wirkung dieser Salze eben auf der Wirkung des Quecksilbers und des Zinks und nicht auf der Sozodolsäure beruht. Sollte die Sozodolsäure im Sinne einer Jodverbindung wirksam sein, so müßte ihr eine andere Konstitution zukommen als die ihr zugeschriebene.

Sozodolnatrium erwies sich bei Spirochäten unter verschiedenen Jodpräparaten als das wirksamste, wenn es präventiv und hierauf kurativ angewendet wird, bloß kurativ wirkt es nicht.

Man erhält die jodierten Sulfosäuren der Phenole, wenn man p-phenolsulfosaures Kali mit Chlorjodsalzsäure, die vor dem Jodieren mit Neutralisationsmitteln bis zum Auftreten von freiem Jod versetzt ist, zusammenbringt. Man erhält so das saure Kaliumsalz einer Dijod-p-phenolsulfosäure, welches schwerer löslich, und das leichter lösliche Kaliumsalz einer Monojod-p-phenolsulfosäure.

Die freie Dijod-p-phenolsulfosäure, das eigentliche Sozodol, erhält man durch Zersetzen des schwer löslichen Barytsalzes mit Schwefelsäure. Auf gleiche Weise erhält man die Jodverbindungen: α -dijodphenolsulfosaure Kalium, β -dijodphenolsulfosaures Kalium, die Monojod-p-kresolsulfosäure und deren Salze, Jod-o-kresolsulfosäure und deren Salze, Jodthymolsulfosäure und deren Salze.

Von diesen kamen das leicht lösliche Natriumsalz der Dijod-p-phenolsulfosäure $\text{C}_6\text{H}_2\text{J}_2(\text{OH})\text{SO}_3\text{Na} + 2\text{H}_2\text{O}$ und das schwer lösliche Kaliumsalz $\text{C}_2\text{H}_2\text{J}_2$

¹) D.R.P. 108904. ²) Lo Monaco u. Tarulli: Bull. della soc. Lincei 1896, XV, S. 26.

³) D.R.P. 223303. ⁴) D.R.P. 45226.

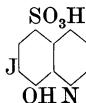
(OH)SO₃K zur therapeutischen Anwendung. Diese Präparate blieben ohne wesentlichen Erfolg, während die entsprechenden Zink- und Quecksilberverbindungen, wie erwähnt, eine größere Verbreitung erlangten. Im Organismus wird aus diesen Präparaten kein Jod abgespalten, sie verlassen ihn ganz unverändert.

In diese Gruppe gehört noch Pikrol, dijodresorcinmonosulfosaures Kali, welches farblos, geruchlos und ungiftig ist und dem man naiverweise nachsagte, daß es so antiseptisch wirke, wie Sublimat.

Von Claus stammt das ebenfalls ganz vergebliche Bemühen, durch Jodieren und Sulfurieren von Oxychinolin zu Jodoformersatzmitteln zu gelangen. Claus, wie eine Reihe von Chemikern, glaubte im Gegensatz zu den tatsächlichen Verhältnissen, daß es bei der Darstellung von Jodoformersatzmitteln, welche jodhaltig sein sollten, gerade darauf ankomme, daß das Jod möglichst fest gebunden sei. Sie übersehen auch, daß es eine Kardinalregel bei der Arzneimittelsynthese ist, daß die Einführung von Säuregruppen in eine Verbindung deren Wirkung vernichtet oder wesentlich abschwächt.

m-Jod-o-oxychinolinanasulfosäure, Loretin, stellte Claus nach folgendem Verfahren dar¹⁾:

o-Oxychinolin wird mit rauchender Schwefelsäure in der Kälte behandelt und man gelangt so zur Monosulfosäure des Oxychinolins, wobei die Sulfogruppe in der Anstellung des Chinolins steht. Läßt man nun auf das Kaliumsalz Jod einwirken, am besten, indem man Jodkalium und Salzsäure verwendet, so tritt das Halogenatom in die m-Stellung des Chinolinkernes



Ebenso gelangt man durch Chlorieren und Bromieren zur m-Chlor- und m-Brom-o-oxychinolinanasulfosäure²⁾.

Loretin, die freie Säure, ist ein gelbes, geruchloses und unlösliches Pulver, welches nur als Säure antiseptische Eigenschaften zeigt. Als Jodoformersatzmittel angewendet, sollen ihm keine unangenehmen Wirkungen zukommen. Auch das Kalium- und Natriumsalz wurde empfohlen, aber nur das Wismutsalz hat für kurze Zeit als Jodoformersatzmittel Anwendung finden können. Vorteile gegenüber den anderen Wismutmitteln kann diese Verbindung keineswegs bieten.

Den gleichen Zweck verfolgte Claus mit der Darstellung im Benzolkern jodierter und hydroxylierter Chinoline. Man behandelt o- oder p-Oxychinolin mit Jod in statu nascendi und erhält so Ana-jod-p-oxychinolin³⁾.

p-Methyl-m-jod-o-oxychinolinanasulfosäure⁴⁾ erhält man in gleicher Weise, wie Loretin, durch Einwirkung von Jod auf die p-Methyl-o-oxychinolinanasulfosäure.

Die Wirkungen dieser Substanz sollen mit den Loretinwirkungen identisch sein.

Auch die dem Loretin isomere p-Jod-ana-oxychinolin-o-sulfosäure⁵⁾ erhält man wenn man nach dem Clausschen Verfahren die Ana-oxychinolin-o-sulfosäure jodiert.

Yatren (neutralisierte Yatrensäure), 5-Jod-8-oxychinolin-7-sulfosäure, soll ein ungiftiges Antisepticum sein.

R. Griese in Berlin stellt ein im Magen leicht lösliches Doppelsalz auf 7-Jod-8-oxychinolin-5-sulfosäure her, indem er molekulare Mengen Ammoniumjodid und des Ammoniumsalzes der 7-Jod-8-oxychinolin-5-sulfosäure unter Erwärmen in Wasser auflöst und erkalten läßt.

Ein ungiftiges Jodoformersatzmittel, von Tavel und Tomarkin eingeführt⁶⁾, soll Jodchloroxychinolin (Vioform) sein, welches aus Anachlor-o-oxy-

1) D.R.P. 72942.

2) D.R.P. 73415.

3) D.R.P. 78880.

4) D.R.P. 84063.

5) D.R.P. 89600.

6) Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 1900, H. 6.

chinolin durch Jodieren, in wässriger Lösung mit Jodjodkalium, resp. mit Jodkalium und Hypochloriten dargestellt wird. Es ist nur spurenweise wasserlöslich¹⁾.

Von Jodderivaten, die als Jodoformersatzmittel hätten dienen sollen, aber in kürzester Zeit verschwanden, sind noch zu nennen: das von Frankreich her empfohlene Antiseptol, welches Cinchoninum jodosulfuricum ist, ein in Wasser unlösliches Salz, über das aber keine therapeutischen Erfahrungen vorliegen. Die Wirkung dürfte sich hauptsächlich auf die bekannte Cinchoninwirkung beziehen, ebenso wie beim Chininum lygosinatum. Dieses ist ein Desinfektionsmittel, und zwar ein Doppelsalz von Chinin und dem Natronsalz des Di-o-cumar ketons. Es ist erst geschmacklos, dann bitter. Lygosin selbst ist Di-o-cumar keton, es wirkt hindernd auf Bakterienentwicklung.

Jodverbindungen.

Eine Reihe von Jodverbindungen wurde zu dem Zwecke dargestellt, um Jodoformersatzmittel zu erhalten, Ersatzmittel welche, da es sich um Streupulver handelte, denen mehr oder minder starke antiseptische und granulationsbefördernde Eigenschaften zukommen sollten, auch aus anderen chemischen Gruppen, ohne daß die Anwesenheit von Jod dazu unumgänglich notwendig wäre, darstellbar waren, wir nennen hier nur die Tannin- und Wismutgruppen. Eine Reihe von Jodverbindungen, insbesondere für den inneren Gebrauch, wurde nur aus dem Grunde dargestellt, um Ersatzmittel für Jodkalium oder Jodnatrium zu finden, denen bei interner Verabreichung die eigentliche Jodwirkung, die insbesondere bei syphilitischen Spätaffektionen geradezu als spezifische zu bezeichnen ist, zukommt. Es handelt sich wohl hier vor allem um die resorptionsbefördernde Wirkung der Jodsalze. Diese einfachsten anorganischen Verbindungen des Jods aus der Therapie je zu verdrängen, wird wohl keinem synthetischen Mittel gelingen. Weshalb man überhaupt Ersatzmittel des Jodkaliums suchte, ist nur erklärlich aus der Zeretzlichkeit der wässrigen Lösungen der Jodalkalisalze, aus dem schlechten Geschmacke derselben, der sich ja bekanntlich durch pharmazeutische Verabreichungsformen sehr gut korrigieren läßt und endlich, was das wichtigste ist, aus dem Auftreten des Jodismus benannten Symptomenkomplexes. Es handelt sich nur darum, organische Verbindungen, welche Jod oder Jodwasserstoffsäure unter dem Einflusse der Gewebe, wenn auch nicht so leicht wie die Jodsalze, abgeben, darzustellen. Für diese Zwecke konnten sich ja wohl nur aliphatische Jodverbindungen eignen oder solche aromatische, in denen Jod in Seitenketten enthalten und leicht abspaltbar ist. Ob Verbindungen dieser Art Vorzüge gegenüber den Jodalkalisalzen zukommen, wollen wir dahingestellt sein lassen, wenn es auch sehr wahrscheinlich ist, daß in einzelnen organischen Verbindungen das nicht ionisierte Jod von den einzelnen Geweben relativ besser aufgenommen wird. Die Erfahrung zeigt nur, daß bei der ungeheuer großen Anwendung von Jodsalzen in der Therapie der verschiedensten Erkrankungen keines der Jodpräparate, welche für die innere Verabreichung dargestellt wurden, die anorganischen Jodsalze, welche auch die billigsten sind, verdrängen konnte. Man hat sich bemüht, in fast alle intern verabreichbaren Substanzen Jod zu substituieren, man hat auch jodwasserstoffsaurer Salze der verschiedensten Substanzen mit den verschiedensten Wirkungen ganz zwecklos in dieser Absicht dargestellt. Wir wollen nur einige dieser Substanzen erwähnen:

Wülfing²⁾ erzeugt eine krystallisierte wasserfreie Doppelverbindung von Glucose und Jodnatrium durch Krystallisation aus 80proz. Alkohol. An Stelle des Äthylalkohols

¹⁾ D.R.P. 117767.

²⁾ D.R.P. 196605.

kann man auch andere Alkohole oder Ketone verwenden, in welchen Glucose und Natriumjodid löslich, z. B. Methylalkohol und Aceton¹⁾.

Jodnatriumglucose erhält man, wenn man wasserfreie Glucose und wasserfreies Jodnatrium 2:1 möglichst homogen mischt und die Mischung entweder zusammenschmilzt oder mit starkem Alkohol anfeuchtet und bei 100—115° trocknet. Die Ausbeute ist quantitativ, während sie nach D.R.P. 196605 erheblich geringer ist²⁾.

Wässrige oder alkoholische Lösungen von Jodcalcium und neutral reagierenden Ammoniakderivaten, wie Aminosäuren und Harnstoff, geben beim Eindampfen krystallisierte Verbindungen. Beschrieben sind: Glykokolljodcalcium, Harnstoffjodcalcium, Glycylglycinjodcalcium, Alaninjodcalcium. Die Verbindungen werden durch Kohlensäure nicht zersetzt³⁾.

Jodäthyl wurde in Frankreich als Ersatzmittel für die ebenfalls Jodäthyl enthaltende Jodtinktur zu Pinselungen verwendet, auch intern eingenommen soll es gut wirken.

Man wird begreifen, daß bei der Kostspieligkeit des Jodäthyls gegenüber der Jodtinktur oder gegenüber dem Jodkalium jeder Arzt wohl bei den alten Mitteln bleiben wird, wenn das Neue gar keinen nennenswerten Vorteil bietet.

Jodierte Fettsäuren und Fette.

Einen größeren Vorteil scheinen uns die von Winternitz⁴⁾ empfohlenen Jodfette zu bieten, die gut resorbiert langsam bei der Verbrennung im Organismus Jod frei machen. Diese Jodfette (ebenso verhalten sich die Bromfette) zersetzen sich beim Aufbewahren nicht. Sie werden dargestellt durch Behandeln von Fetten und Ölen mit Chlorjod oder Chlorbrom, doch bleiben die Fette hierbei zum Teile ungesättigt, weshalb sich das Halogenprodukt auch nicht zersetzt, während die jodgesättigten Fette sehr leicht unter Jodabspaltung zersetzlich sind⁵⁾. Man erhält diese Verbindungen auch, wenn man gasförmige Jod- oder Bromwasserstoffsäure auf Fette in unzureichender Menge einwirken läßt, und zwar bei niedrigerer Temperatur⁶⁾. Diese Idee, ungesättigte Fette zu jodieren, hat noch größeren Erfolg in der Form gehabt, ungesättigte Fettsäuren zu jodieren und deren geschmacklose pulverförmigen Kalksalze zu verarbei-

reichen. Geschwefelte Jodfette⁷⁾ erhält man, wenn man auf Fette oder fette Öle in Gegenwart von Schwefelwasserstoff Jod einwirken läßt. Nimmt man ungesättigte Fettsäuren⁸⁾, so gelangt man zu analogen Produkten, welche aber wasserlösliche Salze bilden.

Jodfettpräparate⁹⁾ in fester und nahezu geschmackloser Form erhält man durch Darstellung der Salze der Chlorjodfettsäuren.

Jod- und Bromfette erzeugt Arnold Voswinkel, Berlin¹⁰⁾, in der Weise, daß er Jod oder Brom in Gegenwart der Sulphydrate von chlorierten Aldehyden auf fette Öle, Fette usw. zur Einwirkung bringt. Es entsteht Halogenwasserstoff, der sich mit dem Öl verbindet. Man kann z. B. Jod- und Brom-Sesamöl unter Anwendung von Chloralsulphydrat- oder Butylchloralsulphydrat darstellen.

Trijodierte Derivate der Stearinsäure¹¹⁾ erhält man durch Einwirkung von 3 Mol. Jodmonobromid, Jodmonochlorid oder Jodwasserstoff auf Linolensäure. An Stelle von reiner Linolensäure kann man auch das durch Verseifung von Leinöl erhaltliche Gemisch von Leinölfettsäuren verwenden. Die erhaltenen Halogenderivate der Stearinsäure sind im Wasser unlösliche, geschmacklose Verbindungen, die sich durch Behandlung mit organischen Basen in die entsprechenden Salze überführen lassen. Die Halogenderivate können als freie Säuren oder als Salze Verwendung finden. Beschrieben sind Trijodtribromstearinsäure, Trijodtrichlorstearinsäure und Trijodstearinsäure.

Taririnsäuredijodid erhält man, wenn man wässrige alkalische Lösungen von Taririnsäure mit geeigneten Mengen Jodjodkaliumlösung versetzt, das Reaktionsprodukt durch Zusatz von Mineralsäure ausfällt und dasselbe über die Alkalisalze reinigt und wieder fällt¹²⁾.

1) D.R.P. 204764, Zusatz zu D.R.P. 196605.

2) D.R.P. 312643.

3) Walter Spitz, Eichwalde, D.R.P. 318343.

4) Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 23, S. 1897.

5) D.R.P. 96495.

6) D.R.P. 135835.

7) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 132791.

8) D.R.P. 135043.

9) Akt.-Ges. f. Anilin-Fabr., Berlin, D.R.P. 150434.

10) D.R.P. 233857.

11) E. Erdmann, Halle a. d. S., D.R.P. 233893.

12) Hoffmann-La Roche, D.R.P. 261211.

Monojodfettsäuren erhält man aus Ölsäure, Elaidinsäure, Erucasäure und Brassidinsäure durch Einwirkung von Jodwasserstoff in Eisessig, bei gelinder Wärme. Den Jodwasserstoff erzeugt man, um ihn phosphorfrei zu haben, da sonst der Phosphor an der Reaktion teilnimmt, aus Jod und Copaivaöl. Beschrieben ist die Darstellung der Monojodbehensäure aus Erucasäure und der Monojodstearinsäure aus Ölsäure¹⁾. Man erhält die Monojodbehensäure aus der Monobrombehensäure, die aus Erucasäure durch Anlagerung von Bromwasserstoff entsteht, indem man sie auf Jodmetalle einwirken läßt²⁾. Die Darstellung der Calcium-, Strontium-, Magnesiumsalze der Jodbehensäure, der Calcium- und Strontiumsalze der Jodstearinsäure und des Calciumsalzes der α -Jodpalmitinsäure geschieht durch Einwirkung von Jodkalium auf Brompalmitinsäure. In Form dieser Salze sind diese Jodfettsäuren sehr gut haltbar; man erhält sie entweder in wässriger Lösung durch Neutralisation der Fettsäuren mit den Basen oder durch Umsetzung der Alkalisalze mit den Erdkalisalzen, am besten aber in organischen Lösungsmitteln, indem man zu der freien Säure eine überschüssiges Ammoniak enthaltende Lösung des Erdalkalisalzes hinzufügt³⁾.

Die Bromverbindungen der ungesättigten Fettsäuren, und zwar die Erdalkaliverbindungen, werden genau so dargestellt wie die Jodverbindungen⁴⁾.

Die Darstellung von Monojodfettsäuren aus ungesättigten Säuren durch Anlagerung von Jodwasserstoff wird durchgeführt, indem man auf ungesättigte Fettsäuren unter möglichstem Ausschluß von Wasser, Jodmetalle in Gegenwart von Säuren oder Säuregemischen einwirken läßt, welche eine höhere Acidität haben als die Fettsäuren. Man erhält z. B. aus Erucasäure, Jodnatrium, Eisessig, der mit Chlorwasserstoff gesättigt ist, Monojodbehensäure; durch Eingießen von Wasser fällt diese Säure aus dem Reaktionsgemische heraus⁵⁾.

Ricinstearolsäuredijodid erhält man aus Ricinstearolsäure und Jod, wenn man die Jodierung in Gegenwart von wässriger Essigsäure ausführt. Man erhält nach Entfernung von etwas überschüssigem Jod durch Krystallisation der Reaktionsmasse und Ausfällen der Mutterlauge mit Wasser festes, nahezu farbloses Dijodid, das leicht umkrystallisiert werden kann⁶⁾.

Einen krystallisierten Ester des Ricinstearolsäurejodids erhält man durch Überführung des Ricinstearolsäuredijodid in den Äthylester oder indem man an den Äthylester der Ricinstearolsäure Jod addiert⁷⁾.

Dijodyl ist Ricinstearolsäuredijodid.

Die Ester der Monojodfettsäuren können zu subcutanen Einspritzungen benützt werden. Man erhält sie durch direkte Veresterungen, z. B. den Äthylester durch Äthylalkohol mit konzentrierter Schwefelsäure. Beschrieben sind Jodbehensäureäthylester und Jodstearinsäureäthylester. Jodwasserstoff wird an die Ester der ungesättigten Säuren angelagert⁸⁾.

Die Ester der einfachen ungesättigten Dijodfettsäuren⁹⁾ sollen den Monojodfettsäureestern des D.R.P. 188834 gegenüber den Vorteil haben, daß sie bei gewöhnlichen Temperaturen fest bleiben und gut krystallisieren. Sie haben einen viel höheren Jodgehalt als die Jodderivate der fetten Öle. Dargestellt wurden Dijodbrassidinsäuremethylester mit Methylalkohol und Salzsäure, ferner der Äthylester und der Isoamylester, ferner Dijodelaidinsäuremethylester. Durch Erhitzen von Jod und Eisenpulver mit Behenolsäuremethylester entsteht der Dijodbrassidinsäuremethylester.

Heyden, Radelbeul¹⁰⁾, jodieren Fette, welche eine mittlere Jodzahl von 45 haben, mit chlorfreien Jodierungsmitteln in erschöpfender Weise. Kakaobutter z. B. wird mit Jodtinktur und Jodsäure bei 60° geschüttelt.

Riedel, Berlin¹¹⁾, stellt chlorfreie Ester und Salze hochmolekularer Jodfettsäuren in der Weise her, daß Fette ungesättigter Säuren oder die entsprechenden Salze derselben in Gegenwart von Jod und Wasser mit Quecksilberoxyd so behandelt werden, daß unterjodige Säure entsteht, welche dann jodierend einwirkt.

Man erhält die Säurechloride der ungesättigten Dihalogenfettsäuren¹²⁾ der Formel $C_nH_{2n-4}(Hal)_2O_2$ quantitativ durch Behandlung der Halogenfettsäuren mit Thionylchlorid. Beschrieben werden das Chlorid von Stearolsäuredijodid, -dibromid, von Brassidinsäuredijodid und Behenolsäuredijodid.

Phenylester jodierter Fettsäuren¹³⁾ erhält man, wenn man jodierte Fettsäuren mit Phenolen in üblicher Weise verestert oder in Phenylester von ungesättigten Fettsäuren Jod einführt oder die Phenylester von chlor- oder bromsubstituierten Fettsäuren mit Jod-

¹⁾ D.R.P. 180087.

²⁾ D.R.P. 196214.

³⁾ D.R.P. 180622.

⁴⁾ D.R.P. 187449, Zusatz zu D.R.P. 180622.

⁵⁾ D.R.P. 187822.

⁶⁾ Riedel, D.R.P. 296495.

⁷⁾ Riedel, D.R.P. 303052.

⁸⁾ D.R.P. 188434. E.P. 11494/1902.

⁹⁾ Ciba, F.P. 430404; E.P. 19350/1910.

¹⁰⁾ D.R.P. 199549.

¹¹⁾ D.R.P. 202790.

¹²⁾ Hoffmann-La Roche, D.R.P. 232459.

¹³⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 233327.

salzen behandelt. Dargestellt wurden: Jodessigsäurephenylester, Jodacetylthymol, α -Bromisovalerianylguaajacolester, α -Jodisovalerianylguaajacolester, α -Jodisovalerianylkreosotester, Methylpropyljodpropionsäureguaajacolester, α -Jod-n-buttersäureguaajacolester und die entsprechende Bromverbindung, Jodbehensäureguaajacolester, Hydrochinondi- α -bromisovaleriansäureester, aus welchem man mit Jodnatrium das entsprechende Jodderivat erhält, Jodstearinsäureguaajacolester, α -Jodisobuttersäureguaajacolester.

Es wurden also sowohl jodierte Fette, als auch jodierte Fettsäuren, letztere sowohl in freier Form als auch als Kalksalze, Ester und Amide in die Therapie eingeführt.

Jodiertes Chaulmoogra-Öl wird in der Leber und im Nervensystem gespeichert. Jod wird schwieriger im Organismus als aus den anderen Jodpräparaten abgespalten¹⁾.

Sajodin ist das von E. Fischer und Mering dargestellte Calciumsalz der Monojodbehensäure ($C_{22}H_{42}O_2J$)₂Ca, ein in Wasser unlösliches geschmackloses Pulver mit 26% Jod. Es wird zum kleinen Teil mit dem Kot wieder ausgeschieden, der Hauptteil wird resorbiert, besonders im Knochenmark, im Fett und in der Schilddrüse aufgespeichert und nach der Resorption von dort nach erfolgter Spaltung im Harn als Jodkali ausgeschieden²⁾.

Die Calciumsalze der 2-Jodpalmitinsäure und der 2-Jodstearinsäure werden gut vertragen und unter Jodabspaltung im Harn ausgeschieden, die entsprechenden Amide (2-Jodpalmitinamid und 2-Jodstearinamid) dagegen werden unzersetzt mit den Faeces entleert³⁾.

α -Jodstearinsäure und α -Jodpalmitinsäure werden von Hunden schlecht vertragen. Bis zu 91% des Jodgehaltes derselben sind im Harn nach Verfütterung dieser Säuren als anorganisches Jod nachweisbar⁴⁾.

Dijodbrassidinsäureäthylester $C_{19}H_{39}CJ : CJ \cdot COO \cdot C_2H_5$ [Lipojodin⁵⁾] soll in bezug auf Verträglichkeit und Lipotropie viel besser sein als Jodival, Jodipin, Sajodin, während die freien Dijodfettsäuren, wie die Dijodelaidinsäure diesen Anforderungen nicht entsprechen. Lipojodin wird langsam resorbiert, und im Darm wird kein Jod abgespalten. Ebenso verhält sich Sajodin. Sajodin und Jodipin werden nach Winternitz als fettsaure Alkalien resorbiert.

α -Jodpropionylcholesterin, β -Jodpropionylcholesterin und Dijodelaidylcholesterin werden sehr schlecht (etwa nur zu $\frac{1}{3}$) resorbiert. Die Jodausscheidung vollzieht sich innerhalb 4—5 Tagen, ein erheblicher Teil des resorbierten Jods bleibt in dem Gewebe zurück. Subcutan eingespritzt, erfolgt die Jodausscheidung allmählich⁶⁾.

Erst im Darm wird aus α -Jodisovalerianylharnstoff Jod abgespalten. Man erhält ihn durch Einwirkung von Jodsalzen auf α -Brom- oder α -Chlorisovalerianylharnstoff [s. d. 7)].

Monojodisovalerianoglykolyharnstoff wird Archiodin genannt.

Jodival (Jodisovalerylharnstoff) wird sehr rasch resorbiert und verhält sich sonst wie Jodkalium.

Ulzer und Batig in Wien stellen Phosphorsäureester aus den Diglyceriden von Fettsäuren oder Halogenfettsäuren und Phosphorperoxyd her, indem sie die Reaktion in Gegenwart von Wasser durchführen. Sie vermischen 2 Mol. Diglycerid und 1 Mol. Phosphorperoxyd und lassen 1 Mol. Wasser unter Rühren und Kühlung nach und nach zutropfen. Beschrieben ist die Darstellung der Dijodstearylglycerinphosphorsäure.

¹⁾ Valenti, A.: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 43, S. 108. 1923.

²⁾ Abderhalden, E.: Zeitschr. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 4, S. 716. — Basch, Georg: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 55, S. 399. 1908.

³⁾ Ponzio, P.: Gazz. chim. ital. Bd. 41, I, S. 781. 1911.

⁴⁾ Gastaldi, G.: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 16, S. 470. 1913.

⁵⁾ Loeb, Oswald u. Reinhard von den Velden: Therap. Monatsh. Bd. 25, April 1911.

⁶⁾ Abderhalden, E. u. E. Gressel: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 74, S. 472. 1911. ⁷⁾ Knoll, Ludwigshafen, D.R.P. 197648.

Man erhält Quecksilberjodidjodfettverbindungen, wenn man Elajomargarinsäure oder verseifte Holzöle mit unterjodiger Säure in Gegenwart von Quecksilberoxyd behandelt¹⁾.

Riedel, Berlin, beschreibt ein Jodlecithin, dargestellt durch Einwirkung von Jodmonochlorid oder Mischungen, welche Chlorjod abgeben auf Lecithin. Die Verbindung enthält Jod in den ungesättigten Fettsäureradikalen substituiert²⁾.

G. Richter, Budapest³⁾, jodiert Lecithin in Tetrachlorkohlenstofflösung mit gasförmiger Jodwasserstoffsäure und filtriert durch wasserfreies Natriumcarbonat. Jodlecithin enthält 32% Jod.

Die folgenden Verbindungen enthalten zwei verschiedene Halogene oder Halogen und Schwefel:

Fette bzw. Fettsäuren und deren Ester, die Brom und Jod gleichzeitig enthalten und haltbar sind, stellt Majert, Berlin⁴⁾, dar durch Einwirkung von Brom und Jod in zur vollständigen Halogenisierung unzureichender Menge.

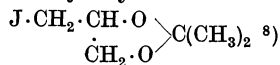
E. Merck beschreibt die Darstellung von haltbaren Jod- und Bromfetten, indem man Jod- und Bromwasserstoffsäure in wässriger Lösung und in statu nascendi auf die Fette einwirken läßt⁵⁾.

o-Oxybenzoesäure oder deren o-Acidylverbindungen oder deren Homologen usw. werden mit Jodhydrinen verestert oder die in der Alkoholgruppe chlorierten oder bromierten Ester mit Jodsalzen umgesetzt. Man erhält Salicylsäurejodäthylester durch Kochen von Salicylsäurechloräthylester mit Jodnatrium in alkoholischer Lösung oder durch Verestern von Äthylenjodhydrin mit Salicylsäurechlorid in Gegenwart von Benzol und Pyridin. Durch Acetylierung erhält man Acetylsalicylsäurejodäthylester. Beschrieben sind ferner Acetylsalicylsäureglycerin- α -jodhydrinester, Acetylsalicylsäuredijodpropylester, Acetyl-p-kresotinsäurejodäthylester. Die Substanzen sind von der Haut aus resorbierbar⁶⁾.

Die Amide und Ureide der höheren brom- oder jodsubstituierten Fettsäuren sind gut krystallisierende Verbindungen, sie werden im Organismus gut aufgespalten und sollen weder giftig sein, noch unangenehme Nebenwirkungen haben. Sie sind nach den bekannten Verfahren darstellbar. Beschrieben sind: Dijodbrassicinsäureamid, Dibrombehensäureureid, Jodbehensäureamid⁷⁾.

Jodglycerinderivate.

Alival ist Aceton-glycerin- α -jodhydrin.



Jodthion, Dijodoxypropan $\text{C}_3\text{H}_5\text{J}_2 \cdot \text{OH}$ wurde als Ersatzmittel der Jodtinktur empfohlen.

Joddioxypropan erhält man durch Digerieren von α -Chlorhydrin mit Jodalkalien bei einer 90° nicht übersteigenden Temperatur im Dunkeln⁹⁾. Bei der Darstellung von Joddioxypropan kann man Jodalkalien bei der Einwirkung auf α -Chlorhydrin unterhalb 90° durch Joderdalkalien oder Jodmagnesium ersetzen¹⁰⁾.

Das Isomere des Jodthions, das 1.2-Dijod-3-oxypyropan spaltet an der Luft sehr leicht Jod ab und geht in den Dijodpropylalkohol über, der eine allmählich fortschreitende Lähmung, die durch tetanische Krämpfe unterbrochen wird, auslöst, da das Jodthion nur Lähmung ohne jede Reizerscheinungen verursacht. Das Jod wird in iosiniertem Zustand durch die Nieren ausgeschieden. Das Isomere ist praktisch nicht verwendbar¹¹⁾.

Dem Benzojodhydrin ($\text{C}_3\text{H}_5\text{ClJ}(\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO}_2)$), also dem Chlorjodbenzoesäureglycerinäther sollen bei der internen Verabreichung als Ersatzmittel der Jodalkalien keine unangenehmen Nebenwirkungen zukommen. Doch ist diese Substanz eine braungelbe, fettige Masse, die man erst mit Zucker mischen muß, um sie verabreichen zu können¹²⁾.

1) Riedel, Berlin, D.R.P. 215664. 2) D.R.P. 155629. 3) D.R.P. 223594.

4) D.R.P. 139566. 5) D.R.P. 159748. 6) Höchst, D.R.P. 360491.

7) Bayer, D.R.P. 248993.

8) Fischer, E. u. Ernst Pfähler: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 53, S. 1606. 1920.

9) D.R.P. 291922, Zusatz zu D.R.P. 291541. 10) Lüders, D.R.P. 291541.

11) Mancini, Mario A.: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 30, S. 161. 1920.

12) Chenal: Thèse de Paris 1896.

Man behandelt s-Dijod-i-propylalkohol $\text{CH}_2(\text{J}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{J}$ mit Trialkylaminen oder α,γ -Bisdialkylamino- β -oxypropane mit Alkyljodiden oder führt die Dichloride der Dibromide der α,γ -Bistrialkylammonium- β -oxypropane in die Dijodide über. Dargestellt werden s-Hexamethyldiamino-i-propylalkoholdijodid und s-Tetramethyldiäthyldiamino-i-propylalkoholdijodid. Die Produkte spalten leicht Jod ab¹⁾.

Jodierte Basen und Aminosäuren.

R. Benkö erhitzt Gelatine mit Hexamethylentetramindijodid. Diese Verbindung wurde als „Mirion“ in die Therapie eingeführt und bald wieder verlassen²⁾.

Die Substitutionsprodukte des Coffeins und Theobromins, z. B. das jodwasserstoffsäure Dijodocoffein, sind so labil, daß sie schon bei der Berührung mit Wasser Jod abspalten und in halbwegs erheblichen Dosen innerlich gegeben durch die Elimination des Jods in den Respirationswegen krampfhaften Husten erzeugen.

Zu den erfolglosesten Bemühungen in der Arzneimittelsynthese gehört das bei jungen Synthetikern und bei jungen Fabrikanten so beliebte Einführen von Halogen in bekannte Arzneikörper. Um so erfolgloser muß so ein Bemühen erscheinen, wenn zur Einführung eine Grundsubstanz gewählt wird, die an und für sich sehr teuer ist. Da die mit Brom oder Jod substituierten und addierten Körper meist keine besonders hervorragenden Wirkungen, insbesondere keine neuen verwertbaren Eigenschaften zeigen, so fristen sie meist nur ein Eintagsdasein. In der Thallinperiode wurde ein Jodadditionsprodukt des Thallinsulfates als Thallinperiodat eingeführt, und Grenville behandelte damit Carcinome angeblich mit bestem Resultat. Jodopyrin ist Jodantipyryn, in dem ein Wasserstoff der Phenylgruppe durch Jod ersetzt ist. Der Körper wirkt wie Antipyryn und Jod, hat aber vor einer Mischung beider keinen Vorteil, soll aber angeblich wegen Ersatz des Wasserstoffes weniger giftig sein als Antipyryn³⁾. Ebenso wurde Bromopyrin, d. i. Monobromantipyryn, dargestellt, über dessen Wirkung nichts bekannt ist.

Chlorantipyryn wurde durch Einwirkung von Chlorkalk und Salzsäure auf Antipyryn gewonnen, fand jedoch nie eine Verwendung.

Wenn man in das Molekül des 1-Phenyl-2.3-dimethyl-5-pyrazolons gleichzeitig Brom und Jod einführt, so erhält man 1-p-Bromphenyl-2.3-dimethyl-4-jod-5-pyrazolon und 1-p-Jod-phenyl-2.3-dimethyl-4-brom-5-pyrazolon, indem man zuerst das Bromderivat darstellt und jodiert oder umgekehrt verfährt⁴⁾.

Ein jodhaltiges, wasserlösliches Präparat entsteht aus 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon, wenn man Jodwasserstoffsäure vom spez. Gew. 1.7 zu einer wässrigen gesättigten Lösung der freien Base zusetzt, die Flüssigkeit zur Trockne eindampft und mit Alkohol-Äther auswascht⁵⁾.

β -Chloräthylurethan, aus Chlorkohlensäure- β -chloräthylester und Ammoniak erhalten, wird mit Natriumjodid und absolutem Aceton im Rohr auf 80—90° erhitzt. Man erhält β -Jodäthylurethan. α,α' -Dijodisopropylurethan erhält man analog aus α,α' -Dichlorisopropylurethan. Aus Allophansäure- β -chloräthylester erhält man Allophansäure- β -jodäthylester. Aus β -Chloräthylacetylurethan erhält man analog β -Jodäthylacetylurethan. Die Jodwirkung soll wegen der Urethangruppe im Nervensystem zur Auslösung kommen⁶⁾.

Jodantifebrin scheint beide Wirkungen (Antifebrin- und Jodwirkung) einzubüßen, da es nicht resorbiert wird, wohl wegen seiner äußerst geringen Löslichkeit. Dem Jodophenin, dem Trijodderivat des Phenacetins, wußte man nur nachzusagen daß es antibakteriell wirke⁷⁾. Dieses Jodsubstitutionsprodukt hat in der medizinischen Welt ebenfalls gar keine Beachtung gefunden. Es zersetzt sich in allen Lösungsmitteln unter Abgabe von Jod, wirkt durch Abspaltung von Jod antiseptisch, da aber die Jodmenge sehr groß ist, so wirkt das

¹⁾ Bayer, Leverkusen, A.P. 1526627. ²⁾ E.P. 164306/1921.

³⁾ Laveran u. Arnold: Rev. méd. 1897, Nr. 2. — Von Dittmar 1885 dargestellt, von E. Münzer geprüft. ⁴⁾ Höchst, D.R.P. 254487.

⁵⁾ Delli u. Paolini, Rom, D.R.P. 180120.

⁶⁾ Chincin, Ujpest, D.R.P. 387963. ⁷⁾ D.R.P. 58409.

Präparat ebenso reizend wie eine reine Jodlösung und besitzt demnach vor dieser keine Vorzüge¹⁾. Ebenso wenig hat Chinjodin, ein Jodsubstitutionsprodukt des Chinins, welches leicht spaltbar ist und bei Gesunden und Kranken den Stickstoffwechsel regelmäßig steigert, eine Bedeutung erlangt.

Jodchinin und Jodcinchonin erhält man durch Behandeln dieser Basen in sehr verdünnter salzsaurer Lösung mit Chlorjod in Salzsäure in molekularen Verhältnissen; macht man alkalisch, so fällt ein rein weißer Niederschlag heraus²⁾.

* * *

Jodacetylierte Salicylsäuren werden aus jodierten fetten Säuren, und zwar aus deren Chloriden, Bromiden oder Anhydriden und Salicylsäure dargestellt. Beschrieben ist die Darstellung von Jodacetylsalicylsäure³⁾.

Max Haase, Berlin, jodiert Salicylsäure, indem er Jod in alkalischer Lösung einwirken läßt, und zwar eine weniger als die molekulare Menge Jod in Gegenwart von Jodkalium, und die jodierte Säure durch Mineralsäure ausfällt⁴⁾.

Verwendet man dieses Verhalten zur Jodierung von Acetylsalicylsäure, so wird die Acetylgruppe abgespalten. Man kann aber die jodierte Acetylsalicylsäure erhalten, wenn man bei der Acetylierung jodierte Salicylsäure verwendet. Jodacetylsalicylsäure $C_6H_3J \begin{matrix} O \cdot CO \cdot CH_3 \\ \diagdown \\ COOH \end{matrix}$ ist ein geschmackloser Körper⁵⁾.

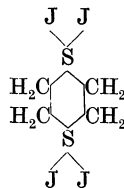
Max Haase, Berlin⁶⁾, stellt Monojodsalicylsäureamid in der Weise her, daß er Salicylsäureamid in alkalischer Lösung mit Jod-Jodkalium behandelt, welches weniger freies Jod enthält, als zur Monojodierung notwendig ist.

Als Mittel gegen Urticaria werden Jodsaponine empfohlen, die völlig reizlos sein sollen. Man erhält sie durch Erhitzen von Saponinen mit Jod bei Gegenwart von Wasser⁷⁾.

Es läßt sich also die Regel aufstellen, daß Substitutionen mit Brom oder Jod bei den antipyretisch wirkenden Mitteln nie neue verwertbare Eigenschaften des neuen Körpers zutage fördern und man höchstens zu Körpern gelangt, welche ebenso wirken, wie die Mischung von einem Halogenalkali mit dem reinen Antipyreticum. Es ist auch von vornherein nicht abzusehen, auf welcher theoretischen Überlegung Synthesen dieser Art beruhen sollen, und welche neue Eigenschaften der Erfinder zu erlangen gedachte. Aber wir glauben nicht irrezugehen, wenn wir annehmen, daß bei der großen Reihe der noch zu findenden Körper noch immer eine große Reihe von Halogensubstitutionsprodukten, sowie von Sulfo Säuren dieser Körper zwecklos dargestellt werden wird.

Jod- und Bromäthylsulfurethan sind ziemlich giftig. Acetyljodäthylurethan $CH_3 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot OC_2H_4J$ ist giftiger als Jodäthylurethan. Durch Überführung in Jodäthylallophanat $NH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot OC_2H_4J$ sinkt die Giftigkeit. Diese Verbindungen gehen in Gehirn und Fett über. Jodäthylallophanat wird so rasch ausgeschieden wie Jodkalium⁸⁾.

Diäthylendisulfidtetrajodid



wirkt sehr stark antiseptisch, es spaltet im Organismus Jod ab⁹⁾.

Die E. Baumannsche Entdeckung, daß in der normalen Schilddrüse der Tiere Jod in fester organischer Bindung enthalten ist und diese Jodothyrin

1) Siebel: Dtsch. med. Zeitg. 1891, S. 527.
 2) Ostermayer, Erfurt, D.R.P. 126796.
 3) D.R.P. 221384, Zusatz zu D.R.P. 212422, siehe Hauptpatent bei Chlor- und Brom-
 derivate. 4) D.R.P. 224536. 5) D.R.P. 224537. 6) D.R.P. 224346.
 7) D.R.P. 275441.
 8) Issekutz, B. u. A. Fukats: Biochem. Zeitschr. Bd. 145, S. 1. 1924.
 9) Bachem, C.: Biochem. Zeitschr. Bd. 129, S. 190. 1922.

genannte Substanz starke stoffwechselsteigernde Wirkungen schon in sehr kleinen Dosen auszulösen vermag, hat dazu geführt, Jod in Eiweißkörper zu substituieren in der Hoffnung, so auf synthetischem Wege zu dem Jodothyryn analog wirkenden Substanzen zu gelangen. Diese Hoffnung ist nicht erfüllt worden, hingegen hat man Substanzen erhalten, die man ganz gut als Ersatzmittel der Jodalkalien benützen kann. So wurden unter den verschiedensten Namen Jodderivate von verschiedenen Eiweißkörpern dargestellt.

Das Jodieren von Eiweißkörpern gelingt leicht, wenn man deren wässrige Lösung entweder mit Jodjodkaliumlösung behandelt oder in die warme wässrige Lösung so lange feingepulvertes Jod einträgt, als noch eine Aufnahme von Jod erfolgt und hierauf die Lösung mit Hilfe von Essigsäure koaguliert¹⁾.

Auch aus Peptonen und Albumosen kann man auf diese Weise leicht zu wasserlöslichen Jodderivaten gelangen. F. Blum stellte durch alkalische Spaltung von jodiertem Eiweiß ein schwefelfreies jodiertes Produkt her, welches 10⁰/₀ Jod enthält, aber keineswegs in seinen therapeutischen Eigenschaften mit dem Jodothyryn aus der Schilddrüse übereinstimmt, aber als Jodkaliumersatz bei der Syphilisbehandlung unter dem Namen Jodalbacid²⁾ von mancher Seite empfohlen wurde.

Das Baumannsche Jodothyryn ist ein unreiner Körper, welcher stark jodhaltig ist und nach dem Entjoden durch Reduktion Tryptophanreaktionen zeigt. Durch alkalische Hydrolyse von Thyreoidea erhielt Kendall eine von ihm Thyroxin benannte Verbindung in mehreren Formen, von denen nur eine sich als wirksam erwies. Dieses Thyroxin besitzt aber nach den Untersuchungen von C. R. Harington³⁾ nicht die von Kendall angegebene Zusammensetzung, sondern C₁₅H₁₁O₄NJ₄ und ist durch die Hydrolyse racemisiert. Das Desjodothyroxin ist β -[4-(4-Oxyphenoxy)-phenyl]- α -aminopropionsäure (p-Oxyphenyläther des Tyrosins). Im Thyroxin scheinen die J-Atome die Stellen 3,5, 3', 5' einzunehmen.

Das Thyroxin existiert in reduzierter und oxydierter Form. Das aus der Drüse isolierte ist die reduzierte Form.

Die reduzierte und die oxydierte Form des Thyroxins mit offenem Pyrrolring hat keine Wirkung, aber die oxydierte Form mit geschlossenem Ring erzeugt Sinken des Blutdruckes, Zunahme der Pulsfrequenz, der Atmung und des Stoffwechsels⁴⁾.

Auf Grund der Annahme, daß es sich um ein jodiertes Tryptophanderivat handelt, wurden verschiedene Indolderivate jodiert und experimentell geprüft.

Dijod-l-Tryptophan ist ziemlich giftig, nach Wochen wirkt es wie Dijod-l-tyrosin aber viel schwächer⁵⁾.

β -Bz-oxy-Pr-dihydroindolylalanin beschleunigt die Metamorphose von Kaulquappen in analoger Weise wie 3,5-Dijodtyrosin und Thyreoidea. Im jodierten Zustand ist die Verbindung bedeutend wirksamer⁶⁾.

Jodierte Indol-2-carbonsäure-3-propionsäuren wirken weder wie Thyroxin noch wie Schilddrüsenextrakt⁷⁾.

Man läßt auf eine Lösung von Oxindol in konz. Mineralsäure eine Lösung von Chlorjod einwirken und erhält 5-Monojodoxindol⁸⁾.

5,7-Dijodindol-3-essigsäure und die Homologen erhält man durch Kondensation von Dijodphenylhydrazin mit Aldehydsäuren vom Typus der γ -Oxopropan- α -carbonsäure

¹⁾ Hopkins, G. u. Brook: Journ. of physiol. Bd. 22, S. 184.

²⁾ Blum, F.: Münch. med. Wochenschr. 1898, S. 233.

³⁾ Biochemical Journ. Bd. 20, S. 293, 300. 1926.

⁴⁾ Kendall, E. C.: Journ. of. biol. chem. Bd. 63, S. XI. 1925.

⁵⁾ Abderhalden, E.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 201, S. 432. 1923.

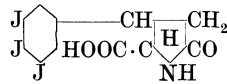
⁶⁾ Abderhalden, E.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 206, S. 467. 1924.

⁷⁾ Kalb, L. (B. Romeis): Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 59, S. 1861. 1926.

⁸⁾ D.R.P. 429100.

oder deren Estern und Erhitzen des Kondensationsproduktes mit alkoholischen Säuren. Beschrieben ist ferner die 5.7-Dijodindol-3-propionsäure¹⁾).

3.4.5-Trijodphenylpyrrolidoncarbonsäure



wirkt auf den Grundumsatz gar nicht ein²⁾).

Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, aromatische Eiweißspaltlinge zu jodieren, aber die dargestellten Substanzen, von Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan und Histidin sich ableitend, hatten nicht die erwarteten Wirkungen.

Verglichen mit Thyroxin ist Dijodtyrosin nach jeder Richtung hin nur schwach wirksam³⁾).

Dijodtyrosin ist als Dinatriumsalz bei Kaninchen und Affen intravenös ungiftig. 2 g machen beim Menschen keinen Jodismus⁴⁾. 3.5-Dijod-l-tyrosin gibt im Organismus 46% seines Jods aus der organischen Bindung ab. Aus dem 3.5-Dijod-r-tyrosin wird viel weniger Jod abgespalten⁵⁾. Glycyl-3.5-dijod-l-tyrosin gibt im Organismus ionisiertes Jod ab⁶⁾).

Nach Zufuhr von 3.5-Dijod-l-tyrosin findet man im Hundeharn ionisiertes Jod, während bei Verabreichung von Glycyl-3.5-dijod-l-tyrosin sich im Harn nur Jod in organischer Bindung findet. Vielleicht handelt es sich um eine Dijod-p-oxyphenyl-brenztraubensäure bzw. -milchsäure, vielleicht zum Teil noch an Glykokoll gekuppelt⁷⁾).

Ganz reines 3.5-Dijod-l-tyrosin übt die charakteristische Schilddrüsenwirkung aus. 3.5-Dijod-d-tyrosin wirkt erst bedeutend später, vielleicht nur deshalb weil es nicht ganz rein und Racemkörper enthält, so daß die reine d-Verbindung vielleicht keine Wirkung hat.

2.4.6-Trijodphenol ist sehr giftig und wirkt nicht wie Schilddrüse.

Wegen der starken Dissoziation des jodwasserstoffsäuren und bromwasserstoffsäuren Caseins⁸⁾ in wässriger Lösung werden wohl solche Substanzen sogar hinter Jodkalium oder Bromkalium zurückstehen. Ebenso wurden Jodleimverbindungen dargestellt, welche, um sie unlöslich und dadurch auch geschmacklos zu machen, ferner um die Gerbsäurewirkung dem Präparate zu verleihen, mit Tannin kombiniert wurden.

Knoll, Ludwigshafen, stellen organische Jodverbindungen aus den Chlor- oder Bromverbindungen durch Einwirkung von Alkalijodiden her, indem sie die Reaktion in Gegenwart von Aceton, Methyläthylketon, Diäthylketon oder Acetessigester ausführen⁹⁾).

Chlor- und Bromderivate.

Die allgemeine Bedeutung des Eintrittes von Chlor und Brom in organische Verbindungen wurde bereits im allgemeinen Teile auseinandergesetzt. Der Eintritt von Chlor in Substanzen der aliphatischen Reihe vermag denselben narkotische Eigenschaften in starkem Maße zu verleihen, ebenso kommen diesen Derivaten herzscheidende Wirkungen zu. Aber den Chlorsubstitu-

¹⁾ D.R.P. 425 041.

²⁾ Harington, C. R.: Journ. of biol. chem. Bd. 64, S. 29. 1925.

³⁾ Romeis, B. u. Th. Zwehl: Klin. Wochenschr. Bd. 4, S. 703. 1925.

⁴⁾ Berthelot, Albert: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 152, S. 1323. 1911.

⁵⁾ Oswald, Adolf: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 62, S. 399. 1909.

⁶⁾ Slawu, J.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 76, S. 734.

⁷⁾ Abderhalden, E. u. W. Stix: Fermentforschung Bd. 7, S. 179. 1923.

⁸⁾ Erb: Zeitschr. f. Biol. Bd. 51. — Ley: Zeitschr. f. physikal. Chem. Bd. 4, S. 319. 1889.

⁹⁾ D.R.P. 230 172.

tionsprodukten der aromatischen Reihe, in denen Chlor Kernwasserstoff ersetzt, kommen, im Gegensatz zu den aliphatischen gechlorten Alkoholen, Aldehyden und Kohlenwasserstoffen, keine hypnotischen Eigenschaften mehr zu, aber der Eintritt von Halogen in diese Verbindungen steigert die diesen eigentümliche antiseptische Kraft in erheblicher Weise. Doch ist auch diese Fähigkeit nicht allein vom Eintritte des Chlors, sondern auch von der Stellung desselben abhängig. So ist von den drei isomeren Monochlorphenolen die p-Verbindung die am stärksten antiseptisch wirkende, dann folgt m- und schließlich o-Chlorphenol. Dasselbe Verhalten zeigen die Bromsubstitutionsprodukte, ebenso wie die Chlorsalole. Der unangenehme Geruch des p-Chlorphenols ist bei der Verwendung als Antisepticum sehr hinderlich. Hingegen kommt diese Eigenschaft des üblen Geruches dem p-Chlorsalol nicht zu. Da p-Chlorsalol im Darne p-Chlorphenol abspaltet, welches ja ein stärkeres Antisepticum ist als Phenol selbst, so ist p-Chlorsalol als Darmantisepticum ein energischer desinfizierendes Mittel als Salol. Doch wird diese Substanz anscheinend wegen der Reizwirkung nicht verwendet. o-Chlorsalol ist wegen seines Geruches als Arzneimittel für den internen Gebrauch nicht verwendbar.

p-Dichlorbenzol wird als Antisepticum bei Hautkrankheiten empfohlen, ebenso als Mottenpulver.

o-Chlorphenol und o-Bromphenol erhält man, wenn man auf hoch erhitztes (150 bis 180°) Phenol, Chlor oder Brom einwirken läßt.

o-Monobromphenol wurde zur Erysipelbehandlung mit gutem Erfolge benützt.

Die Carbonate des Chlorphenols werden in der üblichen Weise dargestellt, indem man auf die alkalische Chlorphenollösung Phosgen gas einwirken läßt oder indem man eine benzolische Chlorphenollösung in Druckgefäße mit Phosgen gas erhitzt¹⁾.

Chlor-m-kresol (Lysochlor) ist nach mehreren Berichten ein ausgezeichnetes Mittel für Händedesinfektion, dabei relativ wenig giftig²⁾. Parol ist p-Chlor-m-kresol in alkalischer Lösung.

Chlor-m-kresol $\text{CH}_3 : \text{OH} : \text{Cl} = 1 : 3 : 6$ erhält man durch Chlorierung von reinem m-Kresol oder einem technischen Gemisch aus m- und p-Kresol, indem man das chlorierte m-Kresol sulfuriert, dabei geht nur die p-Verbindung in die Sulfosäure über, während die m-Verbindung unverändert bleibt und leicht abgeschieden werden kann. Diese Sulfosäure gibt besonders schwer lösliche Salze und kann so in Form des Natriumsalzes von den anderen getrennt werden. Die Sulfogruppe wird dann durch Erhitzen mit starken Säuren abgesprengt³⁾.

Flemming und Schülke & Mayr⁴⁾ erzeugen ein Desinfektionsmittel aus einem Gemisch von chloriertem symmetrischen Xylenol mit p-Chlor-m-kresol. An Stelle von chloriertem symmetrischen Xylenol kann man andere Xylenole, z. B. Chlorxylenol in Mischung mit p-Chlor-m-kresol oder anderen chlorierten Kresolen verwenden⁵⁾.

An Stelle der chlorierten Kresole werden komplexe Alkalisalze halogensubstituierter Phenole gemäß D.R.P. 247410 verwendet⁶⁾.

Für die aromatischen Bromderivate gilt dasselbe wie für die Chlor- und Jodderivate.

Trotz der vielen Vorteile, die die Anwendung solcher Halogenphenolderivate bieten würde, haben sie in der Therapie keine Verbreitung gefunden, ebenso wenig wie die zahlreichen substituierten Salole, die nach der Nenckischen Synthese dargestellt wurden⁷⁾. Der Grund liegt darin, daß der Vorteil der höheren antiseptischen Wirkung der chlor- und bromsubstituierten Phenole den großen Nachteil ihrer schleimhautreizenden Eigenschaften nicht aufwiegt.

¹⁾ Heyden, D.R.P. 81375, Zusatz zu D.R.P. 58129.

²⁾ Laubenheimer: Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 4. S. 199. — Conrad: Arch. f. Gynäkol. Bd. 91, Nr. 2, I, Kada Diss. 1910.

³⁾ Liebrecht, Frankfurt, D.R.P. 233118.

⁴⁾ D.R.P. 300321.

⁵⁾ D.R.P. 302013, Zusatz zu D.R.P. 300321.

⁶⁾ D.R.P. 303083, Zusatz zu D.R.P. 300321.

⁷⁾ D.R.P. 70519.

Von solchen Derivaten sind bekannt: die Salicylsäureester des o-, m- und p-Chlorphenol, des o- und p-Bromphenol, des Dichlorphenol-2.6- und 1.4-, des Dibromphenol-1.2.6- und 1.2.4-, des Trichlorphenols-1.2.4.6-, wobei OH 1 und des Tribromphenol-1.2.4.6- des Trijodphenol-1.2.4.6-, des o- und p-Monojodphenols und des Dijodphenols.

Die Substitution von Chlor oder Brom in den Kern der aromatischen Carbonsäuren zeigt dieselben Effekte wie bei den Phenolen. Ihre Darstellung kann als völlig zwecklos bezeichnet werden.

6-Chlor-1-methyl-3-oxybenzol-4-carbonsäure, welche antiseptisch wirkt, erhält man, wenn man p-Chlor-m-kresolnatrium (OH:CH₃:Cl = 3:1:6) mit Kohlendioxyd unter Druck auf 160—180° erhitzt¹⁾.

Brom-p-oxybenzoesäure²⁾ erhält man, wenn man p-Oxybenzoesäure oder ihre Alkyl-ester in Eisessig oder in Lauge gelöst mit Brom versetzt. Mono- und Dichlor-p-oxybenzoesäure lassen sich leicht erhalten, wenn man Chlor auf eine Eisessiglösung von p-Oxybenzoesäure einwirken läßt³⁾. p-Chlor-m-oxybenzoesäure erhält man, wenn man Chlor oder besser Schwefeldichlorid SCl₂ in einem Verdünnungsmittel auf m-Oxybenzoesäure einwirken läßt⁴⁾. In gleicher Weise erhält man p-Brom-m-oxybenzoesäure, wenn man auf eine Schwefelkohlenstofflösung von m-Oxybenzoesäure bei Gegenwart von Eisenbromür Brom einwirken läßt⁵⁾.

Chloramine (Mianin) wird ein Antisepticum⁶⁾ genannt, welches p-Toluol-Natriumsulfochloramid ist.

Alle die Chloramingruppe $\begin{matrix} R \\ R_1 \end{matrix} > N - Cl$ enthaltenden Substanzen sind stark keimtötend. Die Gegenwart von mehr als einer Chloramingruppe verstärkt die keimtötende Kraft der Substanzen nicht merklich. Die keimtötende Wirkung mancher Chloraminkörper ist im Verhältnis zum Molekül größer als die des Natriumhypochlorits. Substitution von Cl-, Br-, J-, CH₃-, C₂H₅- oder NO₂-Gruppen in den Kern aromatischer Chloramine führt nicht zu einer starken Vermehrung der keimtötenden Wirkung; meistens tritt sogar eine geringe Verminderung ein. Die Chloraminderivate des Naphthalins oder anderer zweikerniger Verbindungen des Sulfochloramintypus ähneln völlig den entsprechenden einfacheren aromatischen Körpern in ihrer keimtötenden Eigenschaft. Die weniger untersuchten Bromamine sind schwächer in ihrer Wirkung als die entsprechenden Chloramine. Aber die Natriumsulfochloramine sind wirksamer als unterbromigsaures Natron⁷⁾.

Die von Dakin als Chloramine bezeichneten Chlorsulfamine, besonders die typischen Vertreter beider Klassen Chloramin T (p-Toluoldichlorsulfamid) und Chlorazen bzw. Tochlorin (Natriumsalz des p-Toluolmonochlorsulfamids) sind vermöge der Abspaltung unterchloriger Säure stark bactericid, ohne auch bei stärkerer Konzentration die hautreizenden Wirkungen der Hypochlorite zu haben⁸⁾.

Pantosept ist das Natriumsalz der Dichlorylparasulfaminbenzoesäure $C_6H_4 \begin{matrix} \text{COONa} \\ \text{SO}_2\text{NCl}_2 \end{matrix} + 3 H_2O$. Es zerfällt in wässriger Lösung in Gegenwart von Zellen in 2 Mol. unterchlorige Säure $\longrightarrow C_6H_4 \begin{matrix} \text{COONa} \\ \text{SO}_2\text{NH}_2 \end{matrix} + 2 ClOH$ und weiter unter Abspaltung von aktivem Chlor $2 ClOH = Cl_2 + H_2O + O'$ und nascentem Sauerstoff. Pantosept ist haltbar und ungiftig. Es wird als eine haltbare Dakinsche Lösung in fester Form bezeichnet.

Nach N. O. Engfeldt⁹⁾ ist von den für Chloramin von Hantzsch und

1) Riedel, D.R.P. 275093.

2) Hähle, D.R.P. 60637.

3) Heyden, D.R.P. 69116.

4) Merck, D.R.P. 74493.

5) Merck, D.R.P. 71260.

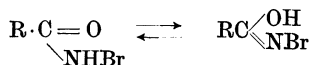
6) Brit. med. Journ. 1916, I, S. 87 u. 335.

7) Dakin, H. D., J. B. Cohen, M. Daufresne u. J. Keryon: Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B. Bd. 89, S. 232. 1916.

8) Bougault, J.: Journ. de pharmacie et de chim. [7] Bd. 16, S. 274. 1918.

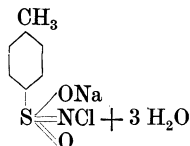
9) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 126, S. 1. 1923.

Dollfus¹⁾ und Chattaway²⁾ aufgestellten Formeln, welche ausdrücken, daß halogenierte Säureamide in zwei tautomeren Formen auftreten, welche von Hantzsch und Dollfus Pseudosäureformen und Imidsäure-(Acid-)formen genannt werden,



die letztere, welche den Charakter einer wirklichen Säure mit dissozierbarem Wasserstoff hat, ist die wahrscheinlichste, sobald das Präparat in der Form des Alkalisalzes auftritt.

p-Toluolsulfochloramidnatrium würde dann die Konstitution

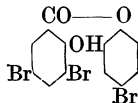


haben.

Dieses Chloramid kann als eine organische Hypochloritverbindung betrachtet werden. $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NaNCl} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2 + \text{NaClO}$. Das Präparat ist sehr stabil aber gegen direktes Sonnenlicht sehr empfindlich und, wie Dakin gefunden, außerordentlich bakterientötend.

Chlorylsulfamide sollen als keimtötende Mittel Verwendung finden³⁾. Man führt zu diesem Zwecke die Sulfamide aromatischer Carbonsäuren in üblicher Weise in die entsprechenden Dichlorylverbindungen über. Die Einführung der Carbonylgruppe in den Kern erhöht die Beständigkeit der Chlorylsulfamide. Dichlorylsulfamidbenzoesäure erhält man aus p-Benzoesäuresulfamid und Alkalihypochloritlösung durch Ansäuern mit Essigsäure. Aus dem Filtrat fällt Schwefelsäure geringe Mengen Monochlorylsulfamidbenzoesäure.

Ein Bromderivat des Salols, in welchem Brom sowohl im Kerne der Salicylsäure als auch im Kerne des Phenols substituiert ist, ist das von Rosenberg⁴⁾ dargestellte Tribromsalol vom Schmelzpunkte 195°. Dieses Tribromsalol



spaltet sich in Dibromsalicylsäure und p-Bromphenol, während gewöhnliches Tribromsalol sich in die unbeständige Tribromsalicylsäure und Phenol verseifen läßt.

Man bromiert, um die erstgenannte Verbindung zu erhalten, Salol in der Eiskälte in der Weise, daß man Salol in die achtfache Menge Brom einträgt.

Dieses Tribromsalol soll hypnotisch und hämostatisch wirken⁵⁾. Die hypnotische Wirkung dieses Präparates, wie alle Bromwirkungen desselben muß man entschieden in Abrede stellen, ebenso wie, daß zwischen diesem Präparat und dem gewöhnlichen Tribromsalol Unterschiede in der physiologischen Wirkung bestehen. Es ist auch dieses Präparat trotz solcher Angaben nicht zu einer praktischen Bedeutung gelangt.

p-Monobromphenylacetamid $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$, Antiseptin genannt, ist aus dem Grunde ein wirksamer Körper gegen geformte Fermente, weil hier die antiseptische Kraft des Phenylacetamids durch den Eintritt von Brom in die p-Stellung gesteigert wird. Therapeutische Erfahrungen über diesen Körper liegen nicht vor.

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 35, S. 228, 250. 1902.

²⁾ Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 87, S. 145. 1905.

³⁾ Max Claaß, München, D.R.P. 318899.

⁴⁾ D.R.P. 94284, 96105.

⁵⁾ Sem. méd. 1897, Nr. 40.

Der Versuch, Dibromgallussäure, in welcher beide Bromatome Kernwasserstoff ersetzen, als Ersatzmittel der Bromalkalien bei Epilepsie zu verwenden, muß aus dem schon öfter angeführten Grunde als gescheitert angesehen werden, weil der Organismus dieser ihn unzersetzt passierenden Substanz nicht Brom zu entziehen in der Lage ist.

Pyrobromon $C_{13}H_{18}N_3OBr$ ist eine Bromverbindung eines Pyrazolons. Die Ausscheidung erfolgt rasch. Dosen von über 1 g werden vom Menschen nicht gut vertragen. Es wurde bei Epilepsie und Hysterie empfohlen¹⁾.

Nur den aliphatischen Bromverbindungen können Eigenschaften wie den Bromalkalien zugeschrieben werden. Versuche, solche organische Derivate herzustellen, welche die beruhigenden Bromwirkungen besitzen, denen aber die depressiven Eigenschaften der Bromalkalien fehlen, sind zahlreich unternommen worden. Bromoform $CHBr_3$ z. B. findet nunmehr nur noch als Keuchhustenmittel Anwendung. Die Darstellung des Bromalin genannten Hexamethylentetraminbrommethylates $(CH_2)_6N_4 \cdot CH_3Br$ hat den gewünschten Erfolg nicht gehabt, da die sedative Wirkung wesentlich schwächer ist als bei den Bromalkalien, doch kommt es bei Anwendung dieser Substanz angeblich nicht zu den unangenehmen Nebenwirkungen der anorganischen Brompräparate²⁾. Auch Tribromhydrin $C_3H_5Br_3$, welches infolge seines Bromgehaltes schmerzstillend und beruhigend wirkt, hat keine solchen Vorzüge vor den Bromalkalien, daß seine Anwendung einen nennenswerten Umfang angenommen hätte, hingegen wirkt es wie Trichlorhydrin stark reizend auf die Darmschleimhaut.

Ureide hexahydrierter aromatischer oder fettaromatischer Carbonsäuren bzw. deren in der α -Stellung zur Carboxylgruppe monobromsubstituierte Derivate werden nach den üblichen Methoden durch Einwirkung von Harnstoff auf die Carbonsäuren erhalten. Man kann entweder von der freien Carbonsäure oder deren Nitrilen, Estern, Amiden oder Chloriden ausgehen. Beschrieben sind: Hexahydrobenzoesäureureid, Hexahydrophenyl- α -bromessigsäureureid. Die Verbindungen wirken bei geringer Giftigkeit sedativ und hypnotisch³⁾.

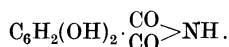
Brometon ist so wirksam wie Chloreton⁴⁾.

Auch das sehr billige Phthalimid⁵⁾ $C_6H_4 \begin{matrix} \text{CO} \\ \text{CO} \end{matrix} \text{NH}$ dient zur Darstellung von am Stickstoff substituierten Halogenverbindungen, über deren Wirksamkeit noch nichts bekannt ist.

So erhält man z. B. Chlorphthalimid, wenn man auf die wässrige Lösung von Phthalimid in Ätznatron Chlor einleitet. In ähnlicher Weise wird man wohl zum Brom- und Jodderivat gelangen.

Auch p-Dioxyphthalimid sollte als Antisepticum Verwendung finden. Durch 2 Mol. naszierende HCN auf 2 Mol. Benzochinon wird neben Hydrochinon Dicyanhydrochinon gebildet. $2 C_6H_4O_2 + 2 HCN = C_6H_2 \cdot (OH)_2^{1-4}(CN)_2^{2-3} + C_6H_4(OH)_2$.

Beim Erwärmen mit konz. Schwefelsäure entsteht p-Dioxyphthalimid



Bromderivate des Acetons erhält man durch Einwirkung von Brom auf Acetondicarbonsäure in wässriger Lösung, wobei eine feste Substanz, das Pentabromaceton, sich abscheidet, die sich durch verdünnte Alkalien rasch unter Abscheidung von Bromoform zerlegt. Bei Verwendung einer konzentrierten Acetondicarbonsäurelösung entsteht festes Penta- und flüssiges Tetrabromaceton. Als Neutralisationsmittel für den bei dieser Darstellung entstehenden Bromwasserstoff eignet sich Marmor am besten⁶⁾.

Die in der Norm am chlorreichsten Organe sind nach Bromsalzverabreichung am bromreichsten (Nencki und Schumoff-Schimanofski, sowie

¹⁾ Nardelli, G.: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 16, S. 169. 1913.

²⁾ Bardet: Nouv. remèd. 1894, S. 117. — Dtsch. Ärzte-Zeitg. 1902, S. 358.

³⁾ Sandoz, Basel, E.P. 230432/1925; F.P. 592541; Schw.P. 109582.

⁴⁾ Rowe, L. W.: Journ. of the Americ. pharm. assoc. Bd. 13, S. 22. 1924.

⁵⁾ D.R.P. 117005.

⁶⁾ D.R.P. 98009, Zusatz zu D.R.P. 95440 (siehe bei Jodverbindungen).

A. Ellinger und Y. Kotake). Brom wird an das Gehirn abgegeben und dort gespeichert, aber nicht angelagert, sondern das Gehirn enthält nur seinem Wasserreichtum entsprechend Brom. Bei Bromfütterung sinkt der Chlorgehalt im Hirn und Blut¹⁾).

Zimtester dibromid wirkt wie Bromnatrium und die Bromverteilung in den Organen ist ganz ähnlich. Sabromin bewirkt einen weit geringeren Bromgehalt des Gehirns als Bromnatrium und die Bromverteilung nach demselben unterscheidet sich prinzipiell von der von Bromnatrium und Zimtester dibromid, da beim Sabromin Unterhautzellgewebe und Leber Bromdepot sind. Aus der Lipoidlöslichkeit eines organischen Brompräparates kann man keine Schlüsse auf die Verteilung im Organismus ziehen²⁾).

Leicht resorbierbares bromsubstituiertes Fett, Bromipin³⁾ genannt, bewährt sich gut, es spaltet bei der Verbrennung im Organismus Bromwasserstoff ab und wirkt so als anorganische Bromverbindung⁴⁾).

Die Darstellung von Monobromfettsäuren führt man mit Bromsalzen, konzentrierter Schwefelsäure und Eisessig oder Chlorwasserstoff und Eisessig durch⁵⁾).

Der Vorteil der Verbindungen solcher Art beruht wohl darauf, daß der Organismus nicht wie bei der Anwendung der Bromalkalien unter dem Einflusse der ganzen Dosis auf einmal steht, sondern hier langsam die wirkende Substanz zur Geltung kommt. Ein anderer Vorteil mag in einer besseren Selektion der bromierten Fette für das Erfolgsorgan liegen. Aber dieser Vorteil, der sich darin äußert, daß die Nebenwirkungen der Bromalkalien eben durch die kleine zirkulierende Dosis vermieden werden, wägt durchaus den Nachteil nicht auf, welcher aus folgenden Gründen die ganze Wirkung in Frage stellt:

Wir verabreichen in der Praxis Brompräparate als Sedativa und als Hypnotica und greifen insbesondere bei Epilepsiebehandlung zu großen Dosen dieser Präparate um durch eine rasche Überflutung des Organismus mit der wirkenden Substanz den beabsichtigten Effekt, Erzeugung von Schlaf oder Coupierung eines epileptischen Anfalles, zu bewirken. Organische Substitutionsprodukte des Broms aber, welche nur langsam unter dem Einflusse der Oxydation im Organismus Brom oder Bromwasserstoff abzuspalten in der Lage sind, vermögen in diesem Sinne nicht zu wirken, und dieses ist der Grund, warum die zahlreich dargestellten Brompräparate der aliphatischen Reihe, denen ja Bromwirkungen tatsächlich zukommen, in der Therapie als Bromersatzmittel wohl häufig versucht werden, aber neben den Bromalkalien nur relativ geringere Bedeutung gewinnen können.

Sabromin ist dibrombehensaures Calcium⁶⁾. Die Darstellung geschieht analog dem Sajodin (s. d.).

Das Calciumsalz der Dibrombehensäure wird dargestellt durch Neutralisation der Dibrombehensäure und Umsetzung mit einem Calciumsalz⁷⁾. Die Umsetzung der Dibrombehensäure in das Magnesium- und Strontiumsalz⁸⁾ geschieht auf analoge Weise.

Um Bromlecithin darzustellen⁹⁾, sättigt man eine chloroformige Lösung von Lecithin mit Brom und trocknet im Vakuum. Das Produkt enthält 30—50% Br. Bromlecithin wird im Gegensatz zu Lecithin im Dünndarm nicht gespalten, es gelangt angeblich ungespalten zur Resorption.

Substanzen der Formel $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)(\text{R}_3)\text{X}(\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3 = \text{Alkyl}; \text{X} = \text{Halogen})$ werden durch Einwirkung von Ammoniak auf Halogentrialkylglycinester oder durch Einwirkung von Halogenalkyl auf Dialkylglycinamide erhalten. Aus Bromtrimethyl-

1) v. Wyß, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 59, S. 186. 1908.

2) Ellinger, A. u. Kotake: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65, S. 87. 1911.

3) Dtsch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 23.

4) D.R.P. 96495.

5) D.R.P. 196740.

6) D.R.P. 186740, 187449.

7) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 215007.

8) D.R.P. 215008. D.R.P. 215009.

9) Agfa, Berlin, D.R.P. 156110.

glycinmethylester erhält man Bromtrimethylglycinamid. Beschrieben sind ferner Jodtrimethylglycinamid, Bromtriäthylglycinamid, Jodtriäthylglycinamid¹⁾.

Heyden, Radebeul, stellen bromacetylierte Salicylsäuren her, indem sie Salicylsäure mit den Chloriden, Bromiden oder Anhydriden bromierter fetter Säuren bei Gegenwart eines säurebindenden Mittels behandeln. Salicylsäure wird in benzolischer Lösung mit Dimethylanilin und Bromacetyl bromid behandelt. Man erhält Bromacetylsalicylsäure. Ferner wurden dargestellt α -Brompropionylsalicylsäure und Tribromacetylsalicylsäure. Letzterer Körper soll vom Magen gut vertragen werden und viel stärker physiologisch wirken als Acetylsalicylsäure²⁾.

Trichloracetylsalicylsäure erhält man aus Salicylsäure und Trichloracetylhalogenid oder Anhydrid oder durch intermediäre Bildung dieser Halogenide mit oder ohne Zusatz von Kondensationsmitteln. Trichloracetylsalicylsäure ist geschmacklos³⁾.

Das sonst leicht zersetzliche Phenyl- α - β -dibrompropionsäureäthylester in haltbarer Form wird erhalten, wenn Zimtsäureäthylester in Petroläther mit Brom bromiert, wobei der Dibromester herausfällt, und ihn dann mit heißem Wasser behandelt⁴⁾.

Halogenalkyloxymonocarbonsäuren der aromatischen Reihe erhält man aus Halogenalkyläthern der Kresole der allgemeinen Formel⁵⁾ $C_6H_4 \begin{matrix} CH_3 \\ \diagdown \\ O \cdot R \cdot Halogen \end{matrix}$, wenn man sie der Einwirkung solcher Oxydationsmittel unterwirft, welche Toluol zu Benzoesäure oxydieren. Aus p-Kresolbromäthyläther erhält man durch Permanganat Bromäthyl-p-oxybenzoesäure. Aus dem o-Kresolbromäthyläther erhält man Bromäthylsalicylsäure. Die Oxydation kann man auch mit Schwefelsäure und Braunstein durchführen.

Dibromtyrosin (β -3.5-Dibrom-4-oxyphenyl- α -aminopropionsäure) erhält man, wenn man eine Suspension von Tyrosin in Eisessig mit Brom behandelt. Unter Bromwasserstoffentwicklung tritt Lösung ein, aus der im Vakuum das überschüssige Brom, der Bromwasserstoff und die Hauptmenge des Eisessigs abdestilliert. Der in Wasser gelöste Rückstand wird mit Alkalilauge bis zur Fällung versetzt⁶⁾.

Ein bromhaltiges Derivat des Salicylsäure-p-aminophenylesters erhält man, wenn man auf den Salicylsäure-p-aminophenylester α -Bromisovalerianylhaloide oder auf den Isovalerylalicylsäure-p-aminophenylester Brom einwirken läßt. Durch den Eintritt des α -Bromisovaleriansäureesters wird eine weitgehende Entgiftung des p-Aminosalols erzielt⁷⁾.

Monobromisovalerianoglykolharnstoff wird Archibromin genannt.

Aus dem oben angeführten Grunde vermögen auch die halogensubstituierten Eiweißkörper sowie Bromalbumine und Brompeptone nicht zur Geltung zu gelangen. Die Darstellung geschieht ähnlich wie die der Jodeiweißverbindungen. Auch Bromtanninleimverbindungen, Bromokoll genannt, wurden dargestellt.

Sie werden durch Fällen von Gelatinelösungen mit Bromtannin als geschmacklose, beinahe unlösliche Pulver dargestellt⁸⁾. Ferner wurden analog Bromtannineiweißverbindungen dargestellt durch Einwirken von Brom auf alkoholische Tanninlösungen und Fällen von Eiweißlösungen mit vorgenannter Lösung. Das Präparat enthält 18 % Brom⁹⁾. Nahezu geschmacklose Bromtanninverbindungen erhält man auch, wenn man Dibromtannin mit Formaldehyd behandelt und mit Salzsäure fällt. Sie enthalten 25 % Brom.

Dieterich (Helfenberg) stellt einen bromhaltigen Eiweißkörper, Bromeigon genannt in der Weise dar, daß er zu einer Eiweißlösung eine durch Auflösen von Brom in verdünntem Alkohol entstandene alkoholische Lösung von Bromal und Bromäthyl zusetzt. Nach mehreren Stunden wird die Mischung zu einer starren, farblosen Gallerte, die nun mit Alkohol gereinigt wird. Das Einwirkungsprodukt von Chlor auf Eiweiß und das saure Spaltungsprodukt des Chloreiweißes, Chloralbacid genannt, soll bei Magenerkrankung gute Erfolge zeitigen¹⁰⁾. Es scheint jetzt ganz verlassen zu sein. In ähnlicher Weise wurden von Dieterich (Helfenberg) auch Jodeigone aus Eiweiß gewonnen.

Man behandelt echte Nucleine mit Brom in indifferenten Lösungsmitteln und trocknet das Reaktionsprodukt bei tiefer Temperatur. Man erhält Präparate mit 10—14 % Brom¹¹⁾.

Chlorhaltige Eiweißkörper¹²⁾ werden gewonnen durch Einwirkung von Chlor auf feuchtes oder gelöstes Eiweiß, am besten durch abwechselndes Einleiten von Chlor und darauf-

1) Agfa, Berlin, D.R.P. 292545. 2) D.R.P. 212422.

3) Heyden, Radebeul, D.R.P. 213591. 4) D.R.P. 271434.

5) Heyden, Radebeul, D.R.P. 213593.

6) Chem. Fabrik Flora, Zürich, Sch.P. 95300

7) Abelin, Liechtenstein, D.R.P. 291878. 8) D.R.P. 116654.

9) D.R.P. 120623. 10) Münch. med. Wochenschr. 1899, S. 1.

11) Bergell, Berlin, D.R.P. 328103.

12) Journ. f. prakt. Chem. Bd. 56, S. 393; Bd. 57, S. 365. — Chem.-Zeitg. 1899, S. 81.

folgendes Neutralisieren der entstehenden Salzsäure¹⁾ oder nach einem elektrolytischen Verfahren, indem man eine Lösung von Eiweiß und Kochsalz einem Strome von ca. $\frac{1}{2}$ Ampère 24 Stunden lang aussetzt. Um den chlorhaltigen Eiweißanteil vom chlorfreien zu trennen, zerkocht man Chloreiweiß mit 5—10proz. Mineralsäure. Der ungelöste Rückstand enthält das chlorhaltige Säurespaltungsprodukt des Chloreiweißes, welches durch Lösen in Lauge und Fällen mit Säure gereinigt wird.

In gleicher Weise lassen sich auch Bromeiweiße darstellen und Bromgelatine mit 14% Brom.

Fluorverbindungen.

Während Chloroform, Bromoform und Jodoform in der Therapie eine große Rolle spielen, scheiterte die Anwendung des Fluoroforms an der Schwierigkeit der Darstellung und dem gasförmigen Zustand dieser Verbindung, obwohl ja bekanntlich den Fluorverbindungen starke antiseptische Eigenschaften zukommen.

Genügende Erfahrungen über Fluoroform²⁾ und auch andere Fluorpräparate in der Therapie besitzen wir bis nun nicht, und es läßt sich aus diesem Grunde, trotz mancher theoretischer Voraussetzung, die man an diese Halogenverbindungen knüpfen konnte, nichts Bestimmtes über dieselben aussagen. Nach Binz soll Fluoroform wie Chloroform wirken³⁾.

Im Kern fluoriierte aromatische Verbindungen erhält man, wenn man wässrige Diazochloridlösung mit Flußsäure in Reaktion bringt⁴⁾. Wenn man salzsaures Anilin mit salpetrigsaurem Natrium diazotiert und nun Flußsäure zu der Diazochloridlösung zufließen läßt, so entsteht Fluorbenzol, ein wasserhelles, mit Wasserdampf destillierbares Öl. Auf gleichem Wege gelangt man vom Toluidin resp. vom Toluoldiazochlorid zum Fluortoluol, vom Pseudocumidin zum Fluorpseudocumol, vom Phenetidin zum Fluorphenetol, vom β -Naphthylamin zum Fluornaphthalin, vom Benzidin zum Difluordiphenyl.

Valentiner und Schwarz stellen aromatische Fluorverbindungen aus Diazo- und Tetraazoverbindungen durch Zersetzung mit konz. Flußsäure her, indem sie die Zersetzung in Gegenwart von Eisenchlorid ausführen. Es entsteht z. B. aus Benzidin auf diese Weise Difluordiphenyl, welches mit Fluorphenetol gemischt als Fluorrheumin in den Handel kommt⁵⁾.

Von so dargestellten Verbindungen kam in erster Linie Difluordiphenyl $C_6H_4Fl-C_6H_4Fl$ in die Therapie, und zwar als Wundheilmittel⁶⁾, dem aber keine bactericiden Eigenschaften zukommen; daran aber ist nicht der Fluorgehalt schuld, sondern nur der Umstand, daß hier Fluor Kernwasserstoff ersetzt und weil ja, wie öfters erwähnt, Diphenyl ein an und für sich unwirksamer Körper ist. Bei Keuchhusten soll sich dieser Körper bewährt haben. Unter dem Namen Fluorrheumin kam eine Mischung von Fluorphenetol mit Difluordiphenyl in den Handel, welche bei Rheumatismus empfohlen wird, ebenso ist Epidermin eine Mischung von Fluorxylyl und Difluordiphenyl. Es wäre wohl viel aussichtsvoller gewesen, Fluorverbindungen darzustellen, in denen Fluor entweder in leicht abspaltbaren aliphatischen Verbindungen oder in Seitenketten von aromatischen Verbindungen enthalten ist.

Aryldiazoborfluorkomplexverbindungen erhält man, wenn man auf aromatische Diazoverbindungen Borfluorkomplexsäuren oder deren Salze einwirken läßt. Aus Diazobenzol und borfluorwasserstoffsäurem Natrium erhält man die Diazobenzolborfluorverbindung. Beschrieben sind ferner die p-Nitrodiazobenzolfluorverbindung, p-Chlordiazobenzolfluorverbindung usf.⁷⁾

Man erhitzt Leim mit Fluorwasserstoffsäure und fällt evtl. mit Alkohol⁸⁾.

BF_3 wird auf Organomagnesiumhalogenide zur Einwirkung gebracht. Es sind dargestellt: Phenylbordifluorid, p-Tolylbordifluorid, p-Tolylborsäure, p-Chlorphenylborsäure, p-Bromphenylborsäure, Benzylborsäure⁹⁾.

1) D.R.P. 118606, 118746. 2) Münch. med. Wochenschr. 1899, S. 976, 1697.

3) Verhandl. des internat. med. Kongr. Berlin Bd. 2, S. 63. 4) D.R.P. 96153.

5) D.R.P. 186005. 6) Bart, D.R.P. 281055.

7) Thimm: Dermatol. Zeitschr. Bd. 4, Heft 15.

8) Weißbein, D.R.P. 260757. 9) E. Krause, Potsdam, D.R.P. 371467.

Schwefelverbindungen.

Kolloidalen Schwefel oder Selen stellt man bei Gegenwart kolloidaler Substanzen, z. B. Albumin, Gelatine, Pepton, auf nassem Wege her. Aus der rohen Reaktionsmischung fällt durch Ansäuern kolloidaler Schwefel oder Selen. Der filtrierte Niederschlag wird in Wasser unter Zusatz von sehr wenig Alkali gelöst evtl. dialysiert. Durch Eindampfen oder durch Ausfällen mit Alkohol, Alkohol-Äther oder Aceton erhält man kolloidalen Schwefel in fester Form. Unter dem Namen Sulfoid wurde ein solches Präparat in den Handel gebracht¹⁾. Außer auf chemischem Wege kann man auf physikalischem Wege kolloidalen Schwefel machen. Auch dieses Präparat kommt mit 80% Schwefel als Sulfoid in den Handel. Man löst Schwefel in indifferenten Lösungsmitteln, wie Alkohol, Aceton oder in Lösungsmitteln, welche durch Zersetzung mit Säuren oder Wasser Schwefel liefern und bringt dann bei Gegenwart von Eiweißkörpern oder ihren Abbauprodukten den Schwefel zur Abscheidung. Man löst z. B. Schwefel in heißem Alkohol, gibt zu der Lösung Eiweiß in Wasser, der Schwefel ist dann kolloidal gelöst. Säuert man an, so fällt er heraus; durch Neutralisation der Säure geht er wieder in Lösung, und durch Eindunsten oder Fällen in Alkohol erhält man ihn in haltbarer, kolloidaler wasserlöslicher Form²⁾.

Die Eigenschaft des Schwefels, beim Eintritt in die Verbindungen, namentlich in der nicht oxydierten Form, diesen schwach antiseptische, häufig aber granulationsbefördernde und resorptionsbeschleunigende Wirkungen zu verleihen, hat bei der Billigkeit des Schwefels gegenüber dem Jod die Chemiker veranlaßt, Versuche zu machen, ob nicht einerseits Schwefel für sich den Verbindungen ähnliche Eigenschaften wie Jod verleiht und man zu schwefelhaltigen, aber jodfreien Jodoformersatzmitteln gelangen kann, andererseits versuchte man Verbindungen herzustellen, welche sowohl Jod als auch Schwefel enthielten, um auf diese Weise die wichtigen Wirkungen dieser beiden Elemente in einem Körper zu vereinigen. So wurde Thioresorcin³⁾, welches die Zusammensetzung $C_6H_4O_2S_2$ besitzt, als Jodoformersatzmittel empfohlen, ohne daß es als solches brauchbar wäre, da es störende Nebenerscheinungen, Lidödem und stark juckenden Hautausschlag macht.

Es wird dargestellt, indem man eine konzentrierte Lösung von Resorcin mit Natriumhydroxyd versetzt und in der Wärme Schwefel einträgt, bis sich dieser völlig löst. Wenn man verdünnte Säure in die Reaktionsmasse bringt, so scheidet sich das gebildete Thioresorcin ab.

Thiolsalicylsäure erhält man durch Einwirkung von alkoholischer Alkalisulfhydratlösung auf Salicyl- oder Acidysalicylsäurechlorid. Thiolsalicylsäure $OH \cdot C_6H_4 \cdot CO \cdot SH$ spaltet leicht Schwefel oder Schwefelwasserstoff ab und wird in der Dermatologie empfohlen⁴⁾.

Sulfaminol, ein geschwefeltes Oxydiphenylamin, hat ebenfalls als Jodoformersatzmittel keine Anwendung finden können⁵⁾.

Man schwefelt m-Oxydiphenylamin in der Weise, daß man in die heiße Lösung der Alkalisalze dieser Substanz Schwefel einträgt und kocht oder indem man Schwefel vorerst in Lauge löst und in die heiße alkalische Lösung Oxydiphenylamin einträgt. Durch Zusatz von Säure scheidet sich Thiooxydiphenylamin, ab, ein gelbes, geruch- und geschmackloses Pulver. Da die Verbindung ein freies Hydroxyl enthält, läßt sie sich leicht acetylieren und man erhält eine ebenfalls schwachgelb gefärbte Substanz.

Unter dem Namen Thiurete⁶⁾ wurden von E. Fromm⁷⁾ Sulfidverbindungen basischer Natur dargestellt, die ebenso wie die bis nun erwähnten Verbindungen trotz ihres Schwefelgehaltes zu keiner Geltung zu gelangen vermochten.

Die Thiuretbase selbst erhält man, wenn man Phenylthiuret in alkalischer Lösung mit Jod behandelt, wobei es zu einer Oxydation kommt und man zu dem jodwasserstoffsäuren Salz der Disulfidbase gelangt.

Von dieser Base lassen sich nun verschiedene Salze darstellen. Der Grund, warum Verbindungen dieser Art trotz ihres Schwefelgehaltes nicht zur Geltung

¹⁾ Heyden, Radebeul, D.R.P. 164664. ²⁾ Heyden, Radebeul, D.R.P. 201371.

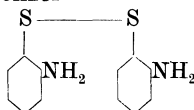
³⁾ D.R.P. 41514. ⁴⁾ Heyden, Radebeul, D.R.P. 365212.

⁵⁾ Therap. Monatsh. 1890, S. 295. — D.R.P. 52827. — Wojtaszek: Przegląd lekarski 1891, Nr. 32.

⁶⁾ Blum: Dtsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 8. ⁷⁾ D.R.P. 68697.

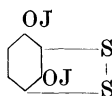
kommen können, mag darin liegen, daß der Schwefelgehalt dem Jodgehalt, auch wenn der Schwefel leicht abspaltbar, keineswegs in der physiologischen Wirkung analog ist, hingegen genügt, wenn es sich um eine Schwefelwirkung im Sinne der Ichthyolgruppe handelt, eine so lockere Bindung nicht, dann handelt es sich gerade in der Therapie um die Eigenschaften von Verbindungen mit fest gebundenem Schwefel und um Verhältnisse in der Konstitution, die wir zu übersehen noch keineswegs in der Lage sind, da keine von den synthetisch dargestellten Substanzen bekannter Konstitution wirkliche Ichthyolwirkungen zeigte.

Intramin ist Diaminosulfobenzol



Die Substanz ist von A. W. Hofmann und K. A. Hofmann¹⁾ dargestellt. Sie ist sehr wenig giftig, ja man kann sogar 12 g einem Tiere ohne Schaden injizieren. Intramin erzeugt nach der Injektion sehr unangenehme lokale Reizerscheinungen und ist wirkungslos. Es wurde von McDonagh²⁾ als Syphilisheilmittel wegen der Analogie mit der Salvarsanreihe ohne Erfolg empfohlen.

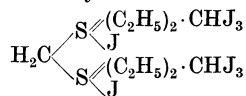
Die Versuche, Verbindungen, die Jod und Schwefel enthalten, als Jodoformersatzmittel zu verwenden, haben bislang auch keinen rechten Erfolg zeitigen können. So hat man, vom oben beschriebenen Thioresorcin ausgehend, Dijodthioresorcin dargestellt, indem man auf die alkalische Lösung des Thioresorcins Jodjodkalium einwirken ließ³⁾. Es tritt hierbei Jod für die Hydroxylwasserstoffe ein und man erhält so eine gewiß wirksame Verbindung, welche wohl aus dem Grunde nicht zur Geltung gekommen ist, weil ihr neue Wirkungen, die man durch die schon vorhandenen Substanzen nicht erhalten könnte, trotz ihres Gehaltes an Jod und Schwefel nicht zukommen. Die Konstitution dieser Verbindung ist



Jodoform kann mit quaternären Schwefelbasen oder deren Salzen unter Bildung von Additionsprodukten reagieren⁴⁾.

Hierbei lagert sich stets ein Molekül Jodoform an ein quaternäres Schwefelatom an. Wenn man Triäthylsulfoniumjodid in alkoholischer Lösung mit einer Jodoformlösung zusammenbringt, so erhält man Jodoformtriäthylsulfoniumjodid. Wenn man Triäthylsulfoniumhydroxyd in alkoholischer Lösung mit Jodoform versetzt und hierauf alkoholische Salzsäure zufügt, so erhält man Jodoformtriäthylsulfoniumchlorid. Ebenso kann man Jodoformtriäthylsulfoniumbromid und Jodoformtriäthylsulfoniumjodid erhalten. Wenn man Jodoform in Methylsulfid löst und Jodäthyl zusetzt, so erhält man Jodoformdimethyläthylsulfoniumjodid. Ferner kann man Jodäthyldisulfidjodoform erhalten, wenn man in alkoholischer Lösung Äthyldisulfid, Jodäthyl und Jodoform erhitzt.

Die Jodverbindung des Jodoformäthylsulfidmethans der Formel



erhält man aus Jodoform und dem Einwirkungsprodukt von Jodäthyl auf das durch Kondensation von Mercaptan und Formaldehyd vermittelst Salzsäure erhaltene Diäthylsulfidmethan $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{S} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$.

Man bekommt ebenfalls Jodoformadditionsprodukte aus Jodäthylallylsulfid, Äthylsulfodiisopropyljodid, Jodmethylmercaptol und Jodmethylper-

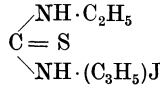
¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 12, S. 2363. 1879. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 27, S. 2810. 1894. ²⁾ Lancet 1916, I, S. 236, 637. — Brit. med. Journ. 1916, I, S. 202.

³⁾ D.R.P. 58878.

⁴⁾ D.R.P. 97207.

brommethyltrisulfid. Über die therapeutische Anwendung dieser Verbindungen ist nichts bekannt geworden, doch scheinen sie vor dem Jodoform selbst keine Vorzüge besessen zu haben.

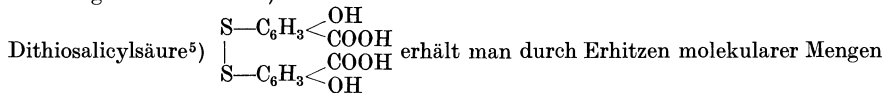
Tiodin ist ein Anlagerungsprodukt von Jodäthyl an Thiosinamin



Die Alkyl-, Acyl- und Aralkylthioäther, wie $\text{C}_2\text{H}_5\text{S} \cdot \text{C}_3\text{H}_7$, $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ oder $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{S} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ besitzen starke fungicide und insecticide Wirkungen¹⁾.

Thiophen, welches nach den Untersuchungen von A. Heffter²⁾ ungiftig ist und bei Verfütterung den Eiweißzerfall vermindert, vermehrt die gepaarten Schwefelsäuren im Harne nicht. Trotz seiner antiseptischen Eigenschaften kann es als solches wegen seiner Flüchtigkeit nicht verwendet werden. E. Spiegler³⁾ empfahl Thiophendijodid als Jodoformersatzmittel, welches sich als entwicklungshemmend für Bakterien, desodorisierend und sekretionsbeschränkend erwies. Die Substanz hat einen angenehmen aromatischen Geruch. Auch hier handelt es sich beim Ersatz von zwei Wasserstoffen durch Jod keineswegs um Jodwirkung der Substanz, sondern die ursprüngliche antiseptische Kraft des Thiophens wird durch den Eintritt von Halogen nur verstärkt und durch das eintretende Jod eine feste und nicht mehr flüchtige Substanz gewonnen.

Thioantipyrin stellt Michaelis in der Weise dar, daß er Metallsulfide oder Metallsulfhydrate auf die Halogenmethyle des 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol in alkoholischer Lösung einwirken läßt⁴⁾.



Salicylsäure und Chlor-, Brom- oder Jodschwefel.

Die beiden isomeren Dithiosalicylsäuren, welche sich bei der Reaktion bilden, lassen sich durch Fällen der Natriumsalze mit Kochsalz oder Behandeln mit Alkohol trennen.

Dithiosalicylsaures Natron soll stärker wirken als salicylsaures Natron und angeblich keine Nebenwirkungen auf die Zirkulation ausüben, kein Ohrensausen, keinen Kollaps und keine Magenbeschwerden verursachen.

Durch Reduktion von p-Nitrothiophenolmethyläther wird p-Aminothiophenolmethyläther hergestellt und acetyliert. Acetaminothiophenolmethyläther ist eine feste Substanz⁶⁾.

Ichthyol und ähnliche geschwefelte Verbindungen.

Aus einem in Tirol vorkommenden, dem Asphalte mancher Provenienz sehr nahestehenden bituminösen Schiefer wird teils durch Seigern, teils durch Schwelen und trockene Destillation ein Öl gewonnen, welches als Volksheilmittel in Tirol lange Zeit benützt wurde, dessen Wert als therapeutisches Agens man dann in der Wissenschaft erkannte und durch große Bemühungen aller Art in der Form eines wasserlöslichen sulfosauren Salzes in die verschiedensten Gebiete der Therapie einführte⁷⁾.

Dieses aus bituminösem Schiefer gewonnene Öl zeichnet sich insbesondere dadurch aus, daß es ca. 10% fest gebundenen Schwefel enthält, dem wohl die therapeutischen Wirkungen zuzuschreiben sind. Zum großen Teile hängen diese letzteren aber mit dem ungesättigten Charakter der Verbindungen zusammen. Dem ichthyolsulfosauren Ammon, das den Namen Ichthyol trägt, kommen vorwiegend resorptionsbefördernde, reduzierende und keratoplastische

¹⁾ Bayer, D.R.P. 363656.

²⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 39, S. 420.

³⁾ Therap. Monatsh. 1892, S. 67.

⁴⁾ D.R.P. 122287.

⁵⁾ D.R.P. 46413, 51710.

⁶⁾ Agfa, Berlin, D.R.P. 239310.

⁷⁾ Baumann, E. u. Kast: Unnas Monatsschr. f. Dermatol. Bd. 2.

Wirkungen zu, welche die große Anwendung dieser Substanz in der Therapie der Frauenkrankheiten und Hautkrankheiten erklären.

Ichthyolsulfosäure¹⁾ wird in der Weise dargestellt, daß man das durch Destillation gewonnene Öl mit dem doppelten Quantum konzentrierter Schwefelsäure mischt, wobei unter Entwicklung von schwefeliger Säure sich die Ichthyolsulfosäure bildet, die man durch Eingießen in Wasser abscheidet, hierauf durch Lösen in Wasser und Aussalzen mit Kochsalz reinigt.

N. Zwingauer²⁾, Berlin, stellt schwefelhaltige Kohlenwasserstoffe aus schwefelhaltigen Fossilien, wie Ichthyolschiefer, mittels Destillation im luftverdünnten Raum her, eventuell unter Einleitung von erhitztem Wasserdampf von ca. 400°.

Es wirft sich nun die Frage auf, wieso dem ichthyolsulfosauren Ammon, obwohl es ja durch die Einführung der negativen Schwefelsäuregruppe an Wirksamkeit gegenüber der wasserunlöslichen Muttersubstanz eingebüßt haben muß, trotzdem so beträchtliche Wirkungen zukommen. Es ist wohl am nahestehendsten, die therapeutischen Wirkungen des Ichthyols nur zum geringsten Teile auf den Gehalt des Präparates an Sulfosäuren zu beziehen und die eigentliche Wirkung auf die Wirkung der bei der Sulfurierung gebildeten Sulfone zu basieren. Es würde dann das eigentliche ichthyolsulfosaure Ammon gleichsam nur das Lösungsmittel für die in Wasser schwerlöslichen oder unlöslichen Sulfone abgeben, ähnlich wie es kresotinsaures Natron und Seifen für Kresole sind.

Dem Ichthyol, welches eine braunschwarze, unangenehm riechende Flüssigkeit darstellt, war der unangenehme Geruch und der unangenehme Geschmack in mancherlei Anwendung sehr hinderlich. Es wurde daher versucht, diese Eigenschaften zu beseitigen, ohne den therapeutischen Effekt der Substanz zu beeinträchtigen. Andererseits hat der große therapeutische Erfolg dieser Präparate, den man ja unter allen Umständen auf den fest gebundenen, nicht oxydierten Schwefel beziehen muß, Veranlassung gegeben, eine Reihe von Ersatzmitteln und Konkurrenzpräparaten darzustellen, teils aus Substanzen, die schon von Natur aus festgebundenen Schwefel enthalten, teils durch Schwefeln organischer Körper.

So wurde für Ichthyol und für ihm nahestehende künstlich sulfurierte Körper vorgeschlagen, das neutrale Salz mit Äther wiederholt zu extrahieren, in welches Lösungsmittel das Ichthyolsulfon, ein schwefelreicher Körper, übergeht. Dieser ist in Wasser unlöslich, löst sich aber in Ichthyolsulfosäure und läßt sich auch durch Behandlung mit Schwefelsäure in die Ichthyolsulfosäure weiter überführen. Der Rückstand nach der Extraktion mit Äther enthält das eigentliche Salz der Ichthyolsulfosäure.

Die elementare Zusammensetzung der so dargestellten Sulfone zeigt klar ihren ungesättigten Charakter, welcher wohl auch in Beziehung zur therapeutischen Wirkung steht³⁾.

Aus dem Sulfurierungsgemisch der Einwirkung von Schwefelsäure auf Ichthyolöle wird mit Äther oder aromatischen Kohlenwasserstoffen die wirksame Substanz herausgeholt, die ätherische Lösung mit Ammoniak neutralisiert und das Lösungsmittel abgedampft⁴⁾.

Ein anderes Verfahren besteht darin, daß man die ichthyolsulfosauren Salze mit der doppelten Gewichtsmenge Alkohol aus dem Ichthyol extrahiert, während der Rückstand der Alkoholextraktion eine geruchlose Masse ausmacht, die in Wasser für sich allein nicht löslich ist, sondern erst der Gegenwart der ichthyolsulfosauren Alkalisalze bedarf, um in Lösung zu gehen. Diese neutralen, sulfonartigen Verbindungen sind in Chloroform, Benzol und Äther löslich.

Aus von uns mehrfach entwickelten theoretischen Gründen nehmen wir an, daß nur der wasserunlösliche Sulfonanteil der wirksame ist⁵⁾. Ein fernerer Beweis dafür ist, daß, wenn man bei der Sulfurierung des ursprünglichen Öles eine zu hohe Temperatur entstehen läßt und so mehr Sulfosäure und weniger

¹⁾ D.R.P. 35216.

²⁾ D.R.P. 216906.

³⁾ D.R.P. 72049.

⁴⁾ Société de la Thioléine, D.R.P. 169356.

⁵⁾ D.R.P. 76128, 82075.

Sulfone entstehen, man zu einem weit weniger wirksamen und auch manchmal wertlosen Präparate gelangt¹⁾.

Man bemühte sich ferner, geruch- und geschmacklose Ichthyolpräparate darzustellen, da der eigentümlich durchdringende Geruch dieser Substanz die Verwendbarkeit in der Praxis, insbesondere für den inneren Gebrauch, ungemein beeinträchtigte.

Es wurde versucht, Ichthyol durch Oxydation mit Wasserstoffsperoxyd geruchlos zu machen²⁾, aber Ichthyol wird durch diesen Oxydationsprozeß in einen unwirksamen Körper verwandelt, was wohl auch für die oben angeführte Ansicht spricht. Hingegen kann man gewöhnliches Ichthyol geruchlos machen, wenn man es bei vermindertem Drucke zum Sieden bringt und durch die Lösung des Ichthyols überhitzten Dampf leitet und gleichzeitig über die Oberfläche der siedenden Flüssigkeit ebenfalls einen kräftigen Strom von überhitztem Dampf streichen läßt. Ohne daß eine Zersetzung eintritt, gelingt es bei diesem Vorgang, das riechende Öl völlig aus dem Präparate zu entfernen³⁾.

Dieses Präparat wird Desichthol (Knoll) genannt.

Hell, Troppau, reinigen sulfurierte Schwefelverbindungen der Mineralöle nach Entfernung anorganischer Salze durch Dialyse, durch Anwendung von Reduktionsmitteln, wie Schwefelwasserstoff, Schwefelammon, Alkalisulfid oder Thiosulfat, Magnesium oder Aluminiumpulver oder mit elektrischem Strom⁴⁾.

Hell, Troppau⁵⁾, reinigen sulfonierte Schwefelverbindungen der Mineralöle nach Entfernung der anorganischen Salze durch Dialyse, durch Eindampfen, Extraktion mit Äther-Alkohol. Die äther-alkoholische Lösung wird dann wieder eingedampft.

Weiter wurde für den innerlichen Gebrauch eine unlösliche Verbindung des Eiweißes mit Ichthyol in der Weise dargestellt, daß man die Lösungen beider Substanzen durch Zusatz von Säuren fällte. Das so dargestellte geruch- und geschmacklose Ichthyoleiweißpräparat wird Ichtalbin genannt. Die angeblich günstigen Wirkungen der Ichthyolpräparate bei der Behandlung der Lungentuberkulosen und auch bei Darmerkrankungen waren der Beweggrund, Ichthyol mit Eiweiß zu kombinieren⁶⁾.

Man unterließ auch nicht die so modern gewordenen Formaldehydreaktionen mit dem Ichthyol vorzunehmen. Durch Behandeln von Ichthyolsulfosäure mit Formaldehydlösung auf dem Wasserbade entsteht eine wasserunlösliche Masse, die getrocknet und gepulvert werden kann und dann geruch- und geschmacklos ist⁷⁾. Infolge der schweren Löslichkeit in alkalischen Flüssigkeiten kommt dieses Ichthoform genannte Präparat bei innerlicher Darreichung nur langsam zur Wirkung. Es wurde als Wundantisepticum empfohlen.

Von anderer Seite wurde versucht, diese beiden Verfahren, Ichthyol geruch- und geschmacklos zu machen, nämlich die Kombination mit Eiweiß und die Reaktion mit Formaldehyd, zu vereinigen.

Weiter wurden aus dem Ichthyol durch Absättigen der freien Sulfosäure mit wirksamen Metallen Verbindungen geschaffen, die aber wohl kaum von besonderem Werte sind, so z. B. Ferrichthyol⁸⁾, ein Ichthyol-Eisenpräparat, ferner Ichthargan, welches 30% Silber an stark schwefelhaltige, aus der Ichthyolsulfosäure gewonnene Körper gebunden enthält. Ferner kann man das von den Sulfonen befreite Ichthyol bzw. den in Alkohol löslichen Anteil, das Ichthyolsulfosaure Salz, zum Löslichmachen von an und für sich unlöslichen wirksamen Substanzen benützen.

Die Ersatzmittel des Ichthyols, welche alle schwefelhaltige Substanzen sind lassen sich in zwei Hauptgruppen teilen: Entweder wurde das Hauptgewicht darauf gelegt, bestimmte, von Natur aus schwefelhaltige Substanzen in wasserlösliche Sulfosäuren nach Analogie des bei der Ichthyoldarstellung

¹⁾ Helmers in D.R.P. 76128.

²⁾ D.R.P. 99765.

³⁾ A.P. 625480.

⁴⁾ D.R.P. 141185.

⁵⁾ D.R.P. 161663.

⁶⁾ Sack: Dtsch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 23.

⁷⁾ D.R.P. 107233.

⁸⁾ Dtsch. Ärzte-Zeitg. 1902, S. 107.

eingeschlagenen Verfahrens zu verwandeln, oder man legte mit viel mehr Recht das Hauptgewicht auf den Schwefelgehalt der Verbindungen, und zwar auf den Gehalt an nicht oxydiertem Schwefel und schwefelte so eine Reihe von chemischen Individuen.

In die erste Gruppe gehört das künstlich geschwefelte Thiol¹⁾ Die gesättigten Paraffine nehmen beim Erhitzen mit Schwefel keinen Schwefel in ihr Molekül auf, hingegen zeichnen sich die ungesättigten Kohlenwasserstoffe oder ein Gemenge von gesättigten und ungesättigten Kohlenwasserstoffen dadurch aus, daß sie beim Erhitzen unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff Schwefel gegen Wasserstoffatome austauschen.

Man kann so z. B. Braunkohlenöl (sog. Gasöl des Handels) in der Weise schwefeln, daß man bei 250° portionenweise Schwefelpulver einträgt und das Reaktionsprodukt durch Alkohol von den unveränderten Paraffinen trennt. Durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure oder Chlorsulfonsäure erhält man die Sulfosäure, die in ihrem chemischen Verhalten dem Ichthyol nahesteht. Diese Thiole lassen sich durch Dialyse von den ihnen anhaftenden anorganischen Salzen und anderen Verbindungen reinigen. Man kann auch in der Weise vorgehen, daß man das Braunkohlenteeröl vorerst mit Schwefelsäure sulfuriert, wobei die ungesättigten Verbindungen in Reaktion treten, die gesättigten aber nicht, und die so erhaltene Sulfosäure dann durch Erhitzen mit Schwefel auf 155° schwefelt.

Thiol konnte trotz mancher günstigen, ihm nachgerühmten Eigenschaften nicht als erstes Konkurrenzpräparat dem Ichthyol gegenüber zur Geltung gelangen. Dasselbe Schicksal teilte mit ihm Tumenol²⁾.

Zur Darstellung dieser Substanz wurde der mehr oder weniger schwefelhaltige Rückstand, den man beim Reinigen der Mineralöle mit Schwefelsäure als sog. Säureteer erhält, benützt. Dieser Säureteer zeichnet sich durch seinen Gehalt an ungesättigten Verbindungen vorteilhaft aus. Die Darstellung der Tumenolsulfosäure und die Abtrennung des Sulfons aus den Gemengen geschieht nach den beim Ichthyol angeführten Methoden.

Bengough³⁾ schlug vor, Säureabfallteer mit Kalk zu destillieren, und die so gewonnenen ungesättigten Kohlenwasserstoffe mit Chlorschwefel zu schwefeln, hierauf mit Natronlauge zu kochen, um Chlor zu entfernen.

Auch die schwefelhaltigen Rückstände mancher Rohpetroleumsorten wurden zu dem Ichthyol analogen Sulfosäuren verarbeitet, so wurde das Petrosulfol genannte Präparat dargestellt, welches dem Ichthyol sehr ähnliche Eigenschaften zeigt.

Ferner wurde versucht, Tran, welcher ja reich an ungesättigten Verbindungen ist, zu schwefeln und das geschwefelte Produkt in üblicher Weise wasserlöslich zu machen⁴⁾.

Zu diesem Zwecke wird Tran mit ca. 12% Schwefelblumen verrieben und auf 120° erhitzt, wobei sich ca. 10% des Schwefels mit dem Tran verbinden, während der Überschuß sich geschmolzen zu Boden senkt. Man gießt vom ungelösten Schwefel ab und erhitzt weiter auf 240°. Durch Verseifen mit Lauge erhält man ein wasserlösliches Produkt.

Ferner wurde Schwefellebertran nach J. W. M. Nobl durch siebenstündiges Erhitzen von 20 Teilen Oleum jejecoris aselli mit 1 Teil Schwefel auf 125° C erhalten.

Paul Koch, Berlin, stellt Schwefelverbindungen, die er Thiozonide nennt, her indem er Schwefel auf Terpene einwirken läßt, wobei je drei Schwefelatome sich an eine doppelte Bindung des Terpenmoleküls anlagern. Man kann dieses Erhitzen mit Schwefel auch unter Zugabe von Weingeist durchführen und statt der reinen Terpenalkohole oder deren Ester die natürlichen ätherischen Öle, wie Fichtennadelöl usw., verwenden⁵⁾.

Diese Verbindungen sind aber an der Luft leicht veränderlich. Ein Zusatz von Thiozonat, wie Natriumthiozonat, begünstigt aber die Bildung haltbarer Thiozonide⁶⁾.

Auch geschwefeltes Leinöl und Lanolin wurden in ähnlicher Absicht, jedoch nicht mit dem gleichen therapeutischen Erfolg dargestellt. Ebenso

¹⁾ D.R.P. 38416, 54501.

²⁾ D.R.P. 56401. — Neißer, A.: Dtsch. med. Wochenschr. 1891, S. 1238.

³⁾ D.R.P. 138345. ⁴⁾ D.R.P. 56065.

⁵⁾ Erdmann, H.: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 362, S. 133. — D.R.P. 214950.

⁶⁾ D.R.P. 219121, Zusatz zu D.R.P. 214950.

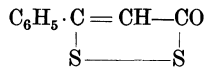
wurden geschwefelte Methyl- und Äthylester von Fettsäuren vorgeschlagen¹⁾, dargestellt durch Einwirkung von Chlorschwefel oder von Schwefel bei höherer Temperatur auf Methylester von ungesättigten Fettsäuren.

Die Compagnie Morana²⁾, Zürich, stellen geschwefelte Kohlenwasserstoffe her durch Einwirkung von Metallsulfiden, Polysulfiden oder Sulfhydraten auf Aldehyde oder Ketone, z. B. Acetophenon, Benzophenon, Citral.

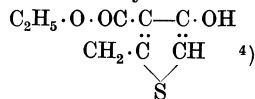
Zum Teil war der Erfolg des schwefelhaltigen Ichthyols, zum Teil auch die bekannte günstige Wirkung geschwefelter Substanzen bei einzelnen Hautkrankheiten in der Veranlassung zur Darstellung einer Reihe von Substanzen, die Schwefel in fester oder lockerer Bindung enthielten, um so mehr, als der Eintritt von Schwefel in viele Verbindungen ihnen antiparasitäre Eigenschaften verleiht; jedoch blieb die Darstellung der nun zu besprechenden Präparate, denen sicher bestimmte Wirkungen zukommen, ohne den gewünschten Erfolg.

Ebenfalls in der Absicht, einen schwefelhaltigen Ichthyolersatz synthetisch darzustellen, hat man Schwefel auf Zimtsäureester einwirken lassen³⁾.

Wenn man Stilben (Diphenyläthyl) $\text{H}_5\text{C}_6 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ oder analoge Verbindungen mit Schwefel erhitzt, so erhält man Thiophenderivate. Analog verläuft die Reaktion, wenn man Zimtsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{COOH}$ mit Schwefel zusammenschmilzt. Man erhält dann zwei isomere Diphenylthiophene $\text{C}_4\text{H}_2 \cdot (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{S}$. In anderer Weise reagieren aber die Ester der Zimtsäure, insbesondere der Zimtsäureäthylester $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$. Man erhält hierbei schwefelhaltige Körper, die nicht mehr der Thiophenreihe angehören. Wenn man vom Zimtsäureäthylester ausgeht, so bekommt man einen Körper, der Schwefel in lockerer Bindung enthält und als Thiobenzoylthioessigsäuredisulfid aufzufassen ist.



Man erhält Thiophenderivate, welche Desinficientien und Mittel gegen Hautkrankheiten sein sollen, wenn man auf Halogenacylalkylaminokrotonsäureester Alkalisulfhydrate einwirken läßt, z. B. 5-Thiolen-3-oxy-4-carbonsäureäthylester.



Das Zustandekommen der Wirkung ist bei den Substanzen der Ichthyolgruppe von drei Momenten abhängig, was bei der Darstellung von künstlichen Ersatzmitteln stets zu berücksichtigen ist: 1. Vom Schwefelgehalte der Verbindung. Der Schwefel muß in nicht oxydierter Form, aber in fester Bindung in der Substanz vorhanden sein, keineswegs aber in Form von leicht abspaltbaren Sulfhydrylgruppen. 2. Von der ungesättigten Natur der Verbindung. Es haben sich die künstlich geschwefelten, von Haus aus ungesättigten Verbindungen in der Therapie nicht halten können und als wenig oder gar nicht wirksam erwiesen, weil bei Behandlung mit Schwefel dieser in die doppelte Bindung tritt und so der ungesättigte Charakter der Substanz aufgehoben wird. 3. Von der cyclischen Natur der Verbindung. Die Sulfurierung ist eine überflüssige Maßnahme und bewirkt nur deshalb keine völlige Vernichtung der Wirkung, weil nur ein kleiner Teil der Substanzen sulfuriert wird, welcher dann als Lösungsmittel für den nicht sulfurierten dient.

Allylsulfid $\text{C}_3\text{H}_5 > \text{S}$ (Knoblauchöl) wurde mehrmals gegen Cholera empfohlen⁵⁾. Französische Forscher sahen bei subcutaner Injektion von Allylsulfid in ölgiger Lösung bei Tuberkulösen sehr gute Erfolge⁶⁾.

¹⁾ Majert, Berlin, D.R.P. 140827. ²⁾ D.R.P. 162059.

³⁾ Baumann, E. u. E. Fromm: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 30, S. 111. 1907. — D.R.P. 87931. ⁴⁾ Benary, D.R.P. 282914.

⁵⁾ Pertik 1892, Angyan 1893 im Orvosi Hetilap, Budapest.

⁶⁾ Séjournet: Sem. méd. (Paris) 1895, Nr. 52, S. 206.

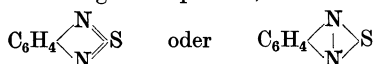
Dithiokohlensaures Kalium K_2COS_2 zersetzt sich leicht unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff. Nach Unnas Ansicht sind die Schwefelpräparate nicht an sich wirksam, sondern erst durch Freiwerden von Schwefelwasserstoff, weshalb diese Substanz wirksam sein müßte. Doch hat dieses Präparat unangenehme Nebenwirkungen (Brennen, Pustelbildung).

Triphenylstibinsulfid ist sehr leicht oxydabel und spaltet Schwefel ab. Subcutan injiziert wirkt es toxisch; es soll als Schwefelmittel für Hautkrankheiten verwendet werden¹⁾.

Ludwig Kaufmann in Berlin²⁾ stellt Triphenylstibinsulfid, dessen Homologen und deren Derivate dar, indem er Schwefelwasserstoff oder eine andere zur Umsetzung geeignete Schwefelverbindung auf halogenierte Triphenylstibine resp. auf Triphenylstibinhydroxyd unter Vermeidung eines Überschusses der Schwefelverbindung einwirken läßt. Man arbeitet in der Weise, daß man Triphenylstibinbromid mit einer kaltesättigten alkoholischen Ammoniaklösung behandelt und Schwefelwasserstoff einleitet, bis eine schwach gelbe Färbung eintritt, dann krystallisiert die Substanz aus.

Thiosinamin (Allylthioharnstoff) $NH_2 \cdot CS \cdot NH(C_3H_5)$ macht nach Hebra³⁾ lokale Reaktion bei Lupus und anderen Leiden, steigert die Diurese, bewirkt Nachlassen der Nachtschweiße und beschleunigt die Resorption von Exsudaten in den Geweben.

Hinsberg stellte durch Einleiten von schwefliger Säure in geschmolzenes o-Phenylendiamin bei 140° einen schwefelhaltigen Körper dar, dem die Formel



zukommt.

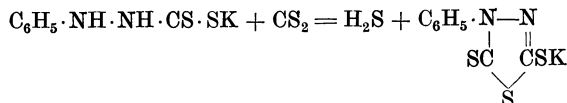
Ebenso kann man von o-Toluyldiamin ausgehen. Diese sog. Piazothiole sind jedoch nie zur praktischen Verwendung gelangt⁴⁾.

Ebenfalls als Mittel gegen Hautkrankheiten wurde Thiodinaphthoxyd dargestellt. Das Produkt ist unlöslich und geruchlos, weshalb es wohl als Streupulver hätte Verwendung finden sollen.

Es wird Thio- β -naphthol in alkoholischer Lösung durch Einwirken oxydierender Mittel in Thiodinaphthoxyd übergeführt. Man oxydiert mit Ferricyankalium oder mit Jod-Jodkaliumlösung.

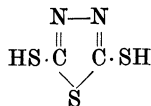
Zu gleichem Zwecke wurden von Busch Thiobiazolderivate dargestellt⁵⁾.

Man gewinnt diese, indem man Schwefelkohlenstoff mit Hydrazin oder primären Hydrazinen in alkoholischer Kalilösung erhitzt. Die Reaktion erfolgt hierbei nach folgenden Gleichungen, wobei sich zuerst das Kaliumsalz der Phenylsulfocarbazinsäure bildet. Dieses reagiert nun mit Schwefelkohlenstoff weiter.



Der so entstandene Körper ist Phenylldithiobiazolonsulphydrat.

Läßt man Hydrazin unter gleichen Umständen reagieren, so gelangt man zu Thiobiazoldisulphydrat



Zu den Thiobiazolinderivaten⁶⁾ kann man gelangen, wenn man Aldehyde auf die Alkalisalze der Sulfocarbazinsäuren der allgemeinen Formel $R \cdot NH \cdot NH \cdot CS \cdot SH$ ein-

¹⁾ Kaufmann, Ludwig: Biochem. Zeitschr. Bd. 28, S. 67, 86. 1910.

²⁾ D.R.P. 223 694.

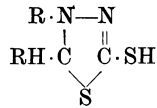
³⁾ II. internat. Dermatol. Kongreß.

⁴⁾ D.R.P. 49 191. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 22, S. 862, S. 2895. 1888; Bd. 23, S. 1393. 1889.

⁵⁾ D.R.P. 81 431. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 27, S. 2507. 1894.

⁶⁾ D.R.P. 85 568.

wirken läßt. Man erhält stark saure Körper der allgemeinen Formel



die mit Alkalien charakteristische, wasserlösliche Salze geben.

Nach dieser Methode wurden dargestellt: Phenylthiobiazolinsulfhydrat und Diphenylthiobiazolinsulfhydrat



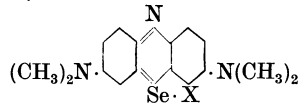
Arylsulfinsäure mit Phenolen oder Phenolcarbonsäuren auf 100—150° C erhitzt gibt Oxydiarylsulfide¹⁾, z. B. $2 \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{SO}_2\text{H} + \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{OH} = \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{S} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OH} + \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{SO}_3\text{H} + \text{H}_2\text{O}$.

Selen- und Tellurderivate.

Die Beobachtungen von A. v. Wassermann²⁾, daß selenhaltige Farbstoffe eine Einwirkung auf Krebszellen bei Tieren zeigen, war die Veranlassung zur Darstellung zahlreicher Selen- und Tellurverbindungen, über deren Wirkung nach der gleichen Richtung hin nur spärliche, anscheinend nicht positive Beobachtungen vorliegen.

Braunstein versuchte am Menschen mit angeblich günstigem Erfolge Selenmethylblau.

P. Karrer konnte zeigen, daß die verschiedenen Angaben über die Darstellung des sog. Selenmethylblaus, d. h. des 3.6-Tetramethyldiaminoselenazins



alle durchweg unrichtig sind, daß es nach Verfahren, die den alten Methylblau-Synthesen entsprechend angelegt sind, niemals entsteht. Man erhält es, wenn man Selenodiphenylamin durch Bromlösung in Phenazselenium-perbromid überführt und mit Dimethylamin behandelt. Es ist wie Methylblau ein Vitalfarbstoff. Alle biologisch untersuchten Selenazinfarbstoffe haben genau die gleiche Toxizität wie die entsprechenden Thiazinfarbstoffe, welche sich auch chemisch gleich verhalten³⁾.

Für die Chemotherapie des Krebses benützte A. v. Wassermann ein Eosinselen, dessen Zusammensetzung anscheinend schwankt und welches nicht weiter beschrieben ist. Beim Aufheben verändert es sich, die Krebsmäuse sind dagegen empfindlicher als die gesunden. Eosinselen wirkt in der Weise auf Tumoren ein, daß sich diese verflüssigen, Rezidiven können von dem Mittel nicht beeinflußt werden.

Wassermann stellt einen selenhaltigen Farbstoff dar, indem er Selenwasserstoff auf Nitrosodimethylanilin oder dessen Reduktionsprodukte einwirken läßt und die entstandenen Verbindungen einer gelinden Oxydation unterwirft. Man erhält so Selenazinblau, welches chemotherapeutisch wirksam sein soll⁴⁾.

Wassermann stellt selen- und tellurhaltige Farbstoffe dar, indem er Farbstoffe der Phthaleinreihe oder deren Derivate, insbesondere die halogenierten oder alkylierten Derivate und wasserlösliche selen- oder tellurcyanwasserstoffsäure Salze aufeinander einwirken läßt; so z. B. läßt er auf Eosinnatrium Selencyankalium einwirken, wobei ein dunkelroter Farbstoff sich abscheidet⁵⁾.

¹⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 147634.

²⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 2389.

³⁾ Karrer, P.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 49, S. 597. 1916. ⁴⁾ D.R.P. 261793.

⁵⁾ D.R.P. 261556.

Entsprechend dem Verhalten der arsenigen Säure und Arsensäure sind die Ionen der tellurigen und selenigen Säure viel wirksamer als die Ionen der Tellur- und Selensäure. Schimmelpilze werden durch Tellurite und Tellurate kaum in ihrem Wachstum beeinflusst, Bakterien aber sind sehr empfindlich¹⁾. Tellurige Säure und Tellursäure wirken schwach giftig.

Bakterien sind gegen Selen und Tellur verschieden resistent. Diphtheriebacillen werden erst von einer 400mal größeren Tellurkonzentration getötet als die Typhus-Coli-Gruppe. Die hohe Widerstandsfähigkeit der Diphtheriebacillen hängt wahrscheinlich mit ihrem hohen Reduktionsvermögen zusammen. Sie reduzieren die Sauerstoffverbindungen zu metallischem Selen bzw. Tellur. Das ungelöste Metall wirkt nicht giftig. Auch gegenüber Diphtheriebacillen sind Selenite und Tellurite wirksamer als Selenate und Tellurate²⁾.

Am isolierten Froschherzen ist das Natriumtellurit mindestens 200 mal giftiger als das Natriumtellurat. Natriumselenit ist am isolierten Froschherzen mindestens 100mal giftiger als Natriumselenat. Sowohl Natriumselenit als auch Natriumtellurit wirken auf den Blutdruck stärker als Natriumselenat und Natriumtellurat. Die Blutdrucksenkung ist zum Teil durch die Abnahme des Tonus der Gefäße im Splanchnicusgebiet, zum Teil durch die Herzlähmung bedingt³⁾.

Walter verwendete kolloidales Selen, welches vollständig ungiftig war, konnte aber gar keine Erfolge sehen.

Phenylselensaures Natrium $C_6H_5SeO_2Na + 2 H_2O$ reizt und lähmt nachher das Zentralnervensystem. Es ist weniger giftig als Natriumseleniat.

Dimethyltellur ist wenig giftig, ebenso Tellurate. Sie machen in großen Dosen Lähmungen und Tod durch Atemstillstand.

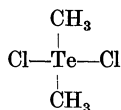
α - oder trans-Dimethyltelluridibromid und β - oder cis-Dimethyltelluridibromid



üben pharmakologisch eine verschiedene Wirkung aus. Die Transverbindung senkt den Blutdruck, während die Cisverbindung ihn verstärkt⁴⁾.

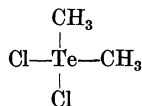
Ebenso haben Vernons zwei Isomere von $(CH_3)_2TeCl_2$ Dimethyltelluriumdichloride eine äußerst verschiedene Wirkungsform.

Die α -Form



ist ziemlich unwirksam.

Die weniger stabile β -Form



hat starke medulläre Reizwirkung, erregt vor allem die Nebennieren, der Blutdruck steigt gewaltig. Größere Dosen lähieren zuerst die sympathischen Ganglien, dann die anderen autonomen Ganglien, zuletzt die Medulla und motorische Nervenendigungen. Beide Isomere werden als Tellurmethyl $Te(CH_3)_2$ ausgeatmet. Die intramolekulare Spannung scheint die Ursache der verschiedenen Wirkung zu sein⁵⁾.

¹⁾ Joachimoglu, G.: Biochem. Zeitschr. Bd. 107, S. 300. 1920.

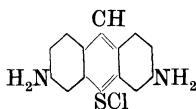
²⁾ Joachimoglu, G. u. W. Hirose: Biochem. Zeitschr. Bd. 107, S. 300. 1920; Bd. 125, S. 1. 1921. ³⁾ Joachimoglu, G. u. W. Hirose: Biochem. Zeitschr. Bd. 125, S. 5. 1921.

⁴⁾ Knaggs, J. E. u. R. H. Vernon: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 119, S. 105. 1920.

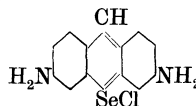
⁵⁾ Cow, Douglas V. u. W. E. Dixon: Journ. of physiol. Bd. 56, S. 42. 1922.

Tellurweinsäure wirkt gegen *B. coli* und typhi stärker, gegen Staphylokokken schwächer als Phenol, Diäthylammoniumtellurchlorid wirkt gegen *coli* ebenfalls stärker¹⁾.

3.6-Diaminothiopyronin



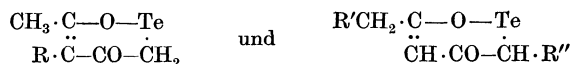
und 3.6-Diaminoselenopyronin



machen bei Trypanosomenerkrankungen eine nur vorübergehende Heilung. Beide Farbstoffe erzeugen bei Mäusen starke Ödeme²⁾.

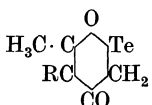
Die Toxizität der Thio- und auch der Selenoisotrehalose ist sehr gering. Diese Doppelzucker werden im Organismus nicht angegriffen³⁾.

Die Tellurverbindungen



entstehen durch Einwirkung von Tellurchlorid auf β -Diketone. Die bactericiden Wirkungen sind in den stärksten Verdünnungen nur Wachstumshemmung, die indessen der Abtötung praktisch gleichkommt. Die Wirkung nimmt bei der Substitution mit höheren Alkylen zu, doch erreicht sie bei der Dipropionylverbindung ein Maximum. Auch Isomere wirken wesentlich verschieden. Für die Coligruppe sind die Wirkungen spezifisch, Kokken gegenüber wesentlich geringer, ähnlich wie es Joachimoglu für Tellursäure gezeigt⁴⁾.

Bei Isomeren wirkt die Substitution durch zwei Methylgruppen immer stärker als die durch eine Äthylgruppe und entsprechend bei höheren Homologen. Vom symmetrisch substituierten Acetylaceton sich ableitende Verbindungen sind stärker wirksam als isomere, sich vom asymmetrisch substituierten ableitende. Die Präparate sind für Warmblüter sehr giftig, sie machen Hämaturie. Die Giftwirkung cumuliert sich. Das Verhältnis von Giftigkeit zu antiseptischer Wirksamkeit läßt eine therapeutische Brauchbarkeit der Dipropionylmethanverbindung erhoffen. Tellursäure ist wesentlich schwächer wirksam als die Diketonverbindung.

Körper dieser Formel  haben auf das Wachstum von *Bac. coli*

folgende Phenolkoeffizienten: Telluriumacetylaceton 680, dessen 3.C-Methyl-derivate 250, 3.C-Äthylderivat 250, Telluriumpropionylaceton 2430, Tellurium-2-chloracetylaceton 24. Die Propionylverbindung hat noch nachweisbaren Einfluß bei einer Konzentration von 1 : 5000000⁵⁾.

Normale aliphatische Derivate der Cyclotelluropentandione wirken auf *Bacillus coli communis* am stärksten, dann folgen die Sekundär- und schließ-

¹⁾ Munn, L. E. und B. S. Hopkins: Journ. of bacteriol. Bd. 10, S. 79. 1925.

²⁾ Ehrlich, P. u. Hugo Bauer: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 48, S. 502. 1915.

³⁾ Wrede, Fritz: Biochem. Zeitschr. Bd. 83, S. 96. 1917.

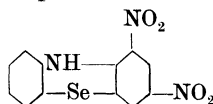
⁴⁾ Morgan, G. T., E. A. Cooper u. A. W. Burt: Biochem. Journ. Bd. 17, S. 30. 1923; Bd. 18, S. 190. 1924.

⁵⁾ Morgan, G. T., H. D. Keith Drew u. E. A. Cooper: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 121, S. 922. 1922.

lich die Isoverbindungen. Durch Überführung der Ketogruppen in die Oxime sinkt die Wirkung außerordentlich¹⁾.

Selenderivate aromatischer Verbindungen, wie beispielsweise Anilin, Acetanilid, Phenol, Salicylsäure, Nitrophenol erhält man, indem man Selen oder Selendioxyd in konzentrierter Schwefelsäure auf die zu selenierenden Verbindungen bei niedriger Temperatur einwirken läßt. Beschrieben sind die Verbindungen aus Acetanilid, Anilin, Phenol, Salicylsäure, o- und p-Nitrophenol; die Verbindung aus p-Acetaminophenetidin hat die Zusammensetzung $[\text{C}_6\text{H}_3(\text{OC}_2\text{H}_5)(\text{HNC}_2\text{H}_3\text{O})]_3 \cdot \text{SeSO}_4\text{H} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Antipyrin gibt Diantipyrylselenid $(\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O})_2\text{Se}$. Weiter ist beschrieben die Verbindung aus Resorcinarsäure und Selen²⁾.

Phenazselenoniumfarbstoffe erhält man durch reduzierende, dann oxydierende Behandlung von Nitroselenazinen. Setzt man o-Nitrodiazobenzol mit Selencyankalium um, so entsteht o-Nitrobenzolselencyanid, aus welchem durch Alkalien o-Nitroselenophenol gebildet wird und durch Reduktion dieses letzteren kann man zum o-Aminoselenophenol gelangen. Läßt man diese Verbindung oder deren Derivate auf Di- oder Trinitrohalogenbenzol einwirken, zweckmäßig in Gegenwart säurebindender Mittel, so entstehen Nitroderivate des Selenazins, z. B. Dinitrophenoselenazin



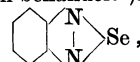
Diese Verbindung kann durch Reduktion und Oxydation in einen Farbstoff übergehen, der auf Protozoen und Bakterien einwirken soll³⁾.

Aus den mit Reduktionsmitteln behandelten Phthaleinen, den Phthalinen, entstehen bei Einwirkung von Selenhalogeniden in Lösungsmitteln, welche das Selenhalogenid nicht zersetzen, Farbstoffe, denen therapeutische Wirkungen zukommen. Beschrieben wird Selenfluorescein. Durch Einföhrung von Brom und Jod entstehen durch weitere Substitution im Resorcinkern Selenbromfluorescein und Selenjodfluorescein. Ferner ist Selenphenolphthalein beschrieben⁴⁾.

An Stelle der Phthaline werden deren o-Acetylverbindungen oder die o-Acetylverbindung von Phthaleinen mit Selenhalogeniden bzw. Selenoxychlorid behandelt. Beschrieben ist die Einwirkung von Selenoxychlorid auf Fluoresceindiacetat und auf Tetrachlorfluoresceindiacetat⁵⁾.

Selenfluorescein vom ziemlicher Beständigkeit, z. B. Dichlorselenfluorescein, erhält man, wenn man Fluorescein selbst oder Halogen enthaltende Fluoresceine mit Selen behandelt⁶⁾.

o-Phenylendiamin und selenige Säure verbinden sich zu Piaselenol



das schwer löslich ist. In Alkali leicht lösliche saure Derivate der Piaselenole erhält man durch Einwirkung von seleniger Säure auf Oxyderivate, Carboxylderivate, Sulfosäuren und sonstige alkalilösliche Derivate der aromatischen Diamine. Beschrieben sind p-Oxypiaselenol, 2,3-Piaselenol-1-carbonsäure, 3,4-Piaselenol-1-carbonsäure, 2,3-Piaselenol-4-methyl-5-amino-1-sulfosäure, 1,2-Naphthopiaselenol-5,7-disulfosäure⁷⁾.

Selencyanverbindungen der aromatischen Reihe erhält man, wenn man Diazoverbindungen in schwach saurer Lösung mit selencyanwasserstoffsäuren Salzen behandelt. Dargestellt wurden o-Nitrobenzolselencyanid, p-Selencyanbenzolarsinsäure, p-Selencyanbenzoesäure, p-Selencyanbenzolsulfosäure⁸⁾.

Beim Erhitzen von Diazoselencyaniden der Anthrachinonreihe ohne Kontaksubstanz tritt unter Abspaltung von Stickstoff die Selencyangruppe in den Kern. Die Selencyanide lassen sich durch die für Rhodanide bekannten Reagenzien sowie auch durch alkoholisches Kali oder Natron zu Selenphenolen aufspalten. Beschrieben ist Selencyan-anthrachinon und 1-Selencyan-5-anthrachinonsulfosäure⁹⁾.

Die Produkte des D.R.P. 256667 kann man in Selenophenole überführen, wenn man die Anthrachinonselencyanide durch alkalisch wirkende Mittel aufspaltet. Beschrieben ist Selenophenol und Anthrachinon-1-selenophenol-5-sulfosäure¹⁰⁾.

Isoselenazole der Anthrachinonreihe erhält man durch Behandlung der Anthrachinonselencyanide mit Ammoniak. Diese enthalten Selen in ringförmiger Bindung. Beschrieben sind Selenazol und Selenazolsulfosäure¹¹⁾.

1) Morgan, G. T., E. Ashley Cooper u. A. E. Rawson: Journ. Soc. Chem. Ind. Bd. 45, S. 106. 2) Höchst, D.R.P. 299510. 3) Höchst, D.R.P. 261969.

4) Höchst, D.R.P. 290510. 5) D.R.P. 295253, Zusatz zu D.R.P. 290540.

6) Carl Jäger u. Carl, Düsseldorf, D.R.P. 279549.

7) Heinemann, D.R.P. 261412. 8) Höchst, D.R.P. 255982.

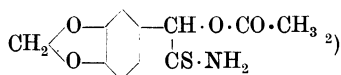
9) Bayer, D.R.P. 256667.

10) Bayer, D.R.P. 264940.

11) Bayer, D.R.P. 264139.

Selenophenole und Diselenide der Anthrachinonreihe erhält man, wenn man negativ substituierte Anthrachinonderivate mit Alkaliseleniden oder Polyseleniden zur Umsetzung bringt. Beschrieben sind Selenophenol und Anthrachinon-1-diselenid. Diese Verbindungen sind Farbstoffe¹⁾.

Schwefelhaltige Cyanhydrine von Aldehyden und Ketonen erhält man, wenn man auf die Cyanhydrine nach erfolgter Acylierung Schwefelwasserstoff einwirken läßt. Die von Ketonen sich ableitenden Schwefelderivate sind Antiseptica. So erhält man aus Methylendioxy-acetylmandelsäurenitril, Ammoniak und Schwefelwasserstoff das Thioamid des acetylierten Cyanhydrins:

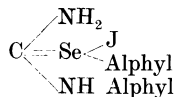


Statt Schwefelwasserstoff läßt man Selenwasserstoff einwirken. Beschrieben sind das Derivat des Methylendioxyacetylmandelsäurenitrils, des o-Nitrobenzoylmandelsäurenitrils und das Einwirkungsprodukt des Selenwasserstoffs auf das acetylierte Acetoncyanhydrin²⁾.

Wenn man Halogenverbindungen des Selens auf ungesättigte Fettsäuren einwirken läßt, so erhält man organische Selenderivate, so z. B. aus Selentetrachlorid und Leinölsäure eine halogenierte Selenoleinölsäure. Analog kann man aus Ölsäure eine solche Verbindung erhalten. Arbeitet man mit Leinölsäure und Selenoxychlorid, so ist die Reaktion sehr heftig. Arbeitet man mit Selentetrajodid, so erhält man eine jod- und selenhaltige Verbindung⁴⁾. Die nach dem Verfahren des Hauptpatentes dargestellten Selenderivate behandelt man mit überschüssigem Alkali. Hierbei wird wahrscheinlich das Halogen durch Hydroxyl oder Sauerstoff ersetzt. Die wässrigen Lösungen sind haltbar. Beschrieben ist Chlorselenleinsäure⁵⁾.

Durch Einwirkung von Selenwasserstoff auf ein Alphylycyanamid, wie z. B. Allylcyanamid, erhält man Alphylyselenharnstoffe. Im Gegensatz zum Phenylselenharnstoff sollen die so erhältlichen Produkte ausgeprägte therapeutische Wirkungen besonders gegen krebsartige Erkrankungen besitzen. Sie sind auch Zwischenprodukte zu den stabileren und in ähnlicher Richtung wirksamen Halogenalkyladditionsprodukten der Alphylyselenharnstoffe⁶⁾.

Behandelt man Alphylyselenharnstoffe mit Alphylyhalogeniden, so erhält man Verbindungen, welchen wahrscheinlich die Formel



zukommt. Sie enthalten Selen fester gebunden als der entsprechende Selenharnstoff und sind in Wasser leichter löslich⁷⁾.

Allylselenharnstoff CSe(NH₂)(NH · C₃H₅) ist nach dem Typus des Thiosinamins gebaut. Die Verbindung lagert Jodäthyl an. Allylselenharnstoff macht centralnervöse Symptome und Narkose. Er ist bedeutend giftiger als selenige Säure. Jodäthyl-Allyl-selenharnstoff ist nur halb so giftig und macht ähnliche Symptome⁸⁾.

Selenhaltige hydrierte Chinaalkaloide erhält man durch Einwirkung von SeO₂ in Gegenwart konz. Schwefelsäure auf solche Alkaloide und Kochen des mit Wasser verdünnten Reaktionsproduktes. Beschrieben sind Selenohydrochinin, Selenoäthylhydrocuprein, Selenohydrocuprein⁹⁾.

Siliciumverbindungen.

Von der durchaus nicht sichergestellten Beobachtung ausgehend, daß maligne Neoplasmen sehr arm an Kieselsäure sind, wurde der Versuch gemacht, Siliciumpräparate in die Therapie des Krebses einzuführen. Von therapeutischen Erfolgen ist nichts bekannt. Organische Siliciumverbindungen hat A. Zeller gegen Carcinom versucht, und zwar am Menschen. Natriumsilicat wirkt angeblich bei Arteriosklerose und anderen Gefäßerkrankungen, sowie

¹⁾ Bayer, D.R.P. 264941. ²⁾ D.R.P. 259502.

³⁾ D.R.P. 273073, Zusatz zu D.R.P. 259502.

⁴⁾ Riedel, D.R.P. 276976.

⁵⁾ D.R.P. 287800, Zusatz zu D.R.P. 276976.

⁶⁾ D.R.P. 305262.

⁷⁾ D.R.P. 305263, Zusatz zu D.R.P. 305262.

⁸⁾ Schmidt, Hans: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 54, S. 2067. 1921.

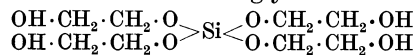
⁹⁾ Zimmer & Co., Frankfurt, D.R.P. 331145.

chronischem Gelenkrheumatismus, bei Tuberkulose ist es unwirksam¹⁾). Der Silicatgehalt des Organismus kann wohl durch geeignete SiO₂-Zufuhr mit dem Futter erhöht werden, aber nur ein kleiner Teil der dargebotenen Kieselsäure wird im normalen Körper zurückbehalten. Kieselsäurehydrat selbst wird nicht resorbiert²⁾).

Nach Koberts Ansicht findet sich die Kieselsäure sowohl im pflanzlichen als auch im tierischen Körper in Form organischer Verbindungen vor, die aber so labil sind, daß man sie bis jetzt nicht fassen konnte. Alle tierischen Gewebe, sowohl diejenigen mesodermatischen als die auch epithelialen Ursprungs, enthalten ausnahmslos Kieselsäure als notwendigen Bestandteil, und zwar sehr wahrscheinlich in einer dem Eisen entsprechenden organischen Bindungsform. Nach Genuß von Natriumsilicat tritt eine Vermehrung der polynucleären Leukocyten, also eine Verbesserung des Blutbildes auf (Zickgraf). Die Tuberkulose soll durch Kieselsäure günstig beeinflußt werden. Bei der Tuberkulose soll die Fähigkeit des menschlichen Körpers, die Kieselsäure in der Lunge in normaler Menge aufzuspeichern, vermindert sein, und dadurch verliert das Lungengewebe seine Widerstandsfähigkeit gegenüber den einschmelzenden Prozessen, die der Kavernenbildung zugrunde liegen [Kobert³⁾].

Die Ansichten über den Wert der Siliciumtherapie unter den Praktikern sind mindestens als sehr geteilt anzusehen.

Silistren ist der Orthokieselsäuretetr glykolester



eine schon durch Wasser sehr leicht zersetzliche Verbindung.

Durch Erhitzen der einfachen Kieselsäureester, wie z. B. des Tetraäthylesters mit mehrwertigen Alkoholen kann man in glatter Reaktion unter Alkoholabspaltung neue Ester der Orthokieselsäure gewinnen, welche zur therapeutischen Verwendung geeignet sind. Je nach den Mengenverhältnissen, nach denen man die mehrwertigen Alkohole mit dem Orthokieselsäureester in Reaktion treten läßt, gelingt es, verschiedene Reaktionsprodukte zu gewinnen, in denen zwei oder mehr Alkoholhydroxyle verestert sind. Es können z. B. aus Glykol zwei Ester, nämlich primäres Glykolorthosilicat und sekundäres Glykolorthosilicat, aus Glycerin primäres Glycerinorthosilicat und auch sekundäres und tertiäres gewonnen werden. Beschrieben sind ferner Mannitorthosilicat und Glykoseorthosilicat⁴⁾).

Man erhält eine siliciumhaltige Verbindung, wenn man Harnstoff und Siliciumtetrachlorid aufeinander einwirken läßt⁵⁾).

Man läßt lösliche Silikate oder kolloidale Kieselsäurelösungen, Tannin und Eiweiß bzw. dessen Abbau- oder Halogensubstitutionsprodukte oder aber lösliche Silikate bzw. kolloidale Kieselsäurelösungen, Tannin, Eiweiß und Formaldehyd aufeinander einwirken und bringt die entstandene Verbindung bei neutraler Reaktion zur Abscheidung. Beschrieben ist Kieselsäuretannineiweiß, Kieselsäureformaldehydtannincaseose, Kieselsäureformaldehydtanninjodcaseose⁶⁾).

Guasil ist Guajacol-Kieselsäureester⁷⁾). Man bringt Guajacol mit Siliciumtetrachlorid oder anderen reaktionsfähigen Verbindungen zur Reaktion. Man erhitzt die Komponenten am Rückflußkühler zunächst bei niedriger Temperatur und wenn die heftige Reaktion nachgelassen hat, allmählich bis zu 250° bis zur Beendigung der Salzsäureentwicklung. Es entsteht vorwiegend Diguajacyldichlorsilicium SiCl₂(OC₆H₄ · OCH₃)₂ und Tetraguajacylsilicium Si(OC₆H₄ · OCH₃)₄.

Phosphorhaltige Kieselsäure-Eiweißverbindungen⁸⁾ erhält man, wenn man Eiweißkörper, deren Abbau- oder Halogensubstitutionsprodukte mit Metaphosphorsäure und kolloidaler Kieselsäure oder löslichen Salzen der Kieselsäure oder die Metaphosphate dieser Eiweißverbindungen mit kolloidaler Kieselsäurelösung bzw. deren löslichen Salzen

1) Scheffler, L, Sarthly, A. und P. Pellissier: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 171, S. 416. 1920.

2) Breest, Fr.: Biochem. Zeitschr. Bd. 108, S. 309. 1920.

3) Tuberculosis 1918, Nr. 11 und 12, S. 149.

4) Knorr und Weyland, D.R.P. 285285.

5) Weyland, D.R.P. 272338.

6) Josef Burkhardt, Frankfurt, D.R.P. 341114.

7) Pharm. Ind. Ges. Wien, Ö.P. 86131.

8) Laves, Hannover, D.R.P. 335063.

oder aber die Kieselsäure-Eiweißverbindungen mit Metaphosphorsäure oder deren löslichen Salzen behandelt und wenn nötig durch Säuren zur Abklärung bringt. Die Kieselsäure-Eiweiß-Metaphosphate sind weiße bis gelbliche in Wasser und organischen Lösungsmitteln unlösliche Pulver, die bei künstlicher Verdauung mit Pepsinsalzsäure an diese keine Kieselsäure abgeben, sich dagegen in alkalischer Flüssigkeit leicht lösen und demgemäß bei der innerlichen Darreichung erst im Darmkanal zur Wirkung gelangen. Ihre Alkalisalze sind löslich.

Calcium.

In jüngster Zeit werden Calciumsalze, z. B. Calciumchlorid, als fernwirkende Adstringentia empfohlen. Injiziert man Tieren subcutan Chlorcalciumlösungen, so treten keine oder nur sehr schwache Entzündungserscheinungen auf Reize auf. Es ist möglich, daß der höhere Calciumgehalt die Capillaren und Lymphgefäße für Plasma und Blutkörperchen weniger durchlässig macht. Langsamer setzt die Calciumwirkung vom Darne aus ein. Bei Katarrhen sieht man in der Regel eine wesentliche Besserung.

Statt des zerfließlichen Chlorcalciums werden milchsaures Calcium und trockene Calciumpräparate empfohlen.

Bei der Kalktherapie ist die Löslichkeit des verwendeten Calciumsalzes von größter Bedeutung, ebenso das Anion, da die Salze anorganischer Säuren und organischer mit nicht verbrennbarem Anion wesentlich stärker wirken als die mit verbrennbarem Anion¹⁾. Calciumchlorid ist daher die wirksamste Verbindung.

R. Cohn, Berlin²⁾, beschreibt ein Calciumpräparat, welches Chlorcalcium und Calciumlactat enthält, an der Luft erstarrt und aus milchsaurem Calcium und wässriger Salzsäure durch Kochen hergestellt wird.

Kalzan ist Calcium-Natriumlactat. Es soll den Vorzug besitzen, daß es neben dem Calcium ein die Kalkretention förderndes Alkalisalz enthält.

Calciril ist ein Doppelsalz von Calciumchlorid und Natriumacetat.

Gleiche Molekulargewichte von CaCl_2 und Natriumacetat werden zusammen gelöst und zur Trockne gebracht. Das bei 100° vollkommen wasserfrei gewonnene Doppelsalz enthält 58% Chlorcalcium und nimmt an der Luft etwas Wasser auf, bleibt aber dann trocken und zieht kein Wasser mehr an³⁾.

Uro-Calciril ist Hexamethylentetramin-Calciril⁴⁾.

Calcihyd ist Calciumchlorid-Hexamethylentetramin $\text{CaCl}_2(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4) + 10\text{H}_2\text{O}$.

Caposit ist $\text{CaO}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CaCl}_2$ ⁵⁾.

Durch Einwirkung äquivalenter Mengen Chlorcalciumhydrat und Milchzucker erhält man ein nicht zerfließliches Chlorcalciumpräparat⁶⁾.

An Stelle von Chlorcalcium kann man Brom- oder Jodcalcium mit Milchzucker verwenden oder die Calciumhalogenide auf Rohrzucker oder Fructose in Gegenwart von wenig Wasser einwirken lassen. Beschrieben sind Bromcalciumlactose, Chlorcalciumfructose, Jodcalciumsaccharose⁷⁾.

Knoll & Co.⁸⁾ stellen eine Verbindung von Chlorcalcium (1 Mol.) und Harnstoff (4 Mol.) her, welche bei Heufieber und bronchiale Asthma subcutan ohne Schmerzen injiziert werden kann.

Afenil ist Calciumchloridharnstoff. Es ist nicht hygroskopisch, löst sich leicht in Wasser, schmeckt weniger salzig und ist bei subcutaner Anwendung reizlos.

Doppelverbindungen von Harnstoff mit Erdalkalibromiden werden in der Weise hergestellt, daß Harnstoff und das betreffende Bromid im molekularen Verhältnis 4:1 in einem Lösungsmittel einige Stunden lang erhitzt werden⁹⁾.

¹⁾ Starkenstein, E.: Therap. Halbmonatsh. Bd. 18, S. 553. 1921; Bd. 19, S. 585. 1921.

²⁾ D.R.P. 379850. ³⁾ Calcion G. m. b. H., Berlin, D.R.P. 365554.

⁴⁾ Kionka, H.: Allg. med. Zentralztg. 1921, Nr. 35, S. 206. — Giese, W.: ebenda, 1921, Nr. 39, S. 230.

⁵⁾ Ficker, M. und E. Kadisch: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 102, S. 76. 1924. ⁶⁾ E. Ritzert, D.R.P. 288966.

⁷⁾ E. Ritzert, D.R.P. 305367, Zusatz zu D.R.P. 288966.

⁸⁾ D.R.P. 306804. ⁹⁾ D.R.P. 226224.

Calciglycin ist Diglykokollchlorcalcium¹⁾.

Verbindungen von Urethanen und Diurethanen mit Calcium- oder Strontiumbromid erhält man, wenn man Urethane mit diesen Bromiden in einem geeigneten Lösungsmittel im molekularen Verhältnis 1:4 mehrere Stunden lang erhitzt. Beschrieben sind die Doppelverbindungen von Äthylurethan mit Bromcalcium, Äthylurethan mit Strontiumbromid, Methylendiurethan mit Bromcalcium. Diese Stoffe sollen als Schlafmittel Verwendung finden²⁾.

Halogencalciumstärkepräparate stellt man dar, indem man annähernd gleiche Gewichtsteile Halogencalcium und Stärke bei gewöhnlicher Temperatur mit nur so viel Wasser zu einem Brei verrührt, daß die Reaktionsmasse ohne Wärmezufuhr erstarrt. Es gelingt so, ohne Wärmezufuhr unmittelbar lufttrockene Produkte herzustellen. Bei einem Überschuß von Chlorcalcium bleiben die Produkte klebrig, und bei größerem Wasserüberschuß bindet die Masse nicht ab. Dargestellt wurde Chlorcalciumstärke und Bromcalciumstärke³⁾.

Siehe auch bei Jod- und Bromverbindungen.

Kresival ist das Calciumsalz der Kresosulfosäure, es soll bei Katarrhen günstige Erfolge zeitigen⁴⁾.

Die organischen Farbstoffe.

Die Eigentümlichkeit zahlreicher organischer Farbstoffe, nur bestimmte Gewebe oder nur bestimmte Teile des Gewebes anzufärben, sowie ihre Fähigkeit, Bakterien und andere Mikroorganismen durch Färbung zu differenzieren, hat bei einzelnen Forschern den Gedanken erweckt, diese spezifische Selektion bestimmter Gewebe und bestimmter Mikroorganismen für gewisse Farbstoffe dazu zu verwenden, daß man durch Anke tung wirksamer Gruppen an solche Farbstoffe, wenn nicht besonders wirksame Gruppen in diesen von Haus aus vorhanden sind, pharmakologisch wirksame Verbindungen schafft, die durch die besondere Selektion gerade in den spezifisch zu färbenden Geweben zur Ablagerung gelangen und dann dort ihre Wirkung ausüben. Zu dem trat eine Beobachtung von Stilling, daß die organischen Farbstoffe zum großen Teile enorme desinfizierende Eigenschaften besitzen und als Antiseptica um so mehr gute Dienste leisten müßten, weil sie infolge der Fähigkeit der Bakterien den Farbstoff aus seiner Lösung anzuziehen um so leichter und sicherer ihre antiseptische Wirkung entfalten können. Aber der anfängliche Enthusiasmus, welcher dieser hübschen Idee entgegengebracht wurde, hat sich stark verloren. Die spezifische Selektion der Gewebe und Mikroorganismen für bestimmte Farbstoffe ist ja nicht eine besondere Funktion der Farbstoffe; bei den Farbstoffen kommt nur diese Selektion zur sichtbaren, leicht erkenntlichen Erscheinung, während bei den ungefärbten Substanzen die Selektion nur durch die spezifische Wirkung des reagierenden Gewebes erschlossen werden kann. Es ist klar, daß die färbende Eigenschaft dieser chemischen Substanzen zu ihren sonstigen physiologischen Wirkungen in keiner Beziehung stehen muß, vielmehr sind die physiologischen Wirkungen nur abhängig von dem allgemeinen Baue dieser Substanzen und daher auch von der Zugehörigkeit zu bestimmten chemischen Gruppen. Daß die chemischen Gruppierungen innerhalb des Moleküls der Farbstoffe, welchen die Farbstoffe ihre Farbe verdanken, neue oder spezifische Wirkungen physiologischer Art auslösen, die den nicht gefärbten Substanzen nicht eigen sein sollten, ist ja wohl nicht anzunehmen und tatsächlich hat die praktische Erfahrung auch gezeigt, daß die organischen Farbstoffe keinerlei Vorzüge vor den anderen wirksamen Substanzen nicht gefärbter Art haben. Dabei haben ja die organischen Farbstoffe bei ihrer Zirkulation im Organismus den Nachteil, daß sie durch die reduzierende Wirkung der Gewebe ziemlich

¹⁾ Loewy: Therap. d. Gegenw. 1916, Nr. 3, S. 96.

²⁾ Gehe, D.R.P. 284734.

³⁾ Ritzert, Frankfurt, D.R.P. 308616.

⁴⁾ Baron, C.: Med. Klinik 1923, Nr. 11.

rasch in ihre meist ganz unwirksamen Leukoverbindungen verwandelt werden und wir so innerhalb des Organismus zum Teil unwirksame Substanzen diesem einverleiben. Nur der Reiz, daß man sichtbare spezifische Selektion als Resultat der Verwendung von Farbstoffen als Antiseptica z. B. erhält, war der Hauptbeweggrund für die Anwendung der Farbstoffe in der Therapie. So war Th. Billroth von der Hoffnung erfüllt, daß man einen Farbstoff finden werde, welcher die Gewebe ungefärbt läßt, und so auf diese nicht einwirkt, aber die spezifischen Bakterien innerhalb des Organismus färbt und gleichzeitig tötet. Daß man sich solchen Selektionsvorstellungen hingab und gerade die Farbstoffe als diejenigen Körper ansah, unter denen man den chemischen Stoff finden müßte, dem eine solche eigentümliche spezifische Selektion zukommt, ist nur, wie erwähnt, daraus zu erklären, daß man bei den Farbstoffen, um es derb zu sagen, die Selektion zu Gesicht bekommt. Daß gerade bei den Medizinern falsche Vorstellungen dieser Art so große Verbreitung gefunden und einen so großen Enthusiasmus erweckt haben, ist nur dem Umstande zuzuschreiben, daß die Mediziner die ihnen aus der Histologie wohlbekannten Erscheinungen der Farbenselektion der Gewebe rasch auch auf die Wirkung der Farbstoffe auf lebende Gewebe ohne längeren Vorbedacht ausgedehnt haben.

Es muß aber bemerkt werden, daß gesundes Protoplasma z. B. von Methylblau überhaupt nicht gefärbt werden soll, wie es Michailow¹⁾ berichtet, sondern erst absterbendes Gewebe, womit der ganzen Therapie der physiologische Boden entzogen werden würde.

Schon im Altertume hat man den blauen Indigo zur Heilung von Geschwüren empfohlen und verwendet. Die schwach antiseptischen Wirkungen dieser Substanz wären vielleicht wieder einmal für die Darmantiseptik zu versuchen, da Indigo, wie Nigeler gezeigt hat, den Darm unverändert passiert und nichts von dieser Substanz in irgendeiner Form in den Kreislauf gelangt. Doch ist der reine Indigo nach R. Koberts Angabe in fein verteilterm Zustande eine heftig lokal reizende Verbindung.

Wir teilen die in der Therapie versuchten Farbstoffe hier nach ihren chemischen Beziehungen und nicht nach ihren therapeutischen Verwendungen ein, weil so die Beziehungen zwischen Aufbau und Wirkung klarer zum Ausdruck kommen werden²⁾.

Die gelben Nitrofarbstoffe zeigen eigentlich zweierlei Wirkung: die Wirkung der Nitrogruppen am aromatischen Kern und die Wirkung der zugrunde liegenden Verbindungen, wie z. B. des Phenols. Wie durch den Eintritt von Halogenradikalen für Kernwasserstoffe oder von Alkylgruppen für Kernwasserstoffe die antiseptische Kraft des Phenols ansteigt, so geschieht es auch beim Eintritt von Nitrogruppen in die Kerne. Aber im Gegensatze zum Eintritt von Alkylen steigt hier die Giftigkeit der Verbindung beim Eintritt von Nitrogruppen, und zwar ist die Giftigkeit durch die Wirkungen der Nitrogruppen selbst bedingt. Nitrobenzol und Dinitrobenzol sind giftig.

Trinitrophenol (Pikrinsäure) ist daher ein starkes Antisepticum und ist in verdünnten Lösungen äußerlich gut anwendbar. Es wird in Frankreich gegen Brandwunden viel verwendet. Hingegen ist diese Verbindung für den innerlichen Gebrauch wegen der Zerstörung der roten Blutkörperchen und ihrer energisch krampferregenden Wirkung sowie wegen der Störungen in der Niere und der schließlichen Lähmung des Atemzentrums unverwendbar; doch ist die Pikrinsäure keineswegs zu den heftigen Giften zu rechnen und ist äußerlich ganz gut verwendbar, wo man neben der antiseptischen Kraft dieses Mittels auch ihre schmerzstillenden Eigenschaften zu verwerten beabsichtigt.

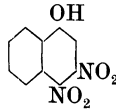
¹⁾ Petersburg med. Wochenschr. 1899, S. 23.

²⁾ Weyl, Th.: Teerfarben.

Pikrinsaures Ammon hat, entgegen der Angabe von Clark¹⁾, welcher es als Chininersatzmittel empfohlen, nur eine sehr beschränkte aber doch nachweisbare chemotherapeutische Wirksamkeit²⁾.

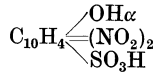
Hingegen ist Dinitrokresol weit intensiver giftig, was vielleicht durch seine leichtere Löslichkeit in Wasser der Pikrinsäure gegenüber zu erklären ist. Daher kann dieser Farbstoff keine medizinische Anwendung finden.

Martiusgelb, das Salz des Dinitro- α -naphthol



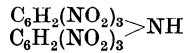
zeigt giftige Eigenschaften, obwohl er weniger giftig ist als Dinitrokresol.

Die Regel, daß giftige Körper durch Überführung in Säuren entgiftet werden, findet auch in dieser Gruppe ihre Bestätigung, da Naphtholgelb-S (Dinitro- α -naphtholsulfosäure)



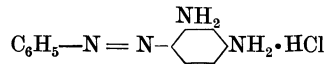
also eine Sulfosäure des giftigen Martiusgelb, ein ganz ungiftiger Körper ist. Aus demselben Grunde ist auch das Schöllkopfsche Brillantgelb, welches eine dem Naphtholgelb-S isomere Dinitro- α -naphtholmonosulfosäure ist, unwirksam.

Aurantia, ein Salz des Hexanitrodiphenylamins,



scheint wegen der Nitrogruppen giftig zu sein, was wohl von einzelnen Beobachtern wieder geleugnet wird.

Die Azofarbstoffe, welche durch die Gruppe $-\text{N}=\text{N}-$ charakterisiert sind, sind durchaus ungiftige Körper. Diaminoazobenzol, dessen Chlorhydrat Chrysoidin genannt wird

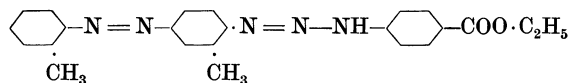


hat die eigentümliche Fähigkeit, schon in sehr verdünnten Lösungen Cholera-vibrionen zu agglutinieren. Aber ebenso wie die Kommabacillen verhalten sich sämtliche Vibrionen diesem Farbstoff gegenüber. Chrysoidin ist als Antisepticum aufzufassen, welchem aber keine spezifischen Wirkungen zukommen. Es bewirkt eine geringe Albuminurie, Abnahme des Körpergewichtes und Ekzeme. Über einige Azofarbstoffe, die Paul Ehrlich und Einhorn in Kombination mit Cocain dargestellt haben, ist in dem Kapitel Alkaloide nachzulesen.

Acetylverbindungen des Aminoazobenzols und seiner Derivate erhält man insbesondere mit Essigsäureanhydrid, wenn man so lange behandelt, bis mindestens zwei Acetylgruppen in das Molekül eingetreten sind. Die Verbindungen sollen ungiftig und reizlos sein bei intensiver Wirkung und großer Löslichkeit³⁾.

Wird diazotiertes Aminoazotoluol mit p-Aminobenzoessäurealkylestern oder p-Oxybenzoessäurealkylestern umgesetzt, so erhält man für Hautbehandlung brauchbare Farbstoffe, welche anästhesierende und epithelisierende Wirkungen haben.

Beschrieben sind

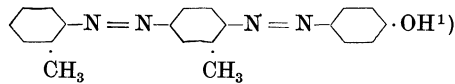
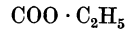


¹⁾ Lancet, March 1887.

²⁾ Rosenthal, F. und Johannes Imm: Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 57, S. 151. 1920.

³⁾ Kalle, D.R.P. 253884.

und



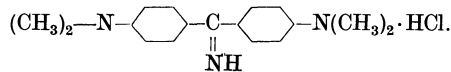
Von den Diazofarbstoffen erweisen sich alle von Weil untersuchten Körper, wie Echtbraun G, Wollschwarz, Naphtholschwarz P, Kongo-Azoblau und Chrysamin R als unschädlich, insbesondere, wenn man sie per os einverleibt.

Folgende fettlösliche aber wasserunlösliche Farbstoffe: Benzolazo- β -naphthylamin, Toluolazo- β -naphthylamin, Benzolazobenzolazo- β -naphthol (Sudan III), Benzolazo- β -naphthol (Sudan I), Benzolazodimethylanilin (Buttergelb), Benzolazophenol (Ölgelb), Aminoazobenzol (Spritzgelb), Benzolazoresorcin (Sudan G) werden zum Teil unverändert im Harn ausgeschieden, zwei von ihnen, Benzolazophenol und Benzolazoresorcin, in Form gepaarter Glykuronsäuren. Eine besondere Giftwirkung macht sich selbst bei Injektion größerer Mengen nicht geltend, obgleich die Farbstoffe im Fettgewebe, in den Nerven usw. gespeichert werden²⁾.

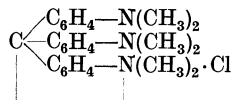
Sudan I ist nicht völlig unschädlich, da dieser Farbstoff eine geringe Albuminurie hervorzubringen scheint.

Nach den Untersuchungen von Th. H. Fairbrother und A. Renshaw³⁾ haben Farbstoffe, die eine einigermaßen ausgesprochene antiseptische Wirkung gegen Bakterien und Protozoen haben, eine oder mehrere Aminogruppen im Moleküle. Die Gegenwart der Aminogruppen genügt an sich nicht, um eine antiseptische Wirkung zu erzeugen, aber das Fehlen dieser Gruppen genügt, antiseptische Wirkung zu verhindern. Die Wirkung der Aminogruppen im Moleküle kann beeinflußt und ganz aufgehoben werden durch andere Gruppen, wie die Sulfosäure-, Carboxyl- und Nitrogruppe, durch die Einführung der Naphthalin- oder von Naphthylamingruppen oder durch Substitution von Alkyl- oder Arylgruppen in die Aminogruppen selbst oder in den Benzolkern. Es scheint in jedem Falle antiseptischer Wirkung eine tautomere Umwandlung im Moleküle einzutreten und es scheint in jedem solchen Falle der Farbstoff als molekulares Dispersoid zu wirken, weil Farbstoffe, die kolloidale Lösungen bilden, wenig Neigung für antiseptische Wirkung erkennen lassen.

Aus der Reihe der Diphenyl- und Triphenylmethanfarbstoffe hat Stilling⁴⁾ mehrere Körper als Antiseptica empfohlen. Das gelbe Pyoktanin ist salzsaures Auramin



Das violette Pyoktanin, Methylviolett genannt, ist ein Gemenge der Chlorhydrate von methylierten p-Rosanilinen, besonders vom Penta- und Hexamethyl-p-rosanilin



Von den Farbstoffen wirken nach den Untersuchungen von Behring Methylviolett und Pyoktanin schon in sehr dünnen Lösungen keimtötend. Noch stärker wirken Dahliablau und Cyanin, aber ihre Lösungen sind nicht haltbar. Malachitgrün ist sehr haltbar und außerordentlich stark wirksam.

¹⁾ Zink, D.R.P. 262476.

²⁾ Salant, W. und R. Bengis: Journ. of biol. chem. Bd. 27, S. 403. 1916.

³⁾ Journ. of the soc. chem. Ind. Bd. 41, S. 134. 1922.

⁴⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 28, S. 351. — Wien. klin. Wochenschr. 1891, S. 201, 263. — Lancet 1891, April, S. 272.

Methylviolett ist ein weit stärkeres Antisepticum als gelbes Pyoktanin und ist relativ ungiftig. Reines Methylviolett (Krystallviolett, Hexamethylparosanilinchlorhydrat) ist ein Farbstoffherzgift¹⁾. Einzelne Autoren, insbesondere v. Mosetig (1896), haben Beobachtungen mitgeteilt, daß die spezifisch färbende und antiseptische Kraft des Methylvioletts und Pyoktaniin sich bei der Behandlung inoperabler maligner Neoplasmen besonders bewähre, ja, daß sogar solche inoperable bösartige Geschwülste auf die Behandlung mit Methylviolett völlig zurückgehen und vernarben.

Ebenso hat Jacobi²⁾ gute Resultate bei Behandlung von 120 Fällen von Neoplasmen mit Methylenblau veröffentlicht. Dann wurden Versuche dieser Art wieder aufgegeben.

Gentianaviolett und andere Pararosaniline wie Parafuchsin, Dahlia, Methylviolett, aber auch Rosaniline üben in sehr weitgehenden Verdünnungen auf die grampositiven Bakterien einen wachstumhemmenden Einfluß aus, während sie die gramnegativen ganz intakt lassen³⁾.

Die Gramfestigkeit beruht für die genannten Farbstoffe auf ihrer Permeabilität für die Farbstoffe, während die gramnegativen für sie impermeabel sind. Die Farbstoffe wirken auf die gramnegativen Bakterien nicht oder viel weniger toxisch, weil sie in den Bakterienleib nicht eindringen können. Fast ausnahmslos ist die Hemmungswirkung eine streng elektive, indem grampositive Bakterien im allgemeinen 3—10000fach stärker beeinflußt werden wie gramnegative⁴⁾.

Methylviolett, Malachitgrün, Phenylblau und Trimethylrosanilin wirken völlig entwicklungshemmend.

Nach Penzoldt macht Methylviolett intern lokale Veränderungen, während Malachitgrün motorische Lähmungen mit zeitweisen Krampferscheinungen, Trimethylrosanilin Muskellähmung erzeugt.

Mit der Zahl der Alkylgruppen nimmt die antiseptische Wirkung zu. Eine Ausnahme bildet Methylgrün, bei dem die Umwandlung des einen N in ein quaternäres Salz einen fast völligen Verlust der Hemmungswirkung bedingt. Äthylgruppen erhöhen die antiseptische Wirkung stärker als die Methylgruppen. Das zweite Alkyl bewirkt eine stärkere Steigerung als das erste. Die Stellung der eingeführten Gruppen ist ebenfalls von Bedeutung, Einführung einer Methylgruppe in den Kern steigert die Hemmungswirkung, wie sich aus dem Vergleich von Anilin und Toluidin und ihrer Derivate ergibt. Die ausgesprochenste selektive Wirkung zeigen die Triphenylmethanfarbstoffe⁵⁾.

Leichter als Bakterien werden Protozoen durch Farbstoffe abgetötet. Die Triphenylmethanfarbstoffe sind auch hier die wirksamsten: Methylenblau, Fuchsin, Methylviolett, Parafuchsin (Tryparosan), Malachitgrün und Brillantgrün. Sie sind aber allgemeine Protoplasmagifte. Weniger giftig sind die sauren Azofarbstoffe, welche die Parasiten stark angreifen, z. B. Trypanrot (Ehrlich), Trypanblau (Nicolle und Mesnil).

Eosin wird vom Darmkanal zum größten Teil nicht resorbiert, daher ist es vom Magen aus nicht giftig. Sehr ähnlich verhalten sich die Muttersubstanzen des Eosins, Fluorescein und dessen Jodsubstitutionsprodukt, Erythrosin. Fluorescein wirkt noch weniger als seine Brom- und Jodderivate. Fluorescein wird beim Hunde in Fluorescein übergeführt und im Harn ausgeschieden⁶⁾.

1) Fühner, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 43. 1912.

2) Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 47, Nr. 19.

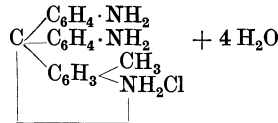
3) Churchman: Journ. of exp. med. Bd. 16, 17, 18.

4) Eisenberg: Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 71 und 82.

5) Kligler, J. J.: Journ. of exp. med. Bd. 27, S. 463. 1919.

6) Rost, E.: Arbeiten des Kaiserlichen Gesundheitsamtes Bd. 40, S. 171. 1912.

Rose Bengale, Phenylblau und Methylenblau haben keine bemerkenswerten Störungen im Organismus zur Folge. Doch haben alle diese Farbstoffe bei der Diphtheriebehandlung im Stich gelassen. Stilling hatte Methylviolett, insbesondere bei Augenerkrankungen auf das wärmste empfohlen. Später konnten Stilling und Wortmann zeigen, daß die dem Pyoktanin, welches ja eine Methylverbindung ist, analoge Äthylverbindung bakteriologisch und therapeutisch viel stärker wirkt. Aber schon das salzsaure p-Rosanilin, Fuchsin genannt, die nicht alkylierte Grundsubstanz dieser Verbindungen

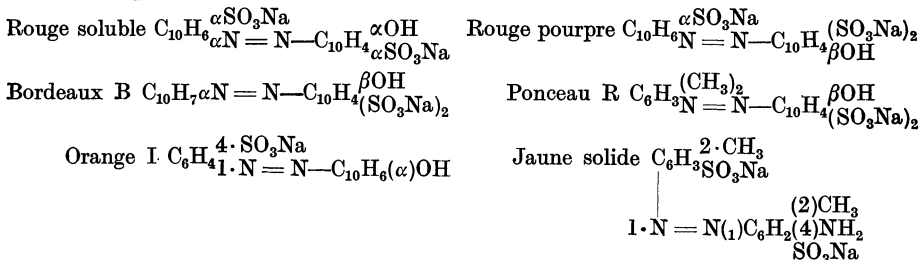


ist nach Loujorrais sehr fäulniswidrig und dabei ein ganz ungiftiger Körper, wobei naturgemäß vorausgesetzt wird, daß die Versuche mit reinen Präparaten gemacht sind.

Toluidinblau ist das Chlorzinkdoppelsalz des Dimethyltoluthionin; es ist für Mikroorganismen ein erhebliches Gift und kann wie Methylenblau in der Augenheilkunde verwendet werden¹⁾.

Wir sehen schon bei Betrachtung dieser Gruppe von Körpern, daß ihnen nicht etwa eine spezifische Wirkung zukommt, sondern daß sie nur vorzugsweise in der äußeren Anwendung als antiseptische Mittel verwendbar sind, als Mittel, die in ihrer Wirkung etwa zwischen Carbolsäure und Sublimat stehen und denen gerade ihre färbende Kraft, derenthalben sie ja eigentlich in Verwendung gezogen wurden, in dieser Verwendung sehr hinderlich ist, da die Färbung der Verbandstoffe, der Hände des Operateurs und der Haut des Patienten gewiß nicht zu den Annehmlichkeiten gerechnet werden kann. Daß die antiseptische Kraft in Beziehung steht zu den Eigenschaften desselben Körpers als Farbstoff, muß man entschieden in Abrede stellen. Sie ist nur abhängig von dem allgemeinen Aufbau der Substanz, steht aber in keiner direkten Beziehung zu den chromophoren und auxochromen Gruppen der Verbindung, vielmehr zu dem aromatischen Kern. Ja es kann sogar der Fall eintreten, daß eine auxochrome Gruppe die Wirksamkeit einer solchen Substanz als Antisepticum herabsetzt.

Daß die von Cazeneuve und Lepine²⁾ untersuchten Monoazofarbstoffe, wie schon oben erwähnt, sämtlich ungiftig waren, läßt sich aus der Konstitution dieser Körper leicht erklären. Diese beiden Forscher untersuchten



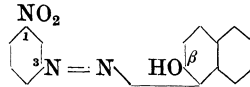
Diese Körper sind sämtlich Sulfosäuren, und die Sulfosäuregruppen bedingen hier eine Entgiftung der ursprünglichen Substanz.

Wenn aber die Azofarbstoffe keine Sulfogruppe enthalten, so sind sie giftig. So z. B. Bismarckbraun. Dieses macht in kleinen Dosen keine Erscheinungen, hingegen machen größere Dosen Albuminurie und Erbrechen.

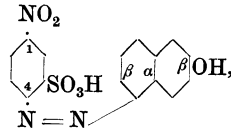
¹⁾ Sem. méd. 1898, Nr. 45. — Philadelphia med. Journ. 1898, S. 13.

²⁾ Coloration des vins. Paris 1866.

m-Nitrazotin, ein von Weil dargestellter Azofarbstoff aus diazotiertem m-Nitranilin gepaart mit β -Naphthol, von der Konstitution

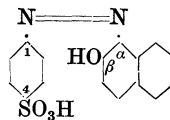


ist trotz des Vorhandenseins der Nitrogruppe ein ungiftiger Körper. Ebenso ist p-Nitrazotin, ein Azofarbstoff aus diazotiertem p-Nitranilin gepaart mit β -Naphtholmonosulfosäure der Konstitution

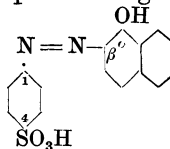


ein ungiftiger Körper, was um so leichter zu erklären ist, weil hier nach Analogie mit dem m-Nitrazotin die Nitrogruppe keine giftige Wirkung äußert, andererseits die Sulfosäuregruppe eine etwa vorhandene Giftigkeit unterdrücken würde.

Nach den Untersuchungen von Weil ist Orange II (Mandarin) der wahrscheinlichen Konstitution

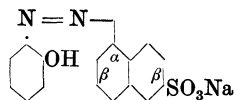


erhalten aus p-Diazobenzolsulfosäure und β -Naphthol vom Magen aus schon in kleinen Dosen giftig¹⁾. Bei Hunden erzeugt es Erbrechen, Diarrhöe; im Gegensatz hierzu ist aber nach den Untersuchungen von Cazeneuve und Lepine das entsprechende α -Naphtholorange

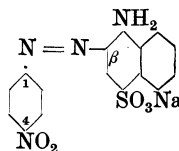


welches sich also vom β -Naphtholorange nur durch die Stellung der Hydroxylgruppe unterscheidet, ungiftig. Ebenso ist Metanilgelb = Orange MN so gut wie unschädlich.

Ponceau 4 GB, mit der wahrscheinlichen Konstitution



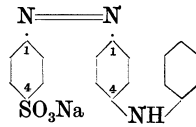
kann als ungiftig gelten, was wohl auch hier mit der Sulfogruppe zusammenhängen wird. Auch der eine Nitrogruppe enthaltende Orseilleersatz der Konstitution



ist ungiftig. Wie beim Naphtholgelb S ist hier die Wirkung der NO_2 -Gruppe durch die gleichzeitig vorhandene SO_3H -Gruppe ganz abgeschwächt. Es bewirkt Abnahme des Körpergewichtes, es erzeugt Gewebeekzeme.

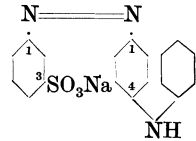
¹⁾ Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel Bd. 5, S. 241.

Diphenylaminorange der wahrscheinlichen Konstitution



rufft nur Albuminurie hervor. Weitere Störungen treten selbst nach mehrwöchigen Versuchen nicht auf.

Metanilgelb, das Natronsalz des m-Aminobenzolmonosulfosäure-azodiphenylamin

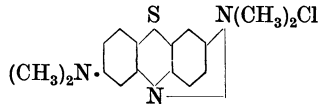


ist giftig, während das isomere Diphenylaminorange ungiftig ist. Es muß wohl erst erwogen werden, ob sich nicht die Giftigkeit dieses Körpers etwa durch eine leichte Abspaltbarkeit von Diphenylamin erklären läßt, um so mehr, als dieser Farbstoff schon von Haus aus stark nach Diphenylamin roch.

Pellidol ist diacetyliertes Aminoazotoluol, welches stark epithelialisierend wirkt. Scharlachrot (Aminoazotoluolazo- β -naphthol) wirkt nach E. Hayward gut bei der Behandlung schwer epithelialisierender Wundflächen, ebenso wirkt Aminoazotoluol¹⁾, indem sie die epithelialisierende Kraft der Gewebe erhöhen.

Brillantrot, Krapplack, Gelblicht, Grüner Lack zeigen ebenfalls eine starke granulationsbefördernde und epithelialisierende Wirkung²⁾.

Von großem Interesse ist Methylenblau gewesen³⁾,



dessen große Neurotropie Paul Ehrlich⁴⁾ erkannte und zugleich diese Selektion zu therapeutischen Zwecken ausnützen wollte. Eine in den Kreislauf injizierte Methylenblaulösung färbt die Endigungen der zentrifugal laufenden Nerven, während die Umgebung farblos bleibt. Aus diesem Grunde versuchte P. Ehrlich Methylenblau bei Neuralgien und rheumatischen Affektionen therapeutisch zu verwerten. Die antipyretische Wirkung des Methylenblau ist eine geringe. Es folgen Temperaturabfälle von einem halben Grad und eine Verminderung der Schweißabsonderung tritt ein. Wie die Acridinfarbstoffe, insbesondere Phosphin, zeigt auch Methylenblau eine lähmende Wirkung auf die Erreger der Malaria, eine Wirkung, welche die des Chinins um das Vierfache übertrifft. Die Parasiten nehmen hierbei den Farbstoff aus der Lösung auf. Doch kann Methylenblau trotz der anfänglichen Empfehlung durch Gutmann und Paul Ehrlich⁵⁾ keineswegs mit dem Chinin konkurrieren, wenn auch die Wirkung des Farbstoffes im allgemeinen viel energischer sein soll als die des Chinins. Trotz mancher Empfehlung des Methylenblaus als Chininersatzmittel hat dieser Farbstoff keinen Erfolg zu erreichen vermocht. Innerhalb der Blutbahn findet tatsächlich keine sichtliche Färbung der Malariaparasiten statt, die Wirkung des Methylenblaus bei Malaria liegt also hier nicht in der Färbungsfähigkeit des Parasiten. Methylenblau als spezifisches Mittel wie

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 36, S. 1836.

²⁾ Sachs, Otto: Wien. klin. Wochenschr. Bd. 24, S. 1551. 1911.

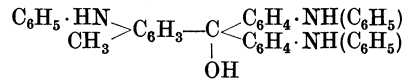
³⁾ D.R.P. 38573. ⁴⁾ Biol. Zentralbl. Bd. 6, S. 214.

⁵⁾ Berlin. klin. Wochenschr. 1891, Nr. 39.

Chinin anzusehen, ist trotz einzelner solcher Versuche unstatthaft. Es kommen ihm Nebenwirkungen zu, die zum Teil auf lokaler Reizung des Magendarmkanales, zum Teil aber auf spastischer Blasenreizung mit vermehrtem Harnrang beruhen. Methylenblau wird als spezifisches Heilmittel gegen den noch unbekanntten Erreger des periodischen Fiebers (wolhynisches Fieber) empfohlen¹⁾.

Methylenblau steigert den Blutdruck, macht Vertiefung der Atmung²⁾. Methylenblau und Thionin erzeugen bei der Infusion beim Hunde starke Temperatursteigerung, ebenso Methylenazur³⁾. Methylenazur ist ein Sulfonderivat des Methylenblaus (Bernthsen), nach Kehrman Trimethylthionin. Es wirkt stark temperatursteigernd wie Methylenblau und Thionin⁴⁾.

Triphenylrosanilin (Anilinblau)



ist in etwa 5% der Malariafälle wirksam, ohne überhaupt die Malariaparasiten zu färben⁵⁾.

Zu erwähnen ist noch Safranin, welches keine therapeutische Anwendung gefunden hat. Obwohl die Substanz per os wenig giftig ist, treten doch bei subcutaner Verwendung schwere Vergiftungserscheinungen auf.

Zu den Safraninen gehört Trypo(a)safrol, zu den Acridinen das Phosphin und Trypaflavin. R. Gonder⁶⁾ verwendete auch Pyronin und Oxazin. Für höhere Tiere sind viele Farbstoffe giftig. Die basischen Farbstoffe sind viel wirksamer als ihre Sulfosäuren und andere saure Farbstoffe.

Der Versuch von Cazeneuve, Morphin mit Nitrosoanilin zu kondensieren und so zum Morphinviolett zu gelangen, lieferte eine amorphe, sehr bitter schmeckende, narkotische und in größeren Dosen giftige Substanz. Die Absicht, die Cazeneuve verfolgte, Morphin durch die Verbindung mit einem Farbstoff leichter an die Nerven-elemente heranzubringen, ist schon aus dem Grunde im vorhinein als zwecklos zu bezeichnen, weil gerade Morphin eine spezifische Selektion für das Nervengewebe, insbesondere für die Großhirnrinde zeigt. Dieser Versuch ist ferner von dem eingangs geäußerten Standpunkte zu beurteilen, daß man auf diese Weise nur eine für das Auge sichtbare Selektion erhalten kann, eine Selektion, die einer großen Reihe von ungefärbten Substanzen ebenso eigen ist, trotzdem der Effekt sich nicht gerade in Färbung äußert. Die Hoffnungen, die von mancher Seite gehegt werden, durch Verleihen von tinktoriellen Eigenschaften an bestimmte wirksame Körper, mit diesen neue Effekte zu erzielen, andererseits über die Wirkungsstätte dieser Substanzen im Organismus für das Auge sichtbare Aufschlüsse zu erhalten, haben sich in Wahrheit keineswegs erfüllt. So geistreich ein solcher Versuch auch sein mag, so müssen die bisherigen Ergebnisse, entschieden von einem weiteren Einschlagen dieser Bahn, welche anscheinend zu verlockend ist, zurückhalten.

Acridin hat schwach trypanocide Wirkung. Die Wirkung ist viel stärker ausgesprochen bei dem am N methylierten quartären Produkt, dem Acridiniumgelb, das auch Brillantphosphin genannt wird. Dieses und das durch symmetrische Einführung von 2-Methylresten in die Aminogruppe entstehende Brillantphosphin-Imino wurde von E. Lenz⁷⁾ untersucht. Flavacid leitet sich

1) Schneyer: Münch. med. Wochenschr. Bd. 65, S. 676. 1918.

2) Lundberg, Harald: Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 45, S. 237. 1924.

3) Heymans, C.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 742, 964. 1922.

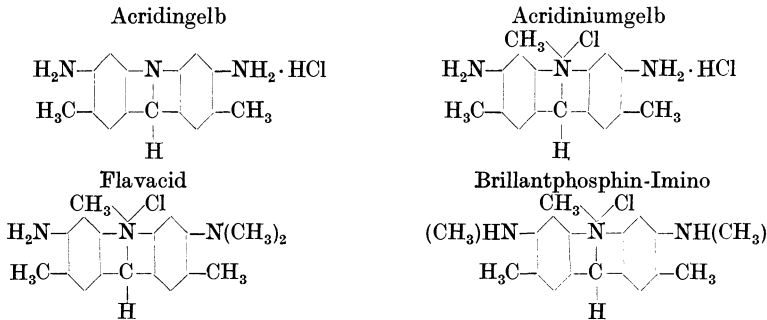
4) Heymans, C.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 964. 1922.

5) Iwanoff, A.: Dtsch. med. Wochenschr., Therap. Beil. 1900, S. 83.

6) Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 15, S. 257. 1912.

7) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 12, S. 195. 1921.

von Acridingelb bzw. Acridiniumgelb ab¹⁾. 2.7-Dimethyl-3-dimethylamino-6-amino-10-methylacridiniumchlorid ist ein gutes Oberflächendesinfektionsmittel. Zu subcutanen Injektionen ist es nicht geeignet²⁾. Das unsymmetrische Dimethylprodukt kommt als „Flavacid“ in den Handel. Flavacid wirkt nach H. Langer³⁾ viel stärker als Trypaflavin (5–10mal) auf Kokken. Es ist nur wenig giftig. Brillantphosphin-Imino ist bedeutend giftiger als Trypaflavin.



Aus der Gruppe der Acridinfarbstoffe versuchte Tappeiner Phosphin, d. i. das Nitrat des Diaminophenylacridins als Ersatzmittel des Chinins zu verwenden, um so mehr, weil Phosphin wie Chinin ein starkes Protoplasmagift besonders für Protozoen ist. Ja, Phosphin überragt Chinin in seiner Wirkung auf Protozoen ungemein stark und trotz dieser stärkeren Wirkung auf Protozoen entbehrt Phosphin der spezifischen Wirkung des Chinins auf Malaria. Die Phosphine sind lokal stark reizende und entzündungserregende Körper von mittlerer Giftigkeit. Nach Auclert wird die Chrysanilindinitrat genannte Substanz [Dinitrat des Diaminophenylacridin (Phosphin)], von der Haut aus gar nicht resorbiert, auch vom Magen aus wird sie nur wenig aufgenommen. Der Tod erfolgt durch Respirationstillstand.

Phosphin ist gegen Trypanosomen schwach wirksam. Safranin und Eurodin sind gegen Trypanosomen sehr stark wirksam. Diese Verbindungen zeichnen sich dadurch aus, daß sie sowohl dreiwertigen als auch fünfwertigen Stickstoff enthalten. Sie schmecken unangenehm und verursachen Durchfall.

Neben dem N in der Seitenkette kommt bei den letzteren zwei Farbstoffreihen vielleicht auch dem Methankohlenstoff ein Anteil zu. Methyl- und andere Gruppen in der Seitenkette des N können die Wirksamkeit vorteilhaft, aber auch nachteilig beeinflussen.

Durch Einwirkung von Formaldehyd auf 3.6-Diamino-10-methylacridinium erhält man ein Kondensationsprodukt, das stark antiseptisch und antiparasitär wirkt⁴⁾.

Man behandelt kernhydroxylierte Acridine zweckmäßig in Gegenwart säurebindender Mittel mit Alkylierungsmitteln⁵⁾. Beschrieben sind Monomethyl-3.6-dioxyacridin, 3.6-Dimethoxyacridin, 3.6-Diäthoxyacridin, Monäthyl-3.6-dioxyacridin, 3.6-Dimethoxy-2.7-dimethylacridin, Monomethyl-3.6-dioxy-2.7-dimethylacridin, 3.6-Bisoxäthylacridin.

3.6-Dimethoxyacridin hemmt das Wachstum von Diphtheriebacillen und Streptokokken noch in sehr großer Verdünnung, während das 3.6-Dioxyacridin selbst in starker Konzentration fast wirkungslos ist. Auch die o-Monoalkyläther der Dioxyacridine sind wertvolle Desinfektions- und Heilmittel.

Die 2-Alkoxyderivate des 9-Äthanolaminacridins zeigen in vitro eine besonders günstige baktericide Wirkung gegenüber Streptokokken. Bis zur

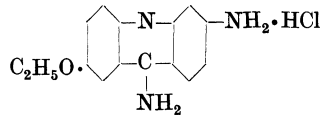
¹⁾ Festschrift für Paul Ehrlich, Jena 1914, S. 442.

²⁾ Wolff, A.: Zentralbl. f. Chir. 1921.

³⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1015. — Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 27, S. 174. 1922.

⁴⁾ Cassella, Schw.P. 89421. ⁵⁾ L. Cassella & Co., Frankfurt a. M., D.R.P. 392066.

Butylverbindung zeigen sich keine großen Differenzen. Im Tierversuche nimmt die 2-Äthoxyverbindung, Rivanol¹⁾, (2-Äthoxy-6.9-diaminoacridinchlorhydrat)

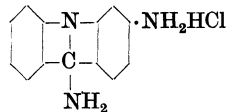


eine Ausnahmstellung ein und kommt dem Vuzin gleich. Die außerordentlich günstige Wirkung der Allyloxyverbindung ist im Tierversuch sehr stark herabgesetzt.

Rivanol tötet Bakterien außerhalb und innerhalb des Organismus ab. Es ist wirksam sowohl gegen beliebige Streptokokkenstämme als auch gegen Staphylokokken und gegen anaerobe Wundinfektionserreger mit Ausnahme des *Pyocyanus* im Körper und scheint auch zu einer Allgemeinesinfektion des infizierten Organismus befähigt²⁾.

Rivanol kann entgegen der Behauptung Morgenroths nicht als Pantherapeuticum gegen Staphylokokken aufgefaßt werden. Gegen Streptokokken wirkt es etwas stärker, auch gegen Colibacillen. Im Blut und Eiter ist die Wirkung sehr abgeschwächt. Rivanol steht dem Trypaflavin nach³⁾.

Rivanol ist im Tierversuch der äthoxylfreien Verbindung, 6.9-Diaminoacridin



überlegen. Es wird zur chirurgischen Tiefenantisepsis empfohlen⁴⁾.

Die Acridine wirken Protozoen gegenüber antiseptisch, und zwar zweimal so stark wie Chinin, sie sind allgemeine lähmende Protoplasmagifte. Sie machen Erregung, in größeren Dosen Lähmung der Atemfunktionen durch Beeinflussung des Atmungszentrums. Die quaternären Acridiniumverbindungen zeigen keine Curarewirkung, was auf der Pseudobasenbildung beruht. Geprüft wurden: 3.6-Diaminoacridinchlorid, Trypaflavin, Acridingelb (2.7-Dimethyl-3.6-diaminoacridin) Brillantphosphinnitrat (Acridiniumgelb, 2.7-Dimethyl-3.6-diamino-10-methylacridiniumnitrat), 2.7-Dimethyl-3.6-diamino-10-methylacridiniumnitrat (Brillantphosphin-Imino)⁵⁾.

Man behandelt leicht lösliche Salze des 3.6-Diamino-10-alkylacridiniums mit Tannin in Gegenwart säurebindender Mittel, z. B. Natriumacetat. Der Niederschlag wird abfiltriert und gewaschen. Er ist im Gegensatz zu der sehr bitter schmeckenden Base geschmacklos⁶⁾.

Öl- und fettlösliche Salze von Acridiniumverbindungen erhält man durch Umsetzen mineralischer Acridiniumsalze mit hochmolekularen Fettsäuresalzen.

3.6-Diaminoacridin⁷⁾ erhält man, wenn man *m*-Phenylendiamin unter Rühren mit Ameisensäure oder einer Säure, die beim Erhitzen in diese übergeht, wie Oxalsäure, Glycerin oder einem anderen mehrwertigen Alkohol und $ZnCl_2$ oder einem ähnlichen wasserentziehenden Salz erhitzt.

3.6-Diaminoacridin und zwar Base, Nitrat, und Sulfat und neutrales Trypaflavin, ferner Aurophosphin 4 G extra und G extra, sowie Chrysanilin (Phosphin extra) und Acridinorange N^2O , Tryparosan, Trypanrot und Trypanblau, Chinolingelb und Chinolinrot sind wirksam gegen septikämische Bakterien, jedoch wurden nur bei nicht zu starker Infektion Erfolge erzielt. Ein Nach-

¹⁾ Morgenroth, J., Schnitzer, R. und E. Rosenberg: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 47, S. 1317. 1921. — Rosenstein, Paul: ebenda, Bd. 47, S. 1320. 1921. — Morgenroth, J.: Klin. Wochenschr. 1922, S. 353.

²⁾ Bieling, R.: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 49, S. 1090. 1923.

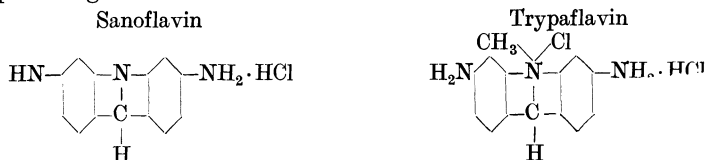
³⁾ Laqueur, E., A. Gluyters, und L. K. Wolff: Nederlandsch tijdschr. v. geneesk., Bd. 67, S. 1006. 1923. ⁴⁾ Klapp, R.: Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 1383.

⁵⁾ Lenz, Emil: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 12, S. 195. 1921.

⁶⁾ Cassella & Co., A.P. 1427432. ⁷⁾ Poulenc, Paris, D.R.P. 347819.

teil der Acridinverbindungen bei der Allgemeinbehandlung liegt in ihrer starken Organotropie¹⁾).

3.6-Diaminoacridin (Sanoflavin, Primärflavin, Proflavin) verschwindet als Körper mit tertiär an Kohlenstoff gebundenem Stickstoff bedeutend langsamer aus der Blutbahn bei intravenöser Injektion als das Trypaflavin mit seinem quartär gebundenem Stickstoff.



Die beiden Diaminoacridine Acriflavin und Proflavin sind stärker bactericid und für Säugetiergewebe weniger toxisch als die meisten gebräuchlichen Antiseptica. Bei stomachaler Verabreichung wird der Urin, wenn seine Reaktion alkalisch ist, antiseptisch.

Trypaflavin, Neutraltrypaflavin und Diaminoacridin zeigen deutlich prophylaktische Wirkung, am stärksten Trypaflavin selbst²⁾. Trypaflavin, die 3.6-Diaminoacridinbase, 3.6-Diaminoacridinnitrat und saures 3.6-Diaminoacridinsulfat können von der Blutbahn aus im lebenden Körper Bakterien töten³⁾. Der experimentelle Nachweis, daß Trypaflavin auch im lebenden Körper von der Blutbahn aus Mikroorganismen zu töten vermag, steht in Übereinstimmung mit den klinischen Erfolgen bei Influenza- und anderen Pneumonien, Sepsis und Koliinfektion der Harnwege. Gegen Protozoen hat sich das Trypaflavin beim Menschen nicht bewährt⁴⁾. Trypaflavin macht stärkere Hyperämie der Wunden und Ödembildung und dadurch eine Förderung des Heilungsprozesses, während die antiseptische Wirkung von untergeordneter Bedeutung ist⁵⁾.

Bei den Acridinen erhöht Einführung einer Aminogruppe die bactericide Kraft, Substitution der Wasserstoffe im Alkyl schwächt sie wieder, ebenso wirken Acetylgruppen oder OH an Stelle von NH₂. Am stärksten wirksam erwiesen sich die Chlormethyl- bzw. Methylsulfat- oder Methylnitratverbindungen. Auch die zahlreichen untersuchten Phenazinderivate zeigten nicht die gleiche praktische Verwendbarkeit. Obwohl teilweise gute Antiseptica gegenüber *Staphylococcus aureus*, sind sie gegenüber *Bacterium coli* nur schwach wirksam. Hier scheinen die direkt an den Benzolkern gebundenen CH₃-Gruppen die bactericiden Eigenschaften zu verstärken⁶⁾.

Die Einführung von Aminogruppen verstärkt die antiseptische Wirkung, wie der Vergleich von Acridin und Diaminoacridin bzw. Dimethylacridin und Diaminodimethylacridin zeigt. Der Ersatz der Methylgruppe im Trypaflavin durch Äthyl-, Propyl-, Isobutyl-, Isoamyl-, Phenyl-, Benzylgruppen ändert die antiseptische Wirkung kaum. Die Einführung von Alkylen in die Aminogruppe setzt die antiseptische Wirkung etwas herab. Verschiedene Phenazinderivate wirken schwächer, als die Acridinverbindungen⁷⁾.

Diaminoacridin wirkt in Serum stärker bactericid als im gewöhnlichen Peptonwasser-Agar-Nährboden. Eine Anzahl seiner Derivate mit substituierenden Methylgruppen in den Aminogruppen oder an den Benzolkernen oder auch gleichzeitig an beiden (Acridingelb) wie auch Bendas 3.6-Diamino-10-

¹⁾ Schiemann, O.: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 97, S. 208. 1922.

²⁾ Feiler, M.: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 30, I, S. 95. 1920.

³⁾ Neufeld, F. und O. Schiemann: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 45, S. 884. 1919.

⁴⁾ Bohland, K.: Med. Klinik 1919, Nr. 47.

⁵⁾ Ritter, Adolf: Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 159, S. 1, 13. 1920.

⁶⁾ Brit. med. journ. 1921, S. 695—699.

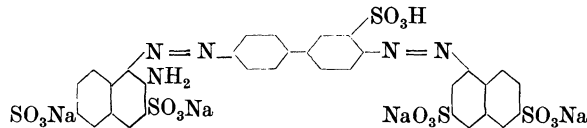
⁷⁾ Boecker, Eduard: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 47, S. 1253. 1921.

methylacridiniumchlorid sind für Säugetiere verhältnismäßig ungiftig. Diaminoacridinsulfat wirkt auf Erythrocyten weniger als das Bendasche Salz bei der direkten Einführung in den Kreislauf. Es macht das Blut durch mehrere Stunden antiseptisch. Ein Drittel wird beim Menschen innerhalb zweier Tage im Harn ausgeschieden. Ein Teil geht in die Galle über.

Septacrol ist eine Doppelverbindung von Dimethyldiaminomethylacridiniumnitrat mit Silbernitrat. Der zugrunde liegende Farbstoff (Brillantphosphin 5 G, Ciba) ist mit dem Trypaflavin nahe verwandt.

Tryparosan wird durch Einführung von Chlor in Parafuchsin erhalten, es wirkt stärker als Parafuchsin bei Trypanosomeninfektion und ist ungiftig¹⁾. Tryparosan wurde bei Tuberkulose mit anscheinendem Erfolge versucht.

Trypanrot ist ein Benzidinfarbstoff



welcher den Körper von Mäusen gegen Trypanosomen sterilisiert. Die verschiedenen Derivate des Trypanrots wirken ähnlich²⁾.

Trypanrot wirkt im Glase nicht auf Trypanosomen, aber im Körper, insbesondere bei einer amerikanischen Pferdekrankheit, dem Mal de caderas. Nicolle und Mesnil fanden Trypanblau sehr wirksam bei Mal de caderas und bei Naganaerkrankung und der Surrah. Von anderen Farbstoffen aus der Reihe der Rosaniline erwies sich Parafuchsin als sehr wirksam (Ehrlich). Nicht sehr stark wirksam im Glase sind Malachitgrün und Brillantgrün, zwei Diphenylmethanfarbstoffe (Wendelstadt und Fellmer) (Tetramethyl- resp. Tetraäthyldiaminodiphenylcarbinol), aber sie sind schon in außerordentlich geringen Dosen imstande, Trypanosomen zum Verschwinden zu bringen [Wendelstadt³⁾].

Bei den Trypanosomen-Erkrankungen wirken von den Farbstoffen das Tryparosan aus der Triphenyl-methanreihe, das Trypanrot und das Nagarot, Naphthyldiamino-disulfo-azobenzidin, das Trypanblau und Trypanviolett und das Trypaflavin aus der Acridinreihe.

Hexamethyl-p-rosanilin wird von dem Hexaäthylderivat in der Wirkung stark übertroffen. Die Einführung einer Aminogruppe bei den Acridinen und Phenazinen erhöht die antiseptische Wirkung. Die Chlormethylate sind stärker wirksam als die Chlorhydrate. In der Triphenyl-Methanreihe macht der Ersatz von Methyl durch Äthyl keine Erhöhung der antiseptischen Wirkung. Ersetzt man aber die Methyle durch Benzylradikale, so schwächt sich die Wirkung ab. Ersetzt man die Anilingruppe durch eine Phenyl- α -naphthylamingruppe (Victoriablau) oder durch Toly- α -naphthylamin (Nachtblau) so fällt die antiseptische Wirkung beträchtlich, ebenso wenn man Nitrotoluol statt Anilin nimmt (Türkischblau). Ersetzt man Anilin durch Naphtholsulfosäuren, so verschwindet die antiseptische Wirkung komplett. In diesen Gruppen sind die einfachen Verbindungen die wirksamsten.

Ein trypanosomenschädigender Einfluß läßt sich mehr oder minder vom einfachsten Triphenylmethanfarbstoff bis zu denen der Rosanilingruppe feststellen, soweit er nicht durch andere Substituenten oder Seitenketten zerstört wird. Die trypanosomenschädigende Wirkung ist noch stärker, wenn

¹⁾ Roehl, W.: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie Bd. 1, S. 70. 1909.

²⁾ Ehrlich, P.: Berlin. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 9—12.

³⁾ Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 52. 1906. — Dtsch. med. Wochenschr. 1904, S. 1711.

auch die dritte Phenolgruppe eine Aminogruppe enthält. Am wirksamsten zeigt sich das Chlorhydrat des Triaminodiphenylmethan-*m*-tolyl-carbinol, Fuchsin J. D. T., also Substitution einer der Phenolgruppen außer durch eine Amino- noch durch eine Methylgruppe, im Gegensatz zu Fuchsin S, einer Sulfosäure des Fuchsins, die ganz wirkungslos ist.

Die Fuchsingruppierung ist vorteilhafter, als wenn die Aminowasserstoffe ganz oder teilweise durch Methylgruppen ersetzt sind. Doch ist auch dann noch eine gewisse Wirkung vorhanden (Methylviolett und Krystallviolett), ferner auch, wenn fünf Aminowasserstoffe durch Methylgruppen und einer durch die Phenylgruppe ersetzt wird und wenn an die Stelle einer Phenylgruppe eine Naphthylgruppe getreten ist (Viktoriablau 4. R. Badisch). Sind dagegen nur vier Wasserstoffe durch Methyl und einer durch Phenyl ersetzt, so fehlt die Wirksamkeit (Viktoriablau B. Badisch), ebenso wenn vier Wasserstoffe durch Äthyl und je einer durch Phenyl und Methyl ersetzt sind (Nachtblau). Im Gegensatz dazu besteht eine schwache Wirkung, wenn vier Wasserstoffe der Aminogruppe durch Äthyl, ein Wasserstoff durch Methyl und das andere durch phenolsulfosaures Natrium ersetzt sind und wenn kein Naphtholkern im Molekül ist (Alkaliviolett L. R.). Die durch Kombination von Tetramethyldiaminobenzophenon mit Salicylsäure oder α -Oxynaphthoesäure gewonnenen Farbstoffe Chromviolett und Chromblau sind wirkungslos, ebenso Azogrün und Lichtgrün S. Badisch und Neu-Viktoriablau B.

K. Nicolle und F. Mesnil¹⁾ führten ebenfalls Versuche mit Farbstoffen an Trypanosomen aus und fanden besonders solche mit freien Aminogruppen wirksam. Auramin O, ein Diphenylmethanfarbstoff, ist in geringem Grade wirksam. Ringförmige oder sehr atomreiche Seitenketten schwächen anscheinend die Wirkung des Methankohlenstoffes.

Die trypanosomenfeindliche Wirkung des Rosanilins wird am allerstärksten bis zum vollkommenen Verschwinden durch Säurereste verändert, sehr erheblich durch Oxygruppen, noch sehr deutlich durch Methoxygruppen. Tritolylrosanilin und das einfache Fuchsin sind unwirksam, ebenso Parafuchsin und Tryparosan. Diantipyrinrot ist unwirksam, ebenso farbige Alkaloide. Viele Benzidin- und Tri- und Diphenylmethanfarbstoffe erweisen sich bei der Trypanosomenkrankheit als wirksam.

Sie wurden während des Krieges in England als Desinfektionsmittel benützt. Brillantgrün soll sehr bactericid sein [1 : 5 Millionen²⁾]. Brillantgrün wirkt *in vitro* sehr stark auf Diphtheriebacillen, die Gegenwart von Blut oder Serum setzt die desinfektorische Wirksamkeit herab. Andere Bakterien werden weniger beeinflusst³⁾.

Malachitgrün ist stark giftig und intensiv entzündungserregend (s. o.) Basische Anilinfarbstoffe machen sehr schwere Augenveränderungen, die mitunter zur Panophthalmie führen⁴⁾.

Benzidinfarbstoffe, insbesondere das Nagarot (aus tetrazotiertem Benzidin mit 2.3.6-Naphthylamindisulfosäure) wirken schwach, stärker wirken Oxazin- und Thiazinfarbstoffe, insbesondere Methylenblau, aber sie wirken nicht heilend.

In der Apocyningruppe wirken die Erythroverbindungen weniger stark als die Xanthoverbindungen, diese im ganzen kräftig. Die Gegenwart von Aminogruppen setzt im Gegensatz zur Acridinreihe die Wirkung eher herab als herauf.

¹⁾ Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 20, S. 417. 1906.

²⁾ Leitchs: Brit. med. journ. 1916, I, S. 236.

³⁾ Volmer, J. A., S. S. Woody, und E. M. Yagle: Journ. of infect. dis. Bd. 26, S. 179. 1920.

⁴⁾ Vogt: Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 13. 1905; Bd. 15. 1906. — Gräflin: ebenda, Bd. 10. 1903. — Kuwahara: Arch. f. Augenheilk. Bd. 49. 1904.

Bei Carboxyaminen und Isocyaninen vermindern Seitenketten im Chinolinteil im Gegensatz zu solchen im Chinaldinteil die Wirkung, Aminogruppen steigern sie nicht¹⁾.

Durch 3—4stündiges Kochen in Gegenwart von wenig Piperidin von je 1 Mol. p-Dimethylaminobenzaldehyd und Chinaldinmethyljodid in Alkohol werden Farbstoffe dargestellt: 2-p-Dimethylaminostyrylpyridinmethyljodid, 2-p-Dimethylaminostyrylchinolin-methyljodid und -äthyljodid, 2-p-Dimethylaminostyryl-6-methylchinolin-methyljodid und -methochlorid, 2-p-Dimethylaminostyryl-6-methylchinolinallobromid, 2-p-Dimethylaminostyryl-6-methoxychinolinmethyljodid und die entsprechende Äthoxyverbindung, 2-p-Dimethylaminostyryl-7-aminochinolinmethyljodidhydrochlorid. Alle diese Styrylpyridine und Styrylchinoline wirken antiseptisch²⁾.

Vergleicht man die Thiazine mit den Diazinen, so scheint die Einführung des Schwefels die antiseptische Wirkung zu verringern. Die Oxazine scheinen spezifische Wirkungen zu haben, da einzelne auf einzelne Trypanosome einwirken.

Fast alle Farbstoffe aus der Serie des Triphenylmethans, Diazine, Thiazine, Oxazine, Acridine enthalten einige freie Aminogruppen und sind starke Antiseptica. Die Gegenwart von alkoholischen Resten im Kern verringert die bactericide Wirkung. Die Einwirkung von Säureresten bringen sie zum Verschwinden. Bei Protozoen ist das Umgekehrte der Fall.

Azarin S ist vom Magen aus ganz unschädlich. Bei subcutanen Injektionen kann es aber vorkommen, daß sich der Hydrazofarbstoff, welcher dem Azarin S zugrunde liegt, abspaltet, wobei es zu einer letalen Vergiftung des Versuchstieres kommen kann.

Almathein ist ein Kondensationsprodukt des Hämatoxylin und Formaldehyds $\text{CH}_2\text{O}_2 = (\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5)_2 = \text{CH}_2$. Es soll die adstringierende Wirkung des Hämatoxylin mit der antiseptischen des Formaldehyds vereinigen³⁾.

Formaldehyd.

Die wertvollen für die Medizin wichtigen Wirkungen des Formaldehyds $\text{H} \cdot \text{CHO}$ wurden, obgleich dieser Körper schon längst bekannt ist, lange Zeit nicht in Anwendung gebracht. Erst als es gelang, starke Lösungen dieses Gases in Wasser zu erzeugen, die sich beim Stehen nicht polymerisieren, war die Möglichkeit gegeben, für diesen energisch wirkenden Körper eine ausgedehnte Anwendung zu suchen.

Die ungemein große Aktivität dieses einfachsten Aldehyds steht zu seinen starken antiseptischen Wirkungen⁴⁾ sowie zu seiner härtenden Eigenschaft in naher Beziehung. Er verhindert die Fäulnis. Auf höhere Tiere wirkt er jedoch erst nach stundenlanger Inhalation giftig, wenn man von den Reizwirkungen, die er auf die Schleimhäute der Atmungsorgane und auf die Conjunctiva ausübt, absieht. Subcutan tötet Formaldehyd schnell, noch schneller intravenös. Vollkommen neutrales Formaldehyd wird nach den Angaben von Bruni gut von Tieren vertragen, im Gegensatz zu dem käuflichen sauren. Neutrales Formaldehyd wirkt auf Bakterien nur schwach, saures viel stärker⁵⁾.

Gibt man Formaldehyd in großer Verdünnung, so kann man im Harn Formaldehyd höchstens in Spuren nachweisen, hingegen aber Ameisensäure⁶⁾.

¹⁾ Browning, C. H., J. B. Cohen, S. Ellingworth, und R. Gullbransen: Proc. of roy. soc. (London) Serie B, Bd. 96, S. 293. 1924.

²⁾ Browning, C. H., J. B. Cohen, S. Ellingworth und R. Gullbransen: Brit. med. journ. 1923, II, S. 326. ³⁾ Bertini: Bull. gén. de thérap. 1905, S. 47.

⁴⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1892, S. 1, Aug. — Berlin. klin. Wochenschr. 1892, Nr. 30. — Liebreich, O.: Therap. Monatsh. 1893, S. 183.

⁵⁾ Ann. de pharmacoter. 1899, T. 8, S. 325.

⁶⁾ Salkowski, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 87, S. 143. 1918.

Die Darstellung des Formaldehyds geschieht in bekannter Weise, indem man fein verteilten Methylalkohol auf einer heißen, porösen Masse [Kupfer, Platin, Koks oder Ziegelstücken¹⁾] mit Luft oxydiert.

Die Lösungen des Formaldehyds werden gemeinlich durch die Gegenwart von Kalksalzen an der Polymerisation gehindert.

Sonst polymerisiert sich, insbesondere beim Erwärmen Formaldehyd zu Trioxymethylen ($\text{H} \cdot \text{CHO}$)₃, aus dem man hinwiederum durch Chlorcalcium oder durch trockenes Erhitzen Formaldehyd regenerieren kann. Trioxymethylen ist ein starkes Antisepticum, wie etwa β -Naphthol. In der physiologischen Wirkung steht es dem Kalomel nahe. Dosen von 3—4 g wirken purgierend, während geringere Dosen Verstopfung erzeugen. Bei der Einnahme wird die Mundschleimhaut stark gereizt. Bei der internen Verabreichung des Trioxymethylens beobachtet man sehr schlechte Wirkungen²⁾.

Die Hauptverwendung des Formaldehyds in der Medizin ist die Benützung desselben für die Desinfektion von Wohnräumen. Man verdampft zu diesem Zwecke die 40proz. wässrige Lösung oder verwendet das teure Autanverfahren.

Das Autanverfahren (Eichengrün) beruht auf einer Entpolymerisierung und Verflüchtigung von Paraformaldehyd zusammen mit Wasserdampf mittels Bariumsuperoxyd. Man kann statt Paraformaldehyd auch wässrige Formaldehydlösungen verwenden³⁾ und diese in solchen Mengen auf alkalisch reagierende Metallsuperoxyde oder sich von ihnen ableitende Salze von Persäuren zur Einwirkung bringen, daß eine gleichzeitige Formaldehydgas- und Wasserdampfentwicklung stattfindet, z. B. Bariumsuperoxyd und Formaldehydlösung.

Bayer, Elberfeld⁴⁾, entwickeln gasförmigen Formaldehyd aus polymerisiertem, indem sie Mischungen von Paraformaldehyd und übermangansauren Salzen mit oder ohne Zusatz von alkalisch reagierenden Substanzen mit Wasser behandeln.

Formaldehyd zusammen mit Wasserdämpfen wird entwickelt, indem man Oxydationsmittel, die mit Formaldehyd ohne äußere Wärmezufuhr überhaupt nicht reagieren, bei Gegenwart von Wasser und Formaldehyd oder formaldehyderzeugenden Substanzen auf leicht oxydierbare Körper, besonders fein gepulverte Metalle oder Metallgemische einwirken läßt. Es werden z. B. Gemische von Aluminium- und Eisenpulver mit Kaliumpersulfat und Paraformaldehyd verwendet⁵⁾.

Die chemische Fabrik Griesheim-Elektron⁶⁾ schlug zu gleichem Zwecke vor, gasförmigen Formaldehyd aus wässrigem Formaldehyd oder Paraformaldehyd zu erzeugen, indem man feste unterchlorigsaure Salze, wie Handelschlorkalk oder deren Lösungen auf Formaldehyd einwirken läßt.

Franzen empfiehlt Metallverbindungen, insbesondere die Calciumverbindung des Formaldehyds als Desinfektionsmittel. Diese geben an der Luft ohne jede Apparatur Formaldehyd ab. Man erhält sie, indem man auf Oxyde oder Hydroxyde von Metallen in der Kälte oder bei mäßiger Temperatur wässrige Formaldehydlösungen einwirken läßt oder indem man Lösungen von Formaldehydalkalisalzen mit Lösungen von Metallsalzen zur doppelten Umsetzung bringt. Beschrieben ist Formaldehydblei, Formaldehydcalcium und Formaldehydstromium⁷⁾.

Um die antiseptischen Eigenschaften des Formaldehyds für die interne und externe Behandlung zu verwerten, mußte man es in eine Form bringen, aus der sich langsam Formaldehyd durch verschiedenerlei Einwirkungen regenerieren kann. Eines der ersten Präparate dieser Art war Glutol, das man durch Einwirkung von Formaldehyd auf Gelatine erhält, wobei die Gelatine wasserunlöslich wird und fein geraspelt als Streupulver auf Wunden gebracht, durch die Einwirkung der Wundsekrete und der Gewebe Formaldehyd abspaltet und so desinfizierend wirkt⁸⁾. Glutol ist sehr bald aus der Therapie verschwunden.

In gleicher Weise kann man auch aus Casein Formaldehydcasein erhalten, welches auf Wunden gebracht schwach antiseptisch wirkt, ähnlich wie Glutol.

1) D.R.P. 55716.

2) Berlioz und Amequin: Dauphiné med. 1893, Nov.

3) D.R.P. 177053, 181509, 212236.

4) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 230236.

5) Lingner, K. A., Dresden, D.R.P. 233651.

6) D.R.P. 217994.

7) D.R.P. 277437.

8) Schleich: Therap. Monatsh. 1896, Nr. 1, 2 und 5.

Es reizt die Wunden nicht, macht einen aseptischen Schorf, während die Wirkung auf eiternde Wunden eine sehr beschränkte ist.

Doyen, Paris¹⁾, stellt eine Formaldehyd-Caseinverbindung dar durch Behandlung von pulverförmigem Casein mit Formaldehyd und darauffolgende Behandlung des getrockneten Produktes mit verdünntem Alkali und längere Zeit währende Behandlung mit konz. Formaldehydlösung.

Auch Nucleinsäuren und deren Abbauprodukte (z. B. Nucleothyminsäure oder Thyminsäure) verbinden sich direkt mit Formaldehyd und geben Verbindungen, deren Alkalisalze wasserlöslich sind. Formaldehyd ist in ihnen nur locker gebunden²⁾.

Die Verwendung dieser unlöslichen Präparate ist nur von dem Standpunkte aus zu erklären, daß man ihre Wirkung für eine protektive ansieht, da ja ihre antiseptischen Eigenschaften weit hinter denen der zahlreichen Jodoformersatzmittel zurückstehen. Nach kurzer Zeit waren alle Verbindungen dieser Art aus der Therapie verschwunden. In gleicher Weise wie mit Eiweißkörpern und Leim, lassen sich auch Formaldehydverbindungen mit zahlreichen Kohlenhydraten darstellen, aus denen sich ebenfalls langsam durch die Gewebewirkung Formaldehyd regeneriert.

Classen³⁾ hat gefunden, daß Formaldehyd mit Stärke, Dextrinen und Pflanzenschleim in der Weise, reagiert, daß man wasserunlösliche, geruch- und reizlose Verbindungen erhält, die wie Glutol Formaldehyd abspalten und ohne giftig zu sein, antiseptisch wirken.

Die Darstellung geschieht in der Weise, daß man diese Polysaccharide entweder mit 40proz. Formaldehydlösung in hermetisch geschlossenen Gefäßen erhitzt, oder daß man statt der wässrigen Formaldehydlösung festes Trioxymethylen zu gleichen Zwecken benützt. Wenn man auf 130—140° C erhitzt und dann das Produkt bei 120—130° C trocknet, erhält man an Formaldehyd reichere Präparate. Statt der Kohlenhydrate kann man auch deren Acetyl- oder Benzoyl-ester zur Verarbeitung in Formaldehydderivate verwenden.

Diese Präparate wurden von Classen unter dem Namen Amyloform (Kondensationsprodukt von Stärke und Formaldehyd) und Dextroform (lösliches Kondensationsprodukt von Dextrin und Formaldehyd) als antiseptische Streupulver und als Darmantiseptica empfohlen.

Um ein lösliches Derivat zu erhalten, wurde das oben erwähnte Verfahren in der Weise modifiziert, daß man Formaldehyd auf Kohlenhydrate bei einer Temperatur von 100—115° C einwirken läßt, das Reaktionsprodukt mit Alkohol reinigt und dann bei nur 50—60° C trocknet.

Schlemmt man die besprochenen Formaldehydverbindungen mit Wasser auf, leitet dann Wasserdampf durch und fügt eine Jod-Jodkaliumlösung hinzu, so erhält man tiefblaue Jodformaldehydstärkeverbindungen mit 12% Jod⁴⁾.

Busch, Erlangen, beschreibt eine trockene, wasserlösliche Formaldehyd-Dextrinverbindung, die langsam in wässriger Lösung den ganzen Formaldehyd abspaltet. Man stellt sie dar durch Eindampfen von Dextrin mit Formaldehyd im Wasserbade und Einbringen der noch warmen, zähflüssigen Masse ins Vakuum bei Gegenwart eines Trockenmittels⁵⁾.

Man läßt 1 Mol. Milhzucker mit 5 Mol. Formaldehyd in Gegenwart von Wasser reagieren und verdampft die konzentrierte wässrige Lösung zwischen 60—70° im Vakuum, und trocknet den Rückstand bei gleicher Temperatur. Die Substanz riecht nicht nach Formaldehyd, spaltet aber diesen im Organismus reichlich ab⁶⁾.

Man erhält Formaldehydverbindungen von Zucker, wenn man Zucker und Paraformaldehyd unter Druck bei Temperaturen bis 110° erhitzt. Zwecks Herstellung leichtflüssiger Sirupe wird ein Teil des Paraformaldehyds durch konzentrierte Formaldehydlösung ersetzt. Dem Reaktionsgemisch kann man zweckmäßig indifferenten Verdünnungsmittel, wie Talkum oder dgl. noch vor Einleitung der Reaktion beigegeben⁷⁾.

Man erhält Präparate aus Zuckerarten und Formaldehyd, wenn man Milhzucker unter Zusatz von Glucose schmilzt und mit gasförmigem Formaldehyd behandelt. Werden

¹⁾ Doyen, Paris, D.R.P. 136565. ²⁾ D.R.P. 139907.

³⁾ D.R.P. 92259, 93111, 94628, 99378. ⁴⁾ D.R.P. 94282.

⁵⁾ D.R.P. 155567. ⁶⁾ Paul Rosenberg, Berlin, D.R.P. 189036.

⁷⁾ Bauer & Co., Berlin, D.R.P. 280091.

12⁰/₀ Formaldehyd einverleibt, so erhält man eine durchsichtige, glasartige Masse¹). Die Schmelze kann man an Stelle von gasförmigem Formaldehyd mit Formaldehyd abgebenden Körpern behandeln²).

Einhorn³) gewinnt Verbindungen der Amide einbasischer Säuren mit Formaldehyd durch Reaktion beider Substanzen bei Gegenwart alkalischer Kondensationsmittel. Die Verbindungen haben die allgemeine Formel $R \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2OH$. So wurde dargestellt N-Methylolbenzamid. Sie spalten beim Erhitzen und durch Hydrolyse Formaldehyd ab.

Formicin (Formaldehydacetamid $CH_3 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot OH$ oder $CH_3 \cdot C(:NH) \cdot O \cdot CH_2OH$ ⁴) wird durch Einwirkung von Formaldehyd oder dessen Polymeren auf Acetamid gewonnen. Die Verbindung ist flüchtig, greift Instrumente nicht an und spaltet leicht Formaldehyd ab⁵).

Oxytrimethylenglycin $CH(OH)(CH_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH)_2$ erhält man, wenn man Mischungen von Glykokoll mit wässriger Formaldehydlösung oder besser einem Gemenge von wässriger Formaldehydlösung mit Methylalkohol (z. B. technischem Formalin) anhaltend auf eine 40⁰ nicht wesentlich übersteigende Temperatur erwärmt und im Vakuum bei niedriger Temperatur eindampft oder besser durch Alkohol, Aceton oder andere wasserlösliche organische Lösungsmittel fällt. Salze des Oxytrimethylenglycins erhält man, indem man Mischungen von Metallsalzen des Glykokolls mit wässriger Formaldehydlösung und Methylalkohol (technischem Formalin) enthaltend auf mäßige Temperaturen erhitzt und im Vakuum eindampft oder besser durch wasserlösliche organische Lösungsmittel fällt⁶).

Oxytrimethylenglycin und seine Salze haben kräftige keimtötende Eigenschaften und scheinen bei ungiftiger Basis für höhere Organismen ganz ungiftig zu sein.

Durch Einwirkung von Formaldehyd auf Pentamethyldiamin entsteht eine Verbindung $C_7H_{14}N_2$, deren Salze im Gegensatz zu den ungiftigen Kadarverinsalzen auf das Zentralnervensystem und das Herz lähmend wirken⁷).

Ebenso wie Formaldehyd wirkt auch Acetaldehyd $CH_3 \cdot CHO$ und sein Polymeres, der Paraldehyd $(CH_3 \cdot CHO)_3$, antiseptisch. Um aber diese Wirkung ausnützen zu können, muß man ihn ebenfalls an eine Substanz binden, aus der er wieder abgespalten werden kann. Classen hat solche Verbindungen von Acetaldehyd und Dextrin, Paraldehyd und Dextrin, Acetaldehyd und Stärke, Paraldehyd und Stärke durch Erhitzen der Substanzen unter Druck im Autoklaven erhalten. Die Anwendung dieser Verbindungen ist völlig verlassen⁸).

Wenn man Formaldehyd in alkalischer Lösung auf Harnstoff einwirken läßt, so erhält man einen amorphen, weißen Niederschlag, der aus einem Anlagerungsprodukte von 2 Mol. Formaldehyd mit 1 Mol. Harnstoff besteht.

Diese Substanz ist ebenfalls befähigt, obwohl sie an sich geruchlos ist, langsam Formaldehyd abzuspalten⁹).

Durch Einwirkung von Formaldehyd auf Eugenol in alkalischer Lösung kann man Eugenolcarbinolnatrium erhalten.

Dieser Eugenolform genannte Körper spaltet im Organismus leicht wieder Formaldehyd ab¹⁰). Er ist der erste Repräsentant einer Gruppe von Substanzen, welche aus Formaldehyd und aus einem zweiten wirksamen Körper bestehen.

Wie Eugenol kann man auch andere Phenole mit Formaldehyd verbinden, indem man z. B. Thymol mit Formaldehydlösung behandelt und mit konz. Salzsäure fällt. Man bekommt eine geruch- und geschmacklose Verbindung, welche im Organismus Form-

¹) Bauer & Co., Berlin, D.R.P. 289342.

²) D.R.P. 289910, Zusatz zu D.R.P. 289342.

⁴) Kalle & Co., Biebrich, D.R.P. 164610.

⁵) Fuchs: Pharmazeut. Ztg. 1905, S. 803.

⁶) Hugo Krause, Dresden, D.R.P. 311071.

⁷) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 36, S. 35. 1903.

⁹) D.R.P. 97164.

¹⁰) Cohn, G.: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 26, S. 381. 1897.

³) D.R.P. 157355.

⁸) D.R.P. 95518.

aldehyd und Thymol wieder abspaltet. Statt des Thymols kann man auch Jodthymol mit Formaldehyd verbinden, wobei man dann die kombinierte Wirkung dreier antiseptischer Substanzen erhält¹⁾.

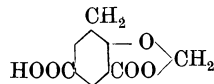
Methylenhippursäure wahrscheinlich $C_6H_5 \cdot CO \cdot N < \begin{matrix} CH_2 \cdot CO \cdot O \\ CH_2 \end{matrix}$ wird von Nicolaier²⁾ gegen bakterielle Erkrankungen der Harnwege empfohlen, doch scheint das Mittel nicht mehr zu leisten als andere Harnantiseptica.

Sie wird³⁾ durch Einwirkung von Formaldehyd oder Paraformaldehyd auf Hippursäure gewonnen, ebenso Methylen-m-nitrohippursäure aus m-Nitrohippursäure⁴⁾; beide spalten leicht Formaldehyd ab.

Methylenhippursäure erhält man auch durch Einwirkung von Chlormethylalkohol bzw. dessen höheren, aus Oxymethylenchloriden bestehenden Fraktionen auf hippursäure Salze. Bei diesem Verfahren tritt keine Verharzung der Ausgangsprodukte auf⁵⁾.

Methylenhippursäure erhält man aus Methylensulfat, Methylendiacetat, Methylenchloracetat oder aus Formaldehyd in Gegenwart von Anhydriden oder Chloriden des Schwefels und Phosphors und Hippursäure.

Während Methylensalicylsäure im Organismus keinen Formaldehyd abspaltet, sondern unverändert im Harn erscheint, spaltet Methylenoxyvitinsäure



im Organismus Formaldehyd ab und erscheint als Oxyvitinsäure im Harn.

Man erhält sie⁶⁾ durch Lösen von Oxyvitinsäure in konz. Schwefelsäure und Versetzen mit Trioxymethylen in der Kälte. Die Lösung wird mit Wasser gefällt.

Aus Menthol wurde eine antiseptisch wirkende Verbindung mit Formaldehyd dargestellt.

Man schmilzt Menthol mit Trioxymethylen oder man leitet Formaldehyd in geschmolzenes Menthol; auf letztere Weise kann man Substanzen, die bis 12% Formaldehyd enthalten, gewinnen⁷⁾.

Paul Höring und Fritz Baum⁸⁾ stellen Alkyloxymethyläther ein- und mehrwertiger Phenole dar, die durch allmähliche Spaltung unter gleichzeitigem Freiwerden von Formaldehydderivaten und ihren Homologen zu Desinfektionszwecken, und zwar innerlich geeignet sein sollen. Auf die Alkalisalze der Phenole läßt man Halogenmethylalkyläther der allgemeinen Formel Halogen · CH₂ · O · Alkyl einwirken. Dargestellt wurden Methoxymethyläther der Phenole und Kresole, des p-Nitrophenols, Guajacols, Eugenols, Brenzcatechins, Hydrochinons, Protocatechualdehyds und der Salicylsäure und ihrer Ester.

Als Formaldehyd abspaltendes Präparat hat Martin Lange⁹⁾ Methylolcarbazol dargestellt, indem er Formaldehyd auf Carbazol bei Gegenwart von Alkali oder Alkalicarbonaten einwirken ließ.

Die Bedeutung dieser Gruppe liegt vorzüglich in der starken antiseptischen und härtenden Wirkung der Grundsubstanz, des Formaldehyds, selbst. Alle Kombinationen mit demselben, welche diese antiseptische Wirkung für den menschlichen Organismus verwertbar machen sollten, haben sich in der Praxis aus dem Grunde nicht bewährt, weil sie in ihrer Wirkung hinter den Verbindungen aus anderen Gruppen wesentlich zurückstehen, jedenfalls keine Vorzüge besitzen. Neben dem Formaldehyd selbst dürfte nur Hexamethylen-tetramin von Bedeutung für die Zukunft bleiben.

Die innere Anwendung des Formaldehyds sowie der ihn abspaltenden Präparate wird immer an der reizenden Wirkung auf die Schleimhäute scheitern, so daß neue Kombinationen in dieser Gruppe, außer unter Anwendung von Hexamethylen-tetramin, als aussichtslos zu bezeichnen sind.

1) D.R.P. 99610. 2) Therap. Monatsh. Jg. 1905, S. 75.

3) Schering, Berlin, D.R.P. 148669. 4) D.R.P. 153860.

5) Schering, Berlin, D.R.P. 163238. Zusatz zu D.R.P. 148669.

6) Schering, D.R.P. 158716. 7) D.R.P. 99610. 8) D.R.P. 209608.

9) D.R.P. 256757.

Hingegen hat die Anwendung des Formaldehyds und des Paraformaldehyds zum Zwecke der Desinfektion der Wohnräume usw. eine große Bedeutung.

Es wurde versucht, und zwar ohne jeden Erfolg, Acrolein¹⁾ $\text{CH}_2:\text{CH}\cdot\text{CHO}$, einen wegen der doppelten Bindung sehr energisch wirkenden Aldehyd, als Formaldehydersatz einzuführen. Nach Lewin²⁾ ist Acrolein wenig antiseptisch, es greift beim Menschen die Schleimhäute stark an und schädigt die Atmungsorgane. Es macht geatmet oder subcutan injiziert Reizung der Luftwege, Dyspnöe; injiziertes Acrolein wird zum Teil durch die Lunge ausgeschieden. Hinderlich ist der Anwendung wohl auch der außerordentlich unangenehme Geruch.

Es gelingt, wässrige Lösungen des Acroleins, welches sich leicht polymerisiert, an der Polymerisation zu verhindern, wenn man diesen schweflige Säure zusetzt. Aus Acrolein und schwefliger Säure durch Erhitzen im Autoklaven erhält man ein wasserlösliches Pulver von saurer Reaktion, welches als Antisepticum Verwendung finden soll³⁾.

Es wurde vorgeschlagen, Formaldehydlösungen mit Acrolein zu sättigen, so daß man 60—70proz. Aldehydlösungen erhält; durch Einleiten von schwefliger Säure werden die Lösungen haltbar⁴⁾.

Die antiseptischen Wirkungen des Formaldehyds besitzt weder Methylendiphosphorsäure $\text{H}_2\text{C}[\text{O}:\text{PO}(\text{OH}_2)_2]_2$ noch ihr Kaliumsalz⁵⁾.

Natriumformaldehydsulfoxylat wird selbst in großen Dosen von Ratten bei intravenöser Injektion gut vertragen. Natriumhydrosulfit tötet aber rasch⁶⁾.

Aminomethylschwefelige Säure $\text{NH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{O}\cdot\text{SO}_2\text{H}$ ⁷⁾ wirkt in 0.25proz. Lösung weder desinfizierend noch konservierend. Im Harn von Kaninchen sind kleine Mengen unzersetzter Substanz nachweisbar, Formaldehyd und Ameisensäure sind nicht nachweisbar. Aus dem Hundeharn verschwindet das Indican⁸⁾.

Eine Reihe von Formaldehydverbindungen wirksamer Substanzen sind in den betreffenden Spezialkapiteln nachzusehen.

Hexamethylentetramin.

Durch Einwirkung von Ammoniak auf Formaldehyd erhält man Hexamethylentetramin $(\text{CH}_2)_6(\text{N})_4$, eine Substanz, der noch bedeutende antiseptische Eigenschaften zukommen, welche aber bei interner Verabreichung trotzdem ungiftig und reizlos ist. Unter dem Namen Urotropin wurde diese Base von Nikolaier⁹⁾, insbesondere gegen Cystitis, empfohlen. Hexamethylentetramin ist nun für sich wieder sehr reaktionsfähig und läßt sich mit aromatischen hydroxylierten Verbindungen zu Substanzen, die unlöslich sind und hervorragende antiseptische Eigenschaften zeigen, verbinden. Urotropin wurde als Malariamittel mehrfach empfohlen.

Die Wirkung des Hexamethylentetramins ist abhängig von der Formaldehydabspaltung. Die Säure des Magensaftes bewirkt schon eine sehr rasche Zerlegung des Hexamethylentetramins. Innerhalb des Organismus wird es nicht zerlegt. Die Aussichten, den Harn zu sterilisieren, sind nur bei saurer Reaktion des Harnes gute¹⁰⁾.

Cystopurin ist ein Doppelsalz des Hexamethylentetramins mit Natriumacetat¹¹⁾. Es beeinflusst den Lymphstrom und soll als Prophylacticum gegen Gonorrhöe Verwendung finden.

¹⁾ Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 26, S. 560.

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 43, S. 351. ³⁾ D.R.P. 119802.

⁴⁾ Kalle, D.R.P. 116974. ⁵⁾ Contardi, A.: Gazz. chim. ital. Bd. 51, S. 109. 1921.

⁶⁾ Heyl, F. W. und F. E. Geer: Americ. Journ. of pharmacy Bd. 94, S. 80. 1922.

⁷⁾ Reinking, Dehnel und Labhardt: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 38, S. 1077. 1905.

⁸⁾ Salkowski, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 89, S. 178. 1918.

⁹⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 34.

¹⁰⁾ Trendelenburg, Paul: Münch. med. Wochenschr. Bd. 66, S. 653. 1919.

¹¹⁾ Bergell: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 33, S. 55.

Läßt man ohne zu kühlen auf mehrwertige Phenole oder Naphthol Formaldehyd und Ammoniak einwirken¹⁾, so erhält man Verbindungen, die durch Alkali- oder Säureeinwirkung Formaldehyd abspalten.

Das Glykosid Arbutin (aus den als Harndesinficiens verwendeten *Folia uvae uris*) wird mit Hexamethylentetramin zusammengebracht bei Gegenwart eines Lösungsmittels²⁾

Arbutin-Urotropin³⁾ ist nicht verwendet worden.

Ganz unnötigerweise wurden überaus zahlreiche Salze des Hexamethylentetramins dargestellt, meist mit einer an und für sich wirksamen Säure, und zwar der Hauptsache nach durch Zusammenbringen beider Komponenten.

Beschrieben sind folgende Salze: borsaures⁴⁾ (Borovertin), borcitronensaures⁵⁾, citronensulfosaures (Formurol), salicylsaures⁶⁾ (Hexal), sek. sulfosalicylsaures⁷⁾ (Neohexal), acetylsalicylsaures⁸⁾ (Hexapyrin), gallensaures⁹⁾, glykocholsaures¹⁰⁾, phosphorsaures (Allotropin), nucleinsaures (Nucleohexyl), antimonylweinsaures¹¹⁾, Salicylsäure-p-aminophenol- α -methylsulfosaures¹²⁾, camphersaures¹³⁾ (Amphotropin), arsensaures, phenyleinchoninsaures (Atophan¹⁴⁾), chinasaures (Chinoformin), gallussaures (Galloformin), ameisen-saures¹⁵⁾, phenox-acetsaures Urotropin, p-kresoxacetsaures, guajacolglykolsaures, salicyloxyessigsäures¹⁶⁾, sulfoxylsaures¹⁷⁾, α -Aminosalol- α -methylsulfosaures¹⁸⁾.

Vom Methylhexamethylentetraminhydroxyd wurden dargestellt: chromsaures (Chromofom) gegen Hyperhydrosis, fünffach borsaures¹⁹⁾ (Antistaphin), cholalsaures²⁰⁾, rhodanwasserstoffsäures²¹⁾, borsaures aus Borsäuremethylester und Hexamethylentetramin²²⁾.

Man läßt Äthylenhalogenhydrine bei erhöhter Temperatur auf Hexamethylentetramin einwirken. Man erhält Additionsprodukte, z.B. Hexamethylentetramin-Äthylenchlorhydrin und Hexamethylentetramin-Äthylenjodhydrin²³⁾.

Man läßt Hexamethylentetramin auf die Monobromessigsäureester solcher Alkohole oder Phenole, die in Wasser unlöslich oder sehr wenig löslich sind, einwirken. Man erhält z. B. das Additionsprodukt aus Bromessigsäureborneolester und Hexamethylentetramin. Beim Erwärmen mit Wasser tritt allmählich eine Abscheidung von Borneol ein. Beschrieben sind ferner: Hexamethylentetramin-Bromessigsäureethylester²⁴⁾.

Hexamethylentetraminbetain $C_6H_{12}N_4(OH) \cdot CH_2 \cdot COOH$, seine einfachen und komplexen Metallhalogenidverbindungen zeigen im Gegensatz zum Hexamethylentetramin starke bactericide Eigenschaften²⁵⁾.

Man verbindet die Alkalisalze der Aryloxyessigsäuren nach den üblichen Methoden mit Hexamethylentetramin. Beschrieben ist die Herstellung der Doppelverbindung aus Hexamethylentetramin und phenoxacetsaurem Natrium bzw. salicyloxyessigsäurem Natrium²⁶⁾.

In Abänderung des Hauptpatentes behandelt man die Additionsverbindungen α -halogener Essigsäuren an Hexamethylentetramin mit tertiären Basen wie Pyridin²⁷⁾.

Quaternäre Salze des Hexamethylentetramins, welche durch Verbindung dieser Base mit Benzylhalogen und dessen im Kern substituierten Derivaten entstehen, wirken bactericid. o-Verbindungen sind wirksamer als p- und m-Verbindungen. Verbindungen des Benzolkerns mit zwei Hexamethylentetramin-gruppen zeigen besonders starke Wirksamkeit gegenüber Typhusbacillen. Auch unter den Chloracetylderivaten aliphatischer und aromatischer Amine, Alkohole und Kohlenwasserstoffe, welche an Hexamethylentetramin gekuppelt sind, sind viele sehr wirksame Verbindungen, die zum Teil eine besondere

1) D.R.P. 99570. 2) Mannich, D.R.P. 250884. 3) D.R.P. 250889.

4) D.R.P. 188815. 5) D.R.P. 238962. 6) D.R.P. 240612.

7) D.R.P. 266122, 266123, Zusatz zu D.R.P. 240612. 8) D.R.P. 303450.

9) E.P. 165084. 10) D.R.P. 247990. 11) D.R.P. 278886.

12) D.R.P. 282412. 13) D.R.P. 270180.

14) Cohn, G.: Pharmazeut. Zentralhalle Bd. 57, S. 725. 1916.

15) D.R.P. 382904. 16) D.R.P. 386691. 17) D.R.P. 414491.

18) D.R.P. 282442.

19) Joseph, Max und W. Konheim: Dermatol. Zentralbl. Bd. 20, S. 66. 1917.

20) D.R.P. 324203. 21) D.R.P. 266788, 269746 (Zusatz-P.), 270486 (Zusatz-P.).

22) D.R.P. 275092, Zusatz zu D.R.P. 266788.

23) Riedel A.G., Berlin, D.R.P. 346383.

24) Riedel A.G., Berlin, D.R.P. 346462.

25) Boedecker, F. und J. Sepp: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 32, S. 339. 1922.

26) Gehe, Dresden, D.R.P. 395638, Zusatz zu D.R.P. 386691.

27) Riedel, Berlin, D.R.P. 337939, Zusatz zu D.R.P. 336154.

spezifische Wirkung auf bestimmte Bakterienarten zeigen. In eiweißhaltigen Medien ist ihre Wirksamkeit vielfach gar nicht oder nur unwesentlich herabgesetzt¹⁾.

Helmitol ist die Hexamethylentetraminverbindung der Anhydromethylen-citronensäure (s. d.), sie wird durch Einwirkung von Alkalien unter Entwicklung von Formaldehyd gespalten²⁾. Helmitol wirkt nur durch die Hexamethylentetraminkomponente³⁾.

Man kann statt der Citronensäure auch deren Salze der Methylenierung unterwerfen. Man methyleniert mit Methylensulfat usw. oder mit Substanzen, aus denen diese Methylenierungsmittel entstehen oder mit Trioxymethylen in Gegenwart von Säureanhydriden oder Säurechloriden von Schwefel und Phosphor⁴⁾.

Methylen-citronensäure⁵⁾ erhält man durch Erhitzen von Citronensäure mit Paraformaldehyd bei höheren Temperaturen, was nur eine 50proz. Ausbeute gibt, noch besser durch Behandeln von Citronensäure mit Chlormethylalkohol $\text{ClCH}_2 \cdot \text{OH}$ in der Wärme bei 130—140° im Autoklaven.

J. D. Riedel beschreibt betainchlorhydratartige Additionsprodukte aus Monochlorsäure und Hexamethylentetramin, sowie mit Bromessigsäure⁶⁾.

Die erhaltenen freien Säuren werden in lösliche Metallsalze übergeführt. Die Additionsprodukte monohalogenierter Essigsäuren an Hexamethylentetramin sind wenig beständig, welchen Nachteil ihre Metallsalze nicht haben. Die Alkalisalze krystallisieren gut. Das Aluminiumsalz verbindet stark bactericide mit adstringierenden Eigenschaften, das Cadmiumsalz wirkt stark bactericid. Das Silbersalz der Chloressigsäureverbindung geht unter Abspaltung von Chlorsilber in das zugehörige Betain über. Die Salze der Monobromessigsäure-Hexamethylentetraminadditionsverbindungen unterscheiden sich von den Derivaten der Chloressigsäure durch größere Löslichkeit in Wasser⁷⁾.

Bromalin s. bei Brompräparaten. Ferrostyptin ist Urotropinchlorhydrat-Eisenchlorid. Hetralin ist Resorcin-Urotropin. Hexamekol ist ein Additionsprodukt von Guajacol und Urotropin. Kupferverbindungen des Hexamethylentetramins s. bei Kupfer. Saliformin s. bei Gichtmitteln.

Ein Chlorsubstitutionsprodukt des Hexamethylentetramins erhält man durch vorsichtiges Vermischen einer wässrigen Lösung von Hexamethylentetramin mit einer durch eine organische oder eine schwache anorganische Säure neutralisierte Lösung eines Hypochlorits und konzentriert die Flüssigkeit bis zu beginnender Krystallisation. Es erfolgt die Bildung des Hexamethylentetramintetrachlorids. Es ist ein Diureticum und Desinficiens der Harnwege und äußerlich ein Wundheilmittel⁸⁾.

Ein leicht lösliches Bromderivat des Hexamethylentetramins erhält man durch Einwirkung von Bromdampf auf festes Hexamethylentetramin oder wenn man Hexamethylentetramintetrabromid auf überschüssiges Hexamethylentetramin zur Einwirkung bringt⁹⁾.

Hexamethylentetramin vereinigt sich mit Überchlorsäure zu einem in Wasser löslichen luftbeständigen Salze. Diese Verbindung läßt sich mittels Brom und Jod in das wasserunlösliche Dibrom- bzw. Dijodhexamethylentetraminperchlorat überführen. Die Verbindungen wirken antiseptisch und sind nicht explosiv¹⁰⁾.

Hexamethylentetramintetrajodid heißt Siornin. Novojodin ist Hexamethylentetramindijodid. Es ist ungiftig, reizlos und geruchlos.

Hexamethylentetramindijodid stellt man dar, indem man eine wässrige Hexamethylentetraminlösung auf eine Lösung von Jod in einem flüchtigen, mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel einwirken läßt¹¹⁾. Man kann auch die berechneten Mengen der beiden Komponenten in pulverförmigem Zustande, zweckmäßig unter Zusatz geringer Mengen eines indifferenten Lösungsmittels aufeinander einwirken lassen¹²⁾.

Hexamethylentetraminriguajacol erhält man, wenn man entweder eine konz. wässrige Lösung von Hexamethylentetramin mit Guajacol oder eine Formaldehydlösung mit einer

¹⁾ Jacobs, W. J., Heidelberg, M. Amors, H. und C. G. Bull: Journ. of exp. med. Bd. 23, S. 563. ²⁾ Pharmazeut. Ztg. Bd. 47, S. 856.

³⁾ Hanzlik, Paul J.: Journ. of urol. Bd. 4, S. 145. 1920.

⁴⁾ Bayer, D.R.P. 197245, Zusatz zu D.R.P. 193767.

⁵⁾ D.R.P. 129255.

⁶⁾ D.R.P. 334709.

⁷⁾ D.R.P. 338427, Zusatz zu D.R.P. 334709.

⁸⁾ R. Buratti, Novara, Schw.P. 90703.

⁹⁾ Ferdinand Hocheder, München, D.R.P. 370080.

¹⁰⁾ Riedel, D.R.P. 292284. ¹¹⁾ Rix, D.R.P. 275974.

¹²⁾ D.R.P. 278885, Zusatz zu D.R.P. 275974.

ammoniakalischen Guajacollösung zusammenbringt¹⁾. Man läßt Hexamethylentetramin und Guajacol ohne Lösungsmittel aufeinander einwirken. Man kann so Hexamethylentetramindi- und triguajacol erhalten²⁾. Feste Molekularverbindungen aus Hexamethylentetramin und Guajacol kann man herstellen, indem man entweder eine konz. wässrige Hexamethylentetraminlösung mit Guajacol oder eine Formaldehydlösung mit einer ammoniakalischen Guajacollösung in anderem Verhältnis zusammenbringt, als der Bildung des Hexamethylentetramintriguajacols entspricht. Diese guajacolärmeren Produkte sollen gegenüber dem Triguajacol nicht reizend wirken³⁾.

Ferner wurden Verbindungen des Hexamethylentetramins in gleicher Weise dargestellt, indem man es auf Halogenpyrrrole, z. B. Jodol oder auf aromatische Sulfosäuren, z. B. auf Phenolmono- und polysulfosäuren resp. deren Halogen-derivate⁴⁾ einwirken läßt. Über die Bedeutung dieser Substanzen ist nichts bekannt geworden, sie dürften aber die bekannten Eigenschaften des Hexamethylentetramins und des Jodols zeigen, ohne neue Effekte auslösen zu können.

Man setzt Jodwismutkalium, Jodkalium und wenig Milchsäure mit Hexamethylentetramin um. Statt Milchsäure kann man Glykolsäure nehmen⁵⁾.

Wird in ein aus Formaldehyd, Ammoniak und einer Säure oder einem Säureanion oder aus Hexamethylentetramin und einer Säure oder einem Säureanion durch mehrstündiges Erhitzen erhaltenes Reaktionsgemisch ein lösliches Bichromat eingetragen, so scheidet sich aus diesem sofort ein Chromat ab, aus dem man mittels Baryt die freie Base $C_6H_{12}N_4 \cdot CH_3 \cdot OH$ abscheiden kann. Beschrieben sind das Oxalat und Sulfosalicylat der Base⁶⁾.

Tannin, Gallussäure und deren Derivate.

Tannin zeichnet sich durch seine adstringierende Wirkung, sowie durch seine styptische, bei äußerst geringer Giftigkeit besonders aus. Diese beiden Wirkungen scheinen im Darmkanale miteinander im Zusammenhange zu stehen, da die Unterdrückung der Schleimabsonderung von seiten der Schleimhäute wohl auf der adstringierenden Wirkung der Gerbsäure beruht. Ob sich durch Verfüttern von Gerbsäure auch Wirkungen innerhalb des Organismus außerhalb des Darmkanales, die auf Gerbsäure zu beziehen wären, auslösen lassen, darüber läßt sich gegenwärtig noch nichts Bestimmtes aussagen, da es sehr fraglich ist, ob überhaupt unveränderte Gerbsäure nach Verfüttern derselben, oder eines der Gerbsäurepräparate, im Harne erscheint. E. Rost z. B. leugnet die adstringierende Fernwirkung des Tannins und seiner Derivate völlig⁷⁾. Bei ihrer Anwendung auf Schleimhäute, insbesondere auf die des Darmkanals, erwies es sich aber von Wichtigkeit, daß die Gerbsäure erst am Orte, wo deren Wirkung ausgelöst werden soll, frei werde, denn die in Wasser leicht lösliche Gerbsäure hat einen unangenehm zusammenziehenden Geschmack und kann auf Schleimhäuten auch Reizerscheinungen und Ätzwirkungen hervorrufen. Es erschien daher von Vorteil, aus Tannin Präparate herzustellen, welche in Wasser unlöslich, erst durch langsame Zersetzung unter bestimmten Umständen, hauptsächlich durch den alkalischen Darmsaft, die wirksame Komponente abspalten und so Mund- und Magenschleimhaut unbelästigt lassen. Die Gerbsäure entfaltet im Gegensatze zu den meisten antiseptisch wirkenden Säuren auch als Alkalisalz ihre eigentümliche Wirkung. Bei Synthesen dieser Art war die Möglichkeit geboten, die Gerbsäure mit anderen, ähnlich wirkenden Stoffen in Verbindung zu bringen, insbesondere um von beiden wasserunlösliche, als Streupulver verwendbare Produkte zu erhalten. Während es nicht

1) Hoffmann-La Roche, D.R.P. 220267.

2) D.R.P. 231726, Zusatz zu D.R.P. 220267.

3) D.R.P. 225924, Zusatz zu D.R.P. 220267.

4) Weiler ter Mer, D.R.P. 124231.

5) Schering, D.R.P. 344384.

6) Schmitz, D.R.P. 295736.

7) Siehe dagegen Beckurts: 1878, S. 563, auch Landois: Physiologie, nach dem es die Vasomotorenzentren erregt, und zwar ohne nachträgliche Lähmung.

angeht, freie Gerbsäure, welche allzu stark reizend wirken würde, auf Wunden zu streuen, eignen sich solche Produkte der Gerbsäure und der ihr nahestehenden Gallussäure für diese Zwecke. Es tritt noch der Umstand hinzu, daß die Anwendung des Tannins als Antihydroticum wegen seiner stark färbenden Eigenschaften sehr unangenehm ist, eine Eigenschaft, die den Derivaten meist nicht mehr zukommt. Tannin ist ein Glykosid, und zwar Pentadigalloylglykose $C_6H_7O_6[C_6H_2(OH)_3 \cdot CO \cdot O \cdot C_6H_2(OH)_2CO]_5^1$).

Enterosan oder Optannin ist basisches Calciumtannat.

Das Darstellungsverfahren besteht darin, daß man ohne Isolierung des löslichen Produktes Gerbsäurelösungen mit der für die Bildung des basischen gelbbraunen Calciums erforderlichen Menge Calciumhydroxyd so lange in der Hitze behandelt, bis die gewünschte Schwerlöslichkeit des basischen Calciumtannats in verdünnten Säuren erreicht ist²).

Doppelsalze aus Gerbsäuren oder Gallussäure und Milchsäure werden dargestellt, indem man die normalen Erdalkali- oder Leichtmetallsalze (Aluminium, Magnesium) der Milchsäure mit Gerbsäuren oder Gallusserbsäure (Tannin), bzw. die entsprechenden basischen Tannate oder Gallate mit Milchsäure in wässrigem Alkohol oder wässrigem Aceton behandelt³).

Tannothymal ist ein Kondensationsprodukt von Tannin, Thymol und Formaldehyd von Hildebrandt für innere Anwendung empfohlen⁴).

H. Hildebrandt⁵) kondensiert Formaldehyd, Tannin und Phenole. Beschrieben sind Tanninphenolmethan, Tanninthymolmethan, Bromtanninphenolmethan, Bromtannin-o-kresolmethan, Bromtanninthymolmethan, Bromtannin- β -naphtholmethan. Es werden nur solche Monohydroxylverbindungen der Benzol- und Naphthalinreihe verwendet, welche keine weiter durch Alkyl- oder andere Reste substituierte Hydroxylgruppe enthalten.

Bei den Kondensationsprodukten aus Phenolen, Formaldehyd und Tannin haben die Phenolderivate mit einem oder mehreren verdeckten Hydroxylen keine adstringierende, sondern eher eine reizende Wirkung auf den Darmkanal. Bromtannothymal ist nicht adstringierend; das Freibleiben der o-Stellung zum Hydroxyl ist für das Zustandekommen der adstringierenden Wirkung unerläßlich. Die adstringierende Wirkung ist nur bei denjenigen Derivaten erhalten, die außer der OH-Gruppe keine weiteren Gruppen am Kerne tragen oder aber an gewissen Stellen reine Alkylgruppen. Die Derivate von α - und β -Naphthol zeigen die adstringierenden Wirkungen in abgeschwächtem Maße. Die adstringierende Wirkung wird abgeschwächt durch den Eintritt einer Carboxylgruppe an den Benzolkern. Verbindungen, die ein durch Säurereste verestertes Hydroxyl enthalten, wie z. B. Acetyltannin, zeigen unveränderte adstringierende Wirkung durch Verseifung im Darmsaft⁶).

Diese kombinierten Präparate wurden therapeutisch nicht verwendet.

Statt mit Formaldehyd wurde Tannin nach, um zu einer geschmacklosen und unlöslichen Verbindung zu gelangen, mit Hexamethylentetramin in Verbindung gebracht (Tannopin, Tannon).

Die Darstellung geschieht in der Weise, daß man entweder ein Molekül Hexamethylentetramin mit drei Molekülen Gerbsäure fällt oder mit sechs Molekülen⁷).

Diese Niederschläge sind noch in Wasser löslich und haben einen adstringierenden Geschmack. Erhitzt man sie jedoch mit einer Flüssigkeit oder mit wenig Wasser auf dem Wasserbade, so verlieren sie ihren adstringierenden Geschmack und werden wasserunlöslich.

Man behandelt acidylierte Gerbsäuren, wie die Acetyltannine oder Formylacetyltannine oder andere Gerbsäureabkömmlinge, wie Formaldehydgerbsäure, Hexamethylentetramintannin oder Tanninthymolmethan mit Kalkverbindungen. Beschrieben sind die Kalkverbindungen aus Tannin-formaldehyd und aus Diacetyltannin⁸).

¹) Fischer, E. und K. Freudenberg: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 45, S. 915, 2709. 1912. ²) D.R.P. 306979, D.R.P. 307857. ³) F.P. 519128.

⁴) Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 25, S. 1219. ⁵) D.R.P. 188318.

⁶) Hildebrandt, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 56, S. 410. 1907.

⁷) D.R.P. 95186. ⁸) Knoll & Co., D.R.P. 308047.

Eine Verbindung von Tannin, Hexamethylentetramin und Calcium erhält man durch Fällen konzentrierter wässriger Lösungen von Chlorcalcium, Hexamethylentetramin und Tannin¹⁾.

Eines der ersten Präparate dieser Art war das Tannigen, von Hans H. Meyer²⁾ dargestellt.

Es war dies die erste Verbindung mit der Absicht dargestellt, daß sie den Magen ungelöst passiere und erst im Darne unter Rückbildung von Tannin zersetzt werde. Dem Tannigen kann man nur nachsagen, daß es den Nachteil hat, schon bei Körperwärme in feuchtem Zustande eine klebrige Beschaffenheit zu haben.

Man kann vom Tannin sowie von der α - oder β -Digallussäure zu alkalilöslichen Acetylderivaten gelangen. Es wird z. B. trockenes Tannin mit der halben Gewichtsmenge Eisessig und der gleichen Gewichtsmenge Essigsäureanhydrid erwärmt und nach der Lösung das Reaktionsprodukt in Wasser eingegossen, wobei man dann die Gemenge von Monoacetyl- und Diacetylverbindungen bekommt. Je mehr Essigsäureanhydrid zugesetzt wird, desto reicher wird das entstehende Pulver an Acetylgruppen. Statt des Anhydrids kann man Acetylchlorid oder Essigsäure unter Zusatz von Kondensationsmitteln in Anwendung bringen. Das erhaltene Produkt ist geruch- und geschmacklos, in Wasser unlöslich, in Alkali hingegen löslich und durch Säuren fällbar³⁾.

Würde man höhere Acetylderivate, als mit zwei Acetylgruppen, darstellen, etwa die Pentaacetylverbindung, so würde man zu ganz unwirksamen Körpern gelangen, da diese Säurederivate in verdünnten Alkalien, also auch im Darmsaft unlöslich sind und daher im Organismus nicht unter Regenerierung des wirksamen Bestandteiles gespalten werden. Die Acetyltanninester des Handels sind Mischungen von wechselnder Zusammensetzung. Viele enthalten freies Tannin⁴⁾. Statt der Acetylgruppen kann man auch Benzoylgruppen einführen, und man erhält angeblich noch wirksamere Derivate⁵⁾(?). Doch darf man nur ein bis zwei Benzoylgruppen einführen, da man sonst wie bei den Acetylderivaten zu alkaliunlöslichen Produkten gelangt.

Die Farbwerke Höchst⁶⁾ stellen eine Tanninzimtsäureverbindung dar, die durch Alkali spaltbar ist. Man erhält sie aus Tannin und Zimtsäure in Gegenwart von Essigsäureanhydrid mit Wasser entziehenden Mitteln, wie Phosphorpentachlorid, Phosphoroxchlorid.

Statt der Mono- und Dibenzoylderivate des Tannins wurde auch die nach der Schotten-Baumann-Methode dargestellte krystallisierte Tribenzoylgallussäure, welche sich ebenfalls in Alkalien löst und unter Einwirkung von Pankreasfermenten in die Komponenten gespalten wird, empfohlen⁷⁾. Eine praktische Verwendung hat sie jedoch nicht gefunden.

Gallussäure (3.4.5-Phentriolmethylsäure) wirkt irritierend, die antiseptische Wirkung ist fünfmal so groß als die der Gerbsäure⁸⁾. Gallocarbonylsäure (3.4.5-Phentrioldimethylsäure-1.2) wirkt adstringierend.

Das Kondensationsprodukt der Salicylsäure und Gallussäure, welches durch Einwirkung von Phosphoroxchlorid auf ein molekulares Gemenge von Salicylsäure und Gallussäure entsteht, hat keine praktische Verwendung gefunden. Im Gegensatz zu den bis nun erwähnten Tanninderivaten zeigt dieses keine Löslichkeit in kohlensauren Alkalien.

Man kann aus einer so hydroxylreichen Verbindung, wie die Gerbsäure, durch Einwirkung von Formaldehyd ein wasserunlösliches Methylenderivat erhalten. Dieses Kondensationsprodukt von Formaldehyd und Tannin, Tannoforn genannt, ist nach Mering ein geruch- und geschmackloses, in Wasser und sauren Flüssigkeiten unlösliches, in Alkali lösliches Pulver, welches neben den Wirkungen des Tannins, wenn auch im minderen Grade die dem Formaldehyd eigenen antiseptischen, härtenden und trocknenden Eigenschaften entfaltet.

¹⁾ Röder-Raabe A.G. Wien, Ö.P. 81230.

²⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1894, Nr. 31.

³⁾ D.R.P. 78879.

⁴⁾ Sollmann, Torald: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 17, S. 63. 1921.

⁵⁾ D.R.P. 92420.

⁶⁾ D.R.P. 173729.

⁷⁾ D.R.P. 93942.

⁸⁾ Heinz und Liebrecht: Berlin. klin. Wochenschr. 1891, S. 584, 744.

Behufs Darstellung¹⁾ dieser Substanz, welche als Methylenditannin aufzufassen ist, werden Tannin und die doppelte Menge 30proz. Formaldehyd zusammengebracht und so lange konz. Salzsäure hinzugefügt, als noch ein Niederschlag entsteht. Statt des Tannins kann man auch andere Gerbstoffe zu gleichem Zwecke verwenden. Die Darstellung und das Endprodukt sind mit dem Tannoform aus Tannin ziemlich identisch²⁾. Statt der Kondensation mit konz. Salzsäure kann man auch zu dem gleichen Methylenderivat gelangen, wenn man Gerbstoffe mit Paraformaldehyd oder einer 40proz. Formaldehydlösung unter Druck mehrere Stunden auf 100° erhitzt³⁾.

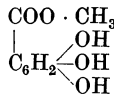
Voswinkel⁴⁾ kondensiert Tannin mit Formaldehyd und Harnstoff oder mit Formaldehyd und Urethan unter Zusatz von Kondensationsmitteln. Man erhält so das unlösliche Methylentannincarbamid. Dieses passiert den Magen unzersetzt und kommt erst im alkalischen Darm zur Wirkung. Sowohl diese Substanz wie auch Methylentanninurethan sollen sich zur internen Anwendung eignen, da sie auf die Schleimhäute nicht korrodierend wirken. Man kann bei dieser Reaktion Harnstoff durch Thioharnstoff ersetzen, muß aber mit Kondensationsmitteln arbeiten. Beschrieben sind Methylentanninthioharnstoff, Methylentanninamin, Methylentanninmethylthioharnstoff, Methylentanninäthylthiocarbamid⁵⁾.

Tannin läßt sich mit aliphatischen Säureamiden und Formaldehyd zu Methylentanninsäureamiden kondensieren. Dargestellt wurden Methylentanninformamid, Methylentanninacetamid, Methylentanninpropionamid⁶⁾.

Harnstoff tritt mit je 2 Mol. Gallussäure und Formaldehyd in Reaktion und man erhält nach dem Verfahren des Hauptpatentes Methylenharnstoffgallussäure⁷⁾.

Richard Lauch und Arnold Voswinkel⁸⁾ stellen in ähnlicher Weise Kondensationsprodukte bromierter Gerbstoffe mit Harnstoff und Formaldehyd her. Tannobromin ist Dibromtanninformaldehyd⁹⁾ (s. Bromverbindungen). Bromotan ist Bromtanninmethylenharnstoff.

Während die bis nun besprochenen Derivate auf der Festlegung der Hydroxylgruppen im Tannin und in der Gallussäure beruhen, wurde bei den nunmehr zu besprechenden der Versuch gemacht, die Carboxylgruppe festzulegen. Ein Präparat dieser Art ist Gallicin, der Methylester der Gallussäure



Dieser Ester wurde eine kurze Zeit als Augentreupulver verwendet, er verursacht aber Brennen beim Einstreuen, weshalb von einer Anwendung abgesehen werden mußte.

Man erhält Triacetyl-gallussäurealkylester, wenn man Gallussäurealkylester mit acetylierenden Mitteln behandelt oder Triacetyl-gallussäure in üblicher Weise in ihre Alkylester verwandelt. Die Ester besitzen im Gegensatz zum Methylester adstringierende Eigenschaften. Beschrieben sind: Triacetyl-gallussäureäthylester, Triacetyl-gallussäurepropylester, Triacetyl-gallussäureacetolester¹⁰⁾.

Etelon ist der Triacetyl-gallussäureäthylester. Es hat sich als Darmadstringens bei Dysenterie bewährt¹¹⁾.

Den entschieden einfachsten Weg, um zu einem unlöslichen und erst im Darm spaltbaren Tanninderivat zu gelangen, schlug R. Gottlieb¹²⁾ ein, indem er eine in Wasser unlösliche Eiweißverbindung des Tannins darstellte, Tannalbin genannt. Selbstverständlich ist das Produkt dieser Art nur für die interne Verwendung als Darmadstringens verwertbar. Schon vor Gottlieb hatte Lewin 1882¹³⁾ ein Tanninum albuminatum dargestellt und empfohlen, welches nach seiner Angabe besser als Tannin schmeckt und den Magen nicht belästigt.

1) D.R.P. 88082. 2) D.R.P. 88481. 3) D.R.P. 93593. 4) D.R.P. 160273.

5) D.R.P. 164612, Zusatz zu D.R.P. 160273.

6) D.R.P. 165980, Zusatz zu D.R.P. 160273.

7) D.R.P. 171788, Zusatz zu D.R.P. 160273. 8) D.R.P. 180864.

9) D.R.P. 125305. 10) Bayer, D.R.P. 279958.

11) Loewenthal, F.: Münch. med. Wochenschr. Bd. 62, S. 1748. 1915. — Seifert, Otto: ebenda, Bd. 62, S. 1750. 1915.

12) Dtsch. med. Wochenschr. 1896, Nr. 11, S. 25.

13) Allg. med. Zentralztg. 1882, Nr. 11.

Während frisch gefällte Gerbsäure-Eiweißverbindungen vom Magensaft rasch verdaut werden, kann man durch 6—10stündiges Erhitzen auf 110° ein Tannineiweißpräparat so verändern, daß es vom Magensaft nicht mehr angegriffen wird. Hingegen wird aus diesem Präparat im Darne leicht Tanninalkali gebildet. Zur Darstellung¹⁾ dieser Verbindung wird Eiweiß in Wasser gelöst und mit der doppelten Gewichtsmenge Gerbsäure gefällt. Der abgepreßte Niederschlag wird in der angegebenen Weise getrocknet. Von anderer Seite wurde versucht, ganz analog wirkende Präparate darzustellen und auch mit analogen Eigenschaften, indem statt des Eiweißes entweder Casein oder Gelatine verwendet wurde. Das Tanninleimpräparat wurde Tannokol²⁾ genannt. Es ist klar, daß alle diese Präparate etwas durchaus Identisches sind.

Knoll³⁾ erzeugt ein Tannineiweiß aus Blut durch Fällen des Gesamtblutes mit Tannin und Trocknen bei 100° oder Behandlung mit Alkohol und Salzsäure, oder es wird Schlachthausblut⁴⁾ verwendet, welches vor der Tanninbehandlung in bekannter Weise entweder zum Gerinnen gebracht oder mit Hilfe eines Bleichmittels entfärbt wurde. Man kann den beim Gerinnen des Blutes entstehenden Eiweißniederschlag entweder abfiltrieren, waschen und trocknen oder unmittelbar mit Tannin behandeln. In beiden Fällen nimmt der Niederschlag beim Rühren aus der Lösung allmählich so viel Tannin auf, daß er den gleichen Gerbsäuregehalt aufweist wie bei unmittelbarer Ausfällung des Schlachthausblutes mit Tannin.

Eine Tannineiweißverbindung aus Molkeneiweiß erhält man, wenn man dieses Eiweiß mit oder ohne Vorbehandlung mit verdünnter Natronlauge mit Tanninlösung behandelt. Die Verbindung enthält 40% Tannin⁵⁾.

Die Eiweiß-Tanninverbindungen lösen sich, entgegen den Angaben der bisherigen Literatur, besser im künstlichen Magensaft als in bicarbonat-alkalischen Trypsinlösungen. Die Löslichkeit ist so langsam, daß sie im Magen nur schwach adstringierend wirken können⁶⁾.

Th. Budde, Berlin⁷⁾, stellt ein im Magensaft unlösliches Tanninderivat von Eiweißabbauprodukten dar, indem er Lösungen von reiner Albumose mit Lösungen von Tannin oder anderen Gerbsäuren unter Verwendung eines Überschusses an Gerbsäuren zusammenbringt und das Gemisch so lange erwärmt, bis die betreffende Albumosegerbsäureverbindung sich als geschmolzene weiche Masse abscheidet.

Man behandelt in Wasser unlösliche Eiweißkörper mit Tannin. Sie sind geschmacklos und sehr tanninreich⁸⁾.

Von zwei Seiten wurde versucht, statt des Tannins allein, gleichzeitig Tannin und Formaldehyd in die Verbindung zu bringen. Es wird das oben erwähnte Tannoform in alkoholischer oder alkalischer Lösung mit Lösungen von Eiweißkörpern behandelt, mit oder ohne Neutralisation. Das ausfallende Produkt wird, wie bei der Darstellung des Tannalbins, getrocknet⁹⁾.

Von anderer Seite wurde ebenfalls ein Tannin-formaldehydeiweißpräparat dargestellt, welches wohl nicht ganz identisch mit dem oben erwähnten ist. Hierbei wird Eiweiß mit einer Gerbsäurelösung gefällt und das Präcipitat mit Formaldehydlösung erwärmt und das Reaktionsprodukt abfiltriert, gepreßt und getrocknet. Ferner wurde vorgeschlagen, Tannin-formaldehydeiweißverbindungen in der Weise herzustellen, daß man unlösliche Formaldehydeiweißverbindungen mit Gerbsäure behandelt oder Eiweiß bei Gegenwart von Formaldehyd mit Gerbsäure fällt, oder lösliches Formaldehydeiweiß mit Gerbsäure fällt¹⁰⁾.

Die Tanninverbindungen der Eiweißkörper geben mit den Erdalkalien bzw. mit Aluminiumhydroxyd wohlcharakterisierte unlösliche Salze, die der Verdauung mit Pepsin-salzsäure gegenüber viel widerstandsfähiger sind als die bekannten Eiweiß-tannate. Dagegen lösen sich die Erdalkalisalze der Eiweiß-tannate in verdünnter Sodalösung leicht auf¹¹⁾.

Wie erwähnt, geben aromatische Aldehyde mit Proteinstoffen Kondensationsprodukte, denen antiseptische Eigenschaften zukommen. Man läßt hierbei auf ein Protein, wie Eiweiß, Albumose, Pepton u. dgl. einen aromatischen Aldehyd, z. B. Benzaldehyd, Salicylaldehyd, Resorcydaldehyd usw. einwirken. Diese Produkte werden dann mit Gerbsäure behandelt, um zu Tannin-aldehydproteinverbindungen zu gelangen.

1) D.R.P. 88029.

2) F.P. 278076.

3) D.R.P. 305693.

4) D.R.P. 317605, Zusatz zu D.R.P. 305693.

5) Knoll & Co., D.R.P. 312602.

6) Sollmann, T.: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 17, S. 63. 1921.

7) D.R.P. 391999.

8) Bayer, Leverkusen, D.R.P. 382011.

9) D.R.P. 104237.

10) D.R.P. 122098.

11) Laves, D.R.P. 296917.

Es wird z. B. eine Lösung von Eiereiweiß mit Salicylaldehyd angerührt, die gebildete Paste koaguliert und das Koagulum gewaschen und getrocknet. Diese Verbindung enthält 35—40% durch Verdauung abspaltbaren Aldehyd. Sie wird in Pastenform mit Tanninlösung angerührt. Die resultierende Verbindung löst sich schwer in verdünnten Alkalien und ist als aus zwei wirksamen (einer adstringierenden und einer antiseptischen) Komponenten bestehend zu betrachten.

Durch Kondensation von Tannin und Chloral erhält man eine Captol genannte Substanz, ein dunkelbraunes, hygroskopisches Pulver, welches in der Dermatologie, namentlich bei Erkrankungen der behaarten Kopfhaut¹⁾, gute Dienste leisten soll. Diese Verbindung ist aber aus der Therapie verschwunden.

Zum Zwecke der Darstellung wird Tannin aus einer konzentrierten wässrigen Lösung durch Zusatz von 50proz. Schwefelsäure gefällt. Nun setzt man $\frac{1}{84}$ des Tanningewichts an Chloralhydrat zu, wobei sich das gefällte Tannin beim Umrühren wieder löst. Diese Lösung wird mehrere Stunden lang auf 70—80° erwärmt, wobei sich das Reaktionsprodukt abscheidet²⁾.

Die Verbindungen der Gerb- und Gallussäure mit Wismut sind unter Wismut nachzulesen.

Wismut.

Die Verwendung, die Wismutverbindungen in so großer Weise gefunden haben, verdanken sie nicht nur ihren antiseptischen Eigenschaften, sondern auch den besonders günstigen Einwirkungen auf die Wundflächen selbst, die durch Wismutsalze eine charakteristische, eigentümlich trockene Beschaffenheit annehmen, ohne hierbei, wie Steinfeld und H. H. Meyer³⁾ gefunden, die Fähigkeit zum Zusammenheilen verloren zu haben. In letzter Zeit haben die Wismutverbindungen, ebenso wie die Arsen- und Antimonverbindungen die Syphilisbehandlung als neues Verwendungsgebiet erhalten. Für diesen Zweck werden vorzüglich lösliche injizierbare Präparate verwendet.

Aber noch ein zweiter Umstand hat gerade dieses Metall so vorzüglich geeignet gemacht, Verbindungen zu liefern, die man als Darmadstringenzen und als Wundstreupulver mit großem Vorteile gebrauchen kann, das ist die Leichtigkeit, mit der unlösliche, basische Salze, wie überhaupt wasserunlösliche Verbindungen dieses Metalles, erhalten werden können. Früher wurden wesentlich anorganische Verbindungen des Wismuts zu den gleichen Zwecken verwendet. Der Chirurg Kocher in Bern hat zuerst auf die günstigen Wirkungen des altbekannten Magisterium Bismuthi in der Wundbehandlung hingewiesen. Es ist wohl nicht anzunehmen, daß die kleine Menge Salpetersäure, die sich aus dem basischen Wismutsalz abspalten kann, diese Effekte hervorbringt. Vielmehr muß man sich der Ansicht anschließen, daß es eben die Wismutwirkung ist, auf die es hier ankommt, da man mit Wismutoxyd und mit basisch-kohlensaurem Wismut dieselben Effekte erzielen kann.

Hans H. Meyer³⁾ schreibt nicht dem Wismut als solchem die sog. Wismutwirkungen zu, wenigstens nicht für Wunden, sondern glaubt, daß die austrocknende Wirkung des Magisterium Bismuthi auf der physikalischen Beschaffenheit desselben beruht. Dieses ist ja ein außerordentlich feines, chemisch relativ indifferentes und nahezu unlösliches Pulver, das sich mit Wasser zu einer dünnen Milch, wie auch zu einem homogenen Brei mischen läßt und nach dem Trocknen eine zusammenhängende, dicke Kruste bildet. Bei Versuchen mit frisch gefälltem Bariumsulfat und frischgeschlemmtem Kaolin zeigen die Wundflächen ebenfalls jene durchaus eigentümliche trockene Beschaffenheit, wie nach Behandlung mit Magisterium Bismuthi, so daß die Vermutung eine große Wahrscheinlichkeit hat, daß es sich hier um eine wesentlich mechanische Wirkung

¹⁾ Eichhoff: Dtsch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 41. — D.R.P. 188318.

²⁾ D.R.P. 98273.

³⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20, S. 40.

handelt, und zwar besteht diese in der mechanischen Verstopfung der feinsten Blut- und Lymphgefäße durch das feine Pulver, die bei der Verwundung geöffnet wurden und unter gewöhnlichen Verhältnissen das Wundsekret liefern. Die Wirkung der Wismutpräparate, insbesondere der anorganischen, wäre also in erster Linie als eine protektive anzusehen, während die antiseptische gegen dieselbe weit zurücktritt. Wenn man sich der Meyerschen Ansicht anschließen würde, so könnte man sich die heilungsbefördernde Wirkung bei Anwendung der Wismut-Präparate analog vorstellen wie die Heilung unter dem Schorfe der älteren Chirurgen. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß es sich auch um eine sehr leichte Ätzwirkung dieses Schwermetalles handeln kann. Aber hier handelt es sich sicher um eine konkurrierende Wirkung, da Wismut, wie alle Schwermetalle, stark antiseptische Eigenschaften hat.

Wie alle Schwermetalle, so zeigt auch Wismut heftige Vergiftungserscheinungen bei seiner hypodermatischen Einverleibung. Injiziert man subcutan neutrales Wismutnitrat, so tritt bei den Versuchstieren Stomatitis, Enteritis und Nephritis auf. Daß die basischen Wismutverbindungen nicht giftig wirken, ist eben ihrer Unlöslichkeit zuzuschreiben. Lösliche Doppelverbindungen des Wismuts, wie etwa Wismut-Ammonium-Citrat, die kein basisches Salz abscheiden, wirken auch innerlich genommen giftig. Kolloidales Wismut hat als lösliches Wismut giftige Eigenschaften.

Diese Substanz erhält man, wenn man Wismuttartrat, das man mit Hilfe von Weinsäure und Kali in Lösung gebracht hat, mit Zinnchlorür und Lauge versetzt; es entsteht eine klare, braune Flüssigkeit, welche nur ganz geringe Spuren von Wismut absetzt und aus der Wismut leicht ausgesalzen werden kann. Das durch Aussalzen gewonnene Wismut löst sich nur mehr teilweise im Wasser, da es bald wieder in die gewöhnliche Form übergeht.

Kalle, Biebrich¹⁾, stellen Wismutoxyd in kolloidaler Form enthaltende Substanzen her, indem sie Protalbinsäure und Lysalbinsäure in Form ihrer Natriumsalze mit bestimmten Mengen löslicher Wismutsalze und mit überschüssigen Mengen kohlenaurer oder ätzender Alkalien versetzen und die so gebildete kolloidale Lösung durch Diffusion gegen Wasser reinigen.

Man erhält das gleiche Präparat, wenn man die in D.R.P. 117269 beschriebene Bismitose in der Wärme mit verdünnter Natronlauge behandelt, die filtrierte Lösung dialysiert und alsdann im Vakuum zur Trockene eindampft²⁾.

Luigi Tirelli³⁾ empfiehlt die kolloidale Wismutlösung, die schon durch ihre leichte Oxydierbarkeit gegenüber den Suspensionen von feinstverteiltem metallischen Wismut sich unterscheidet und das Bi-Arseniat gegen Lues.

Eine in Wasser lösliche komplexe Wismutverbindung der 7-Jod-8-oxychinolin-5-sulfosäure erhält man, wenn man auf wässrige Lösungen eines Alkalisalzes der Säure Mannitwismutnitrat- oder Zuckerwismutnitratlösung einwirken läßt und aus den die Reaktionsprodukte enthaltenden Lösungen die Komplexverbindungen durch organische Fällungsmittel, wie Alkohol oder Aceton in fester Form abscheidet⁴⁾.

Eine in Wasser leicht lösliche Wismutkomplexverbindung der Chinolinreihe erhält man, wenn man das normale Bi-Salz der 7-Jod-8-oxychinolin-5-sulfosäure in wässriger Suspension mit Alkalien oder Alkalicarbonaten behandelt und aus der so entstandenen Lösung die Bi-Komplexverbindung durch Eindampfen der Lösung oder Fällung mit Alkohol in fester Form abscheidet⁵⁾.

Guajacolcarbonsaures Wismut wird aus Wismutoxyd und Guajacolcarbonsäure dargestellt. Man erhält das basische Wismutsalz der Guajacolcarbonsäure $C_6H_3(OH) \cdot (OCH_3) \cdot B \cdot (CO_2 iO)$. Es soll als Antilueticum verwendet werden⁶⁾.

Komplexe Wismutverbindungen des Brenzcatechindsulfonsäuren Kaliums erhält man entweder durch Behandlung von Brenzcatechinsulfonsäuren mit $Bi(OH)_3$ oder durch Umsetzung der Alkalisalze der Sulfosäuren mit Wismutsalzen und Neutralisieren mit Alkalilauge oder durch Einwirken von Alkalisalzen der Brenzcatechinsulfonsäuren auf $Bi(OH)_3$ ⁷⁾.

¹⁾ D.R.P. 164663.

²⁾ D.R.P. 172683, Zusatz zu D.R.P. 164663.

³⁾ Boll. chim. farm. Bd. 61, S. 675. 1922.

⁴⁾ Höchst, D.R.P. 416329.

⁵⁾ Behringwerke, D.R.P. 415095.

⁶⁾ Bayer, Leverkusen, A.P. 1522054.

⁷⁾ Heyden, D.R.P. 413778.

Von den anorganischen Wismutverbindungen sind nur zwei für unsere Zwecke erwähnenswert. Das sog. lösliche phosphorsaure Wismut ist eine Doppelverbindung, welche 20% Wismutoxyd enthält und die als Darmadstringens empfohlen wird. Wismutoxyjodid, welches Jod- und Wismutwirkung vereinigt, wurde von Sidney Reynolds¹⁾ bei Ulcerationen empfohlen. Wir erwähnen diese Verbindung, da mehrere organische Wismutpräparate auf ihr basieren.

Man kann die in der Therapie verwendeten Wismutpräparate zweckmäßig in drei Gruppen teilen:

1. Wismutverbindungen mit organischen Säuren,
2. Verbindungen mit aromatischen Phenolen und
3. organische Verbindungen mit Wismutoxyjodid.

Über die Wirkung aller dieser Präparate läßt sich folgendes aussagen:

Wismutverbindungen, ob nun eine organische oder anorganische Komponente in diese eintritt, sind unter allen Umständen wegen ihrer großen Reizlosigkeit als vorzügliche Streupulver anzusehen, wenn es sich um unlösliche Verbindungen handelt. Man könnte da selbstverständlich eine Unzahl von Kombinationen mit allerlei Phenolen und Säuren schaffen, ohne daß an der Wirkung auf die Wunden irgend etwas geändert werden möchte, denn die Abspaltung der organischen Komponente auf Wundflächen kann ja doch nur in äußerst geringem Maße erfolgen. Für diese Verbindungen ist zu verlangen, daß sie voluminös seien, um im Gebrauche sparsam sein zu können, ferner, daß die organische Komponente reizlos sei. Eine der wichtigsten Forderungen aber ist, daß die so dargestellten Wismutverbindungen, auf deren antiseptische Kraft sich die Chirurgen gemeinlich nicht verlassen, sterilisierbar sind, d. h. daß sie sich ohne Zersetzung auf etwa 110° erhitzen lassen, da sie als unlösliche Substanzen meist für sich noch keine antiseptischen Effekte auszulösen in der Lage sind. Eine scheinbar lächerliche Empfehlung für den Chemiker ist es, Wismutverbindungen für die Zwecke der Wundbehandlungen, womöglich von gelber Farbe, darzustellen und doch verdanken einzelne dieser Mittel nur diesem Umstande ihre so ausgebreitete Verwendung in der medizinischen Praxis. Für das stark riechende, gelbe Jodoform mit seinen häufig Ekzem hervorrufenden Eigenschaften wurden Ersatzmittel gesucht, die man ebenfalls als Streupulver verwenden konnte. Diese sollten geruchlos sein, da die Behandlung mit Jodoform in der Privatpraxis trotz der großen Erfolge auf den größten Widerstand stieß, weil die Patienten durch den Geruch geradezu stigmatisiert wurden. Bei der großen Angewöhnung der Ärzte an das gelbe Jodoform ist es klar, daß sie unter sonst gleichen Umständen einen gelben Körper, an den sie schon gewöhnt waren, vorziehen werden. Während für die äußere Verwendung die organische Komponente fast gleichgültig ist, liegen bei internem Gebrauche die Verhältnisse ganz anders. Vor allem wird durch den alkalischen Darmsaft Wismutoxydhydrat aus der Verbindung abgespalten, andererseits zerlegt auch der, namentlich bei Darmkatarrhen, entwickelte Schwefelwasserstoff die Wismutverbindung, so daß in beiden Fällen die organische Komponente frei wird und zur Wirkung gelangen kann. Während für die Anwendung als Streupulver die organische Komponente nur insofern von Belang ist, als sie für die physikalische Beschaffenheit des Endproduktes Bedeutung hat, muß man bei der Darstellung von Wismutverbindungen für den internen Gebrauch darauf achten, möglichst ungiftige Säuren oder Phenole mit kräftigen, antiseptischen Eigenschaften auch in Form ihrer Alkaliverbindungen in Verwendung zu ziehen. Mag es für die Anwendung auf Wundflächen von Bedeutung sein, ob ein Wasserstoff des

¹⁾ Americ. journ. of pharmacy Bd. 58, Nr. 12.

Wismutoxydhydrates durch Jod ersetzt ist, so muß man die Bedeutung dieser Jodeinführung für Präparate, die für den internen Gebrauch als Darmadstringenzen bestimmt sind, in Abrede stellen. Andererseits ist es für den internen Gebrauch ungemein wichtig, solche Wismutverbindungen zu haben, die an den sauren Magensaft kein Wismut in Lösung abgeben.

Das erste Präparat, welches als Jodoformersatzmittel dargestellt wurde, das basisch-gallussaure Wismut (Dermatol), hat seine ausgebreitete Anwendung und Beliebtheit nicht etwa seinen großen Vorzügen vor allen später dargestellten Wismutpräparaten zu verdanken, sondern vielmehr dem Umstande, daß es schwer ist, Ärzte für eine ganz neue Anwendung eines jahrhundertlang bekannten und für andere Zwecke bewährten Heilmittels zu begeistern. Es liegt in der Natur der Sache, daß ein neues Präparat, welches von Fabrikanten mit großer Reklame getrieben wird, auch bei ganz gleichen Eigenschaften über das altbekannte Magisterium Bismuthi obsiegen mußte, welches zu poussieren niemand ein großes wissenschaftliches oder pekuniäres Interesse hatte, und nur diese zwei Triebfedern kommen für die literarische Empfehlung der Heilmittel in Betracht. Zudem hat Dermatol¹⁾ die sehr bestechende Eigenschaft, als geruchloses, aber gelbes Jodoform-Ersatzmittel aufzutreten.

Die Darstellung dieser Verbindung geschieht in der Weise, daß man entweder eine alkoholische Lösung von Gallussäure mit einer sauren Lösung von salpetersaurem Wismut zusammenbringt und allmählich neutralisiert, oder daß man ein wasserlösliches Salz der Gallussäure mit einer sauren Lösung von salpetersaurem Wismut mischt und hierauf neutralisiert.

Die dem Tannin sehr nahestehende Gallussäure äußert im Darne ebenfalls eine Wirkung ähnlich wie Tannin (s. d.). Dermatol ist gelb, ungiftig, reizlos, geruchlos, beständig und sterilisierbar, ein unschädliches Wundstreupulver mit mehr mechanischen als chemischen Wirkungen²⁾.

Als Konkurrent zu diesem trat das basisch-gallussulfosaure Wismut³⁾ auf mit der Prätention, daß Gallussulfosäure stärker antiseptisch wirke als Gallussäure, was wohl für diese Zwecke von keiner Bedeutung ist.

Das Wismutsalz der Gallussulfosäure besitzt keine nennenswerten adstringierenden Wirkungen, hingegen aber das basische Wismutsalz der Gallocarbonsäure. Man läßt Gallocarbonsäure auf saure Lösungen von Wismutsalzen oder auf Wismuthydroxyd einwirken⁴⁾.

Läßt man auf Wismuthydroxyd oder basische Wismutsalze Gallocarbonsäure bei Gegenwart von Alkali einwirken, so erhält man basisch gallocarbonsaures Wismut⁵⁾.

Die Darstellung des Wismutsalzes der Gallussulfosäure, welches keine praktische Anwendung gefunden hat, geschieht in der Weise, daß man getrocknete Gallussäure in die fünffache Menge rauchender Schwefelsäure mit 25% Anhydrid einrührt und die Temperatur nicht über 50° steigen läßt, hierauf in Eiswasser eingießt. Durch Einwirkung der gebildeten Gallussulfosäure auf Wismuthydrat erhält man ebenfalls ein unlösliches, gelbes Pulver.

Lecithin wird nach den üblichen Methoden in ein basisches Wismutsalz übergeführt. Es wird z. B. eine alkoholische Lecithinlösung mit 10proz. wässrigem Ammoniak und einer konzentrierten wässrigen glycerinhaltigen Lösung von salpetersaurem Wismut versetzt. Der Niederschlag von Lecithinwismut wird mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet⁶⁾.

Statt nun Gallussäure zu verwenden, wurde auch Methylendigallussäure mit Wismut in Kombination gebracht, um so einen Körper, der die Wirkung des Formaldehyds der Gallussäure mit denen der basischen Wismutsalze verbindet, zu erhalten. Diese Substanz wurde unter dem Namen Bismal für den inneren Gebrauch empfohlen. Die Zusammensetzung des Bismals ergibt, daß

¹⁾ Heinz und Liebrecht: Berlin. klin. Wochenschr. 1891, S. 584 und 744.

²⁾ Berlin. klin. Wochenschr. 1891, Nr. 27.

³⁾ D.R.P. 74602.

⁴⁾ Bayer, D.R.P. 268932.

⁵⁾ Bayer, D.R.P. 276072, Zusatz zu D.R.P. 268932.

⁶⁾ J.D. Riedel, D.R.P. 407544.

bei dieser Reaktion vier Moleküle Säure mit drei Molekülen Wismut in Verbindung getreten sind.

Zur Darstellung läßt man Methyldigallussäure in Gegenwart von Wasser bei mäßiger Temperatur auf Wismuthydroxyd einwirken¹⁾.

Auch Mono- und Dibromgallussäureverbindungen des Wismuts wurden versucht.

Tannismut ist Bismutum bitannicum.

Wismuttannat, welches in seiner Zusammensetzung dem Ditannat nahekommt, erhält man, indem man normales Wismutsalz mit Tannin und Soda umsetzt und das ausgeschiedene Produkt mit Wasser auswäscht und bei niedriger Temperatur trocknet²⁾.

Heyden, Radebeul, stellen eine Wismuttanninverbindung, welche in ihrer Zusammensetzung dem Wismuttannin nahekommt, in der Weise her, daß sie eine wässrige Tanninlösung mit der Lösung eines Wismutsalzes, im Verhältnis von 2 Mol. Tannin zu 1 Mol. Wismutsalz, bei gewöhnlicher Temperatur behandeln³⁾.

Zu erwähnen sind noch folgende Verbindungen, die aber nur kurze Zeit in Verwendung standen:

Phenylschwefelsaures Wismut. Da phenylschwefelsaures Alkali im Darne keine antiseptische Wirkung auslösen kann, so kann phenylschwefelsaures Wismut keinerlei Vorzüge vor dem Magisterium besitzen.

Wismuttrisalicylat ist überhaupt nicht existenzfähig. Bei Umsetzung einzelner Wismutsalze mit salicylsaurem Natrium erhält man nicht Tri-, sondern Wismutdisalicylat (auf 1 Atom Wismut 2 Mol. Salicylsäure) und freie Salicylsäure, die sich durch indifferente Lösungsmittel in der Kälte oder durch vorsichtiges Neutralisieren weglösen läßt, beim Auskochen hingegen erhält man Wismutmonosalicylat. Das eine Molekül Salicylsäure ist sehr leicht abspaltbar. Wismutdisalicylat stellt man her durch Umsetzen von normalem Wismutsalz mit salicylsaurem Salz, und zwar durch vorsichtiges Neutralisieren oder durch Behandlung mit Alkohol-Äther. Es wird z. B. Wismutnitrat mit salicylsaurem Natron umgesetzt, mit Ammoniak gerade neutralisiert, mit kaltem Wasser ausgewaschen und bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet⁴⁾.

Bismutum bisalicylicum (Gastrosan) spaltet die Hälfte der Salicylsäure schon im Magen ab.

Ebenso zwecklos wie die Kombination des Wismuts mit Salicylsäure (salicylsaures Wismut), da ja Salicylsäure als Alkalisalz im Darne doch gar keine lokale Wirkung ausüben kann, ist die Kombination des Wismuts mit der Dithiosalicylsäure (Wismutdithiosalicylat) als Darmantisepticum. Als Wundstreupulver und Jodoformersatzmittel mag es ja analoge Wirkung wie jedes andere Wismutpräparat haben. Es ist ein graugelbes, geruch- und geschmackloses, voluminöses Pulver, Thioform genannt⁵⁾.

Die Darstellung geschieht durch Einwirkung der Dithiosalicylsäure bzw. des Gemenges der beiden isomeren Dithiosalicylsäuren auf Wismutoxydhydrat.

Jodsalicylsaures Wismut wird Jodybin genannt⁶⁾.

Zu den basischen Säurewismutverbindungen gehört auch Loretinwismut (s. Loretin).

Basische Wismutsalze des α_1 -Dijodadipinsäure erhält man durch Einwirkung von Wismutsalzen auf Dijodadipinsäure oder ihrer Salze. Es entsteht ein hellgelbes lichtempfindliches Pulver⁷⁾.

Um den Übelstand zu vermeiden, daß die als Darmantiseptica verwendeten Wismutsalze im Magen giftiges Chlorwismut bilden, wurde folgendes Verfahren eingeschlagen. Die Doppelsalze des Wismuts, z. B. mit Milchsäure und Tannin oder Gallussäure, erweisen sich als erheblich widerstandsfähiger gegen verdünnte Säuren als die einfachen basischen Salze. Solche Verbindungen sind

1) D.R.P. 87099. 2) Heyden, Radebeul, D.R.P. 172933.

3) Heyden, Radebeul, D.R.P. 202244.

4) Heyden, Radebeul, D.R.P. 168408.

5) Therap. Monatsh. Bd. 8, S. 164.

6) Israel, Eugen: Med. Woche 1902, S. 139.

7) Bayer, Leverkusen, D.R.P. 403051.

z. B. die Monolactoditannate und die Dilactomonotannate des Wismuts, sowie deren basische Salze. Wismutdilactomonotannat wird Lactanin genannt.

Man erhält sie durch Fällen von trimilchsaurem Wismut mit der theoretischen Menge Gerbsäure. Man kann entweder Wismuthydroxyd in Milchsäure zu einem Lactat auflösen und dieses mit Gerbsäure behandeln oder aber umgekehrt, z. B. basisch gerbsaures Wismut mit Milchsäure¹⁾.

Zu erwähnen wäre noch Hetoform (zimtsaures Wismut $\text{Bi}(\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2)_3 \cdot \text{Bi}_2\text{O}_3$), ein weißes, zimtartig riechendes Pulver, welches durch Wechselumsetzung von Wismutnitrat und zimtsaurem Natron gewonnen wird.

Eine weitere Gruppe von Wismutpräparaten, die ebenfalls als basische Salze von organischen Säuren und Wismut anzusehen sind, sind Verbindungen, in denen Jod statt eines Wasserstoffes des Metallhydroxydes enthalten ist, um auch die Jodwirkung, welche ja beim Jodoform so vorteilhaft zur Geltung kommt, diesen Präparaten zu verleihen. Das wichtigste Präparat und auch das zuerst dargestellte dieser Gruppe ist das basisch gallussaure Wismutoxyjodid, Aiol, es ist nicht besser und nicht schlechter als die anderen Wismutpräparate. Chemisch ist es als Dermatol anzusehen, in welches ein Halogenatom, und zwar Jod, eingetreten ist. Es ist graugrünes, geruch- und geschmackloses Pulver, welches den Vorzug besitzt, lichtbeständig zu sein. Seine Giftigkeit ist größer als die des Dermatols, was wohl auf die Jodwirkung zu beziehen ist. Dasselbe Präparat wurde von anderer Seite auch unter dem Namen Airoform eingeführt²⁾.

Die Darstellung kann auf zweierlei Weise erfolgen³⁾. Man läßt verdünnte Jodwasserstoffsäure auf Dermatol einwirken, bis die gelbe Farbe in eine graugrüne übergegangen ist, hierbei tritt Jod in das Wismuthydroxyd und nicht in den Gallussäurerest ein⁴⁾; oder man läßt Gallussäure auf Wismutoxyjodid einwirken und erwärmt das Ganze, bis die rote Farbe vollständig in dunkel-graugrün übergegangen ist. Man kann auch die Einwirkung der Gallussäure auf das Wismutoxyjodid in statu nascendi des letzteren vornehmen. Zu einer Lösung von Jodkalium und Gallussäure läßt man eine Lösung von Wismutoxyhydrat und essigsaurem Natron einfließen und erwärmt, bis der entstandene Niederschlag graugrün wird.

Auch vom Gallussäuremethylester ausgehend, wurde Jodgallicinwismut, welches dem Aiol gleichwertig ist, dargestellt.

Durch Behandlung von Gallocarbonsäure mit Wismutoxyjodid oder von basisch gallocarbonsaurem Wismut mit Jodwasserstoffsäure gelangt man zu antiseptisch-adstringierenden Verbindungen.

Vom Tannin ausgehend, wurden, wie von der Gallussäure, ebenfalls Verbindungen mit Wismutoxyjodid erhalten⁵⁾. Ihre Darstellung wurde durch den Umstand entschuldigt, daß man bei der Herstellung von Verbandgaze, die mit Aiol imprägniert werden soll, auf große Schwierigkeiten stößt, während die Wismutoxyjodidlacke des Tannins durch ihre physikalische Beschaffenheit sich für diesen Zweck gut eignen sollen. Doch hat diese Modifikation bei der großen Überfüllung des Marktes mit ähnlichen Präparaten keinen Anklang gefunden. Bei der Einwirkung von Tannin auf Wismutoxyjodid oder bei der Darstellung dieser Verbindung aus frisch entstehendem Wismutoxyjodid können sich drei Körper bilden, die einen verschiedenen Gehalt an Wismut und Jod zeigen. Die für therapeutische Zwecke empfohlene Substanz erweist sich als ein Gemenge von drei Wismutoxyjodidlacken⁶⁾.

Wismutoxyjodidagaricinat⁷⁾, wegen der antihydrotischen Eigenschaften der Agaricinsäure dargestellt, entsteht durch Einwirkung von Jodwasserstoff auf einfach basisch agaricinsaures Wismut oder Wismutoxyjodid auf Agaricinsäure resp. Alkaliagaricinate.

Da Tetrajodphenolphthalein zwei freie Hydroxyle hat, so gelingt es leicht, durch Umsetzen des Natronsalzes des Tetrajodphenolphthaleins mit löslichen Salzen der Schwermetalle zu den Tetrajodphenolphthalein-Metallverbindungen zu gelangen, in denen die Wasserstoffe der Hydroxylgruppen durch Metall ersetzt sind⁸⁾. Es wurden von solchen Verbindungen das Zinksalz, das Eisensalz, das Quecksilber- und Wismutsalz dargestellt. Letzteres kann man in zwei

1) D.R.P. 113128.

2) Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1900, Nr. 1.

3) D.R.P. 80399.

4) D.R.P. 82593.

5) Bayer, D.R.P. 295988.

6) D.R.P. 101776.

7) Riedel, Berlin, D.R.P. 138713.

8) D.R.P. 87785.

Modifikationen erhalten: als neutrales Wismutsalz und als basisches Salz. Letzteres wurde unter dem Namen Eudoxin in die Therapie eingeführt, konnte sich aber nicht behaupten, trotzdem ihm ja, wie allen basischen Wismutverbindungen, die diesen eigentümlichen therapeutischen Eigenschaften zukommen müssen.

Die therapeutischen Eigenschaften aller dieser Verbindungen beruhen, wie wir wiederholt erwähnt haben, auf der Gegenwart von Wismut, bei den Oxyjodidverbindungen auch noch auf der Abspaltung der Jodkomponente.

Man erzielt aber keinen Vorteil, wenn man auch Halogen in die organischen Säuren einführt. Ein solches Präparat wurde durch Einwirkung von Mono- und Dibromgallussäure auf Wismutoxyjodid in der Wärme erhalten.

Während die Einführung von organischen Säuren in die Wismutverbindung für deren antiseptische Wirkung, namentlich im Darne, aus dem Grunde gleichgültig ist, weil diese Säuren in alkalischer Lösung keineswegs gärungshemmend wirken, erweist es sich als von Vorteil, Wismut mit Phenolen zu kombinieren, die auch in alkalischer Lösung antizymotische Fähigkeiten besitzen.

Von Bedeutung ist bei der Auswahl der mit dem Wismut zu kombinierenden Phenole neben der antiseptischen Kraft derselben noch die Größe ihrer Giftigkeit. Die Wismutphenolate üben *in vitro* keine abtötende Wirkung auf Fäulnisbakterien aus, sie hemmen sie in ihrer Wirkung nur wenig. (Ähnlich verhält sich auch Jodoform.) Durch den Magensaft bzw. durch die Salzsäure desselben wird nur wenig Wismut als Chlorwismut abgespalten, so daß diese Verbindungen nahezu unzersetzt in den Dünndarm gelangen, wo sie langsam in ihre beiden Komponenten gespalten werden. Alle diese Verbindungen erweisen sich als sehr wirksam bei akuten und chronischen Magen- und Darmbeschwerden. Dargestellt wurden in dieser Reihe Phenolwismut, *m*-Kresolwismut und β -Naphtholwismut¹⁾. Das letztere wurde unter dem Namen Orphol eine kurze Zeit als Antisepticum und als Adstringens benützt. Wie alle Körper dieser Reihe ist es geschmacklos. Auch von Pyrogallol, welches sich durch seine stark reduzierenden Eigenschaften, namentlich in alkalischer Lösung auszeichnet, wurde eine nicht giftige Wismutverbindung hergestellt. Ebenso wurde eine Wismutoxyjodidverbindung des Pyrogallols ganz analog nach dem zur Gewinnung des Airois empfohlenen Verfahren erhalten²⁾. Auch das Oxypyrogallol genannte, aus Pyrogallol durch Einwirkung von atmosphärischer Luft und Ammoniak erhaltene Oxydationsprodukt wurde zur Darstellung einer Wismutoxyjodidverbindung benützt, ohne daß diese je Verwendung gefunden hätte.

8-Oxychinolin wird in das basische Wismutsalz übergeführt, und zwar durch Einwirkung von $\text{Bi}(\text{OH})_3$ auf 8-Oxychinolin in wässriger Suspension bei erhöhter Temperatur oder durch Umsetzung der wässrigen Lösung des Natriumsalzes des Oxychinolins mit $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ oder Wismutsubnitrat bei 60° oder einer wässrigen Lösung des neutralen 8-Oxychinolinsulfats mit Wismutsubnitrat unter Zusatz von wässriger Natronlauge bei 60°. Das Produkt ist basisches 8-Oxychinolinwismut der Zusammensetzung $\text{C}_9\text{H}_6\text{N} \cdot \text{O} \cdot \text{Bi}(\text{OH})_2$ und dient als Wundantisepticum³⁾.

Man erhält Jod und Wismut enthaltende Verbindungen der Oxychinoline und ihrer Kernhomologen und Substitutionsprodukte, wenn man auf letztere Wismutoxyjodid einwirken läßt. Beschrieben sind die Verbindungen von 8-Oxychinolin, 5-Brom-8-oxychinolin, 5-Methyl-8-oxychinolin, 5-Methyl-7-jod-8-oxychinolin, 6-Oxychinolin, 5-Brom-6-oxychinolin, 7-Oxychinolin, 5,7-Dibrom-8-oxychinolin⁴⁾.

Einfacher erhält man diese Verbindungen, wenn man auf die Wismutverbindungen der Oxychinoline Jodwasserstoff oder auf die jodwasserstoffsäuren Salze der Oxychinoline Wismutverbindungen einwirken läßt⁵⁾.

Die Einführung von Halogen in die organischen Säuren, die man mit Wismut kombiniert, ist aus dem Grunde zwecklos, weil die halogensubstituierten

¹⁾ Arch. biol. St. Petersburg 1893, S. 247.

²⁾ D.R.P. 94287, 100419.

³⁾ Merck, N.Y., A.P. 1485380.

⁴⁾ Bayer, D.R.P. 282455.

⁵⁾ Bayer, D.R.P. 283825, Zusatz zu D.R.P. 282455.

organischen Säuren in ihren Alkalisalzen ebensowenig antiseptisch wirken können als die halogenfreien Salze. Anders verhält es sich hingegen bei Verwendung von Phenolen; da diese auch in alkalischer Lösung ihre antiputride Wirkung ausüben, so werden diese Verbindungen stärker wirken, wenn Halogen in die Phenole substituiert wird, da ja die antiseptische Kraft der Phenole durch Ersatz von Kernwasserstoffen durch Halogen erhöht wird. Aus diesem Grunde wurde Tribromphenol $C_6H_2Br_3 \cdot OH$, welches viel stärker wirkt als Phenol, mit dem Wismut kombiniert. Tribromphenolwismut wurde zuerst nur als Darmantisepticum verwendet. Es war ja das kurze Zeit geheimgelaltene Mittel, welches bei der großen Hamburger Choleraepidemie versucht wurde¹⁾. Erst später wurde es unter dem Namen Xeroform als Wundantisepticum empfohlen. Wie Dermatol hat es den Vorzug, gelb gefärbt zu sein. Es ist lichtbeständig, nicht giftig und reizlos.

Die Herstellung des Tribromphenolwismuts erfolgt durch Wechselwirkung von Tribromphenolalkali und Wismutsalzen²⁾.

Trijodphenollösung wird mit der berechneten Menge einer sauren Wismutnitratlösung versetzt, wobei das Reaktionsgemisch zunächst alkalisch bleibt und dann angesäuert wird. Man erhält so eine basische Trijodphenol-Wismutverbindung, die auf zwei Trijodphenolgruppen drei Atome Wismut enthält³⁾.

4-Amino-2-bismutimercaptol-1-carbonsäure erhält man durch Einwirkung von Bisalzen auf 4-Amino-2-mercaptobenzol-1-carbonsäure in alkalischer, saurer oder neutraler Lösung⁴⁾.

Organische Metallverbindungen der Zusammensetzung $R \cdot Me \cdot X$ ($R = \text{Aryl}$; $Me = Hg, As, Sb, Bi$; $X = \text{anorg. Atom oder Atomgruppe}$) werden mit in Wasser löslichen Thioverbindungen, wie den Alkalisalzen von Mercaptanen, Thiosäuren oder Thiophenolen behandelt⁵⁾.

Tribrombrenzcatechin erhält man durch Behandlung von Brenzcatechin mit Brom im Verhältnis von 1 : 3 Mol. unter Ausschluß des Arbeitens in essigsaurer Lösung⁶⁾. Die Darstellung von Wismutsalzen des Tribrombrenzcatechins geschieht durch Umsetzung in alkalischer Lösung⁷⁾.

Zu erwähnen ist noch, daß auch vom Chinolinrhodanat⁸⁾, welches E. Dinger⁹⁾ empfohlen, eine Wismutverbindung, Krurin benannt, ein grobkörniges, rotgelbes Pulver, als Arzneimittel eingeführt wurde; während die Wismutverbindungen sonst ganz reizlos sind, erzeugt dieses Präparat merkwürdigerweise nach der Applikation Schmerzgefühl¹⁰⁾.

Für innere Anwendung wurde Wismut auch mit Eiweißkörpern kombiniert. Von solchen Präparaten wurden zwei dargestellt: Wismutalbuminat, Bismutose genannt¹¹⁾, und Wismutpeptonat¹²⁾.

Wismutalbuminat wird durch Behandeln mit Formaldehyd in Formaldehyd-Eiweißwismut verwandelt.

A. Busch, Braunschweig, stellt ein im Magensaft schwer lösliches Jodwismut-Eiweißpräparat her durch Fällung von Eiweißkörpern mit Kaliumwismutjodid und Erhitzen des Niederschlages für sich oder in Gegenwart von Toluol oder Xylol auf Temperaturen von 100—130^{0/13}). Das im D.R.P. 177 109 beschriebene Präparat wird in wässriger Suspension mit Formaldehyd behandelt oder die Vorbehandlung mit Formaldehyd an dem frisch gefällten Niederschlag vorgenommen¹⁴⁾.

Quecksilberverbindungen.

Die ungemein verbreitete Anwendung der Quecksilberpräparate bei der Behandlung der Syphilis und als Antiseptica hat die synthetische Chemie besonders vor zwei Aufgaben gestellt. Einerseits handelte es sich darum, ein

1) Hueppe: Berlin. klin. Wochenschr. 1893, S. 162. 2) D.R.P. 78 889.

3) Knoll & Co., D.R.P. 430 684. 4) Schering, D.R.P. 426 345.

5) A.P. 1589 599. 6) Heyden, D.R.P. 215 377. 7) D.R.P. 207 444.

8) D.R.P. 80 768, 86 148, 86 251. 9) Dtsch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 24.

10) Therap. Monatsh. 1898, S. 445. 11) Presse méd. 1900, S. 289. — D.R.P. 117 269.

12) Kalle, Biebrich, D.R.P. 150 201. 13) D.R.P. 177 109.

14) D.R.P. 189 478, Zusatz zu D.R.P. 177 109.

Präparat zu schaffen, welches leicht löslich, subcutan und intramuskulär sich injizieren läßt, ohne eiweißfällend (ätzend) zu wirken (bei Injektion der meisten Quecksilberverbindungen treten wohl durch die ätzende Wirkung der Präparate manchmal starke Schmerzen auf) und welches womöglich langsamer ausgeschieden wird als Sublimat, das den Organismus rasch verläßt und dabei wie alle leicht ionisierbaren Quecksilberpräparate an der Austrittsstelle im Dickdarm infolge der höheren Ionenkonzentration zu schweren Geschwürsbildungen Veranlassung gibt. Andererseits hat sich bei der Verwendung des Sublimats, welches ja eines der kräftigsten antiseptischen Mittel überhaupt ist und dabei auch als das billigste sich erweist, in der Chirurgie der Übelstand gezeigt, daß Sublimat ohne Kochsalz in Wasser sich nur langsam und schwer löst, daher man nicht rasch genug Lösungen dieser Substanz herstellen kann. Diesen Lösungen haftet aber der Fehler an, daß man im Gegensatze zu Phenol und ähnlichen organischen Desinfektionsmitteln keine Metallinstrumente in ihnen sterilisieren kann, weil Sublimat sofort unter Abscheidung von metallischem Quecksilber reduziert wird. Es bestand nun die Aufgabe darin, ein Präparat zu schaffen, welches durch Metalle aus seinen Lösungen nicht reduziert werden kann und mit dieser Eigenschaft womöglich die andere verbindet, in Wasser prompt und leicht löslich zu sein.

Trotz der zahlreichsten Versuche dieser Art kann man nicht behaupten, daß diese beiden Probleme in allgemein zufriedenstellender Weise gelöst worden wären. Keines der vielen für diese Zwecke vorgeschlagenen Präparate konnte trotz der größten Bemühung seitens der Darsteller eine allgemeine Anwendung erhalten. Die meisten führten nur ein ephemeres Dasein. Alle Versuche dieser Art hier anzuführen, ist wohl nicht die Aufgabe dieses Buches. Wir werden uns nur bemühen, an einer Reihe von ausgewählten Beispielen die Richtung zu zeigen, in denen die mehr oder weniger erfolglosen Versuche, dem Problem nahezukommen, sich entwickelt haben, um so jeden künftigen Synthetiker auf diesem Gebiete abzuhalten, die bereits erfolglos gewandelten Bahnen mit gleichem Mißerfolge wiederholt zu betreten, wie es ja in Unkenntnis des wahren Sachverhaltes auf den verschiedensten Gebieten der Arzneimittelsynthese sehr häufig geschieht.

Anscheinend war man dem Probleme, wasserlösliche Quecksilberverbindungen, die, ohne ätzend zu wirken, injizierbar sind, in dem Momente sehr nahe getreten, als die Darstellung des kolloidalen, wasserlöslichen Quecksilbers gelungen war¹⁾. Beruht ja doch der schmerzhafteste Effekt der Injektionen von Quecksilberpräparaten insbesondere darauf, daß die Quecksilbersalze fällende Eigenschaften auf Eiweißkörper zeigen, und so zu entzündlichen Reizungen an der Injektionsstelle Veranlassung geben.

Das wasserlösliche Quecksilber, Hyrgol genannt, erhält man, wenn man Quecksilbersalze, z. B. Quecksilberoxydulnitrat, mit salpetersaurem Zinnoxid reduziert und die entstandene dunkle Lösung mit einer Lösung von citronensaurem Ammoniak versetzt, worauf das gelöste kolloidale Quecksilber als schwarze Masse ausfällt.

Diese Masse gibt mit Wasser eine dunkle, stark fluoreszierende Lösung. Aber die Lösungen des kolloidalen Quecksilbers haben den großen Nachteil, daß sie Spuren von Citronensäure und von Zinn enthalten, ferner setzen sie beim Stehen fortwährend einen Schlamm von feinst verteiltem metallischem Quecksilber ab, so daß der Gehalt der Lösung Schwankungen ausgesetzt ist²⁾. Über den therapeutischen Wert des wasserlöslichen Quecksilbers kann man gegenwärtig wohl noch kein abschließendes Urteil fällen³⁾. Man hat nach

¹⁾ Lottermoser: Journ. f. prakt. Chem. Bd. 57, S. 484. 1898.

²⁾ Höhnel: Phamarzeut. Ztg. 1898, S. 868.

³⁾ Werler: Berlin. klin. Wochenschr. 1898, S. 937.

verschiedenen Methoden kolloidales Quecksilber dargestellt, ohne daß dieses Präparat trotz größerer Reinheit sich in die Therapie gut eingeführt hätte.

Werden gewisse Kolloide, wie Gelatine, Gummi usw. in Lösungen mit Pyrogallol, Brenzcatechin, Hydrochinon, Aminophenolen gemischt, und gibt man dieser Mischung Quecksilbersalze, wie Sublimat, zu, so entstehen weiße bis gelbe Niederschläge, die durch Zusatz von Alkohol noch vermehrt werden können. Setzt man diesen Suspensionen Alkali zu, so erfolgt momentan Reduktion und das Quecksilber gelangt in kolloidaler Form zur Abscheidung. Es lassen sich so feste Hydrosol des Quecksilbers mit 80 % Hg-Gehalt erhalten. Wird kein Reduktionsmittel zugegeben, so erhält man Quecksilberoxyd als Hydrosol¹⁾.

Lutosargin ist kolloidales Quecksilberjodid.

Die Quecksilberverbindungen für Injektionen lassen sich in mehrere Gruppen trennen: Verbindungen, in denen Quecksilber den Hydroxylwasserstoff in Phenolen oder Kernwasserstoff ersetzt oder Wasserstoff von basischen Resten und in Quecksilbersalze verschiedener organischer Säuren, die als solche keine so ätzenden Eigenschaften wie Sublimat besitzen sollen. An diese Gruppe schließt sich die Darstellung von den verschiedensten Eiweißverbindungen des Quecksilbers an, von der sehr richtigen Voraussetzung ausgehend, daß solche Präparate die geringste Ätzwirkung haben müssen.

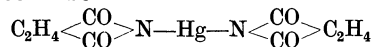
O. Liebreich ersetzte im Formamid den Amidwasserstoff durch Quecksilber und erhielt so Quecksilberformamid $\text{HCONH} \cdot \text{Hg} \cdot \text{HNOCH}$. Durch die alkalische Reaktion des Blutes soll sich angeblich metallisches Quecksilber im Kreislauf aus der Verbindung abscheiden.

Auch Quecksilberharnstoff wurde in gleicher Richtung versucht.

Bei den Derivaten des Quecksilbers, die sich als Salze von organischen Säuren charakterisieren lassen und die wasserlöslich sind, muß man es den verschiedentlichen Angaben der Erfinder und der Fabrikanten gegenüber strikte betonen, daß die antiseptische Kraft, sowie die Wirkung auf Lues nur auf den Gehalt der Verbindungen an Quecksilber und auf die Dissoziationsfähigkeit zu beziehen ist. Es wurde Quecksilberoxycyanat empfohlen, welches angeblich sechsmal so stark wirkt wie Sublimat, dabei die Gewebe weniger reizt und die Instrumente nicht angreift. Trotz dieser Angaben hat diese Verbindung in der Therapie kaum ein Eintagsdasein geführt.

Mercurierte Aminosäuren.

Viel mehr Erfolg hat man bei der Anwendung von Salzen verschiedener Aminosäuren gesehen. Es wird diesen nachgesagt, daß sie gut löslich sind und reizlos wirken. J. v. Mering hat Glykokollquecksilber $(\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO})_2\text{Hg}$, Vollert Succinimidquecksilber



E. Ludwig Asparaginquecksilber $[\text{OOC} \cdot \text{C}_2\text{H}_3(\text{NH}_2) \cdot \text{CO}(\text{NH}_2)]_2\text{Hg}$ nach dieser Richtung hin empfohlen. Auch Alaninquecksilber $[\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COO}]_2\text{Hg}$ wurde untersucht.

Durch Erhitzen von Tyrosin mit Quecksilberoxyd in wässriger Lösung erhält man Tyrosinquecksilber, welches sich in Alkalien löst und von Schwefelwasserstoff nicht geschwärzt wird. Es soll völlig reizlos sein²⁾. Die gleiche Verbindung erhält man, wenn man Tyrosin in wässriger Lösung mit Mercuriacetat erhitzt³⁾.

Quecksilberverbindungen des Tyrosins und seiner Derivate erhält man, wenn man Tyrosin oder dessen Derivate bei gewöhnlicher Temperatur in alkalischer Lösung mit Mercuriverbindungen umsetzt. Dargestellt sind die Quecksilberverbindung des p-Oxyphenyläthylamins $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ONHg}$, Quecksilberdijodtyrosin, die Quecksilberverbindung des Tyrosinäthylesters, die Quecksilberverbindung des Tyrosins⁴⁾. Tyrosinquecksilber wird Merlusan genannt.

¹⁾ Kalle, D.R.P. 286414. ²⁾ Bayer, Budapest, D.R.P. 267411.

³⁾ D.R.P. 267412, Zusatz zu D.R.P. 267411.

⁴⁾ Hoffmann-Laroche, D.R.P. 279957.

R. Lüders, Berlin, stellt eine leicht lösliche Quecksilberverbindung durch Behandlung von α -Aminobuttersäure mit Quecksilberoxyd her¹).

Man erhält aus den unlöslichen oder wenig löslichen Verbindungen des Cystins und seiner Derivate mit Quecksilber, Quecksilberchlorid und Silber komplexe Salze mit amphoterer Reaktion, wenn man diese Verbindungen in Lösungen von Natriumchlorid, Natriumbromid, Natriumrhodanat, Lithiumchlorid löst und die Lösung mit Aceton, Äthyl- oder Methylalkohol oder Äther im Überschusse fällt. Beschrieben sind: Cystinquecksilber-Natriumchlorid, Cystinquecksilber-Natriumbromid, Cystinquecksilber-Lithiumchlorid, Cystinquecksilber-Natriumrhodanat, Cystinquecksilberchlorid-Natriumchlorid, Cystinquecksilberchlorid-Natriumchlorid, Cystinquecksilberchlorid-Natriumbromid²).

In Wasser leicht lösliche Verbindungen des Cystins und Cysteins mit Schwermetallen erhält man, wenn man die sauren oder neutralen Alkali- oder Erdalkalisalze dieser Aminosäuren mit den Oxyden oder Hydroxyden des Silbers, Quecksilbers oder Wismuts behandelt³). Dargestellt wurden die Ag-Na-Verbindung des Cysteins, die Hg-Na-Verbindung des Cysteins und die Bi-Na-Verbindung des Cysteins.

Cystinal ist Cystinquecksilberchlorid-Chlornatrium. Der Wert dieses Präparates wird angezweifelt.

Mercurierte aromatische Verbindungen.

Die Verbindungen des Quecksilbers mit Phenolen erhält man, wenn man in eine saure Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd eine alkalische Lösung eines Phenols einträgt. Es kristallisiert dann eine Doppelverbindung von Phenolquecksilber mit Quecksilbernitrat heraus. Man kann auch das Verfahren in der Weise modifizieren, daß man die warme, saure Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd in eine alkoholische Lösung von Phenol gibt, wobei man dasselbe Produkt erhält⁴).

Nach diesem Verfahren wurden die Quecksilberverbindungen des Phenols, Resorcins, Naphthols, Tribromphenols, des Phloroglucins und des Thymols dargestellt, die alle in Säuren, mit Ausnahme der Thymolverbindung, leicht löslich sind, aber deren Salze auch alle sich leicht zersetzen⁵).

Die therapeutische Prüfung der Resorcin- und der Naphtholverbindungen zeigt, daß die Einspritzung der Acetate dieser Substanzen heftige Schmerzen verursacht.

Diphenylquecksilber $(C_6H_5)_2Hg$ unterscheidet sich von den Phenolaten in seinen Wirkungen sehr wesentlich. Dieser Körper ist äußerst giftig und eignet sich aus diesem Grunde zu intramuskulären Injektionen nicht, da bei seiner Anwendung, nicht wie bei den Quecksilberphenolaten, Quecksilber langsam vom Organismus aufgenommen wird, indem es sich aus der Verbindung herauspaltet, sondern es kommt beim Diphenylquecksilber erst nach längerer Einverleibung durch Kumulativwirkungen zu sehr schweren Vergiftungserscheinungen. Bei den Quecksilberphenolaten ist die Haltbarkeit und Resistenz eine geringere. Diphenylquecksilber ist aber im Organismus viel beständiger und äußert daher spät, aber dann um so intensiver seine giftige Wirkung. Dieses Verhalten des Diphenylquecksilbers ist identisch mit dem Verhalten von Dimethylquecksilber $(CH_3)_2Hg$ und Diäthylquecksilber $(C_2H_5)_2Hg$ (Hepp). Bei den Versuchen mit diesen Substanzen zeigt es sich, daß infolge der Beständigkeit dieser Verbindungen dem Organismus gegenüber zuerst eine reine Quecksilber-äthylwirkung auftritt, später mischen sich die Vergiftungsbilder des Quecksilbers und des Quecksilberäthyls und schließlich kommt erst die reine Quecksilberwirkung zur Geltung. Diäthylquecksilber und Äthylquecksilberchlorid sowie Dimethylquecksilber machen Erscheinungen zentraler Natur und erst nach mehreren Tagen tritt Quecksilber im Harn auf⁶). Die scheinbar geringe Giftigkeit und die außerordentliche Länge des Latenzstadiums bei der Ver-

¹) D.R.P. 306 198.

²) Bernhard Stuber, D.R.P. 307 858.

³) Bayer, Leverkusen, D.R.P. 392 656.

⁴) D.R.P. 48 539.

⁵) Therap. Monatsh. 1890, S. 51, 128.

⁶) Hepp, B.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 23, S. 91. 1887.

giftung bewirkt die größte Gefahr bei der therapeutischen Anwendung dieser Substanzen. Während bei den üblichen Quecksilberbehandlungen das Auftreten bestimmter Symptome, so z. B. der Salivation, Stomatitis, Tenesmus und blutiger Stühle uns anzeigt, daß die Kur zu unterbrechen sei, weil bereits eine Quecksilbervergiftung eintritt, haben wir bei den nicht dissoziierenden organischen Derivaten des Quecksilbers keine Zeichen, welche uns die nahende Gefahr verraten, da erst spät, aber dann um so heftiger, das Vergiftungsbild erscheint.

Aromatische Quecksilberverbindungen kann man darstellen, wenn man aromatische Arsenverbindungen, welche dreiwertiges Arsen enthalten, mit Quecksilberoxyd oder Quecksilbersalzen behandelt. Aus Phenylarsenoxyd, welches man in Lauge löst und in das man Sublimat einträgt, erhält man Quecksilberdiphenyl. Aus p-Aminophenylarsenoxyd erhält man Quecksilberanilin. Aus 3-Nitro-4-oxy-phenylarsenoxyd erhält man Quecksilber-bis-nitrophenol usf.¹⁾

Die drei mercurierten Kresole unterscheiden sich in der Desinfektionskraft. Das m-Derivat wirkt am stärksten. o-Oxyquecksilberphenolnatrium ist dem p-Oxyquecksilberphenolnatrium an Desinfektionswert nicht unerheblich überlegen. Providol (Dioxyquecksilberphenolnatrium) zeigt, daß durch den Eintritt einer zweiten Oxyquecksilbergruppe in den Benzolkern die Desinfektionskraft nicht unerheblich gesteigert wird. Oxyquecksilber-o-chlorphenolnatrium (Upsalan) und Dioxyquecksilberphenolnatrium sollen besonders wirksam sein²⁾.

Man erhält im Kern durch Quecksilber substituierte Verbindungen der Halogen-, Nitro- oder Halogennitrophenole, indem man entweder die freien Phenole mit Quecksilberoxyd oder Quecksilbersalzen oder die salzartigen Quecksilberverbindungen der Halogen-, Nitro- oder Halogennitrophenole mit oder ohne Zusatz von Lösungs- oder Verdünnungsmitteln erhitzt. Dargestellt wurden p-Chlorphenylquecksilberoxyd, o-Nitrophenylquecksilberoxyd³⁾. Man kann auch Phenole, die andere Substituenten im Kern haben, für dieses Verfahren benutzen, z. B. Xylenole oder deren Halogensubstitutionsprodukte, zwei- und mehrwertige Phenole, deren Homologen und Alkyläther. Beschrieben sind Quecksilber-p-xylenol der Formel $C_6H_2(CH_3)_2 \cdot OH \cdot HgO \cdot CO \cdot CH_3$, Quecksilber-kreosol, Quecksilber-pyrogallol-1.3-diäthyläther und Quecksilber-monobrom-p-xylenol⁴⁾.

Thymolquecksilberacetat ist identisch mit dem Thymoldiquecksilberacetat von Dimroth $C_6H(OH)(CH_3)(C_3H_7)(Hg \cdot COCH_3)_2$.

Man kann wasserbeständige Lösungen von Quecksilbersalzen in Ölen, Fetten usw. darstellen, wenn man komplexe aromatische Quecksilberverbindungen unter Vermittlung eines organischen Lösungsmittels in Fett löst. Man kann Naphthylquecksilberacetat, Naphthylquecksilberchlorid, o- und p-Oxyphenylquecksilberchlorid, Oxyphenylendiquecksilberdiacetat in Naphthalin, Anthracen, Anilin, Pyridin, Chinolin, Triacetin usw. lösen⁵⁾.

Mercurierte Glykoside erhält man beim Erwärmen der Glucoside mit Quecksilberacetat. Dargestellt wurden: Mercuri-Amygdalin, Mercuri-Salicin, Mercuri-Arbutin, Mercuri-Resorcinglucose⁶⁾.

Von den phenolessigsauren Verbindungen des Quecksilbers ist zu sagen, daß sie meist in Wasser unlöslich und daher nur in Vehikeln injizierbar sind. Alle unlöslichen Quecksilberverbindungen haben bei der Injektion den Nachteil, daß sie unter der Haut oder in einem Muskel abgelagert werden und es von diesem Depot aus zu einer plötzlichen Quecksilberresorption und so zu einer Quecksilbervergiftung kommen kann. Solche Nachteile muß man den Salzen der Benzoesäure, Tribromphenolessigsäure, Resorcinessigsäure usw. nachsagen. Die alkylschwefelsauren Salze, so z. B. äthylschwefelsaures Quecksilber, sind sehr leicht zersetzlich, und durch Wasser wird aus ihnen unlösliches basisches Salz abgespalten.

¹⁾ Höchst, D.R.P. 272289.

²⁾ Schrauth, Walter und Walter Schöller: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 82, S. 279. 1916.

³⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 234851.

⁴⁾ D.R.P. 250746, Zusatz zu D.R.P. 234851.

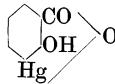
⁵⁾ Avenarius u. Wolff, D.R.P. 272605.

⁶⁾ Ciba, E.P. 163874/1921.

Die Darstellung einer Quecksilberverbindung der β -Naphtholdisulfosäure R geschieht aus Sublimat und der Säure bei Gegenwart von Alkalicarbonat¹⁾.

Eine analoge, in Wasser lösliche Verbindung $\text{ClHg} \cdot \text{OC}_{10}\text{H}_6 \cdot \text{SO}_3\text{Na}$ erhält man aus Schäfferscher Säure resp. deren Natriumsalz ($\beta_1\beta_3$ -naphthosulfosäurem Natrium) Sublimat und Soda²⁾.

Große Verbreitung hat die Verwendung des Quecksilbersalicylates gefunden. Dieser Körper enthält Quecksilber gleichsam larviert, weil es durch Schwefelwasserstoff oder Schwefelammonium nicht gefällt wird. Quecksilber ersetzt in der Salicylsäure sowohl den Carboxyl- als auch Kernwasserstoff. Wenn auch das Präparat an und für sich wasserunlöslich ist, so gibt es doch mit Chloralkalien wasserlösliche Doppelsalze³⁾. Salicylquecksilber ist ein mildes, nicht sehr stark wirkendes, unlösliches Quecksilberpräparat, und zwar das in Wasser unlösliche Anhydrid der Mercurisalicylsäure



Je nach den gewählten Versuchsbedingungen erhält man bei der Mercurierung der Salicylsäure ein wechselndes Gemisch von o- und p-Oxymercurisalicylsäure. Nur die Dimrothsche Methode⁴⁾ liefert fast reine p-Verbindung.

Man läßt, um zu gut krystallisierenden und leicht zu reinigenden Verbindungen zu kommen, Quecksilberacetat nicht auf die Säuren, sondern auf die Ester aromatischer Carbonsäuren einwirken und unterwirft die so erhaltenen komplexen Quecksilbercarbon säureester der Verseifung.

So erhält man aus Salicylsäureglykolester und Quecksilberacetat durch dreistündiges Kochen das Acetat des quecksilbersubstituierten Esters, das man mit Lauge verseift, mit Schwefelsäure fällt, wobei sich das Anhydrid der o-Oxyquecksilbersalicylsäure (Hydrargyrum salicylicum) abscheidet. Aus Methylantranilsäuremethylester erhält man das innere Anhydrid einer Oxyquecksilbermethylantranilsäure. Aus p-Aminobenzoesäureisobutylester erhält man ebenfalls das entsprechende mercurierte Anhydrid. Aus Phenylglycinäthylester gelangt man zum Anhydrid der Oxyquecksilberphenylaminoessigsäure⁵⁾.

Das Oxy-Mercurisalicylsäureanhydrid in Wasser unlöslich, wurden zahlreiche Verfahren zum Löslichmachen versucht:

Alkaliphenolate des o-Oxyquecksilbersalicylsäureanhydrids und der sekundären Alkalisalze der o-Quecksilbersalicylsäure in fester Form werden dargestellt, indem man das Quecksilbersalicylat der Pharmakopöe in 1 resp. 2 Mol. wässrigem bzw. alkoholischem Alkali löst und die erhaltene Lösung im Vakuum eindampft oder mit Fällungsmitteln versetzt.

Leicht lösliche Verbindungen des salicylsauren Quecksilberoxyds⁶⁾ werden folgendermaßen dargestellt: Nicht nur die gegen Lackmus neutral reagierenden stickstoffhaltigen Körper, wie Säureamide, Harnstoffe, Urethane, Eiweiß usw., sondern auch solche Derivate, die stärker sauren Charakter zeigen, d. h. auf Lackmus mehr oder weniger stark reagieren, sind befähigt, mit den Quecksilbersalicylalkalisalzen beständige Körper zu geben, die neutrale Verbindungen darstellen und beim Einleiten von Kohlensäure verhältnismäßig beständig sind. Derartige Verbindungen müssen eine Imidgruppe neben Resten, die eine Säurenatur bedingen, enthalten. Zu dieser Körperklasse sind Säureamide, Barbitursäuren, Parabansäure, andere Säureamide und deren Derivate zu zählen. Sie zeigen gegen Lackmus mehr oder weniger stark saure Reaktion und bilden alkalisch reagierende Salze. Die Quecksilberverbindungen können in der Weise erhalten werden, daß man das Quecksilbersalicylat als Alkalisalz mit den stickstoffhaltigen Derivaten zusammenbringt oder das freie Salicylat mit den entsprechenden Alkalisalzen reagieren läßt, oder aber das Gemisch des Hydrargyrum salicylicum und der Stickstoffverbindungen mit Alkalien behandelt.

Leicht lösliche Verbindungen des salicylsauren Quecksilberoxyds mit Aminofettsäuren und Alkali werden hergestellt, entweder durch Auflösen des Präparates in den

¹⁾ Akt.-G. f. Anilinfabrik., Berlin, D.R.P. 143448.

²⁾ Akt.-G. f. Anilinfabrik., Berlin, D.R.P. 143726.

³⁾ Über Wirkungen vgl. Aranjo: Wien. med. Presse 1888, S. 16. — Schadeck: Monatsh. f. prakt. Dermat. 1888, Nr. 10.

⁴⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 31, S. 2155. 1898. — Boedecker, F. und O. Wunstorf: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 263, S. 430. 1925.

⁵⁾ D.R.P. 248291.

⁶⁾ Bayer & Co., Elberfeld, D.R.P. 227391.

Alkalisalzen der Aminofettsäuren, oder zuerst in Alkalien und nachherigen Zusatz der Aminofettsäure. Beschrieben ist die Verbindung mit Alanin, mit Glykokoll und β -Aminoxybuttersäure. In gleicher Weise kann man leichtlösliche Verbindungen bekommen, wenn man statt Aminosäuren solche stickstoffhaltige Körper verwendet, die bei neutraler Reaktion sauren und basischen Charakter besitzen. Solche Körper sind: Dicyndiamid, Harnstoffe und andere Säureamide, Polypeptide und Albumosen sowie Eiweißkörper, ferner Nucleinsalze und Xanthinbasen¹⁾.

In dem Verfahren des D.R.P. 227391 wird salicylsaures Quecksilberoxyd durch andere Oxyquecksilbercarbonsäuren bzw. ihre Anhydride oder Derivate ersetzt²⁾. Von Vertretern dieser Körperklasse sind in der Literatur nur wenige bekannt, wie außer dem salicylsauren Quecksilberoxyd (Oxymercurisalicylsäureanhydrid) die Oxymercuribenzoessäureanhydride³⁾. Sie werden entweder durch Erhitzen der entsprechenden Säure mit Quecksilberoxyd in einem beliebigen Lösungsmittel oder durch Erhitzen des Quecksilbersalzes der entsprechenden Säure auf höhere Temperatur erhalten. Diese Oxyquecksilbercarbonsäuren zeigen alle die therapeutisch wichtige Eigenschaft, das Quecksilber im sog. halbgebundenen Zustande zu enthalten, wodurch das Quecksilber nur langsam am Organismus zur Abscheidung gelangt und unerwünschte Nebenwirkungen vermieden werden. Die Doppelverbindung aus Oxymercuribenzoessäureanhydrid und diäthylbarbitursäurem Natrium ist krystallinisch, in Wasser mit neutraler Reaktion sehr leicht löslich, unlöslich in organischen Solventien; sie scheidet die freie Mercurisäure wieder ab.

Das in Wasser, Alkohol und Äther unlösliche Oxymercuri-o-chlorbenzoessäureanhydrid (durch Erhitzen des o-chlorbenzoesauren Quecksilbers auf 140—145° erhalten) gibt mit Glutarsäureimid eine in Wasser leicht lösliche krystallinische Doppelverbindung.

Auch in dem Verfahren des D.R.P. 224864 kann man das salicylsäure Quecksilberoxyd durch andere Oxyquecksilbercarbonsäuren bzw. ihre Anhydride oder Derivate ersetzen. Die Doppelverbindungen aus Quecksilber-m-oxybenzoessäureanhydrid und Acetamid, sowie aus Oxymercuribenzoessäureanhydrid und Coffein sind krystallinisch und in Wasser löslich. Es können auch andere stickstoffhaltige Körper von gleichzeitig basischem und saurem Charakter, wie Harnstoffe, Eiweißkörper, Alkalisalze der Acylaminofettsäuren, wie z. B. acetylaminooessigsäures Natrium, Benzoylalaninkalium usw. Anwendung finden⁴⁾.

Salicylsaures Quecksilberoxyd wird in dem Verfahren des D.R.P. 224435 durch andere Oxyquecksilbercarbonsäuren bzw. ihre Anhydride oder Derivate ersetzt. Es gehen z. B. Oxymercuri-m-oxybenzoessäureanhydrid (erhalten durch Kochen von Quecksilberoxyd und m-Oxybenzoessäure) mit Alanin und Oxymercuribenzoessäureanhydrid mit Asparagin unter Zusatz von Alkali leichtlösliche Verbindungen ein⁵⁾.

Azoderivate der Quecksilbersalicylsäure erhält man, wenn man Mercurisalicylsäure in alkalischer Lösung mit aromatischen Diazoverbindungen bei gewöhnlicher Temperatur kuppelt. Durch den Eintritt des Azoresstes läßt sich der chemische Charakter beeinflussen, so daß man je nach der angewendeten Azokomponente zu Verbindungen gelangt, die in kohlensauren Alkalien oder auch in Wasser⁶⁾ leicht löslich sind.

Merkurosol [Dinatriumoxyquecksilbersalicylacetat⁷⁾] $\text{OH} \cdot \text{Hg} \cdot \text{C}_6\text{H}_5(\text{COONa}) \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COONa}$ ist wenig giftig.

Salicylquecksilber selbst ist in Diäthylendiamin (Piperazin) gut löslich. Die Giftigkeit des Salicylquecksilbers ist je nach dem Lösungsmittel different.

Weitere solche löslich gemachte Salicylquecksilberverbindungen sind Asurol⁸⁾, das Doppelsalz des oxyquecksilbersalicylsauren Natriums mit aminoxyisobuttersäurem Natrium und Embarin, die Sulfoverbindung der Quecksilbersalicylsäure, die ebenfalls leichter löslich ist als Salicylquecksilber.

Asurol ist am giftigsten, dann folgt die Lösung in Piperazin, während im Embarin und im Enesol die Giftigkeit auch im Verhältnis zum geringeren Quecksilbergehalt erheblich verringert ist.

Reizlose, leicht lösliche Doppelverbindungen aus Oxyquecksilbercarbonsäuren, ihren Anhydriden oder Substitutionsprodukten werden dargestellt, indem die mercurierten Ver-

1) D.R.P. 224435, 224864, Zusatz zu D.R.P. 224435.

2) Bayer & Co., Elberfeld, D.R.P. 229574, Zusatz zu D.R.P. 224435.

3) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 35, S. 2870. 1902.

4) Bayer & Co., Elberfeld, D.R.P. 229575, Zusatz zu D.R.P. 224435.

5) Bayer & Co., Elberfeld, D.R.P. 229781, Zusatz zu D.R.P. 224435.

6) Fahlberg, List & Co., D.R.P. 300561.

7) E. C. White, Baltimore, A.P. 1549942.

8) Neisser, A.: Therap. Monatsh. Bd. 23, S. 627. 1909. — Schöller, W. und W. Schrauth: ebenda, S. 631.

bindungen mit Ammoniak, Aminen und Aminofettsäuren oder ihren Salzen und ähnlichen Substanzen behandelt werden; so wird z. B. eine Verbindung aus Quecksilbersalicylat mit Alanin und Äthylendiamin resp. mit Piperidin und Succinimid sowie die Verbindung aus Oxymercuri-m-oxybenzoesäureanhydrid (aus m-Oxybenzoesäure und Quecksilberoxyd) mit Diäthylbarbitursäure und Piperidin beschrieben¹⁾.

Novasurol ist eine Verbindung von Asurol (oxymercurichlorphenoxyl-essigsäures Natrium) mit Diäthylbarbitursäure. Es soll das ungiftigste von den löslichen Quecksilberpräparaten sein. Novasurol und in geringerem Grade Hydrargyrum salicylicum-Injektionen wirken stark diuretisch (auch Kalomel ist ein Diureticum); andere Quecksilberinjektionen zeigen diese Wirkung nicht²⁾. Wie Nonnenbruch³⁾, findet Fritz Brunn³⁾, daß Novasurol bei Gesunden stärker diuretisch wirkt.

Man mercuriert Oxybenzoesulfosäure oder deren Homologe, neutralisiert die mercurierte Säure nach Bewirkung der Gelbildung mit Alkali genau und bringt das Gel hierauf durch Zusatz von Neutralsalzen in eine molekular-disperse Lösung⁴⁾.

Diphasol ist eine molekular-disperse Lösung von oxybenzoesulfosauren Salzen mit 5⁰/₁₀ Hg-Gehalt. Es handelt sich nicht um eine kolloidale Lösung, sondern, durch Übergang des Gels in echte Lösung durch Komplexsalzbildung, um eine Dissolution. Die Toxizität ist gering, die Ausscheidung sehr gut.

Quecksilberverbindungen, wie Quecksilberoxyd, Schwefelquecksilber oder Oxymercuri-salicylsäureanhydrid werden mit wässrigen Lösungen von Alkalisalzen oxydierter Lysalbin- oder Protalbinsäure als Schutzkolloiden bei 100° zur Trockne eingedampft⁵⁾.

Ätherderivate kernmercurierter aromatischer Oxycarbonsäuren erhält man nach den üblichen Mercurierungsmethoden. Dargestellt wurden Oxymercuri-p-benzyloxybenzoesäureanhydrid, Oxymercuri-o-benzyloxybenzoesäureanhydrid und Oxymercuri-o-phenyl-oxybenzoesäureanhydrid⁶⁾.

An Stelle der freien Monoaryl- oder Aralkyloxybenzoesäuren werden deren Salze, Anhydride, Ester oder Nitrite der Mercurierung unterworfen und gegebenenfalls nachträglich die Überführung der mercurierten Ester oder Nitrile in die Säureanhydride durch Verseifung bewirkt⁷⁾.

Die Toxizität der aromatischen Quecksilberverbindungen differiert erheblich, je nachdem das Quecksilber maskiert ist oder nicht. Die halbmaskierten Verbindungen sind wesentlich giftiger als die ganz maskierten, aber die halbmaskierten Verbindungen scheinen wieder wesentlich ungiftiger zu sein wie die ionisierbaren⁸⁾.

Komplexe Quecksilberverbindungen, welche kein ionisierbares Quecksilber enthalten, zeigen zum Teil außerordentlich hohe und untereinander stark differenzierte Desinfektionswerte und manche Individuen dieser Klasse wirken stärker als die stärksten ionisierbaren Quecksilbersalze. Walter Schrauth und W. Schoeller⁹⁾ prüften nun solche Quecksilberverbindungen der Benzoesäure (quecksilberbenzoesäures Natrium) und beobachteten, daß sich mit dem Wechsel des am Quecksilber haftenden organischen Radikals eine analoge Abstufung der Desinfektionswerte ergibt wie in den Versuchen von Krönig und Paul. Die Desinfektionskraft der Präparate hängt ab von der chemischen Verwandtschaft, mit der die einzelnen Reste an der zweiten Valenz des Quecksilbers haften.

Sehr groß ist diese „Restaffinität“ beim oxyquecksilberbenzoesäuren Natrium und wirkt durch die Substitution der Oxygruppe durch Jod, Brom,

¹⁾ Bayer, D.R.P. 231092.

²⁾ Saxl, Paul und Robert Heilig: Wien. klin. Wochenschr. Bd. 23, S. 942. 1920.

³⁾ Münch. med. Wochenschr. Bd. 68, S. 1282, 1554. 1922.

⁴⁾ Chemosan, Wien, D.R.P. 399394.

⁵⁾ M. E. Wolvekamp, Dakland, A.P. 1391154.

⁶⁾ Bayer, Leverkusen, D.R.P. 407669.

⁷⁾ Bayer, Leverkusen, D.R.P. 413835, Zusatz zu D.R.P. 407669.

⁸⁾ Blumenthal, F. und Kurt Oppenheim: Biochem. Zeitschr. Bd. 57, S. 260. 1913.

⁹⁾ Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 66, S. 417. 1910.

Cyan, Schwefel. Bei dem mit beiden Valenzen am Kern gebundenen Quecksilber schwindet die Desinfektionskraft vollständig, da die Kohlenstoffverbindung des Quecksilbers die stabilste und keine Restaffinität mehr vorhanden. Die chemische Nebengruppierung ist für die Desinfektionskraft organischer komplexer Quecksilberverbindungen von entscheidendem Einfluß, vorausgesetzt, daß dem mit dem organischen Rest verbundenen Quecksilber ein Restbetrag an chemischer Energie verblieben ist¹⁾.

Die Einführung von Chlor und Jod, Methyl- und Methoxygruppen in den Benzolkern des quecksilberbenzoesauren Natriums steigert die Desinfektionskraft erheblich; der Eintritt der sauren salzbildenden Phenolhydroxyl(OH)- und Sulfo(SO₃H)-Gruppe in den Benzolkern schwächt sie dagegen. In ähnlicher Weise vermindert auch der Eintritt des Aminorestes in den Kern die bactericide Wirkung. Durch eine Alkylsubstitution in der Aminogruppe wird jedoch entsprechend der Anzahl der eingeführten Alkylgruppen die Desinfektionskraft wieder gesteigert. Eine saure Substitution in der Aminogruppe setzt dagegen die Desinfektionskraft der Oxyquecksilberaminobenzoessäure (Mercuri-anthraniensäure) weiter erheblich herab. Durch Eliminierung der Kerncarboxylgruppe aus dem Molekül des oxyquecksilberphenylglycin-o-carbonsauren Natriums erfährt die Desinfektionskraft der Verbindung wiederum eine Erhöhung. Der Eintritt einer zweiten Oxyquecksilbergruppe in den Benzolkern steigert die Desinfektionskraft²⁾.

Die physiologisch günstigste Bindung ist nach Schrauth und Schoeller, wenn das Quecksilber in der Phenylgruppe aromatischer Substanzen gebunden ist.

Komplexe Quecksilberdicarbonsäureester und ihre Verseifungsprodukte erhält man, wenn man aus Schwefelquecksilbercarbonsäureestern durch trockenes Erwärmen ein Molekül Schwefelquecksilber abspaltet und die so erhaltenen Quecksilberdicarbonsäureester der Verseifung unterwirft. Man erhitzt z. B. Schwefel-diquecksilber-o-acetylaminobenzoensäuremethylester, der durch Einwirkung von frisch bereitetem alkoholischen Schwefelwasserstoff auf Acetatquecksilberacetylanthraniensäuremethylester erhältlich ist, bis zur völligen Abspaltung von 1 Mol. HgS auf 80—100° und trennt den entstandenen Quecksilberdiacetylaminobenzoensäuremethylester durch Aufnehmen in Aceton und Filtration von HgS³⁾.

Beim Erhitzen von Sulfidquecksilbersalicylsäureester erhält man Quecksilberdisalicyl-ester. Sulfidquecksilbersalicylsäureester entsteht beim Behandeln von Acetatquecksilbersalicylsäureester mit alkoholischem Schwefelwasserstoff. Beschrieben sind ferner Quecksilberdibenzoensäuremethylester, α -Quecksilberdi- β -methoxybuttersäureester und α -Quecksilberdi- β -methoxybuttersäure.

Kernmercurierte Aminobenzoensäurederivate erhält man, wenn man die Quecksilbersalze der m-Acylaminobenzoensäuren oder die freien Säuren mit Quecksilberoxyd oder die Salze der Säuren mit einem Quecksilbersalz erhitzt. Beschrieben ist m-Acetylaminomercuribenzoensäure, m-Benzoylaminomercuribenzoensäure⁴⁾.

Nach den Untersuchungen von Doehring⁵⁾ besitzt von den gebräuchlichsten unlöslichen Quecksilbersalzen Kalomel die stärkste spirillocide Wirkung; in zweiter Linie kommt Quecksilbersalicyl, an dritter Stelle Mercinol (Oleum cinereum).

Unter dem Namen Hydrargol wurde p-phenolsulfosaures Quecksilber C₆H₄ · OH · SO₃ · Hg empfohlen, welchem die Eigenschaft zukommen soll, keine Eiweißfällung zu erzeugen und die Instrumente nicht anzugreifen, aber dieses Salz ist leicht durch Wasser zersetzbar.

¹⁾ Bechhold, H. und P. Ehrlich: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 47, S. 173. 1906.

²⁾ Schoeller, W. und W. Schrauth: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 70, S. 24.

³⁾ Schoeller, Walter und Walter Schrauth, D.R.P. 339494.

⁴⁾ Chemische Werke, Charlottenburg, DRP. 264388.

⁵⁾ Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 41, S. 74. 1915.

Kolloidallösliche Quecksilberverbindungen der Oxybenzolsulfocarbonsäuren und deren Homologen erhält man durch Mercurierung dieser Sulfocarbonsäuren in saurer Lösung, oder indem man entweder die wässrige Lösung von Oxybenzolsulfocarbonsäuren oder deren Homologen mit Lösungen von Quecksilbersalzen stehen läßt oder erwärmt oder die Sulfocarbonsäuren mit Wasser und einer zur Absättigung der drei sauren Gruppen dieser Säuren unzureichenden Menge Quecksilberoxyd (d. h. weniger als $1\frac{1}{2}$ Mol. auf 1 Mol. Oxybenzolsulfocarbonsäure) stehen läßt oder erwärmt oder die in Wasser wenig löslichen oder unlöslichen Quecksilberverbindungen der Oxybenzolsulfocarbonsäuren mit Säuren erwärmt oder Verbindungen bzw. Gemische, die zugleich Quecksilber oder Salicylsäure oder deren Homologen enthalten, mit konz. Schwefelsäure und anschließend mit einer verdünnten Säure stehen läßt oder erwärmt¹⁾.

Im Molekül zwei Carboxylgruppen enthaltende Aryloxyfettsäuren mercuriert man nach den üblichen Methoden. Dargestellt wurden: Oxymercurisalicloxyessigsäure, Oxymercurihydrochinonessigsäure, Oxymercurioresorciindessigsäure²⁾.

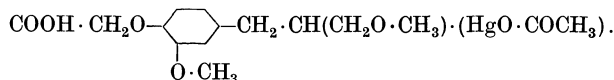
Leicht lösliche, im Kern mercurierte Aryloxyfettsäureverbindungen erhält man, wenn man entweder die Alkali- oder Ammoniumsalze der Oxyquecksilberaryloxyfettsäuren mit Aminosäuren bzw. solchen stickstoffhaltigen Körpern, die bei neutraler Reaktion gegen Lackmus gleichzeitig basischen und sauren Charakter besitzen, oder mit Iminverbindungen von Säurecharakter oder die freien Oxyquecksilberaryloxyfettsäuren mit den Alkalisalzen der erwähnten stickstoffhaltigen Verbindungen mit Ammoniak, organischen Basen, Ätzalkalien und Alkalicarbonaten behandelt. Beschrieben ist die Darstellung von oxymercuriphenoxyessigsäurem Natrium mit Alanin und die Verbindung von Veronalnatrium mit Oxy-mercuri-o-chlorphenoxyessigsäure³⁾.

Quecksilberverbindungen der Aryloxyfettsäuren, also der Reaktionsprodukte von Phenolen, Naphtholen und ihren Derivaten mit Halogenfettsäuren, werden dargestellt, indem man entweder die Quecksilbersalze der entsprechenden Säuren oder die Säuren als solche mit Quecksilberoxyd oder Quecksilbersalzen erhitzt, wobei sich Anhydride der mercurierten Säuren bilden. Die allgemeine Formel der mercurierten Säuren ist $R-\left\langle \begin{array}{l} \text{HgOH} \\ \text{OR}_1 \end{array} \right\rangle \cdot \text{COOH}$, wobei R = Phenyl, Naphthyl oder ihre Derivate, R_1 = Alkyle oder substituierte Alkyle sein kann. Die Alkalisalze dieser Verbindungen sind gut lösliche, reizlos und schmerzlos injizierbare Substanzen. Beschrieben sind Quecksilberthymoxyl-essigsäureanhydrid, Quecksilber- α -guajacolpropionsäure⁴⁾.

Zu Injektionszwecken geeignete Quecksilberlösungen erhält man unter Anwendung von Succinimid, indem man die in Wasser schwer löslichen Quecksilberverbindungen von Phenolsulfocarbonsäuren, Phenolmono- und Disulfosäuren oder von halogensubstituierten Phenolsulfosäuren in Gegenwart von Succinimid in Wasser gelöst werden. Beschrieben ist die Mercurisulfosalicylsäure (aus 5-Sulfo-2-oxybenzol-1-carbonsäure) und Mercurisulfom-kresotinsäure⁵⁾.

Ferner wurden von Lumière und Chevrotier organische Quecksilberverbindungen durch Behandlung alkalischer Lösungen von Phenoldisulfosäure mit Quecksilberoxyd in äquimolekularen Mengen dargestellt, welche leicht löslich sind, Quecksilber larviert enthalten, Eiweiß nicht fällen und die Haut nicht ätzen⁶⁾. Sie werden Hermophenyl genannt, enthalten 40% Hg und sind in fünf Teilen Wasser löslich.

Man addiert an durch ungesättigte Alkylgruppen substituierte aliphatische oder aromatische Verbindungen Hg-Salze oder HgO und führt gegebenenfalls nachträglich solche Reste in das Mol. der Hg-Additionsverbindung ein, die in Wasser lösliche Salze zu bilden vermögen. Man versetzt z. B. eine Lösung von Hg-Acetat in Methylalkohol mit Eugenol-essigsäure in Methylalkohol. Beim Stehen krystallisiert die mercurierte Säure



Beschrieben wird Mercuri-p-allyloxybenzolsulfosäure, Mercuri-4-allyloxy-3-brombenzol-1-carbonsäure usw.⁷⁾.

Die sog. Egole sind Quecksilberkaliumsalze der o-Nitrophenol- resp. Kresol-

1) Fahlberg, List & Co., D.R.P. 321700.

2) Parke, Davis & Co., Detroit, A.P. 1513115.

3) Bayer, D.R.P. 264267.

4) Bayer, D.R.P. 261299.

5) Chinoin, Pest, D.R.P. 310213.

6) Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 132, S. 145.

7) Höchst, Ö.P. 99678.

oder Thymol-p-sulfosäure (Phenegol, Kresogol, Thymegol). Angeblich sind sie ungiftig¹⁾.

Mercurophen ist Natriumoxymercuri-o-nitrophenolat, es soll auf Staphylococcus aureus 50ma! stärker wirken als Sublimat.

Anogon ist das Mercurosalz der Dijod-p-phenolsulfosäure. Es ist ein Antisepticum und Antisyphiliticum. Es wird auch Merjodin genannt.

Man erhält es durch Umsetzen von Quecksilberoxydulsalzen mit diiodphenol-p-sulfosauren Salzen²⁾.

Quecksilberderivate von Phthaleinen und analogen Verbindungen, wie Succineinen und Sacchareinen erhält man durch Kochen der neutralen Lösungen der Alkalisalze dieser Phthaleine usw. mit einem großen Überschuß eines Mercurisalzes, insbesondere Quecksilberchlorid.

E. C. White, Baltimore, behandelt Dibromfluorescein mit Quecksilberacetat in wässriger Suspension³⁾.

Dargestellt wurde Quecksilberfluorescein, Quecksilbermethylfluorescein, Quecksilberdibromfluorescein, Quecksilbertetrabromfluorescein, Quecksilbertetrajodfluorescein, Quecksilberphenolphthalein, Quecksilbertetrajodphenolphthalein, Quecksilberhydrochinonphthalein, Quecksilberoxyhydrochinonphthalein, Quecksilberresorcinsuccinein, Quecksilberkresorcinsuccinein und Quecksilberresorcinsaccharein⁴⁾.

Man erhitzt lösliche Salze von Phthaleinen in wässriger Lösung mit frisch gefälltem HgO bis letzteres gelöst ist⁵⁾.

Komplexe Quecksilberverbindungen der Safranreihe erhält man, wenn man Pheno-safranin und seine Homologen mit Quecksilbersalzen behandelt⁶⁾.

Mercurochrom ist Dinatrium-dibrom-oxymercurifluorescein, ein kräftiges Antisepticum von geringer Giftigkeit⁷⁾.

Für desinfizierende Quecksilberseifen sind nach Walter Schrauth die oxyquecksilbercarbonsauren Alkalisalze am wirksamsten, da hier scheinbar die Affinität der Oxygruppe zum Quecksilber eine nur geringe ist und infolgedessen die größte Affinität des quecksilberhaltigen Radikals zu den Bakterien besteht. Für die praktische Verarbeitung eignen sich lediglich die Alkalisalze der aromatischen Quecksilbercarbonsäuren, die das Metall im Benzolkern so fest gebunden enthalten, daß auch die stärksten Quecksilberreagenzien keine Ionenreaktion ergeben. Hermophenyl (SO_3Na)₂C₆H₂O(Hg) besitzt trotz 40% Quecksilber infolge der Gegenwart von drei sauren Gruppen im Benzolkern nahezu keine Desinfektionskraft (siehe oben), hingegen das Afidol, Natriumsalz der Oxyquecksilber-o-toluylsäure⁸⁾.

Die Alkalisalze von substituierten Oxyquecksilberbenzoesäuren⁹⁾ werden dargestellt, indem man solche substituierten Säuren, die keinen sauren salzbildenden Substituenten enthalten, mit einem Äquivalent Alkali, und zwar Oxyd, Hydroxyd oder Carbonat, in wässrige Lösung bringt und diese Lösung im Vakuum zur Trockne dampft oder mit organischen Lösungsmitteln abscheidet. Durch Einführung von Halogen-, Alkyl- bzw. Arylgruppen, sowie Oxalkyl- und Stickstoffsubstituenten erfährt die Desinfektionskraft des oxyquecksilberbenzoesauren Natriums eine starke Erhöhung, dagegen wird durch die Einführung salzbildender saurer Gruppen in den Benzolkern, wie Carboxyl-, Phenol- oder Sulfogruppen, die Desinfektionskraft stark herabgesetzt. Es wurden dargestellt die Natriumsalze aus Oxyquecksilber-o-toluylsäureanhydrid, Oxyquecksilber-o-chlorbenzoesäureanhydrid, Oxyquecksilber-acetyl-anthranilsäureanhydrid und Oxyquecksilber-p-methoxybenzoesäureanhydrid.

Die Salze der kernsubstituierten Quecksilberverbindungen aus Alkyl-, Halogen- oder Alkylhalogenbenzoesäuren zeigen eine Desinfektionswirkung, die derjenigen von Quecksilberverbindungen, aromatischen Carbonsäuren sowie des Sublimats überlegen ist. Man erhält die Körper durch Umsetzung der entsprechenden Säuren mit Quecksilberoxyd oder

¹⁾ Gautrelet: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences 1899, II, S. 113.

²⁾ D.R.P. 245534. ³⁾ A.P. 1535003.

⁴⁾ Fahlberg, List & Co., D.R.P. 308335.

⁵⁾ Rowe, L. W.: Journ. of the Americ. pharm. assoc. Bd. 12, S. 8. 1923.

⁶⁾ Fabre, R. u. J. Josset: Journ. de pharmacol. et chim. [7] Bd. 28, S. 81. 1923.

⁷⁾ Todd, A. T.: Lancet Bd. 209, S. 1017.

⁸⁾ Seifensiederztg. Bd. 37, S. 1276, 1323. 1910.

⁹⁾ Schrauth, Walter und Walter Schöllner: D.R.P. 234054.

Quecksilbersalzen bei höherer Temperatur oder durch Erhitzen der Quecksilbersalze der Toluylsäure oder Halogenbenzoesäure in An- oder Abwesenheit von Verschmelzungs- oder Lösungsmitteln. Beschrieben sind Quecksilber-o-toluylsäure, Quecksilber-o-chlorbenzoesäure und o-jodobenzoesäure Quecksilber¹⁾.

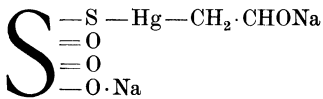
Man kann auch Derivate der Benzoesäure benützen, welche zwei oder mehrere Alkylgruppen oder Halogenatome oder andere Substituenten im Kern enthalten. Solche Quecksilberverbindungen haben dann höhere Desinfektionskraft als die analogen Produkte des Hauptpatents. Beschrieben sind Quecksilber-1.4-dimethyl-2-benzoesäure, Quecksilber-trimethylbenzoesäure, Quecksilberveratrumsäure (Quecksilber-3.4-dimethoxybenzoesäure), Quecksilber-3.5-dibrombenzoesäure²⁾.

Wasserlösliche Alkalisalze von Quecksilberverbindungen der Oxybenzolsulfosäuren und deren Homologen erhält man durch Behandlung der Quecksilberverbindungen der Oxybenzolsulfosäure mit Alkali. Beschrieben sind die Verbindungen der Salicylsulfosäure³⁾ (Embarin).

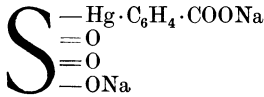
Eine wesentlich größere Beständigkeit als Embarin (mercurisalicylsulfosaures Natrium) haben die Alkalisalze der Mercuri-benzol-mono- und -polysulfosäuren. Man verwendet zur Darstellung Benzolsulfosäuren an Stelle von Oxybenzolsulfosäuren, und zwar in Form der freien Säure, der sauren oder neutralen Alkalisalze. Beschrieben ist mercuribenzoisulfosaures Dinatriumsalz⁴⁾.

Die Alkalisalze der Quecksilberphenolsulfosäuren des D.R.P. 132660, ebenso die der Quecksilberdipropionsäure⁵⁾ enthalten das Quecksilber larviert, aber sie sollen wirkungslos sein.

Schoeller und Schrauth⁶⁾ stellen wasserlösliche Präparate aus den Anhydriden der Oxyquecksilbercarbonsäuren dar, indem sie diese in Wasser in einer äquimolekularen Menge solcher Alkalisalze lösen, die wenigstens ein Natriumatom an Schwefel gebunden enthalten, und aus diesen Lösungen das Reaktionsprodukt zur Trockne bringen. Es wird z. B. Oxyquecksilberessigsäureanhydrid in Natriumthiosulfat gelöst; man erhält die Verbindung:



oder man löst Oxyquecksilberbenzoesäureanhydrid in Natriumsulfid und erhält



Man stellt die Quecksilberverbindungen der Sulfamidbenzoesäure dar, indem man sulfamidbenzoesäure Salze auf Quecksilberoxyd oder Quecksilbercarbonat einwirken läßt⁷⁾.

Man läßt 2.4-disulfamidbenzoesäure Salze auf Quecksilberoxyd oder Quecksilbercarbonat einwirken⁸⁾.

Leicht lösliche Verbindungen des Oxymercurisalicylsäureanhydrids (salicylsaures Quecksilberoxyd) erhält man durch Einwirkung wässriger Lösungen der Alkalisalze von Monoxyquecksilbersulfamidbenzoesäuren oder von Dioxydiquecksilberdisulfamidbenzoesäuren auf die wässrigen Lösungen von Alkalisalzen der Oxymercurisalicylsäure. Beschrieben sind o-oxxyquecksilbersulfamidbenzoesaures Natrium und dioxydiquecksilber-2.4-di-sulfamidbenzoesaures Natrium⁹⁾.

L. Launoy und C. Levaditi¹⁰⁾ beobachteten bei experimenteller Kaninchensyphilis sehr günstige Erfolge mit Quecksilberphenylmethyldithiocarbonat. Den Spirillen von Recurrensfieber gegenüber ist es wirkungslos. Es ist ein komplexes Sulfid, durch Lauge nicht fällbar.

Quecksilberhodanidverbindungen der Thiophenreihe erhält man, wenn man entweder Quecksilberchloridthiophene mit Alkalirhodaniden oder Quecksilberdithienyle mit Rhodanquecksilber behandelt. Beschrieben sind 2-Quecksilberhodanidthiophen, 5-Quecksilberhodanid-2-bromthiophen, 5-Quecksilberhodanid-2-jodthiophen, 5-Quecksilberhodanid-2-thiolen, 3-Quecksilberhodanid-2.5-thioxen¹¹⁾.

¹⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 234914.

²⁾ D.R.P. 249332 Zusatz zu D.R.P. 234914.

³⁾ Heyden, Radebeul, D.R.P. 216267.

⁴⁾ D.R.P. 290210, Zusatz zu D.R.P. 216267.

⁵⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 40, S. 386. 1907.

⁶⁾ D.R.P. 221483.

⁷⁾ D.R.P. 242571.

⁸⁾ D.R.P. 242572, Zusatz zu D.R.P. 242571.

⁹⁾ D.R.P. 247625.

¹⁰⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 153, S. 1520. 1911.

¹¹⁾ Chem. Fabr. E. Schering, Berlin, D.R.P. 362987.

Aminomercurithiophenolcarbonsäuren erhält man, wenn man Quecksilbersalze auf Amino thiophenolcarbonsäuren in saurer Lösung einwirken läßt. 4-Amino-2-mercaptobenzol-carbonsäure wird in salzsaure Lösung mit wässrigem Sublimat und NaHSO_3 -Lösung versetzt. Es scheidet sich die Mercuridiaminodithiophenoldicarbonsäure nach längerem Stehen ab¹⁾.

Knoll & Co., Ludwigshafen, lassen auf Quecksilberverbindungen Mercaptane einwirken, welche eventuell außer ihrem organischen Radikal noch eine Säuregruppe enthalten. Das Quecksilber ist fester gebunden als in den schwefelfreien Verbindungen. Beschrieben sind Mercuribenzoatthiosalicylat aus Mercuribenzoessäureanhydrid und Thiosalicylsäure. Weniger beständig ist das Produkt aus Mercurisalicylsäure und Thiosalicylsäure. Ferner aus Mercuribenzoethioglykolsäure und Thioglykolsäure. Mercurioxybenzolarsinsäurethiosalicylsäure. Thiophenolmercuribenzoessäure, Äthylquecksilberthiosalicylsäure²⁾.

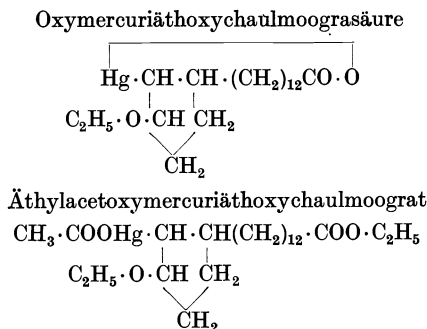
Mercurierte ungesättigte Säuren.

Eine Reihe ungesättigter Carbonsäuren von dem Typus $\text{ACH}:\text{CHA}_1\text{COOH}$, in dem A und A_1 an Kohlenstoff haftende Reste bedeuten, reagieren leicht mit Mercurisalzen in der Weise, daß Körper entstehen, welche an Kohlenstoff komplex gebundenes Quecksilber enthalten. Leicht gelingt es, Quecksilber in die Doppelbindung ungesättigter Carbonsäuren einzuführen, wenn man nicht auf die in Wasser gelösten Säuren selbst, sondern auf die entsprechenden Carbonsäureester in alkoholischen Lösungsmitteln Quecksilbersalze einwirken läßt und die komplexen Ester verseift. Man kann auf diese Weise zu mercurierten Fettsäuren und zu mercurierten Lecithinen gelangen. Aus Zimtsäuremethylester erhält man vorerst den mercurierten Ester $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CHOCH}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{HgO}(\text{OC})\text{CH}_3 \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_3$ in methylalkoholischer Lösung mit Quecksilberacetat. Aus dem Ester kann man mit Zusatz von Halogensalzen die Halogenverbindung, und zwar das Chlorid $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CHOCH}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{HgCl} \cdot \text{COOCH}_3$ und aus dem Acetatester durch Alkali und nachheriges Ansäuern das Anhydrid einer Oxyquecksilbercarbonsäure $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CHOCH}_3 \cdot \text{CHHgCOO}$ erhalten. Aus oleinsäurem Äthyl erhält man in ähnlicher Weise eine Ölsäure mit 38% Quecksilber, ebenso aus verschiedenen ungesättigten Ketten. Aus Lecithin erhält man ein mercuriertes Lecithin.

Beschrieben sind Mercurizimtsäuremethylester, Mercurioleinsäureäthylat, Mercuritriolein, Mercurilecithin³⁾.

Statt Carbonsäureester mit offener Kette kann man cyclische ungesättigte Carbonsäuren verwenden. Solche haben an und für sich schon Wirkungen (wie Chaulmoograöl gegen Lepra, Syphilis usw.), das Quecksilber läßt sich aus ihnen leichter abspalten und sie üben eine viel intensivere Quecksilberwirkung aus.

Bei Mercurierung von Chaulmoograsäure erhält man das Anhydrid der Oxymercuriäthoxychaulmoograsäure, aus dem Chaulmoograsäureäthylester das Äthylacetoxymmercuriäthoxychaulmoograt⁴⁾



¹⁾ Höchst, D.R.P. 363820.

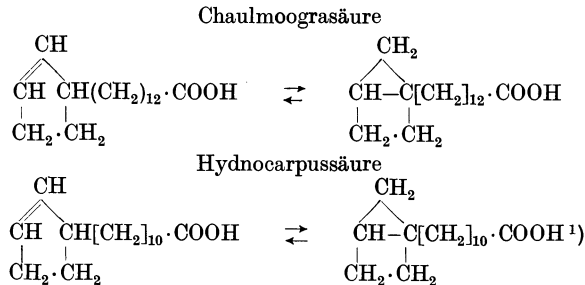
²⁾ D.R.P. 399904.

³⁾ D.R.P. 228877.

⁴⁾ Dean, A. L., Wrenshall, D. und G. Fujunto: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 47, S. 403. 1925.

Margosaöl ist dem Chaulmoograöl gegen Lepra überlegen, enthält aber eine nicht cyclische Fettsäure, die Margosasäure $C_{20}H_{40}O_2$ als wirksamen Bestandteil.

Das gegen Lepra empfohlene Chaulmoograöl enthält außer gewöhnlichen Glyceriden der Palmitinsäure im wesentlichen Glyceride zweier der Leinölsreihe angehörigen aber cyclischen Fettsäuren: der Chaulmoograsäure und Hydnocarpussäure



Dihydrochaulmoograsäure ist ebenfalls gegen Lepra wirksam²⁾.

Man löst Quecksilberacetat in Alkohol und rührt Chaulmoograsäurerester ein. Man filtriert nach 24 Stunden, destilliert den Alkohol im Vakuum ab, nimmt den Rückstand in Äther auf und mischt mit Wasser. Durch Verseifen des Esters erhält man die mercurierte Chaulmoograsäure³⁾.

Aus Cyclohexencarbonsäureester und Quecksilbernitrat wird durch Schütteln der quecksilbersubstituierte Ester erhalten. Beim Verseifen mit Lauge und Fällen mit Säure erhält man das Anhydrid der Quecksilbercarbonsäure.

Die freien Terpenketocarbonsäuren sowie deren Ester geben mit Quecksilbersalzen beständige Verbindungen; so erhält man die Acetatquecksilbercamphercarbonsäure und die Oxyquecksilbercamphocarbonsäureester⁴⁾.

Quecksilbersalze reagieren auch mit Mono- und Polycarbonsäuren der Acetylenreihe unter Bildung komplexer Verbindungen. Das Quecksilber ist lockerer gebunden als in den Produkten nach D.R.P. 228 877 und 245 571. Die Verbindungen sind von salbenartiger Konsistenz. Dargestellt wurden Quecksilberbehenolsäureäthylester, Quecksilberstearolester usw.⁵⁾.

Zu quecksilberhaltigen Fettsäuren, welche Quecksilber an Kohlenstoff gebunden enthalten, gelangt man, wenn man auf Fettsäuren der Ölsäurereihe Mercuriacetat in alkoholischer Lösung zur Einwirkung bringt und das Reaktionsprodukt nach Ersatz des Essigsäureesters durch Halogen mittels Halogenalkalis in Alkalisalze überführt. So kann man z. B. Ölsäure in methylalkoholischer Lösung mit Mercuriacetat erwärmen und in kochsalzhaltiges Wasser eingießen. Die abgeschiedene Quecksilberfettsäure neutralisiert man mit Lauge. Ebenso kann man von der Erukasäure ausgehen⁶⁾.

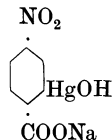
Cyanmercuriverbindungen.

Riedel, Berlin, beschreibt o-Cyanmercurisalicylsäure und p-Cyanmercurisalicylsäure⁷⁾. Veryl ist $C_6H_{12}N_4 \cdot 2 Hg(CN)_2$ das Cyanquecksilberderivat des Hexamethylentetramins, wurde als Antisymphiliticum⁸⁾ empfohlen.

Cyarsal ist cyanmercurisalicylaures Kalium $CNHg \cdot C_6H_3 \cdot OH \cdot COOK$.

Mercuriverbindungen von aromatischen Aminoverbindungen.

Nitrooxymercuribenzoesaures Natrium



wird zum Teil im Organismus in die Aminoverbindung übergeführt.

¹⁾ Noller, C. R. und R. Adams: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 48, S. 1080. 1926.

²⁾ Dean, Wrenshall und Schöbl: Philippine journ. of science Bd. 25, S. 123, 135. 1924.

³⁾ D.R.P. 245 571.

⁴⁾ Schossberger und Friedrich, D.R.P. 275 932.

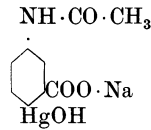
⁵⁾ D.R.P. 246 207.

⁶⁾ Höchst, D.R.P. 271 820.

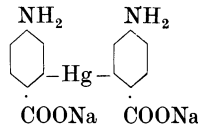
⁷⁾ D.R.P. 394 363.

⁸⁾ Roger Douris u. G. Beytout: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 176, S. 107. 1922. — Bull. des sciences pharmacol. Bd. 30, S. 76. 1923.

Acetylamino-mercuribenzoesaures Natrium (Toxynon)



Sowohl die Nitro-, als auch die Acetylamino-Verbindung (Toxynon) sind wenig giftig.

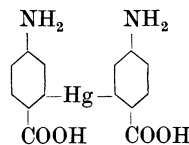
Diaminodiphenylmercuridicarbonsaures Natrium¹⁾

erhält man (Lüdecke) durch Reduktion einer Verbindung, die beim Erhitzen des Quecksilbersalzes der Nitrobenzoesäure auf sehr hohe Temperaturen entsteht. Man kann mit dieser Verbindung 20 mal so viel Quecksilber einverleiben als mit Sublimat. Sie wirkt auf den Darm nicht reizend. In vitro ist diese Substanz kein Antisepticum. Die Verbindung wirkt im Organismus ausgesprochen spirillocid.

Diaminomercuridiphenyldicarbonsaures Natrium ist ungiftig, fast ebenso ungiftig ist dinitromercuridiphenylcarbonsaures Natrium, etwas giftiger ist dioxymercuridiphenyldicarbonsaures Natrium. Es variiert bei diesen drei Präparaten die Giftigkeit trotz annähernd gleichem Quecksilbergehalt und sonst gleicher Bindungsart des Quecksilbers. Das Quecksilbersalz der Diaminomercuridiphenyldicarbonsäure ist aber sehr giftig²⁾. Die drei Verbindungen haben sowohl eine toxische als auch eine spirilloicide Wirkung³⁾. Bei den Quecksilberverbindungen haben die Seitenketten, ähnlich wie bei den Arsenverbindungen, eine große Bedeutung für die Wirkung. Während die Mercuridibenzoesaure nicht wirkt, wird diese Verbindung nach Einführung von Nitro-, Oxy- und Aminogruppen deutlich spirillocid. Die Oxygruppen entgiften sehr wenig, während die Amino- und Nitrogruppen sehr stark die Giftigkeit herabsetzen. Die Nitrogruppe ihrerseits erhöht dann wieder beträchtlich die spirilloicide Wirkung des Präparates.

Acetaminomercuribenzoesaures Natrium, welches das Quecksilber halb maskiert enthält, und paranucleinsaures Quecksilber sind Verbindungen, mit welchen man weit mehr Quecksilber in den Organismus bringen kann als mit anderen maskierten und ionisierten Quecksilberverbindungen.

Kernmercurierte Derivate der Aminobenzoesauren und deren Salze erhält man, wenn man die Quecksilber nur mit einer Affinität an den aromatischen Kern gebunden enthaltenden mercurierten Nitrobenzoesauren mit alkalischen oder neutralen Reduktionsmitteln behandelt. Beschrieben ist die Darstellung der p-p'-Diaminodiphenylmercuridicarbonsäure



der m-m'-Diaminodiphenylmercuridicarbonsäure, der o-o'-Diaminodiphenylmercuridicarbonsäure⁴⁾.

Zwecks Darstellung von Dinitrodiphenylmercuridicarbonsäuren kann man die durch Erhitzen der Quecksilbersalze der Nitrobenzoesauren auf 200° erhaltenen Quecksilber-

1) Blumenthal, F. Biochem. Zeitschr. Bd. 32, S. 59. 1911.

2) Blumenthal, F. und K. Oppenheim, Biochem. Zeitschr. Bd. 39, S. 58. 1912.

3) Blumenthal, F. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap. Bd. 41, S. 47, 1915.

4) Chemische Werke, Charlottenburg, D.R.P. 249725.

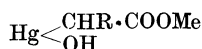
verbindungen der Nitrobenzoesäuren in alkalischem oder neutralem Mittel so reduzieren, daß nur 2 Atome Wasserstoff auf 2 Moleküle Nitroverbindung zur Einwirkung kommen. Beschrieben ist die Darstellung der p-Dinitrodiphenylmercuridicarbonsäure, der m-Dinitrodiphenylmercuridicarbonsäure und der o-Dinitrodiphenylmercuridicarbonsäure¹⁾.

Aurintricarbonsäure wird mit HgO in Gegenwart von Wasser erhitzt. Man erhält die Mono-, Di- und Trimercuriaurin-tricarbonsäure. Die Verbindungen enthalten das Hg sämtlich in o-Stellung zur OH-Gruppe und sind unlöslich in Wasser²⁾.

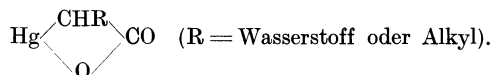
Mercurierte Aminoarylsulfosäuren erhält man, wenn man aminoarylsulfosaures Quecksilber oder Gemenge von Aminoarylsulfosäuren mit deren Quecksilbersalz bildenden Stoffen so lange erwärmt, bis die entstehende Quecksilberverbindung alkalilöslich geworden. Beschrieben sind: Mercurimetanilsaures Natrium, Mercuriaminophenolsulfosaures Natrium, das saure Natriumsalz der Mercuri-m-aminosulfobenzoesäure. Die Verbindungen spalten Quecksilber langsam ab³⁾.

Verschiedene mercurierte Verbindungen.

Durch Einwirkung von Malonester oder deren Monoalkylsubstitutionsprodukten⁴⁾ in Gegenwart von Wasser auf Quecksilberoxyd in äquivalenten Mengen mit Verseifung der entstandenen Monomercurimalonester in üblicher Weise und Abspaltung von Kohlensäure erhält man Quecksilberfettsäuren resp. deren Salze von der Formel



und der entsprechenden Anhydride von der Formel



An Stelle des Malonester und ihrer Monoalkylderivate kann man die entsprechenden Salze als Ausgangsmaterialien verwenden, indem man diese Salze unter dem Einfluß von Alkali oder Alkalicarbonat mit Quecksilberoxyd oder Quecksilbersalzen kondensiert und die entstehenden monomercurimalonsauren Salze durch Ansäuern der Abspaltung von Kohlensäure unterwirft⁵⁾.

Man erhält mercurierte Aminoverbindungen, wenn man die Alkalisalze der Aminomethandisulfosäure bei Gegenwart von Wasser mit Quecksilberoxyd behandelt, z. B. die Quecksilberverbindung des aminodimethylsulfosauren Kaliums $\text{CHNO}_6\text{S}_2\text{HgK}_2$, welche sich beim Erhitzen unter Abscheidung von Quecksilber zersetzt⁶⁾.

Quecksilberdipropionsäure⁷⁾ und Quecksilberdibenzoesäure⁸⁾ sind völlig ungiftig, denn der Quecksilbergehalt der bikomplexen Säuren resp. ihrer Alkalisalze kommt im Gegensatz zu den Quecksilberdialkylen und -diacylen nicht zur Entfaltung der Giftwirkung, da die Verbindungen schon innerhalb 24 Stunden unzersetzt und vollständig ausgeschieden werden. Die entsprechenden Alkyl- oder Acylverbindungen aber werden in Ermangelung dieser Ausscheidungsmöglichkeit vom Organismus zersetzt und ergeben dann die schweren Giftwirkungen des Metalls.

Untersucht man die von Schoeller und Schrauth⁹⁾ dargestellten Quecksilberverbindungen, so sieht man, daß sie sehr verschieden wirken, je nach dem, ob beide Valenzen des Quecksilbers durch Kohlenstoffreste besetzt sind, oder ob nur eine Valenz des Metalls organisch gebunden ist. Fast vollkommen ungiftig sind z. B. Quecksilberdipropionsäure und Quecksilberdibenzoesäure in Form ihrer Natriumsalze, während die Natriumsalze der Oxyquecksilber-

¹⁾ D.R.P. 251332, Zusatz zu D.R.P. 249725.

²⁾ Mari E. Wolvekamp, Oakland, A.P. 1412440. ³⁾ Heyden, D.R.P. 281009.

⁴⁾ Schoeller, W. u. W. Schrauth, Charlottenburg, D.R.P. 208634, siehe auch Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 41, S. 2087. 1908.

⁵⁾ D.R.P. 213371, Zusatz zu D.R.P. 208634. ⁶⁾ Riedel, D.R.P. 279199.

⁷⁾ Fischer, E. u. J. Mering: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 40, S. 386. 1907.

⁸⁾ Pesci; Chem. Centralblatt 1901, II, S. 108.

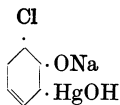
⁹⁾ Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 66, S. 497. 1910; Bd. 67, S. 24. 1911. Bd. 82, S. 279. 1916. — Med. Klinik 1912, Nr. 29.

propionsäure und der Oxy-, Cyan- und Natriumthiosulfatquecksilberbenzoesäure höchst giftig sind. Bei doppelter Kohlenstoffbindung des Quecksilbers hat das Quecksilber keine Affinität im Organismus und ist so lange ungiftig, solange diese Bindung nicht zerstört wird, wenn nicht die organische Komponente oder Gesamtsubstanz eine Eigenwirkung hat. Wenn aber eine Valenz des Quecksilbers mit reaktionsfähigen Resten wie Hydroxyl, Cyan, Halogen, Thiosulfat besetzt ist, so tritt deutliche Giftwirkung auf.

Das Natriumsalz der Oxyquecksilber-o-jodbenzoesäure ist viel ungiftiger als eines der Salze dieser Gruppe. Der Ersatz von Wasserstoffatomen des Benzolkernes durch andere Reste übt auf die giftige Wirkung der Verbindungen keinen allzu großen Einfluß aus. Aber die komplexen Moleküle, welche Quecksilber enthalten, sind viel wirksamer als die ohne Quecksilber, doch bleibt der Typus der Wirksamkeit erhalten. Die Propionsäureverbindungen z. B. erzeugen Narkose, die Benzoesäureverbindungen nicht.

Neu eintretende Carboxyl-, Phenol-, Sulfo- und Aminogruppen setzen die Desinfektionskraft der Mercurisalicylsäure bedeutend herab, während Halogen-, Alkyl- und Oxalkylgruppen sie nicht unerheblich steigern. Sogar die Stellung des neu eintretenden Substituenten im Benzolkern vermag deutliche Unterschiede zu bedingen.

Die beste Desinfektionswirkung findet man bei den quecksilbersubstituierten Phenolen, bei denen die löslich machende Gruppe einen sehr schwach sauren Charakter besitzt. Unter diesen wirken am stärksten die mit Alkyl oder Halogen nebensubstituierte, besonders das Na-Salz des Chlorphenolquecksilbers

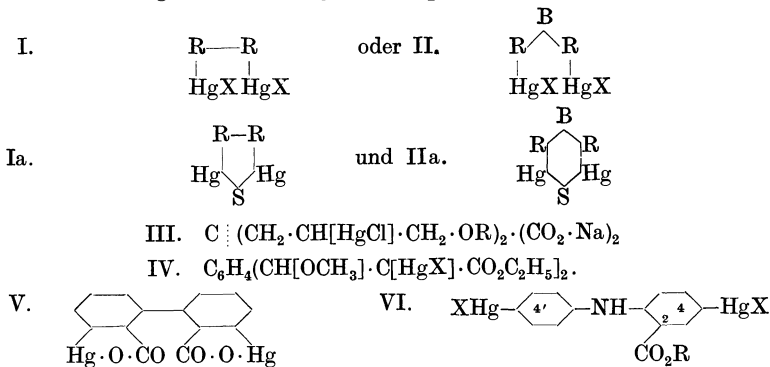


Während Quecksilberdiäthyl schwer giftig, ist die um zwei Carboxylgruppen reichere Quecksilber-Dipropionsäure ganz ungiftig, da sie rasch ausgeschieden wird. Beide Verbindungen werden von Ammonsulfid nur äußerst schwierig angegriffen.

Das Natriumsalz der Oxyquecksilberanthranilsäure macht tiefe Blutdrucksenkung, Atemstillstand, allgemeine Erregbarkeitssteigerung und starke Reizung des Atemzentrums, welche auf die Aminogruppe im Benzolkern zurückzuführen ist, während die Anthranilsäure wenig giftig ist. Da die Anilinwirkung durch die Carboxylgruppe behindert wird, kommt diese Wirkung des Anilins durch den Eintritt des Quecksilberrestes in den Benzolkern wieder zur Geltung. Der Tod der Tiere aber tritt durch die Quecksilberkomponente ein, da es zu einer typischen Gefäß- oder Herzlähmung kommt, wie sie allen Quecksilberverbindungen zukommen. Die komplexen Anionen, welche Quecksilber enthalten, können denselben Wirkungstypus besitzen wie Quecksilbersalze bei akuter Giftwirkung. Schrauth und Schoeller sprechen die akute Giftwirkung ionisierter Quecksilbersalze demgemäß als eine Molekularwirkung der im Serum gebildeten Quecksilbereiweißverbindung an.

Komplexe organische Quecksilberverbindungen erhält man, wenn man nach den für die Mercurierung üblichen Prinzipien der Addition an Doppelverbindungen oder Substitution solche eine wasserlöslich machende bzw. leicht in eine solche überführbare Gruppe enthaltenden organischen Verbindungen mit 2 Mol. Quecksilber behandelt, bei denen zwei nur zur Aufnahme je eines Atoms Quecksilber befähigten Reste unmittelbar oder durch einen mindestens zweiwertigen Substituenten miteinander verbunden sind. Den halbkomplexen Hg-Verbindungen kommen die beiden allgemeinen Formeln I und II zu, wobei unter X an der nicht komplexen Valenz der Hg-Atome haftende Reste, wie Cl, SO₄, CH₃CO₂, unter R. beliebige vom Hg komplex substituierte, in Formel I unmittelbar, in Formel II aber durch einen zwei- oder mehrwertigen Substituenten B brückenartig zusammengehaltene Reste zu verstehen sind. Besitzen die organischen

Grundreste R noch beliebige, die Löslichkeit in Wasser bedingende oder leicht zu in Wasser löslichen Derivaten führende Gruppen, wie etwa Estergruppen, so sind die betreffenden komplexen Quecksilberverbindungen therapeutisch besonders wertvoll. Gegenüber den bekannten, das Hg mit nur einer Valenz am organischen Rest gebunden enthaltenen organischen Quecksilberverbindungen unterscheiden sie sich dadurch, daß sie beim Kochen mit Schwefelammon das Hg nicht als HgS abspalten, sondern in sehr beständige cyclische Schwefelquecksilberverbindungen der Formeln Ia und IIa übergehen. Zum Beispiel wird Diallylmalonsäurediäthylester in Methyl- oder Äthylalkohol gelöst und mit Quecksilberacetat versetzt. Nach mehrstündigem Stehen ist das Quecksilber und der Oxalkylrest des verwendeten Alkohols an die doppelte Bindung der Allylgruppe angelagert. Nach dem Verdünnen mit Wasser läßt sich der komplexe Hg-Ester mit Kochsalzlösung als Dichlorquecksilberester fällen und nach dem Umkrystallisieren aus Essigester durch Versetzen mit 2 Mol. NaOH in das in Wasser lösliche Salz der zugehörigen Dicarbonsäure (III) überführen. Die wässrige Lösung des Natriumsalzes hat fast neutrale Reaktion. Arbeitet man in wässrigem Medium, so werden an Stelle der Oxalkylgruppen OH-Gruppen nebst den Quecksilberestern an die doppelte Bindung angelagert. Säuert man die wässrige Lösung des Natriumsalzes mit Schwefelsäure an, so geht sie in die freie Dicarbonsäure über. An Stelle des Diallylmalonesters lassen sich andere Diallylverbindungen, wie die Diallylbarbitursäure oder der Diallylessigsäureester in die entsprechenden komplexen Dimercurverbindungen überführen. Aus Phenylendiäcrylsäurediäthylester, Hg-Acetat und Methylalkohol erhält man eine komplexe Dimercurverbindung (IV), die die Acetat-Hg-Gruppen in den α -Stellungen, die OCH_3 -Gruppen in den β -Stellungen trägt. — Diphenssäure (1 Mol.) geht beim Erhitzen mit Hg-Acetat (2 Mol.) auf 180° im Ölbad bis zur Lösung in Alkali ohne Abscheidung von HgO und Fällung des in Natronlauge gelösten Rohproduktes mit der äquivalenten Menge Schwefelsäure in das Bisoxyquecksilberdiphenssäureanhydrid (V) über. Durch Einwirkung von 2 Mol. Hg-Acetat in methylalkoholischer Lösung auf 1 Mol. Diphenylamin-2-carbonsäureäthylester erhält man das Diacetatquecksilbersubstitutionsprodukt (VI). Es gibt bei der Verseifung mit Natronlauge das entsprechende Natriumsalz der Carbonsäure¹⁾.



Zwischen den löslichen und unlöslichen, zwischen den eiweißfällenden und den nicht eiweißfällenden Quecksilberpräparaten besteht kein wesentlicher Unterschied in der Therapie der Hühnerspirillöse²⁾. Die therapeutische Wirkung geht bei einigen Präparaten nicht mit dem Quecksilbergehalt im Sinne der Ionisierung parallel, z. B. bei Hermophenyl, beim Salicylquecksilber und beim dinitro-mercuribenzoesauren Natrium. Hermophenyl ist viel weniger wirksam, als seinem Quecksilbergehalt entspricht. Die Verbindung ist sulfuriert. Salicylquecksilber enthält das Quecksilber direkt an den Benzolring gebunden. Beim dinitromercuridiphenylcarbonsauren Natrium ist zwar durch Einführung der Nitrogruppe eine relativ starke Entgiftung des Präparates herbeigeführt, ohne daß seine Organotropie herabgemindert ist, gleichzeitig ist es aber durch die feste Kuppelung des Quecksilbers an zwei Benzolringe therapeutisch unwirksam geworden. Alle Quecksilberpräparate, bei denen sich auffällige chemotherapeutische Wirkungen, die nicht dem Quecksilbergehalte entsprechen,

¹⁾ W. Schoeller, Freiburg i. Br., D.R.P. 384351.

²⁾ Kolle, W., K. Rothermundt u. S. Peschié: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 38, Nr. 34, S. 1582. 1912. — Abelin, J.: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 38, Nr. 39, S. 1822. 1912.

feststellen lassen, sind der aromatischen Reihe angehörige Quecksilberverbindungen. Am besten bewährt sich die Entgiftung der Verbindungen nicht durch die Sulfogruppe, wie es bei dem therapeutisch so unwirksamen Hermorphyl geschieht, sondern durch die Sulfaminogruppe. Sulfamino-dimethylphenylpyrazolonquecksilber wirkt beim Tier stark spirillocid und ist wenig giftig.

Außerordentlich wirksam in Tierversuchen erweist sich das fast ungiftige Dimethylphenylpyrazolonsulfaminoquecksilber. Selbst bei Recurrensfieber ist es noch brauchbar. Carbothiomethylaminophenyllessigsäures Kaliumquecksilber, bei dem beide Quecksilbervalenzen an Schwefel gebunden sind, ist bei Kaninchensyphilis und Hühnerspirillose wirksam.

Läßt man Quecksilberoxyd auf 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-sulfamino-5-pyrazolon in der Wärme einwirken, so erhält man ein Quecksilberderivat, welches bei sehr geringer Giftigkeit eine ausgezeichnete spirilloicide Wirkung haben soll¹⁾. Man kann statt mit Quecksilberoxyd mit essigsäurem Quecksilberoxyd arbeiten²⁾. Die Einwirkung des Quecksilberoxyds auf das Pyrazolonderivat wird in Gegenwart von Alkalibisulfit als Reduktionsmitte vorgenommen³⁾.

Mercuroaminoverbindungen und komplexe Salze derselben erhält man, wenn man auf 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-sulfamino-5-pyrazolon ein oder mehrere Moleküle Mercurosalt einwirken läßt. Dargestellt wurde Mercurophenyl-dimethylsulfaminopyrazolon⁴⁾.

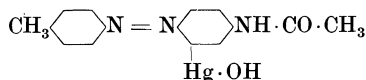
Salyrgan ist eine komplexe Quecksilberverbindung des salicyllallylamid-o-essigsäuren Natriums, es wird als starkes Diureticum benützt.

Bei der Zersetzung organischer Quecksilberpräparate im Organismus geht der Abspaltung des Quecksilbers aus dem organischen Rest anscheinend die Bildung organischer Chlorquecksilberverbindungen voraus⁵⁾.

S. Lustgarten hat ein unlösliches Quecksilberoxydulpräparat dargestellt, gerbsäures Quecksilberoxydul, welches im Darmsaft unter dem Einflusse des im Darmsaft enthaltenen Natriumcarbonates metallisches Quecksilber in feinsten Verteilung entstehen läßt, und die adstringierende Wirkung der Gerbsäure schützt hierbei vor den leicht auftretenden Durchfällen bei Quecksilberkuren. Diese therapeutische Idee kann man wohl als interne Schmierkur bezeichnen, da hier metallisches Quecksilber in feinsten Verteilung statt durch die Haut von der Darmoberfläche aufgenommen wird. Aber das Präparat scheint sich nicht bewährt zu haben, da es alsbald in der Therapie verlassen wurde.

Quecksilberunterschwefligsaures Kali macht keine Lokalerscheinungen und keine Eiweißfällung⁶⁾. Man kann auf diese Weise Quecksilber in Form einer komplexen Quecksilbersäure in den Organismus hineinbringen, ohne lokale Reiz- oder Ätzwirkungen hervorzurufen, aber auch dieses Präparat fand keine Verbreitung.

Eine Substanz, die wahrscheinlich 2-Mercuri-4-acetanilid-azo-4-toluol



ist von H. Hüsgen⁷⁾ untersucht. Sie ist lipoidlöslich und man sieht eine beträchtlich stärkere Aufnahme von Quecksilber im Zentralnervensystem, in der Muskulatur und anderen Organen als nach Zufuhr der gewöhnlichen Quecksilberpräparate.

Wasserlösliche und alkalibeständige Quecksilberverbindungen der Amidosulfonsäure

1) Givaudan u. Scheidlin, D.R.P. 261081.

2) D.R.P. 261082, Zusatz zu D. R. P. 261081.

3) D.R.P. 266578, Zusatz zu D.R.P. 261081.

4) Schweizerisches Serum-Institut, Bern, D.R.P. 307893.

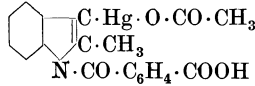
5) Biochem. Zeitschr. Bd. 33, S. 381. 1911.

6) Dreser, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 32, S. 456.

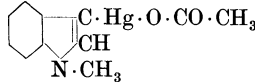
7) Biochem. Zeitschr. Bd. 112, S. 1. 1920.

erhält man, wenn man die Alkalisalze der Amidosulfonsäure in alkalischer Lösung mit Quecksilberoxyd oder einem Quecksilbersalz behandelt¹⁾.

Bei der Einwirkung von Quecksilberacetat auf Indolderivate entstehen Verbindungen, aus denen sich das Quecksilber leicht wieder abspalten läßt²⁾. Sie enthalten Quecksilber jedenfalls an Stelle des leicht beweglichen Wasserstoffatoms in der CH-Gruppe im Indolkern, und zwar tritt je nach Wahl des Indolderivates entweder der einwertige Rest — Hg · OCOCH₃ oder der Rest — Hg · OH ein. Auf Zusatz von alkoholischem Quecksilberacetat zu einer heißen alkoholischen Lösung von Phthalylmethylindol scheidet sich die Verbindung

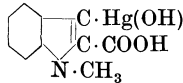


ab, die unlöslich ist. Die Quecksilberverbindung aus N-Methylindol und Quecksilberacetat



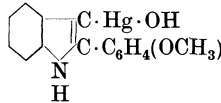
ist krystallisiert.

Die Verbindung

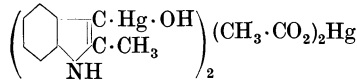


aus N-Methylindolcarbonsäure ist in Alkalien löslich.

Aus Acetylanisolphenylhydrazon und Chlorzink dargestelltes Anisylindol liefert in alkoholischer Lösung mit Quecksilberacetat die Verbindung



Aus Methylketol erhält man die gelbe unlösliche Verbindung



die allmählich mit Schwefelwasserstoff Schwefelquecksilber abscheidet.

Mercurierte Chinolinderivate erhält man, wenn man eine oder mehrere saure salzbildende Gruppen enthaltende Derivate des Chinolins in Form ihrer Quecksilbersalze oder ein Gemisch mit Quecksilbersalz bildenden Quecksilberverbindungen so lange erwärmt, bis die entstandenen Chinoliquecksilberverbindungen alkalilöslich geworden sind. Die Patentschrift enthält Beispiele für die Anwendung von β -8-Oxychinolincarbonsäure, von 8-Oxychinolin-5-sulfosäure, von 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure, von Chinolin-8-sulfosäure und von 8-Oxychinolin. Das Quecksilber ist verhältnismäßig fest gebunden, ohne aber so reaktionsunfähig zu sein wie in der unwirksamen Mercuridibenzoessäure³⁾.

Quecksilberverbindungen von alkyldithiocarbaminessigsäuren Alkalien der allgemeinen Formel $(\text{MeO} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NR} \cdot \text{CS} \cdot \text{S})_2 \text{Hg}$ (R = Alkyl, Me = Alkalimetall) werden dargestellt entweder durch Behandlung von Alkyldithiocarbaminessigsäureestern des Quecksilbers mit Alkalien oder durch Auflösen von gelbem Quecksilberoxyd in den Alkalisalzen der Alkyldithiocarbaminessigsäuren der allgemeinen Formel $\text{MeO} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NR} \cdot \text{CS}_2 \cdot \text{Me}$ (Me = Alkalimetall) und dann versetzt man die erhaltene Lösung mit Alkohol. Methylaminoessigsäureäthylester gibt in ätherischer Lösung mit Schwefelkohlenstoff den Dithiocarbaminessigsäureäthylester in Form des Methylaminoessigsäureäthylestersalzes $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CS} \cdot \text{S} \cdot \text{NH}_2(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$. In der wässrigen Lösung erzeugt Quecksilberchlorid einen Niederschlag. Beim Auflösen dieses in 30proz. Natronlauge entsteht das Quecksilbernatriumdoppelsalz, das beim Erhitzen sich färbt, und mit Alkohol wird aus der Lösung ein Pulver gefällt, das 39% Quecksilber enthält und die Zusammensetzung $\text{NaCOO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CS} \cdot \text{S} \cdot \text{Hg} \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COONa}$ besitzt. Durch längeres Erhitzen erhält man in schwarzen Blättchen Quecksilbernatriumthioglykolat⁴⁾.

In der Seitenkette mercurierte Chininderivate erhält man durch Einwirkung von Mercuriacetat auf Chinin oder dessen Salze in der Wärme und Ausfällen durch Alkohol und Äther⁵⁾.

¹⁾ Karl Hofmann, D.R.P. 261 460.

²⁾ Böhringer, Waldhof, D.R.P. 236 893.

³⁾ Heyden, D.R.P. 289 246.

⁴⁾ Poulenc Frères u. Ernest Fourneau, Paris, D.R.P. 235 356.

⁵⁾ Höchst, Ö.P. 86 135.

Man schüttelt Chininsalze mit HgO und fällt mit Alkohol. Es fällt das Disulfat des mercurierten Chinine aus. Es ist identisch mit der aus Quecksilberacetat und Chinin erhaltlichen Verbindung¹⁾.

Die Doppelverbindungen des Quecksilbers haben, trotzdem J. Lister, dem wir ja die ganze Antiseptik zu verdanken haben, die erste Verbindung dieser Reihe empfohlen hat, wenig Glück in ihrer Verbreitung besessen, weil sie trotz ihrer bedeutenden entwicklungshemmenden beinahe keine bakterientötende Kraft besitzen sollen, wie dies für das von J. Lister empfohlene Quecksilberzinkcyanat nachgewiesen wurde²⁾.

Cyanquecksilber erleidet im Organismus eine beträchtliche Zersetzung unter Freiwerden von Blausäure³⁾.

Zweckmäßig scheint ein Verfahren zu sein, das in Deutschland zuerst von Emmel eingeschlagen wurde, um aus Quecksilberverbindungen leicht auflösbare, aber metallische Instrumente nicht angreifende Präparate zu erhalten. So war in England schon seit Jahren ein Präparat im Handel, welches wohl nur wegen seines hohen Preises nicht eine allgemeine Anwendung erlangte. Es war dies das Quecksilberjodidjodkalium mit einem Zusatz von einem kohlen-sauren Alkali, ein sehr leicht lösliches Präparat, aus dem Metalle kein Quecksilber zu reduzieren in der Lage waren.

In gleicher Weise mischte Emmel, um ein in Wasser leicht lösliches, Metalle nicht angreifendes Quecksilbersalzpräparat zu erhalten, Quecksilbercyanid, Quecksilberoxycyanid oder Quecksilber-p-phenolsulfonat mit einfach- oder doppeltkohlen-sauren Salzen⁴⁾.

Während p-phenolsulfosaures Quecksilber durch Wasser leicht zersetzt wird, fehlt angeblich diese unangenehme Eigenschaft dem Doppelsalze mit weinsaurem Ammon, dem Asterol, dem p-phenolsulfosauren Quecksilber-Ammoniumtartarat.

Man erhält dieses, indem man zu einer frisch bereiteten Lösung von p-phenolsulfosaurem Quecksilber die entsprechende Menge von weinsaurem Ammon zusetzt und die Lösung zur Trockene eindampft⁵⁾.

Für die Zwecke der Injektion scheinen sich von allen bis nun dargestellten Quecksilberderivaten Quecksilbersalicylat und seine Analogen am besten zu eignen.

Die aus Leim durch Kochen mit Säuren erhaltenen alkohollöslichen Glut-inpeptonchlorhydrate geben Doppelverbindungen mit Quecksilberchlorid, die in Wasser in jedem Verhältnis löslich sind, durch Eiweiß nicht gefällt werden und aus denen auch Alkali kein Quecksilber abzuschcheiden vermag. Wie beim Eisen und beim Silber wurde auch beim Quecksilber versucht, Verbindungen desselben mit Eiweiß oder Casein darzustellen. Wenn man ein Caseinalkalisalz in wässriger Lösung mit einer wässrigen Sublimatlösung versetzt, so erfolgt keine Fällung. Es läßt sich aber das gebildete Caseinquecksilber durch Alkohol aus dieser Lösung abscheiden. Ein von den Höchster Farbwerken auf diese Weise dargestelltes Präparat löst sich namentlich bei Zusatz von einer Spur Alkali oder Ammoniak im Wasser vollständig klar und enthält 7% Quecksilber, welches durch Schwefelwasserstoff oder Schwefelammonium nicht nachgewiesen werden kann.

Schwermetallverbindungen von Eiweißstoffen erhält man, wenn man Schwermetallverbindungen oder kolloidale Schwermetalle auf solche Eiweißstoffe aus normalen tierischen oder menschlichen Organen oder Geweben einwirken läßt, die so weit von allen wasserlöslichen Bestandteilen befreit sind, daß sie die Ninhydrinreaktion nicht mehr geben⁶⁾.

1) Höchst, Schw.P. 100410, Zusatz zu 90805.

2) Fahlberg, List, D.R.P. 286097.

3) Brit. med. journ. 1889, S. 1025.

4) D.R.P. 104904, 121656.

5) Berlin. klin. Wochenschr. 1899, S. 229, D.R.P. 157663.

6) K. Kottmann, D.R.P. 300513, D.R.P. 302911, Zusatz zu D.R.P. 300513.

Von anderer Seite wurde vorgeschlagen, Verbindungen des Caseins mit Quecksilber, Silber und Eisen, die wohl zu subcutanen Injektionen ihrer Unlöslichkeit wegen nicht brauchbar sind, die aber für die interne Verwendung von Vorteil sein können, in der Weise darzustellen, daß man Casein in starkem Alkohol suspendiert und mit einer konzentrierten wässrigen oder alkoholischen Lösung eines Quecksilber-, Silber- oder Eisensalzes mehrere Stunden kocht. Die so erhaltenen drei Präparate, von denen das Quecksilberpräparat 7 $\frac{0}{10}$, die Silberverbindung 15 $\frac{1}{2}$ $\frac{0}{10}$ (s. Silberverbindungen), die Eisenverbindung 3 $\frac{1}{2}$ $\frac{0}{10}$ Metall (s. Eisenverbindungen) enthalten, sind wasserunlöslich, aber alkalilöslich und das Metall kann in ihnen weder durch Schwefelwasserstoff noch durch Schwefelammonium nachgewiesen werden. Statt des Caseins kann man auch in gleicher Weise Albumine aus Blut, Eiern und Pflanzen verwenden. Man kann auch den Alkohol durch ein anderes indifferentes Suspensionsmittel, wie z. B. Aceton oder konzentrierte Neutralsalzlösungen (Chlornatrium, Chlormagnesium) in diesem Darstellungsverfahren ersetzen. Alle diese Verbindungen enthalten, wenn man von Chloriden der Metalle ausgegangen ist, Chlor, und alle haben sie die Eigenschaft, durch Zusatz von ein wenig Alkali in Lösung gebracht zu werden.

Man erhält durch Einwirkung von wässriger Caseinnatriumlösung auf Lösungen von Alkali-Quecksilberjodiden und Fällung mit organischen Säuren und darauf folgende Behandlung mit Alkali kolloidale Quecksilberjodidverbindungen¹⁾.

Man löst paranucleinsaures Quecksilber, welches sich mit Essigsäure aus seiner Lösung fällen läßt, in Alkalien und fällt die wasserlösliche Verbindung mit Alkohol oder man neutralisiert Paranucleinsäure mit Alkalien und behandelt mit Sublimat und Alkohol²⁾.

Die Lösungen von paranucleinsaurem Quecksilber in Alkalien geben beim Behandeln mit Tanninlösungen Verbindungen, die durch ihre Säurenunlöslichkeit zum inneren Gebrauche bei Syphilis sich empfehlen sollen³⁾.

Riedel, Berlin⁴⁾, stellen Quecksilbersalze der Cholsäure her, indem sie cholsaure Salze mit neutralen Lösungen organischer saurer Quecksilbersalze versetzen. Man kann Oxyd- und Oxydulsalze herstellen. In Verbindung mit Tanninalbuminat wird dieses Präparat als Mergal in den Handel gebracht und soll für interne Luesbehandlung dienen. Das Verfahren von D.R.P. 171485 wird derart benützt, daß man statt der Quecksilbersalze organischer Säuren schwachsaure Lösungen von Quecksilberoxydnitrat verwendet⁵⁾.

Eine weitere Ausbildung des Verfahrens des D.R.P. 171485 besteht darin, daß man zwecks Darstellung von cholsaurem Quecksilberoxyd die nach dem Vermischen wässriger Lösungen von cholsauren Salzen und Quecksilberchlorid entstehenden milchigen Flüssigkeiten so lange in der Wärme behandelt oder bei gewöhnlicher Temperatur stehen läßt, bis das cholsaure Quecksilberoxyd zur Abscheidung gebracht ist⁶⁾.

Die Nichtfällbarkeit des Quecksilberchlorids mit cholsaurem Kalium beruht nicht auf der Löslichkeit des cholsauren Quecksilberoxyds in Chloralkalien, wie im Hauptpatent angegeben, sondern in seinem kolloidalen Zustande, der folgendermaßen beseitigt wird: Die Umsetzung von cholsauren Salzen mit Quecksilberoxydsalzen wird anstatt in wässriger Lösung in wässrig-alkoholischer Lösung ausgeführt. Cholsaures Quecksilberoxyd scheidet sich hierbei in nadelförmigen Krystallen aus, die sich leicht filtrieren lassen, während aus der reinwässrigen Lösung ausfallendes cholsaures Quecksilberoxyd eine sehr voluminöse, Wasser zurückhaltende amorphe Masse bildet⁷⁾.

Mergal ist eine Mischung von einem Teile cholsaurem Quecksilberoxyd mit zwei Teilen Tannalin.

Glykocholsaures Quecksilber bzw. Silber, sowie α -glykohocholsaures Antimon und α -hycholsaures Silber, kolloidallöslich, werden dargestellt durch Aussalzen der in verdünnter Lösung erzeugten Schwermetallsalze der Glykohocholsäure⁸⁾.

Quecksilberoxydulverbindungen basischer Purinderivate erhält man, wenn man wässrige Quecksilberoxydulsalze auf basische Purinderivate, wie Coffein, Theobromin oder Theophyllin, in saurer Lösung einwirken läßt. Dargestellt wurden die Mercuroverbin-

¹⁾ Kalle, D.R.P. 288965.

²⁾ Knoll, D.R.P. 272687.

³⁾ Knoll, D.R.P. 272688.

⁴⁾ D.R.P. 171485.

⁵⁾ D.R.P. 224980, Zusatz zu D.R.P. 171485.

⁶⁾ D.R.P. 225711, Zusatz zu D.R.P. 171485.

⁷⁾ D.R.P. 231396, Zusatz zu D.R.P. 171485.

⁸⁾ Riedel, Berlin, D.R.P. 396298.

dungen dieser drei Basen durch Einwirkung von Mercuronitrat in salpetersaurer Lösung. Das Quecksilber läßt sich direkt nachweisen. Sie sollen wenig giftig sein¹⁾.

Behandelt man Theobromin oder Theophyllin in saurer Lösung mit Mercuriacetat oder mit Quecksilberoxyd in der Wärme, so erhält man Mercuriverbindungen, welche mit Schwefelammon nicht reagieren²⁾.

Durch Behandeln der Alkalisalze der 2.6-Dioxy-2-iminodihydropyrimidin-3-essigsäure mit Quecksilberverbindungen erhält man quecksilberhaltige Pyrimidinderivate. Die Präparate sollen vollkommen reizlos und und viel weniger giftig als Sublimat sein. Die freie Säure kann man erhalten durch Kondensation von Cyanessigsäure mit Hydantoin-säureester. Der so erhaltene Cyanacetylhydantoinäthylsäureester wird in Alkalilauge verseift und geht in das entsprechende Alkalisalz der gewünschten Säure über. Das Quecksilbersalz ist leicht löslich³⁾.

Mercaffin ist die Quecksilberoxydulverbindung des Coffeins, es ist ein mildes Quecksilberpräparat⁴⁾.

Silber.

Das früher in der Medizin allein angewendete salpetersaure Silber vereinigt mit seinen Ätzwirkungen starke antiseptische Eigenschaften, wie sie ja allen Salzen der Schwermetalle eigen sind. Da nun salpetersaures Silber Eiweißkörper fällt und ebenso von den Chloriden niedergeschlagen wird, so konnte man seine therapeutischen Eigenschaften nur für Oberflächenwirkungen ausnützen. Andererseits war man häufig in der Lage, auf die ätzenden Wirkungen des salpetersauren Silbers zu verzichten, wenn man nur die antibakteriellen des Silbers in Anwendung bringen wollte. Die Bemühungen der Chemiker gingen nun dahin, Silberpräparate zu schaffen, welche einerseits auf Eiweißkörper nicht fällend wirken, andererseits durch Chloride selbst nicht gefällt werden. Lazzaro experimentierte mit dem Fluorsilber, welches trotz seiner ungemein starken antiseptischen Eigenschaften aus dem Grunde nicht verwendbar ist, weil es in wässriger Lösung leicht dissoziiert und hierbei Fluorwasserstoffsäure abspaltet.

Nach den Untersuchungen von W. Lublinski⁵⁾ ist die allgemein verbreitete Ansicht, daß Silbernitrat, da es Eiweiß koaguliert, keine Tiefenwirkung besitzt, nicht zutreffend. Außer der Silberkomponente spielt auch die Nitratkomponente physiologisch eine Rolle. Der Silber-Eiweißniederschlag ist in Kochsalzlösung löslich; es ist auch möglich, durch Entziehung von Chlor, eine Beeinflussung der erkrankten Schleimhaut durch Silbernitrat zu erklären; daher sieht Lublinski die organischen Ersatzpräparate des Silbernitrats als minderwertige Surrogate an. Zu ähnlichen Anschauungen kommt I. Schumacher⁶⁾.

Von anderer Seite wurde vorgeschlagen, um Silberpräparate, die durch Halogenalkalien nicht gefällt werden, zu erhalten, wasserlösliche Silberhalogen-salze darzustellen. Man erhält solche durch Einwirkung von Halogenen auf das sog. kolloidale Silber, welches zuerst von Carey Lea dargestellt wurde. Man versetzt die dunkle Lösung von kolloidalem Silber so lange mit freiem Halogen, bis Entfärbung eintritt. Durch Zusatz von Salzlösung, insbesondere aber durch Zusatz von Gelatine und citronensaurem Ammonium von dieser Lösung gelingt es, diese Silberhalogene in fester, aber noch wasserlöslicher Form abzuschcheiden. Man bekommt so eine Mischung des kolloidalen Halogensilbers mit Gelatine, welche in warmem Wasser löslich ist. Die Gelatine wirkt hierbei als Schutzkolloid.

1) Rosenthaler u. Abelmann, D.R.P. 282376.

2) Rosenthaler u. Abelmann, D.R.P. 282377.

4) Roth: Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1920, S. 5/9.

5) Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 51, S. 1643. 1914.

6) Dermatol. Wochenschr. Bd. 60, S. 14. 1915.

3) D.R.P. 224491.

Nach A. Gutbier, A. Wolf und A. Kieß¹⁾ kann man kolloides Silber bekommen, wenn man salpetersaures Silber in Carrageehenschleim auflöst und mit Hydrazinhydrat reduziert. Man erhält so hochwertige Silbersole, aber kann auch ohne Reduktionsmittel arbeiten, denn wenn man den Extrakt mit Silberhydrat kocht, so reduzieren die Stoffe des Extraktes das Silber.

Das wasserlösliche, kolloidale Silber selbst, Collargolum genannt, wurde wegen seiner antiseptischen Eigenschaften in die Therapie eingeführt. Die Wundermären, welche über seine angeblichen außerordentlichen Wirkungen bei Sepsis usw. verbreitet wurden, haben keine Bestätigung gefunden. Doch kommen der Substanz sicherlich verwendbare therapeutische Eigenschaften zu.

Die Silberpräparate mit geringer Teilchengröße besitzen eine stärkere bactericide Wirkung. Durch die Silberfarbstoffverbindungen, wie Argochrom und Argoflavin, werden sie übertroffen, bei denen sich vielleicht die Wirkung der Komponenten summiert²⁾.

Kolloidale Silberlösungen erhält man, wenn man nach bekannten Methoden hergestelltes kolloidales Silber gemeinsam mit ölsauren Salzen in Wasser löst³⁾.

Die kolloidalen Silberpräparate enthalten nach Th. Paul immer Stoffe beigemischt, die in wässriger Lösung Silberionen abspalten. Diese Metallionen sind es wahrscheinlich, welche den therapeutischen Effekt hervorrufen. Obwohl ihre Konzentration nur gering ist, so reicht sie doch aus, um z. B. das Blut mit der maximalen Menge von Silberionen zu sättigen, die bei Gegenwart der in verhältnismäßig großen Konzentration im Blut vorhandenen Chlorionen möglich ist.

Zu ähnlichen Vorstellungen kommt Michio Kusunoki⁴⁾. Die keimtötende Wirkung kolloidaler Silberlösungen beruht nach ihm ebenfalls auf der Gegenwart von Silberionen, nicht auf ihrer kolloidalen Verteilung. Die kolloidalen Teilchen werden bei Kontakt mit Sauerstoff leicht oxydiert, ein Teil des Silbers geht in Lösung und wirkt so bactericid. Die Gegenwart von Kohlensäure führt zur Bildung der leichter löslichen Silberkarbonate.

Die immer mehr steigende Verwendung von kolloidalen Silberlösungen bei septischen Erkrankungen zeitigt weitere Versuche zur Darstellung solcher Silberlösungen. Ebenso ist eine weitere Entwicklung in bezug auf die Darstellung von Silber-Eiweißverbindungen zu sehen, denen im Gegensatz zum salpetersauren Silber Tiefenwirkungen, aber keine Ätzwirkungen zukommen.

Von geringem Interesse ist die Einführung von phenylschwefelsaurem Silber, welches angeblich nicht ätzt, gut löslich und beständig ist.

Die Silbersalze schwefelhaltiger Fettsäuren und ihrer Derivate vereinigen mit den adstringierenden, resorbierenden und entzündungswidrigen Eigenschaften der schwefelhaltigen Fettsäuren die bactericide Wirkung des Silbers. Es gelingt haltbare, wässrige Lösungen herzustellen, indem man zunächst die freien schwefelhaltigen Fettsäuren in wässriger, schwach ammoniakhaltiger Lösung mit der entsprechenden Menge Silberoxyd umsetzt. Statt zunächst die freien Säuren herzustellen, kann man die wasserlöslichen Alkalisalze mit der entsprechenden Menge Silbernitrat fällen, die in Wasser unlöslichen Silbersalze auswaschen und hierauf in ganz verdünntem wässrigem Ammoniak auflösen⁵⁾.

Man behandelt entweder die Alkalisalze der 2-Argento-mercapto-4-aminobenzol-1-carbonsäure in Gegenwart von Wasser mit Formaldehydsulfoxylaten oder läßt auf die 4-Amino-2-mercaptobenzol-1-carbonsäure formaldehydsulfoxaures Natrium einwirken, setzt das Reaktionsprodukt mit einem Silbersalz um und führt die freie silberhaltige Säure in ein Alkalisalz über. Beschrieben ist das Dinatriumsalz der N-Formaldehydsulfoxylsäureverbindung der 4-Amino-2-argentomercaptobenzol-1-carbonsäure⁶⁾.

Die Darstellung der Ag-Verbindung der 4-Amino-2-mercaptobenzol-1-carbonsäure erfolgt z. B. so, daß man die Säure, in wässriger Natronlauge gelöst, mit formaldehyd-

¹⁾ Kolloid-Zeitschr. Bd. 30, S. 31. 1922.

²⁾ Leschke, Erich u. Max Berliner: Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 57, S. 706. 1920.

³⁾ O. Huppert, Ö.P. 83364.

⁴⁾ Journ. of biochem. Bd. 1, S. 381. 1922.

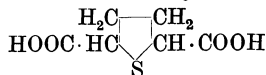
⁵⁾ Henning, D.R.P. 287797.

⁶⁾ Schering, Berlin, A.P. 1527951.

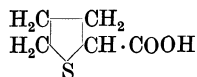
sulfoxylsaurem Natrium versetzt, kurz aufkocht, die N-Sulfoxylsäure mit 10proz. Salzsäure ausfällt, in Aceton löst und eine Lösung von Ag-Acetat in Alkohol und Ammoniak zutropfen läßt. Die abgeschiedene N-Formaldehydsulfoxylsäureverbindung der 4-Amino-2-argento-mercaptobenzol-1-carbonsäure wird in das Na-Salz übergeführt¹⁾.

Man erhält aus Ag₂O und Thiodiglykolsäure eine komplexe Silberverbindung²⁾.

Aus der α-Dibromadipinsäure COOH · CH(Br) · CH₂ · CH(Br) · COOH erhält man durch Behandlung mit Alkalisulfiden Tetrahydrothiophencarbonsäure



Durch Umsetzung des Magnesiumsalzes mit Silberadipinat oder Cinnamylat erhält man lösliche Silbersalze, durch Eintropfen in Alkohol erhält man die Silberkomplexsalze. Ebenso erhält man Silberkomplexsalze aus salicylsaurem Silber und dem Natriumsalz der Tetrahydrothiophenmonocarbonsäure



Epichlorhydrin wird mit NaHSO₃ behandelt, man löst das Natriumsalz der Chlorhydrinsulfosäure Cl · H₂ · CH(OH) · CH₂ · SO₃Na in Wasser, setzt die theoretische Menge NaHS hinzu und erhitzt zum Sieden. Man erhält so das Na-Salz der Thioglycerinsulfosäure SH · CH₂ · CH(OH) · CH₂ · SO₃Na. Beim Versetzen dieser mit Ag₂O und Erwärmen und späterem Abkühlen erhält man das Ag-Na-Salz der Thioglycerinsulfosäure AgS · CH₂ · CH(OH) · CH₂ · SO₃Na³⁾. Argentothioglycerinsulfonat des Natriums ist sehr wenig giftig und sehr stark desinfizierend⁴⁾. Ebenso kann man analoge Komplexverbindungen mit Quecksilber, Blei, Arsen und Antimon herstellen.

Das Silbersalz der Bordisalicylsäure erhält man durch Umsetzung äquivalenter Mengen Silbernitrat, Borsäure und Salicylsäure⁵⁾.

Acykal AgC₂N₂K ist ein Antigonorrhoeum⁶⁾. Es ist das krystallinische Doppelsalz von AgCN—CNK. Zumbuschs Präparat ist eine Lösung von AgCl in KCN⁷⁾.

Necaron ist ein Doppelsalz von AgK(CN)₂ und Kaliumcholat gegen Gonorrhöe.

Targesin ist eine komplexe kolloidale Diacetyltanninsilbereiweißverbindung⁸⁾.

Ichthargan ist ichthyolsulfosaures Silber⁹⁾ (siehe Ichthyol).

Unter dem Namen Argentol wurde ein im Wasser unlösliches Silberpräparat empfohlen, welches china-α-aseptolsaures Silber ist und leicht in Oxychinolin und metallisches Silber zerfällt.

Die Tiefenwirkung, die man von den Silberpräparaten besonders in der Urologie verlangt, kann man auch erhalten, wenn man Silberphosphat in einer wässrigen Lösung von Äthylendiamin auflöst. Bei diesem Präparate ist die Tiefenwirkung wohl größer¹⁰⁾, aber auch die Reizerscheinungen sind stärker, so daß sich dieses Silberpräparat von dem Moment an nicht halten konnte, als man auf den naheliegenden Gedanken verfiel, der bei allen Metallen schließlich und endlich in Anwendung gebracht wurde, Silber, um ihm Tiefenwirkung zu verleihen, mit Eiweißkörpern zu kombinieren. So wurde Argonin¹¹⁾ dargestellt, indem man Caseinnatrium mit salpetersaurem Silber versetzt und

¹⁾ DRP. 415 626, Zusatz zu DRP. 414 797.

²⁾ Bayer, Leverkusen, Schw.P. 105 813. D.R.P. 405 017.

³⁾ Lumière Lyon, A., F.P. 548 343.

⁴⁾ Lumière, Auguste: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 176, S. 540. 1923.

⁵⁾ Schulz, O. F. u. P. Joerrens, Berlin, D.R.P. 388 669.

⁶⁾ Bruck, Carl: Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 1434, 1808. 1923.

⁷⁾ S. auch Zumbusch: Münch. med. Wochenschr. Bd. 70, S. 619. 1923. — Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 808. 1923.

⁸⁾ Siebert, C. und Henryk Cohn: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 49, S. 1181. 1923.

⁹⁾ Cordes, Hermanni & Co., Hamburg, D.R.P. 114 394.

¹⁰⁾ Schaeffer: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 14. — Therap. Monatsh. 1894, S. 354.

¹¹⁾ Therap. Monatsh. 1895, S. 307.

die Lösung mit Alkohol ausfällt. Die so erhaltene Substanz ist im kalten Wasser schwer löslich und lichtempfindlich und enthält 4.3% Silber.

Ferner kann man Silberverbindungen, die in Wasser leicht löslich sind, auf die Weise darstellen, daß man die unlöslichen Verbindungen des Silbers mit Proteinstoffen mit Albumoselösung behandelt. Man geht zu diesem Zwecke in der Weise vor, daß man eine Peptonlösung mit Silbernitrat fällt und den entstandenen Niederschlag mit Protalbumose digeriert und die Lösung im Vakuum zur Trockene eindampft. Aus der so erhaltenen Verbindung kann Silber durch Salzsäure nicht abgespalten werden. Statt nun mit salpetersaurem Silber eine Peptonlösung zu fällen, kann man zu derselben Substanz gelangen, wenn man eine Peptonlösung mit feuchtem Silberoxyd schüttelt und die Silberpeptonverbindung dann mit Protalbumose digeriert.

Das so gewonnene Produkt, Protargol genannt (A. Eichengrün), enthält 8.3% Silber, hat keine Ätzwirkung, besitzt aber starke, den Silberverbindungen eigentümliche bactericide Effekte¹⁾. Von demselben Gedanken ausgehend, zu wasserlöslichen Proteinverbindungen des Silbers zu gelangen, hat L. Lilie nfeld einen identischen Weg eingeschlagen, indem er den alkohollöslichen Anteil der Spaltungsprodukte der Paranucleoproteide, den schon Danilewski Protalbin genannt hat, mit Silber behandelte und so eine Silberprotalbin-Verbindung, das Largin²⁾, erhielt. Die wässerigen Lösungen des Largin werden weder durch Chloride, noch durch Eiweiß gefällt.

Lösliche Eiweißverbindungen des Silbers, Eisens, Kupfers, Quecksilbers, Bleis, Zinks und Wismuts erhält man weiter bei Verwendung der Pflanzenglobuline, wenn man Pflanzenlegumin in Alkali löst und einen Überschuß von Alkali zusetzt, hierauf das betreffende Metallsalz, z. B. Silbernitrat, in berechneter Menge eingießt. Ein etwa entstandener Niederschlag verschwindet beim Erwärmen auf dem Wasserbad. Die Reaktionsflüssigkeit fällt man mit Alkohol oder dialysiert sie und trocknet dann im Vakuum.

Man läßt auch Silbersalze oder Silberoxyd auf Methylenproteine (durch Einwirkung von Formaldehyd auf Proteine in der Kälte erhalten) einwirken bzw. auf Methylenalbumosen³⁾.

Man erhält komplexe Silberverbindungen des Glykokolls, indem man Silbernitrat bzw. Silbersulfat mit einem Überschuß von Glykokoll behandelt. Ersetzt man in diesen Verfahren diese Silbersalze durch Silberacetat bzw. Harnstoffsilber, so entstehen ebenfalls komplexe Silberverbindungen des Glykokolls. Die Lösungen reagieren schwach alkalisch und geben mit Lauge keine Fällung⁴⁾.

Auf Glykokollsilber bringt man einen Überschuß eines Gemisches von α -Aminosäuren, wie es durch Totalhydrolyse von Eiweiß gewonnen wird zur Einwirkung und erhält eine komplexe Silberverbindung⁵⁾.

Bei allen diesen Silberpräparaten, welche als Silbersalze von Eiweißkörpern anzusehen sind, ist zu bemerken, daß ihnen je nach ihrem Silbergehalt und nur von diesem abhängig, bactericide Wirkungen zukommen. Es empfiehlt sich daher, bei der Darstellung dieser Präparate darauf zu sehen, und desto wertvoller ist auch das Endprodukt, daß die Körper möglichst reich an Silber sind und daß sie sich in Wasser möglichst leicht lösen. Es ist nämlich ein Nachteil dieser Präparate, daß sie, wegen ihrer schweren Benetzbarkeit und auch wegen ihrer meist sehr schweren Löslichkeit sehr schlecht wieder in Lösung gehen. Die ätzende Wirkung des salpetersauren Silbers geht diesen Substanzen ab. Da wir nun in der Therapie in hohem Grade auf die ätzende Wirkung des salpetersauren Silbers angewiesen sind, wird dieses Präparat von all den besprochenen nach dieser Richtung hin nicht verdrängt werden. Hingegen sind für Tiefenwirkungen solche komplexe oder halbkomplexe Silbereiweißverbindungen zu empfehlen.

Die Spaltungsprodukte des Leims (Gelatosen) z. B. werden neutralisiert, mit Silbernitrat versetzt und eingedampft oder mit Alkohol oder Aceton gefällt. Die Gelatosesilber-

¹⁾ Neisser: Dermatol. Zentralbl. 1897, H. 1. — Barlow: Münch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 45.

²⁾ Pezzoli: Wien. klin. Wochenschr. 1898, Nr. 11.

³⁾ D.R.P. 118353, 118496.

⁴⁾ Hoffmann-La Roche, Schw.P. 86514, 86515, 86996, 86997.

⁵⁾ Hoffmann-La Roche, Schw.P. 87902, Zusatz zu 84832.

verbindungen enthalten ca. 20% Ag¹). Statt Silbernitrat kann man organische Silberverbindungen oder Silberoxyd benutzen²). Die Silbergelatosen erhält man auch, wenn man das Neutralisationsmittel für die Gelatosen erst nach dem Vermischen der Gelatosenlösung mit der Silberlösung zugibt³).

Hegonon ist eine Silbernitratammoniakalbumose, welche etwa 7% Silber enthält, in Wasser leicht löslich ist und alkalisch reagiert.

In Wasser leicht lösliche Silberverbindungen der Proteinstoffe, die Silber in so fester Bindung enthalten, daß es selbst durch Salzsäure nicht abgespalten wird, entstehen, wenn man die Niederschläge von Silbersalzen mit Proteinstoffen einer Behandlung mit Albumosenlösung unterwirft und die so erhaltene Lösung im Vakuum zur Trockene eindampft oder mit Alkohol fällt. An Stelle der mit Silbersalzen aus Proteinlösungen erhaltenen Niederschläge kann man auch diejenigen Silberverbindungen dem Verfahren unterwerfen, welche man durch Schütteln der Lösungen von Proteinstoffen mit frisch gefälltem, feuchtem Silberoxyd erhält⁴).

Die nach D.R.P. 105866 erhältlichen oder diesen ähnlich sich verhaltenden Silberverbindungen von Proteinstoffen geben mit Harnstoff, Methylharnstoff oder Dimethylharnstoff haltbare, in Wasser rasch lösliche Präparate⁵).

Die nach D.R.P. 105866 erhältlichen Silberverbindungen der Proteinkörper behandelt man mit in Wasser löslichen Salzen solcher Säuren, die mit Silber keine unlöslichen oder wenig löslichen oder komplexen Verbindungen eingehen oder Silbersalze reduzieren. Z. B. wird die Silberproteinverbindung mit Natriumacetat oder Kalium-, Zink- oder Aluminiumsalzen der Phenyläthyllessigsäure, Phenyläthyllessigsäure, Benzoesäure, p-Toluolsulfosäure, Weinsäure, Citronensäure oder der Borsäure innig verrieben und als Pulver verwendet⁶).

Riedel stellt ein leichtlösliches Doppelsalz aus Succinimid Silber und Hexamethylentetramin her durch Lösen dieser beiden Verbindungen und Einengen zur Krystallisation⁷).

Silbersalze in Wasser unlöslicher substituierter Quecksilberkohlenstoffverbindungen mit den Alkalisalzen von stickstoffhaltigen Verbindungen mit amphoterem oder schwach saurem Charakter bilden beständige, in Wasser leicht lösliche Additionsderivate. Mit verdünnten Kochsalzlösungen geben sie keinen Niederschlag, sondern bilden kolloidales Chlor Silber. Beschrieben ist die lösliche Verbindung von oxymercurithylessigsäurem Silber mit diäthylbarbitursäurem Natrium, sowie die Verbindung von oxymercuribenzoensäurem Silber mit Succinimid⁸).

Glykocholsaures Silber kann wegen seiner geringen Löslichkeit und leichten Zersetzlichkeit als solches nicht verwertet werden. Durch Behandeln mit Ammoniak erhält man eine Ammoniak Silberglykocholatverbindung, die leicht löslich ist⁹).

Man kann das therapeutisch wirksame Silberglykocholat auch dadurch in löslicher Form erhalten, daß man an Stelle von Ammoniak Hexamethylentetraminlösung auf glykocholsaures Silber einwirken läßt¹⁰). Man erhält die gleiche Ammoniak Silberglykocholatverbindung, wenn man glykocholsaures Ammon in wässriger oder alkoholischer Lösung mit Silberoxyd behandelt bzw. die Glykocholsäure in wässriger oder alkalischer Suspension bzw. Lösung der Behandlung mit Ammoniak und Silberoxyd unterwirft, sowie wenn man ammoniakalische Silberoxydlösung auf Glykocholsäure einwirken läßt¹¹). Man läßt Silbersalze auf Glykocholate bei Gegenwart von Ammoniak einwirken¹²). Durch Einwirkung von glykocholsaurem Silber oder von Silberglykocholatverbindungen auf Proteine oder deren Derivate gelangt man zu beständigen Produkten, welche serumlöslich und Silber in maskierter Form enthalten. Sie sind stark bactericid¹³). Man gelangt zu den gleichen Produkten, wenn man die Reihenfolge des Arbeitsganges in der Weise abändert, daß man zuerst Silberproteine, Silbereiweißderivate bzw. Silbereiweißabbauprodukte darstellt und diese auf Glykocholate oder Glykocholsäure einwirken läßt oder daß man in Gemischen oder Verbindungen von Glykocholat oder Glykocholsäure mit Proteinen, Eiweißderivaten oder Eiweißabbauprodukten Silberoxyd oder Silbersalze zur Umsetzung bringt. Die Patentschrift enthält Beispiele für die Anwendung von Caseintrypsinpepton und von Caseinsilber¹⁴).

Choleval ist ein kolloidales Silberpräparat mit gallensaurem Natrium als Schutzkolloid (E. Merck).

¹) Höchster Farbwerke, D.R.P. 141967.

²) D.R.P. 146792, Zusatz zu D.R.P. 141967.

³) D.R.P. 146793, Zusatz zu D.R.P. 141967. ⁴) D.R.P. 105866.

⁵) Bayer, D.R.P. 322756. ⁶) Bayer, Leverkusen, D.R.P. 392088, Ö.P. 92889.

⁷) D.R.P. 217987. ⁸) Bayer, D.R.P. 261875. ⁹) Höchst, D.R.P. 284998.

¹⁰) D.R.P. 290262, Zusatz zu D.R.P. 284998.

¹¹) D.R.P. 284999, Zusatz zu D.R.P. 284998.

¹²) D.R.P. 289182, Zusatz zu D.R.P. 284998.

¹⁴) D.R.P. 301871, Zusatz zu D.R.P. 292517.

¹³) Höchst, D.R.P. 292517.

Prüft man die Wirkung des Silbers in anorganischen, organischen und komplexen Verbindungen (Silbernitrat, Silbercitrat, Argentamin, Albargin, Protargol, Argonin, Choleval, Kollargol), so geht mit Ausnahme der beiden letzteren Präparate die toxische Dose mit dem Silbergehalt parallel. Die Giftigkeit des Cholevals ist erheblich größer, diejenige des Kollargols geringer als sie dem Silbergehalt der übrigen Verbindungen entspricht. Kollargol tötet Spirochäten beim Lueskaninchen ab. Silber ist ein zur inneren Desinfektion geeignetes Gift für die Syphilisspirochäte. Eine antisiphilitische Wirkung wird bei den meisten Silberverbindungen festgestellt, bei allen tritt die Wirkung auf die Spirochäten und die Heilung der Syphilome langsamer ein als bei den Arsenobenzolen, aber allen Verbindungen gemeinsam ist die Beeinflussung der Spirochäte und die Heilwirkung in einer Dosis, die von der tödlichen mehr oder weniger entfernt ist. Beim kolloidalen Silber erfolgt das Verschwinden der Spirochäten langsamer als bei den verschiedenen geprüften nicht kolloidalen Verbindungen. Der Hauptunterschied liegt in der Wirkung des Silbers und des Quecksilbers bei der Kaninchensyphilis, in der Art der Beeinflussung der Spirochäten und in der Dosis, mit der sich eine Wirkung auf die syphilitischen Produkte der Spirochäten erzielen läßt. Bei Quecksilberverbindungen wirken fast nur Dosen, die ganz in der Nähe der tödlichen liegen oder die mit der tödlichen zusammenfallen. Bei der Prüfung von kolloidalem Gold, Silber, Palladium, Wismutoxyd, Kobalt und Eisen, sowie von verschiedenen Metallsalzen zeigt es sich, daß außer dem Golde keines der untersuchten Metalle oder Metallsalze überhaupt Wirkung auf die Spirochäten oder auf die manifeste Erscheinung der Kaninchenschanker hatte, so daß Kolle die Wirkung des Silbers auf Kaninchensyphilome auch als spezifisch ansieht¹⁾.

Salze der Thioglykolsäure, welche als Gonorrhöemittel verwendet werden sollen, erhält man durch Behandlung der Thioglykolsäure mit Silbersalzen und Natronlauge. Alkohol fällt die Verbindung $\text{AgS} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COONa}^2)$.

Silberpräparate erhält man, wenn man Lösungen von in Wasser löslichen Alkylderivaten der Kohlenhydrate, wie Cellulose, Stärke, Dextrin, Inulin, mit wässrigen neutralen oder basischen Lösungen von Ag-Verbindungen versetzt, zur Trockne bringt oder durch Zusatz von Alkohol oder Alkohol-Äther oder Aceton die Silberpräparate fällt³⁾.

Durch Einwirkung von Silbersalzen auf 4-Amino-2-mercaptobenzol-1-carbonsäure erhält man komplexe Aminoargentomercaptobenzolcarbonsäure. In eine Lösung der Säure, die man durch Diazotierung von 4-Nitro-2-aminobenzol-1-carbonsäure, Überführung der Diazoverbindung mit Rhodankalium in Gegenwart von Rhodankupfer in die 4-Nitro-2-rhodanbenzol-1-carbonsäure und Behandeln dieser mit reduzierenden Mittel erhält, läßt man in konz. Ammoniak und wässrigem Aceton eine ammoniakalische Lösung von Silberacetat, Silberchlorid, Silberfluorid oder Silbernitrat einlaufen, fällt mit Alkohol und Aceton, löst den Niederschlag in wässrigem Ammoniak und säuert mit verdünnter Salzsäure an. Die 4-Amino-2-argentomercaptobenzol-1-carbonsäure enthält 42% Silber⁴⁾.

Kolloidal lösliche Silbersalze mercurierter aromatischer Carbonsäuren erhält man, wenn man die Silbersalze in Gegenwart von Schutzkolloiden, wie z. B. Spaltungsprodukte der Gelatine, erzeugt oder die in üblicher Weise frisch dargestellten Salze durch Zusatz dieser Schutzkolloide in Lösung bringt. Beschrieben ist die Darstellung von oxymercurisalicylsaurem Silber, von mercuribenzoesaurem Silber und von cyanmercurisalicylsaurem Silber durch Umsetzung der entsprechenden Alkalisalze mit Silbernitrat; als Schutzkolloid dient eine neutralisierte Lösung von Glukose⁵⁾.

Läßt man auf Thioacidyl-derivate aromatischer Amine anorganische oder organische Silbersalze einwirken, so erhält man komplexe Silberverbindungen. Thioglykolaminophenol gibt das in Wasser lösliche Silberthioglykolyaminophenol. Beschrieben sind Silberthioglykolyaminonatriumsalicylat, Silberthioisovalerylammonatriumsalicylat, Silberthioisovalerylammonatriumsalicylat⁶⁾.

1) Kolle, W. u. H. Ritz: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 45, S. 481. 1919.

2) Flora, Zürich, E.P. 156103/1920.

3) Lilienfeld, L., Wien, Ö.P. 89272.

4) Chem. Fabrik vom Schering, D.R.P. 377914.

5) Riedel A.G., D.R.P. 364182.

6) Hoffmann-La Roche & Co., Basel, D.R.P. 356912, Schw.P. 90809, 91108 u. 91109.

Arylthioharnstoffe der Zusammensetzung $\text{Aryl} \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH}_2$ (arylsubstituierten oder nicht substituierter aromatischer Kern) werden mit Silbersalzen behandelt. Man erhält komplexe Silberverbindungen aromatischer Thioharnstoffe. Beschrieben sind die Silberverbindungen des p-Oxyphenylthioharnstoffes, der Thiocarbaminosalicylsäure und des 3-Thiocarbamino-6-amino-10-methylacridinium¹⁾.

Ein kolloidal lösliches Schwermetallsalz der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure erhält man entweder wenn man das Silbersalz der Säure bei Gegenwart von Eiweißstoffen oder deren Abbauprodukten erzeugt oder das frisch gefällte Salz mit Lösungen dieser Stoffe behandelt²⁾.

Eisen.

Eisenpräparate werden aus zwei Gründen in der Therapie benützt. Die größte Verwendung findet Eisen in der Therapie als Heilmittel bei Chlorose und Anämie, wo es als Material zum Aufbaue und zur Regeneration der roten Blutkörperchen dienen soll, oder, wie andere glauben, als Reizmittel für die Regeneration; ferner werden in der Therapie die blutstillenden Eigenschaften des Eisens, wenn auch in weit geringerem Maße, benützt. Diese letztere Eigenschaft, Blut zur Koagulation zu bringen, kommt aber nur der Oxydreihe der Eisensalze zu, fehlt jedoch der Oxydulreihe vollständig.

Über den therapeutischen Wert der Eisenpräparate bei Chlorose zu sprechen ist hier nicht am Platze. Jedenfalls stehen die Praktiker ausnahmslos auf dem Standpunkte, daß man mit der Eisentherapie gute Erfolge zu verzeichnen hat. Eine andere Frage ist es, ob es sich besser empfiehlt, anorganische Eisenpräparate oder organische, insbesondere solche, in denen Eisen in einer larvierten, nicht ionisierbaren Form enthalten ist, zu verwenden. Die große Erfahrung der Kliniker hat gezeigt, daß für die Therapie die anorganischen Salze unter sonst gleichen Umständen mindestens dasselbe leisten wie die organischen Präparate mit larviertem Eisen. Die Zahl der seit langer Zeit empfohlenen Eisenverbindungen ist Legion. Diese hier eingehend zu besprechen, erscheint überflüssig, da es sich meist um anorganische oder organische Salze des Eisens handelt, deren Säure ohne jede Beziehung zur Wirkung ist.

Für die Verwendung bei Chlorose und Anämie eignen sich von den Salzen die Oxydulsalze aus dem Grunde besser, weil die Oxydsalze eine ätzende Wirkung haben und deshalb den Magen stärker belästigen als die Oxydulsalze.

Die ätzenden und den Magen belästigenden Wirkungen des Eisens, ferner die unangenehme Nebenwirkung auf die Zähne haben von jeher das Bestreben gezeigt, unschädliche Präparate dieser Art zu gewinnen. Zum Teil wurde dieser Zweck durch die pharmazeutische Darreichungsform erreicht.

Eine Richtung ging dahin, Präparate darzustellen, in denen das Eisen in einer Form gebunden ist wie im Hämoglobin selbst, daß es sich nämlich durch Schwefelammonium nicht mehr nachweisen läßt.

Vom Hämoglobin ausgehend, hat R. Kobert durch Reduktion mittels Zink das sog. Hämol dargestellt, welcher eisenhaltige Eiweißkörper das Eisen noch in derselben Form gebunden enthält wie Hämoglobin, der rote Blutfarbstoff. Die Kliniker halten jedoch daran fest, daß die verschiedenartigen Blutpräparate, sowie die rein dargestellten Hämoglobinpräparate bei ihrer therapeutischen Verwendung vor den gewöhnlichen Eisenmitteln keine Vorzüge haben, wenn auch in den letzten Jahren die Verwendung von Blutpräparaten in der Eisentherapie eher zugenommen hat.

R. Bunge³⁾ hat in der Leber einen eigentümlichen eisenhaltigen Eiweißkörper (Hämatogen) gefunden, welcher dadurch charakterisiert ist, daß in einer ammoniakalischen Lösung desselben Schwefelammonium unmittelbar keinen Niederschlag erzeugt.

¹⁾ Schw.P. 90808, 91780, 91781.

²⁾ C. Paa1, Leipzig, D.R.P. 410365.

³⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 10, S. 453. 1886.

Einen analogen Körper wollten O. Schmiedeberg¹⁾ und Pio Marfori²⁾ nach folgendem Verfahren darstellen.

Zuerst wird aus Eiweiß Alkalalbuminat erzeugt und das Albuminat ausgefällt. Man löst dieses in Ammoniak wieder auf und versetzt es mit einer mit Ammoniak neutralisierten Lösung von weinsaurem Eisen. Man erwärmt, filtriert die Lösung und fällt mit Essigsäure aus. Man bekommt immer ein Präparat von konstantem Eisengehalt. Im Mittel erhält die Ferratin genannte Verbindung 0.702 g Fe.

Diese Verbindung ist resorbierbar, was nach Pio Marfori nur bei Präparaten mit organisch gebundenem Eisen möglich ist. Der große Enthusiasmus, mit dem diese anscheinend große Errungenschaft begrüßt wurde, hat sich inzwischen schon gelegt.

De Groot³⁾ wies darauf hin, daß dieser künstliche Körper mit der Eisenverbindung der Leber (Bunges Hämato-gen) keineswegs identisch ist, er sei vielmehr eine schwach saure, zu den Eisenalbuminaten gehörige Verbindung und stimmt in seinen Eigenschaften fast vollkommen mit dialysiertem Eisenalbuminat überein. Von Bunges Hämato-gen unterscheidet es sich dadurch, daß ihm durch salzsäurehaltigen Alkohol Eisen sofort entzogen wird. Battistini⁴⁾ erhielt gleiche Resultate bei Untersuchung dieser Ferratins. Auch in der Praxis zeigte es sich, wie zuerst an der Ziemßenschen Klinik konstatiert wurde, daß diese Substanz keinen Vorteil vor den übrigen Eisenpräparaten besitze. Durch Verdauung wird Hämato-gen nicht angegriffen, das Eisen des Ferratins aber in Eisenchlorid übergeführt⁵⁾.

Bei einer Nachuntersuchung der O. Schmiedeberg'schen Angaben fanden Beccari und Scaffidi⁶⁾ sowie E. Salkowski⁷⁾, daß das natürliche Ferratin kein Körper sui generis, keine Ferrialbuminsäure sei, sondern ein Nucleoproteid mit schwankendem Eisengehalt und daß die künstliche Ferrialbuminsäure mit dem natürlich vorkommenden Körper nicht identisch oder verwandt sei.

Wenn man sich bei einem Eisenpräparat überzeugen will, ob das Eisen in demselben organisch gebunden (larviert) ist oder ob es sich um ein organisches Eisensalz handelt, bedient man sich am besten der Probe von Macallum⁸⁾. Diese Probe beruht auf der Verfärbung von Hämatoxylinlösungen durch Eisensalze. Man bereitet eine frische $\frac{1}{2}$ proz. Lösung von Hämatoxylin in Wasser und setzt eine kleine Menge der zu prüfenden Substanz zu. Präparate, welche ionisierbares Eisen enthalten, erzeugen eine blauschwarze Färbung, während die Präparate mit organisch gebundenem Eisen mit dem Hämatoxylin nicht reagieren. Eine Prüfung mit diesem Reagens zeigt, daß das Spaltungsprodukt des Hämoglobins, Hämatin, sowie Hämato-gen, organische (larvierte) Eisenverbindungen sind, hingegen ist das künstliche Ferratin eine anorganische Eisenverbindung, ebenso wie alle sonstigen Eisenpeptonate und Albuminate.

Warum trotzdem im künstlichen Ferratin das Eisen scheinbar larviert erscheint, ist aber von keiner Seite genügend aufgeklärt worden. Von Interesse für diese auffällige Verhalten des Ferratin ist, daß Cuperatin [eine dem Ferratin nachgebildete Kupferverbindung (Kupferalbuminsäure)] auch für den Menschen im wesentlichen unbedenklich wirkt, während stearinsäures

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33, S. 101.

²⁾ Therap. Monatsh. 1895, Nr. 10. — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 29, S. 212.

³⁾ Nederl. Tijdschr. Pharm. 1895, S. 161. ⁴⁾ Wien. med. Presse 1895, S. 1842.

⁵⁾ Kobert, R.: Dtsch. med. Wochenschr. 1894, S. 600.

⁶⁾ Malys Jahresber. d. Tierchemie Bd. 32, S. 494. 1902. — Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 54, S. 488. 1907/8.

⁷⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 58, S. 282. 1908/9.

⁸⁾ Journ. of physiol. Bd. 22, S. 92, 187.

Kupfer sehr giftig ist¹⁾. Nach Schwart ist diese Angabe unrichtig. Bei solchen Kupferverbindungen ist die Wirkung sehr verlangsam, aber sonst identisch.

Um die unangenehmen Nebenwirkungen der Eisenpräparate zu vermeiden, bedient man sich mit Vorliebe der Verbindungen des Eisens mit Eiweiß (Eisenalbuminate) (hierher gehört auch das Ferratin), Pepton (Eisenpeptonate), Albumosen (z. B. Eisensomatose), Eisensaccharate usw.

Ein Eisenpräparat, welches im Magensaft ganz unlöslich und erst durch Einwirkung von Darmsaft Eisen abspaltet, soll die Eisenverbindung des Naphtholgrün (Eisenverbindung des α -nitro- β -naphthol- β -sulfosäuren Natrons) sein. Therapeutische Versuche liegen nicht vor.

Der Bedarf nach Eisenpräparaten liegt bei der großen Verwendung von Eisen darin, daß man den Magen wenig belästigende Kombinationen sucht und bei dem langen Gebrauche dieser Mittel gern abwechselt. Dieses ist der Grund der wahren Hochflut verschiedenster Eisenpräparate, die täglich „erfunden“ werden.

So haben Knoll & Co.²⁾ ein P- und N-haltiges Eisenpräparat aus Caseinverdauungsprodukten (durch Pepsinsalzsäure gewonnen) dargestellt, indem sie das Verdauungsgemisch neutralisieren und das Filtrat mit 5% Ferriammoniumsulfatlösung versetzen. Beim Erhitzen zum Sieden scheidet sich das Eisensalz einer N- und P-haltigen organischen Säure ab, die in Magensaft unlöslich, in schwacher Soda (Darmsoda) löslich ist, Triferriin genannt.

Jodparanucleinsaures Eisen erhält man durch Behandlung bei neutraler Reaktion wässriger Lösungen von Eisensalzen und Lösungen von Jod oder wässriger Lösungen von Jodparanucleinsäure mit Lösungen von Eisensalzen oder paranucleinsaurem Eisen mit Jodlösungen³⁾.

Es wurde auch vorgeschlagen, Eisen, sowie auch Silber und Quecksilber, mit Nuclein zu verbinden, was wohl keinen Vorteil vor anderen Säuren haben kann. Man gewinnt das notwendige Nuclein aus Hefe, indem man diese mit Alkali extrahiert und die Eiweißkörper in der mit Essigsäure angesäuerten Lösung bei 75° C koaguliert. Aus dem Filtrate wird das Rohnuclein mit saurem Alkohol gefällt. Das Nuclein wird mit Permanganat durch leichte Oxydation gereinigt. Die schwach alkalische Nucleinlösung versetzt man mit Salzen des Silbers, Quecksilbers oder Eisens und fällt die Lösung mit Alkohol, dem man etwas Neutralsalz zusetzt.

Das Ferrosalz der Glutaminsäure wird dargestellt, indem man Glutaminsäure mit metallischem Eisen unter Ausschluß von Luft in der Wärme behandelt⁴⁾.

Auch das innere Anhydrid der Glutaminsäure, die 2-Pyrrolidon-5-carbonsäure, gibt unter gleichen Bedingungen ein Ferrosalz⁵⁾.

In gleicher Weise kann man von anderen Aminosäuren und Peptonen zu Eisenoxydulverbindungen gelangen⁶⁾.

Das durch Einwirkung von Formaldehyd auf Tyrosin erhaltliche Produkt wird in Wasser gelöst, mit Eisenchlorid versetzt und mit Natronlauge neutralisiert, der Niederschlag in Natronlauge gelöst und die Lösung eingedampft. Die Verbindung enthält 1 Atom Fe auf 3 Mol. Methyltyrosinnatrium⁷⁾.

Lösliche Schwermetallverbindungen geschwefelter Eiweißkörper⁸⁾ erhält man, wenn man die durch Einwirkung von Schwefelkohlenstoff oder Kohlenoxysulfid auf Eiweißkörper oder eiweißähnliche Spaltungs- und Abbauprodukte in alkalischer Lösung erhaltlichen Produkte in rohem Zustand oder gereinigt mit Schwermetallen oder deren Verbindungen mit Ausnahme von Blei oder dessen Verbindungen in alkalischer Lösung umsetzt.

Nach O. Cohnheim⁹⁾ besitzt die Phosphorsäure die Fähigkeit, ähnlich wie Nucleinsäure, Eisen zu maskieren.

Komplexe Eisenverbindungen der Phosphorsäureester höherer aliphatischer Polyhydroxylverbindungen erhält man, wenn man z. B. das Calciumsalz der Fructosediphosphorsäure durch Umsetzung mit Phthalsäure, Natronlauge und Eisenchlorid in das normale Eisensalz des Esters überführt, dieses Salz in Wasser aufschlemmt, unter Eiskühlung mit 33proz. Natronlauge versetzt und aus der tiefbraunen Lösung die Komplexverbindung mit 95proz.

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Ed. 35, S. 437. ²⁾ D.R.P. 114273.

³⁾ Knoll, D.R.P. 258297. ⁴⁾ Hoffmann-La Roche, D.R.P. 264390

⁵⁾ D.R.P. 264391, Zusatz zu D.R.P. 264390.

⁶⁾ D.R.P. 266522, Zusatz zu D.R.P. 264390. ⁷⁾ Flora-Zürich, Schw.P. 97750.

⁸⁾ D.R.P. 264926. ⁹⁾ Cohnheim, O.: Chemie der Eiweißkörper.

Alkohol als dunkelbraunes Öl fällt. Beim Verreiben des öligen Rückstandes mit absolutem Alkohol zerfällt er zu einem Pulver. Beschrieben wird das komplexe Eisensalz der Fructosemonophosphorsäure, Saccharosephosphorsäure, Mannitmonophosphorsäure¹⁾.

Die Darstellung der sauren Eisensalze der Phosphorweinsäure geschieht durch Umsetzung der Alkalisalze der genannten Säure mit Eisensalzen oder Einwirkung von Weinsäure auf die Eisenphosphate oder Fällen der Eisentartrate mit Phosphorsäure. Man kann auch aus der durch Einwirkung von überschüssiger Weinsäure auf Eisenphosphate gewonnenen Lösung die komplexen Salze durch Wasser, Alkohol oder Alkali abscheiden. Dargestellt wurden saures Ferro- und Ferriphosphortartrat²⁾.

Man kann an Stelle von Weinsäure Citronensäure verwenden und so die sauren Ferro- und Ferriphosphocitrate erhalten³⁾.

Eisenreiche Derivate höherer ungesättigter Halogenfettsäuren erhält man, wenn man die höheren ungesättigten Halogenfettsäuren mit mehr frisch gefälltem Eisenhydroxyd zusammenschmilzt, als zur Bildung der normalen Eisensalze dieser Säuren notwendig ist. Beschrieben sind solche Eisenverbindungen von Taririnsäuredijodid und Stearolsäuredibromid⁴⁾. Eisensalze der höheren ungesättigten Halogenfettsäuren erhält man durch Fällung der Alkalisalze dieser Säure mit einer wässrigen Lösung von Ferrosulfat. Beschrieben sind Eisentaririnsäuredijodid und dibromelaidinsäures Eisen⁵⁾.

Freie hochmolekulare Monojodfettsäuren⁶⁾ werden in die unlöslichen Salze des Eisens und Mangans verwandelt. Die alkoholische Lösung der Säure wird mit Kalilauge neutralisiert und mit Manganchlorür versetzt. Das Eisensalz wird mit Eisenchlorür in gleicher Weise erhalten.

G. Richter-Budapest⁷⁾ verbindet Lecithin und dessen Halogenderivate mit Ferrohalogeniden, indem er alkoholische Lösungen von Ferrobromid oder Ferrojodid mit alkoholischen Lösungen von Lecithin, Bromlecithin oder Jodlecithin vermischt und die ausgefallenen Niederschläge, nach dem Abkühlen mit Eis, mit Alkohol auswäscht.

Claaß stellte Ferroxybenzoate dar, denen starke antibakterielle Eigenschaften zukommen sollen. Man läßt auf Alkalisalze von Oxybenzoesäuren, deren Derivate und Kernhomologe oder Substitutionsprodukte unter gleichzeitigem Zusatz geringer Mengen eines Reduktionsmittels, wie Natriumhydrosulfid, Ferrosalze in wässriger Lösung bei Temperaturen bis zu 100° einwirken. Beschrieben sind saures Ferro-p-oxybenzoat, saures Ferro-o-kresotinat, saures Ferro-3-amino-2-oxy-1-benzocarbonat, saures Ferro-o-methoxybenzoat⁸⁾.

Von sehr vorübergehendem Erfolg begleitet war die anfangs ebenfalls mit großem Jubel erfolgte Einführung von blutstillenden Eisenverbindungen. Gleichzeitig kam dasselbe Präparat unter zwei verschiedenen Bezeichnungen Ferropyrin⁹⁾ und Ferripyridin¹⁰⁾ auf den Markt. Es ist dies die Doppelverbindung des Eisenchlorids mit dem Antipyrin, welches kräftig adstringierend und schwach anästhesierend wirkt. Aus dem gleichen Grunde wurde Eisenchloridchinin dargestellt. Beide verbinden mit ihrer blutstillenden Wirkungen auch alle jene schädlichen Nebenwirkungen, welche dem Eisenchlorid eigen sind und die dessen Anwendung zur Blutstillung so außerordentlich beschränken.

M. Claass stellt folgende Verbindungen dar: Ferrodialicylat und das Kaliumsalz des Ferridialicylats, Ferriferrisalicylat, die basische Verbindung und das Ferroferrosalicylat, entsprechend dem Ferroferrocyanid. Das von Hager als Ferrum salicylicum bezeichnete Ferrisalicylat gibt es nicht. Die herstellbaren Ferrisalicylate sind unlösliche Verbindungen ohne arzneilichen Wert. Als Ferrum salicylicum könnte nur das Ferrosalicylat bezeichnet werden, welches ausgesprochen keimtötende und zusammenziehende Eigenschaften besitzt. Die violette Verbindung, welche bei der Salicylsäure-Eisenreaktion

¹⁾ Bayer, D.R.P. 338735. ²⁾ D.R.P. 211529.

³⁾ D.R.P. 211530, Zusatz zu D.R.P. 211529.

⁴⁾ Hoffmann-La Roche, D.R.P. 281551.

⁵⁾ Hoffmann-La Roche, D.R.P. 249720.

⁶⁾ D.R.P. 202353, Zusatz zu D.R.P. 180622. Das Hauptpatent: D.R.P. 180622 siehe bei Jod.

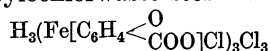
⁷⁾ D.R.P. 237394.

⁸⁾ D.R.P. 279865.

⁹⁾ Auf Veranlassung von Cubasch (Wien. med. Presse 1895, N. 7) von Knoll & Co., Ludwigshafen, dargestellt.

¹⁰⁾ Auf Veranlassung von Witkowski von den Farbwerken Höchst a. M. dargestellt.

entsteht, ist eine Ferrisalicylchlorwasserstoffsäure der Formel



in welcher das Verhältnis von Eisen: Salicylsäure: Salzsäure wie 1:1:2 ist.

Aus Ligninsäure und Eisensalzen erhält man einen unlöslichen Niederschlag, ligninsaures Eisen¹⁾.

Elektroferrol ist 0,5proz. elektrisch zerstäubtes kolloidales Eisen.

Arsenverbindungen.

Neben Quecksilber und Jod, welche bis vor kurzem die beiden spezifisch auf Syphilis wirkenden Elemente waren, spielen in der letzten Zeit eine sehr große und entscheidende Rolle in der Therapie der Syphilis, zahlreicher Spirillosen-, Trypanosomen- und Leishmaniosenerkrankungen, sowie der Malaria, Verbindungen des Arsens, Antimons, Wismut neben Metallverbindungen (Gold, Kupfer usw.), welche gegen Tuberkulose empfohlen werden.

Es ist sehr auffällig, daß im periodischen System in der Stickstoffreihe von 8 Elementen 5 sind, welche bei Infektionskrankheiten Verwendung finden können, und zwar Arsen, Antimon, Bismuth, Tantal und Vanadium, während unter allen übrigen Elementen nur zwei: Quecksilber und Silber zu finden sind, eventuell auch Gold, die solche Wirkungen ausüben.

An Süßwasserinfusorien erweist sich eine wässrige Lösung von Arsenwasserstoff als viel weniger giftig als eine Lösung der arsenigen Säure mit demselben Arsengehalt²⁾.

Arsen in kolloidaler Form enthaltende Präparate erhält man durch Reduktion von Arsenverbindungen auf nassem Wege bei alkalischer Reaktion und bei Gegenwart von Schutzkolloiden³⁾. Die Wirkung von Arsenverbindungen ist ja nach Wertigkeit des in ihnen enthaltenen Arsens verschieden.

Die Verbindungen mit dreiwertigem Arsen sind stärker wirksam als die mit fünfwertigem. Ebenso kommt dem dreiwertigen anorganischen und organisch gebundenen Arsen (Natriumarsenit, Salvarsan) eine höhere keimtötende und entwicklungshemmende Wirkung bei Bakterien und Protozoen zu als dem fünfwertigen organischen und anorganischen Arsen (Natriumarsenat, Atoxyl, Arsacetin). Prüft man dreiwertiges Antimon (Brechweinstein) und fünfwertiges Antimon (Kaliumpyroantimoniat), so findet man in gleicher Weise dreiwertiges Antimon wirksamer als das fünfwertige. Auch auf die Hefegärung wirken Arsenite viel stärker hemmend als Arsenate⁴⁾. Für isolierte Organe ist arsenige Säure 300mal giftiger als Arsensäure⁵⁾. Trypanosomen (Nagana ferox) werden von arseniger Säure (1:20000), durch Arsensäure erst (1:100) getötet (200fach so stark).

Während arsenige Säure und organische Arsenderivate mit dreiwertigem Arsen Trypanosomen im Reagensglase töten, haben Arsensäure und organische Verbindungen mit fünfwertigem Arsen nicht diese Wirkung. Verbindungen mit dreiwertigem Arsen sind für die höheren Tiere weit giftiger als die mit fünfwertigem.

Schon sehr geringe Mengen arseniger Säure genügen nach den Untersuchungen von Laveran und Mesnil, um Trypanosomen aus dem Blute der Mäuse zum Verschwinden zu bringen, aber es treten immer wieder neue Parasiten auf, die auf erneute Zufuhr von Arsen wieder verschwinden.

Die bekannten Wirkungen der arsenigen Säure haben mehrere Versuche

¹⁾ C. S. Fuchs-Heppenheim, D.R.P. 327087.

²⁾ Fühner, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 82, S. 44. 1917.

³⁾ Heyden, D.R.P. ang. C. 15869.

⁴⁾ Friedberger, E. u. G. Joachimoglu: Biochem. Zeitschr. Bd. 79, S. 136. 1917.

⁵⁾ Joachimoglu: Biochem. Zeitschr. Bd. 70, S. 144. 1915.

gezeitigt, um Derivate der arsenigen Säure für die innere Anwendung als Ersatzmittel der Grundsubstanz einzuführen. Der Versuch, Dimethylarsinsäure $(\text{CH}_3)_2\text{AsO} \cdot \text{OH}$ als ungiftige Ersatzmittel des Arsens einzuführen, ist hinter den gehegten Erwartungen zurückgeblieben. Die ersten Untersucher der Kakodylsäure hielten sie für ungiftig, aber sie ist ebenfalls als giftig anzusehen, da sie im tierischen Organismus später dieselben Erscheinungen erzeugt, wie die anorganischen Arsenpräparate. Die organischen Arsenverbindungen scheinen den Organismus z. T. zu passieren, ohne in eine der giftigen anorganischen Verbindungen des Arsens überzugehen, z. T. werden sie aber in Form von arseniger Säure und Arsensäure ausgeschieden. Die pharmakologische Wirkung der Kakodylsäure ist daher nicht allein auf die Bildung von anorganischen Arsenoxyden zurückzuführen. Der größte Teil der Kakodylsäure wird von einer großen Zahl von Organen zu flüchtigem Kakodyloxyd reduziert, und zwar in erster Linie vom Magen, Darm und der Leber; als solches wird sie dann vom Organismus ausgeschieden, zum großen Teil durch die Exspirationsluft und dies besonders, wenn die Einnahme per os stattgefunden¹⁾. Von der eingeführten Kakodylsäure wird ein Teil im Harn unverändert ausgeschieden, ein anderer, sehr kleiner Teil, wird im Organismus oxydiert, und dessen Arsen erscheint in Form von arseniger Säure oder Arsensäure, nämlich nur $2,3 \frac{0}{0}$, im Harn. Die therapeutischen Wirkungen der Kakodylsäure beruhen nach Heffters Ansicht auf dem im Organismus abgespaltenen Arsen, und die Säure ist nur in dem Maße wirksam, als sie der Oxydation anheimfällt. Die Kakodylverbindungen wirken zunächst anders als Arsenik, aber sobald sie längere Zeit im Körper verweilen und sich zersetzen, treten Arsensymptome auf²⁾. Es scheint hier ein analoges Verhalten wie beim Quecksilberdimethyl vorzuliegen. Nach Schulz ist die Kakodylsäure bei Berücksichtigung gleichen Arsengehaltes weniger giftig als Arsenigsäureanhydrid. Es handelt sich also nur um Verlangsamung und nicht um Verringerung der Wirkung durch Eintritt der organischen Radikale in die Arsensäure. Doch zeigt die Kakodylsäure unangenehme Nebenwirkungen, da sie dem Harne, Schweiß und der Respirationsluft der Kranken einen sehr widerlichen Geruch verleiht. Die Kakodylatvergiftung unterscheidet sich von den übrigen durch anorganische und organische Arsenverbindungen hervorgerufenen Vergiftungen durch Hämorrhagien, Gefäßerweiterung, Schleim- und Fibrinansammlung in Lunge und Bronchien.

Kakodylsäure wirkt selbst in letalen Mengen nicht trypanocid, Methyl- und Äthylarsensäure erst in Mengen, die den letalen sich nähern.

Äthylarsenoxyd reizt in reinem Zustande die Haut stark. Es macht akutes Lungenödem, wie Methylarsenoxyd, das aber weniger giftig wirkt³⁾.

Methylarsin CH_3AsH_2 hat kaum basische Eigenschaften und ist sehr giftig⁴⁾. Diäthylarsin $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{AsH}$ ist äußerst giftig. Kakodylchlorid $(\text{CH}_3)_2\text{AsCl}$ hat einen furchtbar widerlichen, reizenden Geruch, ebenso Kakodylfluorid. Kakodylcyanid $(\text{CH}_3)_2\text{As} \cdot \text{CN}$ ist sehr giftig⁵⁾. Kakodyloxyd $[(\text{CH}_3)_2\text{As}]_2\text{O}$ hat einen unerträglichen, heftig reizenden und Übelkeiten hervorrufenden Geruch. Phenylarsin $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{AsH}_2$ ist nach Kahn außerordentlich giftig⁶⁾.

Die lokale Reizwirkung auf Schleimhäute und Haut ist sehr stark beim Äthylarsindichlorid, Diphenylarsinchlorid und Diphenylarsincyanid, letztere

¹⁾ Schulz, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 11, S. 131. 1879. — Heffter, A.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 46, S. 231. 1901.

²⁾ Carlson: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 49, S. 432. 1906.

³⁾ Voegtlin, Carl und Homer W. Smith: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 16, S. 449. 1921.

⁴⁾ Palma u. Dehn: Ber. d. dtsch. chem. Ges. Bd. 39, S. 3594. 1906.

⁵⁾ Bunsen, Robert: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 37, S. 23.

⁶⁾ Chem.-Zeitg. 1912, S. 1099.

Verbindung ist die stärkst wirksame¹⁾. Diphenylarsinchlorid (Blaukreuzstoff) rötet in minimalen Mengen die Haut. Äthylarsinchlorid $C_2H_5 \cdot AsCl_2$ wirkt schwächer, aber ähnlich wie Diphenylarsinchlorid²⁾.

Der Dampf von Diacetylenarsenrichlorid $AsCl_3 \cdot 2(C_2H_2)$ wirkt auf den Menschen zwar sehr lästig, aber nicht eigentlich giftig. Die Flüssigkeit selbst erzeugt in konzentriertem Zustande bei empfindlichen Personen schwer heilende Ausschläge. Es wirkt bakterientötend³⁾.

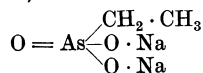
Arsylen ist allylarsinsaures Natrium, die Giftigkeit ist mehrfach geringer als die der arsenigen Säure⁴⁾.

Astruc und Murco empfehlen für Tuberkulosebehandlung Guajacol-kakodylat und Kakodylzimtsäure. Ersteres heißt Kakodyljacol $As(CH_3)_2O_2 \cdot C_6H_4 \cdot OCH_3$ und wird schon durch kaltes Wasser in beide Komponenten zerlegt. Letzteres $C_6H_5 \cdot CH : CH \cdot COOH \cdot AsO(CH_3)_2 \cdot OH$ zersetzt sich ebenfalls mit Wasser⁵⁾.

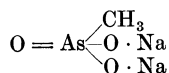
Arrhenal ist das Dinatriumsalz der Methylarsinsäure $CH_3AsO_3Na_2 + 6H_2O$, welches bei Hautkrankheiten und Malaria benützt wird⁶⁾. Es wird beim Menschen in den ersten 24 Stunden zu 60 % mit dem Harn, wie es scheint unverändert, ausgeschieden. Dann nimmt die Ausscheidung von Tag zu Tag in progressiver Reihe ab; doch ist am 30. Tage noch Arsen im Harn nachweisbar⁷⁾. Auch Carlson konnte nach Einnehmen von täglich 30 Tropfen 1 proz. Arrhenallösung 10 Tage hindurch mittels Elektrolyse die Abspaltung ionisierten Arsens im Organismus nachweisen⁸⁾.

Serumwerk-Dresden beschreibt die Darstellung des sauren Calciumsalzes der Monomethylarsinsäure durch Aufeinanderwirken von 2 Mol. Methylarsinsäure und 1 Mol. Calciumcarbonat⁹⁾.

Monarsen ist nach Wright¹⁰⁾ Dinatriumäthylarseniat



also die dem Arrhenal



analoge Äthylverbindung.

Ersetzt man die Methylradikale in der Kakodylsäure durch Phenylradikale, so ist Diphenylarsinsäure $(C_6H_5)_2 \cdot AsO \cdot OH$ ein ziemlich schnell wirkendes Gift und läßt sich ihrer Wirkungsweise nach, hinsichtlich der analogen Konstitution, der Dimethylarsinsäure an die Seite setzen. Monophenylarsinsäure scheint im Organismus langsamer, aber sonst wie Diphenylarsinsäure zu wirken. Phenylarsinsaures Natron¹¹⁾ macht bei der Katze nervöse Erscheinungen wie Atoxyl. Der Ersatz von Hydroxylen durch organische Radikale in der Arsensäure $AsO(OH)_3$ verzögert aber nur die Wirkung, denn das Substitutionsprodukt wirkt qualitativ der Grundsubstanz gleich. Von diesen Derivaten hat nur die Kakodylsäure eine beschränkte Anwendung in der Medizin gefunden.

¹⁾ Flury, F.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 13, S. 523. 1921.

²⁾ Strughold, H.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 78, S. 195. 1923.

³⁾ Dafert, O. A.: Monatshefte für Chemie Bd. 40, S. 131. 1919.

⁴⁾ Katzenelbogen, S.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérap. Bd. 26, S. 407. 1922.

⁵⁾ Journ. de pharmacie et de chim. Bd. 12, S. 553.

⁶⁾ Gautier: Presse méd. 1902, S. 791 u. 824.

⁷⁾ Mouneyrat, A.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 136, S. 696. 1903.

⁸⁾ Carlson, C. E.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 49, S. 410. 1906.

⁹⁾ D.R.P. 394851.

¹⁰⁾ Journ. de pharmacie et de chim. Bd. 23, S. 284. 1921.

¹¹⁾ Igersheimer, J. u. A. Rothmann: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 59, S. 256. 1909.

Man läßt Alkyl- oder Oxalkylhalogenide auf die Na-Salze von Oxalkyl- bzw. Alkylarsinen einwirken. Beschrieben ist die Darstellung von Methyloxäthylarsinsäure $(\text{CH}_3) \cdot (\text{CH}_2[\text{OH}] \cdot \text{CH}_2) \cdot \text{AsO}_2\text{H}$, Dioxäthylarsinsäure $(\text{OH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2)_2 \text{AsO}_2\text{H}$, Allyloxäthylarsinsäure¹⁾.

Allylarsinsäure erhält man durch Umsetzung von Allylhalogeniden mit Alkaliarseniten in konz. alkal. wässriger Lösung. Man erhitzt z. B. Allylchlorid mit Arsenigsäureanhydrid und Natronlauge, neutralisiert, fällt die überschüssige Arsensäure mit Chlorcalcium und das Calciumsalz der Allylarsinsäure durch Kochen mit weiteren Mengen Chlorcalcium. Aus dem Salz kann man die freie Säure durch Zersetzung mit Schwefelsäure gewinnen²⁾.

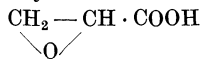
Essigarsenigsäureanhydrid $(\text{CH}_3 \cdot \text{CO}_2)_3\text{As}$ wird durch Erhitzen auf höhere Temperaturen zersetzt und der Rückstand mit oxydierenden Mitteln wie Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung oxydiert³⁾.

Man läßt auf eine Lösung von Na_3AsO_3 gegebenenfalls in Gegenwart von überschüssigem Natronchlorhydrin einwirken. Man erhält so aus Glykolchlorhydrin Oxyäthylarsinsäure $\text{OH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{AsO}(\text{OH})_2$; aus Epichlorhydrin Oxypropylarsinsäure $(\text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2) \cdot (\text{OH}) \cdot (\text{AsO}[\text{OH}]_2)$ und Dioxypropylmonoarsinsäure $(\text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2) \cdot (\text{OH}) \cdot \text{AsO} \cdot (\text{OH})_2$; aus Glycerin- α -monochlorhydrin erhält man ebenfalls eine Dioxypropylmonoarsinsäure, aus Glycerin- α -dichlorhydrin erhält man Monoxypropylarsinsäure $(\text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2) \cdot (\text{OH}) \cdot (\text{AsO}[\text{OH}]_2)$ und Dioxypropylmonoarsinsäure $(\text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2) \cdot (\text{OH})_2 \cdot \text{AsO}[\text{OH}]_2$ ⁴⁾.

Man läßt Alkaliarsenite auf aliphatische Verbindungen der Zusammensetzung $\text{CH}_2-\text{CH} \cdot \text{R}$, worin R entweder H, CH_3 , C_2H_5 , COOH oder CH_2OH bedeutet, einwirken
 $\begin{array}{c} \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array}$
 und erhält so Oxyalkylarsinsäure.

Z. B. wird Glycid $\text{CH}_2-\text{CH} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$ mit einer wässrigen Lösung von Na_3AsO_3 auf
 $\begin{array}{c} \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array}$
 80° erwärmt und nach Beendigung der Reaktion die Lösung mit Salzsäure neutralisiert. Zur Entfernung freier H_3AsO_3 wird diese mit H_2O_2 zu H_3AsO_4 oxydiert und letztere mit $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ausgefällt. Durch Zugabe von Chlorbarium zu der filtrierten Lösung wird das Bariumsalz der Dioxypropylmonoarsinsäure $\text{CH}_2(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{AsO}(\text{OH})_2$ ausgefällt.

Analog erhält man aus Äthylendioxydcarbonsäure und Na_3AsO_3



das betreffende Salz der Arsinsäure: $\text{CH}(\text{COOH}) \cdot (\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{AsO}(\text{OH})_2$. Das Verfahren des F.P. 556366 läßt sich auch weiterhin dahin abändern, daß man das Na_3AsO_3 auf Halogenhydrine, die in derselben C-Kette bereits andere Gruppen substituiert enthalten, wie COOH, CN, $\text{CH}_2 \cdot \text{AsO}(\text{OH})_2$ einwirken läßt⁵⁾.

Das Mononatriumsalz der Tetraarsenoessigsäure $\text{HOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{As} = \text{As} \cdot \text{As} = \text{As} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COONa}$ ist giftig aber wirksam gegen Trypanosomen.

Natrium-arseno-acetat $\text{Na}_2\text{O}_3\text{As} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{Na}$ zeigt keine therapeutische Wirksamkeit, ist auch nur verhältnismäßig wenig giftig⁶⁾.

Karl Sorger in Frankfurt stellt Eisensalze der Arsenweinsäure und Arsencitronensäure her, indem er entweder die Alkalisalze der Arsenweinsäure resp. Arsencitronensäure mit Eisensalzen umsetzt oder die Eisentartrate bzw. Eisencitrate mit Arsensäure behandelt oder schließlich Weinsäure resp. Citronensäure auf Eisenarseniate einwirken läßt⁷⁾.

Analog der Glycerinphosphorsäure (s. d.) wurde auch die Glycerinarsinsäure dargestellt sowie deren Salze.

Man kann Spateisenstein mit Glycerinarsensäurelösung erwärmen, filtrieren und einengen⁸⁾.

Wasserlösliches glycerinarsensaures Eisenoxydul wird folgendermaßen dargestellt⁹⁾: Ferroammonsulfat wird mit Alkali bei Ausschluß von Luftsauerstoff gefällt und mit luftfreiem Wasser ausgewaschen, hierauf eine Lösung von Glycerinarsensäure (durch Er-

1) Poulenc: F.P. 585970. 2) Hoffmann-La Roche, Basel, E.P. 167157/1921.

3) Poulenc Frères und Carl Oechslin, E.P. 191029/1922, F.P. 556371.

4) Poulenc Frères und Carl Oechslin, E.P. 191028/1922, F.P. 556366.

5) Poulenc u. Oechslin, Paris, F.P. 27329, 27330/1922, Zusatz zu F.P. 556366 E.P. 206152/1923.

6) Barbour, H. S., S. B. Ridout u. D. Claydon: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 25, S. 53. 1925.

7) D.R.P. 208711.

8) Spiegel, Charlottenburg, D.R.P. 146456.

9) Spiegel, Charlottenburg, D.R.P. 138754.

wärmen von Arsensäure mit Glycerin erhalten) zugebracht und erwärmt, die Lösung wird im Vakuum bei Gegenwart von Kohlensäure eingeengt.

Arsensäureverbindungen der höheren mehrwertigen Alkohole, welche zum Teil Arsen in sehr fester Bindung enthalten, kann man gewinnen, wenn man höhere mehrwertige Alkohole oder ihre Ester mit Arsensäure oder Arsensäureanhydrid im Vakuum auf höhere Temperatur erhitzt. Beschrieben sind die Magnesiumsalze der Mannitarsensäure und Inositarsensäure¹⁾.

Es wurden mehrere Präparate dargestellt, welche Arsen und mit ihm manchmal auch Chlor oder Phosphor an mehrwertige Alkohole, an Fettsäuren oder Fette gebunden enthalten.

Elarson ist das Strontiumsalz einer Chlor und Arsen gebunden enthaltenden Behenolsäure, Chlorarsenobehenolsäure. Es enthält 13% As und ca. 6% Cl. Elarson wird, per os gegeben, nur zum geringen Teil resorbiert. Bei intravenöser Applikation ist Elarsonsäure erheblich giftiger als arsenige Säure.

Man kann in organische Verbindungen mit sauren Atomgruppen, in freien Säuren, Säureester (Öle) Arsensäurekomplexe einführen, indem man die betreffenden Verbindungen zunächst halogenisiert und dann mit arsensaurem Silber behandelt. Auf diese Weise wurde Dibrombehensäure, Bromlecithin und Dijodphenolsulfosäure mit arsensaurem Silber behandelt²⁾.

Die Säuren der Acetylenreihe verbinden sich beim Erhitzen mit den Halogenverbindungen des Arsens und Phosphors. Verwendet man Stearolsäure oder Behenolsäure, so erhält man fettähnliche Massen, welche resorbierbar sind³⁾.

Man kann zu den gleichen Verbindungen gelangen, wenn man auf eine Mischung der Säuren der Acetylenreihe mit Arsensäureanhydrid Halogenwasserstoff in Gegenwart von wasserbindenden Mitteln einwirken läßt⁴⁾.

Halogenisierte Arsensäuren erhält man durch Einwirkung von Arsenrihalogen aus den Kohlenwasserstoffen der Acetylenreihe und Oxydation des Reaktionsproduktes. Beschrieben sind Heptinchlorarsensäure, Octinbromarsensäure⁵⁾.

Nach den früheren Patenten gelangt man zu amorphen Produkten. Zu schön krystallisierenden Körpern gelangt man, wenn man Phenylpropionsäure mit Trihalogenderivaten des Arsens oder mit solche liefernden bzw. wie solche reagierenden Gemischen behandelt. Der so erhaltene arsenhaltige Abkömmling der Phenylpropionsäure ist außer durch seine krystallinische Beschaffenheit durch die leichte Abspaltbarkeit des Halogens bei der Behandlung mit schwachen Alkalien charakterisiert, wobei krystallinische Salze erhalten werden. Beschrieben sind die Säure aus Phenylpropionsäure und Arsenrichlorid und aus Arsentribromid⁶⁾.

Arsenophenylpropionsäures Kalium ist ebenso giftig wie die arsenige Säure (auf As-Gehalt gerechnet) und erheblich weniger giftig als Elarsonsäure⁷⁾.

Solche arsen- und phosphorhaltige Fettsäuren kann man statt an Alkalien oder Erdalkalien zu binden in gleicher Weise in die Eisensalze verwandeln⁸⁾.

Statt der fertigen Trihalogenderivate des Arsens und Phosphors kann man auch solche Reagenzien verwenden, welche diese Halogenderivate ohne Abspaltung von Wasser liefern, wie Phosphor oder Arsen und Sulfurylchlorid oder Arsensäureanhydrid und Thionylchlorid, so daß man keine wasserbindenden Mittel braucht⁹⁾.

Auch die Derivate dieser Verbindungen, welche lipidlöslich sind, im Gegensatz zu den beschriebenen Salzen, können dargestellt werden, entweder indem man von den Derivaten der Säure ausgeht oder indem man die arsen- und phosphorhaltigen Säuren in ihre Säurederivate verwandelt.

Beschrieben sind Chlorarsenobehenolsäuremethylester, Chlorarsenostearolsäureäthylester, Chlorarsenobehenolsäureanhydrid, Bromarsenobehenolsäureanhydrid, Chlorphosphor-behenolsäuremethylester¹⁰⁾.

Eine organische Arsensäureverbindung wird erhalten, wenn man Distearin mit Arsensäure in der Wärme behandelt. Sie ist fettartig und lipoidlöslich¹¹⁾.

¹⁾ Hoffmann-La Roche, D.R.P. 279254.

²⁾ R. Wolfenstein, D.R.P. 239073.

³⁾ E. Fischer, Felix Heinemann, D.R.P. 257641.

⁴⁾ D.R.P. 268829, Zusatz zu D. R. P. 257641.

⁵⁾ Bayer, D.R.P. 296915.

⁶⁾ D.R.P. 291614, Zusatz zu D.R.P. 257641.

⁷⁾ Joachimoglu, G.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 78, S. 1. 1915.

⁸⁾ D.R.P. 271158, Zusatz zu D.R.P. 257641.

⁹⁾ D.R.P. 271159, Zusatz zu D.R.P. 257641.

¹⁰⁾ D.R.P. 273219, Zusatz zu D.R.P. 257641.

¹¹⁾ Hoffmann-La Roche, D.R.P. 287798.

Arsenhaltige Verbindungen aus Phosphatiden oder phosphatidhaltigen Stoffen erhält man, wenn man Phosphatide usf. in organischen Lösungsmitteln mit Arsensäure in der Wärme behandelt und die entstehenden Arsenverbindungen nach den für die Gewinnung von Lecithin üblichen Methoden abscheidet¹⁾.

Solarson ist das Monoammoniumsalz der Heptinchlorarsinsäure $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4 \cdot \text{Cl}-\text{C}=\text{CH} \cdot \text{As}=\text{O}(\text{OH})_2$ ²⁾. Analog wie E. Fischer bei der Darstellung aus Behenolsäure und Arsenrichlorid Elarson erhielt, wurde aus Heptin und Arsenrichlorid ein Additionsprodukt erhalten, das durch Einwirkung von Wasser Heptinchlorarsenoxyd, aus diesem durch Oxydation die Heptinchlorarsinsäure, das Solarson gibt.

Durch Hydrolyse von Halogenmethyltrialkylarsoniumhalogeniden mit Wasser bei höherer Temperatur kann man die dem Cholin entsprechenden Arsoniumverbindungen gewinnen. Trimethylarsin gibt mit Äthylenbromid bei 100—105° ω -Bromäthyltrimethylarsoniumbromid. Beim Erhitzen mit Wasser auf 180° entsteht ω -Oxyäthyltrimethylarsoniumbromid. Das aus Triäthylarsin und Äthylenbromid dargestellte Bromäthyltriäthylarsoniumbromid liefert mit Wasser bei 180° Äthanoltriäthylarsoniumbromid.

Tetramethylarsoniumjodid wird im Organismus nur zum geringsten Teile zerlegt, der größere Teil geht unverändert in den Harn über³⁾. Ebenso wird Tetraethylarsoniumjodid beim Kaninchen nach subcutaner Injektion im Harn unverändert wiedergefunden⁴⁾.

Trimethyl-phenyl-arsoniumjodid-Jodoform, Tetra-äthyl-stibiniumjodid-Jodoform, Tetra-äthyl-phosphoniumjodid-Jodoform, welche Wilhelm Steinkopf und Gustav Schwen⁵⁾ dargestellt haben, wurde von Ferdinand Flury untersucht, der keine Curarewirkung beobachten konnte, sondern nur Jodoformwirkung. Die Basen selbst kommen nicht zur Wirkung.

Arsinäthyltrimethylammoniumchlorid $(\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{Cl}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{AsO}$ ist nach C. N. Mayer für trypanosomeninfizierte Ratten giftiger als für gesunde⁶⁾.

Triphenylarsinoxychlorid⁷⁾ geht völlig unzeretzt in den Harn über und wird auch nicht spurenweise zu anorganischem Arsen abgebaut.

Arsentri-1-piperidiniumchlorid $[(\text{CH}_2)_5\text{N}]\text{As} \cdot 3 \text{HCl}$ wirkt wie Tetramethylammoniumchlorid und verursacht Tod durch Respirationslähmung. Das Arsen ist festgebunden und wirkt nicht als solches. Auf Trypanosomen wirkt die Verbindung nicht⁸⁾.

Das Verfahren, anorganische Substanzen an Eiweißkörper zu binden, hat auch den Versuch gezeitigt, eine Arsencaseinverbindung herzustellen. Wenn man Arsenjodür, -bromür oder -chlorür in Alkohol löst und auf pulveriges Casein einwirken läßt, so erhält man Arsencaseinate, welche auch das verwendete Halogen enthalten. Diese Arsenverbindungen enthalten Arsen angeblich in der larvierten Form und sind alle wasser- und alkalilöslich. Über die praktische Verwertbarkeit dieser Verbindungen liegen keine Urteile vor, aber man muß bedenken, daß diese Verbindungen durch verdünnte Säure aus ihrer wässrigen Lösung fallen und daß sie daher länger sich im Magendarmkanal aufhalten werden als etwa arsenige Säure, die man in Form der Fowlerschen Lösung den Patienten eingibt. Nun suchen wir bei der internen Verabreichung des Arsens möglichst rasch resorbierbare Präparate einzugeben, damit wir nur Wirkungen innerhalb des Organismus und nicht Wirkungen auf die Schleimhaut des Magendarmkanales erzielen, die wir keineswegs benötigen und die immer schädlich sind, da es unter Umständen zur Entstehung einer Gastroenteritis kommen kann.

1) Grenzsch, D.R.P. 282611. 2) Therap. d. Gegenw. 1916, S. 18, 80, 119.

3) Bürgi, E.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 56, S. 101. 1907.

4) Gornaja, S.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61, S. 76. 1909.

5) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 54, S. 2969. 1921.

6) Renshaw, R. R. u. J. C. Ware: Journ. Americ. of the chem. soc. Bd. 47, S. 2989. 1925.

7) Kobert, R.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44, S. 56. 1903.

8) Leonhard, C. S.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 28, S. 233. 1926.

Arseneiweißverbindungen, welche noch Phosphor und Schwefelsäure enthalten, erhält man aus Eiweißkörpern durch Einwirkung von Arsenrichlorid und Phosphorpentoxyd in Essigsäureanhydridlösung. Die Präparate enthalten 0,6% Arsen¹⁾.

Volkmar Klopfer, Dresden, stellt eine Arseneiweißverbindung durch Einwirkung von Arsenrichlorid auf Weizeneiweiß bei Gegenwart von Alkohol bei gewöhnlicher Temperatur her. Das Produkt enthält 4,33% Arsen²⁾.

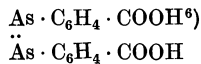
Wasserlösliche Salze der Arsensäure³⁾ mit Albumosen erhält man durch Vereinigen der wässrigen Lösungen und Fällung mit Alkohol. Arsensäure Salze der Gelatosen erhält man durch Erhitzen einer Glutininlösung mit Arsensäure, wobei Peptonisation eintritt⁴⁾. Die wässrige Arsensäurelösung⁵⁾ kann auch auf die in Alkohol suspendierte Albumose zur Einwirkung gebracht werden.

Aromatische N-freie As-Verbindungen.

Die Gruppe der Arsen-Antimon- und Bismuthpräparate wirkt besonders auf Protozoen, weniger auf Bakterien. Die einfachen organischen Arsenverbindungen wie Kakodylsäure sind für den Parasiten und für die Orgazellen gleich wenig giftig. Die aromatischen haben daher eine weit größere Bedeutung gewonnen.

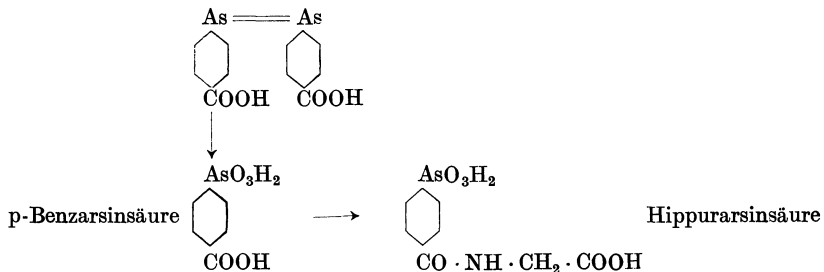
Der Hauptsache nach werden sie dargestellt durch zwei Reaktionen, durch das Verschmelzen von Phenolen oder Aminobenzolen mit Arsensäure und durch die Bartsche Reaktion, bei welcher eine Diazogruppe gegen den Arsensäurerest ausgetauscht werden kann.

Die Natriumsalze beider Arsenobenzoesäuren



sind stark giftig, die o-Verbindung noch stärker als die p-Verbindung. Beide wirken hauptsächlich auf die Nieren, die sie analog dem Uran für Eiweiß und Zucker durchlässig machen. Ferner heben beide Säuren schon in kleinen Dosen die Freblust von Fleisch- und Pflanzenfressern auf. Die Nieren werden schwer geschädigt, die Schleimhaut des Magens weist kleine Blutaustritte auf, es kommt zu Leberdegeneration. Die o-Säure bewirkt Eiweißausscheidung.

Aus 4-4'-Arsenobenzoesäure entsteht im Organismus p-Benzarsinsäure und Hippurarsinsäure



Phenylarsin $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{AsH}$ ist sehr unbeständig, sehr giftig und entzündungserregend. Derivate, welche salzbildende Gruppen im Molekül haben, sind verhältnismäßig ungiftig und beständiger. Sie wirken auch auf Trypanosomen, während Monophenylarsin diese Wirkungen nicht zeigt. Triphenylarsin ist weniger giftiger als Monophenylarsin, Tritoluyarsin ist giftiger als Triphenylarsin.

Die Derivate der Sulfophenylarsinsäure sollen ungiftiger als Kochsalz sein (P. Ehrlich). Benzarsinsäure ist, wenn sie rein ist, sehr wenig giftig, viel

¹⁾ J. Gnezda, D.R.P. 201370.

²⁾ D.R.P. 214717.

³⁾ Knoll, Ludwigshafen, D.R.P. 135306.

⁴⁾ Knoll, Ludwigshafen, D.R.P. 135307.

⁵⁾ Knoll, Ludwigshafen, D.R.P. 135308.

⁶⁾ Michaelis, A. (Robert): Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 48, S. 870. 1915.

weniger als früher angenommen wurde (Ernst Sieburg). Benzarsin scheint die Giftigkeit der Arsenobenzoesäure zu haben. Es macht in vitro fast augenblicklich Methämoglobinbildung unter langsamer Hämolyse.

Phenylarsinsäure $C_6H_5 \cdot AsO(OH)_2$ wirkt viel intensiver giftig als Methylarsinsäure, ebenso p-Toluylarsinsäure. In gleicher Weise übertrifft Diphenylarsinsäure die Kakodylsäure an Giftigkeit. Durch die Einführung eines Hydroxyls sinkt die Giftigkeit ab. p-Oxyphenylarsinsäure ist nicht so giftig wie Phenylarsinsäure. Sie wirkt bei Spirillosen, aber nicht in vitro. Die o- und m-Kresolarsinsäuren wirken aber nicht trypanocid¹⁾.

Phenylarsinsäure besitzt nach ihrer Reduktion sehr große Wirkung. Man erhält vorerst Phenylarsenoxyd $C_6H_5 \cdot AsO$ und dann Arsenobenzol $C_6H_5 \cdot As : As : C_6H_5$. Diesen zwei Grundtypen entsprechen nun die aminierten Derivate, welche aber weitaus reaktionsfähiger sind als die Grundkörper. Aminophenylarsenoxyd ist gegenüber der Arsanilsäure reaktionsfähiger, da das Arsen in der Oxydbindung bedeutend gelockert ist und gewissermaßen einen ungesättigten Charakter hat und so die Tendenz hat, in Verbindungen mit fünfwertigem Arsen überzugehen²⁾.

Plimmer und Thomson³⁾ zeigten, daß p-Toluylarsinsäure Trypanosomen vernichtet, selbst in rezidivierenden Fällen nach Gebrauch von Arsanilsäure.

Beim Erwärmen von Resorcin mit Arsensäure auf dem Wasserbade erhält man Resorcinarsäure⁴⁾.

α -Naphtholarsinsäure erhält man, wenn man die durch Verschmelzen von Sulfo-naphthylamin mit Arsensäure erhaltliche α -Naphthylaminarsinsäure diazotiert und die Diazoverbindungen umkocht. Diese Verbindung soll gegenüber den anderen Arsenpräparaten eine intensive Wirkung auf die Haut ausüben⁵⁾.

Oxyarylsäuren erhält man durch Erhitzen von Phenolen mit Arsensäure. Die Acetonlöslichkeit ermöglicht es, aus dem Reaktionsprodukte die Säure zu gewinnen. Dargestellt wurden p-Oxyphenylarsinsäure und die m- und o-Kresolarsinsäure⁶⁾.

Oxyarylsäuren werden durch Zersetzung diazotierter Aminoarylsäuren in wässriger Lösung hergestellt. Die freie Oxyphenylarsinsäure ist acetonlöslich⁷⁾.

Arsenophenole und deren Derivate werden durch Reduktion von Oxyarylsäuren oder Arsenoxyden erhalten. Als Reduktionsmittel können Zinn und Salzsäure oder Natriumhydrosulfit verwendet werden, während bei Einwirkung schwächerer Reduktionsmittel leicht Arsenoxyde entstehen, welche bei weiterer Reduktion mit Natriumamalgam in die Arsenophenole übergehen. Die Arsenophenole unterscheiden sich pharmakologisch von den Oxyarylsäuren durch eine erhebliche Steigerung ihres Effektes gegenüber Trypanosomen und Spirillen. Beschrieben ist die Darstellung von Arsenophenol und Arseno-o-kresol⁸⁾.

Oxyarylsäuren kann man durch Reduktion der Oxyarylsäuren herstellen. Man reduziert mit schwachen Reduktionsmitteln, wie schweflige Säure, Jodwasserstoffsäure, Phenylhydrazin, Phosphortrichlorid oder Thionylchlorid⁹⁾.

Zu solchen Aminoxyarylsäuren gelangt man durch Behandlung von Aminoderivaten der Oxyarylsäuren mit schwachen Reduktionsmitteln. So wird Aminoxyphenylarsinsäure mit Jodkalium, verdünnter Schwefelsäure und schwefeliger Säure zu Aminoxyphenylarsenoxyd reduziert¹⁰⁾.

p-Oxyphenylarsinsäure sowie ihr Reduktionsprodukt, p-Arsenophenol $OH \cdot C_6H_4 \cdot As = As \cdot C_6H_4 \cdot OH$ beeinflussen Mäusespirillen günstig.

4-Oxyphenylarsenoxyd tötet in einer Lösung von 1 : 10000000 Trypanosomen in einer Stunde. — In dieser Substanz erreicht die trypanocide Wirkung ihren Höhepunkt.

4-Arsinophenylarsinoxyd ist viel giftiger als die entsprechende Arsinsäure. Dioxarsenobenzol (Arsenophenol) übt als solches eine starke spirilloicide

1) Breinl und Nierenstein: Ann. of trop. med. a. parasitol. Bd. 3, S. 395. 1909.

2) Ehrlich, Paul u. A. Bertheim: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 43, S. 917. 1910.

3) Proc. of roy. soc. (London) Bd. 79, S. 505. 1907.

4) Höchst, D.R.P. 272 690. 5) W. Adler, Karlsbad, D.R.P. 205 775.

6) Farbwerke Höchst, D.R.P. 205 616.

7) Höchst, D.R.P. 223 796, Zusatz zu D.R.P. 205 616. 8) D.R.P. 206 456.

9) D.R.P. 213 594. 10) Höchst, D.R.P. 235 391, Zusatz zu D.R.P. 213 594.

Wirkung aus, eine Beobachtung Ehrlichs, welche der Ausgangspunkt für die Synthese des Salvarsans war. Allerdings hat dasselbe viele Nachteile, einmal ist es außerordentlich schwer, fast unmöglich, es in genügender Reinheit in großem Maßstabe darzustellen, es ist auch außerordentlich giftig und unterliegt in gelöster Form leicht einer Oxydation. Das Produkt dieser Oxydation, Oxyphenylarsinoxyd besitzt eine außerordentlich entzündungserregende Wirkung¹⁾.

Die Äther der Phenole, wie Arsenoanisol und Arsenophenetol sind indifferentere wasserunlösliche, für therapeutische Zwecke unbrauchbare Verbindungen, während die Arsenophenole in Alkalien löslich sind. Arsenophenolnatrium wirkt auf Trypanosomen sehr giftig.

Arsenoarylglykol- und Thioglykolsäuren werden durch Reduktion von Arylglykol- resp. Arylthioglykolarsinsäuren oder der entsprechenden Arsenoxyde gewonnen. Die Arylglykolarsinsäuren und Thioverbindungen kann man aus den Oxyarylarsinsäuren resp. Thiophenolarsinsäuren durch Umsetzung mit Chloressigsäure herstellen. Beschrieben sind die Darstellungen von Arsenophenylglykolsäure und Arsenophenylthioglykolsäure. Der trypanocide Charakter dieser Verbindungen soll ungemein hoch sein²⁾.

Die Übertragung des durch das Hauptpatent geschützten Reduktionsverfahrens auf die Halogenderivate von Oxyarylarsinsäuren führt zu den Halogenderivaten der Arsenophenole, welche sich den nicht halogenierten Arsenophenolen gegenüber dadurch auszeichnen, daß sie neutral lösliche Alkalisalze bilden; außerdem tritt bei diesen Verbindungen eine bactericide Wirkung gegenüber Spirillen mehr hervor. Dargestellt wurde p-Oxydijodphenylarsinsäure, Tetrachlor-, Tetrabrom- und Tetrajodarsenophenol³⁾. Ebenso kann man statt Zinnchlorür phosphorige Säure verwenden⁴⁾. Man reduziert mit unterphosphoriger Säure oder phosphoriger Säure und Jodkalium bzw. Jodwasserstoffsäure, gegebenenfalls unter Zusatz von Essigsäure⁵⁾.

Oxyarylarsenoxyde erhält man durch Behandlung von Oxyarylarsinsäuren mit schwachen Reduktionsmitteln. Man kann aus ihnen leicht die entsprechenden Arsenophenole durch weitere Reduktion erhalten.

Die biologischen Wirkungen der Oxyarylarsenoxyde verglichen mit denjenigen der Oxyarylarsinsäuren sind vielfach gesteigert. Die therapeutischen Eigenschaften dieser Oxyarylarsenoxyde lassen sich durch Einführung von Aminogruppen in den Benzolkern bedeutend steigern.

Man läßt Arsenrichlorid bei erhöhter Temperatur auf Triarylarsin oder Diarylarsinmonochlorid einwirken. Dargestellt werden Diphenylarsinmonochlorid und Monophenylarsindichlorid aus Triphenylarsin und Arsenrichlorid. Die Trennung der Chloride erfolgt durch fraktionierte Destillation. Je nach der angewendeten Menge Arsenrichlorid und den innegehaltenen Temperaturen (250—350 °), entsteht das eine oder andere Produkt in überwiegender Menge⁶⁾.

1-(Phenyl-4'-arsinsäure)-3-methyl-5-chlorpyrazol erhält man durch Diazotierung von 1.4'-Aminophenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol mit Nitrit in salzsaurer Lösung und Umsetzung der Diazolösung mit Arseniten. Beim Ansäuern fällt die Arsinsäure aus.

Analog erhält man: 1-(Phenyl-4'-arsinsäure)-3-methyl-5-pyrazolon, 1-(Phenyl-4'-arsinsäure)-2.3-dimethyl-5-pyrazolon, 4-Nitroso-1-(phenyl-4'-arsinsäure)-2.3-dimethyl-5-pyrazolon, 4'-Arsenodi-(1-phenyl)-2.3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon, 4'-Arsenodi-(1-phenyl)-2.3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon, 4'-Arsenodi-(1-phenyl-2.3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon)-mono-methylensulfoxylsäure⁷⁾.

Die Anthrachinonarsinsäuren zeigen eine ganz außerordentlich hohe Giftigkeit, die aber darauf zurückzuführen ist, daß im tierischen Organismus Zersetzung unter Bildung von arseniger Säure auftritt. β -Anthrachinonarsinsäure, deren Arsinsäurerest schwerer abgespalten wird als derjenige der α -Säure, ist auch viel weniger giftig als die α -Säure⁸⁾.

1) Ehrlich-Hata: Experimentelle Therapie der Spirillosen. S. 123. Berlin 1910.

2) D.R.P. 216270, Zusatz zu D.R.P. 206456.

3) Höchst, D.R.P. 235430, Zusatz zu D.R.P. 206456.

4) D.R.P. 269886, Zusatz zu D.R.P. 206456.

5) D.R.P. 269887, Zusatz zu D.R.P. 206456.

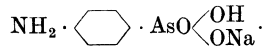
6) Poulenc Frères, Paris, E.P. 173796/22.

7) D.R.P. 313320.

8) Benda, L.: Journ. f. prakt. Chem [2]. Bd. 95, S. 74. 1917.

Atoxyl.

Atoxyl wurde zuerst von Béchamp 1863 dargestellt und als Arsanilid aufgefaßt, 1901 von Ferdinand Blumenthal toxikologisch untersucht, welcher fand, daß es keine Anilinwirkung, sondern eine spezifische Arsenwirkung zeigt. Schließlich wurde nach verschiedenen Untersuchungen, welche die Unrichtigkeit der Béchampschen Formel dartaten, von P. Ehrlich und Bertheim die richtige Formel ermittelt¹⁾. Atoxyl ist das Mononatriumsalz der p-Aminophenylarsinsäure



Diese Konstitutionsermittlung sowie die physiologische Prüfung des Atoxyls und zahlreicher Derivate desselben war von größter Tragweite für die Synthese des Salvarsans.

F. Blumenthal gebührt das Verdienst, Atoxyl in die experimentelle Therapie eingeführt zu haben, und R. Koch hat es bei der Schlafkrankheit benützt. Erst die Konstitutionsaufklärung durch Paul Ehrlich und Bertheim hat neue Wege für weitere Synthesen gewiesen.

P. Ehrlich acetylierte die Arsanilsäure und erhielt das Arsacetin, und durch Einwirkung von Halogen-Essigsäure auf Arsenoanilin das Arsenophenylglycin, letzteres wirkt sehr stark auf Spirillen. Durch die Acetylierung wird die Arsanilsäure sehr entgiftet.

P. Ehrlich lehrte, daß im Protoplasma der Parasiten gewisse Gruppierungen vorhanden sind, die imstande sind, sich mit gewissen Gruppierungen der Arzneimittel zu verbinden. Diese Affinitäten nennt er Chemoceptoren. Die Parasiten besitzen nun ganz bestimmte Angriffsstellen, die präformierten Chemoceptoren. Man kann Trypanosomenstämme züchten, die gegen trypanosomenfeindliche Medikamente fest sind und eine ausgesprochene Stabilität dieser erworbenen Eigenschaft zeigen. Dabei ist diese Eigenschaft streng spezifisch, da sie sich nicht auf eine bestimmte Einzelverbindung beschränkt, sondern auf die ganze chemische Gruppe, welcher diese Verbindung angehört. Man kann aber auch Stämme züchten, welche nicht nur gegen eine Gruppe, sondern gegen drei Gruppen von chemischen Verbindungen fest sind. Merkwürdigerweise sind Trypanosomenstämme, welche mit orthochinoiden Farbstoffen gefestigt sind, auch arsenfest, aber sie sind nicht fest gegen parachinoide Farbstoffe, und letztere wirken auf arsenfeste Stämme wie auf normale. Die Farbstoffe verhalten sich normalen und arsenfesten Trypanosomenstämmen gegenüber verschieden. Die normalen Trypanosomen färben sich noch lebend und sterben dann ziemlich rasch ab. Die arsenfesten hingegen färben sich vital nicht und bleiben viel länger am Leben. So fanden P. Ehrlich und Röhl, daß arsanilfeste Stämme ohne weitere Vorbehandlung gegen bestimmte Farbstoffe der Pyroninreihe, der Oxazinreihe und Akridinreihe fest waren. Atoxylfeste Stämme kann man noch durch Arsenophenylglycin beeinflussen, aber nicht umgekehrt; beide Stämme kann man aber durch p-Aminophenylarsenoxyd beeinflussen, was sich vielleicht durch die steigende Toxizität der Substanzen erklären läßt.

. Diese Abweichung zeigt sich aber nach Ehrlich bei allen Derivaten, die den Essigsäurerest enthalten, woraus er schließt, daß die Parasiten noch andere Chemoceptoren außer dem Arsenoceptor enthalten, und zwar hier einen Aceticoceptor. Bei Trypanosomen wirkt Arsenophenylglycin besonders günstig, bei Spirochäten ein jodiertes Arsenophenol.

Das Ziel der chemotherapeutischen Bestrebung muß mit Paul Ehrlich darin gesehen werden, daß Substanzen dem Organismus einverleibt werden,

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 40, S. 3292. 1907.

welche sich in dem infizierenden Mikroorganismus weitaus stärker anhäufen, als in dem infizierten Organismus. Außerdem muß die Giftigkeit für den Organismus eine geringe sein im Verhältnis zu der großen Giftigkeit für den Krankheitserreger. Es zeigt sich aber die Tatsache, daß die Mikroorganismen, wenn sie nicht durch das einverleibte Mittel im Organismus getötet werden, gegen das Mittel fest werden. Ein solches Festwerden beobachtete Paul Ehrlich bei Trypanosomen der Arsanilsäure gegenüber. Es zeigt sich aber, daß manche Trypanosomen im Reagenzglase gegen bestimmte chemische Mittel, wie z. B. gegen Arsanilsäure, sich völlig refraktär verhalten, während diese Mittel im tierischen Organismus wirken. Aber auch das umgekehrte Verhalten wurde bei Arsenderivaten beobachtet, daß sie im Reagenzglase wirksam sind, nicht aber im tierischen Organismus. Für Atoxyl, das Mononatriumsalz der Arsanilsäure, erklärte Ehrlich diese Differenz dahin, daß das Arsen im Atoxyl fünfwertig, und daß fünfwertige Arsenverbindungen, wie es schon für das Kakodyl bekannt war, wenig giftig sind; reduziert man aber Atoxyl bis zum entsprechenden Arsenoxyd, so erhält man einen weitaus giftigeren Körper als die entsprechende Arsinsäure. p-Aminophenylarsinoxyd wirkt auch schon im Reagenzglase auf Trypanosomen ein und eine Lösung 1 : 3000000 schädigt Trypanosomen so stark, daß sie nicht mehr infizieren, und eine Lösung 1 : 24000000 wirkt noch so, daß sich die Infektion um 24 Stunden verzögert¹⁾. Daß Atoxyl im Organismus überhaupt wirkt, erklärt Ehrlich durch Reduktion der Arsanilsäure zum Aminophenylarsinoxyd im Organismus des Tieres. Es zeigt sich nun, daß die Arsanilsäure durch Reduktion zum p-Aminophenylarsinoxyd 75mal in ihrer Giftigkeit steigt, die völlige Reduktion zur Arsenoverbindung steigert die Giftigkeit nur auf das 30fache. p-Oxyphenylarsinsäure ist $2\frac{2}{3}$ weniger giftig als die Arsanilsäure. p-Oxyphenylarsenoxyd ist 173mal so giftig. Die entsprechende Arsenoverbindung 13mal so giftig.

Aminooxyphenylarsenoxyd („Arsenoxyd“) macht intravenös einen sehr schnellen Fall des Blutdrucks, 12—20mal stärker als Salvarsan²⁾.

3-Amino-4-oxyphenylarsinoxyd ist ca. 20mal giftiger als die entsprechende Arsenoverbindung, das Salvarsan, aus dem sie durch Oxydation an der Luft entsteht.

Die oxydationshemmende Wirkung des Arsens steht bei Erythrocytenversuchen³⁾ der der Blausäure kaum nach. Während Atoxyl und Arsenophenylglycin in bestimmter Konzentration keinen hemmenden Einfluß auf die Atmung der Erythrocyten ausüben, hemmt Aminophenylarsenoxyd in größerer Verdünnung stark.

Die Chemoceptoren der Parasiten sind nur imstande, den dreiwertigen Arsenrest, nicht aber den fünfwertigen zu verankern, daher übt die Reduktion eine große Verstärkung auf die Wirkung aus.

Die substituierten Arsinsäuren stehen in bezug auf Toxizität zwischen Arsinsäuren und Arsenoxyden; sie sind einerseits viel toxischer als die entsprechenden Arsinsäuren, andererseits weniger toxisch als die Arsenoxydverbindungen. Im Heilversuche haben sich die Arsenoxyde stets weniger günstig erwiesen als die Arsenverbindungen, daher sind in die Praxis nur Arsenverbindungen und Arsinsäuren eingedrungen, nicht aber die Arsenoxyde.

Die Arsenverbindungen sind viel toxischer als die entsprechenden Arsinsäuren, aber weniger toxisch als die Arsenoxydverbindungen. Die Arsenoxyde sind alle bedeutend giftiger als die entsprechenden Arsinsäuren und auch die

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 44, S. 1267. 1911.

²⁾ Smith, Maurice J.: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 15, S. 279. 1920.

³⁾ Onaka, M.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 70, S. 433. 1910/11.

Arsenverbindungen. Während die Arsinsäuren direkt die Parasiten nicht angreifen, sondern erst im Organismus reduziert werden müssen, wirken die Arsenverbindungen direkt und sehr energisch auf die Parasiten ein, so daß sie als Heilmittel den Arsinsäuren überlegen sind.

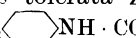
So konnte Paul Ehrlich z. B. sehen, daß ein gegen Acetarsanilsäure fester Trypanosomenstamm von Arsinsäuren nicht mehr angegriffen wurde, Arsenverbindungen aber ihn töteten.

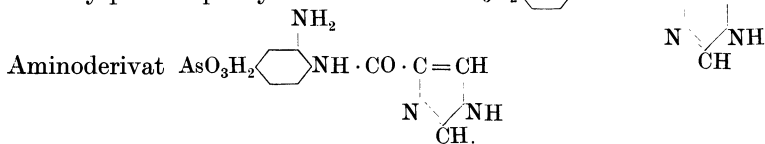
Die Arsanilsäure erfährt durch Reduktion zum Diaminoarsenobenzol eine Steigerung der Toxizität auf das 30—40fache.

Bei der Reduktion geht das fünfwertige Arsen in dreiwertiges über. Während Atoxyl in Iproz. Lösung im Reagensglase Trypanosomen nicht abtötet, kann Anilinarsenoxyd $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}$ in der Verdünnung von 1 zu einer Million Trypanosomen abtöten. Die mit den besonders virulenten Trypanosomen Nagana ferox geimpften Tiere werden noch bei einer Verdünnung von 1 : 600 von Arsenophenylglycin ($\text{HOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{As}$)₂ geheilt, während Atoxyl in der doppelten Konzentration nur in 5—8% der Fälle Heilung herbeiführt. Arsenophenylglycin kann z. B. atoxylfeste Parasiten im Organismus abtöten.

Arsenophenylglycin ist sehr veränderlich und enthält nach kurzer Zeit durch Oxydation das weit giftigere Phenylglycinarsenoxyd. Es ist sehr stark wirksam und relativ wenig toxisch. Ehrlich stellt sich vor, daß die Substanz sowohl an der Arsengruppe als auch an der Essigsäure vom Organismus festgehalten wird. Arsenophenylglycin tötet im Tiere noch Trypanosomen, welche gegen Atoxyl und Arsacetin fest sind. Beim Menschen hat sich aber diese Substanz, welche beim Tier außerordentlich wirksam ist, nicht bewährt.

Arsenophenoxyessigsäure und Arsenophenylthioglykolsäure enthalten, wie Arsenophenylglycin, eine Essigsäuregruppe und wirken der Ehrlichschen Theorie gemäß noch sehr stark auf Trypanosomen und vermögen noch gegen Arsinsäuren gefestigte Stämme zu vernichten¹⁾.

Aminoarsinsäuren²⁾, welche in p-Stellung des Benzols ein CH_3O oder in jedem Benzolkern eine NH_2 -Gruppe tragen, besitzen eine dauernde Heilwirkung gegen Trypanosomen. Eine größere dosis tolerata zeigen Glyoxalin-4'(5')-carboxy-p-aminophenylarsinsäure AsO_3H_2  $\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C} = \text{CH}$ sowie das



Es ist sehr schwer, bei dem heutigen Stande der Untersuchungen irgend etwas in der Serie der Arsenverbindung für neue Verbindungen vorauszusagen. Wir wissen, daß die Einführung einzelner Gruppen und Atome dystherapeutisch wirkt. Wir haben keine heuristischen Prinzipien für die Erfindung neuer Verbindungen und sind auf das Studium jeder einzelner Verbindung angewiesen. Wir wissen nur aus der Zusammenstellung verschiedener Derivate sicher, daß die Phenolfunktion eine ebenso große Rolle spielt wie die Aminogruppe bei der trypanosomen Wirkung der Arsenderivate. Die Acetylierung der Aminogruppe erhöht die trypanosome Wirkung, jedenfalls vermindert sie sie nicht in der Parastellung, aber in der Ortho- und Metastellung vermindert die Acetylierung die Wirkung.

¹⁾ Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. 23, S. 2.

²⁾ Balaban, J. E. und H. King: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 127, S. 2701. 1925.

Die Aminogruppe hat eine entgiftende Wirkung in der Para- und Metastellung. Die Orthostellung ist immer sehr schlecht und schwächt. Eine zweite Aminogruppe (paraständig) vermindert die Giftigkeit, aber da die Aminoverbindung sehr rasch ausgeschieden wird, ist die Wirkung nur eine sehr flüchtige.

Das phenolische Hydroxyl erhöht die Wirkung der Phenylarsinsäure. Diese Wirkung ist größer als die der Aminogruppe. Die Stellung der Hydroxylgruppe spielt eine Rolle, insbesondere wenn eine Aminogruppe vorhanden ist. Die Parastellung ist nicht sehr günstig, die Orthostellung ist schlecht, sie ist aber sehr gut, wenn die Aminogruppe in der Parastellung steht, besonders günstig ist die 4-Amino-2-oxy-phenol-arsinsäure.

p-Glycinophenylarsinsäure ist nur ein zehntel so giftig wie die Arsanilsäure. Durch die Reduktion zum entsprechenden Arsenoxyd steigt die Giftigkeit um das Fünzigfache. Durch die Reduktion zur Arsenverbindung steigt die Giftigkeit aber nur um das $3\frac{1}{2}$ fache. Ehrlich nimmt an, daß die Parasiten in ihrer Leibessubstanz Gruppierungen enthalten, welche dreiwertiges Arsen zu fixieren vermögen, er nennt sie Arsenoceptoren. Atoxyl wirkt schon sehr gut bei der Hühnerspirillose. Bei Recurrens wirkt Atoxyl schwach, stärker Arsacetin, weniger Arsenophenylglycin, geringe Wirksamkeit zeigen Arsenophenol und seine tetrachlorierten oder bromierten Derivate. Salvarsan übt aber eine deutliche Wirkung aus, ebenso wirkt es bei Hühnerspirillose.

Ehrlich und Hata versuchten Salvarsan bei der Syphilis mit dem bekanntesten großen Erfolge. Salvarsan hat den großen Nachteil, daß es durch Oxydation in das bedeutend giftigere Oxy-m-aminophenylarsenoxyd übergeht; ähnlich verwandelt sich Arsenophenylglycin durch Oxydation in das weit giftigere p-Aminophenylarsenoxyd. Viel resistenter als Salvarsan ist das weniger oxydable und neutrale Neosalvarsan, erhalten durch die Einwirkungen von formaldehyd-sulfoxylsaurem Natrium auf Salvarsan. Es hat viel geringere Nebenwirkungen als Salvarsan.

Giernsa untersuchte Hexaaminoarsenbenzol und Bismethylaminotetraaminoarsenbenzol. Beide Substanzen sind gegen Spirillosen wirksam.

Der Arsensäurerest haftet beim Atoxyl sehr fest am Benzolkern, und es zeigt sich eine weitgehende Analogie zwischen Arsanilsäure und Sulfanilsäure. Diese Analogie geht so weit, daß man auch die leichte Spaltbarkeit beider durch Halogen durchführen kann. So entsteht aus Arsanilsäure mit Bromwasser fast quantitativ Tribromanilin und Arsensäure.

Man kann in Form von Atoxyl 40—50 mal soviel Arsen geben als bei Verwendung von Sol. Fowleri¹⁾.

Atoxyl wird beim Pferde²⁾ z. T. als anorganische Arsenverbindungen, z. T. als p-Aminophenylarsinsäure, d. h. unverändert, wie auch als p-Oxyphenylarsinsäure und Oxycarbaminophenylarsinsäure ausgeschieden. Beim Menschen findet man: p-Aminophenol, wahrscheinlich o-Acetaminophenol-schwefelsäure, Carbonyl-o-aminophenol (Oxycarbanil), Oxyaminophenylarsinsäure, Oxyphenylarsinsäure. Zu $\frac{1}{4}$ wird das Arsen in ionisierter Form ausgeschieden³⁾.

Die Arsanilsäure selbst erhält man durch Einwirkung von Arsensäure auf Anilin zunächst in wässriger Lösung und nachheriges Erhitzen unter Druck.

Ein Gemisch aus ca 3—4 Mol. Anilin und 2 Mol. H_3AsO_4 wird ca $1\frac{1}{2}$ Stunde auf 160—170° und dann 1 Stunde auf 180—185° erhitzt. Die Bildung von sekundärer

¹⁾ Blumenthal, F.: Med. Woche 1902, No. 15. — Schild: Berlin. klin. Wochenschr. 1892, S. 279.

²⁾ Nierenstein: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 2, S. 453. 1909.

³⁾ Sieburg, Ernst: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 97, S. 53. 1906.

4,4'-Diaminodiphenylarsinsäure wird unter den angegebenen Bedingungen fast ganz vermieden. Es wird z. B. eisgekühltes Anilin mit der berechneten Menge 100proz. Arsensäure H_3AsO_4 unter starkem Rühren vermischt, die sich verdickende und körnig werdende Masse zu einem feinen Pulver vermahlen. Das Produkt von der Zusammensetzung $(C_6H_5 \cdot NH_2)_3 \cdot (H_3AsO_4)_2$ wird in einem offenen Erlenmeyerkolben bei 160° geschmolzen und dann unter Rückfluß $1\frac{1}{2}$ Stunde auf $160-170^\circ$ und eine weitere Stunde auf $180-185^\circ$ erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in 6-n-Natronlauge gelöst, vom ausgeschiedenen Anilin getrennt, die Lösung mit Kieselgur oder Kaolin geschüttelt, abgesaugt und das Filtrat mit 6-n-HCl gefällt, die p-Aminophenylarsinsäure erhält man so in Form weißer Krystalle¹⁾.

Die organischen Salze der Arsanilsäure zersetzen sich bei längerem Erhitzen; dieses soll bei den Chinin- und Cinchoninsalzen nicht der Fall sein. Man erhält diese durch Einwirkung der Säure auf die Base oder Umsetzung der Salze²⁾.

p-Diazophenylarsinsäure erhält man durch Einwirkung von salpetriger Säure auf Arsanilsäure³⁾.

m-Arsanilsäure ist ebenso toxisch wie die p-Arsanilsäure. Chemisch zeichnet sie sich durch das stärkere Haften der Arsensäure vor der Paraverbindung aus.

m-Aminophenylarsanilsäure (Metarsanilsäure) erhält man, wenn man die durch Nitrierung von Phenylarsinsäure erhaltliche Nitrophenylarsinsäure in alkoholischer Lösung mit Natriumamalgam oder mit Schwefelammon und nachher mit Alkalien behandelt⁴⁾.

Bei der Einwirkung von Arsensäure auf o- und m-Toluidin, sowie auf p-Xylidin wird 1-Aminobenzol-4-arsinsäure resp. ihre Homologen gebildet, insbesondere wenn man 2 Teile Arsensäure mit 3 Teilen Amin erhitzt. Sie zeigen analoge Wirkungen wie die Arsanilsäure. o-Tolylarsinsäure wird dargestellt aus o-Tolylarseniat durch Erhitzen auf 180° ⁵⁾.

Die Einwirkung von Phenylisocyanat auf Arsanilsäure führt nach A. Mouneyrat zu der Verbindung $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot As \cdot O(OH)_2$. Im gleichen Patent ist die Darstellung der Sulfoarylderivate der Aminophenylarsinsäure beschrieben⁶⁾.

p-Aminophenylarsinsäure, welche Béchamp durch Einwirkung von Arsensäure auf Anilin gewonnen und fälschlich als Metaarsensäureanilid bezeichnet hat, gibt bei der Verdrängung des Arsensäurerestes durch Jod p-Jodanilin. Mit salpetriger Säure läßt sie sich diazotieren. Aus dem Diazokörper läßt sich durch Erhitzen mit Schwefelsäure die p-Oxyphenylarsinsäure gewinnen, durch Behandlung mit Salzsäure und Kupferpulver gelangt man zur p-Chlorphenylarsinsäure, welche man am besten als Kobaltsalz isoliert. Der Diazokörper läßt sich leicht zu Azofarbstoffen kuppeln⁷⁾.

Man erhält⁸⁾ diazotierte Derivate aus Nitroaminoarylsarsinsäure, welche die Nitrogruppe in o-Stellung zur Aminogruppe enthalten, indem man sie diazotiert und die so erhaltenen Nitrodiazoarylsarsinsäuren mit Mineralsäure bindenden Mitteln behandelt. Man diazotiert z. B. Nitroaminophenylarsinsäure und setzt ihr Natriumacetat hinzu; die Diazoverbindung kann dann weiter verarbeitet werden.

p-Amino-m-oxyarylsarsinsäuren erhält man durch Behandlung der Azofarbstoffe, welche sich von den p-Diazo-m-oxyarylsarsinsäuren ableiten, mit Reduktionsmitteln bis zur Entfärbung. Läßt man die Reduktionsmittel weiter einwirken, so entstehen durch Veränderung der Arsinsäuregruppe andere Derivate⁹⁾.

Während die in p-Stellung substituierten Derivate des Anilins im allgemeinen nicht oder nur mit schlechter Ausbeute in Arsinsäuren übergeführt werden können, gibt p-Nitroanilin beim Erhitzen mit Arsensäure auf 210° 5-Nitro-2-aminobenzol-1-arsinsäure¹⁰⁾.

Durch den Eintritt der Aminogruppe in das Molekül der Phenylarsinsäure erfolgt eine gewaltige Verschiebung der biologischen Eigenschaften (Bildung der Arsanilsäure). Die Toxizität sinkt und der parasiticide Charakter entwickelt sich. Tritt eine zweite Aminogruppe in die Phenylarsinsäure ein, so wird die Toxizität noch weiter herabgesetzt. 3,4-Diaminophenyl-1-arsinsäure ist ca. 25 mal weniger giftig als das Natriumsalz der Arsanilsäure. Die Diaminosäure besitzt auch Heilwert gegenüber Trypanosomiasis, da sie aber in den wirksamen Dosen Nervenaffektionen als Nebenwirkung auslöst, kann sie als Heilstoff nicht in Frage kommen¹¹⁾.

1) P. A. Kober, New York, A. P. 1405 228.

2) Chemische Werke, Charlottenburg, D.R.P. 203 081.

3) Speyer-Stiftung, D.R.P. 205 449. 4) D.R.P. 206 334.

5) E.P. 855 v. 14. Jan. 1908. 6) F.P. 401 586, 30. Juli 1908. 7) D.R.P. 243 648.

8) Speyerstiftung, D.R.P. 205 449. 9) D.R.P. 244 166. 10) D.R.P. 243 693.

11) Farbwerke Höchst, D.R.P. 219 210. A. Bertheim, Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 44, S. 3092. 1911.

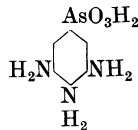
Bei der Phenylarsinsäure verstärkt die Einführung von NH_2 in p-Stellung die therapeutische und verringert die toxische Wirkung. NH_2 in o-Stellung macht die Verbindung sehr giftig und unwirksam. Einführung einer zweiten NH_2 -Gruppe in o-Stellung zur ersten liefert 3,4-Diaminophenylarsinsäure, eine sehr ungiftige, aber auch wenig wirksame Substanz, die äußerst schnell den Körper durch die Niere wieder verläßt.

2,5- und 2,4-Diaminophenylarsinsäure sind etwa 5mal giftiger als 3,4, die Triaminosäure noch weniger. Sie alle sind wenig wirksam. Auch bei anderen Phenylarsinsäuren ist die NH_2 -Einführung in p-Stellung meist am günstigsten. Die Gruppe $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})$ spielt eine ebenso wichtige Rolle für Giftigkeit und Wirksamkeit wie NH_2 .

Die o-Stellung ist auch hier ungünstig. Zwischen m- und p-Stellung ist wenig Unterschied. Einführung von (CHO) vermehrt, von (CH_3CO) vermindert die Giftigkeit, aber nur beim Arsacetin ist die therapeutische Wirkung gesteigert.

Im allgemeinen nimmt die trypanocide Wirkung bei Einführung von $\text{CH}_3 \cdot \text{CO}$ in eine p- NH_2 -Gruppe zu, in o- und m- ab. Der Rest der Aminobenzoesäure vermehrt im allgemeinen die Giftigkeit der Aminophenylarsinsäure; nur beim Atoxyl steigt die therapeutische Wirkung erheblich. Aminobenzoylatoxyl hat keine Nervenwirkung.

Wird noch eine dritte Aminogruppe in die Phenylarsinsäure eingeführt, so entsteht Triaminophenylarsinsäure.



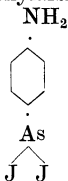
Sie hat bei manchen Tieren kaum überhaupt eine Giftwirkung. Durch Vermehrung der NH_2 -Gruppen wird die Beständigkeit der Phenylarsinsäuren und Arsenobenzole vermindert, die Löslichkeit der entsprechenden Hydrochloride im Wasser erhöht¹⁾.

Halogenierte aromatische As-Verbindungen.

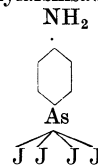
Alle Halogenderivate der Arsanilsäure haben eine bedeutend stärkere Giftigkeit als ihre Muttersubstanz.

Die Einführung von Jod und Brom erhöht die Giftigkeit des Atoxyls, weil dieses sich in der Leber ablagert, während das halogenfreie es nicht tut.

p-Aminophenylarsinsäurebijodür



p-Aminophenylarsinsäuretetrjodür



Das Bijodür der p-Aminophenylarsinsäure sowie das Tetrjodür sind giftiger als Atoxyl. Die Einführung von Jod bei erhaltener Aminogruppe steigert die Giftigkeit des Atoxyls²⁾. Die Einführung von Jod in das Atoxylmolekül zeitigt nur Nachteile.

p-Aminophenylarsinsäuretetrjodid, und zwar das jodwasserstoffsäure Salz

¹⁾ Raiziss, George W. und Joseph L. Gavron: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 43 S. 582. 1921.

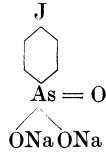
²⁾ Patta, A. und Caccia P.: Arch. d. farmacol. sperim. Bd. 12, S. 546. 1912.

HJ, $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsJ}_4$, erhält man durch Übergießen trockener p-Aminophenylarsinsäure mit Jodwasserstoffsäure von 1·7 sp. G. bis zur Lösung beim Erwärmen. Die Substanz wirkt wie die anderen jodierten Atoxylderivate, dabei aber stark ätzend und nekrotisierend¹⁾.

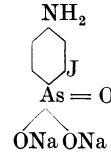
3.5.3'.5'-Tetraiodarsenophenol wirkt schwächer auf Trypanosomen, aber stärker auf Spirillen als Arsenophenol.

Weniger giftig als jodierte Atoxylderivate sind Jodacylderivate des Atoxyls, bei denen Jod in der Seitenkette steht. Aus Jodacetylchlorid, Atoxyyl und Lauge erhält man Jodacetylaminophenylarsinsäure $\text{CH}_2\text{J} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}_3\text{H}_2$ ²⁾.

p-Jodphenylarsinsaures Natrium

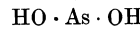
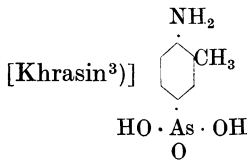


und Jodatoxyyl

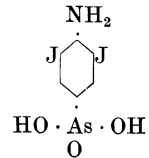


Beide Präparate sind erheblicher giftig als Atoxyyl. Die Einführung von Halogen in den Ring erhöht die Giftigkeit.

3.5-Dibrom-4-aminophenylarsinsäure NH_2 $\text{Br} \text{C}_6\text{H}_2 \text{Br}$ und o-Toluidinarsinsäure



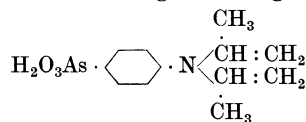
und 3.5-Dijod-4-aminophenylarsinsäure



sind vielfach mehr giftig als Arsanilsäure, während die Einführung eines Acetyl- oder Glycinrestes die Giftigkeit stark herabsetzt.

p-Jod-, p-Jodoso- und p-Jodophenylarsinsäuren haben für Mäuse annähernd dieselbe Toxizität von $\frac{1}{200}$ g pro 20 g Gewicht. p-Jod- und p-Jodosophenylarsinsäure machen bei Mäusen Ikterus, während p-Jodophenylarsinsäure diese Erscheinung nicht zeigt⁴⁾.

Dichlorphenylarsinsäure und 3.5-Dichlor-4-jodphenylarsinsäure machen bei Mäusen sehr intensiven Ikterus, viel stärker als 4-Jodphenylarsinsäure. Bei den Halogenphenylarsinsäuren wächst die Fähigkeit der Ikterusbildung mit der Anzahl der Halogenatome. Das sog. „Icterogen“



wird nach der ikteruserregenden Richtung von diesen beiden Substanzen getroffen. 3.5-Dichlorphenylarsinsäure ist ungiftiger als p-Jodphenylarsinsäure und Dichlorjodphenylarsinsäure, so daß die Besetzung der p-Stellung zum Arsenrest jedenfalls die Giftwirkung wesentlich beeinflußt⁵⁾.

p-Jodphenylarsinsäure und p-Jodphenylarsenigsäurejodid $\text{JC}_6\text{H}_4\text{As}_4\text{J}_2$ sind bedeutend toxischer als Atoxyyl. Arsen wird zum Teil in anorganischer Form ausgeschieden. Jod hingegen wird bei der Jodphenylarsinsäure nur in orga-

¹⁾ Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia. 1911.

²⁾ Schering-Berlin, D.R.P. 268983.

³⁾ Wellcome u. Pyman, E.P. 855 (1908); 14937 (1908).

⁴⁾ Leupold bei P. Karrer: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 47, S. 97. 1914.

⁵⁾ Karrer, P.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 47, S. 1779. 1914.

nischer Bindung eliminiert, beim Jodphenylarsenigsäurejodid zum Teil auch in ionisiertem Zustande. Beim Kaninchen machen diese Verbindungen eine Verminderung des Stickstoffumsatzes. Gegenüber dem Trypanosoma Brucei sind beide Verbindungen unwirksam¹⁾.

Die Halogenderivate des Atoxyls werden am langsamsten ausgeschieden.

Der p-Dichlorarsinobenzoessäure-Chininester ist ein wirksames Gift gegen Trypanosomen, aber auch sehr giftig für das an Trypanosomen erkrankte Tier²⁾.

Nitro-3-chlor-4-oxybenzol-1-arsinsäure wird in alkalischem Medium reduziert und die entstandene Aminosäure mit acetylierenden Mitteln behandelt. Beschrieben ist Acetyl-amino-3-chlor-4-oxybenzol-1-arsinsäure. Durch Abspaltung der Acetylgruppe erhält man die Aminosäure. Beschrieben ist ferner die Benzoylverbindung. Die Verbindung ist aber nach A.P. 1583382 eigentlich 3-Amino-4-oxy-5-chlorbenzol-1-arsinsäure. Man erhält leicht das Benzoylderivat³⁾.

Acylierte Arsenderivate.

Bei der Einwirkung von Aldehyden mit und ohne Kondensationsmittel auf die Arsanilsäuren erhält man durch Kondensation Derivate. Beschrieben sind die Einwirkungsprodukte von p-Oxybenzaldehyd, Dimethylaminobenzaldehyd und Resorcylddehyd⁴⁾.

Durch die Acetylierung der Arsanilsäure erhält man eine Verbindung, die im Heilwert nicht zurückgegangen ist, aber für verschiedene Tierarten um 3—10mal weniger giftig ist. Nur das Pferd und das Meerschweinchen bilden eine Ausnahme, für die das Präparat gleich giftig bleibt. Arsacetinspirocid ist Acetylatoxyl, es ist ungleich ungiftiger als Atoxyl⁵⁾. Die Einführung eines Acetylrestes setzt aber nicht bei allen Tierarten die Toxizität der Arsanilsäure herab, weil Acetarsanilsäure bei verschiedenen Tieren mehr oder weniger vollständig in die beiden Komponenten gespalten wird. (Siehe S. 707.)

4-Acetaminoarsinsesquisulfid ist giftiger als die Acetarsanilsäure.

Phenoxylessigsäure erhöht die Toxizität des Atoxyls, Phthalsäure mindert sie beträchtlich, wenn man mit ihnen Atoxyl acyliert. Diese Verbindungen sollen gegen Trypanosomen heilkräftiger sein als Atoxyl⁶⁾. Eine Entgiftung erhält man auch durch Einwirkung von Benzolsulfochlorid auf Arsanilsäure. Hektin ist das Natriumsalz der Benzolsufon-p-aminophenyl-arsinsäure⁷⁾. Beim Hektin ist die Arsenausscheidung am schnellsten beendet. Das Quecksilbersalz wird Hektargyr genannt.

Blockiert man die Aminogruppe, so werden die Verbindungen gegen Trypanosomen weniger wirksam. Wenn aber die Aminogruppe in Parastellung steht, so hat die Acetylierung weniger Einfluß. Blockiert man die Aminogruppe des Atoxyl mit Säureresten, so erhält man verschiedene Resultate. Ameisensäure vergrößert die Giftigkeit wenigstens für das Nervensystem. Der Aminobenzoensäurerest hingegen macht die Nervenwirkung total verschwinden.

Säureabkömmlinge der p-Aminophenylarsinsäure erhält man durch Acylierung von p-Aminophenylarsinsäure. Dargestellt wurden Formylarsanilsäure, Acetarsanilsäure, Butyrylarsanilsäure, Chloracetylarsanilsäure, Malonylarsanilsäure, Benzoylarsanilsäure, Phthalylarsanilsäure, ebenso ist der Harnstoff der Aminophenylarsinsäure beschrieben⁸⁾.

p-Aminophenylarsinsäure und ihre Homologen kann man in Harnstoff- und Thioharnstoffabkömmlinge verwandeln durch Einwirkung von Cyansäure resp. Sulfoacylsäure oder deren Estern auf Arsanilsäure⁹⁾.

¹⁾ Marni, E. u. Aldo Patta: Arch. di farmacol. sperim. Bd. 11, S. 475; Bd. 12, S. 1. 1911.

²⁾ Oechslin, K. J.: The Philippine Journ. of Science, 6. Sektion, A. 23.—24. Januar 1911, Manila.

³⁾ E.P. 230487/1925.

⁴⁾ Speyer-Stiftung, D.R.P. 193542.

⁵⁾ Neisser, Alb.: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 14, S. 1500.

⁶⁾ D.R.P. 191548.

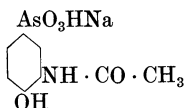
⁷⁾ Balzer u. Mouneyrat: Progr. méd. 1909, Nr. 27. — Rev. internat. de méd. et de chir. 1909, S. 375.

⁸⁾ Speyer-Stiftung, D.R.P. 191548.

⁹⁾ Farbwerke Höchst, D.R.P. 213155, Zusatz zu D.R.P. 191548.

Die in D.R.P.191548 beschriebenen Diarsanilharnstoffe zeigen schon eine bedeutend herabgesetzte Toxizität, die Giftigkeit ist wie die des Methylharnstoffes der Arsanilsäure, aber die Heilfunktionen sind nicht gesteigert, so daß bei der praktischen Verwendung Diarsanilharnstoff dem unsymmetrischen Harnstoff bei weitem nachsteht. Dargestellt wurden Carbaminoarsanilsäure, Thiocarbaminoarsanilsäure, Methylcarbaminoarsanilsäure, Phenylcarbaminoarsanilsäure, Carbamino-*o*-methylarsanilsäure, Carbaminoanthranilsäure.

Die Acetylverbindung des Natriumsalzes der *p*-Oxy-*m*-amino-phenylarsinsäure



wirkt in etwas größerer Dosis als die Oxyphenylaminoarsinsäure selbst. Unwirksam ist das Calciumsalz der Acetylverbindung. Oxyaminophenylarsinsäure unterscheidet sich von der Arsanilsäure sowohl durch die Hydroxylgruppe als auch durch die Stellung der NH_2 -Gruppe (hier Stellung 3). Hata hat sie bei der Rekurrenserkrankung der Mäuse angewandt, wo sie wie Atoxyl wirkt. Lokal wirkt sie nicht reizend¹⁾.

5-Nitrobenzoxazolone oder dessen im Kern durch Methyl oder Halogen substituierten Derivate werden zu den entsprechenden Aminoverbindungen reduziert, diese diazotiert und die Diazoverbindung mit einem löslichen Arsenit behandelt. Man erhält Benzoxazolone-5-arsinsäure²⁾.

Die im vorstehenden Patent beschriebene Benzoxazolone-5-arsinsäure oder deren Substitutionsprodukte werden mit alkalisch wirkenden Mitteln erhitzt; man erhält dann 4-Amino-3-oxybenzol-1-arsinsäure³⁾.

Man behandelt *o*-Aminoxybenzylarsinsäuren in alkalischer Lösung mit Benzoylchlorid. Beschrieben ist 4-Benzoylamino-3-oxybenzol-1-arsinsäure, 3-Benzoylamino-4-oxybenzol-1-arsinsäure. Die Produkte wirken per os und prophylaktisch.⁴⁾

Man erhält symm. Harnstoffe aus 4-Oxy-3-aminobenzol-1-arsinsäure und deren Aminoacylderivaten, wenn man auf diese Phosgen in alkalischer Lösung bei erhöhter Temperatur einwirken läßt. Beschrieben sind die symm. Harnstoffe der 4-Oxy-3-aminobenzol-1-arsinsäure, der 3,3'-Aminobenzylamino-4-oxybenzol-1-arsinsäure, der 3,3''-Aminobenzyl-3'-amino-4'-methylbenzoylamino-4-oxybenzol-1-arsinsäure. Diese Harnstoffe zeichnen sich den zugrunde liegenden Verbindungen gegenüber durch bessere Wirkung aus⁵⁾.

3-Amino-4-oxyphenylarsinsäures Natrium und sein Acetylprodukt (Präparat Nr. 190) schützen vor experimenteller Syphilisinfektion von Kaninchen, sowie Hühnerspirillose und heilen sie. Sie sind weniger wirksam als Salvarsan⁶⁾.

Stovarsol, 3-Acetylamino-4-oxyphenylarsinsäure, ist nach Levaditi etwas weniger wirksam als 3-Amino-4-oxyphenylarsinsäure. Es ist aber an der Luft haltbar und kann intern verwendet werden, insbesondere als Präventivmittel.

Per os wirkt Stovarsol bei Kaninchensyphilis prophylaktisch und heilend, doch treten oft Rezidive ein⁷⁾.

Stovarsol steht nur wenig, obwohl intern gegeben, hinter Neosalvarsan zurück. Es wirkt auch beim Menschen prophylaktisch⁸⁾.

¹⁾ Levaditi, C. u. A. Navarro-Martin: Ann. de l'inst. Pasteur. Bd. 36, S. 46. 1922.

²⁾ Cassella, E.P. 240969/1925. ³⁾ Cassella, E.P. 240968/1925.

⁴⁾ Cassella, E.P. 240223/1925.

⁵⁾ Schering, E.P. 236563/1925.

⁶⁾ Fournier, L., C. Levaditi, A. Navarro-Martin u. A. Schwartz: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 174, S. 1380. 1922.

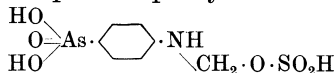
⁷⁾ Levaditi, C., L. Navarro-Martin, L. Fournier, L. Guénot u. A. Schwartz: Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 36, S. 53, 619, 729. 1922.

⁸⁾ Oppenheim, M.: Wien. klin. Wochenschr. Bd. 39, S. 627. 1926.

Es werden noch dargestellt außer Stovarsol das Formyl-, Propionyl- und Butyrylderivat. Das Formylderivat ist giftiger, die beiden anderen weniger giftig, doch nicht wertvoller als das Acetylderivat¹⁾.

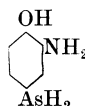
Man erhält 3-Amino-4-oxy-chlorbenzol-1-arsinsäure, wenn man N-Acylderivate der Säure mit verseifenden Mitteln behandelt. Die Säure wird im Licht nicht zersetzt²⁾.

ω -Methylsulfonsäure der p-Aminophenylarsinsäure



ist weit weniger giftig als Arsanilsäure und die therapeutische Wirksamkeit ist bedeutend geschwächt³⁾.

Durch Reduktion der Phenylarsinsäure gelangt man zum primären Phenylarsin, das außerordentlich giftig ist. Seine große Giftigkeit schließt seine therapeutische Verwendung aus. Dagegen sind seine Derivate, die salzbildende Gruppen besitzen, viel weniger giftig und zeigen auch therapeutische Wirkungen: Phenylglycinarsin $\text{HOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsH}_2$ und 1-Oxy-2-aminophenyl-4-arsin



Arsenophenylglycin.



zeigen geringere Giftigkeit und gute therapeutische Eigenschaften⁴⁾.

Aus Arsanilsäure kann man p-Aryllycinarsinsäuren erhalten durch Umsetzung von p-Aminoarylarinsäuren mit Halogenessigsäuren oder mit Formaldehyd und Blausäure. Diese Verbindung ist als Arsanilglycin beschrieben⁵⁾. (Siehe S. 709.)

Die carboxylierten Acylaminophenyl- und Acylaminotolylarsinsäuren erhält man durch die Oxydation der Homologen der p-Acylaminophenylarsinsäuren. Acet-o-toluidin-arsinsäure, durch Acetylierung der Grundsatz substanz erhalten, geht durch Permanganat in Acetantranilarsinsäure über⁶⁾.

Sie haben eine herabgeminderte Toxizität, sie sind auch weniger giftig als die Acylderivate, da sie im Organismus schwerer spaltbar sind. Die Methylcarbaminoarsanilsäure ist viel weniger giftig beim Kaninchen, halb so giftig als die Acetylarsanilsäure.

p-Nitrosophenylarsinsäure hat nach P. Ehrlich keinen Heilwert⁷⁾.

Heterocyclische organische Arsenverbindungen erhält man, wenn man Dihalogenpenta- oder einen ähnlichen Halogenkohlenwasserstoff mit zwei reaktionsfähigen Halogenatomen und ein Arsenhalogenid oder ein Organohalogenarsenid in einem indifferenten Lösungsmittel mittels Natrium oder Magnesium zur Reaktion bringt. Ebenso kann man auch andere Metallhalogenide verwenden.

Aus den Magnesiumverbindungen des 1.5-Dibrompentans und Phenylchlorarsins erhält man Cyclopentylphenylarsin.

Die durch Einwirkung von Allylsenöl auf Arsanilsäure, deren Homologe und Derivate entstehenden Verbindungen haben angeblich eine spezifische Wirkung auf Bindegewebe von Tumoren. Dargestellt wurde die Thioharnstoffverbindung aus Allylsenöl und Methylarsanilsäure⁸⁾.

¹⁾ Raiziss, G. W. und B. C. Fisher: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 48, S. 1323. 1926.

²⁾ A.P. 1 595 498. ³⁾ Abelin, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 78, S. 191. 1916.

⁴⁾ Kahn, R.: Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. 25, S. 1995.

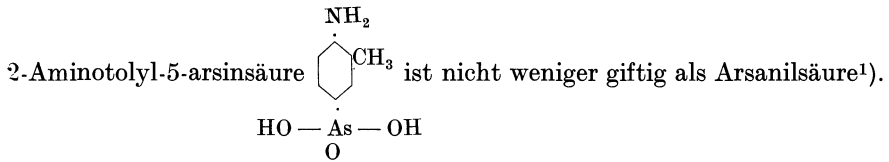
⁵⁾ Kobert, R.: Therap. d. Gegenw. 1902/3. S. 159. — Michaelis: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 321, S. 162, 165.

⁶⁾ Farbwerke Höchst, D.R.P. 203 717.

⁷⁾ Karrer, P.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 45, S. 2066. 1912.

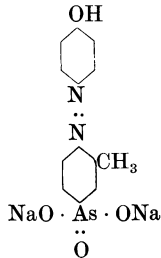
⁸⁾ Thoms, D.R.P. 294 622.

Verschiedene Arsanilsäurederivate.

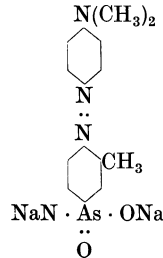


Farbstoffe der Benzidin- und Triphenylmethanreihe sind trypanocid, aber die entsprechenden Arsenderivate haben sehr geringen Effekt, z. B.

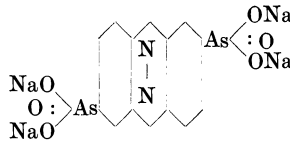
Dinatrium-4-hydroxy-2¹-benzazolotoluol-5¹-arseniat



Dinatrium-4-dimethylamino-2¹-benzazolotoluol-5¹-arsenit



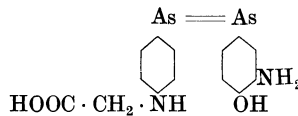
Tetranatriumphenazin-2 : 6-bisarseniat



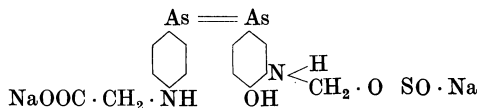
Benzoxaazolonarsinsäure erhält man durch Behandlung von 3-Oxy-4-aminobenzol-1-arsinsäure mit Phosgen in Natriumacetatlösung. Es wirkt per os²⁾. (Siehe S. 715.)

Merril C. Hart und W. B. Payne wenden gegen die Ehrlichsche Theorie, wonach bei Arsenverbindungen ein Maximum an therapeutischen Wirkungen nur bei Anwesenheit gewisser „Anker“gruppen möglich ist, ein, daß bei Einführung von Gruppen, welche die Löslichkeit erhöhen (wie CH₂ · COOH), zwar die toxische und bactericide Wirkung abnimmt, die therapeutische Wirkung aber praktisch dieselbe bleibt.

Bei der Untersuchung von 3-Amino-4-oxyarsenophenyl-4'-glycin



des Natriumsalzes der 3-Amino-4-oxyarsenophenyl-4'-glycin-N-methylensulfinsäure

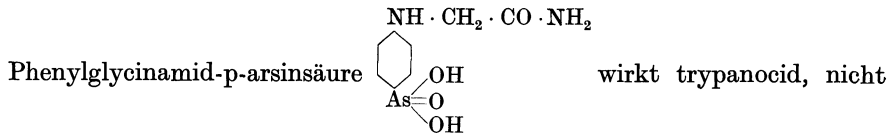


und der entsprechenden Sulfinsäure war für I. die Dosis der maximalen Wirkung 0,15—0,20 g pro kg, für II. 0,35—0,4 g pro kg, für die Sulfinsäure 0,35 g letale Dosis³⁾.

¹⁾ Farbwerke Höchst, D.R.P. 204664.

²⁾ Cassella, Frankfurt, E.P. 214628/1924, Schwz.P. 109390.

³⁾ Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 12, S. 759. 1923.

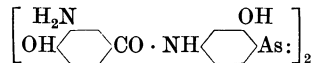


aber bei Recurrens und Spirochätenerkrankungen des Kaninchens¹⁾.

3-Amino-4-oxyphenylarsinsäure in der die Aminogruppe in m-Stellung zum A sen steht, wirkt wie p-Aminophenylarsinsäure, so daß der Eintritt des Hydroxyls keine wesentliche Änderung bringt.

Glycylarsanilsäure wirkt auf Trypanosomen stärker als p-Aminophenylarsinsäure²⁾. Setzt man statt der Glycylkette polypeptid-artige Ketten wie Diglycyl-, Triglycyl- oder Tetraglycyl, so sind die entsprechenden Derivate der Arsansäure wirksamer als Atoxyl, aber nicht wirksamer als die einfache Glycylarsanilsäure³⁾.

Fourneau⁴⁾ hat bei Untersuchungen der 3-Amino-4-oxyphenylarsinsäure und 4-Amino-2-oxyphenylarsinsäure die günstigen Verhältnisse zwischen Dosis curativa und dosis tolerata $\frac{1}{5}$ und $\frac{1}{8}$ gefunden, während 4-Aminophenylarsinsäure $\frac{1}{4}$ zeigt. L. F. Hewitt und H. King haben in diese Oxysäuren Aminobenzoylreste eingeführt, welche bei der 4-Aminophenylarsinsäure günstige Verhältnisse schaffen. Sie haben keine Vorteile vor den Muttersubstanzen, nur die Verbindung:

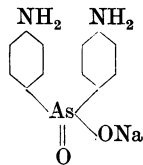


hat eine permanente Heilwirkung mit $\frac{1}{4}$ der Dosis tolerata⁵⁾.

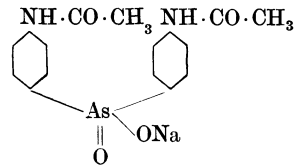
Die Nervenwirkung, d. h. die Erregung von Tanzmäusen, bleibt aus bei Phenylarsinsäure mit Gruppen in Stellung 3.4.5., ferner bei vielen Derivaten der Aminobenzoesäure und bei Besetzung von 2.4⁶⁾.

Die Verbindungen

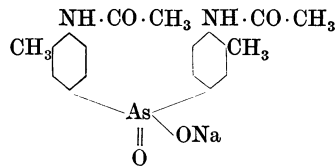
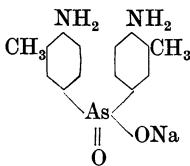
Natrium-bis-p-aminophenylarseniat



Natrium-bis-p-acetaminophenylarseniat



Natrium-bis-2-aminotolyl-5-arseniat u. Natrium-bis-2-acetaminotolyl-5-arseniat



wirken nur sehr wenig; manchmal gar nicht bei Dourine.

1) Jacobs, W. und M. Heidelberger: Journ. of exp. med. Bd. 30, Nr. 5. 1920.

2) Jacobs und Heidelberger: Darstellung S. D.R.P. 191548.

3) Giemsa, G. und C. Tropp: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 59, S. 1776. 1926.

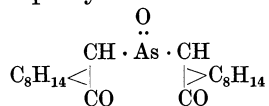
4) Ann. l'inst. Pasteur Bd. 37, S. 551.

5) Journ. of the chem. soc. (London) 1926, S. 817.

6) Fourneau, E., A. Navarro-Martin, Tréfoüel, M. Levaditti: Ann. de l'inst. Pasteur Bd. 37, S. 551. 1923.

Derivate von Campher, Menthol.

Morgan¹⁾ stellte Dicamphorylarsinsäure her, welche giftiger ist als Arsanilsäure:



Durch Umsetzung von Oxymethylencampher oder der entsprechenden Chlormethylenverbindung mit dem Natriumsalz der p-Aminophenylarsinsäure erhält man eine Substanz, die angeblich kräftige Wirkung auf Trypanosomen und Spirillen zeigt²⁾.

Durch Kondensation von Mentholguätholschwefelsäure mit Monomethyl dinatriumarsenat erhält man o-Guätholmonomethyltrioxyarsenomenthol. Man kann auch benzoldisulfosaures Natrium mit Natriumalkoholat behandeln, das entstandene Reaktionsprodukt mit arsenigsaurem Natrium versetzen und das gewonnene Zwischenprodukt mit Menthol-schwefelsäuremethyläther behandeln³⁾.

Darstellung verschiedener aromatischer Arsenderivate.

Bei der Darstellung von aminosubstituierten Arsenverbindungen kann man an Stelle von 3-Nitro-4-oxymethylarsinsäure andere Nitro- oder Polynitroarsinsäuren oder deren Derivate bzw. die entsprechenden Arsenoxyde oder Arsenoverbindungen mit unterphosphoriger Säure und Jodkalium bzw. Jodwasserstoffsäure, gegebenenfalls unter Zusatz von Essigsäure, reduzieren.

So wird z. B. 3-Nitro-4-aminobenzol-1-arsinsäure zum 3,4,3',4'-Tetraminoarsenobenzol reduziert. Auch Polynitroverbindungen erleiden die gleiche Reduktion⁴⁾.

An Stelle der Arsanilsäure können die Homologen und Carbonsäuren mit Ausnahme der m-Dialkylderivate und Reduktionsmittel behandelt werden⁵⁾. Dimethylamino-p-tolylarsenoxyl und Tetramethyldiaminoarsenotoluol sind ohne jedes therapeutische Interesse. Dargestellt wurden Aminotolylarsenoxyl ($\text{CH}_3 : \text{NH}_2 : \text{AsO} = 1 : 2 : 5$), Acetantranilsäurearsenoxyl (Acetaminoarsenoxylbenzoesäure $\text{CH}_3\text{CONH} : \text{AsO} : \text{COOH} = 1 : 4 : 2$), Arsenoacetantranilsäure.

Aus Oxyarylarsinsäuren kann man durch Nitrieren und Reduzieren Aminoxyarylarsenoverbindungen erhalten. Diese Verbindungen zeichnen sich besonders durch ihre Wirkung auf Recurrenspirillen aus. Dargestellt wurden Aminoxyphenylarsinsäure durch Nitrierung mit Salpeterschwefelsäure und Reduktion der Nitrophenylarsinsäure mit Natriumamalgam oder Natriumhydrosulfit. Es scheidet sich Diaminodioxyarsenobenzol aus, welches durch Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd in α -Aminophenylarsinsäure übergeht. Ferner wurden dargestellt Aminokresolarsinsäure und Diaminophenylarsinsäure. Bei starker Reduktion erhält man Diaminoarsenokresol resp. Tetraaminoarsenophenol⁶⁾.

An Stelle des im D.R.P. 224953 beschriebenen Verfahrens kann man an Stelle der Nitroderivate von p-Oxyarylarsinsäuren Azofarbstoffe, die sich von den m-Oxy-p-diazoarylarsinsäuren ableiten, mit starken Reduktionsmitteln behandeln. Behandelt man nämlich die in üblicher Weise erhältlichen Diazoverbindungen der 3-Nitro-4-aminoaryl-1-arsinsäuren mit Mineralsäurebindenden Mitteln, so entstehen durch Austausch der 3-Nitrogruppe gegen Hydroxyl Diazoverbindungen, die sich mit leicht reagierenden Azofarbstoffkomponenten, wie Resorcin, Naphthol usw. zu Azofarbstoffen kombinieren lassen. Unterwirft man nun diese von der m-Oxyphenylarsinsäure sich ableitenden Azofarbstoffe der Einwirkung von starken Reduktionsmitteln, so erhält man Verbindungen von hoher spirillocider Wirkung, welche mit den entsprechenden Produkten des Hauptpatents stellungs-isomer sind⁷⁾.

Die nach D.R.P. 244789, Zusatz zu D.R.P. 224953, beschriebenen Aminoxyderivate des Arsenobenzols und dessen Homologen können gewonnen werden, wenn man die nach D.R.P. 244166 darstellbaren p-Amino-m-oxyarylarsinsäuren mit starken Reduktionsmitteln behandelt⁸⁾.

Man erhält Derivate des Phenylarsenoxyls und Arsenobenzols durch Behandlung von p-Aminophenylarsinsäure und deren Derivaten mit Ausnahme der Dialkylderivate

¹⁾ Journ. Chem. Soc. (London). Bd. 93, S. 2144. 1908.

²⁾ Hans Rupe, Basel, D.R.P. 325640.

³⁾ Alfred Mauersberger, Nienburg, D.R.P. 320797.

⁴⁾ D.R.P. 271894, Zusatz zu D.R.P. 206456.

⁵⁾ D.R.P. 286432, Zusatz zu D.R.P. 206456.

⁶⁾ D.R.P. 224953.

⁷⁾ D.R.P. 244789, Zusatz zu D.R.P. 224953.

⁸⁾ D.R.P. 244790, Zusatz zu D.R.P. 224953.

mit Reduktionsmitteln. Beschrieben sind Reduktionen mit Jodwasserstoffsäure und schwefeliger Säure, mit Phenylhydrazin, Zinnchlorür, Natriumamalgam und die Darstellungen von Aminophenylarsenoxyd $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO} + 2 \text{H}_2\text{O}$. Diaminoarsenobenzol $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{As} : \text{AsC}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$, Dihydrooxydiaminoarsenobenzol $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{As}(\text{OH}) \cdot \text{As}(\text{OH}) \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$, Arsenophenylglycin¹⁾.

3.3'-Dinitro-4.4'-dioxyarsenobenzol erhält man durch Reduktion von 3-Nitro-4-oxybenzol-1-arsinsäure oder des entsprechenden Arsenoxyds mit Zinnchlorür, gegebenenfalls unter Zusatz von Jodwasserstoffsäure. Das Nitroderivat ist der Ausgangskörper für das 3.3'-Diamino-4.4'-dioxyarsenobenzol²⁾.

Bei der Nitrierung der 3-Oxalylaminobenzol-1-arsinsäure entsteht 6-Nitro-3-aminobenzol-1-arsinsäure und wenig 2-Nitro-3-aminobenzol-1-arsinsäure, wenn man das Nitrierungsprodukt mit Salzsäure verseift³⁾.

Aus Nitroacidylaminobenzolarsinsäure ($\text{As} : \text{NO}_2 : \text{NH} \cdot \text{Acidyl} = 1 : 2 : 4$) erhält man durch Erhitzen mit sauren oder alkalischen verseifenden Mitteln 2-Nitro-4-aminobenzol-1-arsinsäure. Man kann auch die Diazoverbindung des Monoacetyl-nitro-p-phenylen-diamins in saurer Lösung mit arseniger Säure behandeln und alsdann die so erhaltene saure Lösung der 2-Nitro-4-acetylaminobenzol-1-arsinsäure längere Zeit erhitzen⁴⁾.

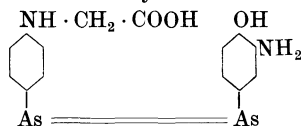
Durch Oxydation von 4-Oxybenzol-1-arsinsäure mit Kaliumpersulfat in wässrig-alkalischer Lösung gelangt man zu einer Dioxybenzolarsinsäure (wahrscheinlich 3.4-Dioxy-1-arsinsäure)⁵⁾.

Nitrosoderivate aromatischer Arsenverbindungen erhält man durch Oxydation von Aminoarylarsensäuren mit Sulfomonopersäure. So erhält man aus Atoxylyl die p-Nitrosophenylarsinsäure⁶⁾.

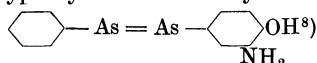
Man erhält über die Arsenstufe reduzierte Substitutionsprodukte aromatischer Arsinsäuren durch Behandlung mit starken Reduktionsmitteln, wie Zinn, Zink, Eisen in stark saurer Lösung, evtl. unter Erwärmung. Aus Oxyphenylarsinsäure erhält man Dioxyarsenobenzol. Aus 4-Aminobenzol-1-arsinsäure erhält man Diaminoarsenobenzol usw.⁷⁾.

Man erhält aromatische Arsenverbindungen, wenn man solche aromatische Arsenoxyde oder an deren Stelle Arsenchlorüre und solche aromatische Arsine, von denen mindestens die eine oder die andere Komponente ein salzbildende Atomgruppe, wie z. B. die Amino-, Oxy- oder Glycingruppe enthält, aufeinander einwirken läßt.

Beschrieben ist die Darstellung von 4.4'-Diaminoarsenobenzol aus 4'-Aminophenylarsin und 4-Aminophenylarsenoxyd, ferner 4.4'-Dioxy-3.3'-diaminoarsenobenzol aus 4-Oxy-3-aminophenylarsinsäure und 4-Oxy-3-aminophenylarsin, weiter 4-Aminophenylarseno-4'-oxybenzol $\text{NH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{As} : \text{As} - \text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ aus 4-Oxyphenylarsenoxyd und 4-Aminophenylarsin, weiter 4-Glycin-3'-amino-4'-oxyarsenobenzol



aus p-Phenylglycinarsinsäure und 4-Oxy-3-aminophenylarsin, weiter dieselbe Verbindung aus Phenylglycinarsenchlorür und 4-Oxy-3-aminophenylarsin; schließlich 3-Amino-4-oxyarsenobenzol aus 3.4-Aminooxyphenylarsin und Phenylarsenoxyd



Unsymmetrische aromatische Arsenverbindungen erhält man, wenn man Gemische von äquimolekularen Mengen von zwei verschiedenen Arsinsäuren oder zwei verschiedenen Arsenoxyden oder einer beliebigen Arsinsäure und eines beliebigen Arsenoxyds der aromatischen Reihe, wobei jedoch mindestens die eine oder die andere Komponente eine salzbildende Gruppe enthalten muß, mit starken Reduktionsmitteln behandelt.

Beschrieben ist die Darstellung des Dichlorhydrates des 3.4'-Diamino-4-oxyarsenobenzols, des 4-Oxy-3-amino-4'-glycinarsenobenzols, des 3.5-Dichlor-4.4'-dioxy-3-aminoarsenobenzols, des 4-Oxy-3-aminoarsenobenzol⁹⁾.

In gleicher Weise kann man unsymmetrische Arsenverbindungen darstellen, welche einseitig ein aliphatisches Radikal enthalten. Man reduziert ein molekulares Gemenge einer aromatischen und einer aliphatischen Arsinsäure oder an deren Stelle die entsprechenden Arsenoxyde. Beschrieben sind Methanarsenoaminophenol¹⁰⁾.

1) Höchst, D.R.P. 206057.

2) Höchst, D.R.P. 212205, Zusatz zu D.R.P. 206057.

3) Höchst, D.R.P. 261643.

4) Höchst, D.R.P. 267307.

5) Höchst, D.R.P. 271892.

6) P. Karrer, D.R.P. 256963.

7) Höchst, D.R.P. 251571.

8) Höchst, D.R.P. 254187.

9) Höchst, D.R.P. 251104.

10) Höchst, D.R.P. 253226, Zusatz zu D.R.P. 251104

Salvarsan.

Ihren vorläufigen Kulminationspunkt hat die Arsentherapie und mit ihr die Chemotherapie in der bahnbrechenden Synthese des Salvarsans, welches sich als ausgezeichnetes Mittel gegen verschiedene Spirillosen und besonders Syphilis erwies, gefunden. Diese Ehrlichsche Großtat ist das Endglied seiner Untersuchungen, welche mit der Konstitutionsermittlung des Atoxyls begonnen haben.

Das salzsaure 3.3'-Diamino-4.4'-dioxyarsenobenzol (Salvarsan, Ehrlich-Hata 606) wirkt gegen Spirillosen des Menschen (z. B. Lues), gegen Frambösie und Recurrens. Man hat es auch gegen Malaria tertiana versucht, bei der Brustseuche der Pferde und bei der afrikanischen Rotzkrankheit, Salvarsannatrium ist das Dinatriumsalz des Altsalvarsans.

Bei Kaninchen findet man nach intravenöser Injektion von Salvarsan 5 Min. später am meisten As in der Leber; 1 Stunde und bis zu 4 Tagen danach zwar auch das meiste in der Leber, aber etwa 10—50 % davon in dem Lungengewebe und 10 % in den großen Knochen. — Das Arsen des Salvarsan wird in die Galle und von da in den Kot, viel weniger durch die Nieren entfernt. Aber nur 40 % werden wieder gefunden, so daß immerhin die Möglichkeit der Lungenausscheidung besteht¹⁾.

Beim Schweinerotlauf der Mäuse wirken Salvarsan und Neosalvarsan und die Metallsalvarsane nur kurze Zeit nach der Infektion und bei Anwendung großer Mengen, während mit Arsenobenzolderivaten mit 4, 5 oder 6 Aminogruppen, insbesondere durch einmalige Injektion des Hexaminoarsenobenzols sichere Heilwirkungen zu erzielen sind²⁾.

Die Wirkung des Salvarsans bei der Milzbrand- und Rotlaufinfektion und des Äthylhydrocupreins bei Pneumokokkeninfektion ist eine direkte, die Mittel sind parasitotrop. Die Wirkung der Präparate in vitro und in vivo geht parallel.

Dem dreiwertigen Arsen schreibt P. Ehrlich eine besondere Bedeutung zu, welche er als spirilloicide Fähigkeit bezeichnet, während die in der p-Stellung befindliche Hydroxylgruppe eine Herabsetzung der Toxizität nach sich zieht. Die o-Stellung der Amino- und der Hydroxylgruppe zueinander ist von Bedeutung für die Heilwirkung, eine Erfahrung, die Ehrlich zuerst an den ähnliche Atomgruppierungen aufweisenden Farbstoffen Trypanrot und Trypanblau gemacht hat. Auf dem Wege zum Salvarsan wurde Ehrlich auch durch die Beobachtung geleitet, daß die Einführung einer Aminogruppe in Orthostellung zur Hydroxylgruppe die größte Wirksamkeit verbürgt.

Während Urotropin eine innere Desinfektion macht, aber sich hier das Desinficiens in wirksamer Form nur im Urin findet, in gewissem Grade auch in der Cerebrospinalflüssigkeit, sind Salvarsan und Äthylhydrocuprein in vitro sehr starke Antiseptica (in Bouillon), ähnlich wie Sublimat. Die Abtötung verläuft aber relativ langsam, das ist langsamer als bei Sublimat. Die Wirkung ist äußerst elektiv. Salvarsan wirkt nur auf Milzbrand-, Rotlauf- und Rotzbacillen in großen Verdünnungen (1 : 500 000 bis 1 : 1 000 000), Äthylhydrocuprein nur auf Pneumokokken; auf andere Arten ist die Wirkung erheblich (zuweilen 100—1000mal) schwächer und langsamer. Die elektive Wirkung auf die genannten Bakterien ist in vitro in Serum annähernd so stark wie in Bouillon, in aktivem Serum besser als in inaktivem, während sich bei Sublimat das umgekehrte Verhältnis zeigt³⁾.

J. Schuhmacher⁴⁾ erklärt die Unwirksamkeit des Salvarsans auf Spiro-

¹⁾ Bulmer: Journ. pharm. a. exp. therap. Bd. 21, S. 301.

²⁾ Kollé, W. u. H. Schloßberger: Münch. med. Wochenschr. Bd. 68, S. 1439. 1921.

³⁾ Schiermann, O. u. T. Ishiwara: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 77, S. 49. 1914.

⁴⁾ Biochem. Zeitschr. Bd. 157, S. 438. 1925.

chaeten in vitro mit der geringen „Lipoproteidlöslichkeit“. Erst durch die Einwirkung des Organismus entsteht die „Salvarsanbase“, welche stärker lipoproteid — als wasserlöslich ist und von den Spirochaeten elektiv gespeichert werden kann.

Salvarsan wirkt bei der Malaria nur auf die Schizonten besonders bei der Malaria tertiana, also auf die ungeschlechtlichen Parasiten, beeinflusst aber die geschlechtlichen Gameten fast gar nicht. Die Gameten können sich aber wieder in Schizonten verwandeln. Daher ist Salvarsan bei der Malaria nur im Verein mit Chinin anwendbar.

Salvarsan läßt sich durch Oxydation und Reduktion der erhaltenen Säure in ein Produkt von geringer Giftigkeit umwandeln¹⁾. Salvarsan verwandelt sich an der Luft in das weit toxischere Aminoxyphenylarsinoxyd. Durch stärkere Oxydation erhält man Aminoxyphenylarsinsäure.

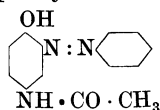
Entgegen P. Ehrlichs Ansicht läßt sich feststellen, daß Salvarsane in fester Form Sauerstoff chemisch nicht binden, sondern nur adsorbieren, und daß die Arsenogruppe in ihnen entgegen der herrschenden Ansicht indifferent gegen molekularen Sauerstoff ist, sie zeigen auch keine Erhöhung der Giftigkeit nach intensiver Behandlung mit Sauerstoff. Diese Untersuchungen gelten aber nur für relativ kurzfristige Einwirkungen von Sauerstoff auf Salvarsane²⁾.

Die o-Oxyaminogruppierung macht die Salvarsane durch ihre große Reaktionsfähigkeit in alkalischer Lösung zu empfindlichen Körpern gegen molekularen Sauerstoff. Unter allen As-Derivaten verleihen keine anderen Substituenten der Phenylarsinsäure und dem Arsenobenzol so günstige Eigenschaften für ihre therapeutische Verwendung, wie gerade die o-Oxyaminogruppierung.

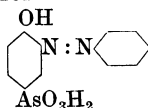
2.2'-Dioxy-4.4'-diaminoarsenobenzol ist dem Salvarsan isomer, steht aber an therapeutischer Wirkung bedeutend hinter diesem Heilmittel zurück³⁾.

Die Synthese des Salvarsans kann etwa nach folgendem Schema vor sich gehen. Man geht von 3-Nitro-4-oxyphenyl-1-arsinsäure aus, die unter der Einwirkung starker Reduktionsmittel gleichzeitig an der Nitrogruppe und am Arsensäurerest reduziert wird und in das Salvarsan übergeht. Man kann auch die Reduktion in mehreren getrennten Phasen durchführen⁴⁾. p-Aminophenylarsinsäure wird durch Einwirkung von salpetriger Säure in p-Diazo-phenylarsinsäure übergeführt, welche durch Umkochen p-Oxyphenylarsinsäure liefert. Man kann aber auch diese Säure durch direkte Einführung von Arsensäure in Phenol erhalten. Nitriert man nun diese Säure, so erhält man eine Nitrogruppe in m-Stellung zum Arsenrest und in o-Stellung zum Hydroxyl, so daß m-Nitro-p-oxyphenylarsinsäure resultiert. Durch vorsichtige Reduktion erhält man p-Oxyaminophenylarsinsäure und p-Aminophenylarsinoxyd und aus diesen dann durch weitere Reduktion Dioxydiaminoarsenobenzol.

Aus 4-Monoacetylamino-oxyphenyl-2-azobenzol



erhält man durch Verseifen, Diazotieren und Umsetzen mit Natriumarsenit 4-Oxyphenylarsinsäure-3-azobenzol



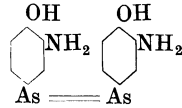
1) Hunt, Reid, bei Walter G. Christiansen: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 42, S. 2402. 1920.

2) Maschmann, E.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 59, S. 1142. 1926.

3) Bauer, Hugo: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 48, S. 1579. 1915.

4) Ehrlich, P. u. A. Bertheim: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 45, S. 756. 1912.

und durch Reduktion der Arsinsäure mit Hydrosulfit in der Wärme unter Abspaltung von Anilin die Salvarsanbase



und 2 Anilin.

Das Dichlorhydrat der so gewonnenen Base läßt sich erst bei folgendem Verfahren frei von schwefelhaltigen Verbindungen erhalten: 4-Nitro-2-aminophenol wird durch Chlorkohlensäureester in das Urethan verwandelt, durch Hydrosulfit in das Diaminophenol übergeführt, woraus durch Diazotieren und Umsetzen mit Natriumarsenit 3-Carboxäthylamino-4-oxyphenylarsinsäure erhalten wird, die durch Reduktion mit unterphosphoriger Säure die entsprechende Arsenverbindungen gibt, aus der man durch Verseifen die freie Salvarsanbase erhalten kann¹⁾.

Von den verschiedenen Derivaten des Salvarsans, welche dargestellt wurden, um die Unhandlichkeit dieses Präparates zu umgehen, wurde bis jetzt am besten befunden das Neosalvarsan, welches das Natriumsalz des Einwirkungsproduktes der Formaldehydsulfoxyssäure auf das Salvarsan ist. Es ist in Wasser ohne weiteres löslich.

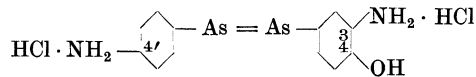
Salvarsan wirkt hämolytisch, Neosalvarsan nicht²⁾.

Sulfoxylsalvarsan ist in seiner Wirkung nicht so stark wie Silbersalvarsan, besitzt dafür aber anscheinend länger dauernde Wirkung³⁾.

Unsymmetrische aromatische Arsenverbindungen erhält man, wenn man zwei Arsenverbindungen, von denen mindestens die eine eine salzbildende Atomgruppe, wie die Oxy-, Amino- oder Glycingruppe enthält, in Lösung zweckmäßig unter gelinden Erwärmen zusammenbringt. Beschrieben sind das Chlorhydrat von 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzol und Hexaaminoarsenobenzol. Ebenso gewinnt man das Chlorhydrat der Verbindung aus Hexaaminoarsenobenzol und N,N-Bismethylhexaaminoarsenobenzol⁴⁾.

Wenn man zwei verschiedene Arsinsäuren oder zwei verschiedene Arsenoxyde oder eine beliebige Arsinsäure und ein beliebiges Arsenoxyd der aromatischen Reihe im Verhältnis gleicher Moleküle mischt und dieses Gemisch der Behandlung mit starken Reduktionsmitteln unterwirft, so erhält man Arsenverbindungen. Hierbei muß jedoch mindestens die eine oder die andere Komponente eine salzbildende Atomgruppe, wie z. B. die Oxy-, Amino- oder Glycingruppe, enthalten.

Beschrieben sind: 3,4'-Diamino-4-oxyarsenobenzolchlorhydrat,



4-Oxy-3-amino-4'-glycinarсенobenzol, 3,3'-Dichlor-4,4'-dioxy-3-aminoarsenobenzol⁵⁾.

Zur Darstellung von unsymmetrischen Arsenverbindungen kann man organische Arsinsäuren oder Arsenoxyde im Gemenge mit anorganischen Arsenverbindungen mit Reduktionsmitteln behandeln, z. B. Phenylarsinsäure und arsenige Säure oder p-Aminophenylarsinsäure, arsenige Säure und Natriumhydrosulfit oder p-Aminophenylarsenoxyl, Arsenrichlorid und Zinnchlorür⁶⁾.

Arsalyt (Bismethylaminotetraminoarsenobenzol) wirkt außer auf Trypanosomen auch auf Recurrensspirillen, Malaria tertiana, Ulcus tropicum usw. Durch Einwirkung von Alkalicarbonaten läßt es sich unter Bildung carbaminsaurer Salze in gebrauchsfertige Neutrallösungen überführen, die unter indifferenten Gasen aufbewahrt haltbar sind. An der Luft oxydiert es sich wie die übrigen Arsenbenzole.

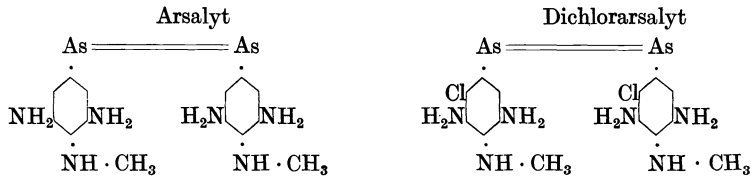
¹⁾ Bart, Heinrich: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 429, S. 113. 1922.

²⁾ Kolmer, John A. u. Elisabeth M. Yagle: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 74, S. 643. 1920.

³⁾ Galewsky, E.: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 49, S. 712. 1923.

⁴⁾ Höchst, D.R.P. 293040. ⁵⁾ Höchst, D.R.P. 251104.

⁶⁾ D.R.P. 270254, Zusatz zu D.R.P. 251104.

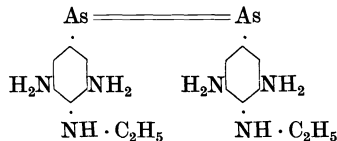


Arsalyt und Chlor-Arsalyt sind schwierig darzustellen, daher ist ihre Verwendung sehr gering

Das Tetrachlorprodukt des Arsalyts zeigt dem Arsalyt gegenüber keine Vorteile, Dichlorarsalyt zeigt beim Versuch am Syphiliskaninchen einen chemotherapeutischen Quotienten, der den des Arsalyts wie Salvarsans ganz erheblich übertrifft und sich dem von Kollé für Silbersalvarsan gefundenen sehr nähert.

Während nach Paul Ehrlich bei den Arsenderivaten die Einführung von Halogen im allgemeinen dystherapeutisch wirkt, sehen wir beim Arsalyt durch Eintritt von Chlor eine eutherapeutische Wirkung.

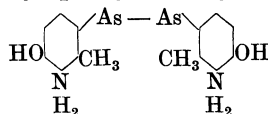
Äthylarsalyt wirkt Spirochäten gegenüber so wie Arsalyt, ist im Mäuseversuch viel weniger organotrop als dieses.



Bismethylaminotetraminoarsenobenzol ist wenig giftig und erweist sich als sehr wirksam, während sonst der Eintritt von Methylresten in bezug auf die trypanocide Wirkung dystherapeutisch wirkt, z. B. Dimethylamino-, Tetramethyldiamino- und ein Hexamethyldiammoniumdioxyarsenobenzol, ebenso Karrers Tetramethyltetraminoarsenobenzol.

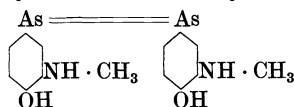
Die erwähnten methylierten Verbindungen, zeigen gegenüber dem nicht methylierten Salvarsan eine stark erhöhte Toxizität und eine außerordentliche Verschlechterung der Heilwirkung, so daß der Eintritt der Methylgruppe ebenso wie es uns beim Anilin und Phenacetin bekannt ist, die therapeutischen Eigenschaften wesentlich verschlechtert (dystherapeutischer Effekt).

Im 3.3'-Diamino-4.4'-dioxydiphenyldimethyldiarsin



ist die Arsendoppelbindung dem Salvarsan gegenüber verschwunden, die Giftigkeit ist erhöht, die therapeutische Wirkung herabgesetzt¹⁾.

A. Bertheim stellte²⁾ symm. 3.3'-Dimethyldiamino-4.4'-dioxyarsenobenzol



symm. 3.3'-Tetramethyldiamino-4.4'-dioxyarsenobenzol und 3.3'-Hexamethyldiammonium-4.4'-dioxyarsenobenzol dar. Sie sind (Frida Leupold) sehr wesentlich toxischer als die nicht methylierte Verbindung, das Salvarsan. Dimethylamino- und Tetramethyldiamindioxyarsenobenzol haben etwa die gleiche Toxizität. Die methylierten Körper sind 10mal so giftig als Salvarsan,

¹⁾ Bertheim, A.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 48, S. 380. 1915.

²⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 45, S. 2130. 1912.

während die Hexamethyldiammoniumverbindung 3—5mal höher toxisch ist als Salvarsan. Außerdem ist die Heilwirkung auf Trypanosomen sehr verschlechtert. Die Ammoniumverbindung ist ganz unwirksam.

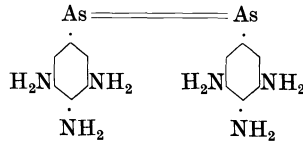
4-Dimethylamino-phenylarsinsäure und 4-Amino-3-methylphenylarsinsäure sind therapeutisch schlechter als p-Aminophenylarsinsäure.

Arsenomethylphenylglycin $[\text{As} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}]_2$ ist nach Laveran in Mengen von 1 mg bei Mäusen ein wirksames Mittel gegen Trypanosomen¹⁾.

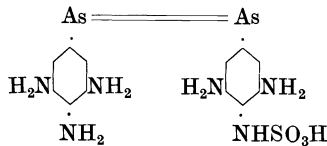
Die Gruppe der Hexamino-Arsenbenzole haben Ach und Rothmann dargestellt. Giemsa fand, daß die Chlorhydrate dieser Verbindungen mit Hilfe von kohlen-sauren Alkalien in Carbaminaten sich überführen lassen, deren Lösungen sich bei Luftabschluß unverändert halten. Alle m-Diamine geben bei Gegenwart freier Kohlensäure diese Reaktion. o- und p-Diamine dagegen nicht.

Hexaminoarsenobenzol wirkt spirillicid und trypanocid, neigt aber zu Zersetzungen. Es wirkt erheblich stärker als die methylierte Verbindung, ohne daß die Organgiftigkeit in gleichem Verhältnis zugenommen hätte²⁾.

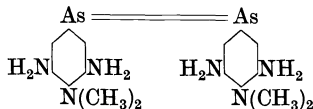
Man kann auch Dinitroarsanilsäure durch Behandeln mit phosphoriger Säure oder unterphosphoriger Säure in die entsprechende nitrierte Arsenoverbindung überführen, welche ihrerseits leicht zum 3.4.5.3'.4'.5'-Hexaminoarsenobenzol zu reduzieren ist³⁾.



Hexaminoarsenobenzolsulfaminsäure, deren Alkalisalze leicht mit neutraler Reaktion in Wasser löslich sind, wirkt wie Hexaaminarsenobenzol. Die Lösungen sind sehr haltbar.



Beim Vergleiche von Hexaminoarsenobenzol und Bisdimethylamintetraaminoarsenobenzol von Karrer



zeigt sich, daß Hexaaminarsenobenzol stark trypanocid, Arsalyt erheblich abgeschwächt, die zweifach methylierte Verbindung die ursprüngliche Wirkung der nicht methylierten Grundsubstanz zeigt.

Bei Arsenverbindungen sind manchmal die Äthylverbindungen ungiftiger als die Methylverbindungen, doch kommt auch das Umgekehrte vor.

Bismethylaminotetraaminoarsenobenzol löst sich in wässriger Bicarbonatlösung wahrscheinlich unter Bildung von carbaminsauren Salzen. Man kann diese löslichen Verbindungen mit einem organischen Lösungsmittel abscheiden⁴⁾.

In Wasser leicht mit fast neutraler Reaktion lösliche Derivate kernsubstituierter Bismethylaminotetraaminoarsenobenzole erhält man beim Auflösen der Kernsubstitutionsprodukte des Bismethylaminotetraaminoarsenobenzols in Wasser in Gegenwart von Bi-

¹⁾ Oechslin, Karl: Ann. chim. [9] Bd. 1, S. 239. 1914.

²⁾ Giemsa, G.: Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 20.—Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 45, S. 94. 1919.

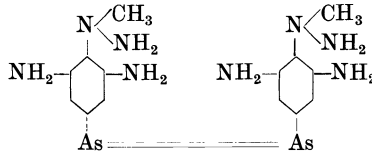
³⁾ Böhringer, Waldhof, D.R.P. 286854.

⁴⁾ Böhringer, Waldhof, D.R.P. 269660.

carbonaten der Alkalien bzw. des Ammons. Sie sind gegen Luftsauerstoff sehr empfindlich, aber unter Luftabschluß unbegrenzt haltbar¹⁾.

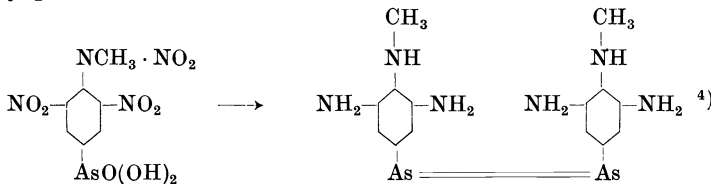
Man erhält Alkalisalze des 4,4'-Dioxy-3,3'-diaminoarsenbenzols in haltbarer fester Form, wenn man alkalische Lösungen der Arsenverbindung mit Lösungen von Aldehyd- oder Ketonsulfoxylaten vermischt und sodann das betreffende Dialkalisalz im Gemenge mit dem Sulfoxylat durch organische Lösungsmittel, wie Alkohol, Äther-Alkohol oder Aceton aus der Lösung ausfällt²⁾.

Bismethylhydrazinotetraminoarsenbenzol erhält man, wenn man 3,5-Dinitro-4-methylnitraminbenzol-1-arsinsäure mit Zinnchlorür und Salzsäure gelinde (bei 50° nicht wesentlich übersteigenden Temperaturen) reduziert.



Diese Base soll starke Wirkung gegen Trypanosomen haben³⁾.

Man erhält Bismethylaminotetraminoarsenbenzol, wenn man auf p-Dimethylanilin-arsenoxyd Nitriersäure zur Einwirkung bringt und die so erhaltene Dinitromethylnitraminophenyl-p-arsinsäure mit Zinn und Salzsäure reduziert.



An Stelle von p-Dimethylanilinarsenoxyd kann man andere Arsenderivate des Dimethylanilins, die bei der Oxydation p-Dimethylarsinsäure liefern, oder p-Dimethylanilinarsinsäure selbst mit Salpetersäure behandeln und die erhaltene Dinitromethylnitraminophenyl-p-arsinsäure mit Schwermetall bzw. mit Schwermetallsalzen in saurer Lösung reduzieren. Beschrieben ist die Nitrierung von p-Dimethylanilinarsenchlorür und von p-Dimethylanilinarsinsäure⁴⁾.

Bismethylaminotetraminoarsenbenzol erhält man, wenn man an Stelle von aromatischen Arsenverbindungen des Dimethylanilins von solchen Arsenverbindungen des Benzols ausgeht, welche in p-Stellung zum Arsenrest die Gruppe $-\text{N} \begin{matrix} \text{R} \\ < \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ enthalten, worin R ein Wasserstoffatom oder einen Acidylrest bedeutet. Bei der Einwirkung der Nitriersäure entstehen dieselben Verbindungen wie im Hauptpatent, die dann reduziert werden. Beschrieben ist die Nitrierung von Methylarsanilsäure, Acetylmethylarsanilsäure⁵⁾.

Bismethylaminotetraminoarsenbenzol erhält man, wenn man die Reduktion der Dinitromethylnitraminophenyl-p-arsinsäure anstatt mit Zinn und Salzsäure mit anderen Schwermetallen bzw. Schwermetallsalzen durchführt, z. B. Zinnchlorür und Salzsäure, Zink und Salzsäure oder Essigsäure, Eisen und Salzsäure. Um zu verhüten, daß unter der Einwirkung mancher dieser starken Reduktionsmittel die Reduktion etwa bis zur Bildung des Arsins fortschreitet, darf man die Reduktionsflüssigkeit nur so lange erhitzen, bis eine klare Lösung eingetreten ist⁷⁾.

Man kann die gleiche Reaktion unter Anwendung verschiedenartiger Reduktionsmittel in mehreren Phasen ausführen, z. B. mit Quecksilber und konzentrierter Schwefelsäure, hierauf mit Natriumhydrosulfit⁸⁾.

2-Chlor-4-dimethylaminobenzol-1-arsinsäure erhält man, wenn man m-Chlordimethylanilin mit Arsentrichlorid behandelt und das entstandene 2-Chlor-4-dimethylaminobenzol-1-arsenoxyd zur 2-Chlor-4-dimethylaminobenzol-1-arsinsäure oxydiert⁹⁾.

Zu Mononitro- und Dinitroaminobenzolarsinsäure sowie deren in der Aminogruppe substituierten Derivaten gelangt man, wenn man die 3-Mononitro- und 3,5-Dinitro-4-chlor-

1) D.R.P. 291317, Zusatz zu D.R.P. 269660.

2) Höchst, D.R.P. 264266.

3) Böhringer, Waldhof, D.R.P. 285573.

4) Böhringer, Waldhof, D.R.P. 285572.

5) D.R.P. 293842, Zusatz zu D.R.P. 285572.

6) D.R.P. 294731, Zusatz zu D.R.P. 285572.

7) D.R.P. 286667, Zusatz zu D.R.P. 285572.

8) D.R.P. 286668, Zusatz zu D.R.P. 285572.

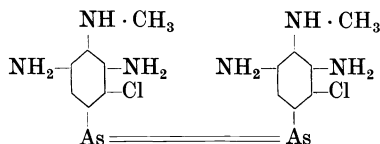
9) Böhringer, Waldhof, D.R.P. 286546.

benzol-1-arsinsäure mit Ammoniak oder Ammoniakderivaten in Reaktion bringt. Unter Ammoniakderivaten sollen nicht nur primäre und sekundäre Amine, sondern auch Verbindungen vom Typus der Aminoessigsäure, des Benzolsulfoamids oder des Piperidins verstanden sein. Es gelingt auf diese Weise, an Stelle des Chloratoms in den Kern den Rest $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{smallmatrix}$ ($\text{R}_1 = \text{Wasserstoff}$ oder Alkyl; $\text{R}_2 = \text{Wasserstoff}$, Alkyl, $-\text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, $\text{SO}_2 \cdot \text{Aryl}$ usw.) einzuführen. Es ergeben sich für die Darstellung der Dinitroaminobenzol-arsinsäure verschiedene Wege: entweder kann man in die 4-Chlorbenzol-1-arsinsäure unmittelbar zwei Nitrogruppen einführen, welche in Stellung 3 und 5 treten, und in der so entstandenen Verbindung den Austausch des Chloratoms gegen die Gruppe $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{smallmatrix}$ vornehmen oder man kann die Mononitrochlorverbindungen weiter nitrieren (wobei ebenfalls eine 4-Chlor-3,5-dinitrobenzol-1-arsinsäure entsteht) und dann das Chloratom wie oben austauschen, oder man geht von der 4-Chlor-3-nitrobenzol-1-arsinsäure aus, nimmt an dieser Verbindung den Austausch des Chlors vor und führt in die entstandene Aminoverbindung eine zweite Nitrogruppe ein. Die Patentschrift enthält Beispiele für die Darstellung von 4-Amino-3-nitrobenzol-1-arsinsäure, 4-Amino-3,5-dinitrobenzol-1-arsinsäure, 4-Methylamino-3-nitrobenzol-1-arsinsäure, 3,5-Dinitro-4-methylamino-3-nitrobenzol-1-arsinsäure, 4-Glycin-3-nitrobenzol-1-arsinsäure, 4-Glycin-3,5-dinitrobenzol-1-arsinsäure, 4-Benzolsulfamido-3-nitrobenzol-1-arsinsäure und von 4-Benzolsulfamido-3,5-dinitrobenzol-1-arsinsäure¹⁾.

Durch das Hauptpatent ist unter anderem ein Verfahren geschützt, nach welchem 3-Nitro-4-chlorbenzol-1-arsinsäure mit Aminen umgesetzt und die entstandenen Aminoverbindungen mit Salpetersäure behandelt werden. In die intermediär gebildeten 3-Nitro-4-alkylaminobenzol-1-arsinsäuren tritt bei solcher Behandlung nicht nur eine Nitrogruppe in den Benzolkern ein, sondern auch eine zweite in die 4-Alkylaminogruppe unter Bildung eines Dinitronitramins. Es wurde gefunden, daß man abweichend von diesem Reaktionsverlauf 3-Nitro-4-alkylaminobenzol-1-arsinsäuren oder deren Chlorderivate in die 3,5-Dinitro-4-alkylaminobenzol-1-arsinsäuren, bzw. in die 3,5-Dinitro-4-alkylamino-2-chlorbenzol-arsinsäuren überführen kann, indem man die Nitrierung jener Verbindungen in Gegenwart von konz. Schwefelsäure mit der einem Molekül entsprechenden Menge Salpetersäure vornimmt. Beschrieben sind 3,5-Dinitro-4-methylaminobenzol-1-arsinsäure aus 3-Nitro-4-methylaminobenzol-1-arsinsäure, 3,5-Dinitro-2-chlor-4-methylaminobenzol-1-arsinsäure²⁾.

Dichlor- und Dibrombismethylaminotetraminoarsenobenzol erhält man, wenn man auf 2-Chlor- bzw. 2-Brom-4-methylaminobenzol-1-arsenoxyl, bzw. auf die entsprechende Arsinsäure oder auf Derivate dieser Verbindungen, welche am N noch eine zweite Methylgruppe oder einen Säurerest enthalten, Nitriersäure zur Einwirkung bringt und die so erhaltene 2-Chlor- bzw. 2-Brom-4-methylnitramino-3,5-dinitrobenzol-1-arsinsäure mit Schwermetallen bzw. Schwermetallsalzen in saurer Lösung reduziert.

Aus 2-Chlor-4-dimethylaminobenzol-1-arsenoxyl und Nitriersäure erhält man 2-Chlor-4-methylnitramino-3,5-dinitrobenzol-1-arsinsäure. Durch Reduktion mit Zinn oder Zink und Salzsäure erhält man Dichlorbismethylaminotetraminoarsenobenzol



in gleicher Weise erhält man Dibrombismethylaminotetraminoarsenobenzol³⁾.

Man erhält Tetraalkylhexaminoarsenobenzole von erhöhter therapeutischer Wirkung, indem man 3,5-Dinitro-4-dialkylaminobenzol-1-arsinsäure, zu denen auch die entsprechenden Cyclaminoderivate, z. B. mit der Piperidogruppe, zählen, mit den gebräuchlichen Reduktionsmitteln behandelt. Beschrieben sind Tetramethylhexaminoarsenobenzol $(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_2(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{As} : \text{As} \cdot \text{C}_6\text{H}_2(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ aus 3,5-Dinitro-4-dimethylaminobenzol-1-arsinsäure und Reduktion mit Zinnchlorür und Salzsäure, ferner Tetraäthylhexaminoarsenobenzol und Dipiperidotetraminoarsenobenzol⁴⁾.

Aminosubstituierte Arylarsinsäuren erhält man, wenn man Nitroarylarsinsäuren in Lösung oder Suspension in Gegenwart von katalytisch wirkenden Metallen oder Metallverbindungen der Einwirkung von molekularem Wasserstoff, gegebenenfalls unter Anwendung von Druck, aussetzt. Beschrieben sind m- und p-Aminophenylarsinsäure aus m- bzw. p-Nitrophenylarsinsäure, von 2-Chlor-5-aminobenzol-1-arsinsäure aus 2-Chlor-

1) Böhringer, Waldhof, D.R.P. 285604. 2) Böhringer, Waldhof, D.R.P. 292546.

3) Böhringer, Waldhof, D.R.P. 286669. 4) Höchst, D.R.P. 294276.

5-nitrobenzol-1-arsinsäure und von 3,4-Diaminobenzol-1-arsinsäure aus 3-Nitro-4-aminobenzol-1-arsinsäure¹⁾.

Man behandelt 3-Amino-4-oxybenzolarsin mit Formaldehydsulfoxylaten. Die neuen Verbindungen sind in Wasser mit neutraler Reaktion leicht löslich und gegen Luft beständig²⁾.

Erhitzt man p-Nitranilin mit Arsensäure auf 210°, so erhält man 5-Nitro-2-aminobenzol-1-arsinsäure. Diese läßt sich, z. B. mit Lauge und Eisenoxyd, so reduzieren, daß man 2,5-Diaminobenzol-1-arsinsäure erhält³⁾.

Man erhält 2-Nitro-3-aminobenzol-1-arsinsäure, wenn man ein aus der Metarsanilsäure mit Hilfe von Chlorkohlensäureester erhältliches Urethan nitriert und dann verseift⁴⁾.

Nitro-1-aminophenyl-4-arsinsäure erhält man, wenn man Oxanil-4-arsinsäure $C_6H_4(NH \cdot CO \cdot COOH) \cdot AsO_3H_2$ nitriert und dann den Oxalsäurerest abspaltet⁵⁾.

An Stelle der Oxanil-4-arsinsäure werden Urethane der 1-Aminophenyl-4-arsinsäure mit nitrierenden Mitteln behandelt und alsdann der Kohlensäurerest abgespalten⁶⁾.

Nitrooxyarylarinsäuren können aus Nitroaminoarylarinsäuren durch Einwirkung von Ätzalkalilagen in der Wärme hergestellt werden. Nitro-1-aminobenzol-4-arsinsäure liefert mit Kalilauge Nitrophenolarsinsäure. Ebenso erhält man Nitro-o-kresolarsinsäure aus 1-Amino-2-methylbenzol-4-arsinsäure [o-Toluidinarsinsäure]⁷⁾.

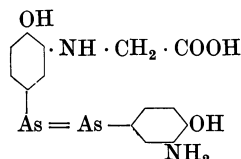
An Stelle der Nitroaminoarylarinsäuren erhitzt man die entsprechenden Nitrohalogenarylarinsäuren mit Kalilauge⁸⁾.

H. Bart reduziert organische Derivate der Arsensäure oder arsenigen Säure elektrisch bei saurer alkalischer oder neutraler Reaktion⁹⁾. Die durch elektrolytische Reduktion dargestellten organischen Arsine gehen bei Behandlung mit schwefeliger Säure in neue therapeutisch wirksame Körper über¹⁰⁾.

In dem aromatischen Kern unsubstituierte Aminophenylarsinsäuren, bzw. -arsenoxyde, bei welchem ein H-Atom der NH_2 -Gruppe durch eine Acidylarylamino-Gruppe, insbesondere der Zusammensetzung $CH(R) \cdot CO \cdot NH \cdot R_1$ [$R = \text{Alkyl, Aryl oder H; } R_2 = \text{Aryl mit einer oder mehreren salzbildenden Gruppen, wie der Hydroxylsulfonamid, Carboxyl- oder Sulfosäuregruppe}$] ersetzt ist, werden durch Behandeln mit den üblichen Reduktionsmitteln in die entsprechenden Arsenverbindungen überführt. — Beispiele für die Reduktion der Phenylglycyl-m'-aminophenol-p-arsinsäure mit einem Gemisch aus H_3PO_2 und HJ, bzw. des entsprechenden Arsenoxyds mit H_3PO_2 zu der Arsenverbindung sind gegeben¹¹⁾.

Auf eine Aminophenylarsinsäure, deren Homologen oder Kernsubstitutionsprodukte oder die Salze dieser Verbindungen läßt man α -Halogenacidylamide einwirken oder α -Halogenacidylharnstoffe. Behandelt man eine alkalische Lösung von p-Aminophenylarsinsäure mit Chloracetylharnstoff, so geht sie in p-Phenylglycylamidoarsinsäure $C_6H_4(AsO_3H_2)^{(1)} \cdot (NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2)^{(4)}$ über. Sie wird durch Alkalien zu p-Phenylglycinarsinsäure verseift. Aus α -Chloracetylmethylharnstoff und p-Aminophenylarsinsäure erhält man p-Phenylglycylmethylaminoarsinsäure $C_6H_4 \cdot (AsO_3H_2)^{(1)} \cdot (NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH \cdot CH_3)^{(4)}$. Beschrieben sind ferner p-Phenylglycylanilidarsinsäure $C_6H_4 \cdot (AsO_3H_2)^{(1)} \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5)^{(4)}$ aus Jodacetanilid und der Aminosäure. Aus 3-N-Chloracetylamino-1-oxybenzol in alkalischer Lösung von p-Aminophenylarsinsäure erhält man p-Phenylglycyl-m'-aminophenylarsinsäure $C_6H_4 \cdot (AsO_3H_2)^{(1)} \cdot (NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot OH)^{(4) 12)}$.

Durch Einwirkung von Monohalogenessigsäure auf 4,4'-Dioxy-3,3'-diaminoarsenobenzol erhält man Glycine von therapeutischem Werte. So wird Dioxyaminoarsenobenzoldiaminoessigsäure dargestellt.



Ebenso kann man Dioxyaminoarsenobenzolaminopropionsäure und Dioxyarsenobenzoldiaminoessigsäure darstellen¹³⁾.

Durch stufenweise Reduktion von 4-Amino-3,5-dinitrobenzol-1-arsinsäure gelingt es

1) Böhringer, Waldhof, D.R.P. 286547. 2) Höchst, D.R.P. 278648.

3) Höchst, D.R.P. 248047. 4) Höchst, D.R.P. 256343.

5) Höchst, D.R.P. 231969. 6) D.R.P. 232879, Zusatz zu D.R.P. 231969.

7) Farbwerke, Höchst, D.R.P. 235141.

8) D.R.P. 245536, Zusatz zu D.R.P. 235141. 9) D.R.P. 270568.

10) D.R.P. 267082. 11) Rockefeller inst. for med. res. (New York), Holl.P. 6352/1918.

12) Rockefeller inst. for med. res. (New York), Holl.P. 6581/1918.

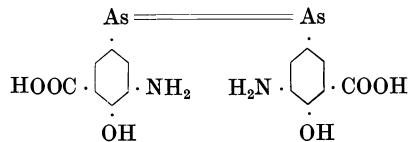
13) Höchst, D.R.P. 250745.

3.4.5.3'.4'.5'-Hexaminoarsenbenzol darzustellen, welches bei geringer Toxizität eine sehr kräftige spirilloicide Wirkung hat. Man reduziert Dinitroarsenilsäure mit der berechneten Menge Natriumhydrosulfit zu der 3.4.5-Triaminbenzol-1-arsinsäure und diese dann mit unterphosphoriger Säure zum Hexaminoarsenbenzol.

Triaminbenzolarsinsäure zeichnet sich überraschenderweise durch große Ungiftigkeit aus.

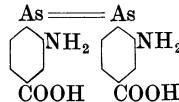
Die Einführung der Carboxylgruppe in den Benzolkern von Arsenverbindungen setzt deren therapeutische Wirkung herab. Sie wirkt also dystherapeutisch. Dafür dienen folgende Beispiele:

o-carboxyliertes Diaminodioxyarsenbenzol erweist eine dystherapeutische Wirkung der Carboxylgruppe. Die isomere aus Salicylarsinsäure dargestellte Diaminodioxyarsenbenzoldicarbonsäure

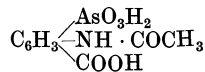


zeigt ebenfalls den dystherapeutischen Effekt des Carboxyls¹⁾.

3-3'-Diamino-4,4'-arsenobenzoessäure

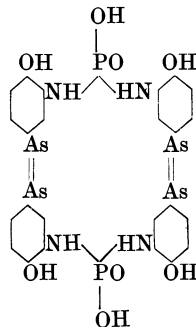


erscheint im Harn als 3-Acetamino-p-benzarsinsäure.



Wird der Harn viele Tage nach der Einspritzung dialysiert, so findet man jetzt ionisiertes drei- und fünfwertiges Arsen²⁾.

Gallyl soll folgender Formel entsprechen, was aber nach F. de Myttenaere unrichtig ist. Es ist eine recht unbeständige Verbindung, die schwere Vergiftungen macht³⁾.



Wasserlösliche Salvarsanderivate.

Das Dinatriumsalz des 4,4'-Dioxy-3,3'-diaminoarsenbenzols erhält man, indem man das Dichlorhydrat des 4,4'-Dioxy-3,3'-diaminoarsenbenzols in Methyl- oder Äthylalkohol löst und die alkoholische Lösung mit Natriummethylat- oder -äthylat versetzt und hierauf die filtrierte Lösung mit Äther fällt⁴⁾. Man kann auch vom 3,3'-Dinitro-4,4'-dioxyarsenbenzol ausgehen⁵⁾.

1) Karrer, P.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 48, S. 1060. 1915.

2) Sieburg, E.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 97, S. 95. 1916.

3) Journ. pharm. de Belgique. Bd. 3, S. 653. 1921.

4) U. Suzuki, A.P. 1440848, 1440849 und 1440850.

5) D.R.P. 271693, Zusatz zu D.R.P. 245756.

Neutral reagierende wasserlösliche Derivate des 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzols erhält man, wenn man auf wässrige Lösungen von Salzen des Salvarsan Formaldehydsulfoxylat und Alkali oder auf die freie Base in wässriger Suspension Formaldehydsulfoxylat ohne Alkalizusatz einwirken läßt¹⁾. Man arbeitet statt in Wasser in alkoholischer Lösung²⁾.

Man erwärmt 3-Nitro- bzw. 3-Amino-p-oxybenzol-1-arsinsäure mit der zur Reduktion und Bildung der Sulfoxylatderivate notwendigen Menge Formaldehydsulfoxylat, gegebenenfalls unter Zusatz von Hydrosulfit, in wässriger Lösung³⁾.

An Stelle des 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzols kann man das 3-Nitro- bzw. 3-Amino-4-oxybenzol-1-arsenoxyd mit der zur Reduktion und Bildung der Sulfoxylatderivate notwendigen Menge Formaldehydsulfoxylat behandeln⁴⁾.

3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzol wird durch Einwirkung von Formaldehyd und Natriumbisulfit bei schwacher Wärme und nachfolgender Behandlung mit Salzsäure in eine schwache Säure übergeführt, die sich abscheidet und in das Alkalisalz durch Neutralisation übergeführt wird⁵⁾.

Man gewinnt feste, haltbare Präparate von Alkalisalzen des 4,4'-Dioxy-3,3'-diaminoarsenobenzols, indem man Lösungen dieser Salze mit mehrwertigen Alkoholen, wie Mannit, Dulcitol, Erythrit, Arabit usw. versetzt und sodann aus solcher Lösung durch Zugabe von indifferenten Mitteln, wie Alkohol und Äther, die Präparate fällt und abtrennt⁶⁾.

Die Monoformaldehydsulfonsäure des 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzols erhält man, wenn man formaldehydsulfoxylsaures Natrium auf eine derart stark saure Lösung des Diaminodioxyarsenobenzols einwirken läßt, daß die freie N-Monoformaldehydsulfoxylsäure der Arsenoverbindung ausfällt. Man löst in Alkali und dampft zur Trockne ein oder fällt mit einem indifferenten Lösungsmittel⁷⁾.

Derivate des Arsenobenzols einschließlich deren Methylsulfoxylatverbindungen werden mit Methylsulfoxylaten anderer aromatischer Amine behandelt, indem man deren Lösungen oder Suspensionen oder die Komponenten in fester Form mischt. Die Verbindungen sind weniger toxisch als sich auf Grund der Eigenschaften der einzelnen Komponenten erwarten ließ. Z. B. lassen sich von Arsenoderivaten verwenden: das p-Arseno-di-(1-phenyl-2,3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon) oder dessen Methylsulfoxylat⁸⁾, das 4,4'-Dioxy-3,3'-diaminoarsenobenzol, Gemische aus dem Carbaminsäurederivat des p-Arsenodi-1-phenyl-2,3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolons und dem Bismethylaminotetraminoarsenobenzol, Gemische des Carbaminsäure- und Methylsulfoxylatderivates des erwähnten Arsenopyrazolonderivates, die Silberverbindung des 4,4'-Dioxy-3,3'-diaminoarsenobenzols, das Carbaminsäurederivat des 4,4'-Dimethylamino-3,3'-5,5'-tetraminoarsenobenzols. Als zweite Komponente eignen sich u. a. die Methylsulfoxylate der Anthranilsäure, des p- oder o-Aminophenols, des o- oder p-Anisidins und des p-Phenetidins, die durch Kondensation der entsprechenden Amine mit Formaldehydsulfoxylsäure erhalten werden können⁹⁾.

Poulenc Frères und K. J. Oechslin-Paris stellen ein beständiges Derivat des Arsenophenylglycins durch Einwirkung von Formaldehyd auf Arsenophenylglycin dar, indem sie in sodaalkalischer Lösung arbeiten und das Natriumsalz mit Alkohol oder Aceton ausfällen¹⁰⁾.

Kober¹¹⁾ beschreibt die Darstellung des Natriumsalzes der 4,4'-Dioxy-3,3'-diaminoarsenobenzolmonoformaldehydsulfoxylsäure.

Kober¹²⁾ beschreibt die Darstellung der Chlorhydrate des 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzols.

Salze des Diaminodioxyarsenobenzols werden in konz. alkoholischer Lösung mit alkoholischem Alkalihydroxyd, zweckmäßig in Gegenwart von Stabilisatoren, z. B. N-Formaldehydsulfoxylat, Glucose, Mannit oder anderen mehrwertigen Alkoholen behandelt¹³⁾.

Man löst die N-Monoformaldehydsulfoxylsäure bzw. die Formaldehyddisulfitverbindung des Diaminodioxyarsenobenzols zusammen mit einem Zucker und einem sauren Sulfit oder Hydrosulfit in Wasser¹⁴⁾.

Man behandelt entweder o-Diaminodioxyarsenobenzole oder o-Aminoxybenzolarsinsäuren mit Phosgen und reduziert gegebenenfalls die entstandenen Benzoxazonarsinsäuren zu den entsprechenden Arsenverbindungen. Die Produkte zeigen trotz der verschlossenen Amino- und Hydroxylgruppe eine starke Heilwirkung¹⁵⁾.

1) Höchst, D.R.P. 245756.

2) Höchst, D.R.P. 260235, Zusatz zu D.R.P. 245756.

3) D.R.P. 263460, Zusatz zu D.R.P. 245756.

4) D.R.P. 264014, Zusatz zu D.R.P. 245756.

5) D.R.P. 249726.

6) Höchst, D.R.P. 292149.

7) Kober, P. A. u. P. S. Dohr, New York, A.P. 1549465.

8) Höchst, E.P. 461870/22.

9) Höchst, E.P. 174078/22.

10) Schw.P. 89468.

11) Kober, New York, A.P. 1564859.

12) Kober, New York, A.P. 1564860.

13) H. A. Metz und A. E. Sherndal, New York: A.P. 1550109.

14) A.P. 1588252, E.P. 221565/1924.

15) L. Cassella, E.P. 239951/1925.

Zur Herstellung wasserlöslicher Derivate des 3.3'-Diazino-4.4'-dioxyarsenobenzols läßt man auf eine wässrige Suspension eines Mol. des Diaminodioxarsenobenzols ein oder mehrere Mol. formaldehydsulfoxylsaures Natrium in Gegenwart von Soda bei 15° einwirken. Beschrieben ist die Herstellung der N-Monoformaldehydsulfoxyssäure des Diaminodioxarsenobenzols, sowie der N-Diformaldehydsulfoxyssäure des Diaminodioxarsenobenzols. Das Verfahren ermöglicht die Gewinnung auch des N-substituierten Derivates ohne Anwendung von Wärme¹⁾.

Zur Herstellung von Derivaten des 4.4'-Dioxy-3.3'-diamino-arsenobenzols behandelt man die N-Mono- oder Diformaldehydsulfoxyssäuren bzw. N-Mono- und Diformaldehyddisulfitderivate des Dioxydiaminoarsenobenzols in wässriger Lösung mit konzentrierten wässrigen Lösungen eines reduzierenden Zuckers. Z. B. werden wässrige Lösungen des Natriumsalzes der 4.4'-Dioxy-3.3'-diaminoarsenobenzolmonoformaldehydsulfoxyssäure und einer Glucoselösung bei 15° unter Schütteln gelöst. Das Produkt wirkt stark ätzend und ist ohne Zersetzung sterilisierbar²⁾.

In Wasser lösliche organische Arsen- und Antimonverbindungen erhält man, wenn man auf diese Äthylenoxyd, deren Homologe und Derivate einwirken läßt, z. B. Salvarsan und Epiphydrinalkohol (Glycid). Man kann auch Oxalkyl- und Zuckerreste einführen³⁾.

In Abänderung des Hauptpatents läßt man auf Aminoarylsarinsäure, Aminoaryl-stibinoxyde oder Aminoarylsarinsäure gleichzeitig oder nacheinander Zuckerarten und Glycid bzw. Äthylenoxyd oder die Homologen oder Derivate der erwähnten Alkylenoxyde einwirken⁴⁾.

Um wasserlösliche Salze der 4-Oxy-3-acylamino-benzol-1-arsinsäure zu erhalten, vermischt man entweder alkoholische Lösungen der 4-Oxy-3-oxyamino-benzol-1-arsinsäuren mit einem Äthylamin, z. B. Diäthylamin oder Monoäthylamin in äquimolekularen Mengen und dampft den Alkohol ab oder löst die freie Säure in einer wässrigen Lösung des Amins⁵⁾.

Arsenobenzol- und Stibinobenzolderivate, sowie die entsprechenden Arsenantimon- und Arsenwismutverbindungen, welche mindestens eine NH₂-Gruppe enthalten, werden mit Zuckerarten innig verrieben oder unter Anwendung von Suspensions-, Lösungs- und Fällungsmitteln vereinigt⁶⁾.

Wasserlösliche Derivate von Arylsarinen, die durch salzbildende Atomgruppen substituiert sind, erhält man, wenn man auf Oxy-, Amino- oder Aminoxyarylsarinsäuren Aldosen oder Ketosen einwirken läßt⁷⁾.

In weiterer Ausbildung des D.R.P. 413147 läßt man auf Amino- oder Aminoxyarylsarinsäure- oder stibinsäuren oder die entsprechenden Aldosen oder Ketosen einwirken und scheidet aus den so entstandenen Lösungen gegebenenfalls die festen Reaktionsprodukte durch geeignete Fällungsmittel organischer Natur ab⁸⁾.

Aminosubstitutionsprodukte des Arsenobenzols werden mit Formaldehyddisulfitderivaten von Aminosubstitutionsprodukten des Arsenobenzols in wässriger Lösung behandelt und die Reaktionsprodukte mit Alkohol oder Äther ausgefällt, um in Wasser haltbare Derivate des Arsenobenzols zu erhalten.

Als Beispiele werden angeführt die Umsetzung der Silberverbindung des Natriumsalzes des 4.4'-Dioxy-3.3'-diaminoarsenobenzols mit der Monoformaldehyddisulfitverbindung des 4.4'-Dioxy-3.3'-diaminoarsenobenzols, der Mono- und Diformaldehyddisulfitverbindung des 4'-Arsenodi-1-phenyl-2.3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolons mit der Ag-Na-Verbindung des Dioxydiaminoarsenobenzols, sowie der Diformaldehyddisulfitverbindung des 4.4'-Bismethylamino-3.3'-5.5'-tetraminoarsenobenzols mit der Ag-Na-Verbindung des Dioxydiaminoarsenobenzols⁹⁾.

Leicht wasserlösliche, neutral reagierende Derivate des Dioxydiaminoarsenobenzols erhält man, wenn man Dioxydiaminoarsenobenzol auf wässrige Lösungen von Aldosen einwirken läßt und aus der wässrigen Lösung das entstandene Reaktionsprodukt unter Verwendung eines großen Überschusses einer organischen Flüssigkeit ausfällt, z. B. i-Propylalkohol¹⁰⁾.

Man läßt Piperazin auf neutral lösliche Derivate des 3.3'-Diamino-4.4'-dioxyarseno-

1) Poulenc Frères u. C. Oechslin-Paris: F.P. 556372, F.P. 1490020.

2) Poulenc Frères u. M. R. L. Pernaret-Paris, E.P. 556636/1923 und Schw.P. 104209.

3) Höchst, D.R.P. 412171, E.P. 226686/1924, Schw.P. 107298, 107535, 107536, 107540, 107541, 107542, 107543, 107537, 107538, 107539.

4) D.R.P. 433104, Zusatz zu D.R.P. 412171.

5) Soc. chim. des Usines du Rhône, A.P. 1532361, E.P. 224764/1924.

6) Höchst, D.R.P. 413381. 7) Höchst, D.R.P. 413147.

8) D.R.P. 433105, Zusatz zu D.R.P. 413147.

9) Höchst, A.P. 1506460, E.P. 204721/1923.

10) Hoffmann-La Roche & Co., A. G., Basel, Ö.P. 96836, Schw.P. 101053, 101316, 101317, 101318.

benzols, wie das Na-Salz der N-Monoformaldehydsulfoxylsäure einwirken und behandelt das Reaktionsprodukt mit reduzierenden Zuckern, wie Glucose oder Lävulose oder läßt gleichzeitig Piperazin und reduzierende Zucker auf die Na-Salzlösung einwirken. Die Reaktion erfolgt unter Verdrängung des Restes $-\text{CH}_2 \cdot \text{SO} \cdot \text{OH}$ durch den Zuckerrest. Der Vorteil des Verfahrens liegt darin, daß die vorherige Abscheidung des freien Diaminodioxyarsenobenzols entfällt¹⁾.

Man behandelt 4.4'-Dioxy-3.3'-diaminoarsenobenzol mit Glucose und läßt auf das stark reduzierend und ätzend wirkende Kondensationsprodukt Piperazin einwirken. — Die neutral reagierende Piperazinverbindung des Glucoseanilids des Diaminodioxyarsenobenzols ist in Wasser leicht löslich²⁾.

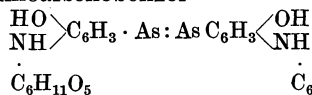
Nitrophenylarsinsäure oder deren Substitutionsprodukte werden in alkalischer Lösung mit reduzierenden Zuckerarten behandelt³⁾.

Man vermischt Lösungen des Na-Salzes der 3.3'-Diamino-4.4'-dioxyarsenobenzolformaldehydsulfoxylsäure und des Na-Salzes der komplexen Silberverbindung des 3.3'-Diamino-4.4'-dioxyarsenobenzols oder mischt die beiden pulverförmigen Komponenten trocken und löst die Mischung. Die entstandene Lösung enthält die beiden Komponenten in chemischer Bindung, denn sie gibt weder mit CO_2 , noch mit NaCl einen Niederschlag⁴⁾.

In Abänderung des Hauptpatents wird entweder das Methylsulfoxyat des 4.4'-Dioxy-3.3'-diaminoarsenobenzols mit anderen Arsenobenzolderivaten als dem Natriumsalz des 3.3'-Diamino-4.4'-dioxyarsenobenzols bzw. dessen komplexer Silberverbindung oder Methylsulfoxyate anderer Arsenobenzolderivate mit beliebigen Arsenobenzolderivaten oder deren Carbaminaten oder die letzteren mit beliebigen Arsenobenzolderivaten oder Arsenobenzolderivaten mit Mischungen der Arsenobenzolcarbinate und -methylsulfoxyate vereinigt. Die Produkte geben beim Verdünnen der wässrigen Lösung mit Wasser im Gegensatz zu den einzelnen Komponenten keinen Niederschlag, bzw. werden ihre Lösungen beim Aufbewahren an der Luft nicht oxydiert und sind nicht giftig. Geeignete Mischungen von Arsenverbindungen sind z. B. das Carbaminat und das Methylsulfoxyat des 4-Aminoarsenophenyldimethylpyrazolons, — das Carbaminat und das Methylsulfoxyat des 4-Aminoarsenophenyldimethylpyrazolons, — das Carbaminat des 4-Aminoarsenophenyldimethylpyrazolons und das Methylsulfoxyat des 4.4'-Dioxy-3.3'-diaminoarsenobenzols — das Dimethylhexaminoarsenobenzol und ein Gemisch aus dem Carbaminat und Methylsulfoxyat des 4-Aminoarsenophenyldimethylpyrazolons — sowie das Carbaminat des 4-Aminoarsenophenyldimethylpyrazolons und das Natriumsalz des 4-Aminoarsenophenyldimethylpyrazolonglycins⁵⁾.

3.3'-Diamino-4.4'-dioxyarsenobenzol wird in alkalischer Lösung mit einer wässrigen Lösung von reiner Glucose versetzt, einige Zeit stehen gelassen und die entstandene Lösung des Kondensationsproduktes mit Salzsäure neutralisiert oder man erwärmt eine wässrige Suspension der freien Base mit Glucoselösung auf 100° . Die neutral reagierende Lösung kann nach entsprechender Verdünnung mit Wasser zu subcutanen Injektionen verwendet werden. Mit Alkohol oder Aceton läßt sich das Kondensationsprodukt als hellgelbes in Wasser mit neutraler Reaktion leicht lösliches Pulver ausfällen. Gegen oxydierende Einflüsse, wie Luftsauerstoff, ist es beständig⁶⁾.

DiglucoSIDIOXYDIAMINOARSENOBENZOL



ist sehr unbeständig und hydrolysiert bereits in wässriger Lösung. Für den therapeutischen Gebrauch eignet sich das Glucosid mehr als Dioxydiaminoarsenobenzol, da es in neutralen Lösungsmitteln löslich ist und an der Luft sich weniger verändert als letzteres⁷⁾.

A. Luquet⁸⁾ hat das von Aubry und Dermoy dargestellte DioxydiaminoarsenobenzoldiglucoSID und Natrium-Dioxydiaminoarsenobenzol-Methylsulfoxyat intravenös injiziert und hierbei die erste Verbindung ungefähr halb so giftig gefunden als die zweite.

1) M. Pomaret, Paris, E.P. 203077/1922.

2) Poulenc u. Pomaret, Paris, Schw.P. 106037.

3) Poulenc Frères u. R. Meyer: F.P. 551627 und E.P. 185728/1922.

4) D.R.P. 375717. 5) Höchst, D.R.P. 375718, Zusatz zu D.R.P. 375717.

6) Boots Co. u. L. Andersen, E.P. 177283/1921/2.

7) Aubry, A. u. E. Dermoy: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 175, S. 819. 1922.

8) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 1020, 1163. 1922.

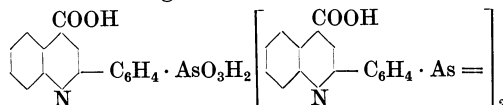
Man setzt Säuresalze des Dioxydiaminoarsenobenzols mit Alkalien der Eiweißspaltungsprodukte, wie der Lysalbin- oder Protalbinsäure, der Nucleinsäure oder des Caseins um. Die so erhaltenen wasserlöslichen Additionsprodukte löst man in Alkalilauge und scheidet aus der Lösung die Alkalisalze entweder durch Fällung mit Alkohol-Äther oder durch Eindampfen im Vakuum in fester Form ab¹⁾.

Verschiedene cyclische Arsenderivate.

Durch Tetrazotieren von Benzidin und Umsetzen mit alkalischer Natriumarsenitlösung erhält man 4.4'-Diphenylarsinsäure²⁾.

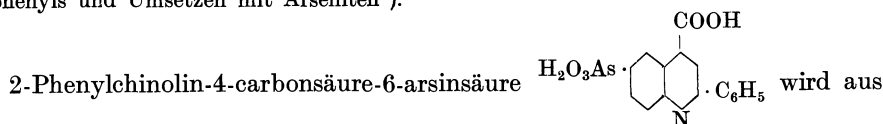
4-Acetaminodiphenyl-4'-arsinsäure ist ebenso toxisch wie Arsanilsäure, während 3,5'-Diaminodiphenyl-4-4'-diarsinsäure bedeutend weniger toxisch ist³⁾.

Durch Kondensation von Acetophenonarsinsäure mit Jsatin und seinen Derivaten erhält man Cinchoninsäurephenylarsinsäuren, die durch Natriumhydrosulfit zu Arsenoverbindungen reduziert wurden;



die gebildeten Arsinsäuren zeigen trypanocide Wirkungen, sind aber weniger wirksam als die gewöhnlichen arsenhaltigen trypanociden Heilmittel. Die erhaltenen Arsenoverbindungen sind viel giftiger als Salvarsan⁴⁾.

4-Oxy-diphenyl-4'-arsinsäure erhält man durch Diazotieren des 4'-Amino-4-oxydiphenyls und Umsetzen mit Arseniten⁵⁾.



6-Amino-2-phenylchinolin-4-carbonsäure durch Diazotieren und Umsetzung mit Natriumarsenitlösung dargestellt. Die Aminoverbindung erhält man durch Kondensation von 5-Nitroisatin mit Acetophenon und Reduktion. Nach Versuchen von S. W. Raiziß erweist sich die Verbindung und die daraus durch Reduktion erhaltene Arsenoverbindung als trypanocid und stark toxisch⁶⁾.

Arsinosalicylsäure (Stellung 1.2.4) erhält man aus der Acetylarsinoanthranilsäure durch Diazotieren und Umkochen der Diazoverbindung. Die Verbindung soll weniger giftig sein als Atoxy⁷⁾.

Durch Zusammenschmelzen von Pyrrolen mit Arsensäure gelangt man bequem zu Pyrrylarsinsäuren, welche aber keine trypanocide Wirkung ausüben, ebensowenig wie die aus ihnen durch Reduktion entstandenen Arsenoverbindungen⁸⁾.

Arsinsäuren der Indolreihe stellt man durch Einwirkung von Arsensäure auf Indole her, zweckmäßig in konzentrierter wässriger Lösung oder in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels in der Wärme. Beschrieben sind die Darstellungen von Py₂-Methylindol-arsinsäure (Methylketolarsinsäure), α -Naphthindolarsinsäure und B₂-Chlor-Pr₂-Methylindol-arsinsäure⁹⁾.

Wenn man Diarylamine mit Halogenverbindungen des Arsens bei höherer Tempe-

¹⁾ A. Dering, D.R.P. 261542.

²⁾ Hill, A. Elisabeth: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 46, S. 1855. 1924.

³⁾ Bauer, W. W., Roger Adams u. S. W. Raiziss: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 46, S. 1925. 1924.

⁴⁾ Ogden, K. u. R. Adams: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 47, S. 826. 1925.

⁵⁾ Böhringer, Waldhof, D.R.P. 429103.

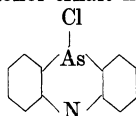
⁶⁾ Calvery, X. O., C. R. Noller u. Roger Adams: Journ. Americ. of the chem. soc. Bd. 47, S. 3058. 1925.

⁷⁾ W. Adler, Karlsbad, D.R.P. 215251.

⁸⁾ Fischer, H. u. R. Müller: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 148, S. 155. 1925.

⁹⁾ D.R.P. 240793.

ratur behandelt, so erhält man Arsenderivate. Beim Erhitzen von Diphenylamin mit Arsenrichlorid und Eingießen in Alkohol erhält man die Verbindung

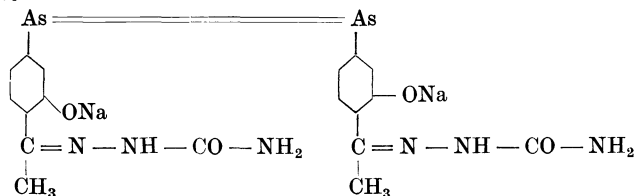


in der man mittels Lauge das Chloratom gegen Hydroxyl austauschen kann.

Beschrieben sind ferner die Verbindungen aus β , β' -Dinaphthylamin, p-Ditolyamin, α , α' -Dinaphthylamin und p-Oxydiphenylamin¹⁾.

3-Aminoarsenobenzoessäure wirkt auf Trypanosomen nur insofern, daß diese für einige Tage aus dem Blute verschwinden, wenn man fast letale Dosen verwendet, aber trotzdem gehen die Tiere zugrunde.

Albert 102



ist sehr stabil, ist aber nach Kollé dem Salvarsan nicht überlegen²⁾. Es hat sich anscheinend bei der Benutzung in der Praxis nicht bewährt.

Aus Arsenrichlorid und Dimethylanilin dargestelltes p-Dimethylanilinarsenoxyd wird in Natronlauge mit Wasserstoffsperoxyd oxydiert und mit Essigsäure ausgefällt³⁾.

4-Amino-3,5-dinitrobenzol-1-arsinsäure wird mit einer zur Reduktion der Nitrogruppe und des Arsinsäurerestes ausreichenden Menge Natriumhydrosulfit reduziert und die so erhaltene schwefelhaltige Verbindung mit Säuren zerlegt⁴⁾.

Arylarsinsäuren, welche an Stelle der Gruppierung $-\text{CO} \cdot \text{NH}$ die Sulfonamidgruppe $-\text{SO}_2 \cdot \text{NH}$ tragen, sind auf Trypanosoma equiperdum ohne jede Wirkung.

Auch von den 3'-Amino-4'-toluolsulfonyl-4-aminophenylarsenoxyden erweist sich das erstere 20mal so toxisch wie seine Muttersubstanz und vollkommen wirkungslos am infizierten Versuchstier⁵⁾.

n-Phenylglycinamid-p-arsensäure erhält man durch Kuppelung von Arsanilsäure mit Chloracetamid, ferner über den Methylester der n-Phenylglycin-p-arsensäure durch Verseifung mit Ammoniak. Die toxische Dosis liegt nicht weit unter der letalen, es hat eine starke Heilwirkung auf Trypanosomiasis. $\frac{1}{3} - \frac{1}{2}$ tödliche Dose wirkt dauernd heilend⁶⁾.

Aliphatisch-aromatische oder rein aromatische Aldehyde oder Ketone mit einer oder mehreren Aminogruppen im aromatischen Kern werden diazotiert und die Diazoniumsalze mit Arseniten behandelt. Beschrieben wird Nitroxyacetphenonarsinsäure, Benzophenon-p-arsinsäure, Acetophenon-p-arsinsäure, Benzophenondiarsinsäure, Benzaldehyd-p-arsinsäure⁷⁾.

Aromatische Verbindungen, die neben dem Arsensäurerest eine oder mehrere Carboxylgruppen in nicht cyclischer Bindung enthalten, wie z. B. aromatische Aldehyd- oder Ketonarsinsäuren, werden mit lediglich die AsO_3H_2 -Gruppen, nicht aber die CO-Gruppen angreifenden Reduktionsmitteln, z. B. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, PCl_3 , H_3PO_3 , H_2SO_3 , H_2 , NaHSO_3 oder dergleichen behandelt. Es lassen sich so die Arsinsäuren entweder zu den entsprechenden Arsenoxyden $\text{R} \cdot \text{As} : \text{O}$ und die Oxyde zu den Arsenverbindungen $\text{R} \cdot \text{As} : \text{As} \cdot \text{R}$ oder

¹⁾ D.R.P. 281049. ²⁾ Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 48, S. 2184.

³⁾ Michaelis, Rostock, D.R.P. 200065.

⁴⁾ D.R.P. 286855, Zusatz zu D.R.P. 286854.

⁵⁾ Hewitt, L. F., H. King und W. O. Murch: Journ. of the chem. soc. (London) 1926, S. 1355.

⁶⁾ Jacobs, W. A. u. Michael Heidelberg, Wade H. Brown u. Louise Pearce: Journ. of exp. med. Bd. 30, S. 411, 417, 437, 455, 483. 1919; Bd. 33, S. 193. 1921.

⁷⁾ Otto Margulies, Wien, F.P. 562460.

auch die Arsinsäuren unmittelbar zu den entsprechenden Arsenverbindungen reduzieren, ohne daß die CO-Gruppen angegriffen werden. Benzaldehyd-p-arsinsäure mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ und MgCl_2 in alkalischer Lösung gibt 4.4'-Dialdehydoarsenbenzol. Beschrieben ist ferner 4.4'-Dioxy-3.3'-dinitro-5.5'-dibutyrylarsenbenzol, Acetophenon-p-arsinoxyd, Dioxydiacetylarsenbenzol, Arsenoacetophenon, 4-Oxy-3-nitro-5-acetylbenzol-1-arsinoxyd¹⁾.

Auf gemischt aliphatisch-aromatische As-Verbindungen, welche eine oder mehrere CO-Gruppen in nicht cyclischer Bindung enthalten, läßt man $\text{NH}_2 \cdot \text{NH}_2$ oder dessen Derivate, auch solche, welche die Hydrazingruppe ein- oder mehrmals im Moleküle enthalten, einwirken.

Beschrieben sind: Hydrazon der Acetophenon-p-arsinsäure, Phenylhydrazon der Acetophenon-p-arsinsäure, p-Nitrophenylhydrazon der 4-Oxy-3-propionylbenzol-1-arsinsäure, Semicarbazon der 5-Nitro-4-oxy-3-acetylbenzol-1-arsinsäure, Aminobiuret-kondensationsprodukt der Acetophenon-p-arsinsäure, $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{C}[\text{CH}_3]:\text{N} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2)^4 \cdot (\text{AsO}_3\text{H}_2)^1$ aus der Säure und Aminobiuret, Aminoguanidinderivat der Acetophenon-p-arsinsäure, Semicarbazon der Benzalacetone-p-arsinsäure, Diacetylhydrazon der Benzaldehyd-p-arsinsäure, Methylphenylhydrazon der Benzaldehyd-p-arsinsäure, Semicarbazon des 3.3'-Dioxy-4.4'-diacetylarsenbenzol, Carbohydrazidderivat der Acetophenon-p-arsinsäure, Malonylhydrazid der Acetophenon-p-arsinsäure, Oxalylhydrazid der Acetophenon-p-arsinsäure, Semicarbazon der Acetophenon-p-arsinsäure, des -p-arsenoxyds, Semicarbazon des 4.4'-Diacetylarsenbenzols, Semicarbazon der 3-Oxy-4-acetylbenzol-1-arsinsäure, Semicarbazone des 3-Oxyacetylbenzol-1-arsinoxyds²⁾.

Kondensationsprodukte von eine oder mehrere CO-Gruppen in nicht cyclischer Bindung enthaltenden Arsinsäuren mit $\text{NH}_2 \cdot \text{NH}_2$ oder dessen Derivaten werden nach bekannten Methoden zu den entsprechenden Arsenoxyden oder Arsenobenzolen oder die entsprechenden Kondensationsprodukte von Arsenoxyden der bezeichneten Art zu Arsenobenzolen reduziert, wobei im Molekül einen oder mehrere an nicht cyclisch gebundenen C haftende Hydrazinreste enthaltende Arsenoxyde oder Arsenbenzole erhalten werden.

Dargestellt werden: Benzaldehyd-p-arsinsäuresemicarbazon, Semicarbazon des 4-Acetylbenzol-1-arsinoxyds, Malonylhydrazon des 4.4'-Diacetylarsenbenzols, Semicarbazon des 4.4'-Diacetyl-2.2'-dioxyarsenbenzols, Phenylhydrazon der 4-Oxy-3-acetyl-5-nitrobenzol-1-arsinsäure, Phenylhydrazon des 4-Oxy-3-acetyl-5-nitrobenzol-1-arsinoxyd.

Durch Reduktion eines Gemisches äquivalenter Mengen der Semicarbazone von Acetophenon-p-arsinsäure und m-Oxyacetophenon-p-arsinsäure erhält man eine asymmetrisch gebaute Arsenobenzolverbindung $\text{COH}_4(\text{C}[\text{CH}_3]:\text{N} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2)^4 \cdot \text{As} : \text{As} \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})^{2'} \cdot (\text{C}[\text{CH}_3]:\text{N} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2)^{4'3)}$.

Durch Kondensation von p-Aminophenylarsinsäure mit den drei isomeren Nitrobenzoylchloriden werden die Mononitrobenzoyl-p-aminophenylarsinsäure und aus diesen die entsprechenden Aminoverbindungen hergestellt. Die Nitroverbindungen sind Trypanosomen gegenüber wirkungslos, die Aminoderivate erzeugen nur zeitweises Verschwinden der Trypanosomen.

1.1.3-Benzotriazon-3-phenyl-p-arsinsäure ist selbst bei maximalen tolerierten Dosen vollkommen wirkungslos, gegen Trypanosomen nur für eine Zeit wirksam. p''-Aminobenzol-m-aminobenzoyl-p-aminophenylarsinsäure, 1-Diphenylcarbamid-p-p'-diarsinsäure zeigt keine trypanocide Wirkung⁴⁾.

Arsenderivate der Farbstoffe.

p-Arsinsäurebenzolzaphthaleine werden leicht durch Kuppelung von diazotierten Arsanilsäuren mit Phthaleinen in alkalischer Lösung erhalten. Die Derivate aus Phenolphthalein und Phenoltetrachlorphthalein sind giftiger als die aus Fluorescein und Dibromfluorescein; die Verbindung aus Phenolsulfophthalein ist wenig giftig. Bei allen ist die trypanocide Wirkung minimal⁵⁾.

Azofarbstoffe aus Arsanilsäure erhält man, wenn man die Diazoverbindung dieser Säure mit Naphtholen, Naphthylaminen, Aminonaphtholen resp. deren Sulfosäuren vereinigt⁶⁾.

Polyazofarbstoffe kann man erhalten aus p-Diaminen und 1.8-Aminonaphthol-3.6-disulfosäuren H, bei deren Aufbau außerdem die p-Aminophenylarsinsäure beteiligt ist.

1) Otto Margulies, Wien, Ö.P. 96688, F.P. 553300.

2) Otto Margulies, Wien, Ö.P. 96689, F.P. 553302.

3) Otto Margulies, Wien, Ö.P. 96690, F.P. 553302.

4) King, H. u. W. O. Murch, Journ. of the chem. soc. (London). Bd. 125, S. 2595. 1924.

5) Christiansen, W. G.: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 47, S. 2244. 1925.

6) Agfa, D.R.P. 212018.

Sie haben die Konstitution: Paradiamin<H-Säure-p-Aminophenylarsinsäure>H-Säure; Paradiamin<H-Säure-p-Aminophenylarsinsäure>H-Säure-p-Aminophenylarsinsäure.

Man erhält Substanzen, welche sich von 3,5-Diaminoarylsäuren und deren Reduktionsprodukten, die außerdem noch in 4-Stellung substituiert sind, ableiten und Farbstoffe sind, welche durch Kuppelung mit Diazoverbindungen entstehen. Sie gehören wahrscheinlich zur Klasse der Azofarbstoffe. So werden 3,4,5-Triaminobenzarsinsäure, 3,4,5,3',4',5'-Hexaminoarsenobenzol und 3,5,3',5'-Tetramino-4,4'-dioxyarsenobenzol, welche Derivate des o-Phenylendiamins bzw. o-Aminophenole sind, gekuppelt. Diese Farbstoffe sollen sich vor anderen Arsenverbindungen bei großem Heilwert gegenüber Infektionskrankheiten zum Teil durch geringe Toxizität vorteilhaft auszeichnen.

Auch können auf diesem Wege alkaliunlösliche Arsenverbindungen (z. B. Hexaminoarsenobenzol) durch Einführung von Diazokörpern mit Säureresten (Diazosulfanilsäure usw.) alkalilöslich gemacht werden¹⁾.

Man läßt auf 9-Halogenacridine oder deren Derivate Aminoarylsäuren einwirken. Man erhält z. B. N,9',p-Acrydylaminophenylarsinsäure, 3,9'-Acridylamino-4-oxybenzol-1-arsinsäure, p,N,4'-Nitro-9'-acridylaminophenylarsinsäure²⁾.

Man erhält Farbstoffe, indem man die p-Diamine mit H-Säure in mineralaurer Lösung vereinigt und auf den so erhaltenen Farbstoff in alkalischer Lösung 1 oder 2 Mol. p-Aminophenylarsinsäure einwirken läßt; man kann jedoch den Aufbau der Farbstoffe auch in der Weise vornehmen, daß man die p-Diamine in alkalischer Lösung mit 2 Mol. des aus diazotierter p-Aminophenylarsinsäure und H-Säure in saurer Lösung entstandenen Kombinationsproduktes kombiniert, oder eine der Diazogruppen der p-Diamine in alkalischer Lösung mit diesem Monoazofarbstoff, die andere mit H-Säure kombiniert³⁾.

Aus der Arsanilsäure werden Polyazofarbstoffe dargestellt, welche eine andere doppelt-kuppelnde Aminonaphthol- oder Dioxynaphthalinsulfosäure enthalten, während im Hauptpatent 1,8-Aminonaphthol-3,6-disulfosäure verwendet wird⁴⁾.

Azofarbstoffe, welche die Arsinsäure- oder Arsenoxydgruppe enthalten, kann man mit unterphosphoriger Säure zu den betreffenden Arsenverbindungen reduzieren, ohne daß die Azogruppe dabei verändert wird⁵⁾.

Es wird ein primärer Diazofarbstoff aus Arsanilsäure hergestellt, indem man 1 Mol. der Diazoverbindung derselben in saurer Lösung auf 1 Mol. 1,8,3,6-Aminonaphtholdisulfosäure einwirken läßt und das so erhaltene Zwischenprodukt mit einem zweiten Mol. der Diazoverbindung in alkalischer Lösung kombiniert.

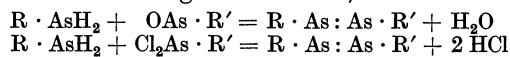
Dieser Diazofarbstoff ist $2\frac{1}{2}$ mal weniger giftig als Atoxyl, obgleich er 78⁰/₀ Atoxyl enthält. In der Wirksamkeit gegen Trypanosomen stimmt er fast ganz genau mit dem arsenfreien Trypanrot zusammen, besitzt aber eine entschieden geringere Giftigkeit als dieses⁶⁾.

Man kondensiert 2-Oxy-4-aldehydbenzol-1-arsinsäure mit Semicarbazid⁷⁾.

Man kondensiert Aminoarylsäuren oder deren Derivate in alkoholischer Lösung oder Suspension mit 1 Mol. eines aliphatischen oder aromatischen Aldehyds und 1 Mol. Brenztraubensäure durch 3stündiges Erhitzen am Rückflußkühler. Vermutlich entstehen hierbei Arsinsäuren der Chinolin-4-carbonsäure bzw. die entsprechenden Derivate des 4-Phenyl-4,5-diketopyrrolidins. Die Verbindungen wirken trypanocid⁸⁾.

Man läßt auf Derivate des Arsenobenzols oder des Phenylarsins, welche eine Aminogruppe allein oder auch in Gemeinschaft mit anderen Substituenten enthalten, Aldehydsulfosäuren einwirken, z. B. Benzaldehydsulfosäure auf 4,4'-Dioxy-3,3'-diaminoarsenobenzol. Diese Derivate sollen sehr stabil sein⁹⁾.

Durch Kondensation von Arsinen mit Arsenoxyden oder Arsendihalogeniden kann man zu Arsenverbindungen kommen¹⁰⁾:



Organische Arsenverbindungen der allgemeinen Formeln $AsO \begin{smallmatrix} OK \\ OK \end{smallmatrix}$ und $\begin{smallmatrix} R \\ R \end{smallmatrix} AsO \cdot OK$ erhält man, wenn man aromatische Diazoverbindungen mit Ausnahme des n-Benzoldiazotats mit arseniger Säure und ihren Salzen oder mit Verbindungen behandelt, die eine Gruppe —As(OK)₂ resp. —AsO enthalten¹¹⁾.

1) Höchst, D.R.P. 278421.

2) Schering, E.P. 230082/1925.

3) Agfa, D.R.P. 212304.

4) Agfa, D.R.P. 222063, Zusatz zu D.R.P. 212304.

5) Höchst, D.R.P. 271271.

6) Agfa, D.R.P. 216223.

7) Schw.P. 111939, Zus. zu Schw.P. 103775.

8) R. Adams, u. J. K. Johnson, A.P. 1507894.

9) H. Bart, D.R.P. 272035.

10) D.R.P. 254187.

11) D.R.P. 250264.

Phenylarsinsäure erhält man, wenn man in wässriger Lösung Alkaliarsenit auf n-Alkalibenzodiazotat in Abwesenheit von freiem Alkali einwirken läßt¹⁾.

So erhält man z. B. durch Diazotierung von p-Bromanilin und Zusatz von Natriumarsenit und Erhitzen der Lösung mit Alkali, durch Zusatz von Salzsäure im Filtrat p-Bromphenylarsinsäure. Auch die diarylarsinigen Säuren oder die entsprechenden Oxyde reagieren mit Diazolösungen, indem Triarylarsinsäuren oder ihre Anhydride entstehen. Beschrieben ist die Darstellung von Trinitrotriphenylarsinsäure²⁾.

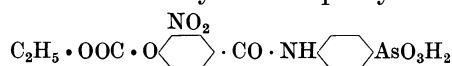
Wenn man die Katalysatoren wie in D.R.P. 254092 in alkalischer Lösung benützt, läuft die Reaktion wie im Hauptpatent, aber die Entwicklung von Stickstoff durch das Kupferpulver geht schon bei niedriger Temperatur vor sich, so daß sich weniger Nebenprodukte bilden³⁾.

Das in D.R.P. 250264 beschriebene Verfahren wird durch Katalysatoren, wie Kupfer, Kupfersalze und Silber, geändert, und es entstehen Verbindungen, welche sich mit Hydro-sulfit schon in der Kälte zu Arsenobenzolen reduzieren lassen⁴⁾.

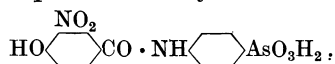
Diazotiertes Dinitranilin gibt in alkalischer oder neutraler Lösung mit Arsenik keine Arsinsäure. Man erhält sie aber, wenn man die Diazoverbindung in Gegenwart eines Überschusses von Säure mit arseniger Säure behandelt⁵⁾. Man erhält so Dinitrophenylarsinsäure $\text{NH}_2 : \text{NO}_2 : \text{NO}_2 = 1 : 2 : 4$.

Arsenverbindungen der Pyrazolonreihe erhält man, indem man in die Aminogruppe der Arsenodi-(1-aryl-2.3-dialkyl-4-amino-5-pyrazolone) saure Atomgruppen einführt, oder wenn man die Einführung der Sulfoxygruppe an der Aminogruppe mit der Darstellung des Arsenoaminopyrazolon in einem Arbeitsgang bewerkstelligt durch Einwirkung von Aldehydsulfoxylat auf 4-Nitroso- oder 4-Nitro-1-aryl-2.3-dialkyl-5-pyrazolonarsinsäuren. Die in der 4-Aminogruppe eine salzbildende saure Atomgruppe, wie z. B. $-\text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{O} \cdot \text{SOH}$ oder $-\text{CH}_2\text{O} \cdot \text{SO}_2\text{H}$ enthaltende Arsenopyrazolonderivate wirken bei geringer Giftigkeit stark spirillocid. Die Salze sind beständig, leicht löslich und die Lösungen haltbar. So erhält man: 1-(Phenyl-4'-arsinsäure)-3-methyl-5-chlorpyrazol, 1-(Phenyl-4'-arsinsäure)-3-methyl-5-pyrazolon, 1-(Phenyl-4'-arsinsäure)-2.3-dimethyl-5-pyrazolon, 4'-Arsenodi-1-phenyl-2.3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon, 4'-Arsenodi-(1-phenyl-2.3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon)-monoessigsäure, 4'-Arsenodi-(1-phenyl-2.3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon)-monomethylsulfoxyssäure⁶⁾.

Eine Reihe von p-substituierten m-Nitrobenzoesäuren ($\text{R} = \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{OCOOC}_2\text{H}_5$ und Cl) gibt leicht die entsprechenden Säurechloride, die dann in die 4-Aminophenylarsinsäure eingeführt werden. Die entsprechenden Aminoarsinsäuren entstehen durch Reduktion mit Eisenchlorür und Alkali. Aus der Äthylcarbonatnitrobenzoyl-4-aminophenylarsinsäure



entsteht zunächst die entsprechende Oxy-nitrosäure



welche dann weiter zur Aminosäure reduziert wird. Diese läßt sich zur Arsenverbindung reduzieren, welche das Analogon zum Salvarsan darstellt, jedoch bedeutend weniger wirksam ist als das letztere⁷⁾.

Man behandelt entweder Aminoarylarsinsäuren mit den Chloriden aromatischer Nitrocarbonsäuren und reduziert die Nitroacylaminoarylarsinsäuren oder läßt die Chloride von Urethanoarylcarbonsäuren auf die Aminoarylarsinsäuren einwirken und verseift die entstehenden Urethane mit Natronlauge. Die entstandene N-Aminoarylaminosäuren können durch Behandeln mit Phosgen in die entsprechenden Harnstoffderivate übergeführt werden. Dargestellt wurden: p,p'-Urethano-benzoylamino-phenylarsinsäure, p,p'-Aminobenzoylamino-phenylarsinsäure, 3,3'-Aminobenzoylamino-4-oxybenzol-1-arsinsäure, 3,3'-Aminobenzoylamino-4-oxybenzol-1-arsinsäure, p,p'-Aminophenylacetylaminophenylarsinsäure⁸⁾.

1) D.R.P. 264924. 2) D.R.P. 254375, Zusatz zu D.R.P. 250264.

3) D.R.P. 268172, Zusatz zu D.R.P. 250264.

4) D.R.P. 254092, Zusatz zu D.R.P. 250264. 5) Höchst, D.R.P. 266944.

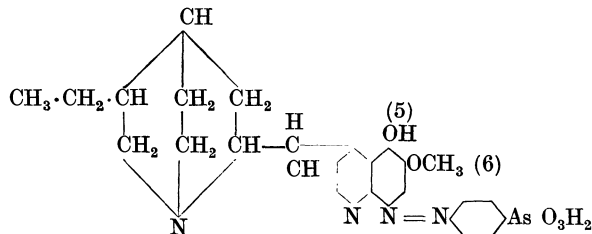
6) Höchst, D.R.P. 313320.

7) King, H. u. W. O. Murch: Journ. of the chem. soc. (London). Bd. 127, S. 2632. 1925.

8) Poulenc, Paris, F.P. 583338.

Arsenverbindungen des Yohimbins erhält man durch Zusammenbringen der Komponenten, z. B. Yohimbinarseniat, Yohimbimethylarseniat, Yohimbiphenylarseniat, Yohimbglycerinarseniat¹⁾.

Oxy-5-hydrochinin-(azobenzol-arsinsäure-4')-8



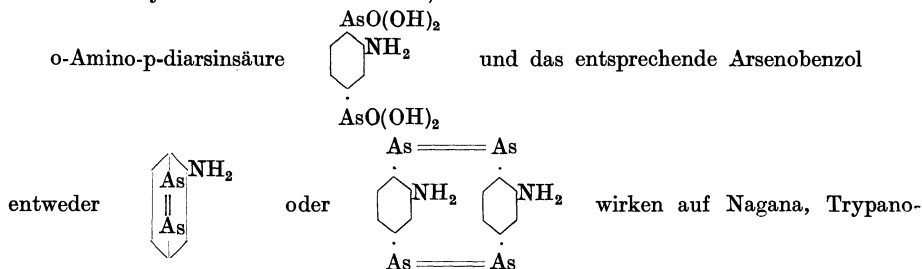
besitzt trypanocide Wirkung. Die unter Vermeidung jeder Erhitzung hergestellte Amino-5-hydrochinin-(azobenzol-arsinsäure-4')-8 ist 50 mal giftiger und dabei unwirksam²⁾.

Man läßt Arsenhalogenide auf Chinaalkaloide in indifferenten Mitteln einwirken. Man erhält ein Doppelsalz³⁾.

Monoalkylaniline werden in Gegenwart von Pyridin bei 100—120° mit AsCl_3 behandelt und die Zwischenprodukte in alkalischer oder saurer Lösung mit Wasserstoffsperoxyd oxydiert. Es entstehen Mono- und Bis-p-monoalkylaminophenylarsinsäuren.

Dargestellt werden: p-Isoamylaminophenylarsinsäure, Bis-p-isoamylaminophenylarsinsäure, p-Monomethyl- und p-Monoäthylaminophenylarsinsäure, Phenylglycin-p-arsinsäure⁴⁾.

5-Nitrobenzoxazolone oder dessen in 6-Stellung durch die CH_3 -Gruppe oder Halogenatome substituierte Derivate werden mit reduzierenden Mitteln behandelt, die entstandenen 5-Aminobenzoxalone diazotiert und die Diazoverbindungen mit Na_3AsO_3 behandelt. Diese so gebildeten Benzoxazolonsarsinsäuren werden mit Alkalien erhitzt, wobei sich 4-Amino-3-oxybenzol-1-arsinsäure bildet⁵⁾.



oder wirken auf Nagana, Trypanosome brucei und Recurrens gar nicht. Die Arsinsäure ist auffallend wenig toxisch, die Arsenoverbindung ist sehr toxisch.

Oxalkylarsinsäuren erhält man, wenn man aliphatische ein oder mehrere Male die Gruppe $\text{R}^1 \cdot \text{CH}(\text{X}) \cdot \text{R}^2$, worin R^1 verschiedene Substituenten, X ein Halogenatom und R^2 Wasserstoff oder einen anderen Substituenten bedeutet, im Mol enthaltende Verbindungen mit Na_3AsO_3 behandelt. Der Substituent R^1 kann entweder den Rest CH_2OH , die COOH -Gruppe oder den Rest $\text{CH}_2 \cdot \text{AsO}(\text{OH})_2$ bedeuten. Es wird z. B. Äthylendibromid mit wässriger Na_3AsO_3 -Lösung am Rückflußkühler bis zum Verschwinden des Bromids erhitzt, die Lösung mit Salzsäure neutralisiert, mit Wasserstoffsperoxyd die freie H_3AsO_3 zu H_3AsO_4 oxydiert, letztere mit Magnesiamischung ausgefällt und aus der filtrierten Lösung das Bariumsalz der Oxyäthylarsinsäure $\text{CH}_3(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{AsO}(\text{OH})_2$ mit Chlorbarium abgeschieden. Analog erhält man aus dem α, β -Dibrompropylalkohol $\text{CH}_2\text{Br} \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ die Monoarsinsäure $\text{CH}_3(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{AsO}[\text{OH}]_2) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ und aus der α, β -Dibrompropylmonoarsinsäure $\text{CH}_2(\text{Br}) \cdot \text{CH}(\text{Br}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{AsO}(\text{OH})_2$ die Diarsinsäure $\text{CH}_2(\text{AsO}[\text{OH}]_2) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{AsO}[\text{OH}]_2$ ⁶⁾.

Chloroxisobuttersäure $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{CH}_3) \cdot (\text{OH}) \cdot \text{COOH}$ wird mit Acetylchlorid erwärmt, hierauf mit Thionylchlorid, man erhält das Chlorid der Chloracetoxyisobuttersäure $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{CH}_3) \cdot (\text{O} \cdot \text{COCH}_3) \cdot \text{COCl}$, dieses wird in ätherischer Lösung mit trockenem Ammoniakgas umgesetzt. Es bildet sich Chloracetoxyisobuttersäureamid. Zu einer wässrigen Lösung von p-aminophenylarsinsäurem Natrium setzt man dieses Amid und

¹⁾ Bayer, Leverkusen, D.R.P. 337 732.

²⁾ Giemsa, G.: Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. Bd. 29, S. 479. 1925.

³⁾ Dafert und Vogl: A.P. 1558241. ⁴⁾ C. J. Oechslin, A.P. 1440621.

⁵⁾ L. Benda u. O. Sievers: A.P. 1539798, 1539799.

⁶⁾ Poulenc u. Oechslin, Paris, F.P. 569541, E.P. 206143/1923, Schw.P. 106897.

erhitzt und erhält das Amid der Phenylaminoacetoxyisobuttersäure-p-arsinsäure $C_8H_4 \cdot (AsO_3H_2)^1 \cdot (NH \cdot CH_2 \cdot C[CH_3] \cdot [O \cdot COCH_3] \cdot [CO \cdot NH_2])^{4 \ 1}$.

Arsphenaminpolyarsenid erhält man durch Reduktion von 3-Nitro-4-oxypheylarsinsäure und Natriumarsenit mit $Na_2S_2O_4$. Die Giftigkeit des Produktes ist ebenso wie beim Salvarsan von der Darstellungsweise abhängig; sie ist von derjenigen des Salvarsans nur wenig verschieden.

Sulfarsphenamin stellt man dar durch Einwirkung von Salvarsan, 3 Mol. Formaldehyd und 3 Mol. $NaHSO_2$. Das Polyarsenid des Sulfarsphenamins ist im Vergleich zum Arsphenaminpolyarsenid giftig²⁾.

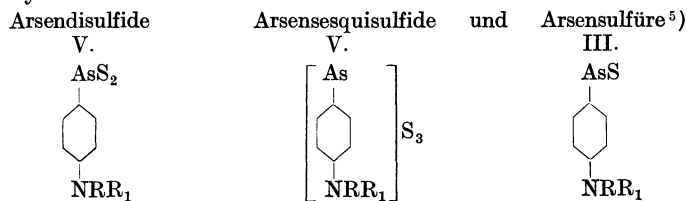
Organische Arsenverbindungen mit einer Aminogruppe oder einer substituierten Aminogruppe in p-Stellung zum Arsen erzeugen beim Kaninchen Opticusläsionen. Organische Arsenverbindungen mit einer Amino- oder substituierten Aminogruppe in der o- oder m-Stellung zum Arsen erzeugen keine Opticusläsionen beim Kaninchen. Dieses gilt für dreiwertige und fünfwertige Arsenverbindungen³⁾.

Arsen-Schwefelverbindungen.

Behandelt man Nitrooxyarylarisinsäuren oder Aminoxyarylarisinsäuren mit Schwefelalkalien oder Schwefelwasserstoff, so erhält man schwefelhaltige Verbindungen von bedeutend gesteigerter parasiticider Wirkung, welche durch den Eintritt von Schwefel bedingt erscheint.

Beschrieben ist die Darstellung von Nitrooxyphenylarsenssesquisulfid und das wahrscheinlich analoge Aminoprodukt mit sehr labilen Eigenschaften⁴⁾.

Am Arsen geschwefelte Derivate der p-Aminophenylarsinsäure, sowie deren Derivaten erhält man bei Behandlung ihrer Lösung mit Schwefelwasserstoff. Aus den Arsinsäuren und Arsinoxyden erhält man



Den entsprechenden Sauerstoffverbindungen gegenüber zeigen sie eine erhöhte Toxizität, aber auch eine entsprechend stärkere trypanocide Wirkung.

Diese Schwefelverbindungen sind in Schwefelalkalien und kaustischen Alkalien leicht löslich und können aus der alkalischen Lösung durch Säuren gefällt werden, während sie in Soda schwer löslich sind.

m-Aminophenylarsensulfid besitzt selbst in großen Dosen gar keine Heilwirkung gegenüber Trypanosomen. Die von der p-Aminophenylarsinsäure sich ableitenden Sulfide zeigen eine schwache Heilwirkung nur in Dosen, welche der tödlichen Dosis naheliegen.

Hingegen zeigen die aus 3-Nitro- und 3-Amino-4-oxylbenzol-1-arsinsäure entstehenden Schwefelverbindungen parasiticide Wirkungen und Heilungen mit ein Drittel der letalen Dose.

Arsen- und Antimon-Schwermetallverbindungen.

Die großen Erfolge des Salvarsans und Neosalvarsans in der Therapie haben einen weiteren Ausbau der Arsenverbindungen gezeitigt. Dieser Ausbau ging dahin, besser lösliche und stabilere Präparate von womöglich größerer

¹⁾ Poulenc, Paris, F.P. 543112.

²⁾ Christiansen, W. G.: Journ. Americ. of the chem. soc. Bd. 45, S. 2182. 1923.

³⁾ Young, A. G. u. A. S. Loevenhart: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 23, S. 109. 1924.

⁴⁾ Höchst, D.R.P. 253757.

⁵⁾ Farbwerke Höchst, D.R.P. 205617.

Haltbarkeit zu erzielen, andererseits wurde versucht, eine weitere wirksame Komponente in die Verbindungen einzuführen, so Gold, Platin, Quecksilber, Silber und Kupfer. Uhlenhuth und Mulzer haben besonders auf die Wirkungen des atoxylsauren Quecksilbers bei Lues hingewiesen¹⁾. Paul Ehrlich lenkte besonders die Aufmerksamkeit auf die Kupferverbindungen dieser Reihe. Ebenso wurde versucht, neben dem Arsen in die Verbindung Schwefel, Antimon oder Wismuth einzuführen. Bis nun ist keine von diesen Verbindungen in die Therapie eingedrungen. Dasselbe gilt von den übrigen Arsenverbindungen, welche der Arsanilsäure verwandt sind, und ebenso von den Verbindungen, welche aus Farbstoffen mit Arsenogruppen bestehen.

p-Aminophenylarsinsaures Quecksilber²⁾ wirkt bei experimenteller Syphilis sehr gut. Atoxylsaures Quecksilber wird Atyrosyl und Asiphyl genannt. Saures atoxylsaures Quecksilber ist giftiger als Atoxyl. Acetylatoxylsaures Quecksilber ist nicht wesentlich ungiftiger als atoxylsaures Quecksilber. Jodatoxylquecksilber ist weniger giftig als das Natriumsalz³⁾.

In Verbindungen mit dreiwertigem Arsen läßt sich Quecksilber mittels Quecksilberacetat nicht einführen. Es tritt alsbald Oxydation unter Abscheidung von metallischem Quecksilber ein. Hingegen kann man Quecksilber leicht in Verbindungen mit fünfwertigem Arsen einführen. Diese Verbindungen sind in alkalischer Lösung verhältnismäßig beständig, nur bei Vorhandensein von Aminogruppen wird metallisches Quecksilber abgespalten. Die Einführung des Arsens scheint ohne Einfluß auf die Giftwirkung zu sein, die wesentlich auf dem Quecksilbergehalt beruht. Auch die Heilwirkung bei experimentellen Trypanosomeninfektionen und die keimtötende Wirkung *in vitro* ist nicht größer als bei den arsenfreien Verbindungen. Nach dieser Richtung wurden 3-Nitroarsanilsäurequecksilberacetat, 3,5-Dinitro-4-oxyphenylarsinsäurequecksilberacetat, 3-Amino-4-oxyphenylarsinsäurequecksilberacetat, 3,5-Diamino-4-oxyphenylarsinsäurequecksilberacetat, 4-Carboxyphenylarsinsäure- (p-Benzarsinsäure-) quecksilberacetat, Diacetyl-3,5-diamino-4-oxyphenylarsinsäurequecksilberacetat, 3-Bromarsanilsäurequecksilberacetat, 3-Bromoxalylarsinsäurequecksilberacetat⁴⁾ geprüft. Sie wirken weniger antiseptisch als Sublimat. Ihre Giftigkeit hängt von ihrem Quecksilbergehalte ab. Sie haben alle trypanocide Wirksamkeit, aber sie sind zu giftig.

Die Jodverbindungen wie p-jodphenylarsinsaures Natrium, Quecksilber und Silber, sowie p-aminojodphenylarsinsaures Natrium, Quecksilber und Silber scheinen vielleicht auf maligne menschliche Tumoren von zerstörendem Einfluß zu sein. F. Blumenthal untersuchte auch p-aminodibromphenylarsinsaures Natrium sowie atoxylsaures Quecksilber und Silber.

Das neutrale Quecksilbersalz der p-Aminophenylarsinsäure erhält man, wenn man 2 Mol. p-Aminophenylarsinsäure auf 1 Mol. Quecksilberoxyd einwirken läßt. Das basische Quecksilbersalz entsteht bei der Einwirkung von 1 Mol. Quecksilberoxydsalz auf 1 Mol. p-Aminophenylarsinsäure in Gegenwart von 2 Mol. Alkali.

Das Quecksilbersalz der p-Aminophenylarsinsäure wird durch doppelte Umsetzung dargestellt. Gleiche Versuche wurden von verschiedenen Seiten in verschiedenen Staaten zum Patent angemeldet⁵⁾.

Durch Einwirkung von wässrigen Lösungen von Alkalisalzen der Monomethylarsinsäure auf Succinimidquecksilber in molekularer Menge erhält man leicht lösliche Doppelsalze⁶⁾.

¹⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 27, S. 1262.

²⁾ Uhlenhuth u. Manteufel: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. Therapie, Orig. Bd. 1, S. 108. 1909. — Münch. med. Wochenschr. Bd. 62, S. 147.

³⁾ Biochem. Zeitschr. Bd. 28, S. 91. 1910.

⁴⁾ Raiziss, G. W., J. A. Kolmer, J. L. Gavron: Journ. of biol. chem. Bd. 40, S. 533. 1919.

⁵⁾ Agfa, Berlin, D.R.P. 237787.

⁶⁾ Einhornapotheke, D.R.P. 302156.

Dazu kamen noch Versuche, mercurierte Verbindungen mit organischen Arsenverbindungen zu kombinieren.

Ein solches Präparat ist das Enesol, der saure Salicylester der Arsensäure, in dem die drei Hydroxylgruppen durch Quecksilber ersetzt sind. Es ist weniger giftig als Salicylquecksilber, auch wenn man den geringeren Quecksilbergehalt in Betracht zieht, und wasserlöslich.

Quecksilbersalvarsan erhält man aus Neosalvarsan oder noch besser Salvarsannatrium und Sublimatlösung. Es scheidet sich als eine an der Oberfläche der Lösung schwebende braungüne Wolke aus¹⁾.

Kernmercurierte Derivate aromatischer Oxysäuren werden dargestellt, indem man aromatische Oxycarbon-, Oxysulfo- oder Oxyarsinsäuren, welche Quecksilber nur mit einer Affinität an den aromatischen Kern gebunden enthalten, mit alkalischen oder neutralen Reduktionsmitteln behandelt. So erhält man aus Oxymercurisalicylsäureanhydrid Quecksilberdisalicylsäure, aus Mercurisalicylsulfosäure Mercuri-bis-salicylsulfosäure, aus Arsinosalicylsäure Mercuri-bis-arsinosalicylsäure. Ferner ist beschrieben Mercuri-bis-2-oxynaphthalin-3.6-disulfosäure und Mercuri-bis-3-methyl-4-oxylbenzol-1-arsinsäure²⁾.

Eine Reihe von Arylarsinsäuren, welche mercuriert wurden, haben durch die Einführung von Quecksilber keine erhöhte Wirkung erhalten³⁾.

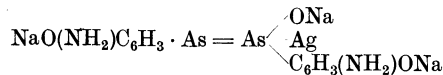
3-Acetylamo-4-oxy-phenylarsinsäure und 3.5-Diacetylamo-4-oxyphenylarsinsäure lassen sich in der Kälte mercurieren⁴⁾.

Komplexe Silberalkaliverbindungen des Diaminodioxyarsenobenzols erhält man durch Behandlung alkalischer Lösungen des 3.3'-Diamino-4.4'-dioxyarsenobenzols mit frisch gefälltem Ag₂O⁵⁾.

Man läßt lösliche Metallsalze auf 3.3'-Diamino-4.4'-dioxyarsenobenzol vor oder nach deren Umwandlung in die N-methylschweflige Säure einwirken⁶⁾.

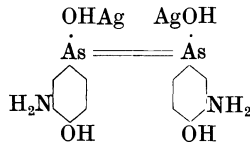
Nach Versuchen von I. Danysz⁷⁾ erhöht ein Zusatz von Silbersalzen zu Salvarsan besonders in Form von Bromsilber und Jodsilber die antiseptischen und heilenden Effekte beider Komponenten bedeutend.

Silbersalvarsan wurde als das Natriumsalz der Diaminodioxyarsenobenzolmonosilbersäure⁸⁾



aufgefaßt.

P. Karrer faßte das Silbersalvarsan als ein Metallkomplex mit Arsennebenvalenzen auf:



A. Binz, H. Bauer und A. Hallstein meinen, daß das Silber an den Aminostickstoff des Arsenobenzols komplex gebunden sei. Silbersalvarsan ist nach ihnen 3.3'-Diamino-4.4'-dioxyarsenobenzoldinatrium-monosilberoxyd, bzw. Bis-[diaminodioxyarsenobenzoldinatrium]-monosilberoxyd.

¹⁾ Zirn: Münch. med. Wochensch. Bd. 67, S. 1017. 1920.

²⁾ Heyden, D.R.P. 255 030.

³⁾ Maschmann, Ernst: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 57, S. 1759. 1924.

⁴⁾ Maschmann, E.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 59, S. 215. S. 1926.

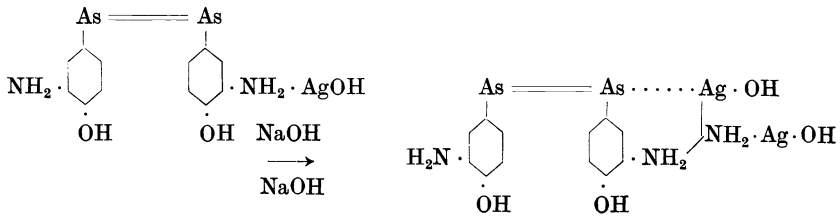
⁵⁾ Sherndal, New York, A.P. 1446216, Canad.P. 235166.

⁶⁾ F. Lehnhoff-Wyld, Paris, E.P. 232612/1925.

⁷⁾ Ann. de l'inst. Pasteur. Bd. 28, S. 238. 1914.

⁸⁾ Binz, A., H. Bauer u. E. Urbschat: Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. 38, S. 740 1925.

Es existieren zwei isomere Silbersalvarsane, von denen eines unter dem Einfluß von Natronlauge in das andere übergeht.



Zum Löslichmachen komplexer Metallverbindungen des 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzols behandelt man diese Verbindungen in wässriger Lösung mit Formaldehydsulfoxylat¹⁾.

Silbersalvarsan mit einem Arsengehalt von 22,4%, der weit hinter dem des Alt-salvarsans zurückbleibt, weist einen wesentlich besseren chemotherapeutischen Quotienten (Verhältnis zwischen der therapeutischen und letalen Dosis) auf als Salvarsan, und zwar $\frac{1}{30}$ gegen $\frac{1}{10}$. Aber auch Silber in kolloidaler Form tötet Spirochäten im Tierversuch ab, wenn auch langsamer als Silbersalvarsan²⁾. Die malariciden Eigenschaften des Salvarsans gehen durch Eintritt des Metalls in sein Molekül fast ganz verloren³⁾. Das Silber verleiht dem Salvarsan keine erhöhte Giftigkeit, wohl aber eine verstärkte Wirksamkeit, die auf der spezifischen gegenüber Spirochäten entwicklungshemmenden Silberwirkung beruht. Doch berichtet G. L. Dreyfus⁴⁾, daß Silbersalvarsan nicht so einfach und glatt zu handhaben ist, wie Neosalvarsan und Salvarsannatrium. Nebenwirkungen sind einstweilen noch wesentlich häufiger.

Hingegen finden andere Untersucher, daß eine so auffallende Überlegenheit des Silbersalvarsans über Natriumsalvarsan wie man sie im Tierversuche festgestellt hat, beim Menschen nicht beobachtet werden konnte, aber Silbersalvarsan macht weniger Schädigungen als alle bisher erprobten Präparate⁵⁾.

Das Silbersalvarsan ist sehr empfindlich gegen Kohlensäure und löst sich nicht restlos in Wasser. Das Neo-Silbersalvarsan kann durch Kohlensäure nicht gefällt werden und ist leicht löslich. Es hat einen viel besseren therapeutischen Index als Salvarsan.

Wässrige Lösungen von Salvarsansalzen bringt man mit Salzen von Gold oder Metallen der Platingruppe zusammen und scheidet die Additionsverbindungen durch Eindampfen oder Zusatz von organischen Lösungsmitteln in fester Form ab⁶⁾.

Schwermetalladditionsverbindungen aromatischer Arsenverbindungen erhält man, wenn man hier andere aromatische Verbindungen, die dreiwertiges Arsen enthalten, mit Metallsalzen behandelt.

3-Amino-4-oxybenzol-1-arsensulfid liefert in Methylalkohol mit Palladiumchlorür eine Palladiumverbindung.

3-Amino-4-oxybenzol-1-arsendichloridchlorhydrat gibt mit Kupferchlorid eine Kupferverbindung.

4-Amino-3-carboxybenzol-1-arsenoxyd liefert mit Goldchloridlösung eine Goldverbindung⁷⁾.

An Stelle des Salvarsans kann man die Formaldehydsulfoxylatverbindung in gleicher Weise mit Schwermetallen verbinden [Kupfer, Silber, Gold, Platin]⁸⁾.

Man kann in gleicher Weise die Verbindung von Salvarsan mit Quecksilber, Silber, Kupfer erhalten⁹⁾.

¹⁾ A. Binz, Berlin, D.R.P. 414192.

²⁾ Kolle: Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 43 u. 44.

³⁾ Kalberloh u. Schloßberger: Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 1100.

⁴⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 47 u. 48.

⁵⁾ Knopf, Walter u. Otto Sinn: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 45, S. 517. 1919.

⁶⁾ Höchst, D.R.P. 268220. ⁷⁾ D.R.P. 281101, Zusatz zu D.R.P. 268220.

⁸⁾ D.R.P. 268221, Zusatz zu D.R.P. 268220.

⁹⁾ D.R.P. 270253, Zusatz zu D.R.P. 268220.

An Stelle von Salvarsan kann man durch Reduktion des Gemisches aus einer Arsinsäure und einer anorganischen Arsenverbindung erhältliche, zwei oder mehrere Arsenatome enthaltenden Polyarsenoverbindungen in Lösung mit Metallsalzen zusammenbringen¹⁾.

Auch Arsenophenylglycin, 4,4'-Dioxyarsenobenzol, Arsenobenzol, 3,4,3',4'-Tetraminoarsenobenzolformaldehydsulfoxylnatrium geben solche Schwermetallverbindungen²⁾.

Anstatt fertige Arsenverbindungen zu verwenden, läßt man diese in Gegenwart von Metallsalzen aus den entsprechenden Arsinsäuren oder Arsenoxyden durch Reduktion entstehen³⁾.

An Stelle von Arsenverbindungen kann man die analogen gemischten Arsen-, Phosphor- und Arsen-Antimonverbindungen mit Metallsalzen vereinigen⁴⁾.

An Stelle der aromatischen Arsenverbindungen verwendet man die über die Arsenstufe hinaus reduzierten Reduktionsprodukte von durch salzbildende Atomgruppen substituierten aromatischen Arsinsäuren⁵⁾.

Wismutkakodylat wird durch Einführung von Kakodylsäure auf Bi_2O_3 oder $\text{Bi}(\text{OH})_3$ oder kakodylsauren Salzen auf Wismutsalze dargestellt⁶⁾.

Außer den in der NH_2 -Gruppe durch hydroxylhaltige Reste substituierten Amino-phenolen und deren kerncarboxylierten Derivaten kann man zur Herstellung der Bi-Komplexverbindungen auch die entsprechenden durch die Sulfo-, Phosphinsäure- und Arsinsäuregruppe substituierten Derivate verwenden.

C. Levaditi⁷⁾ untersuchte basisches Bi-Acetyloxyaminophenylarsenat $(\text{OH})(4)(\text{CH}_3 \cdot \text{CONH})(3) \cdot \text{C}_6\text{H}_5(1)\text{AsO}_3\text{H} \cdot \text{Bi}(\text{OH})_2$ bei Kaninchensyphilis mit günstigem Erfolge.

Man vereinigt Arsenobenzolderivate entweder mit Bi-Salzen bei schwach saurer Reaktion oder mit Bi-Verbindungen, die in Wasser ohne hydrolytische Spaltung löslich sind. Man versetzt z. B. eine wässrige Lösung von salzsaurem 4,4'-Dioxy-3,3'-diaminoarsenobenzol mit einer Lösung von BiCl_3 in verdünnter Salzsäure, fällt mit verdünnter Schwefelsäure und löst das Sulfat in Natronlauge und fällt das Na-Salz der komplexen Bi-Arsenobenzolverbindung mit Alkohol. Aus der wässrigen Lösung dieses Natriumsalzes, das man durch Einwirkung von weinsaurem Bi-Na auf eine Lösung der 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzol in wässrig-methylalkoholischer Natronlauge erhalten kann, fällt Salzsäure die freie, im Überschuß der Säure klar lösliche Wismutverbindung des Dioxydiaminoarsenobenzols aus⁸⁾.

Das durch Einwirkung von wässrig-alkalischer Fructose-Bi-Lösung auf die Na-Verbindung der Monoformaldehydsulfoxylsäure des 3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzols in wässriger Lösung und Fällung mit Methylalkoholäther erhältliche Na-Salz der komplexen Bi-Verbindung ist in Wasser löslich. Analog erhält man aus dem Formaldehydsulfoxylat des Arseno-di-1-phenyl-2,3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolons und Fructose-Bi das Natriumsalz der komplexen Bi-Verbindung. Aus Mannose-Bi in wässrig-alkalischer Lösung und dem bismethylhexaaminoarsenobenzolformaldehydsulfoxylsaurem Natrium erhält man ebenfalls das lösliche Na-Salz der komplexen Bi-Verbindung.

Aus 3-Amino-4-oxybenzol-1-arsinsäure, Glycid und BiCl_3 erhält man die Bi-Komplexverbindung, ebenso aus 3-Amino-4-oxybenzol-1-phosphinsäure⁹⁾.

3,3'-Diamino-4,4'-dioxyarsenobenzol gibt mit Metallsalzen komplexe Verbindungen, deren therapeutische Wirkung dem Salvarsan gegenüber in manchen Fällen verstärkt ist. Besonders das Kupfersalz mit einem Mol. Kupferchlorid hat sich als sehr stark bactericid und trypanocid erwiesen.

Salvarsankupfer ist eine komplexe Metallverbindung, an der das Kupfer der Arsengruppe angelagert ist¹⁰⁾. Das Präparat soll bei Frambösie, Malaria, Amöbendysenterie und Lepra Verwendung finden. Kupfersalvarsan hat sich nach den Angaben von Johann Fabry und Johanna Selig bei allen Stadien der Syphilis gut bewährt; doch scheint es sehr hinter den Sibersalvarsanpräparaten zurückzustehen, da in der letzten Zeit über diese von Paul Ehrlich propagierte Verbindung nichts mehr verlautet.

¹⁾ D.R.P. 270 256, Zusatz zu D.R.P. 268 220.

²⁾ D.R.P. 270 257, Zusatz zu D.R.P. 268 220.

³⁾ D.R.P. 270 258, Zusatz zu D.R.P. 268 220.

⁴⁾ D.R.P. 270 259, Zusatz zu D.R.P. 268 220.

⁵⁾ D.R.P. 275 216, Zusatz zu D.R.P. 268 220.

⁶⁾ E. Merck, D.R.P. 403 054.

⁷⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 180, S. 1971. 1925.

⁸⁾ Höchst, D.R.P. 414 799.

⁹⁾ D.R.P. 431 515.

¹⁰⁾ Heyden, D.R.P. 255 030.

Beim Vermischen von Lösungen des Natriumsalzes der 3. 3'-Diamino-4.4'-dioxyarsenobenzolformaldehydsulfoxyssäure und des Natriumsalzes der komplexen Silberverbindung des 3. 3'-Diamino-4.4'-dioxyarsenobenzols erhält man eine Lösung, welche die beiden Komponenten in chemischer Bindung enthält, denn sie gibt weder mit Kohlensäure noch mit Natriumchlorid einen Niederschlag¹⁾.

Margol ist Antimonylsilberbromidarsenobenzol und soll wie Salvarsan wirken²⁾.

Neo-Antiluëtin (Antimonhydrargyrum) soll eine Verbindung des Kaliumammoniumantimonyltartrats mit neutraler sulfonierter Natrium-Quecksilbersalicylsäure sein.

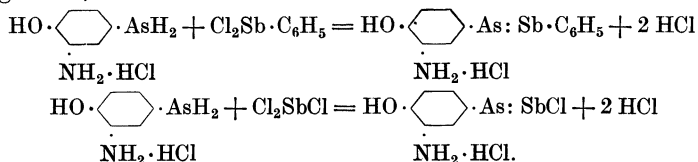
Man läßt Oxyde oder Hydroxyde von Metallen, wie Cu, Ag, Au auf aminosubstituierte Arsenobenzole, die in der oder den NH₂-Gruppen noch durch O₂-haltige Reste, wie —CH₂·COOH, —CH₂·SO₂H, —CH₂·SO₃H, —CO₂Na, —CH₂·CH(OH)·CH₂(OH), —SO₃H enthalten in neutraler oder alkalischer Lösung einwirken. Beschrieben ist die komplexe Ag-Verbindung der Dioxydiaminoarsenobenzolformaldehydsulfoxyssäure aus der Säure und Ag(OH), bzw. der komplexen Au-Verbindung aus der Säure und Au(OH)₃, bzw. der komplexen Cu-Verbindung, der komplexen Ag-Verbindung des Na-Salzes des Arsenophenylglycins, aus diesem und Ag(OH); der komplexen Ag-Verbindung des Na-Carbaminats, des 4.4'-Bismethylamino-3.3'.5.5'-tetraminoarsenobenzols aus diesen und Ag(OH); sowie der komplexen Ag-Verbindung der Formaldehydnatriumbisulfidverbindung des 4.4'-Dioxy-3.3-diaminoarsenobenzols aus dieser und Ag(OH)³⁾.

Komplexverbindungen aromatischer Stibinsäuren erhält man, wenn man die Stibinsäuren als solche oder in Form ihrer Salze mit Salzen, Hydroxyden oder Oxyden von Metallen zur Umsetzung bringt, unter Ausschluß der gegenseitigen Einwirkung von phenylstibinsäurem Ammonium und Kupfersalzen.

Dargestellt wurde die Silberkomplexverbindung von p-Acetylamino phenylstibinsäure, die Quecksilber-, Antimon-, Eisenverbindung und die Silberkomplexverbindung von p-Benzol-sulfonamidphenylstibinsäure⁴⁾.

Arsen-Antimon- und Arsen-Wismutverbindungen.

Stibinoxyde, Stibindichloride oder auch anorganische Antimonsalze des dreiwertigen Metalls setzen sich äußerst leicht mit den Arsinen nach folgenden Gleichungen um, z. B.:



Ebenso kann man Wismuttrichlorid usw. mit Arsinen zu Arseno-bismuto-Verbindungen umsetzen:

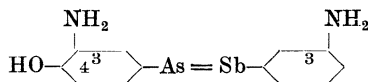


Diese Kondensationen gehen schon bei gewöhnlichen Temperaturen in alkoholischer Lösung vor sich. Es können auch dabei Polyarsenostibino-Verbindungen auftreten.

So wirksam wie kolloidales Antimon sind bei Hühnerspirillose m₁-m¹-Diamino-p-oxyarsenostibiobenzol und m₁-m¹-Diamino-p-oxy-p₁-chlorarsenostibiobenzoldichlorhydrat.

Man läßt aromatische primäre Arsine auf primäre aromatische Stibinoxyde in wässrigen sauren Lösungen einwirken.

Dargestellt wurde 4-Oxy-3.3'-diaminoarsenostibiobenzol



aus m-Amino-p-oxyphenylarsin und m-Aminophenylstibinoxyd.

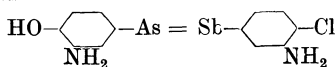
¹⁾ Speierhaus, Höchst, E.P. 155577/1920.

²⁾ Danyer u. Raspail: Münch. med. Wochenschr. Bd. 62, S. 132, 863. 1916.

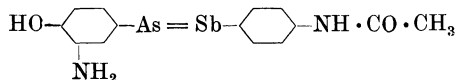
³⁾ Höchst, Ö.P. 99684, Schw.P. 107299.

⁴⁾ Heyden, D.R.P. 396864.

3,3'-Diamino-4-oxy-4'-chlorarsenstibiobenzol



aus m-Amino-p-oxyphenylarsin und m-Amino-p-chlorphenylstibinoxyd.
4-Oxy-4'-acetylamino-3-aminoarsenostibiobenzol



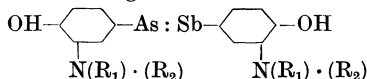
aus Aminooxyphenylarsin und p-Acetylaminophenylstibinoxyd¹⁾.

Dreiwertige anorganische Antimonverbindungen setzt man mit aromatischen primären Arsenen in alkoholischen Lösungen um²⁾).

Diarylantimonverbindungen erhält man, wenn man Triarylstibine mit Halogenwasserstoffsäuren behandelt. Z. B. Triacetylaminotriphenylstibin wird in Methylalkohol in alkoholischer Salzsäure gelöst. Es kristallisiert Diacetylaminodiphenylstibinchlorür, das durch Alkalien in Diacetylaminodiphenylstibinoxyd übergeführt werden kann.

Aus p-Triacetylaminotriphenylstibin erhält man p-Diacetylaminodiphenylstibinbromürbromhydrat, das mit Alkalien in Diacetylaminodiphenylstibinoxyd übergeht. Aus Triphenylstibin erhält man mit alkoholischer Salzsäure Diphenylstibinoxyd³⁾.

Komplexe Arsenantimonverbindungen und zwar Derivate des Arsenostibiobenzols der Formel



worin R₁ und R₂ Wasserstoff, Alkyl, Acidyl oder die Methylensulfoxyatgruppen bedeuten, erhält man durch Reduktion von Gemischen der entsprechenden Arsin- und Stibinsäuren oder ihrer Natriumsalze bzw. der entsprechenden Nitroarsin- oder Nitrostibinsäuren mit Zinn, Zinnchlorür oder Zink in Gegenwart von Säuren, mit phosphoriger Säure, schwefliger Säure in Gegenwart von Jodkalium und vorzugsweise mit Thiosulfat. Gegebenenfalls werden die Arsenostibinderivate in die löslichen Dichlorhydrate oder in Methylensulfoxylate übergeführt. Man behandelt z. B. äquimolekulare Mengen der 3-Nitro-4-oxybenzol-1-arsinsäure und der 3-Nitro-4-oxybenzol-1-stibinsäure als Natriumsalze mit Thiosulfat, mit oder ohne Zusatz von Magnesiumchlorid. Der filtrierte Niederschlag des 4,4'-Dioxy-3,3'-diaminoarsenostibiobenzols wird entweder mit methylalkoholhaltiger Salzsäure in das Dichlorhydrat oder durch Einwirkung von formaldehydsulfoxylsaurem Natrium in das Monomethylensulfoxyat übergeführt⁴⁾.

In dieser Gruppe wurde dargestellt: Phenylen-1-arsinsäure-4-stibinsäure [(C₆H₄(1)AsO₂(4) · SbO₂, H₂O) + 4 H₂O]x, gewonnen aus diazotierter p-Aminophenylarsinsäure und Antimonoxyd. 4-Oxy-phenylen-1-arsinsäure-3-stibinsäure [(C₆H₄) · OH · C₆H₃ (1) · AsO₂ (3) · SbO₂, H₂O) + 3 H₂O]x gewonnen aus diazotierter m-Amino-p-oxyphenylarsinsäure und Antimonoxyd⁵⁾.

P. Ehrlich⁶⁾ und P. Karrer haben kombinierte Arseno-stibino- und Arseno-bismutverbindungen dargestellt. Erstere können mit Trypanosomen infizierte Tiere heilen. Den günstigsten Effekt hat 3-Amino-4-oxy-arseno-4'-acetamino-stibinobenzol-chlorhydrat. Die Arsenostibinverbindungen sind recht stabile Substanzen. Die Arsenobismutverbindungen sind schon recht instabil. Durch Einwirkung von Arsenen auf Phenylstibinchlorid, Phenylstibinoxyd oder anorganische Chloride des Antimons und Wismuths werden schon bei gewöhnlicher Temperatur in methylalkoholischer Lösung unter Austritt von zwei Molekülen Chlorwasserstoff die amorphen, gelbbraunen Arsenostibino- und die schwarzen Arseno-bismuto-Verbindungen erhalten, z. B.



Die anorganischen Chloride reagieren unter Austritt ihres gesamten Halogens als Halogenwasserstoff und Bildung komplizierter Verbindungen.

1) Heyden, D.R.P. 396697.

2) Heyden, D.R.P. 397275, Zusatz zu D.R.P. 396697.

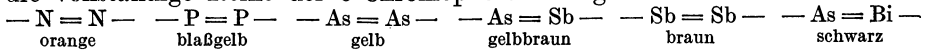
3) Heyden, D.R.P. 397079.

4) C. N. Myers., New York, E.P. 178824.

5) Schmidt, Hans: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 57, S. 1142. 1924.

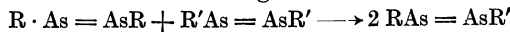
6) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 46, S. 3564. 1913.

Die braunen Stibino-Stibinverbindungen sind ebenfalls dargestellt, so daß die vollständige Reihe der 6 Chromophore vorliegt.

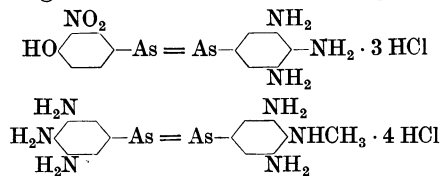


Die Arsenostibinverbindungen sind noch ziemlich beständige Körper von der Art der Arsenverbindungen, sie werden durch kochendes Wasser nicht zersetzt, in alkoholischer Lösung aber sehr leicht reduziert. Die Bismutverbindungen sind nicht kochbeständig und werden schon vom Luftsauerstoff sehr leicht oxydiert.

Bringt man zwei symmetrische Arsenverbindungen in Lösung zusammen, so tritt besonders noch beim Erwärmen doppelte Umsetzung zu zwei Molekülen der unsymmetrischen Verbindung ein:



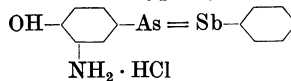
So wurden z. B. die gemischten Arsenverbindungen



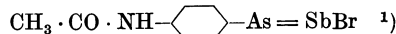
erhalten.

Man gelangt zu gemischten Arsenostibinverbindungen der Formel $\text{X}^1 \cdot \text{As} = \text{Sb} \cdot \text{X}^{\text{II}}$, wenn man aromatische Arsine mit Antimonverbindungen der allgemeinen Formel: $(\text{Halogen})_2\text{SbX}$ (wobei X = anorganischer oder organischer Rest) umsetzt.

Beschrieben ist z. B. das Kondensationsprodukt aus 3-Amino-4-oxyphenylarsin und Antimontrichlorid, ferner aus 3-Amino-4-oxyphenylarsin und Phenylstibindichlorid



ferner aus p-Acetaminophenylarsin und Antimontribromid



An Stelle von Halogenantimonverbindungen kann man Antimonsauerstoffverbindungen verwenden, wie Brechweinstein, Antimonylchlorid, Phenylstibinoxyd²⁾.

In gleicher Weise kann man Arsen-Wismutverbindungen herstellen, wenn man statt Antimonchlorid, Wismuttrichlorid, Wismuttribromid, Wismuttrijodid usw. verwendet³⁾.

Zur Darstellung asymmetrischer Arsenverbindungen kann man, wenn man zu Arsen-Antimonverbindungen gelangen will, an Stelle einer Arsinsäure oder eines Arsenoxyds eine Antimonverbindung im Gemenge mit einer organischen Arsinsäure oder einem Arsenoxyd mit Reduktionsmitteln behandeln⁴⁾.

Durch Einwirkung von Phosphor-, Arsen-, Antimon-, Selen-, Tellurwasserstoff auf aromatische Arsendichloride kann man zu Verbindungen gelangen, welche neben Arsen noch das betreffende Wasserstoffverbindung zugrunde liegende Element enthalten und die als gemischte Arsen-Phosphor-, Arsen-Arsen-, Arsen-Antimonverbindungen usw. zu betrachten sind. Als Arsendichloride können z. B. Phenylarsendichlorid $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{AsCl}_2$ sowie alle seine Derivate, wie Amino-, Oxy-, Nitrosubstitutionsprodukte usw. verwendet werden. Beschrieben sind Verbindungen, welche Arsen-Phosphor, Arsen-Arsen, Arsen-Antimon, Arsen-Selen, Arsen-Tellur enthalten⁵⁾.

Statt auf die Arsendichloride kann man auf Arsenoxyde die Wasserstoffverbindungen einwirken lassen⁶⁾.

Man erhält Arsenantimonverbindungen, wenn man Phenylarsinsäurestibinsäuren $\text{C}_6\text{H}_4(\text{AsO}_3\text{H}_2) \cdot (\text{SbOH}_2)$ und deren Substitutionsprodukte mit reduzierenden Mitteln behandelt oder wenn man durch gelindere Reduktion der Arylarsinsäurestibinsäuren etwa erhaltene Zwischenstufen weiter reduziert. 4-Oxy-3-Stibinsäurebenzol-1-arsinsäure C_6H_3

1) Höchst, D.R.P. 269743.

2) D.R.P. 269744, Zusatz zu D.R.P. 269743.

3) D.R.P. 269745, Zusatz zu D.R.P. 269743.

4) D.R.P. 270255, Zusatz zu D.R.P. 251104. S. dieses bei unsymmetrischen Arsenverbindungen.

5) Höchst, D.R.P. 269699.

6) D.R.P. 269700, Zusatz zu D.R.P. 269699.

$\cdot(\text{OH})^4 \cdot (\text{SbO}_3\text{H}_2)^3 \cdot (\text{AsO}_3\text{H}_2)^1$, erhältlich durch Diazotieren von 4-Oxy-3-aminobenzol-1-arsinsäure und Umsetzung der Diazoverbindung mit Kalium-Antimonyltartrat, gibt bei der Reduktion mit Eisenchlorür und Salzsäure ein in Lauge lösliches Reduktionsprodukt (vielleicht Oxybenzostibinarsin?). Benzol-1-arsinsäure-4-stibinsäure geht in Benzol-1-arsenoxyd-4-stibinoxyd¹⁾ über.

Antimonverbindungen.

Einigermaßen ähnlich, wenn auch viel schwächer als die Arsenderivate, wirken nach der gleichen Richtung auf Trypanosomen Antimonderivate, ebenso Wismutverbindungen. Die Antimonverbindungen verhalten sich nicht analog den Arsenverbindungen. Veränderungen des Moleküls, die beim Arsen zu einer wesentlichen Entgiftung oder zu einer verstärkten Heilwirkung führen, haben diese Wirkung bei den entsprechenden Antimonpräparaten nicht. Ebenso ist die Entgiftung des Antimons in den organischen Antimonpräparaten keine so weitgehende wie beim Arsen. Die trypanociden Eigenschaften des Brechweinsteins haben zuerst Plimmer und Tomson²⁾ erkannt. Es wirkt auch bei der Schlafkrankheit und bei verschiedenen anderen Trypanosomenerkrankungen und bei den Leishmaniosen. Antimon scheint überhaupt auf die meisten Infektionskrankheiten zu wirken. A. Laveran hat gegen Trypanosomen Brechweinstein verwendet und dann statt dessen Antimonylanilintartrat. Der von Yvon dargestellte Arsen-Anilin-Brechweinstein ist gegen Trypanosomen sehr wirksam und die Injektionen scheinen weniger schmerzhaft zu sein als die mit Natrium-, Kalium- oder Anilinsbrechweinstein³⁾.

Die verschiedenen Trypanosomenstämme sind in ihrem Verhalten gegen Arsen- und Antimonpräparate äußerst verschieden. Einzelne Stämme sind gegen Arsen fast unempfindlich. Die Virulenz steht in keiner Beziehung zu ihrer Empfindlichkeit⁴⁾. Ist ein Stamm arsenfest, so ist er auch antimonfest.

Auf trypanosomenerkrankte Ratten wirken Tetraäthylstiboniumjodid und Diphenylstibinchlorid nicht, ebensowenig Kaliummetaantimoniat KSbO_3 und kolloidales Sb_2O_3 . Natriumsulfantimoniat Na_3SbS_4 zerstört zwar Trypanosomen, macht aber lokale Erscheinungen.

Die Antimonisalze von Oxyfettsäuren sind am wirksamsten, Äthylantimontartrat ist außerordentlich brauchbar⁵⁾.

Saures Caesium-Antimontartrat, das Caesium-Emeticum hat die Zusammensetzung $\text{COO} \cdot \text{Cs} \cdot \text{CHO}(\text{SbO}) \cdot \text{CH} \cdot \text{OH} \cdot \text{COOH} + \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$; es scheint stärker zu wirken als das entsprechende Kaliumsalz⁶⁾.

p-aminophenylstibinsaures Natrium, welches dem Atoxyl entspricht, ist recht giftig und bei Hühnerspirillose sehr wenig wirksam. Stibenyl (acetyl-p-amino-phenylstibinsaures Natrium) wirkt gut bei Trypanosoma gambense und Kala-Azar⁷⁾. Das Stibenyl scheint dem Brechweinstein überlegen zu sein, ebenso das Chlorstibenyl. Das Trioxidin (s. S. 749) und Antimonsulfit hat man wegen ihrer Nebenwirkungen wieder verlassen. Überraschend ist auch die völlige Unwirksamkeit des Dioxydia-

¹⁾ Heyden, Radebeul, D.R.P. 397151.

²⁾ Proceed. Royal Soc. (London) Bd. 80, S. 1. 1907. Ausführliches über die Geschichte der Antimonderivate findet man im Beihefte zum Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Band 26, Nr. 1: Antimon in der Neueren Medizin v. Dr. Hans Schmidt, Dresden.

³⁾ Laveran, A.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 149, S. 546, 1909; Bd. 151, S. 580. 1911.

⁴⁾ Teichmann, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 81, S. 234. 1917.

⁵⁾ Thomson, J. D. u. Arthur R. Cushny: Proc. of the roy. soc. (London), Ser. B. Bd. 82, S. 249. 1910.

⁶⁾ Costeanu, N. D.: Bull. sect. scient. acad. Roumaine. Bd. 8, S. 215. 1923; Ann. scient. univ. Jassy. Bd. 12, S. 126. 1923.

⁷⁾ Manson-Bahr, Philip: Brit. med. journ. 1920, II, S. 235.

minostibiobenzols. Es ist bei Hühnerspirillose ganz unwirksam, während andere Antimonpräparate spirillocide Eigenschaften haben. Stibosan ist m-Chlor-p-acetylaminophenylstibinsaures Natrium. Es wurde empfohlen gegen Lepra, Malaria, Schlafkrankheit.

P. Uhlenhut und G. Hügel¹⁾ fanden m-amino-p-urethanophenylstibinsaures Natrium, m₁-m¹-Diamino-p-oxy-arseno-p₁-stibiobenzol, m₁-m¹-Diamino-p-oxy-p₁-chlorarsenostibiobenzoldichlorhydrat wirksam. Das bei Hühnerspirillose wirksame m-amino-p-urethanophenylstibinsaure Natrium bleibt bei experimenteller Mäusedourine vollständig wirkungslos.

Wirksam bei Hühnerspirillose sind ferner: acetyl-p-aminophenylstibinsaures Natrium, benzolsulfon-p-amino-phenylstibinsaures Natrium, p-urethano-phenylstibinsaures Natrium, m₁-m¹-Diamino-p-oxy-arsenostibiobenzol und m₁-m¹-Diamino-p-oxy-p₁-chlorarsenostibiobenzoldichlorhydrat. Die drei ersten Präparate sind bei Kaninchensyphilis wirksam. Das erste und dritte Präparat sind bei menschlicher Syphilis wirksam, aber stehen den gewöhnlichen Quecksilberpräparaten nach.

Antimonylpyrogallol und Triaminotriphenylstibintetrachlorhydrat sind unwirksam, ebenso unwirksam bei Hühnerspirillose sind: Benzolsulfonaminostibiobenzol, Dioxydiaminostibiobenzol, Antimonylbrenzcatechin, methylharnstoffphenylstibinsaures Natrium, urethanophenylstibinsaures Quecksilber, p-aminophenylstibinsaures Quecksilber, o-amino-p-arsinphenylstibinsaures Natrium, p-aminophenylstibinmethansulfonsaures Natrium, Benzolsulfon-p-aminomercuriphenylstibinsäure, phenylglycinester-p-stibinsaures Natrium, antimonylprotocatechusaures Natrium, gallussaures Antimon, äthylstibinsaures Natrium. Schwach wirksam sind: diurethanophenylstibinsaures Natrium, p-anisylstibinsaures Natrium, benzolsulfon-p-aminophenylstibinsaures Quecksilber, p-oxyphenylstibinsaures Natrium. Bei Mäusedourine sind sie wirkungslos.

Bei Hühnerspirillose sind Stibium arsenicosum, Sb(OH)₃ und kolloidales Antimon wirkungslos, während dieselben Präparate, namentlich die zwei letzteren, bei Dourine wirksam sind (Plimmer, Fryand Ranken, Batemann, Kollé).

Bei menschlicher Syphilis haben viele Antimonpräparate, welche bei Hühnerspirillose und Kaninchensyphilis wirksam sind, sich nicht so gut wirksam erwiesen wie Arsen, Quecksilber oder Wismut.

p-aminophenylstibinsaures Amin ist dem Stibenyl nicht überlegen; das Harnstoffsalz ist von Brahmachans beschrieben Urea-Stibamine²⁾.

p-urethanophenylstibinsaures Natrium und p-benzolsulfonaminophenylstibinsaures Natrium übertreffen Stibenyl nicht. m-Acetylaminophenylstibinsaures Natrium ist stabiler als die p-Verbindung, aber dem Stibenyl in der Wirkung nachstehend. Ein ähnlicher Unterschied zwischen m- und p-Isomeren ist in der Arsenreihe beobachtet worden. p-Diacetylaminodiphenylstibinsaures Natrium ist giftiger als Stibenyl, ist aber ohne jede Wirkung auf die Infektion.

Bei Tierversuchen versagte z. B. p-Aminophenylstibinsäure sowohl im Schutz- wie im Heilversuch, während die entsprechende Benzolsulfoverbindung eine ganz ausgezeichnete Wirkung zeigte. Einen ähnlich günstigen Einfluß bewirkte die Einführung anderer Radikale und Gruppen in die Aminogruppe der p-Aminophenylstibinsäure.

p-oxyphenylstibinsaures Natrium hat eine gewisse Wirkung, wird aber nicht gut vertragen. Phenylstibinsaures Natrium ist wirksam aber sehr giftig. p-chlorphenylstibinsaures Natrium ist noch viel giftiger als phenylstibinsaures Natrium, aber ohne jede Wirkung auf die Infektion. m-chlor-p-acetylamino-

¹⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 2455.

²⁾ Indian Journ. of med. research. Bd. 12, S. 420. 1924.

phenylstibinsaures Natrium, C -Stibosan, ist viel giftiger als Stibenyl, aber auch viel wirksamer gegen Infektionen¹⁾.

Stibacetin, welches die dem Arsacetin analoge Verbindung ist, wirkt bei Dourine und Nagana. Das Benzolsulfon- und das Urethanderivat des p-aminophenylstibinsauren Natriums erweisen sich als besonders wirksam bei Trypanosomen und Spirochäten (Uhlenhut, Mulzer und Hügel)²⁾. Aber schon Antimontrioxyd in Emulsion macht bei Nagana, Dourine und Schlafkrankheit der Mäuse in 100 % der Fälle die Dauersterilisation. Metallisches Antimon und seine unlöslichen Verbindungen machen in 60 % Fällen Heilung³⁾.

Gegen Trypanosomeninfektionen hat Kolle eine 30 proz. Emulsion von Antimontrioxyd unter dem Namen Trixidin empfohlen. Ein anderes Antimonpräparat empfiehlt Tsuzuki als Mittel gegen Syphilis unter dem Namen Antiluotin. Es ist das Bitartratokaliumammoniumantimonoxyd.

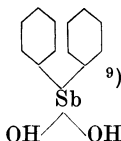
Mit der Diazosynthese kann man sowohl den Arsinsäurerest wie Bart⁴⁾ und H. Schmidt⁵⁾ als auch den Antimonsäurerest wie H. Schmidt⁶⁾ gezeigt haben, in aromatische Verbindungen einführen.

Man setzt aromatische Amine in Form ihrer Diazoverbindungen mit Salzen der antimongigen Säure um und spaltet aus den entstehenden Diazoantimoniten die Diazogruppe ab. Beschrieben sind Phenylstibinsäure, p-Oxyphenylstibinsäure, Äthyl-p-aminophenylstibinsäure und p-Aminophenylstibinsäure⁷⁾.

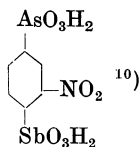
Man kann ein aromatisches Amin bei Gegenwart von Säuresalzen des Antimons diazotieren und das Reaktionsprodukt mit Alkalien umsetzen oder Doppelverbindungen aus Antimonhalogeniden und Diazoverbindungen aromatischer Amine in isoliertem Zustande oder bei Gegenwart ihrer Mutterlauge mit Alkalien zerlegen⁸⁾.

In gleicher Weise kann man sekundäre und tertiäre aromatische Stibinsäuren herstellen, wenn man aromatische Diazoverbindungen statt mit antimongiger Säure mit aromatisch substituierten Antimonoxyden umsetzt. Unter Anwendung von einfach aromatisch substituierten Antimonoxyden erhält man Diarylstibinsäuren. Unter Anwendung zweifach substituierten aromatischer Antimonoxyde erhält man Triarylstibinsäuren.

Beschrieben ist die Darstellung von Mono-m-aminodiphenylstibinsäure aus Benzoldiazoniumchlorid und m-Aminophenylstibinoxyd, von Chlor-m-phenylenstibinsäure und Phenyl-m-phenylenstibinsäure



Zwecks Herstellung nitrosubstituierter aromatischer Stibinsäuren aus den Diazoverbindungen nitrosubstituierter aromatischer Amine bei Gegenwart von antimongiger Säure spaltet man die Diazogruppe in saurer oder neutraler Lösung unter Vermeidung hoher Temperaturen ab und scheidet die Stibinsäure ab. Beschrieben sind o-Nitrophenylstibinsäure, 2,4-Dinitrophenylstibinsäure und o-Nitrophenylarsinstibinsäure



Aromatische Diazoverbindungen werden in Gegenwart eines mehrwertigen Alkohols,

¹⁾ Uhlenhuth, P., P. Kuhn u. H. Schmidt: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 29, S. 623. 1925.

²⁾ Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 39, S. 393. 1913.

³⁾ Kolle, W. Hartoch, O. Rothermundt, H. u. W. Schumann: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 40. 1913.

⁴⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 55, S. 429. 1922.

⁵⁾ Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 421, S. 159. 1920.

⁶⁾ Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 421, S. 174. 1920.

⁷⁾ Heyden, D.R.P. 254421.

⁸⁾ D.R.P. 261825, Zusatz zu D.R.P. 254421.

⁹⁾ D.R.P. 269205, Zusatz zu D.R.P. 254421.

¹⁰⁾ D.R.P. 296940, Zusatz zu D.R.P. 254421.

wie Glycerin oder Mannit, mit Sb_2O_3 behandelt. Beschrieben ist Phenylstibinsäure und 4-Acetylamino-3-chlorbenzol-1-stibinsäure¹⁾.

Neutral reagierende lösliche Alkalisalze der aromatischen Stibinsäuren werden dargestellt durch Neutralisieren von 1 Mol. Stibinsäure mit weniger als 1 Mol. Alkali. Die Lösungen dampft man zur Trockene ab oder fällt sie mit Kochsalz oder mit Alkohol, oder fällt sie mit Lauge oder alkalischen Salzen und wäscht sie aus bis sie neutral sind. Man reinigt sie am besten mit Methylalkohol²⁾.

Nitroverbindungen von aromatischen Oxystibinsäuren erhält man, wenn man in den Nitroverbindungen der entsprechenden aromatischen Aminostibinsäure die Amino-Gruppe durch Behandeln mit Alkalien abspaltet und durch die Hydroxylgruppe ersetzt. Man kann sowohl von den Nitroaminophenylstibinsäuren selbst, als auch von deren N-Acidylderivaten ausgehen. Will man diese in die entsprechenden Nitroxyphenylstibinsäuren überführen, so hat man nicht nötig, die Acidylverbindungen vorher zu verseifen, sondern kann Verseifung und Ersatz der Amino- durch die Hydroxylgruppe in einem Arbeitsgang ausführen. Beschrieben ist die Darstellung von 3-Nitro-4-oxy-benzol-1-stibinsäure³⁾.

In gleicher Weise kann man auch Nitrohalogenstibinsäuren in die entsprechenden Nitrooxystibinsäuren überführen. 3-Nitro-4-oxybenzol-1-stibinsäure erhält man z. B. indem man aus diazotiertem p-Chloranilin und Antimonoxyd p-Chlorphenylstibinsäure darstellt und durch Nitrierung 4-Chlor-3-nitro-benzol-1-stibinsäure gewinnt. Diese erwärmt man mit Kalilauge und erhält das Oxyderivat⁴⁾.

Diacylantimonverbindungen erhält man, wenn man auf Triacylstibine Peroxyde einwirken läßt, bei Gegenwart von mindestens soviel Alkali, daß es zur Lösung der gebildeten Diacylstibinsäure ausreichend ist, gegebenenfalls unter Zufuhr von Wärme. Z. B. wird s.p-Triacetylaminotriphenylstibin in Methylalkohol und verdünnter Lauge mit 3proz. Wasserstoffsuperoxyd oder mit Natriumsuperoxyd bis zur Lösung gerührt. Beim Einleiten von Kohlensäure fällt s.p-Diacetylaminodiphenylstibinsäure aus. Analog erhält man aus Triphenylstibin die Diphenylstibinsäure⁵⁾.

Alkalisalze der aromatischen Stibinsäuren stellt man dar, indem man zwecks Entpolymerisation der aromatischen Stibinsäuren diese mit ausreichend, mehr als zur anfänglichen Lösung notwendiger wässriger Alkali so lange behandelt, als noch im Maße der Entpolymerisation Alkali durch Stibinsäure zu Neutralsalz gebunden wird. Hergestellt wurde das Na-Salz der monomeren Phenylstibinsäure, sowie das Na- und K-Salz der monomeren p-Acetylamino-phenylstibinsäure⁶⁾.

Monoarylantimonverbindungen erhält man, wenn man Diarylstibinoxyde oder deren Derivate in sauren Medien, wie Eisessig oder Ameisensäure oder alkoholischer Salzsäure, stehen läßt oder erwärmt⁷⁾.

Mercaptocarbonsäuren der aliphatischen und aromatischen Reihe werden mit Sb_2O_3 oder $\text{Sb}(\text{OH})_3$ behandelt und die entstandenen Reaktionsprodukte mit Hydroxyden oder Carbonaten der Alkali- oder Erdalkalimetalle neutralisiert. Man geht aus von Thioglykolsäure, Mercaptobenzol-o-carbonsäure⁸⁾.

Sekundäre und tertiäre aromatische Antimonverbindungen erhält man, wenn man zur Herstellung von Diarylstibinoxyden die Monoarylstibinoxyde und zur Herstellung von Triarylstibinen die Diarylstibinoxyde auf geeignete Temperatur erhitzt. Man erhitzt Phenylstibinoxyd mehrere Stunden im Kohlensäurestrom auf 100°. Das von flüssigen Diphenylstibinoxyd durchtränkte Sb_2O_3 wird mit heißem Alkohol extrahiert. Beim Erkalten der alkoholischen Lösung kristallisiert Diphenylstibinoxyd $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Sb}]_2\text{O}$. Erhitzt man dieses im Kohlensäurestrom auf 180—200° und extrahiert mit Äther, so geht es in Triphenylstibin $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Sb}$ über⁹⁾.

Aminoderivate primärer aromatischer Antimonverbindungen stellt man sowohl durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindungen als auch durch Verseifen acidylierter Aminoderivate her. Die Antimonderivate spalten viel leichter Antimon ab als die entsprechenden Arsenoderivate, daher ist die Darstellung schwieriger. Beschrieben ist die Darstellung der 4-Aminobenzol-1-stibinsäure, 3-Amino-4-oxybenzol-1-stibinsäure¹⁰⁾.

Man behandelt das Natriumsalz der p-Aminophenylstibinsäure in wässriger alkalischer Lösung mit Glucose und erhält das Glucosid der p-Aminophenylstibinsäure¹¹⁾.

1) E.P. 244746/1926. 2) Heyden, D.R.P. 267083.

3) Heyden, D.R.P. 259875. 4) D.R.P. 262236, Zusatz zu D.R.P. 259875.

5) Heyden, D.R.P. 394795.

6) Schmidt: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 421, S. 174. 1921. — Heyden, Radebeul, D.R.P. 409331.

7) Heyden, Radebeul, D.R.P. 397458. (S. auch Schmidt: Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 429, S. 123.)

8) Leverkusen, A.P. 1555663 u. 1561535. 9) Heyden, D.R.P. 389151.

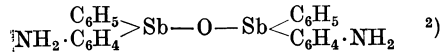
10) Heyden, D.R.P. 270488. 11) Wellcome, London, E.P. 234677/1925.

Heyden¹⁾ beschreibt die Darstellung von aromatischen Stibinoverbindungen, aromatischen Stibinoxyden usw., z. B. |Stibinobenzol $\text{C}_6\text{H}_5\text{-Sb}=\text{Sb-C}_6\text{H}_5$, m-Amino-

phenylstibinoxyd $\text{H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-SbO}$, Di-m-aminostibinobenzol $\text{H}_2\text{N-C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)\text{-Sb}=\text{Sb-C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)$, p-p'-

Dioxy-m-m'-diaminostibinobenzol $\text{HO-C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)\text{-Sb}=\text{Sb-C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)\text{-OH}$. Man behandelt Monoarylstibinsäuren und deren Derivate mit Reduktionsmitteln.

An Stelle von primären aromatischen Stibinsäuren kann man auch sekundäre aromatische Stibinsäuren reduzieren oder deren Derivate. Beschrieben ist die Darstellung von m-Aminodiphenylstibinoxyd



Nitroprodukte der Phenylstibinsäure und ihrer Derivate erhält man durch Behandlung dieser Säure mit Salpetersäure. Beschrieben sind m-Nitrophenylstibinsäure und m-Nitroacet-p-aminophenylstibinsäure³⁾.

Beim Einleiten von Schwefelwasserstoff in die alkoholisch-ammoniakalische Lösung der Triphenylstibinhaloide entsteht Triphenylstibinsulfid. Es soll therapeutische Effekte bei Ekzemen, Seborrhöe und Bluterkrankungen haben⁴⁾.

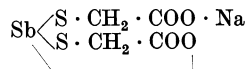
Man erhält aromatische Stibine, wenn man die Schwefelverbindungen der Arylstibine mit Metallen in Reaktion bringt. Man erhält Triphenylstibin beim Behandeln von Triphenylstibinsulfid mit Kupfer oder Eisen⁵⁾.

Die primären und sekundären Aminophenylstibinsäuren und deren Derivate, die an sich keine oder höchstens eine geringe Heilwirkung gegenüber Trypanosomen und Spirochätenkrankheiten zeigen, werden durch Substitution in der Aminogruppe zu wertvollen Heilmitteln. So z. B. wirkt p-Aminophenylstibinsäure nicht; aber die entsprechende Benzolsulfoverbindung.

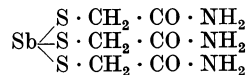
Stickstoffsubstitutionsprodukte der Aminoderivate primärer und sekundärer aromatischer Stibinsäuren und ihrer Derivate erhält man, wenn man in die Aminogruppe Acyl-, Alkyl-, Aryl- oder Aldehydreste einführt. Beschrieben sind Benzolsulfo-p-aminophenylstibinsäure, Acetyl-m-aminophenylstibinsäure, m-m'-Diacetylaminostibinobenzol und Oxybenzyliden-p-aminophenylstibinsäure⁶⁾.

Man erhält eine wasserlösliche komplexe Antimonverbindung der Chinolinreihe, wenn man auf die Salze von 8-Oxychinolinsulfosäuren Sauerstoffverbindungen des dreiwertigen Antimons einwirken läßt⁷⁾.

Antimonthioglykolsaures Natrium



und Antimonthioglykolsäuretriamid



sind wenig giftig, wirken aber trypanocid⁸⁾.

Die Glucoseverbindungen von Stibamin, Ammoniumstibamin, Harnstoffstibamin und Stibglycinamid (N-Phenylglycinamid-p-stibinsäure sind therapeutisch schwächer als die einfachen Sb-Verbindungen⁹⁾.

Man läßt auf Thioglykolsäure Verbindungen des SbV z. B. Sb_2O_5 einwirken und läßt die komplexe Säure auskristallisieren oder neutralisiert das Reaktionsprodukt und säuert dann an¹⁰⁾.

1) D.R.P. 286451. 2) D.R.P. 269206, Zusatz zu D.R.P. 268451.

3) Heyden, D.R.P. 287709. 4) D.R.P. 223694. 5) D.R.P. 240316.

6) Heyden, D.R.P. 284231. 7) D.R.P. 430883.

8) Rowntree, L. G. u. J. J. Abel: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 2, S. 101, 510. 1910.

9) Indian Journ. Medical Research Bd. 13, S. 693. 1026. U. N. Brahmachari und J. Das.

10) E.P. 247986/1926.

Vanadium.

Wegen der nahen chemischen Verwandtschaft mit Arsen, Antimon, Wismut wurde die Untergruppe des periodischen Systems Vanadium, Niob, Tantal bei Spirilloseerkrankungen untersucht. Von der Idee ausgehend, daß Vanadium im periodischen System neben dem Arsen liegt und daher ähnliche physiologische Wirkungen haben wird, hat man anorganische Verbindungen des Vanadiums geprüft. Vanadium ähnelt in seiner Wirkung Arsen- und Wismutverbindungen. Na-Vanadat, Na-Metavanadat und Vanadiumarseniat sind zu giftig. Gute Erfolge sah man mit Kaliumtartrovanadat und Natriumtartrovanadat¹⁾.

Ludwig Heß hat auch Orthovanadinsäureester dargestellt und untersucht.

Kocht man Vanadinpentoxyd mit Alkoholen, so erhält man Ester, z. B. Vanadinsäuretriäthylester (C₂H₅)₃VO₄, Vanadinsäurepropylester (C₃H₇)₃VO₄, Amylenhydratvanadinsäureester, schließlich die Vanadinsäureester des Glycerins, Glykols, Benzylalkohols²⁾.

Man erhält aus Triglykolamidsäure (Nitrilotriessigsäure) MgO, Basen und Vanadinoxid V₂O₃ eine Mg-V-Komplexverbindung der Säure [(CH₂COO)₂Mg] · (OH₂COO)₃V, welche als Antilueticum Verwendung finden sollte³⁾.

Nitrilotriessigsäure (Triglykolamidsäure) wird mit Sodalösung und Vanadinoxid V₂O₃ gemischt und erhitzt. Man erhält die Na-V-Komplexverbindung der Nitrilotriessigsäure [N : (CH₂CO₂Na)₂ · (CH₂ · COO)]₃V welche als Antilueticum empfohlen wird⁴⁾.

Wismut, Cadmium, Gold, Titan, Kupfer, Cer.

Dem Wismut kommt bei intravenöser Verabreichung eine ausgesprochene diuretische Wirkung zu.

Nadisan ist Bismutyltartrat, angeblich ein mit hochdisperssem, kolloidalem Wismuthydroxyd gesättigtes Alkalisalz der Bismutylweinsäure. Es gibt mit Wasser eine milchige Lösung⁵⁾.

Kolles Untersuchungen haben gezeigt, daß die parasitocide Wirkung des Wismuts keine Steigerung erfährt durch den organischen Rest, mit dem das Metall verbunden ist. Per os gegeben wirken lösliche Wismutsalze bei Kainchensyphilis nur wenig.

Milanol (trichlorbutylmalonsaures Wismut) und Trépol (Wismut-Kalium-Natrium-Tartrat) kann man verwenden, wenn die Arsen- und Quecksilbertherapie kontraindiziert sind. Die Erfahrungen sind gute, aber Wismut ist noch nicht genügend klinisch erprobt⁶⁾.

Es wird das Bi-Salz der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure beschrieben. Es ist reizlos⁷⁾.

Man mischt Nitrilotriessigsäure mit Soda, Wasser und Wismutoxydhydrat und erhitzt das Gemisch bis zur völligen Lösung. Die alkalische Lösung wird filtriert und mit Nitrilotriessigsäure neutralisiert. Man erhält die Na-Bi-Komplexverbindung der Nitrilotriessigsäure [N : (CH₂CO₂Na)₂ · (CH₂COO)]₃Bi. Es wird als Antilueticum empfohlen⁸⁾.

Man läßt entweder Bi-Salze auf in der NH₂-Gruppe durch hydroxylhaltige Reste substituierte Aminophenole oder deren kerncarboxylierte Derivate einwirken oder führt in die NH₂-Gruppe der Bi-Salze von Aminophenolen oder deren Carbonsäuren den hydroxylhaltigen Rest nachträglich ein⁹⁾. Diese Verbindungen wirken auf Spirochäten.

Durch Kondensation von 3-Amino-4-oxybenzol-1-carbonsäuren mit Glycid erhält man 3-N-Dioxypropylamino-4-oxybenzol-1-carbonsäure und setzt mit neutralem salpetersaurem Bi in Eisessig um, wobei die Bi-Verbindung ausfällt. Ebenso erhält man die Bi-Verbindung der 3-N-Dioxypropylamino-2-oxybenzol-1-carbonsäure, Bi-Verbindung des 3-N-Glykosamino-4-oxybenzol-1-carbonsäure erhalten aus Glykose und 3-Amino-4-oxy-

¹⁾ Fournier, L., C. Levaditi u. A. Schwartz: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 231. 1922.

²⁾ D.R.P. 273220.

³⁾ Bayer, Leverkusen, A.P. 1537441.

⁴⁾ Bayer, Leverkusen, A.P. 1517003.

⁵⁾ Müller, Hugo: Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 15, 48; 1923, Nr. 20; Blaszc: ebenda 1923, Nr. 22; Müller: ebenda 1923, Nr. 45.

⁶⁾ Felke: Münch. med. Wochenschr. Bd. 69, S. 1411. 1922.

⁷⁾ J. D. Riedel A.G., D.R.P. 411051.

⁸⁾ Bayer, Leverkusen, A.P. 1536711.

⁹⁾ Höchst, E.P. 210095/1924.

benzol-1-carbonsaurem Na, Bi-Verbindung der Gluconsäure-(oxy-2-carbonsäure-1)-anilid-3, Bi-Verbindung des 2-N-Dioxypropylamino-1-oxybenzols.

Saure Metallsalze des Guajacol und dessen Homologen erhält man, wenn man die Lösung oder Suspension des betreffenden Phenoläthers in überschüssiger Salzsäure oder Essigsäure mit anorganischen Metallsalzlösungen in der Wärme vermischt, alsdann die überschüssige Säure im Vakuum abdestilliert, den noch heißen Rückstand in Alkohol aufnimmt und das betreffende saure Salz gegebenen Falles nach dem Abstumpfen noch vorhandener Säure mit Alkalien durch Zusatz von Wasser ausfällt¹⁾.

In der angegebenen Weise lassen sich fast alle basischen Metalloxyde an einen Überschuß von Guajacol und dessen Homologen (Kreosole, Kreosot) binden. Wegen ihrer therapeutischen Wirkung kommen hauptsächlich das Wismutsalz $(\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3)_2 (\text{OCH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O})_3 \text{Bi}$, das Bleisalz $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3 (\text{OCH}_3) (\text{OCH}_3) (\text{OCH}_3) (\text{C}_6\text{H}_4 \text{O})_2 \text{Pb}$, das Magnesiumsalz $(\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3) (\text{OCH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O})_2 \text{Mg}$, und das Calciumsalz $(\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{OCH}_3) (\text{OCH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{O})_2 \text{Ca}$ in Betracht.

Man bringt Mercuriorganische, einen Säurerest enthaltende Verbindungen, in Form ihrer Alkalisalze mit Wismutsalzen zusammen, z. B. Oxymercurisalicylsäureanhydrid²⁾.

Schering, Berlin³⁾, stellen wasserlösliche Cerproteinverbindungen her, indem sie unlösliche Cerproteinverbindungen mit Albumosen behandeln. Man fällt Eiweiß mit Cernitrat und trägt dann den Niederschlag in eine 30proz. Albumoselösung ein und dirigiert.

Zuerst haben Robert und Sauton gefunden, daß man mit Bismut-Natriumtartrat Spirochäten und Trypanosomen beeinflussen kann. Dann hat man Trepol eingeführt, welches wie das Bismutpräparat ein gutes Antilueticum sein soll. Hauptsächlich werden Bismuttartrate verwendet, da sich die Komplex-Bismutylweinsäure bildet. Man injiziert die Bismutpräparate hauptsächlich intramuskulär und die Erfahrungen der Kliniker sind günstige.

Natriumwismutcitrat wird Spiroal genannt⁴⁾.

Natriumbismutyltartrat mit 71% Bi ist bei weitem das wirksamste Wismutpräparat $\text{COO} \cdot \text{Na} \cdot \text{CHO} \cdot \text{BiO} \cdot \text{CHO} \cdot \text{BiO} \cdot \text{COOBiO} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, intravenös wirkt es 10mal so stark auf die Syphilerreger ein als bei subcutaner Anwendung⁵⁾.

Man behandelt das Dinatriumsalz der Weinsäure mit $\text{Bi}(\text{OH})_3$ im Überschuß und in der Siedehitze, versetzt nach dem Erkalten mit 50proz. Alkohol und erhält das Na-Salz der Tribismutylweinsäure der Zusammensetzung $\text{CO}_2\text{Na} \cdot \text{CHO}(\text{BiO}) \cdot \text{CHO}(\text{BiO}) \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{BiO}$ ⁶⁾.

Bei Versuchen von Giemsa hat es sich bei den Bismuttartraten gezeigt, daß die Tiere um so eher Bismut vertragen, je höher der Bismutgehalt der verabreichten Säure sonst war. Die wasserlöslichen Bismutverbindungen sind bei Einführung in die Blutbahn toxischer, daher müssen sie intramuskulär appliziert werden.

Weinsaures Wismut-Kalium und -Natrium (Luatol) macht schwere Nierenveränderungen und Nekrose der Leberzellen bei letalen Dosen⁷⁾. Die Bilder ähneln der Quecksilbervergiftung (Calcium-Infarkt).

Natriumtellurit und 4-Äthylcyclotelluropentandion wirken weniger als Wismut bei Syphilis⁸⁾.

Natriumbismutpyrogallat heilt syphilitische Affektionen. Es ist weniger toxisch als Natriumbismutgallat⁹⁾.

Mesurool, eine Emulsion des basischen Bi-Salzes des Dioxybenzoesäuremonomethyläthers, wird als Luesmittel¹⁰⁾ empfohlen.

¹⁾ Johannes Potratz, Lübbenau, D.R.P. 237019.

²⁾ Höchst, A.P. 1508603.

³⁾ D.R.P. 227322.

⁴⁾ Ganassini, Domenico: Giorn. di farm. chim. Bd. 72, S. 29. 1923.

⁵⁾ Giemsa G., und W. Weiss: Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 1258. 1923.

⁶⁾ Böhringer, Waldhof, A.P. 1540117 und E.P. 229946/1924.

⁷⁾ Lucke, B. und J. V. Klauder: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 211, S. 313. 1923.

⁸⁾ Levaditi, C. und S. Nicolau: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 94, S. 872. 1926.

⁹⁾ Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 1064. 1922.

¹⁰⁾ Dietel, Fr.: Münch. med. Wochenschr. Bd. 71, S. 903. 1924.

Wismutoleat stellt man durch Umsetzung einer Lösung von Alkaliöleat mit einer mannithaltigen Lösung von $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ her¹⁾.

In Abänderung des Hauptpatentes läßt man auf die Lösungen von Salzen aromatischer o-Dioxy-carbonsäuren $\text{Bi}(\text{OH})_3$ einwirken. Beschrieben ist das Na-Salz der Wismutprotocatechusäure $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{O}_8\text{Na}_3\text{Bi} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Besonders wirksam soll es bei Maul- und Klauen-seuche sein²⁾.

Wismutsalze der Oxymercurialicylsäure und ihrer Derivate werden in Gegenwart von Eiweißstoffen oder deren Abbauprodukten erzeugt oder die frisch dargestellten Verbindungen durch Zusatz von Lösungen dieser Schutzkolloide in Lösung überführt, worauf man beim Eindunsten oder Ausfällen mit Hilfe organischer Lösungsmittel die festen Verbindungen abscheidet³⁾.

Man vereinigt Alkalisalze komplexer Bismutylsäuren mit Hg-Salzen, z. B. bismutylweinsaures Natrium mit salpetersaurem Quecksilber oder basisch gallussaures Bi in wässriger Natronlauge mit Sublimat oder Bismutylnucleinsäure mit Sublimat⁴⁾.

Einzelne Forscher halten die Goldwirkung für eine Giftwirkung auf die Capillaren.

Nach Adolf Feldt aber ist Gold kein Capillargift, sondern lähmt das Vasomotoren- und Atemzentrum; es wirkt stark katalytisch und beschleunigt die Autolyse⁵⁾.

Robert Koch hat auf die sehr starke Wirkung der Goldcyanverbindungen auf Tuberkelbacillen hingewiesen, welche noch in einer Verdünnung von 1 : 2000000 entwicklungshemmend wirken. Bruck und Glück haben diese Goldverbindung bei Tuberkulose am Menschen versucht und konnten den Krankheitsprozeß beeinflussen. Aber im Tierversuch haben sich diese Verbindungen nicht bewährt, ebensowenig wie das von Behring untersuchte Kaliumgoldcyanid, das in einer Verdünnung von 1 : 1000000 Milzbrandbacillen tötet. Bei Anwesenheit von Blutserum aber wird durch Globuline desselben die Desinfektionskraft stark gehemmt.

Nach I. Schumacher ist die bei Verwendung von Goldcyan beobachtete⁶⁾ therapeutische Wirkung nicht dem Goldcyan als solchem, sondern wahrscheinlich dem kolloidalen Golde zuzuschreiben, das im Körper durch Zersetzung des Goldcycans entsteht. Für diese Annahme spricht, daß Goldcyan überhaupt keine desinfizierenden Eigenschaften besitzt und daß es im Körper sehr rasch zu Gold-Eiweißverbindungen aufgespalten wird, die ihrerseits spontan kolloidales Gold abspalten⁷⁾.

Krysolgan ist das Natriumsalz einer komplexen 4-Amino-2-aurophenol-1-carbonsäure, welche 50% Gold enthält. Es hemmt in einer Verdünnung von 1 : 1 Million im Kulturversuch komplett die Entwicklung des Tuberkelbacillus.

C. Lewin sah bei Verwendung von kolloidalem Gold und Goldsalzen bei Mäusecarcinom Heilwirkung.

Goldcyanverbindungen sind angeblich starke Antiseptica. Man kann ihre Wirkung steigern, wenn die labilen Goldcyanverbindungen vor der sofortigen Reduktion durch Bildung von salzartigen Doppelverbindungen mit organischen Basen geschützt werden.

Solche Doppelverbindungen von Goldcyanid mit Cantharidinäthylendiamin erhält man durch Einwirkung von Goldsalzen, wie Goldchlorid, Goldcyanid, Goldrhodanid auf das Kondensationsprodukt aus Cantharidin und Äthylendiamin. Empfohlen wird die Verwendung von 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon und dessen 4-N-Alkylderivaten. Zur Darstellung setzt man die betreffenden Basen oder deren Salze mit Goldcyanwasserstoffsäure um. Außer dieser Verbindung ist noch das Piperazinaurocyanid

1) Hoffmann-La Roche & Co., A.G., Basel, Schw.P. 106664.

2) Heyden, Radebeul, D.R.P. 415316, Zus. zu D.R.P. 413778.

3) J. D. Riedel, Berlin, D.R.P. 406867.

4) Höchst, D.R.P. 414191, A.P. 1515495.

5) Münch. med. Wochenschr. Bd. 67, S. 1500. 1920.

6) Höchst, D.R.P. 269661.

7) Dermatol. Zeitschr. Bd. 22, S. 10. 1915.

$C_4H_{10}N_2 \cdot 2 HCl \cdot AuCN$ und Cholinaurocyanid beschrieben. Statt Goldcyanwasserstoffsäure kann man Goldalkalithiosulfat für diese Doppelverbindungen verwenden¹⁾.

Doppelverbindungen aus den Salzen der Hexamethylentetraminalkylhydroxyde und Salzen von Schwermetallen erhält man, wenn man halogen-, rhodan- oder cyanwasserstoffsäure Salze von Kupfer, Quecksilber und Gold oder die Alkalidoppelverbindungen dieser Metalle mit den genannten Säuren auf Salze der Hexamethylentetraminalkylhydroxyde einwirken läßt. Beschrieben sind $Cu(CNS)_2 \cdot 2 C_6H_{12}N_4 \cdot CH_3CNS$; $Cu_2Cl_2 \cdot C_6H_{12}N_4 \cdot CH_3Cl \cdot H_2O$; $Cu_2Br_2 \cdot C_6H_{12}N_4 \cdot CH_3Br \cdot H_2O$; $CuCl_2 \cdot 2 C_6H_{12}N_4 \cdot CH_3Cl$; $Hg(CNS)_2 \cdot 2 C_6H_{12}N_4 \cdot CH_3CNS$; $HgJ_2 \cdot 2 C_6H_{12}N_4 \cdot CH_3J$; $AuCNS \cdot C_6H_{12}N_4 \cdot CH_3CNS$ usf. Die Quecksilberdoppelsalze der Hexamethylentetraminalkylhydroxyde sollen als Antiluetica Verwendung finden, während die komplexen Gold- und Kupferverbindungen für die Bekämpfung der Tuberkulose geeignet erscheinen²⁾.

Auf die wässrigen Lösungen von Hexamethylentetraminalkylhalogeniden läßt man Goldchloridlösungen oder auf die wässrige Lösung von Alkalisalzen der Goldhalogenwasserstoffsäuren Hexamethylentetraminalkylhalogenide einwirken. Zwecks Darstellung von Goldjodidverbindungen der Hexamethylentetraminalkyljodide der allgemeinen Formel $C_6H_{12}N_4 \cdot Alkyl \cdot AuJ_2$ werden die durch Einwirkung von Goldchloridlösung oder von Alkalisalzen der Goldjodwasserstoffsäure auf Hexamethylentetraminalkyljodide in wässriger Lösung erhaltenen Perjodide mit wässrigen Lösungen von Jodsalzen erwärmt³⁾.

Bayer, Leverkusen beschreibt die Darstellung von Goldpepton und Goldalbumose durch Behandeln der wasserlöslichen Eiweißabbauprodukte mit Goldlösung⁴⁾.

Sanocrysin (aurithioschwefelsaures Natrium) wirkt *in vitro* auf Tuberkelbazillen ungleich stärker als Krysolgan⁵⁾.

Mit Sanocrysin hat man experimentelle Kaninchensyphilis heilen können, während das entsprechende Platinsalz nicht so gut wirkt. Einige andere Goldsalze, selbst mit höherem Goldgehalt, waren weniger wirksam⁶⁾.

Sanocrysin wirkt wahrscheinlich gar nicht direkt chemotherapeutisch und dem Krysolgan und Triphal nicht überlegen⁷⁾. Triphal (Höchst) ist ein Tuberkuloseheilmittel, aurothiobenzimidazolcarbonsaures Natrium.

Goldnatriumhyposulfitdoppelsalz wirkt bei Hühnern auch prophylaktisch⁸⁾.

Durch Einwirkung von Formaldehydalkalisulfit auf das Na-Salz der 4-Amino-2-auromercaptobenzol-1-carbonsäure erhält man ein in wässriger Lösung beständiges Derivat⁹⁾.

Durch Vermischen von Lösungen der Thiosalicylsäure mit einem Goldhalogeniddoppelsalz, z. B. Kaliumaurobromid in Essigester und Filtrieren, Fällen der Lösung mit absolutem Alkohol erhält man Aurothiosalicylsäure $Au \cdot C_6H_4 \cdot COOH$ ¹⁰⁾.

In derselben Weise lassen sich auch Aurothiophenole gewinnen, z. B. aus Thiophenol und 4-Amino-2-mercaptobenzol-1-carbonsäure. Ebenso wurde dargestellt das Na-Salz der 4-Amino-2-aurothiophenol-1-carbonsäure¹¹⁾.

Zur Herstellung komplexer organischer Goldverbindungen werden den Thioharnstoffrest enthaltende organische Verbindungen mit Goldsalzen behandelt und soweit sie noch saure Substituenten im Molekül enthalten, in die Salze mit Alkalien übergeführt; so werden die Goldverbindungen der Thiohydantoinensäure, Thiobarbitursäure, Thiobenzimidazolcarbonsäure dargestellt¹²⁾.

Goldverbindungen der Methylenblaugruppe erhält man, wenn man Verbindungen dieser Gruppe mit Salzen oder Verbindungen des Goldes behandelt. — Die Patentschrift enthält Beispiele für die Darstellung von Methylenblaugoldchlorid von der Zusammensetzung $C_{16}H_{18}N_3ClS$, $AuCl_3$, H_2O , von Methylenblaugoldnitrat aus Aurylnitrat und Methylenblauinitrat. Behandelt man das Chlorid des Dimethyldiäthyldiaminophenazthioniums mit $AuCl_3$ in alkoholischer Lösung, so erhält man das entsprechende Goldsalz $C_{18}H_{22}N_3ClS$

1) Höchst, D.R.P. 276134.

2) D.R.P. 276135, Zusatz zu D.R.P. 276314.

3) Schmitz, D.R.P. 284259.

4) Bayer, Leverkusen D.R.P. 335159.

5) Carvalho, L. de und F. de Mira Sohn: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 95, S. 310. 1926.

6) Levaditi, C., A. Girard u. S. Nicolau: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 181, S. 163. 1925. — Mollgaard: Ugeskrift f. laeger 1924, Nr. 52; Zentralbl. f. inn. Med. 1925, Nr. 11, S. 239; Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 83, S. 1928. 1924.

7) Klemperer, F.: Therapie d. Gegenw. Bd. 67, S. 76. 1925.

8) Levaditi, C. und S. Nicolau: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 93, S. 1571. 1925.

9) I. G. Farbenindustrie, D.R.P. 429150. 10) Höchst, E.P. 157226/1921.

11) Höchst, E.P. 157853/1921, Zusatz zu E.P. 157226/1921.

12) Höchst, A.P. 1558584, E.P. 225875/1924.

· AuCl₃. — Tetraäthyldiaminophenolazthioniumchloridgoldchlorid, C₂₁H₂₈N₃ClS · AuCl₃. Die Verbindungen geben die üblichen Goldreaktionen. Sie wirken stark antiseptisch gegenüber dem Eitererreger (*Bacillus pyocyaneus*) sowie gegenüber Gonokokken, Spirochäten und Tuberkelbacillen¹⁾.

Die Alkaliverbindungen von Benzoesäuresulfid oder seinen Derivaten werden mit Au(OH)₃ behandelt. — Es wird z. B. eine wässrige Lösung von Benzoesäuresulfidnatrium im lichtgeschützten Kolben mit feuchtem Au(OH)₃ bis zur nahezu vollständigen Lösung des letzteren auf 100° erhitzt, filtriert und das Filtrat unter Lichtabschluß im Vakuum bei 40° eingedampft. Das zitronengelbe Rohsalz wird in Eisessig unter gelindem Erwärmen gelöst, in der Kälte das freie Benzoesäuresulfid durch Kristallisation abgeschieden und die hellrote Mutterlauge mit trockenem Äther gefällt. Aus A. umkristallisiert erhält man das Benzoesäuresulfidgold von 26,91% Au. In Lösung gibt es mit Oxalsäure und auch mit salzsaurem SnCl₂ die bekannte Goldreaktion und ist in verdünnten Alkalien löslich. Sulfaminbenzoesäuresulfidnatrium (das freie Sulfid schmilzt bei 285°) gibt mit Au(OH)₃ Sulfaminbenzoesäuresulfidgold der Zusammensetzung $(\text{NH}_2\text{SO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \langle \begin{smallmatrix} \text{CO} \\ \text{SO}_2 \end{smallmatrix} \rangle \text{N})_3 \text{Au}$; es gibt mit Oxalsäure und mit salzsaurem SnCl₂ die Au-Rkk. und enthält 20,5% Au. — In wesentlich einfacherer Weise erhält man gemäß dem Zusatzpatent die Au-Verbindungen der Sulfide durch Umsetzung ihrer Alkaliverbindungen mit Au-Halogeniden, wie AuCl₃, AuBr₃ oder AuJ₃. Man löst z. B. Benzoesäuresulfidnatrium in Wasser und vermischt die Lösung mit einer wässrigen neutralen AuCl₃-Lösung, dampft zur Beseitigung der zunächst sich bildenden Gallerte ein und wäscht die ausgeschiedenen Kristalle mit heißem Wasser aus, wobei das Benzoesäuresulfidgold als Kristallpulver zurückbleibt²⁾.

Ein in Lösung haltbares Derivat der 4-Amino-2-auomercaptobenzol-1-carbonsäure erhält man, wenn man zur Lösung des Natriumsalzes der Säure Salze der H₂SO₄ zusetzt³⁾.

Man behandelt entweder aromatische Aminometallmercaptosäuren oder deren Salze mit acylierenden Mitteln oder N-acyliert zunächst aromatische Aminomercaptosäuren oder deren Salze und führt dann das Metall in die Sulfhydrylgruppe ein. Beschrieben sind das Na-Salz der 4-Acetylamin-2-argentomercaptobenzol-1-carbonsäure, das Salz der entsprechenden s-Diphenylharnstoffsäure, ebenso die Diphenylharnstoffsäure der analogen Goldverbindung, ferner 4.3'-Aminobenzolamino-2-auomercaptobenzol-1-carbonsäure, der Di-(4.3-Aminobenzoylamino-2-auomercaptobenzol-1-carbonsäure)-harnstoff, s-Di-(4.3'')3'-Aminobenzoylamino-4'-methyl-2-auomercaptobenzol-1-carbonsäure-harnstoff, Na-Salz des Diphenyl-p, α-auomerceptoacrylsäure)-harnstoffs⁴⁾.

Von Karl H. Schmitz wurden gegen Infektionskrankheiten, besonders Tuberkulose, Hexamethylentetramingoldcyanhalogenide empfohlen, z. B. C₆H₁₂N₄CH₃ · Au(CN)₂Cl und C₆H₁₂N₄CH₃ · Au(CN)₂Br.

Ebenso empfahl er Cu- und Hg-Verbindungen des Typus CuB₂X₄, Cu₂BX₃, HgBa₂X₄, AuBX₂, AuBX₄, worin X einen einwertigen Säurerest (Cl, Br, J, CN, CHS) und B den einwertigen N-Alkylhexamethylentetraminrest bedeutet. Die Quecksilbersalze sollen als Antiluetica Verwendung finden, die Gold- und Kupfersalze gegen Tuberkulose⁵⁾.

Außerdem wurden noch für den gleichen Zweck Goldsalze der Typen, z. B. C₆H₁₂N₄ · C₂H₅ · AuCl₄, C₆H₁₂N₄CH₃AuBr₄, C₆H₁₂N₄CH₃J · 2 J₂ · C₆H₁₂N₄CH₃AuJ₂, C₆H₁₂N₄CH₃ · AuJ₂ empfohlen⁶⁾.

Aurocantan ist ein Cantharidin, das durch Verkettung mit Äthyldiamin 600 mal entgiftet ist, in Verbindung mit Auricyanid. Es ist Monocantharidyläthylendiaminaurocyanid. Bei Tuberkulose wirkt es nicht. Es ist nur ein Capillargift⁷⁾.

Ein Tuberkuloseheilmittel aus Cantharidin erhält man, wenn man vorerst durch Kondensation mit Äthyldiamin entgiftet und das Produkt mit Goldsalzen behandelt⁸⁾.

Es werden auch andere Schwermetallsalze des Cantharidyläthylendiamins dargestellt, und zwar: Cantharidyläthylendiamin-silbercyanid, Cantharidyläthylendiamin-stannochlorid, Cantharidyläthylendiamin-cuprocyanid⁹⁾.

Im Gegensatz zum Quecksilber ist die bactericide Kraft des Cadmiums nicht sehr groß, die desinfizierende, Protozoen gegenüber, dagegen sehr erheblich. Das Vergiftungsbild ist dem des Quecksilbers und Arsens sehr ähnlich¹⁰⁾.

1) Bayer, Leverkusen, D.R.P. 347376.

2) Bayer, Leverkusen, D.R.P. 347139, Zusatz zu D.R.P. 348070.

3) Höchst, D.R.P. 407667.

4) Schering: E.P. 234806/1925.

5) D.R.P. 284234.

6) D.R.P. 284260.

7) Geinitz, R. u. H. Unger-Laissle: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 43, S. 526. 1917.

8) D.R.P. 269661.

9) D.R.P. 272291, Zusatz zu D.R.P. 269661.

10) Kochmann, M. u. C. Grouven: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 51, S. 427. 1925.

Cadmiumsalze wirken auf Syphilis nicht, hingegen Wismut, ebenso Sanocrysin (Gold). Platin-Natriumhyposulfit wirkt erheblich weniger als Gold, beide stehen jedoch weit unter dem Bismut. Es besteht vielleicht eine Beziehung zwischen Atomgewicht und therapeutischer Wirkung.

Trypaflavin-Cadmium, Trypaflavinkupfer, Trypaflavin-Gold sind komplexe, salzartige Verbindungen von nicht ganz aufgeklärter Konstitution. Trypaflavin-Cadmium mit 25,4% Cadmium besitzt Streptokokken gegenüber eine mehr als sechsmal so starke, Trypaflavin-Gold mit 2,5% Gold eine fünfmal so starke Wirkung als Argoflavin. Hingegen ist ein wesentlicher Unterschied zwischen dem Diaminomethylacridiniumchlorid-Silber (Argoflavin) und dem methylofreien Diaminoacridin-Silber in der bactericiden Wirkung nicht zu sehen¹⁾.

Pick versucht Titan bei Tuberkulose.

In der Sarkomtherapie fanden T. Ogata, J. Matsuzo, S. Kawakita und Y. Shibata²⁾ besonders die Oxalatodinitrodiaminocobaltiake von der Formel $\text{Co}(\text{NH}_3)_2(\text{NO}_2)_2\text{C}_2\text{O}_4$, ihre Salze und auch ihre Isomeren wirksam. Ebenfalls wirksam war das Purpureocobaltchlorid $[\text{Co}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}]\text{Cl}_2$. Die meisten übrigen Komplexsalze waren nur schwach oder gar nicht wirksam. Bei intravenöser Darreichung der vom Subcutangewebe aus wirksamen Präparate wurde keine Beeinflussung des Tumorwachstums erzielt.

C. Neuberg, Kaspari und Löhe versuchten die Autolyse der Krebszellen durch Metalle anzuregen und verwendeten kolloidale und komplexe organische Metallverbindungen. Diese erzeugen eine komplette Autolyse, die kleinste Dosis Metall ist notwendig, wenn man Platin, Palladium oder Rhodium verwendet. Kaspari hat auf Grund der Tierexperimente mit Carl Neuberg und Löhe aus den geprüften Substanzen die folgenden drei für die Behandlung des Menschen herausgegriffen: d-Alaninsilber, d-Alaninkupfer, Chloropentamin-cobaltchlorid $(\text{CO}(\text{NH}_3)_5\text{Cl})\text{Cl}_2$. Sie fanden bei Menschen eine Einwirkung auf Tumoren, aber alsbald werden die Tumoren gegen das Metall fest, aber ein zweites und drittes Metall wirkt auf den Tumor noch eine Zeitlang ein, bis der Tumor auch für dieses Metall fest wird. Zu ähnlichem Ergebnis ist Leo Löb gekommen, welches kolloidales Kupfer verwendet hat. Es ist sehr wahrscheinlich, daß Radium, Röntgenstrahlen und die kolloidalen Metalle das Gemeinsame bei der Krebsbehandlung haben, daß die autolytischen Fermente in ihrer Wirksamkeit gesteigert werden und es ist nach der Untersuchung verschiedener Forscher, wir nennen C. Neuberg und F. Blumenthal, als erwiesen anzusehen, daß der Reichtum an autolytischen Fermenten ein wesentliches Merkmal der Tumoren ist³⁾. — Werner nimmt an, daß die kolloidalen Metalle spezifisch wirken, daß sie aber die Aktivität des Cholins, wenn man beide zusammen verwendet, erhöhen.

Für Carcinombehandlung wurde auch kolloidales Kupferoxydhydrat (Cuprase) empfohlen.

Unter 22 Metallen fanden Sugiura und Benedict Kupfer am meisten hemmend wirkend auf Tumorenwachstum, aber man sieht nicht konstante Effekte⁴⁾.

Die Elberfelder Farbwerke bringen eine Verbindung von Lecithin und Kupferchlorid in den Handel, welche bei Hautkrebsen angewendet werden soll. — Ebenso wird eine Verbindung von zinnsaurem Kupfer mit Lecithin unter dem Namen Lecutyl für äußere und innere Anwendung hergestellt, und zwar für Tuberkulose- und Carcinombehandlung.

¹⁾ Berliner, Max: Berl. klin. Wochenschr. Bd. 58, S. 177. 1921.

²⁾ Transact of the Japanese pathol. Soc. Bd. 11, S. 170. 1921.

³⁾ Kaspari, B.: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 14, S. 236. 1914.

⁴⁾ Hieger, J.: Biochem. Journ. Bd. 20, S. 232. 1926.

Fette komplexe Kupferverbindungen des Lecithins und anderer Aminophosphatide, wie Jecorin, Cuorin, Kephalin, erhält man, wenn man die Kupfersalze unmittelbar auf verdünntes Lecithin usw. oder konzentrierte Lösungen der beiden Komponenten aufeinander einwirken läßt, bis die angewendeten Kupferverbindungen verschwunden sind¹⁾.

Das Cuprisalz der Cholsäure erhält man durch Umsetzung beider Salze und Trocknen mit Methyl- oder Äthylalkohol²⁾.

Die Kupferverbindungen wie Cuprocyan und Cuprojodase geben bei vielen Formen der Tuberkulose günstige Erfolge, sind aber nur minimal parasitotrop. Die Wirkung beruht wesentlich auf einer besonderen Affinität für das pathologische Gewebe. Die an den spezifischen Herd grenzenden Gewebe werden gereizt und in einer bindegewebigen Wucherung angeregt, die den Herd isoliert (Virgilio Ferrari³⁾).

Viele Forscher untersuchten die Wirkung des kolloidalen Kupfers ferner des kolloidalen Bleioxydhydrates, und Izar verwendete kolloidalen Schwefel.

Alfredo Chistoni untersuchte $\text{Cu}_2(\text{CN})_2 \cdot \text{KCN} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (A), $\text{Cu}_2 \cdot 2 \text{KCN}$ (B) u. $\text{Cu}_2(\text{CN})_2 \cdot 3 \text{KCN}$ (C). Intravenös injiziert bewirkten sie schwere Anurie, nach 1—2 Tagen Tod. Sie sind weit giftiger als Cyankalium. (Ähnliche Vergiftungsbilder geben mit NH_3 neutralisierte Cu-Acetatlösung.) Durch kleinere Gaben der B-Verbindung entstehen bei Hund und Kaninchen mittelschwere Nierenentzündungen, ferner kurze Erhöhung des Blutdruckes und flüchtige Beschleunigung der Atmung⁴⁾.

Cuprocyan und Cuprojodase geben angeblich die besten Erfolge von allen Mitteln bei Lepra⁵⁾.

A. Koger⁶⁾ hat bei Tuberkulose Kupfer-Kaliumcyanid, Cyanocuprol genannt, angewendet. A. Ch. Hollande und J. Gatté⁷⁾ haben bei Meerschweinchen keinen Einfluß auf den Ablauf der Erkrankung gesehen, höchstens eine Neigung zur bindegewebigen Abkapselung. Cuprocyan ist ein leichtlösliches Kaliumcuprocyanid, welches bei Tuberkulosebehandlung empfohlen wurde⁸⁾.

Entgegen den Angaben von von Linden über die spezifische Beeinflussung der Tuberkelbacillen durch Kupfersalze, welche entwicklungshemmend auf das Wachstum des Tuberkelbacillus wirken sollen, gibt Adolf Feldt an, daß das einfache Kupferkation auf den Tuberkelbacillus nur in eiweißfreien Nährböden wirkt. Kupfer ist für das Tier giftiger als für den Tuberkelbacillus, und zwar 50mal so giftig. Intensiver als durch Kupfer wird er durch arsenige Säure, Salvarsan, Thymol, Pyrogallol, Platin, Silber, Quecksilbersalze und besonders durch das einwertige Goldcyan geschädigt⁹⁾.

Robert Uhl untersuchte, welche Rolle den physikalischen Eigenschaften bei der trypanociden Wirkung zukommen und ob nicht Metalle, welche bisher nicht als trypanocid erkannt wurden in lipoidlöslichen Verbindungen eine trypanocide Wirkung entfalten. Es wurden untersucht Kupferschwefelpepton, Kupferacetessigester, komplexes Kupfersalz von o-Oxy-N-nitrosophenylhydroxylamin, Bleitriäthyl, Zinndiäthylchlorid, zinnsaures Natron, wolframsaures Natron. Keine der geprüften Verbindungen hat bei Mäusen die Entwicklung der Nagana-Trypanosomen zu beeinflussen vermocht¹⁰⁾.

4-Amino-2-cupromercaptobenzol-1-carbonsäure erhält man durch Einwirkung von

1) Linden-Meissen-Strauß, D.R.P. 287 305.

2) D.R.P. 273 317.

3) Rassegna: Clin. terap. e science aff. Bd. 21, S. 116. 1922 und Trocello, E.: ebenda Bd. 21, S. 85. 1922.

4) Arch. di science biol. Bd. 4, S. 1

5) Matta, B. u. A. Devoto: Rass. clin. terap. e science aff. Bd. 22, S. 1.

6) Journ. of exp. med. 1916, August.

7) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 178. 1720.

8) Serono, Cesare: Rass. clin. terap. e scienze aff. Bd. 19, S. 120. 1920.

9) Münch. med. Wochenschr. Bd. 61, S. 1455—1456, 30. VI. 1914.

10) Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérapie. Bd. 23, Fasc. 1—2, S. 73. 1913.

Cuprosalzen auf 4-Amino-2-mercaptobenzol-1-carbonsäure in alkalischer, saurer oder neutraler Lösung¹⁾.

Polymethylenbisiminosäuren kann man erhalten, wenn man Polymethylen-diamine oder ihre Homologen auf Cyanide und Aldehyde bzw. Ketone einwirken läßt. Es bilden sich dabei die Dinitrile der betreffenden Säuren, aus denen die letzteren durch Verseifen in üblicher Weise gewonnen werden. Diese neuen Säuren geben Salze, z. B. das Kupfersalz, welche bei Infektionskrankheiten, insbesondere bei Tuberkulose, verwendet werden sollen. So erhält man aus Tetramethylen-diamin, Cyankalium und Formaldehyd das Nitril der Tetramethylenbisiminosäure. Verseift man es mit Barythydrat, so erhält man Tetramethylenbisiminoessigsäure. Analog stellt man β -Methyltetramethylenbisiminoessigsäure²⁾ sowie das Kupfer- und Zinksalz her, ferner Tetramethylenbis- α -iminoisobuttersäure³⁾.

Neutrales Kupfersaccharat erhält man, wenn man Kupferhydroxyd in alkalischen Lösungen von Biosen auflöst, die Lösung mit einer organischen Säure neutralisiert, zur Trockne verdampft und das Kupferoxydsaccharat mit einem organischen Solvens von den beigemischten organischen Alkalisalzen trennt. Es lassen sich nur Biosen verwenden³⁾.

Nach den Untersuchungen von L. E. Walbum lassen sich die Metalle nach den Versuchen über die Behandlung tuberkulöser Meerschweinchen mit Metallsalzen in 3 Gruppen teilen:

A. Keine oder nur verzögernde Wirkung, wobei die Tiere an typischer Tuberkulose sterben, üben Li, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Sr, Y, Si, Ti, Zr, Th, As, Sb, Bi, Te, Cu, Ag, Au, Zn, Hg, In, Tl, Sn, Pb, Cr, U, Mn, Fe, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pr, Nd, Sa, V.

B. Die mit Wo, Pt, Er behandelten Tiere werden tuberkulös, die Krankheit läßt sich aber durch fortgesetzte Behandlung heilen.

C. Die mit Ba, Al, La, Ce, Se, Cd, Mo, Ru behandelten Tiere zeigen kein Zeichen von Tuberkulose⁴⁾.

Aluminium.

Die lange bekannten adstringierenden Eigenschaften der Aluminiumsalze haben, trotzdem keine nachteiligen Folgen und auch keine Unzukömmlichkeiten bei Verwendung der üblichen Salze zu bemerken waren, doch Veranlassung zur Darstellung neuer adstringierender Aluminiumsalze gegeben. Von allen diesen Verbindungen kann man folgendes aussagen: Ein therapeutisches Bedürfnis nach deren Darstellung bestand und besteht nicht. Neue Eigenschaften besitzen sie nicht, da in allen Salzen Aluminium gleichmäßig als Base auftritt und die verschiedenen Säuren an der Grundwirkung nichts ändern. Das gewöhnlich in der Praxis verwendete Aluminiumacetat reicht für die gewöhnlichen Zwecke völlig aus.

Alformin ist eine Lösung von ameisensaurem Aluminium $Al_2(OH)_2(HCOO)_4$. Der Versuch Martensons als Konkurrenten Aluminium boroformicum einzuführen, welches durch Auflösen von Tonerdehydrat in Borsäure und Ameisensäure entsteht, ist zwecklos. Auch die Versuche, geruchlose Doppelverbindungen des Aluminiums in die Praxis einzuführen (essigsäures Aluminium riecht schwach nach Essigsäure), sind fehlgeschlagen, da gar kein Bedürfnis nach solchen Präparaten vorhanden ist und sie nichts Neues leisten. So wurde Boral, eine Doppelverbindung von Aluminium mit Borsäure und Weinsäure dargestellt, die leicht löslich und von leicht säuerlichem Geschmack ist. Unter dem Namen Cutol war kurze Zeit eine Doppelverbindung des Aluminiums mit Borsäure und Gerbsäure in die Therapie eingeführt. Sie war unlöslich, von adstringierendem Geschmack und sollte die schwach antiseptischen Wirkungen der Borsäure mit den adstringierenden der Gerbsäure und der Tonerde vereinigen. Cutol geht mit Weinsäure eine wasserlösliche Verbindung ein (Cutolum solubile). Tannal heißt ein wasserlösliches Doppelsalz von Alu-

¹⁾ Schering, D.R.P. 426346.

²⁾ Bayer, D.R.P. 272290.

³⁾ Landau u. Östreicher: D.R.P. 283414.

⁴⁾ Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 47, S. 213. 1926.

minium, Gerbsäure und Weinsäure. Allen diesen Präparaten kommt naturgemäß keine bakterientötende, aber die allen Aluminiumsalzen eigentümliche adstringierende Wirkung zu¹⁾. Lactinium ist Aluminiumlactat.

Multanin ist basisch gerbsaures Aluminium.

Formaldehydschwefligsaures Aluminium erhält man, indem man formaldehydschweflige Säure und Tonerde in beliebiger Reihenfolge zur gegenseitigen Einwirkung bringt²⁾.

Basisches Aluminiumsalicylat $C_6H_4(OH)^1 \cdot (COO \cdot Al[OH]_2)^2$ erhält man durch Mischen und Erwärmen von Aluminiumhydroxyd mit Salicylsäure im molekularen Verhältnis in Gegenwart von Wasser. Es unterscheidet sich von dem neutralen Salz durch seine Beständigkeit gegen Wasser und verdünnte Säuren auch beim Erwärmen. Es geht unzersetzt durch den Magen³⁾.

Aluminiumsalicylat und Aluminiumlactat wird in einem Doppelsalz vereinigt⁴⁾.

Man erwärmt Salicylsäure mit $Al(OH)_3$ in Gegenwart von Wasser auf ca. 130° unter Druck. Das Aluminiumsalicylat ist unlöslich und soll als Adstringens und inneres Desinfektionsmittel verwendet werden⁵⁾.

Man löst Alkaliformiate zusammen mit äquivalenten Mengen von Alaunen in Wasser⁶⁾.

Auch aromatische Säuren wurden zweckloserweise mit Aluminium kombiniert. So sind die Salumine lösliche und unlösliche Verbindungen der Salicylsäure mit Tonerde⁷⁾. Sozal wurde p-phenolsulfosaures Aluminium benannt und sollte antiseptische Wirkungen auslösen und vor der essigsauren Tonerde den Vorzug der Unzersetzlichkeit besitzen⁸⁾. Ähnlich sollte Alumnol⁹⁾, naphtholsulfosaures Aluminium, wirken, aber keines dieser Präparate konnte neben der essigsauren Tonerde irgendeine, wenn auch nur temporäre Bedeutung erlangen.

Alutan ist kolloidales Aluminiumhydroxyd (Cloetta).

Orमित ist eine Mischung von Aluminiumformiat mit Alkalisulfat, da das Formiat für sich nicht haltbar ist¹⁰⁾.

Moronal ist basisch formaldehydschwefligsaures Aluminium¹¹⁾ und formaldehydschwefligsaures Natrium. Es ist sterilisierbar und haltbar und soll die Haut nicht macerieren, es sind feste Verbindungen, welche die flüssige essigsaure Tonerde ersetzen sollen.

Basisch gerbsaures Aluminium erhält man, wenn man eine Ätzalkalitannatlösung mit einem Aluminiumsalz versetzt und Ätzalkali in solchen Mengen zufügt, daß keine Neutralisation eintritt. Die Verbindung ist ein graues, geruch- und geschmackloses Pulver¹²⁾.

Glykolsaures Aluminium erhält man durch Einwirkung von 1 Mol. Aluminiumhydroxyd auf 2 Mol. Glykolsäure als einen kristallinen, nicht zerfließlichen, wasserlöslichen Körper¹³⁾.

Acetoforn ist essigcitronensaures Aluminiumhexamethylentetramin.

Mouneyron und Guje mischen eine Aluminiumsulfatlösung mit Gelatine und neutralisieren, hierauf wird Gerbsäure zugesetzt. Die Fällung soll als Mittel gegen Durchfall Verwendung finden.

Kalle¹⁴⁾ beschreibt ein Verfahren zur Darstellung fester Aluminiumacetatverbindungen, die in Wasser löslich sind. Man läßt auf Aluminiumacetatlösung Hexamethylentetramin mit oder ohne Zusatz von Verbindungen, welche die Löslichkeit des Aluminiumacetats in Wasser erhöhen, wie Glycerin, Mannit, Citronensäure, Milchsäure oder Weinsäure ohne besondere Wärmezufuhr einwirken und dampft zur Trockne ein.

Mallebrein ist chlorsaures Aluminium.

Neotannyl ist Aluminiumacetotannat, auch Altannol genannt.

Noventerol ist eine Aluminiumtannineiweißverbindung mit 50% Gerbsäure und 40% Tonerde.

1) Koppel: Therap. Monatsh. 1895, S. 614. 2) Heyden, Schw.P. 88066.

3) Soc. chim. des usin. du Rhône. D. R.P. 354698. 4) D.R.P. 374091.

5) Sintetcia-Chiasso, Schw.P. 107964. 6) Mendel, A. S., D.R.P. 398406.

7) D.R.P. 78903, 81819. 8) Lüscher: Diss. Bern 1892.

9) D.R.P. 74209. Berlin. klin. Wochenschr. 1892, S. 46.

10) Loewy, A.: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 42, S. 1512. 1916.

11) Harzbecker, O.: Allg. med. Zentralzeitg. Bd. 85, S. 187. 1916.

12) Schering, Berlin, D.R.P. 328431. 13) D.R.P. 245490. 14) D.R.P. 272516.

Sechstes Kapitel.

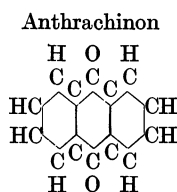
Abführmittel.

Die Abführmittel sind 1. resorptionshindernd im ganzen Darm (Kalomel, Magnesiumsulfat und Natriumsulfat, Zuckerarten, Manna und Tamarinden). 2. Mittel mit vorwiegend motorischer Wirkung auf den Dünndarm, in wenigen Stunden erfolgend (Ricinusöl, gewöhnliche fette Öle, Paraffinöl, Krotonöl, Colocynten, Tubera Jalapae und Podophyllin). 3. Mittel mit vorwiegend motorischer Wirkung auf den Dickdarm in 10–15 Stunden (Rhabarber, Aloe, Cascara, Senna, Phenolphthalein, Schwefel, Atropin¹).

Cholin ist das Hormon der Darmbewegung. Am wirksamsten ist der Essigester (Acetylcholin), 1000mal stärker als Cholin, während der Bernstein-säureester wie Cholin wirkt²).

Apfelsaure Salze wirken in höheren Dosen als Cathartica. Apfelsaure Salze werden anscheinend vollständig verbrannt³).

Die Untersuchungen von Tschirch⁴) haben erwiesen, daß in den Abführmitteln im engeren Sinne, wie Frangula, Rheum, Senna und Aloe Derivate der Oxymethylantrachinone



vorkommen, welche, wie auch die Oxymethylantrachinone selbst, abführende Wirkungen in eigenartiger Weise auslösen, indem sie die Peristaltik erregen oder erhöhen. In Rheum, Senna und Frangula kommen auch Glykoside vor, die erst bei der Hydrolyse Oxymethylantrachinone abspalten; so ist Chrysophan (aus Rhabarber) ein glykosidisches Oxymethylantrachinon.

Man sieht, daß eine Reihe in der Natur vorkommenden Ekkoprotica glykosidischen Bau haben.

Entgegen den Anschauungen Tschirchs findet Pio Marfori in den verschiedenen Drogen verschiedene Isomere des Dioxymethylantrachinon (Chrysophansäure). Die aus Chrysarobin dargestellte Chrysophansäure ist eine ganz unschädliche Substanz, sie zeigt nach Marfori gar keine purgative Wirkung und ist in dieser Beziehung ihre Gegenwart in den Drogen ohne jede Bedeutung. Ein Oxydationsprodukt aus Chrysarobin hingegen, welches ein Gemenge verschiedener Isomeren zu sein scheint, zeigte eine energisch

¹) Pezoldt, F.: Münch. med. Wochenschr. Bd. 71, S. 33. 1923.

²) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 190, S. 280. 1921.

³) Underhill, F. P. u. G. T. Paack: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 25, S. 467. 1925.

⁴) Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 1898, Nr. 23. — Ber. d. dtsch. pharm. Ges. 1898, S. 174.

purgative Wirkung, während eine solche dem Chrysarobin $C_{30}H_{26}O_7$ selbst völlig abgeht.

Paderi¹⁾ erklärt die Wirkung der Chrysophansäure durch Tonisierung der glatten Muskelfasern, da sie wie Strychnin, aber schwächer wirkt; der Effekt beruht auf der Gegenwart der Anthracengruppe, nicht aber auf Methyl oder Sauerstoff, da er auch dem Anthracen, Anthrachinon und Alizarin zukommt.

Aloin.

Der Gehalt des Aloins an Hydroxylen befähigt diese abführende Substanz zur Bildung von Verbindungen, die geschmacklos und nicht so leicht (wegen seiner Hydroxylgruppen) zersetzlich sind wie Aloin selbst. Wenn man Formaldehyd mit einem Molekül Aloin reagieren läßt, so tritt eine Methylengruppe in zwei Hydroxyle ein, und man erhält ein Methylenderivat des Aloins, welches die gleiche Wirkung wie die Muttersubstanz zeigt.

Versetzt man eine Lösung von Aloin in Wasser mit der entsprechenden Menge 40proz. Formaldehyds, so daß 10 kg Aloin in 20 kg Wasser mit 10 kg 40proz. Formaldehyd zusammengebracht werden bei Gegenwart von 10 kg konzentrierter Schwefelsäure, so scheidet sich das Kondensationsprodukt als flockiger und harziger Niederschlag aus, der nach dem Auswaschen der Schwefelsäure pulverförmig wird²⁾.

Hans H. Meyer stellte Tribromaloin $C_{16}H_{13}Br_3O_7$ dar, welches viel schwächer abführend wirkt als Aloin und ferner Triacetylaloin, welches ebenso stark ekkoprotisch wirkt, wie reines Aloin und dabei ganz geschmacklos ist und gute Haltbarkeit zeigt.

Durch Einwirkung eines Gemisches von Essigsäureanhydrid und Ameisensäure auf Aloin erhält man einen gemischten Essigsäureameisensäureester des Aloins, Diformyltriacetylaloin der dieselbe abführende Wirkung wie Aloin selbst besitzt, vor diesem aber den Vorzug hat, daß es den schlechten Geschmack nicht mehr zeigt³⁾.

Statt der Ameisensäure oder deren Estern kann man gemischte Säureanhydride aus Ameisensäure und anderen aliphatischen Säuren verwenden oder durch Gemische aus wasserfreier Ameisensäure und aliphatischen Säureanhydriden ersetzen⁴⁾.

Zimmer & Co.⁵⁾ führen Aloin in Kohlensäureester oder in substituierte Kohlensäureester über, indem sie Phosgen oder Chlorameisensäureester auf die Lösung von Aloin in Pyridin einwirken lassen. Man bekommt so geschmacklose Pulver von Aloinkohlensäureester resp. Aloinäthylcarbonat. Aus Aloin und Harnstoffchlorid erhält man Aloinallophanat⁶⁾.

Diefenbach und Robert Meyer in Bensheim stellen eine alkalilösliche Verbindung aus Aloin und Ferriverbindungen her, indem sie Aloin bei Gegenwart von wässriger Ammoniak- oder Ätzkalilösung mit Ferriverbindungen behandeln und die so erhaltene Lösung im Vakuum eindampfen⁷⁾.

Im Rhabarber enthält die Fraktion, welche die Hauptwirkung entfaltet, nach der alkalischen Hydrolyse Zimtsäure, Gallussäure, Emodin und Aloe-emodin, die in der Droge als Ester vorzuliegen scheinen⁸⁾. Sowohl die reinen Oxymethylanthrachinone als auch deren Glykoside (Anthraxglykoside) bedingen die abführende Wirkung dieser Drogen. Barbaloin $C_{20}H_{18}O_9$ ist⁹⁾ ein Glykosid, das aus Aloeemodin $C_{15}H_{10}O_5$ und d-Arabinose besteht. Aus Aloin entsteht Aloeemodin und ein Zucker¹⁰⁾. Isobarbaloin ist ein Kuppelungsprodukt einer Aldopentose mit Methylisooxychrysin. Aloin ist das Glykosid des Aloe-emodins. Aloeemodin geht durch Oxydation in Rhein über. Rhein ist eine

¹⁾ Arch. d. farmacol. 1896, I, S. 35.

²⁾ Merck, E., D.R.P. 86449.

³⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 233326.

⁴⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 233325, Zusatz zu D.R.P. 222920. ⁵⁾ D.R.P. 229191.

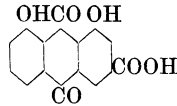
⁶⁾ D.R.P. 134987. ⁷⁾ D.R.P. 208961.

⁸⁾ Tutin, Frank u. H. W. B. Clever: Journ. of the chem. soc. (London). Bd. 99, S. 967. 1911.

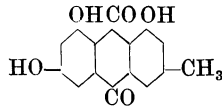
⁹⁾ Léger, E.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. 1910, S. 150.

¹⁰⁾ Oesterle u. Triat: Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. Bd. 47, S. 717. 1910.

Dioxyanthrachinoncarbonsäure



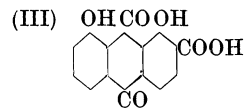
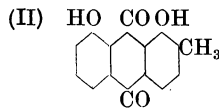
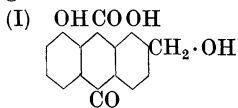
Emodin wahrscheinlich



Die Konstitution des Frangula-Emodins als 1.6.8-Trioxo-3-methylantrachinon ist durch Synthese sichergestellt¹⁾.

Barbaloin wirkt halb so stark abführend wie Aloeemodin. Bei der Betrachtung des Barbaloins im Vergleiche mit seinen Spaltungsprodukten Emodin und dem Oxydationsprodukte Alochrysin sieht man Differenzen in der Beeinflussung der Darmperistaltik.

Auch das Colocyntin (Citrillin, der Bitterstoff der Koloquinthe) ist ein drastisch wirkendes Abführmittel, das bei der Hydrolyse in Glykose, Colocyntin, Essigsäure und andere flüchtige Körper zerfällt. Am energischsten wirkt Emodin, dann folgt das Oxydationsprodukt Alochrysin und in letzterer Linie steht die Chrysophansäure (Methyldioxyanthrachinon) $C_{14}H_5(CH_3)(OH)_2O_2$. Emodin wirkt sicher abführend. Oxyemodin wirkt in etwas höherer Dosis wie Emodin²⁾. Dem Aloeemodin liegt β -Methylantracen zugrunde³⁾ 4). Dem Aloeemodin (I), der Chrysophansäure (II), dem Rhein (III) kommen folgende Formeln zu:



Der Methylantrachinonkern ist Bedingung für das Zustandekommen der ekkoprotischen Wirkung; die Wirkung auf den Darm wird von der Anzahl der Hydroxyle in der Weise beeinflusst, daß mit Zunahme dieser Gruppen die Wirkung sich verstärkt. Nach Tschirchs Angaben ist es auch wahrscheinlich, daß die Stellung der Hydroxyle am Kern von Einfluß auf die Wirkung ist. Diese komplizierten Substanzen, welche nach Tschirch Träger der ekkoprotikophoren Gruppen sind, eröffnen neue Ausblicke auf synthetisch zu gewinnende Abführmittel, die frei von den unangenehmen Nebenwirkungen der Mutterdrogen, welche Anthrachinonderivate enthalten, sein sollen⁵⁾.

Alle den Anthracenkern enthaltende Stoffe: Barbaloin, Aloeemodin, Aloechrysin, Aloenigrin und Chrysophansäure wirken deutlich purgierend, wogegen das den Anthracenkern nicht enthaltende Nataloin keine purgierenden Effekte zeigt. Aloeemodin und Aloechrysin wirken am stärksten, Aloenigrin schwächer, Barbaloin in doppelt so großer Dosis als Aloeemodin, wahrscheinlich erst nach Bildung von Aloeemodin⁶⁾.

Wenn man 3–5 Teile Persulfat auf 1 Teil Aloin einwirken läßt, so gelangt man anscheinend zu einem hydrierten Methyldioxyanthrachinonoxyd, welches

¹⁾ Eder, R. u. C. Widmer: *Helvetia chim. acta* Bd. 6, S. 966. 1923.

²⁾ Seel, Eugen: *Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges.* Bd. 257, S. 229. 1920.

³⁾ Oesterle: *Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges.* Bd. 249, S. 445. 1911.

⁴⁾ Hesse: *Liebigs Ann. d. Chem.* Bd. 309, S. 32.

⁵⁾ Tschirch u. Heuberger: *Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges.* Bd. 290, S. 630. 1902. — Siehe auch *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 43, S. 275. 1899.

⁶⁾ Eblemont, John E.: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 43, S. 274. 1899.

schwächer abführend wirkt als Aloin, aber keine schädlichen Nebenwirkungen haben soll.

Man erhält so Puraloin I $C_{12}H_{10}O_6$ und außerdem das hiervon durch die Löslichkeit in Alkohol unterschiedene Puraloin II $C_{13}H_{12}O_6$. Sie haben beide eine gelinde, aber unzuverlässige Abführwirkung¹⁾.

Jedenfalls hat die Methylgruppe keine große Bedeutung, da sowohl die methylierten, als auch die nichtmethylierten Anthrachinonderivate abführend wirken²⁾.

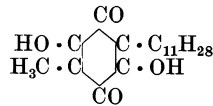
Chinone.

Brissemoret, welcher Resorufin, Indophenol, Oxydiphenoxazon, Aurin, Rosolsäure untersuchte, sowie Embeliasäure, behauptet, daß jede Ketonchinonverbindung, stamme sie nun von einem Benzol-, Naphthalin- oder Anthracenkern, abführend wirke. Eine Gesetzmäßigkeit läßt sich aber noch nicht ableiten. Es scheint die Chinongruppe bei gleichzeitiger Anwesenheit von Hydroxyl und fetten Seitenketten in Betracht zu kommen³⁾. Die abführende Wirkung der vegetabilischen Abführmittel ist durch den Diketoncharakter der betreffenden Chinonkörper bedingt. Aus Versuchen mit Resorufin, einem Chinonoxazin, schließt er, daß auch die Monoketone abführend wirken. Ebenso meint Mohr⁴⁾, ist das Wirksame in den Oxymethylanthrachinonen der Sauerstoff in Chinonbindung; es wirkt auch das einfache

Chinon, aber auch Resorufin $O = C_6H_3 \begin{matrix} \diagup N \\ \diagdown O \end{matrix} C_6H_3 \cdot OH^5$.

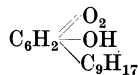
Folgende Naphtochinone wirken abführend: Iuglon = Mono-oxy-naphtochinon, Naphtazarin = Dioxynaphtochinon, ferner Benzochinone.

Embeliasäure ist nach Heffter und Feuerstein⁶⁾



ein Dioxychinon. Das Ammonsalz ist geschmacklos und nach Warden⁷⁾ ein Bandwurmmittel. Es wirkt stark antiseptisch.

Perezon



ist ein Alkylderivat des Oxybenzochinons und einige aromatische Verbindungen, welche nur eine CO-Gruppe in chinonartiger Bindung besitzen: Parasolsäure (Aurin), Rosolsäure, Resorufin⁸⁾.

Vieth untersuchte synthetische Oxyanthrachinone und fand die Wirksamkeit am stärksten beim Anthrapurpurin (1.2.7-Trioxanthrachinon). Flavopurpurin (1.2.6-Trioxanthrachinon) ist nur halb so wirksam, Anthragallol (1.2.3-Dioxyanthrachinon) ist nur $\frac{1}{3}$ so wirksam. Purpuroxanthin (1.3-

¹⁾ Seel, Eugen: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 257, S. 212. 1920.

²⁾ Vieth: Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 35, S. 1381.

³⁾ Brissemoret: Contribut à l'étude des purgatifs organiques. Paris: Joamin & Co. 1903. — Bull. des sciences pharmacol. 1903, S. 17. — Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 48. Bd. 61, S. 479. 1906.

⁴⁾ Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. 1900, S. 15.

⁵⁾ Pharm. Journ. 1887, S. 601 und 1888, S. 305. — Siehe auch Conradi: Ann. di chim. e farm. 1894, S. 6.

⁶⁾ Vgl. Brissemoret: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, S. 49 (9. I. 1903).

⁷⁾ Privatmitteilung.

⁸⁾ Brissemoret, A.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 61, S. 479. 1906.

Dioxyanthrachinon) ist nur $\frac{1}{6}$ so wirksam. Purpurin (1.2.4-Trioxyanthrachinon) hat nur ein Zwanzigstel der Wirksamkeit und Alizarinbordeaux (1.2.3.4-Tetraoxyanthrachinon) hat nur ein Zehntel der Wirksamkeit des Anthrapurpurins. Die Wirkung scheint also sehr mit der Stellung des Sauerstoffes zu schwanken, doch hängt sie ebenfalls von dem langen Aufenthalte dieser Substanzen im Darne ab; denn die Acetylverbindungen und die Glykoside, welche nur langsam Oxymethylanthrachinon abspalten, wirken intensiver als die zugrunde liegende Substanz.

Von synthetischen Trioxyanthrachinonen wurde Anthrapurpurin (1.2.7-Trioxyanthrachinon) als Abführmittel versucht, und zwar in Form des Diacetates, welches durch gelindes Acetylieren entsteht. Im Magensaft unlöslich, wird Anthrapurpurindiacetat vom Darmsaft allmählich unter Spaltung aufgenommen¹⁾. Es wurde Purgatin genannt, ein mildes Laxans, welches aber die Nieren reizt²⁾. Die synthetischen Di- und Trioxyanthrachinone erzeugen als solche heftige Koliken.

Während Rufigallussäure (Hexaoxyanthrachinon), Acetylrufigallussäuretetramethyläther nach Ebstein sich als unwirksam erwiesen, konnte Vieth zeigen, daß auch Alizarin, Alizarinblau, Chinizarin und Methylchinizarin, Nitropurpurin und Cyanin unwirksam sind, hingegen ist Diacetylrufigallussäuretetramethyläther wirksam.

Als Abführmittel wurden daher empfohlen die Acylderivate der Rufigallussäurealkyläther³⁾, so Diacetylrufigallussäuretetramethyläther, Diacetylrufigallussäuretetraäthyläther, Monobenzoylrufigallussäuretetramethyläther, erhalten durch Acylierung von Rufigallussäurealkyläther. Das so dargestellte Exodin, angeblich Diacetylrufigallussäuretetramethyläther ist nach Zernik⁴⁾ ein Gemenge verschiedener Äther, von denen Rufigallussäurehexamethyläther ekkoprotisch wirkt, nicht aber Acetylrufigallussäurepentamethyläther und Diacetylrufigallussäuretetramethyläther. Exodin⁵⁾ wirkt mild abführend.

Istizin wird durch Verschmelzen von 1.8-Anthrachinondisulfonsäure mit Kalk dargestellt. Istizin ist 1.8-Dioxyanthrachinon, es wirkt als Abführmittel.

In ähnlicher Weise wie die natürliche Rheum- und Chrysarobin-Chrysophansäure, 1.8-Dioxy-3-methylanthrachinon läßt sich auch Frangula-Emodin, 1.6.8-Trioxo-3-methylanthrachinon synthetisch herstellen. Man läßt hierzu 3.5-Dinitrophthalsäureanhydrid in Gegenwart von Aluminiumchlorid auf m-Kresol einwirken, reduziert die entstandene 2-Oxy-4'-methyl-2-benzoyl-3.5-dinitrobenzoesäure mit Eisenhydroxyd in ammoniakalischer Lösung zur 2-Oxy-4-methyl-2-benzol-3.5-diaminobenzoessäure, führt diese durch Erhitzen mit konz. Schwefelsäure auf 160—170° in das Oxy-3-methyl-6.8-diaminoanthrachinon über, tetrazotiert in üblicher Weise und verkocht die Tetrazoverbindung zum 1.6.8-Trioxo-3-methylanthrachinon⁶⁾.

Ekkoprotica aus verschiedenen chemischen Gruppen.

Die Harzsäuren erzeugen in größeren Dosen Durchfall [Vieth⁷⁾].

Isacen, Diacetyl-bis-oxyphenylisatin wirkt bei habitueller und atonischer Obstipation, während es bei der spastischen Form nicht von gleich guter Wirkung ist.

0.0-Diacylderivate des Diphenolisatins und seiner im Phenol- oder Isatinrest substituierten Abkömmlinge erhält man durch milde Acylierung von Diphenolisatin oder dessen Substitutionsprodukten.

Dargestellt werden Diacetyldiphenolisatin, 0.0-Dibenzoyldiphenolisatin, 0.0-Di-

1) D.R.P. 117730. 2) Marshall, C. R.: Scot. med. a. surg. journ. 1902.

3) Akt.-Ges. Schering, Berlin, D.R.P. 151724. 4) Apoth.-Zeitg. Bd. 19, S. 598.

5) Ebstein: Dtsch. med. Wochenschr. 1904, S. 12. — Stauder: Therapie d. Gegenw., Juni 1904.

6) Eder, R., Zürich, D.R.P. 397316, Schw.P. 101767.

7) Verhandl. d. dtsh. Naturforscherv. 1905.

toluolsulfonyldiphenolisatin, Bisphenylacetyldiguajacolisatin, Dicinnamoyldiguajacolisatin, Dicarbäthoxyldiguajacolisatin, Dibenzoyldi-o-kresolchlorisatin, 0.0-Diacetyldi-o-kresolisatin. Die Substanzen sind wenig giftig und wirken purgierend¹⁾.

Der wirksame Bestandteil des eingetrockneten Saftes der Früchte von *Echbaliu elaterium* ist α -Elaterin. Wenn man die Elaterinsäure oxydiert, erhält man ein Diketon $C_{24}H_{30}O_5$ und bei Zinkstaubdestillation 1.4-Dimethyl-naphthalin²⁾.

Ricinolsäure wirkt wie Ricinusöl abführend. Die durch Säuren aus ihr entstehende Pseudoricinolsäure ist unwirksam, ebenso ihr Ester, während die ohne Säure dargestellten Ricinolsäureester wirksam sind. Ricinolamid ist unwirksam, während die aus ihm dargestellte Ricinolsäure wirksam ist. Die abführende Wirkung des Ricinusöles kommt der Ricinolsäure bzw. solchen Verbindungen derselben zu, welche im Darne unter Bildung von Ricinolsäure zer setzt werden. So ist auch ricinolsaure Magnesia, welche den Darm unverändert durchwandert, unwirksam.

Der Allophansäureester des Ricinusöls ist ein geschmack- und geruchloses Pulver; man stellt ihn dar nach den üblichen Methoden, Alkohole in die Allophansäureester überzuführen³⁾.

Zwecks Herstellung von Acylderivaten des Ricinusöls werden die Hydroxylgruppen des Ricinusöls durch Einwirkung von zur Esterifizierung geeigneten Derivaten der aromatischen einbasischen Säuren, z. B. deren Chloriden oder Phenoläthern, verestert, statt das Öl durch Einwirkung von Harnstoffchlorid oder auf andere Weise in den Allophansäureester zu überführen. — Alle diese Acylderivate des Ricinusöls haben die Eigenschaft, frei von dem unangenehmen Geschmack und Geruch dieses Öls zu sein und dessen häufig Ekel und Brechen erregende Wirkung nicht zu besitzen.

Es werden die Säureester einbasischer aromatischer Säuren von Ricinusöl dargestellt, z. B. Benzoylricinusöl, Anisylricinusöl und Ricinusölsalicylat. Letzteres wird durch Erhitzen von Ricinusöl mit Salol, die beiden ersteren Verbindungen mittels Säurechloriden dargestellt⁴⁾.

Crotonöl wirkt stark abführend (*Drasticum*), reduziert man es, so verliert es völlig seine Wirkung, die also mit dem ungesättigten Charakter zusammenhängt.

Unter dem Namen Purgin (*Laxin*) wurde Phenolphthalein als Abführmittel mit anfänglich großem Erfolg in die Therapie eingeführt.

Phenolphthalein ist ein physiologisch recht indifferenten Körper. Selbst Dosen von 5 g machen bei interner Verabreichung bei Tieren keine Symptome. Bei Menschen wirken 1,5 g abführend, aber ohne Kolik. Es tritt starke Transsudation auf und reichliche wässrige Entleerungen folgen. Schon Dosen von 0.15 bis 0.20 g Phenolphthalein bewirken Abführen. Sonst sind keine Symptome zu beobachten [*Vamossy*⁵⁾]. Phenolphthalein geht zu 85% in den Kot über, nur bei großen Dosen findet man es im Harn. Verfüttert man Phenolphthaleindiisodichinon, so erscheint nur selten Phthalein im Harn. Beim Hunde wird ein geringer Teil als gepaarte Glykuronsäure ausgeschieden⁶⁾.

Schwachgefärbte Alkalisalze des Phenolphthaleins werden hergestellt indem man Phenolphthalein mit Alkalialkoholaten oder alkoholischen Laugen bei Gegenwart von Alkohol oder Benzol verbindet, die Verbindung auskristallisieren läßt oder mit Äther fällt⁷⁾.

Das Calciumsalz des Phenolphthaleins wird durch Behandlung von Phenolphthalein mit Calciumalkoholat gewonnen⁸⁾.

Die schwachgefärbten Alkalisalze des Phenolphthaleins sind nach ihrer

¹⁾ Hoffmann-La Roche, Basel, D.R.P. 406210, Schw.P. 100806, Zusatz zu Schw.P. 104250, 104251, 104252, 104253.

²⁾ Moore, Ch. W.: Journ. of the chem. soc. (London) Bd. 97, S. 1797. 1910.

³⁾ Zimmer, D.R.P. 211197. ⁴⁾ D.R.P. 226111, Zusatz zu D.R.P. 211197.

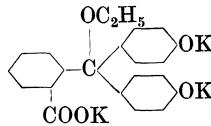
⁵⁾ Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 26.

⁶⁾ Fleig, C.: Journ. pharm. chim. [6] Bd. 29, S. 55.

⁷⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 223968.

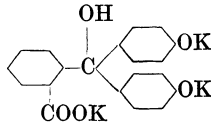
⁸⁾ D.R.P. 223969, Zusatz zu D.R.P. 223968.

Darstellung aus Alkoholaten und da sie beim Erhitzen Alkohol verlieren, kaum als einfache Salze, sondern als Äthylderivate der Formel



anzusehen¹⁾.

Trikaliumphenolphthalat

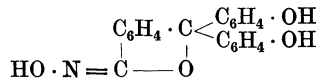


wirkt subcutan bei Hunden abführend. Das dreibasische Salz des Phenolphthaleins reizt lokal und wirkt nicht sicher abführend²⁾.

Phenolphthalein-Natrium steigert zunächst den Tonus des Darmes, oft krampfhaft, lähmt dann. o-Toluylsäure hat keine merkliche Wirkung. Phenollösung macht Tonussteigerung. 4.4'-Dioxydiphenylmethan lähmt den Darmmuskel stark. 4.4'-Dioxybenzophenon wirkt schwächer, aber ähnlich. 4'-Oxydiphenylmethan-2-carbonsäure steigert in neutraler Lösung den Tonus unter allmählicher Abnahme der Frequenz. Phenolphthalein in neutraler Lösung setzt die Amplitude sehr wenig herab. 4-Oxydiphenylphthalid wirkt als Natrium-Salz ähnlich wie Phenolphthalein. Benzamin gleichfalls; nach Lähmung steigt der Tonus wieder. Rosolsäure gleichfalls, aber schwächer. Phenolphthalon und Dimethylanilinphthalein wirken wie Phenolphthalein, Fluoresceinnatrium fast gar nicht. Die Wirksamkeit des Phenolphthaleins ist nicht auf die chinoider Form zurückzuführen. Wichtig ist die Diphenylmethangruppe, deren Wirkung durch Ersatz des Methylenwasserstoffes durch weitere Phenylreste noch gesteigert wird. Der Lactonring spielt keine große Rolle³⁾.

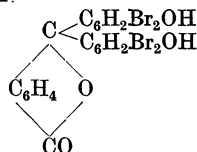
J. J. Abel und L. Rowntree⁴⁾ haben gezeigt, daß die Einführung von vier Chloratomen in das Phenolphthaleinmolekül die Absorption, Exkretion und laxative Wirkung des Phthaleins alteriert und eine milde anhaltende Wirkung erfolgt, wenn man es hypodermatisch gibt.

Phenolphthaleinoxim



hydrolysiert im Organismus in p-Aminophenol und p-Oxy-o-benzoylbenzoesäure, zeigt weder reizende noch laxative Wirkung, was durch den Mangel an chinoider Struktur zu erklären ist⁵⁾.

Tetrabromphenoltetrachlorphthalein



wirkt nur milde abführend.

¹⁾ Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 33, S. 59, 1911.

²⁾ Rowntree, L. G.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 2, S. 469. 1911.

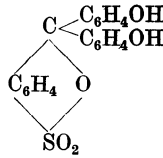
³⁾ Ogata, A. u. T. Kondo: Journ. pharm. soc., Japan 1925, Nr. 518, S. 12.

⁴⁾ Abel, J. J. u. L. G. Rowntree: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 1, S. 231. 1909.

⁵⁾ Dresbach, M.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 3, S. 161. 1912.

Phenoltetrachlorphthaleindiacetat und Tetrabromphenoltetrachlorphthaleindiacetat wirken nicht abführend.

Phenolsulfonphthalein¹⁾



ist wirkungslos, vielleicht wirkt es sehr leicht abführend.

Knoll & Co.²⁾ stellen aus Phenolphthalein mildwirkende Abführmittel her, indem sie dieses nach bekannten Methoden mit verschiedenartigen Säuren in die Diester überführen. Dargestellt werden: Phenolphthaleindiisovalerianat, -dibutyrat, -disalicylat und -carbonat.

Im Handel ist dieses Präparat unter dem Namen Aperitol und besteht aus einer Mischung gleicher Teile von Isovaleryl- und Acetylphenolphthalein³⁾.

Statt der Halogenide oder Ester der Fettsäuren kann man auch die freien Säuren in Gegenwart eines Kondensationsmittels auf Phenolphthalein einwirken lassen. Beschrieben ist die Darstellung des Phenolphthaleindizimtsäureesters⁴⁾.

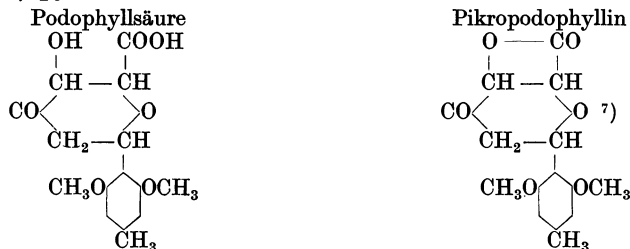
Kurt Ehrlich⁵⁾ in Berlin stellt Carvacrolphthalein in der Weise her, daß er Phthal säureanhydrid mit Carvacrol für sich oder unter Zusatz von Kondensationsmitteln auf 120° erhitzt. Dieses soll dem Phenolphthalein und dem Thymolphthalein gegenüber sich durch Reizlosigkeit auszeichnen.

Jalapin ist nach J. Samelson ein Anhydrid der zweibasischen Jalapinsäure C₁₇H₃₀O₉. Es zerfällt beim Erwärmen mit verdünnten Säuren in Jalapinol und Zucker. Jalapinol ist ein Aldehyd, wahrscheinlich ein Tetrabutyaldehyd.

In der Jalapin-Elateringruppe sind die freien Säuren und deren Salze unwirksam, ihre Anhydride dagegen wirksam.

Convolvulin und Jalapin wirken hämolytisch wie Saponine und Agaricin. Subcutan und intravenös gegeben wirken sie nicht abführend und nicht hämolytisch. Die Abführwirkung fehlt, da sie den direkten Kontakt der Saponine mit der Darmschleimhaut erfordert⁶⁾.

Podophyllotoxin C₁₅H₁₄O₆ ist der identische wirksame Bestandteil von Podophyllum emod. und Podophyllum pelt. Es ist eine neutrale, stark abführende, darmreizende Substanz. Wahrscheinlich ist Pikropodophyllin das Lacton der Podophyllsäure, welche die Oxycarbonsäure der Dimethoxymethylphenylhydro-γ-pyronsäure ist.



Das aus dem wirksamen Podophyllotoxin bei Behandlung mit Alkalien entstehende isomere Pikropodophyllin wirkt sowohl subcutan injiziert irritierend, ist aber als Purgans ganz unsicher. Podophyllinsäure wirkt als Natriumsalz nicht purgierend⁸⁾.

¹⁾ Americ. Chem. Journ. Bd. 6, S. 180; Bd. 20, S. 257. ²⁾ D.R.P. 212892.

³⁾ Hammer u. Vieth: Med. Klinik 1908, S. 1410. — Pharm. Zeitg. Bd. 53, 582.

⁴⁾ D.R.P. 216799, Zusatz zu D.R.P. 212892. ⁵⁾ D.R.P. 225893.

⁶⁾ Heinrich, G.: Biochem. Zeitschr. Bd. 88, S. 13. 1918.

⁷⁾ Dunstan u. Henry: Proc. of chem. soc. (London) 1897/1898, Nr. 189.

⁸⁾ Makenzie u. Dixon: Edinburgh med. journ. 1898, Nov., S. 134.

Arecolin und ähnlich wirkende Verbindungen.

Hexahydroderivate der N-Methylpyridin-3-carbonsäureester (N-Methylnikotinsäureester) erhält man durch Reduktion mit Wasserstoff bei Gegenwart von Metallen der Platingruppe aus Alkylpyridiniumsalzen der Pyridin-3-carbonsäureester¹⁾.

Hydrierte N-Alkylpyridin-3-carbonsäureester erhält man durch Reduktion von Trigonellin, deren N-Alkylhomologen oder der Salze dieser Verbindungen mit Metallen in stark saurer Lösung bei Gegenwart von Metallen²⁾. Beschrieben wird N-Methylhexahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester; ferner N-Äthylhexahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester. Die Halogenderivate, z. B. das Jodmethylat, sollen therapeutisch wertvoll sein.

Betaine der Pyridinreihe werden mit Alkoholen unter Zugabe von starken Säuren verestert. Dargestellt wurde das Chlorid des N-Methylpyridin-3-carbonsäuremethyl-esters³⁾.

Betaine der Pyridinreihe erhält man durch Behandlung von Pyridincarbonsäure in alkalischer Lösung bei etwa 100° mit Methylchlorid. Durch Einpressen von Methylchlorid in Pyridin-3-carbonsäure in wässriger Sodalösung bei ca. 100–120° im Rührautoklaven entsteht Pyridin-3-carbonsäuremethylbetain (Trigonellin). Pyridin-2,3-dicarbonsäure (Chinolinsäure) gibt ein Pyridin-2,3-dicarbonsäuremethylat⁴⁾.

Hydrierte N-Alkylpyridin-3-carbonsäureester erhält man, wenn man die N-Halogenalkylate der Pyridin-3-carbonsäurealkylester mit Metallen und Halogenwasserstoffsäuren in Gegenwart eines nicht hydrolytisch spaltenden Lösungsmittels behandelt.

Pyridin-3-carbonsäuremethylester-N-chlormethylat in Methylalkohol gelöst gibt bei Reduktion mit Zinn und Salzsäure bei 100° N-Methylhexahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester⁵⁾.

N-Halogenalkylate des Pyridin-3-carbonsäuremethylesters (Nicotinsäuremethylesters) erhält man, wenn man den Pyridin-3-carbonsäuremethylester mit Halogenalkylen behandelt, so z. B. wird Pyridin-3-carbonsäuremethylester mit methylalkoholischem Brommethyl unter Druck auf 100° erwärmt. Das N-Jodmethylat und N-Chlormethylat des Pyridin-3-carbonsäuremethylesters werden ebenfalls dargestellt. Sie wirken arecolinartig⁶⁾.

Säurealkylate hydrierter N-Alkylpyridin-3-carbonsäureester erhält man durch Behandlung der nach D.R.P. 340874 und 340873 erhältlichen hydrierten N-Alkylpyridin-3-carbonsäureester mit Halogenalkylaten oder anderen Säurealkylaten. Die Substanzen wirken arecolinartig⁷⁾.

An Stelle der Halogenalkylate der Pyridin-3-carbonsäurealkylester verwendet man andere quaternäre Ammoniumsalze dieser Aminosäureester. Beschrieben sind N-Methylhexahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester und N-Äthylhexahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester⁸⁾.

Derivate basischer Oxyalkyläther werden dargestellt, indem man entweder auf aliphatische Alkamine oder ihre Halogenide Alkylenglykole oder Alkylchlorhydrine oder Alkylenoxyde einwirken läßt und die so entstandenen Dialkylaminoalkoxyalkyläther mit Alkylierungsmitteln behandelt, oder daß man die durch Anlagerung von alkylierenden Mitteln an die Alkamine erhältlichen quaternären Verbindungen in ihre Oxyalkyläther überführt oder die halogenierten Oxyalkyläther mit tertiären Aminen behandelt. — Durch die Substitution des H-Atoms der OH-Gruppe des Cholins oder seiner N- und C-Homologen durch einen Oxyalkylrest gelangt man zu verhältnismäßig wenig giftigen Verbindungen von ausgesprochener Arecolinwirkung. Beschrieben ist Dimethylaminoäthylglykol ($(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$, Oxyäthyläthertrimethylammoniumjodid, Oxyäthyläthertrimethylammoniumbromid, Oxyäthyläthertrimethylammoniumnitrat, Oxyäthyläther des Methyl-diäthylammoniumjodid, Glyceryläther des Diäthylaminoäthylalkohols, Glyceryläther des Bismethyl-diäthoxyäthylammoniumjodid⁹⁾. Die dem Arecolin ähnliche Wirkung aufweisenden Produkte werden als Laxativa in Form von Injektionen verwendet.

Man behandelt entweder die durch Einwirkung von Alkylenglykolen auf aliphatische Alkamine erhältlichen basischen Äther mit acylierenden und alsdann alkylierenden Mitteln oder Oxyalkyläthertrialkylammoniumhalogenide mit acylierenden Mitteln.

Beschrieben sind Acetyloxyäthyläthertrimethylammoniumbromid, Acetyloxyäthyläthertrimethylammoniumjodid. Die Verbindungen wirken wie Arecolin und sollen als Laxativa subcutan injiziert Verwendung finden¹⁰⁾.

1) E. Merck, D.R.P. 336414.

2) E. Merck, D.R.P. 344028.

3) E. Merck, D.R.P. 344029.

4) E. Merck, D.R.P. 344030.

5) R. Wolfenstein, D.R.P. 340873.

6) R. Wolfenstein, D.R.P. 340874.

7) R. Wolfenstein, D.R.P. 346461 und D.R.P. 348379.

8) R. Wolfenstein, D.R.P. 346888, Zus. zu D.R.P. 340873.

9) Bayer, Leverkusen, D.R.P. 398010. A.P. 1518689.

10) A.P. 1580012.

Cotoin.

Cotoin, der wirksame Bestandteil der Cotorinde ist der Monomethyläther des 2.4.6-Trioxybenzophenons, $\text{CH}_3\text{O} \cdot \begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OH} \end{array} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4$ ein Derivat des Phloro-

glucins. Cotoin wirkt in der Weise gegen Diarrhöen, daß es eine eigentümliche Wirkung auf die Darmgefäße äußert. Diese werden erweitert und zur Resorption angeregt¹⁾. Nach Impens ist die von Albertoni beschriebene aktive Erweiterung der Darmgefäße nicht der tatsächliche Mechanismus der antidiarrhoischen Wirkung des Cotoins. Die spezifische Wirksamkeit dieses Körpers liegt vielmehr in der Herabsetzung des Tonus und der Verminderung der Pendelbewegungen der Darmmuskulatur, die er verursacht. Doch kommen dem Cotoin keinerlei adstringierende und keine besonderen antiseptischen Wirkungen zu. Subcutan wirkt es bei Kaninchen nicht toxisch. Es wirkt im Darne antifermentativ und geht in den Harn, nicht aber in die Milch über. Cotoin wird zur Hälfte an Schwefelsäure, zur Hälfte an Glykuronsäure gebunden im Harn ausgeschieden.

Vom Cotoin ausgehend, welches einen scharfen Geschmack hat, wurde, um diesen dem Präparate zu benehmen, ein Fortoin genanntes, Cotoinderivat durch Einwirkung von Formaldehyd auf Cotoin dargestellt²⁾. Der Körper ist als Methylenicotoin $\text{CH}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_4)_2$ anzusehen. Es fehlt ihm der scharfe Geschmack der Muttersubstanz und er soll auch angeblich eine kräftigere Wirkung besitzen, besonders soll die bactericide Kraft eine erhöhte sein³⁾, durch die Kuppelung kommt es zu einer weiteren Wirkungssteigerung.

Man kann behufs Herstellung geschmackloser Cotoinderivate auch so verfahren, daß man in Methylenicotoin einen Cotoinrest durch den Rest eines ein- oder mehrwertigen Phenols ersetzt, wodurch zusammengesetzte Körper erhalten werden, welche als Methylenicotoinphenole bezeichnet werden können.

Von solchen Derivaten des Cotoins wurden beispielsweise dargestellt: Methylenicotoinresorcin, Methylenicotoinhydrochinon, Methylenicotoinguajakol, Methylenicotointannin, Methylenicotoin- β -naphthol.

Die Darstellung geschieht durch Lösen von Cotoin und Phenol in Eisessig, Zusatz von Formaldehydlösung und eines Gemisches von konz. Schwefelsäure und Eisessig. Man kühlt während der Reaktion und filtriert den Niederschlag ab. Die gebildeten Körper sind in Wasser unlöslich, in Alkalien löslich.

Der Zusammensetzung nach müssen diese Körper die antiseptischen Wirkungen der Phenole mit den darntonisierenden des Cotoins vereinigen⁴⁾.

Alizaringelb A ist Trioxybenzophenon und unterscheidet sich vom Cotoin durch das Fehlen der Methylgruppe. Alizaringelb wird wie Cotoin vollständig resorbiert und teils an Schwefelsäure, teils an Glykuronsäure gebunden im Harne ausgeschieden.

Paracotoin wird an Schwefelsäure und Glykuronsäure gebunden im Harne ausgeschieden⁵⁾.

Paracotoin ist wahrscheinlich ein Phloroglucinderivat, das mit dem Phenylcumalin der echten Cotorinde verwandt ist.

Die Methylierung macht eine Abschwächung der Wirksamkeit gegenüber Diarrhöe. Die Verbindung, welche die Ketogruppe zwischen den beiden freien Hydroxylen in Orthostellung hat, hat die stärkste Wirkung, es ist Cotoin.

¹⁾ Diese Beobachtung Albertonis bestreitet Mohr (Privatmitteilung).

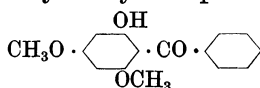
²⁾ D.R.P. 104362.

³⁾ Overlach: Zentralbl. f. inn. Med. 1900, Nr. 10. — Neter: Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 48.

⁴⁾ D.R.P. 104903.

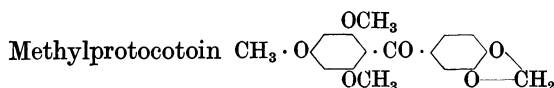
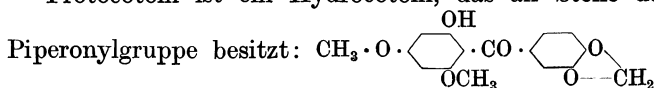
⁵⁾ Jodlbauer, A. u. S. Kurz: Biochem. Zeitschr. Bd. 74, S. 340. 1916.

Hydrocotoin ist 2.4-Dimethyltrioxybenzophenon

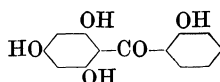


Methylhydrocotoin ist 2.4.6-Trimethyltrioxybenzophenon.

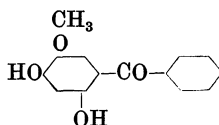
Protocotoin ist ein Hydrocotoin, das an Stelle der Benzoylgruppe eine



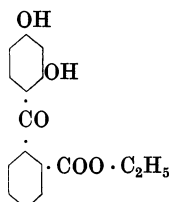
2.4.6.2'-Tetraoxybenzophenon wurde wegen seiner Verwandtschaft mit dem Cotoin als Antidiarrhoicum untersucht und brauchbar gefunden. Per os ist es auch in hohen Dosen ungiftig. Auf die glatte Muskulatur und auf das Herz wirkt es in sehr großen Dosen lähmend.



P. Karrer¹⁾ versuchte durch Umsatz von Phloroglucinmethyläther mit Benzonitril und Salzsäure Cotoin zu erhalten. Er erhielt jedoch das isomere Isocotoin



Resaldol



welches ähnlich wie Cotoin gebaut ist, hat eine dem Cotoin analoge Wirkung. Es ist geschmacklos und reizlos²⁾.

Resaldol (Resorcinbenzoylcarbonsäureäthylester) wirkt auf den Dünndarm. Es entsteht eine starke Erschlaffung des Normaltonus³⁾.

Man verestert 1.5- bzw. 1.6-Dioxynaphthoyl-o-benzoesäure nach den üblichen Methoden mit Alkoholen. Beschrieben sind 1.6-Dioxynaphthoyl-o-benzoesäureäthylester, 1.6-Dioxynaphthoyl-o-benzoesäureäthylester, 1.5-Dioxynaphthoyl-o-benzoesäureäthylester. Die Verbindungen sind Antidiarrhoica, 1.6-Dioxynaphthoyl-o-benzoesäureäthylester ist ein Antihelminthicum⁴⁾.

Durch Veresterung der o-Oxybenzoylbenzoesäure, wie der o-2.4-Dioxybenzoylbenzoesäure erhält man stopfende Verbindungen.

Beschrieben sind: 2.4-Dioxybenzoyl-o-benzoesäureäthylester, 3.5-Dibrom-2.4-dioxybenzoyl-o-benzoesäureäthylester, 2-Oxybenzoyl-o-benzoesäureäthylester, 2-Oxy-5-methylbenzoyl-o-benzoesäureäthylester, 3-Oxy-4-methylbenzoyl-o-benzoesäureäthylester, 2.4.6-Trioxybenzoyl-o-benzoesäureäthylester, 2.4-Dioxybenzoyl-o-benzoesäurepropylester⁵⁾.

¹⁾ Helvetica chim. acta. Bd. 2, S. 786. 1919.

²⁾ Impens: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 39, Nr. 38, S. 1829. 1913.

³⁾ Henrichs, Richard: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 164, S. 303. 1916.

⁴⁾ Ciba, Schw.P. 90806, 91106, 91107.

⁵⁾ Bayer, D.R.P. 269336.

Man kann zu den gleichen Verbindungen kommen, wenn man in den entsprechenden Aminobenzoyl-o-benzoessäureestern die Aminogruppe durch die Hydroxylgruppe ersetzt¹⁾.

m-Phenylendiamin ist ein Antidiarrhoicum²⁾. Das Chlorhydrat desselben wurde Lentin benannt.

Magensafttreibende Mittel.

Gewöhnlich werden in der Therapie als Appetit erregende Mittel insbesondere die Bitterstoffe verwendet, sowohl die bitteren Alkaloide, wie Chinin und Strychnin, als auch die verschiedenartigen bitteren Glykoside aus Pflanzen.

Die intensiven Riechstoffe der Früchte und Gewürze (zumeist Ester und Terpene), sowie die Bitterstoffe und gewisse Alkaloide bewirken (J. Pohl) oft in kurzer Zeit ein deutliches Ansteigen der Zahl weißer Blutkörperchen im zirkulierenden Blut. Die Alkohole, Alkalisalze sind in dieser Richtung gar nicht, von den Metallverbindungen salpetersaures Wismut und Eisenoxyd nicht regelmäßig wirksam. Sie wirken verdauungsbefördernd und appetitmachend, sie sind imstande, disponibles Nährmaterial aus den Reservestoffbehältern in den Kreislauf zu bringen und in dieser Förderung des cellulären Nährstofftransports darf wohl nach Pohls Ansicht die so lange gesuchte Ursache der allenthalben geübten diätetischen und therapeutischen Verwendung dieser Stoffe gesucht werden³⁾.

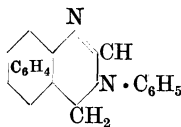
Da die wahre Natur des Secretins nicht bekannt ist, so hat man mit Histamin (β -Imidazolyläthylamin) Versuche gemacht. Dieses erwies sich bei intravenöser Einführung als wichtiges Mittel für die Sekretionsförderung des Magensaftes.

β -Alanin wirkt sehr stark Magensaft treibend, weniger Glykokoll und Cystein. Andere Aminosäuren sind unwirksam⁴⁾.

Sehr stark safttreibend ist starker Alkohol.

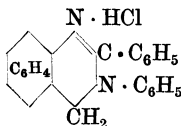
Durch Zufall ist man auf synthetischem Wege zu einem Appetit reizenden Mittel gelangt.

C. Paal stellte Phenylidihydrochinazolin dar,



in der Hoffnung, einen stark antimykotischen Körper zu erhalten. Aber bei den Tierversuchen und bei Versuchen an Menschen zeigte die Substanz nur äußerst geringe Giftigkeit und bei innerer Einnahme bitteren Geschmack und ein auffallend frühzeitiges Hungergefühl. Andere von Penzoldt⁵⁾ nach dieser Richtung hin untersuchte, dem Phenylhydrochinazolin, Orexin genannten, nahe verwandte Körper können keine solchen appetiterregenden Eigenschaften auslösen. Nach dieser Richtung wurden untersucht:

Diphenylidihydrochinazolin ist ohne jede Wirkung.



¹⁾ D.R.P. 279201, Zusatz zu D.R.P. 269336.

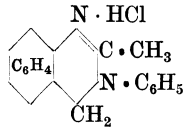
²⁾ Unverricht: Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1225.

³⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 25, S. 51.

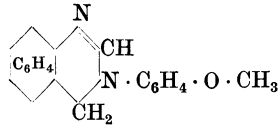
⁴⁾ Joy, A. C. u. A. J. Jarvis: Americ. Journ. of physiol. Bd. 71, S. 591. 1925.

⁵⁾ Therap. Monatsh. 1890, S. 59 u. 374.

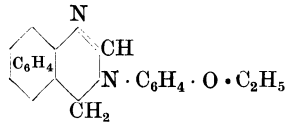
Methylphenyldihydrochinazolin ist sehr giftig. Am Menschen wurden wegen der hohen Giftigkeit keine Versuche gemacht.



Anisyldihydrochinazolin ist erheblich giftiger als Orexin, macht aber keinen Appetit.



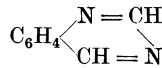
Weniger giftiger als dieses, aber giftiger als Orexin, ist Phenäthyldihydrochinazolin. Es zeigt sich eine Andeutung von Appetitvermehrung.



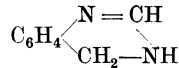
Salzsaures Tolyldihydrochinazolin ist ebenso giftig wie Orexin, aber ohne Appetitwirkung.

Bei der Einwirkung von Benzoylchlorid auf Phenyldihydrochinazolin (Orexin) in Gegenwart von Pyridin entsteht das Dibenzoylderivat des Phenyltetrahydrochinazolins, welches beim Verseifen mit Säure wieder Phenyldihydrochinazolin gibt¹⁾.

Weddige bezeichnet als Chinazolin einen Körper von der Formel



Chinazolinderivate, welche sich von einem Dihydrochinazolin ableiten



entstehen durch Reduktion des o-Nitrobenzylformanilids, o-Nitrobenzylformotoluids usw. Es bildet sich intermediär die Aminoverbindung, die unter spontaner Wasserabspaltung das entsprechende Chinazolinderivat liefert.

Bei der Darstellung des Phenyldihydrochinazolins²⁾ verfährt man in der Weise, daß man o-Nitrobenzylchlorid behufs Gewinnung des o-Nitrobenzylanilins mit Anilin eine Stunde lang auf 100° erhitzt. Mit verdünnter Essigsäure entfernt man das salzsaure Anilin und das überschüssige Anilin und erhitzt den Rückstand mit Ameisensäure, es bildet sich o-Nitrobenzylformanilid und nun reduziert man in üblicher Weise die Nitrogruppe zur Aminogruppe. Beim Eindampfen der wässrigen Lösung der salzsauren Base krystallisiert dann unter Wasserabspaltung salzsaures Phenyldihydrochinazolin heraus. Ebenso verfährt man bei der Darstellung der entsprechenden p-Tolyl-, p-Anisyl- und p-Phenetyl-derivate. Man kann auch zu denselben Körpern gelangen, wenn man die durch Reduktion von o-Nitrobenzylanilin usw. erhaltenen Aminoderivate mit Ameisensäure erhitzt.

Die Darstellung des Orexins gelingt auch vom o-Aminobenzylalkohol ausgehend, wenn man auf denselben Formanilid einwirken läßt. Es ist nicht notwendig, fertiges Formanilid zu verwenden, es genügt vielmehr, o-Aminobenzylalkohol mit Ameisensäure und Anilin oder mit ameisen-sauren Salzen und salzsaurem Anilin unter geeigneten Bedingungen zu kondensieren. Die Reaktion wird bei 100—130° unter Verwendung von Kaliumbisulfat, salzsaurem Anilin usw. als wasserentziehenden Mitteln ausgeführt³⁾.

Wie salzsaures Orexin hat sich auch die freie Base, das Phenyldihydro-

1) Kalle & Co., Biebrich, D.R.P. 164426. 2) D.R.P. 57712.

3) D.R.P. 113163. — Penzoldt: Therap. Monatsh. 1893, S. 204.

chinazolin, als echtes Stomachicum in der Praxis gut bewährt, doch haftet dieser Substanz der Nachteil an, daß sie einen schlechten Geschmack besitzt. Gerbsaures Orexin hingegen ist ein im Wasser unlösliches Pulver, dem aus diesem Grunde der Nachteil der Muttersubstanz nicht mehr anhaftet¹⁾. Das so erhaltene gerbsaure Orexin ist in verdünnter Salzsäure leicht löslich, was die Wirkung dieses Präparates im Magen erklärt.

Die Darstellung des gerbsauren Orexins geschieht in der Weise, daß man eine wässrige Lösung von salzsaurem Orexin bei 40—50° mit einer wässrigen Gerbsäurelösung mischt und durch Zusatz von essigsaurem Natron in wässriger Lösung das gerbsaure Orexin aus der Lösung fällt²⁾.

Vom Phenyl-dihydrochinazolin ist bekannt, daß es ein Stomachicum ist. Die folgenden Derivate setzen den Blutdruck stark herab und veranlassen eine Erweiterung der Blutgefäße. Man stellt sie dar durch Addition von Alkylverbindungen an Chinazolin, z. B. Jodäthyl oder Jodmethyl, aus denen man dann mit starker Kalilauge die freie Oxybase gewinnen kann³⁾.

¹⁾ Steiner, F.: Wien. med. Blätter 1897, Nr. 47, S. 768.

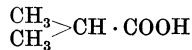
²⁾ A.P. 615307.

³⁾ Gabriel S. u. James Colman, Berlin, D.R.P. 161401.

Siebentes Kapitel.

Antihelminthica.

Phloroglucin und seine Derivate sind für den Synthetiker aus dem Grunde interessant, weil es R. Böhm gelungen ist, den Nachweis zu führen, daß Filixsäure, einer der wirksamen Bestandteile des verbreitetsten Bandwurmmitteils, des Extractum filicis maris, ein Phloroglucinderivat ist, da sich bei den Spaltungen der Filixsäure Phloroglucin, sowie homologe Phloroglucine neben Isobuttersäure



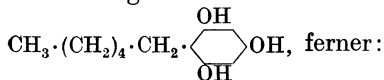
nachweisen ließen. Insbesondere gelang es Böhm, durch Behandeln der Filixsäure mit Zinkstaub und Natronlauge die Filicinsäure $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$ zu erhalten, welche sich als im Kern alkyliertes bisekundäres Phloroglucinderivat erwies.

Interessant ist noch, daß die Filixsäure selbst wirksam ist, während ihr Anhydrid sich als unwirksam erweist.

Filicinsäure ist wirkungslos. Filixsäure tötet Frösche zu 2 mg, Aspidin in Dosen von 1 mg, Albaspidin kommt dem Aspidin sehr nahe. Filicinsäurebutanon ist etwa fünfmal schwächer wirksam als Filixsäure.

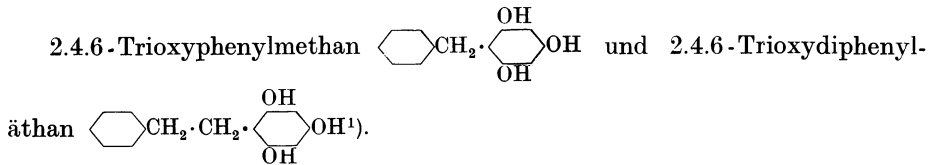
Phloroglucin ist unwirksam, Monomethylphloroglucin für Frösche giftig, Dimethylphloroglucin macht in relativ großen Dosen die Initialerscheinungen der Monomethylphloroglucinvergiftung¹⁾. Monomethylphloroglucin ist toxisch, Dimethylphloroglucin ist viel schwächer wirksam, Trimethylphloroglucin ganz unwirksam. Die Wirkung steht also im Zusammenhang mit dem Eintritte einer Methylgruppe in das Phloroglucin, jedoch mit der Besonderheit, daß sie mit dem Eintritt mehrerer Methylgruppen wieder vernichtet wird. Wenn bigeminierte Äthylgruppen für die Kernwasserstoffe eintreten, erhält man Substanzen, welche durchaus strychninartig wirken. Die methylierten Derivate zeigen zum Unterschiede von den äthylierten keine Wirkung. Die Phloroglucinderivate mit bigeminierten Äthylgruppen verhalten sich beim Säugetier und beim Kaltblüter verschieden. Beim Säugetiere reagieren die reinen Ketoderivate nicht, sondern es ist zum Zustandekommen der Wirkung noch die Gegenwart einer Hydroxylgruppe notwendig. Beim Frosche hingegen wirken die Ketoderivate auch bei Abwesenheit von Hydroxyl sehr gut strychninartig. Untersucht wurden Diäthylphloroglucin, Tetraäthylphloroglucin, Pentaäthylphloroglucin, Hexamethylphloroglucin, Hexaäthylphloroglucin. Die Substanzen zeigen keine narkotischen Effekte. Die bigeminierten Äthylgruppen können in bestimmten Ringbindungen strychninartige Krämpfe verursachen²⁾.

Phloroglucin hat keine Desinfektionswirkung, hingegen Hexylphloroglucin,

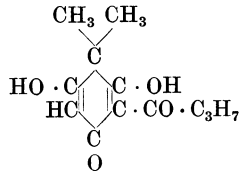


¹⁾ Straub, W.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 48, S. 19. 1902.

²⁾ Fränkel, S.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1908, Suppl. Schmiedeberg-Festschrift S. 181.



Die Wirksamkeit der Phloroglucinderivate bei Würmern beginnt erst mit dem Eintritte des Buttersäurerestes in das Filicinsäuremolekül, wodurch Filicinsäurebutanon

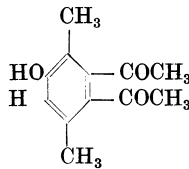


entsteht.

Der Eintritt von 1 oder 2 Molekülen Phloroglucin verstärkt die Wirkung der Verbindung, denn Albaspidin ist wirksamer als Filicinsäure, während Filixsäure als Kondensationsprodukt von drei methylierten Phloroglucinen noch wirksamer ist als Albaspidin.

Albaspidin, Filixsäure und Flavaspidsäure enthalten die Filicinsäurebutanongruppe in der durch das Brückenmethylen modifizierten Form bloß einmal, womit vielleicht, nach Walther Straub, ihre schwächere Wirkung dem Albaspidin gegenüber in Zusammenhang zu bringen ist.

Aspidinol



unterscheidet sich von Filicinsäurebutanon bloß dadurch, daß die zwei Methylgruppen an getrennten C-Atomen — das eine als Methoxyl — stehen, dabei überragt es an Wirksamkeit Filicinsäurebutanon beträchtlich.

Die Filixsäure dürfte durch Muskellähmung auf Bandwürmer wirken. Die reine Filixsäure ist ein höchst unsicheres Bandwurmmittel. Im Organismus entsteht aus ihr Trimethylphloroglucin²⁾.

Rotlerin aus der Kamala ist ebenfalls ein der Filixsäure verwandter Körper, welcher Trimethylphloroglucin abspaltet und ketonartig gebundene Buttersäurereste enthält (R. Böhm). Rotlerin gibt bei der Spaltung mit Natronlauge und Zinkstaub Trimethylphloroglucin und ferner Buttersäure. Es schließt sich chemisch eng an die Körper der Filixreihe an³⁾.

Ascaridol aus dem amerikanischen Wurmsamen (*Chenopodium ambrosioides* L. var. *antihelminthicum*) gibt bei der Oxydation mit Permanganat Isobuttersäure⁴⁾.

¹⁾ Klarmann, E. u. W. Figdor: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 48, S. 803. 1926.

²⁾ Straub, W.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 48, S. 1. 1902. — S. d. Chemie dieser Verbindungen R. Böhm, Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 301, S. 17/1; Bd. 307, S. 249; Bd. 318, S. 230.

³⁾ Telle, H.: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 244, S. 441.

⁴⁾ Schimmel & Co., Geschäftsber. April 1908.

Die zur Filixsäuregruppe gehörigen Stoffe sind im wesentlichen nach dem Typus des Diphenyl- und Triphenylmethan konstituierte Derivate des Phloroglucins und seiner Homologen und zeichnen sich außerdem durch ketonartige gebundene Buttersäurereste aus.

Das im Tanacetum vulgare enthaltene Tanacetin ist ebenfalls ein wurmtreibendes Mittel. Beim Schmelzen mit Ätzkali erhält man aus diesem Brenzcatechin und Buttersäure. Tanacetin ist amorph, mit dem Charakter einer Säure. In den physiologischen Eigenschaften besteht Übereinstimmung zwischen der Filixsäure und dem Tanacetin. Filixsäure und Tanacetin sind beide Phenol-derivate, die erstere von Phloroglucin, das letztere von Brenzcatechin sich ableitend. Als weiteres Spaltungsprodukt erhält man aus dem Filicin Isobuttersäure, aus dem Tanacetin Buttersäure.

Es ist eigentümlich, daß die meisten Bandwurmmittel Isobuttersäure oder Buttersäure abspalten, denn Kosotoxin $C_{25}H_{35}O_2$ wird durch Ätzbaryt in kristallinisches Kosin, Acrolein und Isobuttersäure zerlegt.

Polystichin aus *Polystichum spinulosum* gibt nach Analogie mit Filicin Polystichinsäure und Polystichinol $C_{21}H_{30}O_9$, ein Phenol und normale Buttersäure¹⁾.

Cineol (Eucalyptol) wurde als *Antiascaridiacum* versucht. Es wirkt auf Kaltblüter bei Injektion lähmend. Es tötet aber die Parasiten nicht. Für Warmblüter ist es wenig giftig²⁾.

Auf die Konstitutionsermittlung, daß die meisten Bandwurmmittel nach den eben dargestellten Erfahrungen sich als Derivate des Phloroglucins bzw. Brenzkatechins und der Buttersäure bzw. Isobuttersäure erweisen, sich stützend, versuchte P. Karrer³⁾ synthetische Verbindungen herzustellen von ähnlicher Konstitution und ähnlicher pharmakologischer Wirkung wie die Filixpräparate.

Durch Einwirkung von Buttersäure- und Isobuttersäurenitril auf Phloroglucin, Methylphloroglucin und Dimethylphloroglucin wurde Phlorbutyrophenon, Methylphlorbutyrophenon, 1.3-Dimethylphlorbutyrophenon, Phlorisobutyrophenon, Phlorbutyrophenonmethyläther, Isoaspidinol hergestellt. Behandelt man Phlorbutyrophenon, Methylphlorbutyrophenon und Phlorisobutyrophenon in alkalischer Lösung mit Formaldehyd, so findet Kondensation zu Diphenylmethan- und Triphenylmethanderivaten statt. Aus Methylphlorbutyrophenon entsteht Methylendi[methylphlorbutyrophenon], das ganz analog aufgebaut ist wie Albaspidin und Flavaspidinsäure.

Behandelt man in kochendem Äther gelöstes Phloroglucin oder dessen kernmethylierte Derivate mit Buttersäure-, bzw. Isobuttersäurenitril und trockener gasförmiger Salzsäure, so erhält man die entsprechenden Ketimidchlorhydrate, die nach dem Ansäuern und Kochen mit Wasser in Salmiak und die entsprechenden Trioxybutyro-, bzw. Trioxyisobutyrophenonderivate gespalten werden. Beschrieben sind Trioxybutyrophenon, Methyltrioxybutyrophenon, Dimethyltrioxybutyrophenon. Schon in verdünnten Lösungen sollen diese Verbindungen Mittel gegen Eingeweidewürmer sein⁴⁾.

Während die Wirksamkeit der Filixkörper auf Würmer mit verstärkter Kondensation zunimmt, verhalten sich die synthetischen Phlorbutyrophenone umgekehrt. Die einfachen Phlorbutyrophenone und Phlorisobutyrophenone wirken stärker als die Methylendi[methylphlorbutyrophenone]. Die Isobuttersäurederivate wirken stärker als die Buttersäurederivate⁵⁾.

Als Bandwurmmittel werden noch beschrieben: Trioxybutyrophenon, Trioxyisobutyrophenon, Methyltrioxybutyrophenon, Dimethyltrioxybutyrophenon⁵⁾.

Phenole wirken auf den Wurm Muskel erregend, sowohl die einwertigen als

1) Poulsson, E.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 41, S. 24.

2) Brüning, H.: Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 3, S. 564.

3) Karrer, P.: Helvetica chim. acta Bd. 2, S. 466. 1919.

4) Höchst, E.P. 157854/1921. 5) Höchst, D.R.P. 364883.

auch die zweiwertigen, genau so wie Santonin und Lactone. Wenn man Phenoläther oder im Kern substituierte Phenole oder aromatische Alkohole verwendet, so ändert sich die Wirkung nicht. Die dreiwertigen Phenole wirken wie die Filixsäure, die Bewegungen werden träge. Wenn in das Phenolmolekül eine Acylgruppe eintritt, so steigt die Giftwirkung. In der homologen Reihe der Säureradikale zeigt sie einen weiteren Anstieg. Die Acetophenone wirken relativ schwach, während die Butyl-, Isobutyl- und Isocaprylverbindungen in sehr geringen Mengen wurmtötend wirken. Steigt man in der homologen Reihe noch weiter auf, so nimmt die Giftwirkung wieder ab. Die ein- und zweiwertigen Phenone zeigen die Wirkungsbilder der Lactone; die Phenone der dreiwertigen Phenole wirken ähnlich wie die Filixsäure. Die Derivate der Resorcin- und Phloroglucinreihe sind die wirksamsten, während die Phenone der Brenzcatechin- und Hydrochinonreihe schwächer wirken. Am schwächsten wirken die Phenone des Phenols. Schon die einfachen Ketone haben eine wurmtötende Wirkung. Sie wird aber erheblich verstärkt durch den Eintritt von Oxygruppen in den Kern; so ist das p-Oxyacetophenon etwa 20mal wirksamer als Acetophenon. Das Oxim wirkt fast gar nicht. Die Phenone nehmen an Giftwirkung ab, wenn man in den Kern der Phenole Substituenten einführt. Die Methylisobutyl- oder Isoamylphenone, Amylbutyrophenone sind erheblich unwirksamer als die Derivate ohne Kernsubstituenten. Verwandelt man die Phenone in Äther oder Ester, so schwächt sich die wurmtötende Wirkung ab. Treten Oxygruppen in die Acylradikale ein, so sinkt die Wirkung. Oxyacetophenone sind schwächer wirksam als die entsprechenden Acetophenone.

Substituiert man die Methylenwasserstoffe in den Lactongruppen der einfachen Phthalide oder Mekonine durch Acylgruppen oder Phenolgruppen mit freien oder verätherten Oxygruppen, so wird die Lactonwirkung nicht verstärkt, sondern abgeschwächt. Durch Einführung von Acylresten in den Benzolkern der Phthalide oder Mekonine wird die Wirkung ebenfalls nicht erhöht; ebenso läßt sich durch Überführung des Cumarins in Di- oder Trioxycumarine die Giftwirkung auf den Wurm nicht erhöhen (L. Lautenschläger).

Man verestert ar-Tetrahydro- β -naphthol (2-Tetralol) mit Säuren. Beschrieben werden: Benzolsulfosäuretetrahydro- β -naphthylester, p-Toluolsulfosäuretetrahydro- β -naphthylester, Carbaminsäuretetrahydro- β -naphthylester, p-Aminobenzosäuretetrahydro- β -naphthylester, Salicylsäuretetrahydro- β -naphthylester. Die Verbindungen sind geschmacklose Antihelminthica¹⁾.

Halogenierte Anhydride der o-Hydrocumarsäure (Melilotsäure) erhält man, wenn man Halogenocumarine oder Halogen-o-cumarsäuren mit Reduktionsmitteln behandelt und die so entstandenen Halogen-o-hydrocumarsäuren durch Erhitzen in die Anhydride überführt. Die Reduktion erfolgt ohne gleichzeitigen Ersatz der Halogenatome gegen Wasserstoff. Z. B. wird 3,5-Dichlorcumarin, durch Erhitzen von 3,5-Dichlorsalicylaldehyd mit Natriumacetat und Essigsäureanhydrid gewonnen in wässriger Suspension mit Natriumamalgam zu 3,5-Dichlormelilotsäure reduziert, die bei 210° in das Anhydrid übergeht.

Die 3,5-Dichlormelilotsäure kann auch durch Reduktion von 3,5-Dichlorcumarsäure mit Natriumamalgam in schwach essigsäure Lösung erhalten werden.

Beschrieben ist ferner das Anhydrid der 5-Chlormelilotsäure. Diese Anhydride sind Mittel gegen Eingeweidewürmer²⁾.

Rein aliphatische Lactone sind ohne wurmwidrige Wirkung. Bei Eintritt einer Arylgruppe (Phenylbutyrolacton, Phenylparakonsäurelacton) tritt eine schwache Erregung der Wurmmuskulatur ein, die aber weit unter der spezifischen Wirkung des Santonins zurückbleibt. Wirksamer sind cyclische Ketone, unter denen viele santoninähnlich wirken. Während Phthalsäure, ihr Anhydrid und dessen Kondensationsprodukte mit Phenolen keine wurmwidrige Wirkung haben, tritt eine solche beim Phthalid in gleicher Weise wie beim Santonin hervor,

¹⁾ Heyden, Radebeul. D.R.P. 414261.

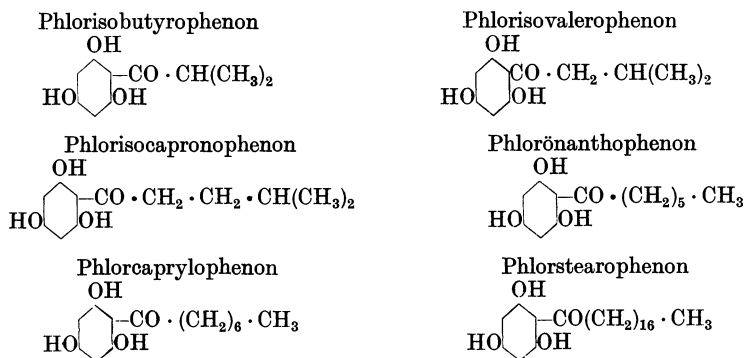
²⁾ Grenzach, D.R.P. 386619.

während die Giftwirkung für Warmblüter viel geringer ist, die krampferregende fehlt. Ebenso günstig wirken Derivate des Phthalids, in denen einerseits ein Wasserstoff der CH_2 -Gruppe durch ein Radikal ersetzt ist, andererseits im Kern eine oder mehrere Methoxygruppen enthalten sind oder beides der Fall ist,

wie z. B. bei den Mekoninen $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_2$ $\begin{matrix} \text{CH} \cdot \text{OCR} \\ > \text{O} \\ \text{CO} \end{matrix}$. Dabei sind die Ver-

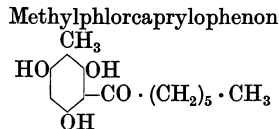
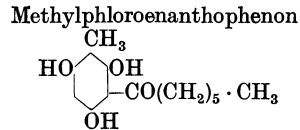
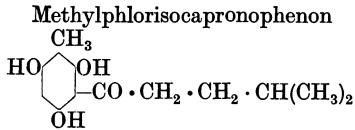
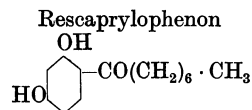
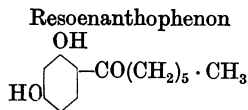
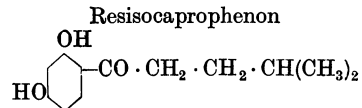
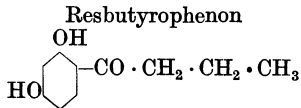
bindungen mit substituierter CH_2 -Gruppe, besonders bei Substitution durch niedrigere Alkyle, die wirksameren, während aromatische Radikale, sowohl Phenyl als Benzyl, die Wirkung schwächen; dies gilt auch für die der Filixsäure nahestehenden Substituenten Phloroglucin und Isobuttersäurephloroglucin. Wie die niederen aliphatischen Alkyle wirken auch die entsprechenden Säureradikale, wobei sich das Butyromekonin am wirksamsten zeigte. Eine besondere Steigerung der Wirkung durch Substituenten am Kern läßt sich nicht feststellen. Zwar hat die Einführung einer Aminomethansulfosäuregruppe den Vorteil, in den Natriumsalzen gut in Wasser lösliche Präparate zu liefern, doch wird hierbei die Wirkung auf die Würmer wie auf das Froschherz völlig aufgehoben. Ebenso hebt Ersatz der Radikale in den Alkylphthaliden oder Mekoninen durch Hydroxyl oder Brom die Wirkung auf. Der Ersatz des Anhydridsauerstoffs durch NH liefert in den Phthalimidinen Verbindungen, die für Warmblüter giftiger sind als die Lactone, am Wurmmuskelpräparat Erregung und Tonuszunahme ähnlich wie gewisse, die glatte Vertebratenmuskulatur stark beeinflussende Alkaloide bewirken. Campholid, seine Alkyl- und Acylderivate wirken schwächer als Santonin und die Phthalide; am wirksamsten sind in dieser Reihe die Äthyl-, Acetyl- und Butyrylderivate¹⁾.

Phlorisovalerophenon, Phlorönanthophenon, Phlorcaprylophenon und Phlorstearophenon, als Magnesiumsalze injiziert bringen in letalen Dosen die Würmer nicht zum Zerfließen. Dagegen verhalten sich Resbutyrophenon, Resisocapronophenon und namentlich Phlorisocapronophenon ähnlich der Filixsäure. Demnach kann der Phloroglucinkern der Filixpräparate durch den Resorcinkern ersetzt werden; ebenso lassen sich die als Träger der spezifisch antihelminthischen Wirkung angesehene Buttersäure- bzw. Isobuttersäurereste durch andere Säurereste vertreten. In der homologen Reihe der Phloroglucinfettsäureketone bedeutet Phlorisocapronophenon das Maximum der Wirksamkeit gegen Würmer. Die Ketone werden in der Weise dargestellt, daß man die trockene ätherische Lösung von Phloroglucin bzw. Resorcin, Fettsäurenitril und Zinkchlorid mit Salzsäuregas sättigte und das meist krystallisierende Ketimidchlorhydrat mit heißem Wasser verseift²⁾.



¹⁾ Lautenschläger, M. Ludwig: Ber. d. dtsh. pharm. Ges. Bd. 31, S. 279. 1921.

²⁾ Karrer, P. und S. Rosenfeld: Helvetica chim. acta. Bd. 4, S. 707. 1921.



Die Antihelminthica, die beim Menschen sehr wirksam sind, wirken auf die Darmparasiten des Hundes nicht. p-Dichlorbenzol ist für Regenwürmer sehr giftig, ebenso wirksam ist p-Dibrombenzol. Sie werden sehr schlecht resorbiert¹⁾.

Carvacrol wirkt gegen Ascariden²⁾. Benzylalkohol tötet bei einer Konzentration von 0,5% Regenwürmer sehr schnell ab. Benzaldehyd ist weniger wirksam und noch weniger Benzylacetat. Widerstandsfähiger als Regenwürmer sind die Ascariden von Schweinen. Bei Bandwürmern der Menschen zeigte die Substanz eine schwache Wirkung³⁾.

Wurmbabtreibende Mittel erhält man durch Darstellung von Carbaminsäureestern, deren am Stickstoff alkylierten Derivaten und von Kohlendäureestern, wenn man kernmonoalkylierte Phenole, mit Ausnahme der Kresole, oder ihre Derivate in üblicher Weise in die Carbonate oder Carbamate überführt.

Beschrieben sind: Di-p-butylphenylcarbamate, p-Isoamylphenylcarbamate, p-Benzylphenylcarbamate, p-Isopropylphenylcarbamate, p-Butylphenyl-N-dimethyl- α -carbamate, o-Allylphenylcarbamate⁴⁾.

o-Benzylphenol wirkt antihelminthisch. Um es flüssig zu erhalten, mischt man es mit p-Benzylphenol⁵⁾.

Butolan ist p-Benzylphenylcarbaminsäureester, d. i. der Ester des p-Oxydi-phenylmethan. Es ist ein sicher und unschädlich wirkendes pulverförmiges Mittel gegen Oxyuriasis⁶⁾.

Santonin ist ein Bitterstoff und ein Mittel gegen Spulwürmer. Nach Verfütterung an Hunde tritt im Harn α -Oxysantonin $C_{15}H_{18}O_4$ auf. Nach Verfütterung an Kaninchen tritt β -Oxysantonin $C_{15}H_{18}O_4$ ⁷⁾ im Harne auf. Es ist für Menschen ziemlich giftig. Es macht Xanthopsie, Halluzinationen, zentral verursachte Krämpfe⁸⁾.

Santonin wirkt zentral krampferregend, ebenso Santoninsäure. Auf die peripheren Organe wirkt nur Santonin. Santoninäthylester macht Krämpfe zentral von der Medulla oblongata aus. Der Methylester hat dieselbe Wirkung in ein wenig höheren Dosen. Santonsäure-Äthylester ist schwach wirksam. Noch

¹⁾ Sollmann, Torald, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 14, S. 243. 1919.

²⁾ Sollmann, Torald: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 14, S. 251. 1919.

³⁾ Macht, David J.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 14, S. 323. 1919.

⁴⁾ Bayer, D.R.P. 296889.

⁵⁾ A.P. 1587077; D.R.P. 431202, Zusatz zu D.R.P. 389151.

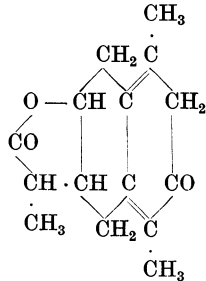
⁶⁾ Koslowsky, S.: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 46, S. 401. 1920. — Kretschmer Therap. Halbmonatsschr. Bd. 34, S. 700. 1920.

⁷⁾ Jaffé, M.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 22, S. 538. 1896/97.

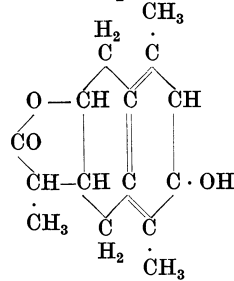
⁸⁾ S. auch Monaco, L o: Atti d. R. Acad. dei Linc. Rendic. [5] Bd. 5, I, S. 366, 410.

schwächer wirksam ist santonsaures Natrium. Regenwurmmuskulatur wird durch die drei Ester qualitativ wie quantitativ genau wie durch die entsprechenden Lactone (Santonin) beeinflusst. Santoninsäure oder santonsaures Natrium sind unwirksam. Die Wirkung von Substanzen der Santoningruppe sind nicht allein durch den Lactoncharakter bedingt. Die Veresterung kann diese ersetzen. Säurecharakter hebt die Wirkung auf¹⁾.

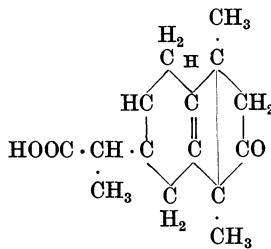
Die Konstitution des Santonin ist



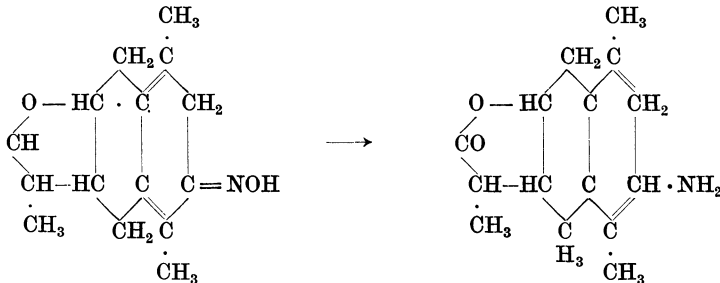
Desmotroposantonin



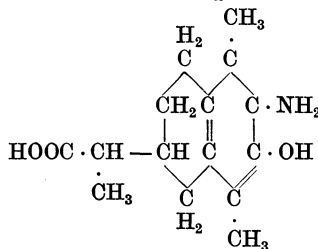
Santonsäure



Die santonige Säure²⁾ ist ein ziemlich starkes, vorwiegend narkotisches Gift. Durch vorsichtige Reduktion des Santoninoxim entsteht das sehr toxische Santoninamin.



Das Chlorhydrat der d-aminodesmotroposantonigen Säure³⁾



¹⁾ Oshika, Hiroshi: Acta scholae med., Kioto. Bd. 4, S. 421. 1922.

²⁾ Lo sperimentale 1887, Nr. 35 und Arch. per le scienze med. Bd. 11, S. 255. 1887.

³⁾ Wedekind: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 43, S. 240. 1904/05, untersucht von R. Kobert.

ist bei Fröschen und Säugetieren vollkommen ungiftig und wirkt auf das Blut methämoglobinbildend ein.

Santonin, Desmotroposantonin, Santonsäure und salzsaure d-aminodesmotroposantonige Säure sind ohne irgendeine Wirkung auf marine Würmer. Kaninchen vertragen 0,2 g ohne irgendwelche Erscheinung. Ascariden werden nur von Santonin, aber von keinem seiner Derivate getötet. Die geringste Änderung am Moleküle des Santonin vernichtet seine Wirkung¹⁾.

Photosantonsäure $C_{15}H_{22}O_5$ wirkt hypnotisch, doch tritt Stillstand der Respiration ein, bevor die Reflexerregbarkeit aufgehoben wird. Photosantonin $C_{17}H_{24}O_4$, der Äthyläther des Photosantonsäureanhydrids wirkt ähnlich, wegen der Schwerlöslichkeit aber erst in größeren Dosen. Santonsäure $C_{15}H_{20}O_4$ wirkt auf Säugetiere in der Weise, daß vor dem konvulsivischen ein narkotisches Stadium bemerkbar ist. Isophotosantonin besitzt nur die krampferregende Wirkung, ebenso wie Isophotosantonsäure²⁾.

Santonin enthält als Kern p-Dimethylnaphthalin. Der die beiden Methyle in p-Stellung enthaltende Benzolkern des Naphthalins besitzt eine Carbonylgruppe. Der nicht methylierte Benzolkern enthält einen Lactonring. Santonin ist das Lacton einer instabilen Oxysäure $C_{15}H_{20}O_4$.

Die Sprengung des Lactonringes, Übergang in santoninsaures Natrium hat auf die zentral-nervöse Wirkung des Santonins keinen Einfluß. Hingegen geht die wurmmuskelerregende Wirkung verloren. Auch die Herzwirkung ist vom Vorhandensein der Lactongruppe abhängig.

Auch alle Santoninderivate, soweit sie keine Sprengung des Lactonringes durchgemacht haben, wie Chromosantonin, Desmotroposantonin, Tetrahydrosantonin äußern eine kräftige Wurm Muskelwirkung. Chromosantonin wirkt wie Santonin.

Desmotroposantonin ist die Enolform des Santonins (Ketoform). Es wird durch die Überführung der Ketongruppe in die Enolform die erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem der Vertebraten stark abgeschwächt.

Santoninoxim wirkt wurmmuskulaturerregend wie Santonin. Aber auf die Erregung folgt eine reversible Lähmung, welche vermutlich eine Nebenwirkung der Oximgruppe ist. α -Santonin ist völlig hydriertes Santonin, nur die Äthylenbindung ist gesprengt, der Lacton- und Ketoncharakter ist erhalten. Die Lösung der Doppelbindungen des Santonins schwächt die Wurm Wirkung nicht ab. Die Giftwirkung auf das Zentralnervensystem der Wirbeltiere wird dagegen, wie in vielen analogen Fällen, auch bei der Sprengung der Santonindoppelbindungen stark vermindert³⁾. Durch Chlorieren des Santonins wird nur die Krampfwirkung, nicht dagegen die Wurm Wirkung abgeschwächt⁴⁾.

α -Tetrahydrosantoninlid ist ein Produkt, in dem der ketonhaltige Benzolring des Naphthalinkernes durch Einfügen eines Sauerstoffatoms gesprengt wurde, so daß dieser Ring zu einer Lactongruppe wird. Die Verbindung erhält zwei Lactongruppen⁵⁾.

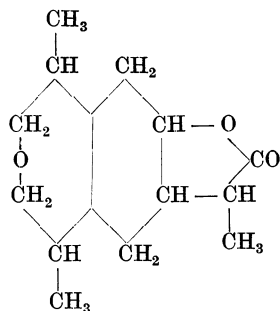
¹⁾ W. Straub, s. bei Wedekind: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 43, S. 245. 1904/05.

²⁾ Coppolla: Ann. di chim. e. farm. 4 Ser. Bd. 6, S. 330. — Die Konstitution dieser Santoninderivate behandeln Cannizzaro und Fabris: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 19, S. 2260. 1886.

³⁾ Sieburg, E.: Chem. Ztg. Bd. 37, S. 945. 1913. — Trendelenburg, Paul: Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 79, S. 190. 1915.

⁴⁾ Canizzaro, S. und G. Carnelutti: Gaz. chim. Bd. 12, S. 393. 1882. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 18, S. 2746. 1885. — Hesse, O.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 6, S. 1280. 1873.

⁵⁾ Wedekind: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 47, S. 2483. 1914.



Die Lactone ohne Naphthalinkern haben eine typische, wenn auch abgeschwächte Santoninwirkung¹⁾.

α - und ebenso β -santonansäures Natrium²⁾ zeigen weder Krampf- noch wurmwidrige Wirkungen. Nur Santonin wirkt in diesem Sinne, jede Änderung im Bau des Moleküls hebt die Wirkung auf³⁾.

¹⁾ Trendelenburg, Paul: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 79, S. 190. 1915.

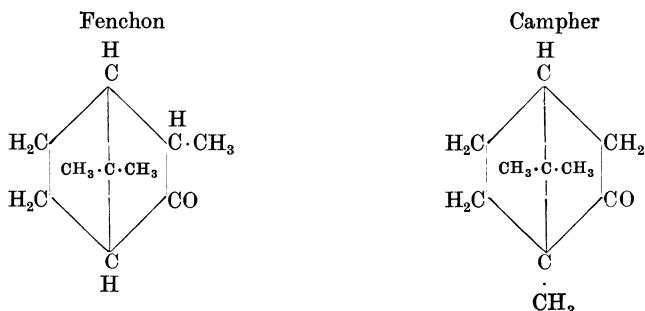
²⁾ Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 397, S. 219.

³⁾ Sieburg, E.: Chem. Ztg. Bd. 37, S. 945. 1913.

Achstes Kapitel.

Campher und Terpene.

Die aliphatischen Kohlenwasserstoffe der ätherischen Öle sind indifferent, die aromatischen nicht indifferent, aber nur wenig giftig. Die aromatischen Aldehyde sind schwach oder gar nicht giftig. Verschiedene ätherische Öle machen gleichzeitig Vermehrung der weißen Blutkörperchen. Nur das Pfefferminzöl macht eine sehr bemerkenswerte Ausnahme.



Fenchon wirkt wie Campher, die gegenteiligen Angaben von H. Hildebrandt¹⁾ sind unrichtig. Die krampferregende Wirkung des Fenchons ist bedeutend schwächer als die des Camphers, mehr von der Narkose verdeckt. Das Auftreten der eigenartigen Krampfwirkung bei Säugetieren bei Fenchon und Campher ist nur auf die eigentümliche molekulare Konfiguration beider Substanzen, d. h. auf die in den Ring eingefügte Propylidengruppe, welche zur Bildung eines Doppelringes führt, zu beziehen²⁾.

Pulegon³⁾ macht zentrale Paralyse, bei Fröschen erzeugt es, wie Campher, Curarewirkung, starke Verlangsamung der Herzaktion durch zentrale Vagusreizung, Atmungsstörungen und Fettdegenerationen der Gewebe. Pulegon enthält statt der Gruppe CH · OH des Menthols eine doppelte Bindung und eine CO-Gruppe. Der entsprechende Alkohol Pulegol und Pulegolamin sind nicht wirksamer als Pulegon selbst.

Sabinol C₁₀H₁₅ · OH macht in 5 ccm Dosen Betäubungszustände, Gefäßblutungen, Stauungsniere, wirkt aber nicht abortiv⁴⁾. Es erscheint als gepaarte Glykuronsäure im Harn, außerdem entsteht Cuminsäure.

α-Tanacetogendicarbonsäure ist wenig different und passiert den Organismus unverändert.

Thujon (Tanaceton) ist dem Sabinol isomer, zeigt aber Ketonstruktur, macht heftige Krämpfe, frequente Atmung, Herzlähmung. Das Spaltungsprodukt der im Harn auftretenden Glykuronsäureverbindung geht von neuem Paarung im Organismus ein, zeigt aber nicht mehr die toxische Wirkung des

¹⁾ Hildebrandt, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 48, S. 449. 1902.

²⁾ Jacobj, C., Hayashi, Szubinski: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 50, S. 199. 1903.

³⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42, S. 356.

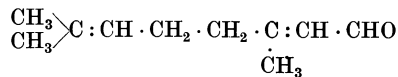
⁴⁾ Fromm, E.: Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 21, S. 2035. 1888; Bd. 32, S. 1191. 1899.

ursprünglichen Thujons. Thujonoxydglykuronsäure tritt im Harne auf. Es erfolgt also eine Hydroxylierung des Thujonmoleküls, wie sie in gleicher Weise bei Campher und Terpenen zu beobachten ist. Am Frosche ruft die gepaarte Verbindung in gleicher Weise, wie Thujon selbst, zentrale Lähmung hervor, neben gleichzeitiger Schädigung der peripheren Nerven¹⁾.

Jonon $C_{13}H_{20}O$ ist ungiftig²⁾.

Δ_1 -Menthenon-3 wirkt weit stärker antiseptisch als amerikanisches Pfefferminzöl und ist für Amphibien ein Inhalationsanaestheticum.

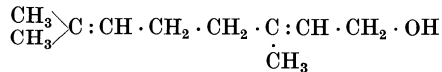
Citral



gibt beim Passieren des Organismus eine Säure $C_{10}H_{14}O_4$ durch Oxydation der Aldehydgruppe und einer Methylgruppe zu Carboxylgruppen.

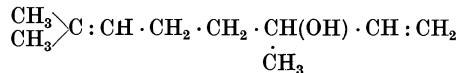
Citral ist ein Gemisch zweier Stereoisomerer, von denen eines nur die Glykuronsäureverbindung, das andere nur die zweibasische Säure liefert. Die zweibasische Säure ist physiologisch indifferent. Die Glykuronsäureverbindung wirkt bei Kaltblütern fast wie Citral selbst¹⁾.

Geraniol



ist der Alkohol des Geranials (Citral), es gibt beim Passieren des Organismus dasselbe Produkt wie Citral. Die Oxydation des Geraniols im Tierkörper dürfte in gleicher Weise vor sich gehen, wie die der Alkohole. Zuerst wird die $-\text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ -Gruppe zu Aldehyd, dieser schließlich zur Carboxylgruppe oxydiert.

Linalool

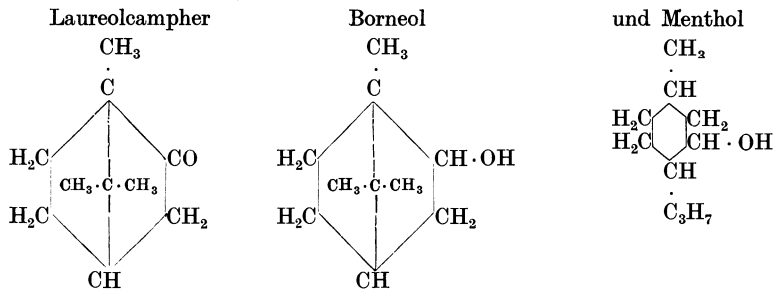


paart sich im Organismus mit Glykuronsäure.

Rhodinol, Coriandol, Nerolol, die dem Geraniol isomeren optisch aktiven Alkohole haben in Dosen von 3—5 ccm keine akuten Wirkungen, wohl aber verursachen sie bei fortgesetzter Darreichung schwere Störungen des Allgemeinbefindens, Magenblutungen und Abmagerung.

Den Verbindungen der Camphergruppe kommen trotz ihrer verschiedenen chemischen Zusammensetzungen in physiologischer Hinsicht ganz ähnliche Wirkungen zu.

Campher, Menthol und Thymol lähmen den Herzmuskel. Die Coronargefäße werden erweitert³⁾.



¹⁾ Hildebrandt, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 45, S. 110. 1901.

²⁾ Mering, J. v., bei F. Tiemann: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 26, S. 2708. 1893.

³⁾ Heathcote, R. St. A.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 21 S. 177. 1923.

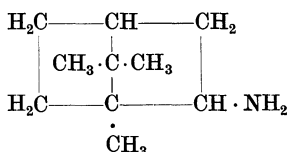
wirken alle drei stark exzitierend und antiseptisch. In der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts war Campher in der Medizin geradezu als Allheilmittel angesehen, während die Bedeutung dieses Körpers gegenwärtig trotz mancher vorzüglicher Eigenschaften sehr zurückgegangen ist. Alle drei Verbindungen stehen in ihrer Wirkung den Verbindungen der Alkoholgruppe sehr nahe. Am nächsten steht ihnen Menthol, aber mit der Verringerung der Zahl der Wasserstoffatome erhält man eine erhöhte Tendenz zur Produktion von Krämpfen cerebraler Natur. Borneol wirkt lokal weniger reizend als Campher und wird auch in großen Dosen vertragen. Japancampher ist als Keton aufzufassen, Borneol und Menthol haben je ein alkoholisches Hydroxyl.

l-Epicampher (l- β -Campher) wirkt viel schwächer und weniger andauernd als Campher¹⁾, aber er zeigt eine richtige Campherwirkung.

Bei intraperitonealer Injektion von Lösungen der drei Campherisomeren an Katzen konnte G. Joachimoglu einen wesentlichen Unterschied in ihrer Giftigkeit nicht feststellen²⁾. Synthetischer Campher wirkt wie natürlicher. Ebenso konnten P. Leyeen und R. van den Velden am Froschherzen Verschiedenheiten in der Wirkungsstärke zwischen d- und l-Campher nicht finden. Mit wirklich optisch-inaktivem Campher konnte eine Froschherzwirkung nicht erzielt werden.

Allen drei Stereoisomeren des Camphers kommt am Darm die gleiche lähmende Wirkung zu. Aminocampher wirkt wie l-Campher, jedoch weniger stark. Dihydrocamphenpyrazin und Dicamphanpiperazin lähmen stärker als Campher. Bromnitrocampher, Campherchinon und Methylcamphorylcarbinol sind stark wirksam, Oxymethylencampher hat schon in sehr geringer Konzentration eine im Gegensatz zu den anderen Campherderivaten nicht reversible lähmende Wirkung. Camphorylcarbamid zeigt stets eine tonussteigernde Wirkung ohne Veränderung der Pendelbewegung. Camphoryl- ψ -carbamid und Camphoryl- ψ -semicarbazid sind wirkungslos. Dicamphorylcarbamid bewirkt Lähmung³⁾.

Der Eintritt einer Aminogruppe in den Campher bewirkt keine Änderung in der Qualität der Campherwirkung, hingegen ist die Wirkung des Aminocampfers wesentlich schwächer als die des Camphers selbst. Beim Bornylamin aber



in dem der Sauerstoff des Borneols ausgetreten, finden wir eine wesentlich stärkere Wirkung als beim Campher, und die herzlähmenden Wirkungen dieser Substanz treten verhältnismäßig früh in den Vordergrund⁴⁾. Läßt man Campher mit Hydroxylamin reagieren, so gelangt man zum Campheroxim $\text{C}_{10}\text{H}_{16} : \text{N} \cdot \text{OH}$, welches auf das Herz lähmend wirkt, aber auch in eigenartiger Weise auf die Skelettmuskeln, indem es Muskelstarre macht⁵⁾, während beim Frosch die motorischen Nervenendigungen intakt bleiben. Acetophenoxim und Önantholoxim wirken im gleichen Sinne [Fry⁶⁾].

¹⁾ Bredt, Julius u. W. H. Perkin jun.: Journ. of the chem. soc. (London). Bd. 103, S. 2182 (1913).

²⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 80, S. 1. 1916.

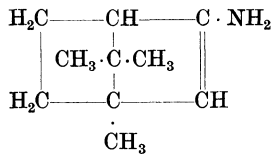
³⁾ Dohrn, Max: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 97, S. 38. 1923.

⁴⁾ Lewin, L.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27, S. 235.

⁵⁾ Zehner: Diss. Marburg. 1892.

⁶⁾ Fry: Brit. med. journ. 1897, S. 1713.

Camphenamin



dargestellt durch Wasserabspaltung aus Aminoborneol¹⁾, besitzt ähnliche, aber schwächere toxische Eigenschaften als Vinylamin. Papillarnekrone der Niere konnte nicht nachgewiesen werden. Es steht dem Vinylamin näher, als das fast vollkommen ungiftige Trimethylenimin. Camphenamin besitzt eine doppelte Bindung.

α -Cyancampher wird katalytisch reduziert und das entstandene Methylencampher- α -campher-methylamin mit Salzsäure in Oxymethylencampher und Camphomethylaminchlorhydrat gespalten. Letzterer wird therapeutisch verwendet²⁾.

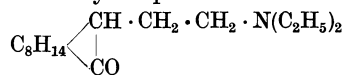
Dicamphanazin macht bei Fröschen Paralyse, Verluste der Reflexe und Atemstillstand, bei Meerschweinchen Schlafanfalle, später konvulsivische Zuckungen, endlich Tod, bei Hunden starken Speichelfluß und epileptische Anfalle. Dicamphenhexanazin wirkt wie Dicamphanazin, nur müssen doppelte Dosen verwendet werden. Camphenamin wirkt weniger lähmend als die vorerwähnten beiden Verbindungen (Lo Monaco und Oddo).

In der Camphergruppe hat bis nun keines der dargestellten Derivate den Campher selbst in seinen Wirkungen übertroffen und keines von den Derivaten hat die Anforderung, die man in der Praxis an ein Campherderivat stellen würde, daß es wasserlöslich sei, erfüllt. Während Oxycampher, welcher wasserlöslich ist, statt erregend zu wirken, die Tätigkeit des Respirationszentrums herabsetzt, zeigen die Aminoderivate sowohl des Camphers als auch des Borneols für die Therapie unverwertbare Wirkungen, denn Campher macht eine nicht unbedeutende Erhöhung des Blutdruckes, indem er direkt auf den Herzmuskel einwirkt und so eine gewisse Analogie mit der Digitalis zeigt. Außerdem akzeleriert er die Atembewegung. Hingegen wirken sowohl Bornylamin als auch Aminocampher curareartig und auf das Herz verlangsamernd. Aminocampher läßt den Blutdruck unverändert, während Bornylamin denselben bedeutend erhöht, auch die Atemfrequenz wird durch Bornylamin bedeutend gesteigert.

Thujon, Monobromcampher, Campher, Campherol (Menthol), Bornylamin, Aminocampher erregen direkt den Herzmuskel, während Oxycampher, Borneol bei Muscarinstillstand des Herzens unwirksam sind.

Dialkylaminoalkylcampher erhält man durch Einwirkung von Halogenalkyldialkylaminen auf Natriumcampher oder Brommagnesiumcampher.

Beschrieben ist Diäthylaminoäthylcampher



und Dimethylaminoäthylcampher. Die in Wasser löslichen Salze der Dialkylaminoalkylcampher besitzen die typische Campherwirkung auf das Herz in bedeutend verstärktem Maße³⁾.

Die große Verbreitung, welche die Körper der Camphergruppe früher und noch jetzt finden, hat zur Darstellung zahlreicher Derivate in dieser Gruppe geführt. Über die Kohlensäurederivate des Menthols findet man das Nähere im Kapitel Guajacol (s. d.). Vom Borneol oder Menthol ausgehend, erhält man durch Behandlung mit Formaldehyd und Schwefelsäure farblose feste Körper, Diborneolformal und Dimentholformal, welche beide nach der Formel $\text{CH}_2(\text{OR})_2$

¹⁾ Liebigs Ann. d. Chem. Bd. 313, S. 72.

²⁾ Rupe u. Hodel: Helvetica chim. acta Bd. 7, S. 1023. 1925 — Schw.P. 114815.

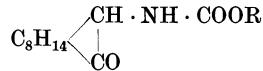
³⁾ Höchst, D.R.P. 376348.

zusammengesetzt sind. Die Absicht, welche Verley dazu geführt hat, diese Präparate darzustellen, war wohl, Derivate zu erhalten, denen die lokal irritierenden Wirkungen beider Körper, insbesondere für den internen Gebrauch fehlen.

Menthylamin erzeugt Erregungs- und Krampfzustände.

Bornylendiamin¹⁾ (Camphandiamin) wird erhalten durch Reduktion des Oxims des Amino-, Isonitroso- oder Isonitrocamphers mit Natriumalkoholat oder Elektrolyse. Bornylendiamin soll völlig ungiftig und stark antipyretisch wirksam sein.

Urethane der Camphergruppe werden durch Einwirkung von Chlorameisensäureestern auf Aminocampher erhalten. Diese Produkte von der allgemeinen



Formel, wobei R ein Alkyl, sind ihrer Giftigkeit wegen und beim Fehlen einer nennenswerten Herzwirkung therapeutisch nicht verwertbar. Sie machen Verlangsamung der Atmung und Schlaf, der durch heftige Krämpfe unterbrochen ist²⁾.

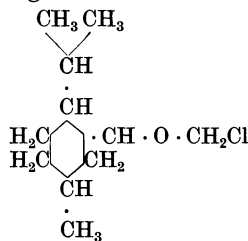
Diäthylglykokollmenthylester ist ein Nierengift, Camphorylglykokollmenthylesterchlorhydrat ein starkes Blutgift, Diäthylglykokollbornylester ungiftig. Diese Substanzen verlangsamen Atmung und Herzschlag und steigern den Blutdruck nur schwach und vorübergehend. Camphorylglykokollbornylesterchlorhydrat ist unwirksam³⁾.

Cadechol ist eine Verbindung des Camphers mit Desoxycholsäure, die sich bei Insuffizienzerscheinungen des Herzens und der peripheren Gefäße gut bewährt. Es soll als Campherersatz Anwendung finden⁴⁾.

Camphochol ist ein Additionsprodukt von Campher und Apocholsäure (Dioxycholsäure). Es ist wasserunlöslich, leicht löslich in schwachen Alkalien⁵⁾.

Sehr zahlreich sind die Versuche, aus dem sehr beliebten Menthol wirksame Derivate für äußere und innere Anwendung zu gewinnen. Der Hauptsache nach handelt es sich um die Darstellung von Estern und Äthern des Menthols.

Formaldehyd und Menthol geben mit Salzsäure Chlormethylmenthyläther⁶⁾



Außerdem bildet sich Dimethylmenthylal $\text{C}_{10}\text{H}_{18} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{18}$, welches den Organismus anscheinend unverändert passiert (R. Kobert).

Coryfin ist der Äthylglykolsäureester des Menthols $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2$

¹⁾ Duden, Jena (Höchst), D.R.P. 161306.

²⁾ Fierz-David, H. E. u. W. Müller: Journ. of the chem. soc. (London). Bd. 125, S. 26. 1924.

³⁾ Einhorn und Zahn: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 240, S. 644.

⁴⁾ Boehm, G.: Münch. med. Wochenschr. Bd. 67, S. 833. 1920. — Nonnenbruch: Münch. med. Wochenschr. Bd. 67, S. 833. 1920.

⁵⁾ Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 47, S. 1524. 1921.

⁶⁾ Wedekind: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 34, S. 813. 1901. — D.R.P. 119008.

$\cdot O \cdot C_2H_5$, es soll ein gutes Schnupfenmittel sein. Der Geschmack ist nicht angenehm.

Alkylmilchsäureester, insbesondere Menthylester, entstehen wenn man dem Reaktionsgemisch aus Milchsäureester, Alkylhaloid und Silberoxyd wasserbindende Mittel zusetzt¹⁾.

Glykokollmenthylester soll ein Anaestheticum sein und viel weniger giftig als Diäthylaminoessigsäurementhylester wirken.

Die Darstellung geschieht, indem man Glykokoll oder dessen Derivate mit Menthol verestert oder indem man Ammoniak auf Halogenessigsäurementhylester einwirken läßt²⁾.

Die Darstellung der Alkyloxyacetylverbindungen des Menthols geschieht durch Einwirkung der Mentholkohlenaldehydhalogenide auf die Alkyloxyessigsäure oder deren Salze. Die Reaktion liefert namentlich in Gegenwart tertiärer Basen unter Entwicklung von Kohlenäure die Alkyloxyacetylverbindungen des Menthols³⁾.

Man kann aus Santalol⁴⁾, Menthol und Borneol Alkyloxyacetylverbindungen darstellen, die geruch- und geschmacklos sind und leicht spaltbar und auch äußerlich verwendet werden können, während die in D.R.P. 85490 beschriebenen festen Alkyloxyacetylverbindungen sich viel schwerer, bei äußerlicher Verwendung überhaupt nicht spalten. Die hydroaromatischen Alkohole werden in Benzol-Pyridin gelöst und mit Äthoxyessigsäurechlorid geschüttelt, dann schüttelt man die Benzollösung mit verdünnter Salzsäure, um das Pyridin zu entfernen. Beschrieben sind die Darstellungen von Äthylglykolyborneol, Methoxyäthylmenthol. S. auch bei Santalderivaten D.R.P. 241421.

Salimenthol ist der Salicylsäureester des Menthols.

Salicylsäurementhylester erhält man, wenn man ein Gemisch von Menthol mit Salicylsäure unter Hindurchleiten eines Gasstromes (Kohlensäure, Wasserstoff) auf eine dem Schmelzpunkt des Gemisches übersteigende, jedoch unter 220° liegende Temperatur erhitzt⁵⁾.

Während Mentholalicylat und Borneolalicylat flüssig sind, ist der Salicylsäureester des Fenchylalkohols ein fester Körper; man erhält ihn durch Einwirkung von Salicylsäure oder Salicylsäureestern auf Fenchylalkohol⁶⁾.

Die bromhaltigen Ester des Borneols und Isorneols riechen stark und sind ölig. Man kann zu krystallisierenden, geruch- und geschmacklosen Verbindungen gelangen, welche leicht Brom und Borneol abspalten, wenn man Bromhydro- bzw. Bromzimsäuren oder ihre Derivate oder Homologe mit Borneol oder Isorneol verestert oder in die halogenfreien Ester Brom oder Bromwasserstoff einführt, oder wenn man Bromhydro- oder Bromzimsäuren auf Campher einwirken läßt.

Beschrieben sind Dibromdihydrozimsäureborneolester, Bromzimsäureborneolester, Dibromdihydrozimsäureisorneolester, o-Chlorphenyldibrompropionsäureborneolester, Dibromdihydro-p-methylzimsäureborneolester⁷⁾.

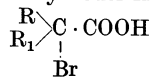
An Stelle von Borneol wird Fenchylalkohol verwendet; das neue Produkt Dibromdihydrozimsäurefenchylester spaltet leicht Brom und Fenchylalkohol ab⁸⁾.

Borsäureborneolester ist im trockenen Zustand sehr beständig, verseift sich leicht mit Flüssigkeiten. Man erhält ihn durch Erhitzen von Borneol mit Borsäure, Borsäureanhydrid oder einem gemischten Anhydrid von Borsäure und einer organischen Säure. Man erhitzt z. B. Borsäure, Borneol und Xylol, bis kein Wasser mehr entweicht, dann destilliert man das Xylol ab und kocht mit Methylalkohol aus, in dem der Ester unlöslich ist. Er hat die Zusammensetzung $Bo(C_{10}H_{17})_3$. Alkohole zersetzen den Ester⁹⁾.

Auf Halogenameisensäurementhylester läßt man mindestens molekulare Mengen Diäthyläthylendiamin $NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2$ einwirken. Beschrieben ist Diäthylaminoäthylcarbaminsäurementhylester¹⁰⁾.

Estoral ist der Mentholester der Borsäure.

Wenn man Brom enthaltende Dialkyl- oder Alkylarylessigsäuren der Formel



auf Terpenalalkohole einwirken läßt, so erhält man schlafmachende Verbindungen.

1) Neuburger, D.R.P. 266120.

2) R. Meyer, D.R.P. 261288.

3) Al. Einhorn, München, D.R.P. 225821.

4) D.R.P. 191547.

5) Bibus & Scheuble in Wien, D.R.P. 171453.

6) Wolf Kereszty, Budapest, D.R.P. 253756.

7) D.R.P. 252158.

8) D.R.P. 254666, Zusatz zu D.R.P. 252158.

9) Zimmer & Co., Frankfurt, D.R.P. 188703.

10) Ciba, Basel, Schw.P. 99625.

So kann man Bornyl-, Isobornyl-, Fenchyl- und Menthylester erhalten. Beschrieben sind Bromdiäthylacetylbornylester, Bromdiäthylacetylmenthylester, Bromdipropylacetylmenthylester, Bromdiäthylacetylcyclohexylester¹⁾.

Der Ester des Menthol mit Isovaleriansäure wurde Validol genannt. Er ist von ganz schwach bitterem Geschmack, und die stimulierende Kraft des Menthols soll in dieser Esterbindung gesteigert sein. Der Körper riecht sehr schwach. Gynoval ist der Isovaleriansäureester des Isoborneols.

Den Mentholester der α -Bromisovaleriansäure erhält man durch Einwirkung von α -Monobromisovaleriansäurechlorid auf Menthol. Die Esterbindung erfolgt schon in der Kälte²⁾.

Geruchlose oder wenig riechende Ester der Baldriansäure und des Menthols, Borneols oder Isoborneols erhält man durch Vereinigung dieser Körper zu Isovalerylglykolsäureestern. Man erhitzt z. B. Chloressigsäurebornylester und baldriansaures Natrium³⁾.

Eubornyl ist der Bromisovaleriansäureester des Borneols.

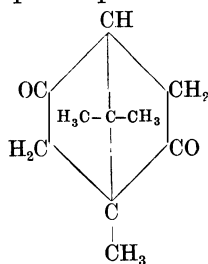
Bayer, Elberfeld⁴⁾, stellen gemischte Carbonate von Alkoholen der hydroaromatischen Reihe her, die geruch- und geschmacklos sind. Man läßt die Chlorcarbonate der Alkohole der hydroaromatischen Reihe bzw. des Thymols auf Salicylsäureester oder die Chlorcarbonate von Salicylsäureestern auf die Alkohole der hydroaromatischen Reihe einwirken. Man kann auch auf die einfachen Carbonate Alkohole der hydroaromatischen Reihe resp. Salicylsäureester einwirken lassen oder man behandelt ein Gemisch beider mit Phosgen. So werden dargestellt: Menthosalolcarbonat, Menthosalicylsäureacetolestercarbonat, Menthosalicylsäuremethylestercarbonat, Menthosalicylsäuremethoxymethylestercarbonat, Thymosalolcarbonat, Santalolacetolcarbonat, Borneosalicylsäureguajacol-estercarbonat.

Geruchlose oder wenig riechende Ester aus Isovaleriansäure und therapeutisch wirksamen Alkoholen, wie Menthol, Borneol und Isoborneol, erhält man, wenn man die Baldriansäure mit Chloressigestern der genannten Alkohole zu Isovalerylglykolsäureestern vereinigt. Durch Einwirkung von Chloressigsäurebornylester und isovaleriansaurem Natrium, z. B. erhält man den Isovalerylglykolsäurebornylester⁵⁾.

Man kann auch ähnliche Verbindungen, welche schwach oder gar nicht riechen, aus Phenolen herstellen, z. B. den Isovalerylglykolsäurethymolester⁶⁾.

Nach den Untersuchungen von E. Wedekind⁷⁾ sind analeptische Wirkungen von ringförmigen Monoketonen zu erwarten, wenn eine *i*-Propylgruppe vorhanden ist, diese mit der Ketogruppe in *m*-Stellung steht und das Ringsystem 6gliedrig ist. Die Wirkung bleibt unbeeinflußt von der Gegenwart von Methylgruppen, sowie der Gegenwart einer C-Doppelbindung. *m*-*i*-Propylcyclohexanon und sein hydriertes Derivat *m*-*i*-Propylcyclohexanon zeigen ausgesprochene analeptische Wirkung. Die *o*- und *p*-Verbindungen zeigen keine Campherwirkung, wohl aber Tetrahydrocarvon. Ersatz der *i*-Propylgruppe durch den Propylrest beseitigt die Wirkung. 3-Methyl-5-*i*-propyl-1-2,3-cyclohexanon (Hexeton) zeigt starke analeptische Wirkung. Das einen Fünfring enthaltende Camphoron ist wirkungslos, ebenso das hydrierte Produkt. Ein starker Umschlag in der pharmakologischen Wirkung ist beim Di-norcamphocyclohexandion zu beobachten.

Das von Bredt dargestellte *p*-Diketocamphan hat eine stärkere Krampfwirkung als gewöhnlicher Campher. *p*-Diketocamphan



1) Kalle: D.R.P. 273850.

2) Lüdy & Co., Burgsdorf, D.R.P. 208 789.

3) Riedel, D.R.P. 252157.

4) D.R.P. 206055.

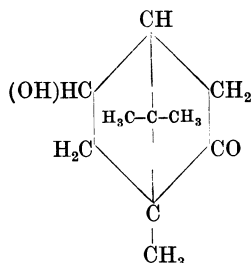
5) D.R.P. 294877.

6) D.R.P. 252157.

7) Zeitschr. f. angew. Chem. Bd. 38, S. 315. 1925.

hat deutliche Wirkung auf das Atemzentrum, und zwar macht es eine Vertiefung der Atemzüge ohne Vermehrung derselben. Es hat eine erregende Wirkung auf das Großhirn. Es hat auch die Herzwirkung des Camphers.

p-Oxycampher wirkt sehr schwach. Er

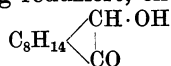


wirkt auf Großhirn, Nervenzentren und auf das Herz wie Campher¹⁾.

Die Wirkung auf das Herz ist dagegen bei dem Oxycampher sehr ausgeprägt. p-Dioxycamphan wirkt auf das Atemzentrum sehr schwach. Es fehlt ihm auch die Herzwirkung des Camphers. Es setzt die Frequenz des Herzens stark herab, das Minutenvolumen nimmt ab. Die Wirkung auf Pneumokokken ist beim Dioxycamphan viel stärker ausgeprägt als beim Campher.

Der im therapeutischen Sinne günstige Unterschied in der Wirkung des p-Oxycamphers gegenüber dem Campher und dem Diketocamphan wird durch den Eintritt einer zweiten OH-Gruppe bzw. Umwandlung auch des zweiten Carbonyls in CHOH nicht nur nicht gesteigert, sondern sogar sehr stark abgeschwächt²⁾.

Die Unlöslichkeit des Camphers hat den Versuch gezeitigt, ein lösliches Derivat in der Weise zu erhalten, daß eine Hydroxylgruppe in das Campher-molekül eingefügt wurde³⁾. Wenn man Campherchinon C_8H_{14} $\begin{array}{l} \diagup \text{CO} \\ \diagdown \text{CO} \end{array}$ in saurer, neutraler oder alkalischer Lösung reduziert, entsteht ein Oxycampher



welcher bis zu 2% in Wasser löslich ist, aber merkwürdigerweise ist dieser Oxycampher in der Wirkung dem Campher fast entgegengesetzt. Während Campher ein Erregungsmittel des Zentralnervensystems ist, setzt Oxycampher die Erregbarkeit des Atemzentrums herab und ist auf diese Weise ein schnellwirkendes Mittel gegen Dyspnöe.

p-Dioxycamphan, welches gegenüber dem p-Oxycampher an Stelle der CO-Gruppe eine CH·OH-Gruppe enthält, zeigt aber keine Campherwirkung und schädigt die Herztätigkeit⁴⁾.

Wenn man im Campher ein Wasserstoffatom durch Brom ersetzt, so gelangt man zum Monobromcampher $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{OBr}$, welches Derivat in seiner Wirkung im allgemeinen mit der des nichtsubstituierten Camphers identisch ist, aber doch mehr an Borneol, als an Campher oder Menthol erinnert. Die beiden isomeren Monochlorcampher wirken ebenso wie Monobromcampher und wie Campher selbst. Alle erregen sie das Gehirn, rufen Konvulsionen hervor und steigern die Körpertemperatur unabhängig von den Konvulsionen. Man sieht, daß in dieser Gruppe, ebenso wie bei den Benzolderivaten, Halogenen,

1) Leo, H.: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 48, S. 377. 1922.

2) Leo, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 103, S. 135. 1924.

3) Heinz u. Manasse: Dtsch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 27.

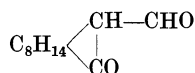
4) Bredt u. Goebt: Journ. f. prakt. Chem. Bd. 209, S. 273. 1921. — Leo: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 103, S. 135. 1924.

substitutionsprodukte, in welchen Halogen Kernwasserstoff ersetzt, keineswegs von der Wirkung der Grundsubstanz qualitativ differieren, da die dem Halogen eigentümliche Wirkung aus dem Grunde nicht in Erscheinung tritt, weil die Bindung des Halogens eine zu feste ist und es zur Abspaltung von Halogen oder Halogenwasserstoff im Organismus nicht kommt.

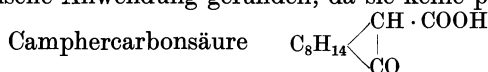
Äthylcampher zeigte keine Wirkung.

Camphenilon zeigt keinen Einfluß auf Rhythmus und Frequenz des vergifteten Froschherzens¹⁾.

Im Campher läßt sich ein Wasserstoff der Seitenkette CH₂ durch eine Aldehydgruppe ersetzen, wenn man zu einer Lösung von Campher in Toluol metallisches Natrium in äquivalenter Menge zusetzt und unter Kühlung Ameisenäther einwirken läßt. Der so entstandene Campheraldehyd

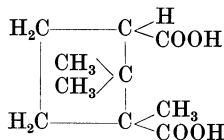


hat als solcher keine Verwendung gefunden, soll aber zur Darstellung von Campherderivaten dienen. Auch die Camphercarbonsäure²⁾ hat keine medizinische Anwendung gefunden, da sie keine pharmakologische Wirkung besitzt.



verläßt den Organismus unverändert. Die Ester sind nicht ganz ungiftig, doch tritt die Campherwirkung sehr verspätet ein³⁾.

Hingegen kann man vom Campher durch Oxydation mit Salpetersäure die Camphersäure



erhalten, welche dieselben antiseptischen Wirkungen wie Campher äußert, aber weit weniger exzitierend wirkt, da die exzitierende Wirkung des Camphers wohl auf der Methylketongruppe dieser Substanz beruht, bzw. durch diese ausgelöst wird, die hier durch Oxydation verändert worden ist. Der Camphersäure kommen antihydrotische Eigenschaften zu, weshalb sie sehr häufig zu Synthesen mit den verschiedensten Arzneimitteln anderer Art, insbesondere mit antipyretischen, wenn auch mit wenig Erfolg, benützt wird.

Saure Phenolester zweibasischer Säuren erhält man, und zwar die Natriumverbindungen saurer Alkylester der Phenole, wenn man auf das in Xylol gelöste Phenolnatrium das Anhydrid einer zweibasischen Carbonsäure einwirken läßt⁴⁾.



Durch Ansäuern fällt der freie Ester heraus. So wurden dargestellt: Phenolcamphersäure, Thymolbernsteinsäure, Thymolphthalsäure, Thymolcamphersäure, Guajacolcamphersäure, Guajacolbernsteinsäure, Carvacrolcamphersäure, β -Naphtholcamphersäure.

Auch Sulfosäuren des Camphers wurden dargestellt, um Campher wasserlöslich zu machen.

Zu diesem Zwecke wird 1 Mol. Campher in 2 Mol. Essigsäureanhydrid gelöst und unter starker Kühlung 1 Mol. 66° Schwefelsäure hinzugefügt.

Es ist anzunehmen, daß dieses Präparat ohne Wirkung oder jedenfalls nur schwach wirksam sein wird.

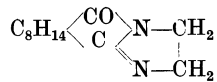
¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 80, S. 49. 1916.

²⁾ Lapin: Diss. Dorpat. 1894; nach Manimi, M. A.: Arch. di fisiol. Bd. 21, S. 3. 1923.

³⁾ Brühl, J. W.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 35, S. 3510. 1902.

⁴⁾ D.R.P. 111297.

Durch Einwirkung von Äthylendiamin auf Camphersäure, bzw. Camphersäureanhydrid oder Ammoniak auf Camphersäurehalogenäthylimid oder Halogenäthylamin auf die Salze des Camphersäureimids entsteht die Anhydrobase des Camphersäureaminoäthylimids



mit typischer Campherwirkung¹⁾.

N-Substitutionsprodukte des Camphersäureimids der allgemeinen Formel $\text{C}_8\text{H}_{14} \left\langle \begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array} \right\rangle \text{N} \cdot \text{R} \cdot \text{N}(\text{R}_1) \cdot (\text{R}_2)$, worin $\text{R} = \text{Alkyl}$ oder Alkylen , R_1 und $\text{R}_2 = \text{H}$, Alkyl oder Alkylen , erhält man entweder durch Einwirkung von gesättigten oder ungesättigten polyhalogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoffen oder von Halogenhydrinen auf Metallsalze des Camphersäureimids oder eine alkalische Lösung des Imids und Umsetzung des entstandenen N-Halogenalkyl- oder N-Halogenalkylenamphersäureimids (bei Verwendung von Halogenhydrinen unter vorherigem Ersatz der Hydroxylgruppe gegen Halogen) mit Ammoniak. Alkyl- oder Alkylenaminen bzw. durch Behandeln von Camphersäure oder deren Anhydrid mit Diaminen der allgemeinen Formel: $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{R} \cdot \text{N}(\text{R}_1) \cdot (\text{R}_2)$ (R -Alkyl oder Alkylen, R_1 und $\text{R}_2 = \text{H}$, Alkyl oder Alkylen). Die Basen liefern mit Säuren farblose Salze, die in Wasser löslich und die therapeutische Eigenschaft des Camphers besitzen. Beschrieben sind: Bromhydrat des β -Aminoäthylcamphersäureimids $\text{C}_8\text{H}_{14} \left\langle \begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array} \right\rangle \text{N}(\text{CH}_2)_2 \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{BrH}$.

Die freie Base wird folgendermaßen erhalten: Die Natriumverbindung des d-Camphersäureimids gibt mit Glykoldjodhydrin in alkoholischer Lösung bei 100° β -Oxyäthylcamphersäureimid. Dieses in Chloroform gelöste und mit Phosphorpentachlorid behandelt geht in β -Chloräthylcamphersäureimid über, welches mit wässriger Ammoniaklösung bei 100° in die Aminoäthylverbindung umgewandelt wird.

Das Bromhydrat des β -Dimethylaminoäthylcamphersäureamid $\text{C}_8\text{H}_{14} \left\langle \begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array} \right\rangle \text{N}(\text{CH}_2)_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HBr}$ wird aus der β -Chloräthylverbindung und wässrigen Dimethylamin bei 120 — 125° und Umsetzung der freien Base mit Bromwasserstoff erhalten.

β -Diäthylaminoäthylcamphersäureimid $\text{C}_8\text{H}_{14} \left\langle \begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array} \right\rangle \text{N}(\text{CH}_2)_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ wird erhalten entweder durch Umsetzung von Diäthylamin mit β -Bromäthylcamphersäureimid oder von Camphersäure mit α -Diäthyläthylendiamin $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

Das Bromhydrat des Diäthylaminoäthylcamphersäureimids und das Chlorhydrat des β -Bromäthylcamphersäureimid wird neben dem Dicapphersäureäthylendiimid beim Erhitzen von Äthylenbromid mit Camphersäureimidkalium, das α -Diäthyläthylendiamin durch Reduktion von Diäthylaminoacetonitril, das seinerseits aus Diäthylamin, Cyankalium und Formaldehyd entsteht mit Natrium und Alkohol erhalten. β -Allylaminoäthylcamphersäureimid wird aus der β -Chloräthylverbindung und Allylamin bei 120 — 125° erhalten.

$\text{C}_8\text{H}_{14} \left\langle \begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array} \right\rangle \text{N}(\text{CH}_2)_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_3\text{H}_5$. Beschrieben ist das Bromhydrat.

Behandelt man Camphersäure mit ω -Amino-N-äthylpiperidin durch Reduktion von Piperidinoacetonitril mit Natrium und Alkohol erhalten bei 180 — 200° , so geht es in β -Piperidyläthylcamphersäureimid $\text{C}_8\text{H}_{14} \left\langle \begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array} \right\rangle \text{N}(\text{CH}_2)_2 \cdot \text{N} \cdot \text{C}_5\text{H}_{10}$ über. Beschrieben ist das Bromhydrat²⁾.

An Methylencampher wird Ammoniak angelagert. Das Formiat des Dicapphomethylamins ist beschrieben³⁾.

Man behandelt Camphylbrommethan unter Verwendung geeigneter Lösungsmittel mit Trimethylamin⁴⁾.

Basische Abkömmlinge des Camphersäureimids, gekennzeichnet durch den Ersatz des Imidwasserstoffes durch basische Gruppen der Zusammensetzung $(\text{C}_n\text{H}_{2n} \cdot \text{N}(\text{R}) \cdot (\text{R}_1)_2)$, worin R und R_1 Alkyle darstellen und R auch H bedeuten kann. Diese Verbindungen bilden leicht lösliche Salze. Man erhält sie, indem man entweder Camphersäureimid in Gegenwart von Natrium-Alkoholat mit halogenhaltigen Basen, wie Chlortriäthylamin $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Cl}$ oder Camphersäurehalogenalkylimide $\text{C}_8\text{H}_{14} \left\langle \begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array} \right\rangle \text{N} \cdot \text{C}_n\text{H}_{2n} \cdot \text{Halogen}$ mit primären oder sekundären Aminen umsetzt, bzw. Camphersäure oder Camphersäureanhydrid

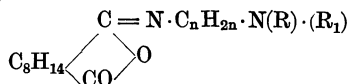
1) Höchst, D.R.P. 408 183; vgl. Ciba, E.P. 173 063/1922.

2) Ciba, E.P. 173 063/1920/2; Schw.P. 93 431.

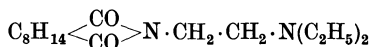
3) Rupe u. Kußmaul: Helvetica chim. acta. Bd. 3, S. 515. — H. Rupe, Basel, Schw.P. 90 588.

4) H. Rupe, Basel, Schw.P. 90 589.

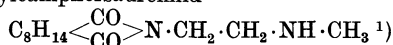
mit dialkylierten Diaminen erhitzt, bzw. die Dialkylaminoalkylcampheramidsäure $C_8H_{14}(COOH) \cdot [CO \cdot NH \cdot C_nH_{2n} \cdot N(R)] \cdot (R_1)$, über die α - oder β -Camphersäureisodialkylaminoalkylamide



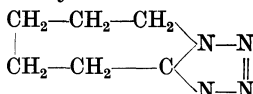
in die normale basischen Imide umwandelt. Dargestellt wurde Diäthylaminoäthylcampher-säureimid



Diäthylaminoäthylcampheramidsäure $C_8H_{14}(COOH) \cdot [CO \cdot NH \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$
Monomethylaminoäthylcamphersäureimid



Cardiazol ist ein Pentamethylentetrazol

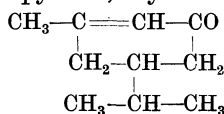


das als leicht wasserlösliches Analepticum eingeführt wurde.

Cardiazol wirkt anders als Campher, es bewirkt vor allem eine Blutdruck-erhöhung durch Erregung des Vasomotorenzentrums. Es wirkt auf das Herz fördernd wie Coffein und Adrenalin, aber schwächer²⁾.

Lösungen hydroaromatischer Ketone mit Isopropylseitenkette in der m-Stellung zur CO-Gruppe erhält man durch Auflösen in Salzen organischer Säuren, z. B. Natrium-salicylat, Natriumbenzoat. Z. B. 3-Methyl-5-isopropyl- Δ -2,3-cyclohexanon, 3-Methyl-5-isopropylcyclohexanon, 1-Isopropylcyclohexanon-3-on. Sie wirken wie Campher, sind aber leichter synthetisch herzustellen³⁾.

Hexeton (3-Methyl-5-isopropyl- Δ -2,3-cyclohexanon)



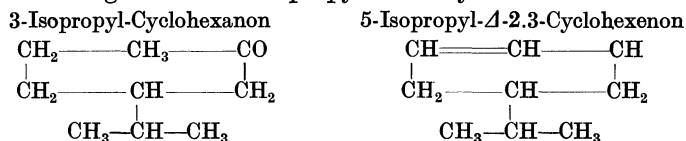
wirkt 2—4mal stärker als Campher⁴⁾. Hexeton ist in Natriumsalicylat löslich.

Hexeton erzeugt manchmal schwerste Krampfstände, Cardiazol wirkt etwas schwächer, macht aber niemals Erregungszustände.

Hexeton und Cardiazol zeigen am Kaninchen das gleiche Bild bei akuter Vergif-tung. Ersteres ist dreimal stärker wirksamer als Cardiazol. Die Wirkung beider ist ähnlich wie die des Camphers. Die letale Dose liegt bei Hexeton und Cardiazol viel weiter von der toxischen entfernt⁵⁾.

Auch solche Verbindungen, welche nicht mehr die Kohlenstoffbrücke des Camphers enthalten, wie z. B. Tetrahydrocarvon zeigen gute Campherwirkung.

Auch 3-Isopropyl-cyclohexanon, dem die Methylgruppe des Tetrahydro-carvons fehlt, hat typische Campherwirkung. Sie bleibt auch bei Einführung einer Doppelbindung wie im 5-Isopropyl- Δ -2,3-Cyclohexanon erhalten.



Die Campherwirkung der Cyclohexanone und Cyclohexenone wird dagegen

1) Axter, München, D.R.P. 362379.

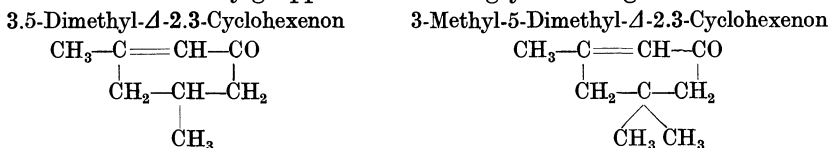
2) Stross, W.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 114, S. 177. 1926.

3) Bayer, Leverkusen, D.R.P. 386486.

4) Gottlieb, R., W. Schulemann, L. Krehl u. Franz: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 49, S. 1533. 1923. — Umber, F.: Münch. med. Wochenschr. Bd. 71, S. 36. 1923. — Amakawa, T.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 101, S. 100. 1924.

5) Schoen, R.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 113, S. 257. 1926.

abgeschwächt und aufgehoben, ja in manchen Fällen sogar invertiert — Atemlähmung an Stelle von Atemregung! — wenn bei fehlendem Isopropylrest ein oder mehrere Methylgruppen in das Ringsystem eingeführt werden.



Die Gegenwart und die Stellung der Isopropylgruppe sind von entscheidender Bedeutung, der Ersatz des Isopropylrestes ($-\text{CH}-\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$) durch den Normalpropylrest ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) oder die Verschiebung des Isopropylrestes aus der 5-Stellung zur Ketogruppe beseitigen die Campherwirkung.

Coramin¹⁾ (Pyridin- β -carbonsäurediäthylamid) hat eine campherähnliche Wirkung, es ist ein helles Öl, das als Analeptikum empfohlen wird. Es steht in seiner Wirkungsart zwischen Campher und Coffein. Digitalisähnliche Wirkungen besitzt es nicht.

Den Pyridinmonocarbonsäuren kommt eine schwach sedative bzw. narkotische Wirkung zu, beim Kaltblüter sieht man vorwiegend Lähmungserscheinungen. Die Alkylester wirken etwas stärker. Die Amide zeigen leichte narkotische Wirkung bei geringer Giftigkeit und fast ohne Änderung von Atmung und Kreislauf. Die Monoalkylamide sind etwas stärker giftig, sie wirken in großen Gaben noch narkotisch. Die Dialkylamide sind zum Teil stark wirkende Stoffe, wobei der Einfluß der verschiedenen Alkyle sehr verschieden ist. Pyridin- β -carbonsäurediäthylamid wirkt wie Campher. Viel schwächer wirkt Diallylamid, während Di-*i*-butyl- und Dipropylamid fast unwirksam sind, wie die Monoalkylamide. Dimethylamid nimmt eine Mittelstellung ein.

Gemischte Alkylamide zeigen die Wirkung des Coramins nur andeutungsweise, Methylpropylamid sehr wenig, Äthylpropyl- und Äthylbutylamid teilweise schon mehr bei gesteigerter Giftigkeit. Die Pyridin- α -carbonsäurealkylamide wirken ganz analog aber schwächer. Überführung in quaternäre Basen kehrt die Grundeigenschaften, besonders die Wirkung auf den Blutdruck um. Hydrierung schwächt die Wirkung ab.

Pyridyl- β -methylketon ist in größeren Dosen leicht narkotisch, blutdrucksenkend, Diäthylaminomethylpyridylketon leicht blutdrucksteigernd. Nicotylharnstoff ist ganz unwirksam²⁾.

Pyridin-2.3-dicarbonsäureanhydrid (Chinolinsäureanhydrid) setzt man mit sek. Basen um und erhitzt auf höhere Temperaturen. Man erhält so Pyridin-3-carbonsäurediäthylamid, -dipropylamid, -diamylamid und -piperidid³⁾.

Nach den früheren Patenten entstehen durch Umsetzung von Pyridin-2.3-dicarbonsäureanhydrid (Chinolinsäureanhydrid) mit sek. Basen und Erhitzen des bezüglichen Reaktionsprodukts auf höhere Temperaturen *N*-Dialkylamide der Pyridin-3-carbonsäure. In derselben Weise erhält man aus dem Anhydrid und Diallylamin Pyridin-3-carbonsäurediallylamid, ferner -*N*-methylpropylamid, -*N*-äthylpropylamid- und -*N*-äthylbutylamid⁴⁾.

Die Derivate des Camphers und der Terpene haben im Gegensatz zu ihren Muttersubstanzen nur sehr geringe Verbreitung in der Medizin gefunden, in der Terpengruppe wohl aus dem Grunde, weil wir dort, wo es uns auf die balsamischen Wirkungen des Terpentins auf die Schleimhäute, insbesondere auf die der Respirations- und Harnwege ankommt, eine große Auswahl von

¹⁾ Faust, E. S.: Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 54, S. 229. 1924. — Thannhauser, S. T. u. W. Fritzel: Schweiz. med. Wochenschr. Bd. 54, S. 232. 1924.

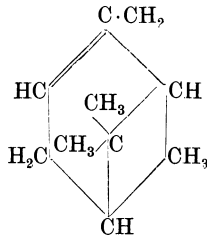
²⁾ Uhlmann, Fr.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 556. 1924.

³⁾ Ciba, Schw.P. 114376, 114626, 114627, 114628.

⁴⁾ Ciba, Schw.P. 114629, 114630, 114631, 114632, Zusatz zu Schw.P. 114376.

Harzen und balsamischen Mitteln haben, welche die unangenehmen Nebenwirkungen des Terpentinsöls meist nicht besitzen.

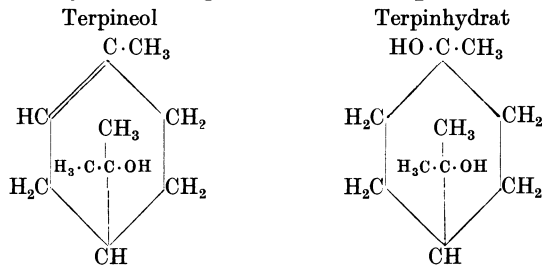
Vom Terpentinsöl ausgehend, welches ein Gemenge verschiedener Terpene $C_{10}H_{16}$, z. B. Pinen



ist und als Antisepticum und als Sauerstoffüberträger eine beschränkte Verwendung in der Medizin findet, hat man mehrere Derivate dargestellt in der Absicht, die reizenden Wirkungen des Terpentinsöls durch Polymerisation oder Oxydation zu beseitigen und auf diese Weise Substanzen zu erhalten, welche die günstigen Eigenschaften des Terpentinsöls als Desodorans und Antisepticum besitzen, denen aber die reizenden Wirkungen der Grundsubstanz fehlen und die sich so zur internen Anwendung, insbesondere als sekretionsbefördernde Mittel bei Bronchitis eignen. Pinen selbst macht Schlafsucht und in größeren Dosen Darmreizung. Wenn man Terpentinsöl mit konzentrierter Schwefelsäure behandelt, so erhält man eine Tereben genannte Flüssigkeit, die aber nichts anderes ist, als ein Gemenge von polymeren Terpenen. In seinen Wirkungen unterscheidet sich Tereben vom Terpentinsöl nicht. Wenn man Terpentinsöl mit Alkohol und Salpetersäure mischt, so erhält man Krystalle der Zusammensetzung $C_{10}H_{16} \cdot 3 H_2O$, welche dieselben Wirkungen wie Terpentinsöl besitzen, aber wenig reizend wirken. Diese Substanz wurde Terpinhydrat genannt¹⁾. Durch Wasserentziehung (Kochen mit verdünnter Mineralsäure) gelangt man vom Terpinhydrat zum Terpinol, welchem ebenfalls nur Terpentinsölwirkungen zukommen, das aber weniger reizend wirkt als Terpentinsöl selbst. Es soll bei tuberkulöser Hämoptöe nach Janowski eine bedeutende blutstillende Wirkung haben.

Die Wirkung des d-Camphens auf Herz und Atmung des Frosches gleicht nahezu derjenigen des d-Pinens, während diejenige des d-Pinenchlorhydrates große Ähnlichkeit mit der Wirkung des d-Camphers zeigt. Der einzige Unterschied in der physiologischen Wirkung der beiden letzteren Verbindungen besteht darin, daß d-Pinenchlorhydrat ein intensiveres Herzklopfen erzeugt als d-Campher, daß aber diese Wirkung beim ersteren von kürzerer Dauer ist. Ferner ist die Wirkung des d-Pinenchlorhydrates auf die Atmung nahezu gleich Null, während d-Campher eine ausgesprochene Wirkung auf die Atmung äußert²⁾.

Durch einfache Hydratation geht Pinen in Terpeneol über.



¹⁾ Fischer, Bernhard: Neuere Arzneimittel, Berlin.

²⁾ Dontas, S. u. D. E. Tsakalotos: Journ. de pharmacie et de chim. [7], Bd. 15, S. 19. 1917.

Terpineol, ein tertiärer Alkohol, wirkt wie Terpentinöl, und zwar bei Warmblütern vom Magen aus allgemein lähmend.

Santal, Copaiva und Perubalsam.

Zahlreiche Präparate verdanken ihre Entstehung den unangenehmen Eigenschaften des sehr viel verwendeten Gonorrhöemittels Santal (Sandelholzöl). Dieses verlegt bei vielen Personen alsbald den Appetit und zeigt einen sehr unangenehmen Geschmack. Santalol ist der wirksame Anteil des Santalöles. Zahlreiche Ester desselben wurden dargestellt.

Santalolformaldehyd wird aus Santalol und Formaldehyd durch wässrige Mineralsäure bei ca. 100° kondensiert. Es spaltet schon mit warmem Wasser Santalol und Formaldehyd ab¹⁾.

Sowohl Santalol als auch sein Acetylderivat und der saure Phthalsäureester²⁾ haben einen unangenehmen Geschmack und reizen den Magen. Die Ester der Benzoesäure, Salicylsäure, Zimtsäure und Kohlensäure haben einen schwach öligen, nicht kratzenden Geschmack.

Zur Darstellung dieser Ester wird Sandelöl mit Kohlensäureestern, Phosgen oder Anhydriden, Chloriden oder Estern der einbasischen aromatischen Säuren umgesetzt. Den Benzoessäureester erhält man durch Erhitzen mit der gleichen Menge Benzoessäureanhydrid auf 110°, Ausschütteln der übrigen Benzoessäure mit Natronlauge und Reinigung des Präparates durch Destillation im Vakuum oder Abtreiben der nicht benzoilylierten Bestandteile mit Wasserdampf. Ein anderes Verfahren ist das Sandelöl in Chloroform und Pyridin mit Benzoylchlorid zu behandeln. Den Salicylsäureester erhält man aus gleichen Gewichtsmengen Santal und Salol unter Zugabe von wenig Ätznatron und Erhitzen auf 100—120° unter vermindertem Druck, bis die Abspaltung des Phenols beendet ist. Das Äthylcarbonat erhält man durch Behandlung von Santal, Pyridin und Chloroform bei 15° mit Chlorkohlensäureestern. Das gewaschene Präparat wird im Vakuum destilliert. Bei der Einwirkung von Phosgen unter gleichen Bedingungen erhält man den neutralen Kohlensäureester. Auch aus Zimtsäurechlorid und Santal kann man unter gleichen Bedingungen den Ester erhalten. Man kann die Reaktionen bei niedriger Temperatur durchführen, wenn man einen Katalysator zusetzt; solche Katalysatoren sind alle esterspaltende Mittel, wie Alkali- und Erdalkalimetalle, Hydroxylverbindungen, Alkoholate, Phenolate usw. Z. B. Santal wird mit Phenolcarbonat und 2% des letzteren an Ätznatron oder Ätzkalk unter vermindertem Druck auf 140° erhitzt. Es beginnt das Phenol überzudestillieren und die Austreibung ist bei 175° beendet, der Rückstand besteht nach Entfernung der geringen Menge des gebildeten Natron- oder Kalksalzes aus fast reinem Santalolcarbonat, das eventuell durch Destillation mit Wasserdampf noch weiter gereinigt werden kann³⁾.

Santyl ist der Salicylester des Santalols, Blenal der Kohlensäureester des Santalols, beide sind ölig; Camphoral ist der Camphersäureester des Santalols⁴⁾.

Es können auch alle Ester einbasischer aromatischer Säuren verwendet werden, wenn man geringe Mengen eines esterspaltenden Mittels zusetzt.

Neutrale Säureester aus Santelöl erhält man durch Behandlung desselben mit den Chloriden oder Estern der mehrbasischen anorganischen oder organischen Säuren mit Ausnahme der Kohlensäure und der Camphersäure. Dargestellt wurden neutraler Santalolbernsteinsäureester mit Hilfe von Bernsteinsäurechlorid und Bernsteinsäurephenylester, der Santalolphosphorsäureester mit Hilfe von Triphenylphosphat⁵⁾.

Nur die Santalolester der niederen Fettsäuren besitzen noch den unangenehmen Geschmack und die Reizwirkung des Sandelholzöles.

Durch Überführung des Santalols in die Ester der höheren Fettsäuren von Valeriansäure aufwärts, kann man es von diesen unangenehmen Nebenwirkungen befreien. Beschrieben sind die Darstellung von Santalylstearinat durch Erhitzen von Santalol mit Stearinsäure und Umlösen aus 85 proz. Alkohol, Santalolisovalerianat aus Isovaleriansäurechlorid und Santalol, das Oleat aus Ölsäurechlorid und Santalol. Man kann diese Ester auch mittels Säureanhydriden oder durch Umsetzen mit Säureestern anderer Hydroxylprodukte, die durch Santalol verdrängt werden, erhalten⁶⁾.

1) D.R.P. 148944.

2) Heyden, Radebeul, D.R.P. 182627.

3) D.R.P. 173240, 187254.

4) D.R.P. 187254, Zusatz zu D.R.P. 173240.

5) D.R.P. 201369.

6) D.R.P. 182627.

Stearosan ist Santalylstearat.

Ein geschmackloses Santalpräparat wird durch Behandlung von Santal mit konzentrierter oder schwach rauchender Schwefelsäure erhalten, wobei man zu einem festen, geschmacklosen, schwach aromatisch riechenden Produkt gelangt. Man löst Sandelöl unter Kühlen in konzentrierter Schwefelsäure und gießt die tiefrote Lösung auf Eis, nimmt die Masse mit einem Lösungsmittel auf und trocknet im Vakuum¹⁾.

Santalylhalogenide erhält man durch Behandlung von Santalol mit Phosgen, Phosphorpentachlorid oder Thionylchlorid²⁾.

Santaloläther erhält man durch Behandlung der Santalylhalogenide mit Metallalkoholaten oder alkoholischen Laugen oder Santalol mit alkylierenden Mitteln. Beschrieben ist Santalylmethyläther, Santalylmentholäther und analoge Äther³⁾.

Thyresol (Santalylmethyläther) spaltet kein Santalol im Organismus ab und erscheint als gepaarte Glykuronsäureverbindung im Harn⁴⁾.

Läßt man Chlormethyläther auf Santalol oder Menthol oder auf die Alkalisalze dieser Alkohole einwirken (im ersten Falle ist die Gegenwart von Kondensationsmitteln erforderlich), so gelangt man zu Methoxymethylsantalol und zu Methoxymethylmenthol⁵⁾.

Die meisten Santalolester sind flüssige Substanzen, der Allophansäureester ist fest; er ist geruch- und geschmacklos. Man erhält ihn durch Einleiten von Cyansäure in eine Benzinlösung von Santalol oder aus Harnstoffchlorid und Santalol. Man kann auch zuerst das Santalolcarbonat darstellen und aus diesem durch Einwirkung von Harnstoffchlorid Santalolallophanat erhalten⁶⁾.

Allosan ist Allophansäuresantalolester.

Die gleiche Reaktion kann man auch bei Gegenwart von Dimethylanilin oder Pyridin ausführen. Man kann auch Santalol mit 2 Mol. Phenolcarbamit und einer kleinen Menge Ätzkali im Vakuum auf 140° erhitzen. Ferner kann man Santalol in gleicher Weise mit Allophansäurephenolester in molekularer Mischung behandeln.

Die sauren Monosantalolester zweibasischer Säuren sind therapeutisch nicht verwendbar, wenn man sie aber in alkalischer Lösung mit Dialkylsulfaten oder Sulfosäureestern behandelt, so erhält man neutrale gemischte Ester, welche neben dem Santalolrest eine Alkylgruppe enthalten. Dargestellt wurden Santalylbernsteinsäuremethylester, Santalylphthalsäuremethylester, Santalylcamphersäuremethylester⁷⁾.

Alkylaminoessigsäuresantalolester erhält man durch Behandlung der Halogenacetylverbindungen des Santalols mit sekundären Aminen. Diese Ester besitzen die Wirkungen des Santalols ohne dessen unangenehme Nebenwirkungen und ihre Salze stellen feste Santalolpräparate dar, die leicht resorbiert werden und geruchlos sind. Dimethylaminoacetylsantalol z. B. hat den F. 154°⁸⁾.

Gallussäuresantalolester wird aus Gallussäuremethylester und Santalol, Tribenzoylgallussäuresantalolester aus Tribenzoylgallussäurechlorid und Santalol dargestellt; ebenso entsteht Triacetylgallussäuresantalolester. Die Gallussäure, welche resorbierbar ist und durch die Nieren ausgeschieden wird, soll neben der balsamischen Wirkung des Santalols adstringierend wirken⁹⁾.

Lingner in Dresden¹⁰⁾ erzeugt feste Kondensationsprodukte aus Copaivabalsam durch Einwirkung von Formaldehyd bei Gegenwart von Kondensationsmitteln.

Knoll & Co., Ludwigshafen¹¹⁾, machen neutrale Präparate aus Copaivabalsam oder den daraus isolierten, verseifbaren Harzbestandteilen, mit Acylierungs- oder Alkylierungsmitteln. Man erwärmt z. B. Copaivabalsam mit Essigsäureanhydrid oder in ätherisch-pyridinischer Lösung mit Chlorkohlensäureester oder mit Benzoessäureanhydrid oder man verseift mit Natronlauge und alkyliert mit Dimethylsulfat.

Durch Verestern von Zimtsäure nach bekannten Methoden erhält man Zimtsäureglykolester, Glycerinmonozimtsäureester, welche als geruch- und reizlose Ersatzmittel des Perubalsams dienen sollen. Die Ester besitzen dem im Perubalsam enthaltenen Zimtsäurebenzylester gegenüber den Vorteil der größeren Löslichkeit, wodurch sie leichter von der Haut aufgenommen werden und besser wirken¹²⁾.

Aus Perubalsam und Formaldehyd, durch Sättigung einer alkalisch-alkoholischen Lösung des Perubalsams mit gasförmigem Formaldehyd, stellt Börner in Friedenau¹³⁾ ein wasserlösliches Präparat her. Er verwendet zur Herstellung dauernd haltbare Lösungen statt eines Teiles des Alkohols Glycerin¹⁴⁾.

1) D.R.P. 192036. 2) D.R.P. 203849. 3) D.R.P. 202352. 4) D.R.P. 201369.

5) D.R.P. 241421. 6) D.R.P. 204922. 7) Riedel, Berlin, D.R.P. 208637.

8) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 226229. 9) Riedel, D.R.P. 275794.

10) D.R.P. 183185. 11) D.R.P. 167170.

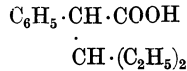
12) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 235357. 13) D.R.P. 208833.

14) D.R.P. 217189, Zusatz zu D.R.P. 208833.

Als Ersatzstoffe für Perubalsam, welche geruch- und reizlos sein sollen, wurden Ester des Glykols dargestellt, und zwar Benzoesäureglykolester, o-Chlorbenzoesäureglykolester und p-Nitrobenzoesäureglykolester. Die Veresterung der Säuren mit dem Glykol kann direkt geschehen, oder man erhitzt die Salze dieser Säuren mit Glykoldihalogeniden oder man verwendet die Ester dieser Säuren aus halogensubstituierten Glykolen und erhitzt diese mit wässrigen Lösungen von Salzen schwacher Säuren¹).

Ristin ist der Monobenzoesäureester des Äthylenglykols. Es ist ein farb- und geruchloses Antiscabiosum.

Perubalsamersatzprodukte sollen durch Veresterung von Phenylessigsäure, Hydratropasäure, Phenyläthylessigsäure, Phenyl-diäthylessigsäure, Hydrozimtsäure, Phenyl-diäthylcarbinsäure mit Glykol dargestellt werden²). Phenyl-diäthylcarbinsäure



wird durch Kondensation von Natriumbenzylcyanid mit Diäthylcarbinolbromid und Verseifung erhalten.

Lösungen von Estern des Glykols erhält man, wenn man Monobenzoylglykol und seine im Benzoylrest substituierten Derivate in Alkalisalzlösungen der Benzoesäure oder substituierter Benzoesäuren auflöst. Sie sollen geringere Reizwirkungen haben³).

Zimtsäureallylester $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{CH} \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH}_2$ polymerisiert sich beim Erwärmen zu einem Harz, welches mit dem Perubalsam identisch sein soll.

Arhoïn $\text{C}_6\text{H}_3 \left\langle \begin{array}{l} \text{C}_{10}\text{H}_{13} \\ \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NH} \end{array} \right.$ ist eine als Antigonorrhoeicum empfohlene Ver-

bindung des Diphenylamins mit Thymylbenzoesäureäthylester, von brennendem Geschmacke⁴).

Isovaleriansäurepräparate.

Die käufliche Isovaleriansäure, welche durch Oxydation von Gärungsamylalkohol entsteht, besteht aus der inaktiven Isovaleriansäure $\text{CH}_3 \left\langle \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right\rangle \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ und der aktiven Isovaleriansäure $\text{C}_2\text{H}_5 \left\langle \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right\rangle \text{CH} \cdot \text{COOH}$.

Weder Isovaleriansäure (und ebensowenig Baldrianöl) besitzen die typische Heilwirkung der Valerianatinktur.

Byk, Berlin⁵) stellt den α -Bromisovaleriansäureester des Cholesterins durch Veresterung der beiden Komponenten her, und zwar durch Einwirkung des Säurechlorids auf entwässertes Cholesterin bei Gegenwart von Diäthylanilin in benzolischer Lösung.

Isovaleriansäurebenzylester erhält man durch Behandlung von Benzylalkohol oder dessen Derivaten mit Isovaleriansäure und deren Derivaten, z. B. Benzylchlorid und isovaleriansaures Natron oder Benzylalkohol, Pyridin und Isovalerylchlorid, oder Isovaleriansäure, Benzylalkohol und konz. Schwefelsäure⁶).

Unter dem Namen Valyl haben Kionka und Liebrecht⁷) Isovaleriansäure-diäthylamid empfohlen als Valerianpräparat von angeblich konstanter Wirkung bei Hysterie usw.

Dialkylierte Amide⁸) der Isovaleriansäure und der α -Bromisovaleriansäure werden dargestellt, indem man officinelle Baldriansäure oder deren Derivate oder α -Bromisovalerylbromid mit sekundären aliphatischen Aminen behandelt. Im Gegensatz zu dem wenig wirkenden Valeramid und Isovaleramid sollen die dialkylierten Derivate eine starke pharmakologische Wirkung zeigen.

Ersatz des Imidwasserstoffes des Diäthylamin durch das Thymylmethylradikal führt zu einer stärker wirkenden Base, die wie Salicyldiäthylamid wirkt. Bei Einführung der Homologen der Fettsäurereihe — Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isovaleriansäure — ergibt es sich, daß die Intensität

¹) D.R.P. 245532.

²) Bayer, D.R.P. 248285.

³) Bayer, D.R.P. 298185.

⁴) Med. Woche 1903, S. 48. — Therap. Monatshefte 1904, Nr. 7.

⁵) D.R.P. 214157.

⁶) Bayer, Elberfeld, D.R.P. 165897.

⁷) Dtsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 49.

⁸) D.R.P. 129967.

der Wirkung mit dem Molekül wächst. Auch in der Reihe der Dialkylamine selbst — Diäthyl-, Dipropyl-, Dibutyl-, Diamylamin — ergibt sich eine Steigerung der Wirkung mit der Zunahme der Größe des Moleküls. Am stärksten wirkt Diamylamin, ohne daß ein Unterschied gegenüber dem Isovaleriansäure-diäthylamid (Valyl) in qualitativer Hinsicht vorhanden war. Bei der Wirkung des Valyls handelt es sich anscheinend nicht um Valeriansäurewirkung, sondern um Amidwirkung.

Ernest Fourneau¹⁾ empfiehlt das Bromhydrat des Isovaleriansäureesters des Dimethylaminooxyisobuttersäurepropylesters $(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)(\text{COOC}_3\text{H}_5) \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ als Mittel gegen Schlaflosigkeit und andere Störungen des Nervensystems. Es schmeckt bitter und unangenehm.

Adamon ist Dibromdihydrozimtsäureborneolester $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CHBr} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{17}$, erhalten durch Bromieren des Zimtsäureborneolesters, es soll die Baldrianpräparate ersetzen²⁾.

Die Isovalerylverbindung des 4-Methylamino-1-phenyl-2.3-dimethyl-5-pyrazolon erhält man, indem man Isovaleriansäure, deren Anhydrid oder Chlorid auf die Base einwirken läßt, oder indem man 4-Isovalerylamino-1-phenyl-2.3-dimethyl-5-pyrazolon methyliert³⁾. Der methylierte Körper wirkt stärker narkotisch als der nichtmethylierte.

Ein geruchlos lösliches Isovaleriansäurepräparat ist nach H. Voswinkel⁴⁾ das Calciumsalz der Isovalerylmandelsäure (Dubatol), rein bitter schmeckend; es soll ein Einschläferungsmittel sein.

Man erhält es, wenn man Isovaleriansäure in Isovalerylchlorid überführt, dieses in Benzol auf Mandelsäure einwirken läßt und das Calciumsalz der Isovalerylmandelsäure darstellt⁵⁾.

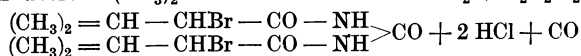
Valamin ist der Isovalerylester des Amylenhydrates; es soll in der Herztherapie günstige Wirkungen haben.

Durch Einführung des Isovalerylesteres in die Aminogruppe von aromatischen Säureamiden gelangt man zu Verbindungen, die die schlafmachende Kraft der Säureamide vollständig behalten, aber im Vergleich mit den Säureamiden selbst geringe Giftigkeit besitzen. Man stellt sie dar, in dem man die aromatischen Säureamide mit Isovalerylhalogeniden bzw. deren Derivaten entweder direkt, z. B. durch Zusammenschmelzen, oder aber in trockenen, organischen Lösungsmitteln bei Gegenwart von organischen oder anorganischen säurebindenden Mitteln, z. B. durch Kochen, in Reaktion bringt. Bei dieser Arbeitsweise kommt man insbesondere mit α -Bromisovalerylhalogeniden zu therapeutisch wirksamen Stoffen. Man kann die bromhaltigen Derivate auch erhalten, indem man auf die aromatischen Säureamide Isovalerylchlorid einwirken läßt und die erhaltenen Produkte in der Seitenkette bromiert. Dargestellt wurden α -Bromisovalerylzimtsäureamid, α -Dibromhydrozimtsäureamid- α -bromisovalerianat, α -Bromisovalerylbenzamid, Bis- α -bromisovalerylsalicylamid, Benzamidisovalerianat, Zimtsäureamidisovalerianat und Dibromhydrozimtsäureamidisovalerianat⁶⁾.

Durch Einwirkung von α -Bromisovalerylhalogeniden auf Isoharnstoffäther der allgemeinen Formel $\text{NH}_2 - \text{C} \begin{matrix} \text{OR} \\ \diagup \\ \text{NH} \end{matrix}$ (R = Alkyl oder Aralkyl) gelangt man zu den α -Bromisovalerianylharnstoffmethyläthern, welche Sedativa sind. Beschrieben sind α -Bromisovalerylharnstoffmethyläther und Bromisovalerylisoharnstoffäthyläther⁷⁾.

Wenn man auf Salicylsäure-p-aminophenylester α -Bromisovalerylhaloide oder auf Isovalerylsalicylsäure-p-aminophenylester Brom einwirken läßt, erhält man α -Bromisovaleryl-salicylsäure-p-aminophenylester. Die Verbindung wirkt hypnotisch⁸⁾.

α -Bromisovalerylamid geht bei der Einwirkung von Oxalylchlorid in Bis- α -bromisovalerylharnstoff über: $2(\text{CH}_3)_2 = \text{CH} \cdot \text{CHBr} - \text{CO} - \text{NH}_2 + \text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2 =$



Die Verbindung soll sedativ und hypnotisch wirken⁹⁾.

¹⁾ Journ. de pharmacie et de chim. [6]. Bd. 27, S. 513. ²⁾ D.R.P. 275 200.

³⁾ Höchster Farbwerke, D.R.P. 243 197. ⁴⁾ Apoth.-Zeitg. Bd. 26, S. 1057. 1911.

⁵⁾ Krufft, D.R.P. 292 691. ⁶⁾ Einhorn, D.R.P. 284 440.

⁷⁾ Perelstein und Bürgi, D.R.P. 297 875. ⁸⁾ Bayer, D.R.P. 277 466.

⁹⁾ Abelin-Lichtenstein-Rosenblatt, D.R.P. 291 878.

Neuntes Kapitel.

Glykoside.

Im allgemeinen kann man als Regel ansehen, daß die Glykoside intensiver wirken als der wirksame Spaltling derselben, das entsprechende Phenol oder der Alkohol. Waren aber der wirksame Spaltling eine Base oder ein Alkaloid, so ist das Glykosid entweder gleich wirksam oder schwächer wirksam.

Durch die Glykosidbildung entsteht häufig eine Substanz, deren Wirkung von der des Paarlings wesentlich verschieden ist; so ist z. B. Digitalin ein Herzgift, das daraus abgespaltene Digitaliresin ein Krampfgift. Globularin verringert die Harnmenge, während Globularetin starke Diurese erzeugt.

Globularin $C_{15}H_{20}O_8$ liefert bei der Hydrolyse Zucker und Globularetin C_9H_6O , welches beim Kochen mit Kalilauge in Zimtsäure übergeht. Es wirkt ähnlich wie Coffein.

Das giftige Glucosid Atractylin $C_{30}H_{52}K_2S_2O_{18}$ gibt ganz ungiftige Spaltprodukte, und zwar Schwefelsäure, Valeriansäure und eine unbekanntete Substanz. Der Organismus spaltet es in gleicher Weise wie Kalilauge¹⁾.

Arbutin erhält man synthetisch aus Hydrochinon und Acetobromhydrose. Es wirkt gut bei Blasenkatarrh und Nierenleiden. Der Organismus scheidet es zum Teil unzersetzt aus. Es gibt, wie viele Phenole, mit Hexamethylentetramin eine additive Verbindung²⁾, die bei Cystitis angewendet werden soll.

Die Giftigkeit des β -Benzylglykosids



O

ist sehr gering³⁾.

Das Glykosid Toxicatin ist physiologisch vollständig unwirksam⁴⁾.

Consolidin, ein Glykosid aus Boragineen (*Cynoglossum* off., *Anchusa* off., *Echium vulgare*) wirkt lähmend auf das Zentralnervensystem. Beim Kochen mit Säure zerfällt es in Glykose und Consolicin. Letzteres wirkt dann dreimal so stark wie Consolidin⁵⁾ auf das Zentralnervensystem. (Im Gegensatze zu den N-freien Glykosiden).

Coriamyrtin ist ein Krampfgift wie Pikrotoxin.

Adonidin aus *Adonis vernalis* besteht aus zwei Glykosiden, der Adonidinsäure und dem neutralen Adonidin, deren Wirksamkeit auf das Herz ähnlich ist⁶⁾. Die Säure wirkt überdies hämolytisch.

Adonidin wirkt, wenn auch schwächer als Cocain, lokalanästhesierend⁷⁾.

¹⁾ Pitini, A.: Arch. farmacol. sperim. Bd. 29, S. 88. 1920.

²⁾ Mannich, C.: D.R.P. 250884.

³⁾ Richaud, A.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 649. 1922.

⁴⁾ Winterstein E. u. A. Guyer: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 128, S. 222. 1923.

⁵⁾ Arch. d. Pharm. Bd. 238, S. 505. — Greiner, Karl: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 40, S. 287.

⁶⁾ Fuchelmann, J. M.: Diss. Rostock 1911.

⁷⁾ Schildlowski, A.: Diss. Petersburg 1907.

Vergleicht man Digitalin mit Bufotoxin, so sieht man, daß letzteres ein Derivat eines einfach ungesättigten Tetraoxylactons ist. Von den vier Hydroxylgruppen sind zwei frei vorhanden, die dritte ist durch Essigsäure, die vierte durch Suberylarginin verestert. Bei der Hydrolyse erhält man das vierfach ungesättigte Monooxylacton $C_{24}H_{30}O_3$ Bufotalien. Digitaligenin $C_{24}H_{32}O_3$ und Bufotalien nehmen bei der Hydrierung 3 bzw. 4 Mol. Wasserstoff auf und liefern zwei isomere Verbindungen von der Formel $C_{24}H_{38}O_3$. In der Pflanze sind zwei Hydroxyle mit Zuckern, beim Tier mit Säuren verbunden¹⁾.

Digitalin enthält eine einzige Doppelbindung, durch Hydrierung wird es physiologisch unwirksam. Digitalin ist ein Derivat eines einfach ungesättigten Trioxy-lacton $C_{24}H_{36}O_5$, dessen eine Hydroxylgruppe frei ist, dessen beide andere mit Glykose und Digitalose glykosidisch verknüpft sind.

Digitoxin läßt sich durch Erwärmen mit Natronlauge in Digitoxinsäure verwandeln. Die Salze dieser Säure sind physiologisch unwirksam (Kiliani).

Der Spaltling aus Digitoxigenin wirkt subcutan noch in 20fach größerer Menge (als Digitoxigenin) gar nicht und am ausgeschnittenen Herzen in zehnfacher Konzentration viel schwächer als Digitoxigenin²⁾.

Gitoxin, früher Anhydro-gitalin genannt, läßt sich in Gitoxigenin $C_{24}H_{36}O_5$ und 3 Mol. Digitoxose spalten. Gitoxigenin enthält eine Lactongruppe, 3 Hydroxylgruppen und eine Doppelbindung. Ein gleicher Stoff ist aus dem Digitalinum verum erhalten und als Digitaligenin bezeichnet worden³⁾. Die beiden Glykoside, Gitoxin und Digitalinum verum sind sehr nahe verwandt; sie enthalten beide ein Aglykon $C_{24}H_{36}O_5$, das in dem einen Falle mit Digitoxose, in dem anderen Falle mit Glykose und Digitalose verbunden ist. Vermutlich beschränkt sich die Verschiedenheit der beiden Glykoside, ebenso wie beim Cymarin und Strophanthin Kombé auf die Zuckerkomponente.

Das reine Digitoxin $C_{44}H_{70}O_{14}$ spaltet im Hochvakuum eine pharmakologisch indifferente Substanz $C_8H_{14}O_4$ ab, die sublimiert. Der verbleibende Rest, Digitan genannt, $C_{36}H_{56}O_{10}$ verhält sich pharmakologisch wie Digitoxin. Durch Säuren läßt sich das Digitan in 1 Mol. Digitoxigenin und 2 Mol. Digitoxose quantitativ spalten. Bei der Säurespaltung des Digitoxins entstehen quantitativ 1 Mol. Digitoxigenin, 2 Mol. Digitoxose und 1 Mol. einer öligen Substanz. Die sublimierbare Substanz gibt bei einer Säurebehandlung eine mit der öligen Substanz identische Substanz. Das Öl gibt stark die Digitoxosereaktion, ist kein Zucker und pharmakologisch indifferent. Das Digitoxigenin $C_{24}H_{36}O_4$ besitzt noch eine deutliche Herzwirkung, die aber qualitativ und quantitativ etwas verschieden ist von der des Digitoxins, daneben ist sie aber ein starkes zentrales Krampfgift. Aus dem Digitoxigenin erhält man durch Säurebehandlung in der Wärme Anhydrodigitoxigenin $C_{24}H_{34}O_3$. Das gleiche Produkt erhält man aus dem Digitoxin bei intensiverer Säurespaltung. Es besitzt keine Herzwirkung mehr, wohl aber die Krampfwirkung. Aus dem Digitoxigenin erhält man die Digitoxigeninsäure $C_{24}H_{38}O_5$, die keine pharmakologische Wirkung mehr zeigt. Die Herzwirkung des Digitoxins ist bedingt durch die Anwesenheit mehrerer Hydroxyle⁴⁾.

Durch Behandeln mit Benzoylchlorid und Stearinsäurechlorid erhält man kristallisierte Substitutionsprodukte des Digitoxins, wobei immer fünf Säurereste eintreten. Die erhaltenen Produkte besitzen keine pharmakologische Wirkung mehr. Werden nur zwei Hydroxyle verschlossen, so ist die Herz-

¹⁾ Windaus, A., A. Bohne u. A. Schwieger: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 57, S. 1386. 1924.

²⁾ Kiliani, H.: Ber. d. dtsh. Chem. Ges. Bd. 53, S. 246. 1920. Straub.

³⁾ Windaus, Bohne u. Schwieger: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 57, S. 1386. 1924.

⁴⁾ M. Cloetta: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 88, S. 113. 1920.

wirkung eine abgeschwächte. Die Benzoylierung des Digitans vernichtet ebenfalls dessen Wirkung auf das Herz.

Acetyliert man Digitoxigenin, so tritt nur ein Acetylrest ein. Das erhaltene Produkt zeigt keine Herzwirkung mehr, wohl aber eine Krampfwirkung. Es verhält sich somit ähnlich wie Anhydrodigitoxigenin. Die für die Herzwirkung maßgebende Hydroxylgruppe des Digitoxigenins ist somit in beiden Produkten unbrauchbar geworden, während für die Krampfwirkung offenbar eine andere Gruppe in Betracht kommt.

Straub faßt bei den Digitalisglykosiden die Beziehung zwischen Wirkung und Bau dahin auf, daß die prinzipielle Herzwirksamkeit des ganzen Moleküls im Genin liegt, daß aber die Herzspezifität erst durch den Eintritt des Zuckermoleküls entsteht.

M. Cloetta findet in der Digitalis außer dem Digitoxin, Bigitalin und Gitalin. Letztere beide werden aus Krafts Gitalin gewonnen. Bigitalin und Gitalin wirken weitaus schwächer als Digitoxin. Wirkungsstärken am Herzen: Digitoxin 1, Bigitalin 0.4, Gitalin 0,45.

Di- und Hexaacetylbigitalin zeigen eine auf etwa die Hälfte abgeschwächte Wirkung gegenüber dem Bigitalin, die Hexabenzoylverbindung ist ganz unwirksam. Bei den Geninen, Bigitaligenin und Gitaligenin bewirkt die Acetylierung eine Verstärkung um das 4—5fache. Die Hydrierung und Anhydrierung heben die Herzwirkung auf; dabei eliminiert die Aufhebung einer Doppelbindung schon die Herzwirkung, die der zweiten auch die Krampferzeugende. Die Herzwirkung hängt demnach im allgemeinen von der Anwesenheit von Hydroxylgruppen ab, die in Gegenwart leicht abspaltbarer Acetylgruppen besonders wirksam sind und durch Doppelbindungen aktiviert werden. Alle wirksamen Verbindungen schmecken im Gegensatz zu den unwirksamen bitter¹⁾.

Unzersetzte Digitalisglykoside werden nur in geringer Menge ausgeschieden. Der größte Teil der Glykoside wird im Körper gespalten und läßt die Genine in den Harn übertreten; nur etwa 1 % oder weniger der eingespritzten Substanzmengen läßt sich in physiologisch wirksamer Form nachweisen²⁾.

Glykoside werden von Hefezellen und vom Herzen nicht aufgenommen³⁾. Es scheint als ob die Glykoside, da sie von den Zellen zu schwer oder gar nicht resorbiert werden, lediglich Membrangifte, bzw. die Membran reizende Gifte sind. Es mag damit auch zusammenhängen, daß die Darmschleimhaut die glykosidisch gebauten Biosen, Rohrzucker und Milchzucker, nur sehr schwer oder gar nicht resorbiert, während die Monosen glatt aufgenommen werden. Die abführende Wirkung des Milchzuckers hängt vielleicht mit der Membranreizung seitens dieses Glykosids zusammen.

Die physiologische Intensität der Strophantinwirkung ist von der Konzentration des Glykosids in der den Ventrikel umspülenden Flüssigkeit abhängig. Straub nimmt nur an der Grenzschicht eine fast irreversible Reaktion an, ohne daß das Glykosid in die Zellen eindringt. Er sucht die Spezifität der Digitaliswirkung nur darin, daß nur die Oberfläche der Herzmuskelzellen, nicht aber im gleichen Maße auch andere Organismuszellen mit dem Digitaliskörper reagieren⁴⁾.

Strophantin, nach Fraser-Feist aus dem Kombesamen hat die empirische Formel $C_{40}H_{66}O_{19}$. Das Arnaudsche Glykosid, Pseudostrophanthin genannt,

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 112, S. 261. 1926.

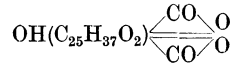
²⁾ Santesson, C. G.: Dtsch. Physiolog. Gesellsch. 26.—28. Mai 1920; Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. 2, S. 188. 1920.

³⁾ Bokorny: Chem.-Zeitsch. Bd. 34, S. 1. — Straub, W.: Biochem. Zeitschr. Bd. 28, S. 392. 1910.

⁴⁾ Straub, W.: Biochem. Zeitschr. Bd. 28, S. 392. 1910.

unterscheidet sich durch einen Mindergehalt von drei Molekülen Wasser. Beide Verbindungen enthalten eine Methoxylgruppe, doch findet sich diese nach der Hydrolyse beim Strophanthin im Kohlenhydratspaltling, während sie beim Pseudostrophanthin im Pseudostrophanthidin bleibt. Pseudostrophanthin ist viel schwerer spaltbar. Es wirkt, subcutan injiziert, fast doppelt so stark als Strophanthin. Pseudostrophanthin ist mit Strophanthin-Merck identisch. Bei der Hydrolyse zerfällt Strophanthin in Strophanthidin und ein Kohlenhydrat.

Die Strophanthidinformel läßt sich auflösen in



Die beiden Sauerstoffe des Kernes gehören höchstwahrscheinlich auch Hydroxylgruppen an, außerdem ist mindestens ein Benzolkern und die Gruppe CH:CH enthalten. Der Spaltzucker ist Strophanthibiosemethyläther¹⁾.

Strophanthidin hat mindestens eine doppelte Bindung, besitzt hauptsächlich ein gesättigtes alicyclisches Skelett. Von den sechs Sauerstoffatomen gehören zwei einer Lactongruppe, eines einer Carbonylgruppe und eines einer alkoholischen Gruppe an²⁾.

Strophanthidin enthält wie Cholesterin ein tetracyclisches System, es ist ein ungesättigtes Oxy-lacton wie die Genine der Digitalis-Glykoside; es unterscheidet sich von letzteren dadurch, daß es außer seinen drei Hydroxylgruppen auch noch eine Ketogruppe enthält, die den Digitalis-Geninen fehlt; ferner besitzt es ein C-Atom weniger als die Digitalis-Genine, so daß der Grundstoff des Strophanthidins von der Formel $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_3$ als das nächst niedere Homologe des Hexahydro-digitaligenins erscheint³⁾.

Nach den Angaben von D. H. Brauns und O. E. Closson⁴⁾ ist das krystallinische Kombestrophanthin von Arnaud mit dem ihrigen identisch, das Arnaudsche Strophanthinhydrat dürfte amorphes saures Strophanthin gewesen sein, beide geben bei der Spaltung dasselbe Strophanthidin, welches mit dem Feistschen identisch ist. Sowohl das krystallinische als auch das saure amorphe Kombestrophanthin zeigen die typische Wirkung eines Herztonicums, jedoch ist das amorphe saure nur ein Drittel so wirksam als das krystallinische.

Amorphes Strophanthin ist weniger toxisch als krystallinisches. Letzteres ist $1\frac{1}{2}$ mal so toxisch wie Ouabain, weil nach M. Tiffeneau Strophanthin leichter hydrolysierbar ist und im Organismus leichter zerfällt. Ouabain ist toxischer als amorphes Strophanthin⁵⁾.

Trimethylostrophanthin wirkt qualitativ und quantitativ sehr ähnlich wie Strophanthin selbst. Es teilt mit dem Strophanthin den raschen Eintritt der Digitaliswirkung, wirkt eher nachhaltiger, zeigt aber auch stärkere kumulative Eigenschaften als die Muttersubstanz. Besondere Vorteile vor dem Strophanthin scheinen dem Methylostrophanthin somit nicht zuzukommen⁶⁾.

Herzstillstand, der als Folge calciumfreier Speisung des Herzens auftritt, wird durch Strophanthin behoben. Die Möglichkeit dieser Wiederbelebung ist an die Gegenwart von Calcium im Herzen geknüpft. Es erscheint sehr wahrscheinlich, daß das Wesen der wichtigsten Strophanthinwirkung in Sensibili-

¹⁾ Feist: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 33, S. 2063, 2069. 1900. — Fraser: Strophanthin, Edinburgh 1887. — Arnaud: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 107, S. 181, 1162.

²⁾ Jacobs, W. A. u. M. Heidelberger: Journ. of biol. chem. Bd. 54, S. 253. 1922.

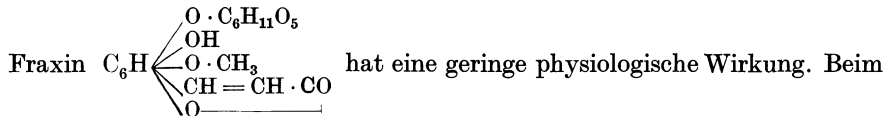
³⁾ Windaus, A., S. Reverey u. A. Schwieger: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 58, S. 1509. 1925.

⁴⁾ Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 252, S. 294.

⁵⁾ Tiffeneau, M.: Bull. des sciences pharmacol. Bd. 29, S. 68. 1922.

⁶⁾ Herzig, J. u. R. Schönbach: Monatshefte für Chemie Bd. 33, S. 673. 1912 (untersucht von Schapkaiz).

sierung des Herzens für Calcium besteht. Nur Schädigungen der Herztätigkeit infolge von Calciummangel werden durch Strophanthin behoben. Gitalin wirkt ebenso wie Strophanthin (O. Loewi).



Hunde übt es auf Blutdruck und Temperatur keinen Einfluß aus und erzeugt keine Vergiftungserscheinungen. Die Hauptmenge wird innerhalb 24 Stunden im Harn unverändert ausgeschieden. Auch bei Mäusen ist es relativ ungiftig; beim Frosche zeigt es eine leichte Beeinflussung der Herztätigkeit¹⁾.

Cymarin gehört in die Gruppe der Digitalisstoffe und wirkt stärker als Apocynamarin, welches in der Wirkung mit dem Cynotoxin vollkommen übereinstimmt. Cymarin läßt sich in Cymarigenin und einen Zucker spalten; dieser Zucker, die Cymarose, ist der Methyläther eines Zuckers $C_6H_{12}O_4$, welcher wahrscheinlich Digitoxose ist. Cymarigenin ist mit dem Strophanthin identisch. Tatsächlich ist auch Cymarin dem Strophanthin pharmakologisch sehr nahestehend²⁾.

Die noch glykosidreiche Cymarinsäure ist 500 mal weniger wirksam als ihr Lacton, das Cymarin. Noch einschneidender ist die Verwandlung des Cymarigenins in das Isocymarigenin mit einer fast totalen Wirksamkeitsaufhebung verbunden.

Durch die Veresterung des Cymarigenins bzw. Strophanthidins mit Benzoesäure entsteht eine Substanz, die dem zugehörigen glykosidischen Äther 30fach nachsteht, dem Genin dreifach.

Die Lactongruppe ist von wesentlicher Bedeutung für die Wirksamkeit des Cymarins, obwohl keines der anderen Produkte ganz unwirksam ist³⁾.

Fast alle Saponinsubstanzen haben eine Wirkung auf das isolierte Kaltblüterherz mit Ausnahme von Eupatorin und dem neutralen Sapogenin des Spinatsamens. Zum Teil wirken sie giftig noch bei sehr hoher Verdünnung; fast immer tritt bei noch stärkerer Verdünnung eine Steigerung der Herztätigkeit ein, die bei weiterem Zufügen der Substanz nachläßt und schwächend auf das Herz wirkt. Die Sapogenine zeigen fast immer eine sehr viel geringere Wirkung. Nur beim neutralen Saponin der Polygala amara und seinem Sapogenin ist ein Unterschied in der Wirkung kaum zu erkennen. Das Rebaudinsapogenin und das Sapogenin des neutralen Senegasaponins wirken stärker als ihre Muttersubstanz⁴⁾.

Das Saponin Movrin gibt bei der Hydrolyse ein Sapogenin Movrasäure, welches sich in kristallisierbare Movragensäure und amorphe Movrageninsäure zerlegen läßt. Movragensäure und rohe Movrasäure wirken hämolytisch gleich stark⁵⁾.

Einzelne Saponine werden nach innerlicher Verabreichung allerdings bei weitem nicht quantitativ, aber doch in merkbarer Menge, vom Hund unverändert resorbiert und als solche im Harn ausgeschieden. Einzelne Saponine wirken zeitweise diuretisch⁶⁾.

Bromsaponin wirkt nicht mehr hämolytisch und verhindert oder verzögert die Hämolyse durch andere Saponine⁷⁾.

¹⁾ Zanda, G. B.: Arch. d. farmacol. sperim. Bd. 15, S. 117. 1913.

²⁾ Windaus, A. u. L. Hermanns: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 48, S. 979. 1915. — Impens: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 153, S. 239. 1913. — Kuroda, M.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 4, S. 55. 1914.

³⁾ Straub, W.: Biochem. Zeitschr. Bd. 75, S. 132. 1916.

⁴⁾ Weinberg, Fritz: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. 20, S. 153. 1919.

⁵⁾ Spiegel, L. u. Arthur Meyer (Kobert): Ber. d. dtsh. pharm. Ges. Bd. 28, S. 100. 1918.

⁶⁾ Fieger, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 86, S. 243. 1918.

⁷⁾ Winterstein, E. u. M. Maxim: Helvetica chim. acta Bd. 2, S. 195. 1919.

Zehntes Kapitel.

Reduzierende Hautmittel.

In der Dermatologie stellt sich insbesondere bei der Behandlung der Psoriasis das Bedürfnis ein, Verbindungen auf die Haut zu bringen, welche reduzierend wirken.

Die alte Erfahrung, daß das Ararobapulver günstige Erfolge bei der Behandlung der Psoriasis zeitigt, hat Veranlassung gegeben, sich mit den chemischen Vorgängen bei Anwendung dieses Präparates zu beschäftigen. Das Ararobapulver besteht zum größten Teile aus einer Chrysarobin genannten Substanz, welche bei Gegenwart von Alkalien, aber auch ohne diese, aus der Luft Sauerstoff aufnimmt und sich hierbei in Chrysophan verwandelt.

Chrysarobin ruft an allen tierischen Geweben heftige Reizzustände hervor.

Chrysophanhydroanthron $C_{15}H_{12}O_3$, mit dem Chrysarobin isomer, macht am Auge heftige entzündliche Erscheinung, auf der Haut Reizwirkungen und eine charakteristische rotbraune Pigmentierung. Innerlich wirkt es reizend auf den Verdauungstrakt und die Niere, zum Teil wenigstens wird es als Chrysophansäure ausgeschieden¹⁾.

3-Nitrobenzol-1.2-dicarbonensäure (α -Nitrophthalsäure) wird mit m-Kresol in Gegenwart von Aluminiumchlorid zu 2.2'-Oxy-4'-methylbenzoyl-3-nitrobenzol-1-carbonsäure kondensiert, zu der entsprechenden Aminoverbindung reduziert, diese diazotiert, die Diazoverbindung durch Verkochen in die 2.2'-Oxy-4'-methylbenzoyl-3-oxybenzol-1-carbonsäure übergeführt und letztere durch Erwärmen mit konz. Schwefelsäure in Gegenwart von Borsäure und rauchender Schwefelsäure zu 1.8-Dioxy-3-methylantrachinon kondensiert. Man kann auch von der 4-Aminoacetylbenzoldicarbonensäure (α -Aminoacetylphthalsäure) ausgehen, diese mit m-Kresol in Gegenwart von Aluminiumchlorid zu der 2.2'-Oxy-4'-methylbenzoyl-3-aminobenzol-1-carbonsäure kondensieren und dann wie oben weiter verfahren.

Es läßt sich das 1.8-Dioxy-3-methylantrachinon auch so gewinnen, daß man die 2.2'-Oxy-4'-methylbenzoyl-3-aminobenzol-1-carbonsäure durch Erwärmen mit konz. Schwefelsäure auf 150° in das 1-Oxy-3-methyl-8-aminoanthrachinon überführt und dieses durch Diazotierung und Verkochen in die Diazoverbindung umwandelt²⁾.

Die Erkenntnis, daß beim Chrysarobin wesentlich die Sauerstoffgierigkeit der Substanz die eigentümliche therapeutische Wirkung ausübt, hat natürlich die Möglichkeit geboten, eine Reihe anderer Substanzen, welche sich ebenfalls sehr gierig mit Sauerstoff verbinden, zu dem gleichen Zwecke zu verwenden. So hat insbesondere Pyrogallol



aus dem gleichen Grunde eine ausgebreitete Verwendung gefunden. Nun kommen aber sowohl dem Chrysarobin, als auch dem Pyrogallol auch hautreizende Wirkungen zu. Es haben sich naturgemäß nun zweierlei Bestrebungen geltend gemacht. Die eine Richtung war bestrebt, die schädlichen Nebenwirkungen des Chrysarobins und des Pyrogallols durch chemische Veränderungen dieser Substanzen zu beseitigen, während die andere es sich zur Aufgabe

¹⁾ Iwakawa, K.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65, S. 315. 1911.

²⁾ R. Eder, Zürich, Schw. P.95430.

machte, unter der großen Reihe von reduzierend wirkenden Substanzen aus den verschiedensten chemischen Gruppen solche auszusuchen, welche reduzierende Wirkungen mit möglichster Reizlosigkeit vereinigen.

Unna¹⁾ schlug vor, statt des Pyrogallols das oxydierte Parapyrogallol, welches man durch Einwirkung von atmosphärischer Luft und Ammoniak auf Pyrogallol erhält, bei der Psoriasis zu benutzen, indem er annahm, daß Pyrogallol nicht als solches wirke und seine therapeutischen Effekte nicht so sehr die Folge eines Reduktionsprozesses der Hautelemente seien, als vielmehr im wesentlichen auf der Wirkung des Oxydationsproduktes selbst beruhen; dem oxydierten Pyrogallol gehen aber die reizenden Wirkungen des Pyrogallols ab. Anders verhält es sich aber beim Chrysarobin. Das Oxydationsprodukt des Chrysarobins, Chrysophansäure, wirkt nicht so wie Chrysarobin und nicht wie oxydiertes Pyrogallol. Hier scheint also ein grundsätzlicher Gegensatz zu bestehen, wenn sich die Angaben von Unna als richtig erweisen²⁾.

Chrysarobin wird in Eisessig gelöst und mit Zinn und Salzsäure reduziert. Das Reduktionsprodukt bildet gelbe Krystalle, die sehr licht- und luftfeuchtigkeitsempfindlich sind. Es soll gegen Psoriasis verwendet werden³⁾. Neorobin ist ein Reduktionsprodukt des Chrysarobins, erhalten durch Reduktion mit Zinn und Eisessig⁴⁾. Beide Produkte sind wohl identisch.

Ein anderer Weg war gegeben durch den gewöhnlichen Vorgang, einige von den reaktionsfähigen Hydroxylgruppen des Chrysarobins, des Pyrogallols und ähnlicher Verbindungen zu verschließen. So wurde vorgeschlagen, aus dem Chrysarobin das Di- und Tetraacetat darzustellen.

Da bei der Acetylierung des Chrysarobins nach C. Liebermann sich ein Hexaacetylprodukt, das unlöslich ist, bildet, bedient man sich mit Vorteil, um lediglich niedere Acetylprodukte zu erhalten, eines Verdünnungsmittels. Man kann mit Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid oder mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat in Xylol oder Eisessiglösung kochen⁵⁾.

Das Tetraacetat des Chrysarobins, Lenirobin genannt, reizt die Haut viel weniger als Chrysarobin und hat den Vorteil, die Wäsche nicht so zu beschmutzen. Das Triacetat, Eurobin genannt, unterscheidet sich hingegen in seinen therapeutischen Effekten nicht wesentlich von der Grundsubstanz selbst⁶⁾.

Ebenso wurden aus Pyrogallol und dem ihm nahestehenden Resorcin



Acetylderivate in gleicher Absicht dargestellt.

Die Darstellung des Triacetylpyrogallols⁷⁾ geschieht durch Erhitzen von Pyrogallol mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat. Bei der Einwirkung von Acetylchlorid auf Pyrogallol entsteht nämlich neben den Acetaten des Pyrogallols Gallacetophenon $C_6H_2(CH_3 \cdot CO)(OH)_3$ und seine Derivate. Glatt erhält man Pyrogalloltriacetat durch Acetylieren von Pyrogallol mit Essigsäureanhydrid bei Gegenwart einer Mineralsäure⁸⁾.

Pyrogallolmonoacetat⁹⁾ erhält man durch Erwärmen von Pyrogallol in Eisessig mit der entsprechenden Menge Essigsäureanhydrid. Nach Abdestillieren der Essigsäure hinterbleibt das gewünschte Produkt. Ebenso erhält man den Körper durch Einwirkung von Acetylchlorid auf eine Eisessiglösung von Pyrogallol. Schließlich kann man ihn am einfachsten durch Zusammenbringen von Pyrogallol mit dem doppelten Gewichte Essigsäureanhydrid und Erwärmen erhalten. Durch Wasser wird Pyrogalloltriacetat gefällt. Durch Zusatz einer 15proz. Kochsalzlösung krystallisiert aus der Mutterlauge das Diacetat heraus. Durch Äther läßt sich dann aus der Mutterlauge das Monoacetat ausschütteln.

¹⁾ Dtsch. med. Zeitg. 1896, Nr. 84. ²⁾ Therap. Wochenschr. 1897, S. 1043.

³⁾ Schamberg, J. F. u. S. W. Raiziss, A. P. 1417771.

⁴⁾ Masucci, Peter u. G. A. Slot. Lower: Journ. Americ. pharm. assoc. Bd. 12, S. 335. 1923. ⁵⁾ D.R.P. 105871.

⁶⁾ Krohmayer u. Vieth: Monatshefte f. prakt. Dermatol. Bd. 27, I. 1898.

⁷⁾ D.R.P. 105240. ⁸⁾ D.R.P. 124408. ⁹⁾ D.R.P. 104663.

Monoacetylresorcin erhält man durch Acetylieren von Resorcin in Eisessig mittels der berechneten Menge Essigsäureanhydrid oder Acetylchlorid. Nach Abdestillieren der Essigsäure hinterbleibt das gewünschte Reaktionsprodukt¹⁾.

Reines, fast geruchloses Resorcinmonoacetat erhält man, wenn man das durch Acetylierung des Resorcins erhaltliche Rohprodukt einer Behandlung mit schwach überhitztem Wasserdampf im Vakuum unterwirft. Hierdurch wird der unangenehme Geruch beseitigt²⁾.

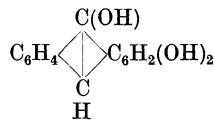
Unvollständig acetylierte Polyhydroxyverbindungen erhält man durch Erhitzen von hoch acetylierten Verbindungen mit den unveränderten Ausgangskörpern, wobei sich die Acetylgruppen gleichmäßig über die Gesamtmenge der vorhandenen acetylierten Hydroxyle verteilen³⁾.

Das Triacetat des Pyrogallols, Lenigallol, genannt ist ungiftig, unlöslich und zersetzt sich erst langsam auf der erkrankten Hautfläche. Das Eugallol genannte Monoacetat ist flüssig und wasserlöslich und steht in seiner Wirkung dem Pyrogallol sehr nahe. Statt der Acetylgruppe kann man auch Salicylgruppen in die Hydroxyle einführen und man erhält so ein Disalicylat, Saligallol genannt, welches harzig ist und angeblich eine äußerst milde Wirkung äußert. (Es hat sich nicht bewährt [Mohr].) Es ist sehr fraglich, ob das Eurisol genannte Monoacetat des Resorcins, welches ölig ist, günstige Wirkungen äußert, um so mehr, als es nicht ganz sicher ist, ob dem Resorcin selbst bei den erwähnten Hautkrankheiten solche Wirkungen zukommen. Resorcin zeigt vielmehr schwach ätzende Eigenschaften.

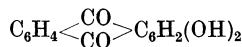
Carbaminsäureester des Pyrogallol-1.3-dialkyläther kann man herstellen, indem man auf die Salze der Alkyläther Phosgen einwirken läßt und die entsprechenden Zwischenprodukte mit Ammoniak behandelt⁴⁾.

Man erhält geschmacklose, in Wasser und Säure unlösliche Derivate⁵⁾ des Diresorcylmethylensalicylaldehyds⁶⁾, wenn man letzteren mit acidifizierenden Agenzien behandelt. Die nicht acetylierte Grundverbindung schmeckt schlecht. Man bekommt sowohl die Diacetyl- als auch die Monoacetylverbindung, die beide erst im Darm gespalten werden.

Ferner wurde versucht, noch andere Verbindungen des Pyrogallols, denen die reizende Wirkung der Grundsubstanz abgeht, darzustellen. So wurde Gallanol, Gallussäureanilid $C_6H_2(OH)_3 \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5 + 2H_2O$ empfohlen. Diese Substanz wirkt reduzierend, macht keine Flecken, ist farblos und hat neben der reduzierenden noch eine antifermentative Wirkung⁷⁾. Auch Gallacetophenon $CH_3 \cdot CO \cdot C_6H_2(OH)_3$, welches aber weniger gut als Pyrogallol wirkt, wurde bei Psoriasis empfohlen. Es hat vor dem Pyrogallol den Vorzug, daß es die Wäsche nicht beschmutzt⁸⁾. Da es sich beim Chrysarobin und Pyrogallol wesentlich um die Sauerstoffgierigkeit bei ihrer therapeutischen Anwendung handelt, so konnte natürlich eine Reihe anderer Substanzen hier zur Anwendung gelangen. So schlug C. Liebermann vor, aus verschiedenen Farbstoffen ähnlich sauerstoffgierige Körper zu machen, indem er durch Reduktion Leukoverbindungen herstellte. So ein Körper war das kurze Zeit in Gebrauch stehende Anthrarobin



welches durch Reduktion von Alizarin



¹⁾ D.R.P. 103857.

²⁾ Knoll, D.R.P. 281099.

³⁾ D.R.P. 122145.

⁴⁾ Baseler Chemische Fabrik, D.R.P. 194034, Zusatz zu D.R.P. 181593. (Dieses Hauptpatent siehe Kapitel Kreosot.)

⁵⁾ Bayer, Elberfeld, D.R.P. 123099.

⁶⁾ D.R.P. 117980.

⁷⁾ Therap. Monatshefte 1891, S. 487.

⁸⁾ Cazeneuve und Rollet: Lyon méd. 1893, S. 507.

entsteht, eine ungiftige Substanz, die meist unverändert, zum Teil wieder zum Alizarin oxydiert, den Organismus verläßt. Auch das salzsaure Hydroxylamin $\text{NH}_2(\text{OH}) \cdot \text{HCl}$, welches ja für den internen Gebrauch viel zu giftig, wurde von Binz als Ersatzmittel des Chrysarobins um so mehr empfohlen, als es keine färbenden Eigenschaften besitzt, was ja in der dermatologischen Praxis von nicht zu unterschätzendem Wert ist. Wie Hydroxylamin wurde auch Acetylphenylhydrazin $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$, welches ja ebenfalls stark reduzierend wirkt, für diese Behandlung kurze Zeit ohne Erfolg verwertet.

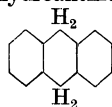
Durch Reduktion von 1,8-Dioxyanthrachinon mit Zink in saurer Lösung gelangt man glatt zum 1,8-Dioxyanthranol¹⁾. An Stelle des 1,8-Dioxyanthrachinons kann man 1-Oxyanthrachinon verwenden. 1-Oxyanthranol kommt als Heilmittel gegen Psoriasis dem 1,8-Dioxyanthranol an Wirksamkeit mindestens gleich, während z. B. das isomere 2-Oxyanthranol fast völlig wirkungslos ist²⁾.

Cignolin (1,8-Dioxyanthranol) wurde als Chrysarobinersatz empfohlen³⁾.

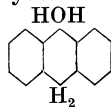
Die Bedeutung der 1- und 8-Hydroxylstellung zeigt den Vergleich zwischen der Wirkung von Anthranol, (2)-Oxyanthranol, Chrysarobin und Cignolin. Die beiden letzteren mit der 1,8-Stellung sind den beiden ersteren in der Wirkung bei Psoriasis überlegen, ebenso weiter das Cignolin dem Chrysarobin gegenüber.

Die stärkere Reduktion der Anthranole bewirkt eine Abschwächung und nicht etwa Verstärkung der Wirkung.

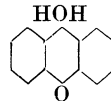
Dihydroanthracen



Dihydroanthranol

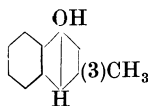


Oxanthron

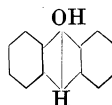


Dihydroanthranol und Oxanthron haben eine dem Anthranol nahekommende Wirkung, während Dihydroanthracen noch dahinter zurückbleibt.

Methylanthranol wirkt noch schwächer als Anthranol.



Alle stark wirksamen Mittel haben einen Faktor gemeinschaftlich, die Oxydation an der Brücke

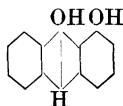


und die innere Bindung derselben.

Dieser Faktor an und für sich bedingt aber nur eine sehr schwache Wirkung, die ungemein verstärkt wird durch bestimmte Oxydationen an den Benzolringen. Oxydation in Stellung 2 bringt keine solche Verstärkung hervor, während die Wirkungen ungemein stark sind bei gleichzeitiger Oxydation in Stellung 1 und 8.

Die Anheftung einer Methylgruppe in Stellung 3 ruft eine merkliche Abschwächung hervor.

1-Oxyanthranol

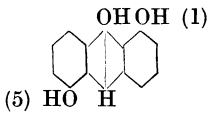


¹⁾ Bayer, D.R.P. 296091.

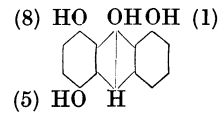
²⁾ D.R.P. 301452, Zusatz zu D.R.P. 296091.

³⁾ Unna u. Galewsky: Dermatol. Wochenschr. 1916, Nr. 6—8.

ist genau so stark wirksam wie 1.8-Dioxyanthranol, 1.5-Dioxyanthranol

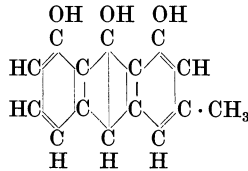


und 1.5.8-Trioxyanthranol

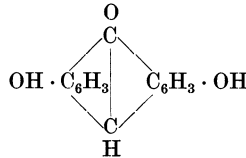


Die Einführung von Sauerstoff in die Stellung 5 übt einen stark abschwächenden Einfluß auf die Verbindung aus¹⁾.

Chrysarobin ist das Anthranol der Chrysothansäure, welches ein 1.8-Dioxy-methylanthrachinon ist.

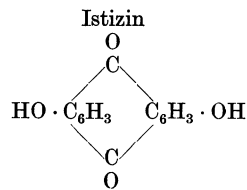
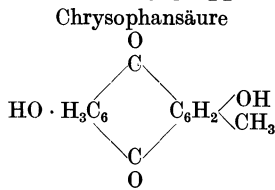


Das um eine Methylgruppe ärmere Cignolin (1.8-Dioxyanthranol)



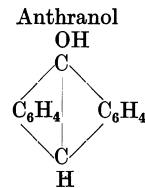
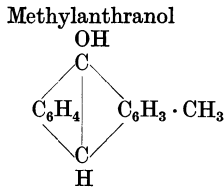
wirkt viel rascher und energischer als Chrysarobin, so daß der Fortfall der Methylgruppe eine Wirkungssteigerung zur Folge hat.

Istizin unterscheidet sich von der Chrysothansäure ebenfalls durch den Mangel einer (3)-Methylgruppe.



Auch Istizin zeigt das analoge Verhalten, indem es rascher und stärker bei Ekzemen wirkt als Chrysothansäure (s. bei Abführmitteln).

Das gleiche Verhalten zeigen Methylantranol und Anthranol.



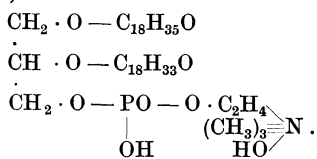
Das methylnfreie Anthranol wirkt stärker als das methylierte.

¹⁾ Unna: Dermatol. Wochenschr. Bd. 62, S. 116. 1916.

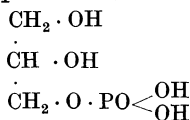
Elftes Kapitel.

Glycerophosphate.

Lecithin, welches im Eidotter vorkommt, ist ein wechselndes Gemenge von alkohollöslichen ungesättigten Phosphatiden, die in einer Reihe von Organen, insbesondere aber in den Geweben des Nervensystems vorhanden sind und anscheinend physiologisch eine große Rolle bei der Tätigkeit dieser Organe spielen. Es ist als ein Ester des Cholins, also des Oxyäthyltrimethylammoniumhydroxyds mit der Stearylöylglycerinphosphorsäure, bzw. einer mit Palmitin- oder Oleinsäure, wie anderer ungesättigten Fettsäure, substituierten Glycerinphosphorsäure aufzufassen, z. B.



Lecithin spaltet Glycerinphosphorsäure,



bei Behandlung mit Säuren oder Basen ab.

Nach den Untersuchungen von Danilewski¹⁾ erzeugt Lecithin bei der Verfütterung eine starke Vermehrung der roten Blutkörperchen und ebenso wird das Wachstum von Warmblütern durch Lecithin befördert. Wenn man Tiere aus demselben Wurf gleichmäßig nährt und einem Teile der Versuchstiere Lecithin zur Nahrung zusetzt, so überholen sämtliche Lecithintiere in wenigen Monaten ihre Altersgenossen an Körpergewicht und sind dabei auch kräftiger gebaut. Auffällig ist bei solchen Lecithinhunden die Munterkeit und frühzeitige psychische Entwicklung der Versuchstiere. Nach Danilewski übt Lecithin einen stimulierenden Einfluß auf bioplastische Vorgänge aus, womit die Vermehrung der Erythrocyten und des Hämoglobins zusammenhängt, ebenso wie die direkte Wirkung auf das sich entwickelnde Gehirn.

Die große therapeutische Verwendung des Lecithins, wie die Gruppe der ungesättigten Phosphatide aus dem Eidotter genannt wird, bei Erkrankungen des Nervensystems und zur Beförderung des Wachstums, hat einige Versuche gezeitigt, die Darstellungsverfahren zu verbessern und Derivate darzustellen.

Die Darstellung von Hydrolecithin geschieht durch Reduktion des Lecithins mit Platin und Wasserstoff²⁾. Dieses Hydrolecithin ist ein krystallinischer Körper. Es ist sehr fraglich, ob Lecithin nach der Hydrierung noch seine therapeutischen Eigenschaften behält. Versuche darüber liegen nicht vor.

¹⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Jg. 1895, 30. XII. u. Jg. 1896, 20. VII.

²⁾ D.R.P. 256998.

Komplexe Schwermetallsalzverbindungen des oben erwähnten Hydrolecithins entstehen bei Behandlung desselben mit Eisenjodür, mit Kupferacetat, mit Quecksilberchlorid.

Jodeisenlecithin erhält man, wenn man gesättigte alkoholische Lösungen von Lecithin mit alkoholischen Lösungen berechneter Mengen von Eisenchlorid und Jod in der Wärme (bei 60°) behandelt¹⁾

Kupferlecithin siehe bei Kupferverbindungen. Ebenso in den betreffenden Kapiteln: Jodlecithin, Bromlecithin.

Diese eigentümliche Wirkung des Lecithins hat nun Veranlassung gegeben, Glycerinphosphorsäure, welche ein Spaltungsprodukt des Lecithins darstellt, und vom Organismus zum Aufbauen des Lecithins wieder verwendet werden kann, in der Therapie zu verwerthen. Lecithin wird bei der Verdauung zum Teil unter Abspaltung von Glycerinphosphorsäure zerlegt, daher wäre die Möglichkeit gegeben, statt des teuren und leicht verderbenden Lecithins die leicht zu gewinnende Glycerinphosphorsäure im gleichen Sinne zu verwenden²⁾. Nach Bunge³⁾ wird Lecithin vollständig und unversehrt resorbiert, was aber von mehreren Forschern geleugnet wird.

Doch behaupten einzelne Autoren, daß Glycerinphosphorsäure keineswegs im Organismus dazu verwertet wird, Lecithin aufzubauen, weil sie nahezu vollständig in die beiden Komponenten Glycerin und Phosphorsäure bei ihrem labilen Charakter wieder zerfällt, während andere Forscher behaupten, daß ein Teil der eingegebenen Glycerinphosphorsäure im Organismus zurückgehalten wird und zur Bildung von Lecithinen und Nucleinen in den Geweben Verwendung findet. Die Glycerophosphate sollen den Stoffwechsel heben und die Assimilation fördern.

Sanatogen ist angeblich glycerinphosphorsaures Casein.

Gegen Tetanus wird statt Magnesiumsulfat Magnesiumglycerophosphat empfohlen⁴⁾.

J. A. Wülfing stellt glycerinphosphorsaures Natron in der Weise her, daß er metaphosphorsaures Natron mit einem Überschuß von Glycerin durch Erhitzen auf 120—210° verestert. Das gebildete Mononatriumglycerophosphat wird in Dinatriumglycerophosphat übergeführt und abgeschieden. Statt des metaphosphorsäuren Natriums kann man Metaphosphorsäure und Dinatriumphosphat verwenden⁵⁾.

Bei dieser Reaktion bildet sich Pyroester. Man kann dies umgehen, indem man statt des unlöslichen ein lösliches, im Zustand feiner Verteilung befindliches Natriummetaphosphat, wie es durch Abdampfen konzentrierter, mit Glycerin versetzter wässriger Lösungen des glasigen Natriummetaphosphats oder der mit der zur Bildung von Natriummetaphosphat nötigen Menge Alkali versetzten glasigen technischen Metaphosphorsäure erhalten wird mit einem Überschuß von Glycerin im Vakuum durch Erhitzen nicht über 145° verestert⁶⁾.

Poulenc-Paris stellen Glycerinphosphate in der Weise her, daß sie einbasische Phosphate bei höherer Temperatur im Vakuum auf Glycerin einwirken lassen, das Produkt mit Wasser behandeln und neutralisieren, wobei eine Verseifung der Diesterbindung erfolgt. Man verwendet zur Reaktion NaH_2PO_4 oder das saure Monoammoniumphosphat. Man nimmt 1 Mol. Phosphat, 2 Mol. Glycerin; setzt man dann Wasser und Ätznatron hinzu, so erhält man kristallisiertes Dinatriumglycerinphosphat⁷⁾.

Glycerinphosphorsäure kann man in der Weise darstellen, daß man Glycerin mit Calciumphosphat und konz. Schwefelsäure anreibt und unter Umrühren bei schwachem Druck anwärmt. Aus der Gipsmasse löst man mit Wasser die Glycerinphosphorsäure heraus⁸⁾.

Man erhält organische Phosphorsäureverbindungen, wenn man Metaphosphorsäureester mit alkoholische Hydroxylgruppen enthaltenden Körpern oder mit organischen Derivaten des Ammoniaks erhitzt.

Aus Metaphosphorsäureäthylester, gewonnen durch Kochen von Diäthyläther mit

1) Knoll, D.R.P. 287017.

2) Pasqualis: Ann. di chim. e farm. 1893, S. 137.

3) Lehrb. d. Physiol., 5. Aufl., II, 80ff.

4) Zuelzer: Berl. klin. Wochenschr. Bd. 52, S. 689. 1915.

5) D.R.P. 205579.

6) D.R.P. 217553, Zusatz zu D.R.P. 205579.

7) D.R.P. 208700.

8) D.R.P. 242422.

Phosphorpentoxyd und abs. Alkohol erhält man Triäthylphosphorsäureester und Diäthylphosphorsäureester, aus Zucker und Metaphosphorsäureäthylester den Glucosephosphorsäureester, aus Metaphosphorsäureäthylester und Harnstoff Harnstoffphosphorsäureester-

amid. Ebenso sind die Derivate des Leucins $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \begin{matrix} \text{N} \\ \text{COOH} \end{matrix} \begin{matrix} \text{PO(OH)} \cdot (\text{OC}_2\text{H}_5) \\ \text{PO(OH)} \cdot (\text{OC}_2\text{H}_5) \end{matrix}$ und des Benzylalkohols $\text{O} = \text{P} \begin{matrix} \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{OH} \\ \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$ beschrieben¹⁾.

Man erhält phosphinige Säuren der Oxyfettsäuren, indem man Ketofettsäuren und ihre Derivate, z. B. Diketensäuren, Oxyketensäuren, ihre Ester und Amide mit unterphosphoriger Säure oder Salzen in Reaktion bringt. Beschrieben sind oxystearinphosphorige Säure aus Ketostearinsäure und unterphosphoriger Säure, von monoketooxystearinphosphoriger Säure aus Stearoxylsäure (Diketostearinsäure aus Stearolsäure) und unterphosphoriger Säure, von oxybehenphosphoriger Säure aus Ketobehensäure und oxystearinäthylesterphosphiniger Säure aus Stearoketosäureäthylester²⁾.

Lipide phosphorhaltige Verbindungen aus höher molekularen Fettsäurederivaten erhält man, wenn man auf höher molekulare Ketofettsäuren und ihre Derivate phosphorige Säure bei höherer Temperatur für sich oder in Lösung zur Einwirkung bringt oder die nach D.R.P. 280411 erhaltenen oxyphosphorigen Säuren oder deren Derivate mit gelinden Oxydationsmitteln behandelt und gegebenenfalls die freien Säuren in Salze überführt. Von diesen Oxyphosphinsäuren ist die Oxystearophosphinsäure aus 10-Ketostearinsäure (aus Stearolsäure) und phosphoriger Säure beschrieben³⁾.

Durch Einwirkung von Phosphortrichlorid auf höher molekulare Ketofettsäuren erhält man in kurzer Zeit und bei Wasserbadtemperatur Verbindungen, die schon beim Behandeln mit Wasser in die Oxyphosphinsäuren übergehen⁴⁾.

Aus Ketostearinsäure und Phosphortrichlorid erhält man Oxystearinphosphorsäure; aus Ketostearinsäureguajacolester entsteht der Guajacolester der Oxystearinphosphinsäure.

Die Estersäuren des D.R.P. 281801 lassen sich auch nach den gewöhnlichen Esterifizierungsmethoden aus den freien Oxyphosphinsäuren darstellen⁵⁾. Beschrieben ist die Darstellung des Oxystearophosphinsäureäthylesters.

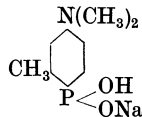
Diese Estersäuren, deren Salzen die wertvolle Eigenschaft der Lipoidlöslichkeit in bisher nicht bekanntem Maße zukommt, lassen sich auch nach den gewöhnlichen Esterifizierungsmethoden aus den freien oxyphosphinigen Säuren darstellen. Beschrieben ist die Überführung der oxystearinphosphinigen Säure in die sirupöse Methylstersäure⁶⁾.

Die hochmolekularen ungesättigten Oxyfettsäuren geben bei Behandlung mit Phosphortrihalogeniden oder Phosphoroxyhalogeniden bereits in der Kälte halogenfreie phosphorhaltige Reaktionsprodukte. Die Reaktion verläuft so, daß Säurehalogenide gebildet werden, die Oxygruppe aber intakt bleibt. Bei der Verseifung der entstandenen Säurehalogenide mit Wasser entstehen phosphorhaltige Verbindungen der betreffenden Oxyfettsäure in guter Ausbeute, die sich nach der bekannten Methode in ihre Erdalkalisalze überführen lassen; beschrieben ist die Phosphorverbindung der Ricinolsäure⁷⁾.

Die Säuren der Acetylenreihe und ihre Derivate gehen durch Einwirkung von phosphoriger Säure in phosphorhaltige Verbindungen über. Bei Verwendung von Stearolsäure, Behenolsäure und analogen hochmolekularen Säuren und ihren Derivaten erhält man fettähnliche Produkte, die lipoidlöslich sind. Mit Alkalien bilden sie wasserlösliche Salze⁸⁾.

Für Injektionstherapie soll das Calciumsalz der dipropanolphosphorigen Säure $\text{Ca}(\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7\text{P})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ sehr geeignet sein. Durch Einwirkung von Phosphortrijodid auf konz. Oxypropionsäure erhält man Phosphorigsäure-oxypropionsäureester-oxypropionsäuredianhydrid $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_6\text{P}$, die durch Wasser in Phosphorigsäurebisoxypionsäureester $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7\text{P}$ übergeht⁹⁾.

Tonophosphan



¹⁾ Langheld, D.R.P. 248956.

²⁾ Hoffmann-La Roche, D.R.P. 280411.

³⁾ Hoffmann-La Roche, D.R.P. 281801.

⁴⁾ D.R.P. 284736, Zusatz zu D.R.P. 281801.

⁵⁾ D.R.P. 285991, Zusatz zu D.R.P. 280411.

⁶⁾ D.R.P. 286515, Zusatz zu D.R.P. 281801.

⁷⁾ Riedel, D.R.P. 299992.

⁸⁾ Bayer, D.R.P. 296760.

⁹⁾ Gaucher, Louis u. Georges Rollin: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 84, S. 303. 1921.

ist das Natriumsalz der Dimethylaminomethylphenylphosphinigen Säure und enthält den Phosphor in 3wertiger Form an den Benzolkern gebunden. Es bewirkt eine erhebliche Verstärkung der normalen Bewegungen glattemuskuliger Organe ohne Schädigung, die Herzarbeit wird gefördert¹⁾.

Das in der Natur vorkommende Phytin ist eine Inosithexaphosphorsäure, die bei der Hydrolyse 1 Mol. Inosit und 6 Mol. Phosphorsäure gibt²⁾.

Synthetisch erhielt sie Posternak³⁾, indem er Inosit mit wasserfreier Phosphorsäure erwärmt und Phosphorpenoxyd in kleinen Mengen einträgt, wobei die Temperatur auf 130° ansteigt. Nach dem Eintragen des Reaktionsgemisches in Natronlauge und Eindampfen der Lösung krystallisieren meist die Natriumsalze der Ortho- und Pyrophosphorsäure aus. Die sirupartige Mutterlauge enthält ein Gemisch von polyphosphorsauren Inositestern; aus ihrer essigsäuren Lösung scheiden sich nach Zusatz von Calciumacetat Kalksalze der Inosithexaphosphorsäureester ab, aus welchen man das charakteristische Calcium-Natriumsalz der Inosithexaphosphorsäure (Phytin) abtrennt.

Polyphosphorsäureester des Inosites erhält man, wenn man eine Inositolösung in überschüssiger Phosphorsäure in Gegenwart eines zur Entziehung des bei der Esterifizierung frei werdenden Wassers genügender Menge Phosphorpenoxyd einige Zeit erhitzt, das Reaktionsgemisch in verdünnter Natronlauge auflöst, das NaPO_3 durch Erhitzen auf 100° in $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ überführt und das letztere fraktioniert auskrystallisieren läßt, zwecks Trennung der sirupösen Lösung des Natriumsalzes des gebildeten Inositpolyphosphorsäureesters, welches durch doppelte Umsetzung mit Erdalkali- oder Metallsalzen in entsprechende Erdalkali- oder Metallsalze des polyphosphorsauren Inositesters übergeführt werden kann⁴⁾.

Die wässrige Lösung des Natriumsalzes gibt z. B. mit Chlorcalcium bzw. Chlormagnesium ein in Wasser sehr wenig lösliches Calcium- bzw. Magnesiumsalz, mit Eisenchlorid ein in Wasser ebenfalls sehr wenig lösliches gelblichweißes Eisensalz des Inositpolyphosphorsäureesters. Durch Fällung der wässrigen Lösung des Natriumsalzes mit Calciumacetat, Auflösen des abfiltrierten Niederschlages in Salzsäure, Umsetzung der Lösung mit der berechneten Menge Oxalsäure und Natronlauge gelingt es, eine krystallinische, nach dem Trocknen bei 120° der Zusammensetzung $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_{24}\text{P}_6\text{Na}_3\text{Ca}_2 + 3\text{H}_2\text{O}$ entsprechende Verbindung abzuschneiden. Diese Verbindung stellt mithin ein Calcium-Natriumsalz des im Pflanzensamen vorkommenden Inosithexaphosphorsäureesters dar.

Eiweißhaltige, leicht resorbierbare Eisensalze der Inositphosphorsäure stellt man dar, indem man auf diese oder ihre Alkali- oder Erdalkalisalze in Gegenwart von Eiweißstoffen Eisensalze derart einwirken läßt, daß gleichzeitig das Eiweiß mitgefällt wird⁵⁾.

A. Harden und W. J. Young⁶⁾ haben beobachtet, daß durch Zusatz von Phosphaten zu einer gärenden Mischung von Glucose und Hefepreßsaft eine Beschleunigung der Gärung und eine gesteigerte Gesamtgärung erzielt wird. Es bildet sich intermediär ein Hexosephosphat, welches immer wieder durch ein Ferment gespalten wird. Young stellte aus der Lösung das Salz einer Säure $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4(\text{PO}_4\text{H}_2)_2$ dar.

Auf Grund dieser Beobachtung war es nun möglich, dem Phytin analoge Kohlenhydratphosphorsäureester durch Gärung synthetisch herzustellen.

Candiolin ist das Calciumsalz eines Kohlenhydratphosphorsäureesters⁷⁾. Glucophor ist Calciumglucosephosphat. Hesperonal werden Verbindungen der Saccharosephosphorsäure genannt. Hesperonalcalcium ist das Calciumsalz der Saccharosephosphorsäure.

Kohlenhydratphosphorsäureester aus gärungsfähigem Zucker und anorganischen Phosphaten erhält man, wenn man lebende Hefe in ihrer Gärwirkung schwächt und auf gärungsfähigen Zucker in Gegenwart anorganischer Phosphate zur Einwirkung bringt.

¹⁾ Riesser, Otto u. Kurt Engel: Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 872. 1923.

²⁾ Posternak, S.: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 137, S. 439. 1903; Bd. 167, S. 37. 1919.

³⁾ Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 169, S. 79. 1919.

⁴⁾ Svigel Posternak, Schw.P. 91727. ⁵⁾ Ciba, D.R.P. 254489.

⁶⁾ Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B. Bd. 77, S. 405; Bd. 80, S. 299; Bd. 81, 1910; Bd. 82, S. 310.

⁷⁾ Impens: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 42, S. 697. 1916.

Man verwendet Hefe und z. B. Toluol. Dann setzt man nach Verschwinden der Phosphorsäure ein Calciumsalz dem Filtrate zu und fällt mit Alkohol¹⁾).

Mineralsäureester der Kohlenhydrate, der entsprechenden Oxy Säuren und der mehrwertigen Alkohole erhält man, wenn man diese Verbindungen mit den Halogeniden der Phosphorsäure oder Schwefelsäure in Gegenwart von säurebindenden Substanzen behandelt. Bei der Darstellung von Schwefelsäureestern der Kohlenhydrate und der entsprechenden Oxy Säuren kann man an Stelle von Halogeniden der Schwefelsäure Pyrosulfate verwenden. Beschrieben sind Saccharosephosphorsäure, Erythritschwefelsäure, Glucosephosphorsäure²⁾).

Man erhält Kohlenhydratphosphorsäureester aus gärunsfähigem Material und anorganischen Phosphaten unter dem Einflusse der Hefefermente. Nach vollendeter Phosphatbindung unterbricht man die Fermenttätigkeit durch Zusatz von Gerbsäure. Es wird hierdurch das Esterphosphorsäuren spaltende Ferment unschädlich gemacht. Beschrieben ist die Darstellung von esterphosphorsäurem Salz aus Rohrzucker und Dinatriumphosphat. Die erhaltene Lösung liefert mit Chlorcalciumlösung und Alkohol das entsprechende Calciumsalz³⁾).

Nach vollendeter Phosphatbindung wird die Fermenttätigkeit statt durch Gerbsäure hier durch andere der üblichen chemischen Eiweißfällungsmittel, vorzugsweise durch Mineralsäuren, unterbrochen⁴⁾).

Ein Salz der Fructosediphosphorsäure erhält man, wenn man die Säure in der für die Darstellung von Salzen üblichen Weise in ihr neutrales Calciumsalz überführt. Das Salz ist in Wasser schwer löslich, aber gut resorbierbar⁵⁾).

Fructosemonophosphorsäure erhält man beim Erwärmen von Fructosediphosphorsäure mit verdünnten Säuren bis ein Molekul Phosphorsäure abgespalten ist⁶⁾).

Man behandelt Stärkearten mit einer konzentrierten Lösung von Glycerinphosphorsäure. Das Produkt ist haltbar und wasserlöslich⁷⁾).

Maltose mit Glycerinphosphorsäure kondensiert gibt eine leicht lösliche krystallinische Verbindung. Die Kondensation erfolgt bei 110° unter heftiger Reaktion⁸⁾).

1) Carlson, D.R.P. 293864.

2) D.R.P. 247809.

3) Bayer, D.R.P. 292817.

4) D.R.P. 301590, Zusatz zu D.R.P. 292817.

5) Bayer, D.R.P. 302094.

6) Bayer, Leverkusen, D.R.P. 334250.

7) Reese, D.R.P. 251803.

8) E. Jacoby, D.R.P. 266576.

Zwölftes Kapitel.

Diuretica.

Die Körper der verschiedensten Gruppen, welche diuretische Wirkungen auslösen, haben sich bis nun nicht so gruppieren lassen, daß man durch die Erkenntnis ihrer Konstitution zu neuen wirksamen Verbindungen gelangen könnte.

Wenn man bedenkt, daß Kalomel, Äthylalkohol, Harnstoff, Glykokoll, Theobromin, Coffein, die meisten der sogenannten Gichtmittel, sowie alle Kardiotonica und einzelne Saponine diuretisch wirken, so wird man einsehen, daß hier nur dann möglich ist, auf synthetischem Wege neue Substanzen zu schaffen, wenn man eine bestimmte chemische Gruppe dieser Substanzen herausgreift.

So ist Ameisensäureäthylester $H \cdot COO \cdot C_2H_5$ ein unschädliches Diureticum¹⁾ ebenso ameisensaure Salze²⁾. Kreatinin hat auf Menschen und Hunde eine ziemlich starke diuretische Wirkung, ebenso Kreatinin³⁾.

Durch Erhitzen von Methylguanidoessigsäure mit organischen Säuren, wie Essigsäure, erhält man in glatter Weise Kreatinin⁴⁾.

Phenoxypropandiol⁵⁾ (Phenylglycerinäther) $C_6H_5O \cdot CH_2 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot OH$, Antodin genannt, ist kein Protoplasmagift, es wirkt nicht lokal anästhesierend und auch nicht auf Erythrocyten. Erst größere Gaben wirken vasokonstringierend. Bei fiebernden Tieren sinkt die Temperatur deutlich für kurze Zeit ab. Die toxische Wirkung hat nicht den Charakter einer Phenolvergiftung, sondern man beobachtet Wirkungen auf das Zentralnervensystem. Es macht vorübergehende Diurese, ohne die Harnphenole zu vermehren. Man erhält Phenoxypropandiol durch Behandlung von Phenoxypropanoxyd mit Wasser unter Druck. Es soll als Analgeticum und Sedativum, welches die Temperatur nicht herabsetzt, und Diureticum benutzt werden. Phenylglycerinäther macht eine starke anästhesierende Wirkung unter Aufhebung der Pupillenreflexe. Die Chlorverbindungen sind fast geruch- und geschmacklos, sie setzen die Temperatur erst nach längerer Zeit herab, aber ihre Wirkung ist andauernder als die der chlorfreien.

Ferrocyanatrium wirkt diuretisch und abführend⁶⁾.

Thymin wird in Harnstoff verwandelt. Die diuretische Wirkung hängt von der Menge ab⁷⁾.

Dem Coffein kommen zweierlei Wirkungen nach W. v. Schroeder zu: eine das Zentralnervensystem erregende, dem Strychnin vergleichbare, welche die

¹⁾ Amblard: Journ. des praticiens 1906, Nr. 34. — Huchard: Ann. de pharmacie 1906, Nr. 9, S. 402.

²⁾ Pila u. Battisti: Marseille Médical 1905, 15. XI.

³⁾ Aldis: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 50, S. 13. 1907.

⁴⁾ Bayer, D.R.P. 281051.

⁵⁾ Gilbert, A. u. P. Descomps: Cpt. rend. hebdom. des séances de la soc. de biol. 1910, S. 145. — Filippi, E. u. L. Rodolico: Arch. di farmacol. sperim. e science aff. Bd. 11, S. 1.

⁶⁾ Golovanoff, K.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 161. 1923.

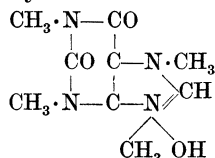
⁷⁾ Deuel, J. Harry, L. B. Mendel: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 20, S. 237. 1923.

Harnsekretion beeinträchtigt, und eine direkte, die Nieren treffende, welche durch den Eintritt einer mächtigen Harnflut charakterisiert ist¹⁾. Die zentralerregende kann die auf die Niere ausgeübte in verschiedenem Grade, ja selbst völlig kompensieren.

1.7.9-Trimethyl-2.8-dioxypurin ist weit weniger wirksam, als Coffein. Die Giftigkeit verhält sich wie 1 : 10. Die diuretische Wirkung ist beim Kaninchen zuweilen in mäßigem Grade vorhanden²⁾.

1.9-Dimethyl-2.8-dioxypurin macht bei Kaninchen keine bemerkenswerte Diurese³⁾.

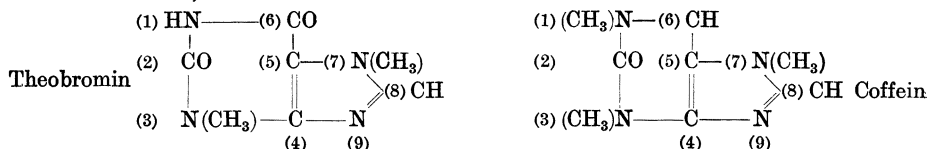
1.3.7.9-Tetramethylxanthinhydrat



hat keine Curarewirkung. Auf das Rückenmark wirkt es wie Coffein, aber erst in viel höheren Gaben. Die Muskelwirkung ist äußerst gering⁴⁾.

Rhodanpurin, ein Complexsalz von Rhodanammon und Trimethylxanthin, soll alle Albumine im Blut zum Verschwinden bringen resp. in Globuline verwandeln und den Blutdruck herabsetzen⁵⁾.

Die zentralerregende Wirkung des Coffeins auszuschalten, war nun für die Darstellung eines sehr wirksamen Diureticums aus dem Coffein von größter Wichtigkeit. Da zeigte es sich, daß auch das um eine Methylgruppe ärmere Xanthinderivat, Theobromin



diuretische Wirkungen ebenso wie Coffein besitzt. Doch war der Anwendung des Theobromins, welches ja weit schwächere Wirkungen auf das Zentralnervensystem ausübt, wie Coffein, seine schwere Resorbierbarkeit und seine Schwerlöslichkeit, in bezug auf Coffein, welche es übertrifft, hinderlich.

Diese Schwierigkeit wurde bei beiden Basen durch die Darstellung leicht löslicher Doppelsalze behoben. Besonders eignen sich zu diesem Zwecke Doppelsalze mit Natriumsalicylat, aber es soll zur Darstellung auch die Alkaliverbindung der Xanthinbase und nicht diese selbst verwendet werden. So wurde Diuretin-Knoll dargestellt, ein leicht lösliches Doppelsalz des Theobrominnatrium und Natriumsalicylat mit einem Gehalte von 50 % Theobromin. Es ist ausdrücklich zu bemerken, daß das Natriumsalicylat in keiner Beziehung zur Wirkung steht, sondern hier nur zur Darstellung eines leicht löslichen Doppelsalzes Verwendung findet⁶⁾. Wie mit dem Natriumsalicylat kann man auch Doppelsalze des Theobromins und Coffeins mit Natriumbenzoat darstellen. Anisotheobromin ist eine Theobromindoppelverbindung, zu dessen Darstellung statt Natriumsalicylat anissaures Natrium verwendet wird.

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 22, S. 39; Bd. 24, S. 85.

²⁾ Salant, William u. Helene Connet: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 11, S. 81. 1918.

³⁾ Mendel, Laf. b. C. O. Johns: Journ. of biol. chem. Bd. 14, S. 1. 1913.

⁴⁾ Paderi, C.: Arch. di farmacol. sperim. e science aff. Bd. 41, S. 92, 97. 1926.

⁵⁾ Westphal, K.: Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 47, S. 585. 1926.

⁶⁾ Gram, Ch.: Therap. Monatshefte 1890, S. 10. Dargestellt wurde diese Verbindung auf Veranlassung von Riegel (Gießen).

Neutrallösliche Doppelverbindungen von Dialkylxanthinen, sowie von ihren N-Acetyl-derivaten erhält man, wenn man 1 Mol. einer Dialkylxanthins mit mindestens 2 Mol. eines Alkalisalzes der Benzoesäure oder Salicylsäure bzw. 1 Mol. eines N-Acetylderivates von Dialkylxanthinen mit 1 Mol. eines Alkalisalzes der erwähnten Säuren in Gegenwart von Wasser behandelt. Dargestellt wurden Theophyllin-Natriumsalicylat, Theobromin-Natriumsalicylat, N-Acetyltheobromin-Natriumsalicylat, Theophyllin-Natriumbenzoat, N-Acetyltheobromin-Lithiumsalicylat, N-Acetyltheobromin-Kaliumsalicylat, Theophyllin-Kaliumbenzoat¹⁾.

Analog wurde Uropherin (Theobrominlithium-Lithiumsalicylat) dargestellt. Die Einführung des Lithiums steht zur diuretischen Wirkung in keiner Beziehung; vielleicht wird durch die Gegenwart des Lithiums die Resorptionsgeschwindigkeit erhöht, sonst wäre der Ersatz des Natrium durch Lithium nicht zu entschuldigen, da Lithium ja schädliche Nebenwirkungen auf das Nervensystem zeigt.

Bergell, Berlin²⁾, stellt ein Doppelsalz aus Coffein und Lithiumbenzoat durch Auflösen im Verhältnis von 1—2 Mol. in Wasser bei 50° und Eindampfen der Lösung im Vakuum her. Dieses Salz soll stärker diuretisch wirken als Coffein.

Urogenin ist ein Doppelsalz aus Theobromin und dem Lithiumsalz der Hippursäure³⁾.

Da die ameisensauren Salze Diuretica sind, wurde Theobrominnatrium-Natriumformiat $C_7H_7N_4O_2Na \cdot HCOONa \cdot H_2O$ aus molekularen Mengen Theobrominnatrium und wasserfreiem Natriumformiat dargestellt, Theophorin genannt⁴⁾.

Zimmer, Frankfurt⁵⁾ stellen ein Doppelsalz aus Theobrominnatrium und Alkalihalogeniden in molekularen Mengen her.

Man erhält eine leicht lösliche Doppelverbindung des Coffeins durch Vereinigen von Coffein und einem Alkalisalz der 4-Äthoxyphenylmalonamidsäure⁶⁾.

Theosalin ist Theobrominnatrium-Natriumsulfosalicylat. Ebenso wurde als Ersatz des Diuretins Theobrominnatrium-Natriumacetat unter dem Namen Agurin eingeführt. Statt des alkalischen Diuretins wurde auch versucht, salicylsaures Theobromin, welches sauer reagiert, zu gleichem Zwecke zu verwenden.

Theolactin ist ein Doppelsalz von Theobrominnatrium und milchsaurem Natron⁷⁾.

Hoffmann-La Roche⁸⁾ stellen aus Coffein und metaphosphorsauren Alkalien Doppelsalze her, indem sie in den Alkalimetaphosphatlösungen in der Wärme Coffein auflösen und die Lösung im Vakuum eindampfen.

Barutin ist Theobrominbarium-Natriumsalicylat; es ist neunmal weniger giftig als Chlorbarium⁹⁾.

Das wenig lösliche Theobrominbarium geht bei Behandlung mit 2 Mol. Natriumsalicylat auf 1 Mol. Theobromin in ein leicht lösliches Doppelsalz über. Man versetzt eine Lösung von Theobrominnatrium mit 2 Mol. Natriumsalicylat und setzt die berechnete Menge Chlorbarium zu und dampft im Vakuum ein oder man löst Theobrominbarium in Natriumsalicylat. Das Präparat besitzt die diuretische Wirkung des Theobromins und gleichzeitig die blutdruckerhöhende des Chlorbariums¹⁰⁾. Zur Herstellung leicht löslicher Doppelsalze aus 1.3-Dimethylxanthin resp. 1.3.7-Trimethylxanthin und Bariumsalicylat läßt man 2 Mol. Base auf 1 Mol. Bariumsalicylat einwirken¹¹⁾. Man erhält dasselbe Salz, wenn man 2 Mol. Theobrominnatrium mit 1 Mol. Bariumsalicylat in Gegenwart von 2 Mol. Natriumsalicylat umsetzt¹²⁾.

Man vereinigt Theobromin oder Theophyllin bzw. deren Erdalkalisalze mit der gleichen molekularen Menge von Erdalkalisalzen der Salicylsäure¹³⁾.

Auf die Calciumverbindungen der methylierten Xanthine läßt man Calciumlactat einwirken. Man erhält die Doppelsalze¹⁴⁾.

1) Knoll & Co., D.R.P. 340744. 2) D.R.P. 199108.

3) Tubini, E. A.: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 11, S. 276, 283.

4) Hoffmann-La Roche, D.R.P. 172932.

5) D.R.P. 208188. 6) Agfa, Berlin, D.R.P. 374097.

7) Forschbach u. S. Weber: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 56, S. 186. 1907.

8) D.R.P. 194533. 9) Brat, H.: Berlin. klin. Wochenschr. Bd. 42, S. 1219.

10) Agfa-Berlin, D.R.P. 164424. 11) Agfa, D.R.P. 168293.

12) Agfa, D.R.P. 167410, Zusatz zu D.R.P. 164424.

13) Knoll-Ludwigshafen, D.R.P. 410055.

14) Chemosan, Wien, D.R.P. 406211; Ö.P. 95241.

Theocal ist ein in Wasser lösliches Doppelsalz des Theobrominkalium und des milchsäuren Kalium¹⁾.

Byk, Berlin²⁾ stellt eine wasserlösliche Doppelverbindung aus molekularen Mengen von Theophyllin und Piperazin her. An Stelle der freien Komponenten kann man auch deren Salze oder diesen entsprechende Gemische aufeinander einwirken lassen³⁾. Man kann statt Piperazin andere aliphatische primäre oder sekundäre Diamine auf Theophyllin einwirken lassen, z. B. Äthylendiamin. Es ist zweckmäßig, das Diamin in geringerem als molekularem Verhältnis auf das Theophyllin einwirken zu lassen⁴⁾. Auch beim Piperazin empfiehlt es sich, etwas weniger als im molekularen Verhältnis auf das Theophyllin einwirken zu lassen⁵⁾.

Salzartige Doppelverbindungen der ω -Methylsulfosäure des p-Aminophenylesters der Salicylsäure mit Purinderivaten erhält man, wenn man ein Alkalisalz der ω -Verbindung mit basischen Abkömmlingen des Purins oder die Alkaliverbindungen der basischen Purinabkömmlinge mit der freien ω -Säure in Reaktion bringt. Beschrieben sind die Doppelverbindungen des Coffein und Theophyllins⁶⁾.

Außer den Alkali- bzw. Erdalkalisalzen der ω -Methylsulfosäure des Salicyl-p-aminophenylesters sind auch die Alkalisalze der ω -Methylsulfosäure vieler anderer carbo- oder heterocyclischer Amine befähigt, mit den basischen Abkömmlingen des Purins leicht lösliche salzartige Doppelverbindungen zu bilden. Dieselben Doppelverbindungen entstehen auch, wenn man die freien ω -Methylsulfosäuren der betreffenden Amine auf die Alkaliverbindungen der Purinabkömmlinge einwirken läßt. Beschrieben sind: Coffeinverbindungen des Natriumsalzes der ω -Methylsulfosäure des Anilins und p-Toluidins, ferner vom Theophyllin, die Coffein- und Theophyllinverbindungen des Natriumsalzes der ω -Methylsulfosäure des p-Phenetidins, des α - und β -Naphthylamin, des 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-aminopyrazolons⁷⁾.

Die nach dem Hauptpatent erhältlichen salzartigen Doppelverbindungen der ω -Methylsulfosäure des p-Aminophenylesters der Salicylsäure mit Purinderivaten entstehen auch, wenn man entweder auf die Alkali- oder Erdalkalisalze der ω -Methylsulfosäure des p-Aminophenylesters der Salicylsäure die basischen Abkömmlinge des Purins, oder auf die Alkaliverbindungen der basischen Purinabkömmlinge die freie ω -Methylsulfosäure des p-Aminosalols in Gegenwart von organischen Lösungsmitteln, wie z. B. Chloroform oder Alkohol einwirken läßt. Die Produkte sind gut wasserlöslich⁸⁾.

Man kann Salze von Xanthinbasen und Phenylchinolincarbonensäure darstellen, welche leicht löslich sind, und neutral oder schwach sauer reagieren, dabei weniger bitter sind als die Xanthinkörper selbst⁹⁾.

Durch Einwirkung von Formaldehyd auf Xanthine erhält man Derivate, welche Formaldehyd leicht abspalten, und dabei kommt die Wirkung der abgespaltenen Purinbase zur Geltung¹⁰⁾.

Von den Acidysalicyloylderivaten des Theobromins soll sich Acetylsalicyloyltheobromin (Theacylon) am besten bewährt haben¹¹⁾. Theacylon hat keinen unangenehmen Geschmack und erzeugt auch keine Ätzwirkung; es ist unlöslich und wird erst im Darne gespalten.

Acetyl- oder Benzoyltheobromin bleibt im Magen fast unzersetzt, wird im Darm gespalten und langsam resorbiert und übt so eine kontinuierliche Wirkung aus¹²⁾.

Acidysalicyloylderivate des Theobromins erhält man, wenn man Acidysalicylsäurechloride auf Metallsalze des Theobromins unter Vermeidung einer zu hohen Reaktionstemperatur einwirken läßt. Beschrieben sind Acetylsalicyloyltheobromin, Carbomethoxy-salicyloyltheobromin, Benzoylsalicyloyltheobromin¹³⁾.

Es gelingt, zu dem Salicyloyltheobromin zu gelangen, wenn man die in dem Hauptpatent beschriebenen O-Acidyl-derivate unter sehr vorsichtigen Bedingungen verseift. Die Verseifung des Carbomethoxysalicyloyltheobromins geschieht mit kalter verdünnter Salzsäure und des Acetylsalicyloyltheobromins mit kalter $1/10$ -N-Natronlauge¹⁴⁾.

1) Nyiri, Wilhelm: Wien. med. Wochenschr. Bd. 74, S. 811. 1924.

2) D.R.P. 214376. 3) D.R.P. 217620, Zusatz zu D.R.P. 214376.

4) D.R.P. 223695, Zusatz zu D.R.P. 214376.

5) D.R.P. 224981, Zusatz zu D.R.P. 214376.

6) Abelin, Buergi, Perelstein, D.R.P. 285579.

7) D.R.P. 290600, Zusatz zu D.R.P. 285579.

8) D.R.P. 287801, Zusatz zu D.R.P. 285579. 9) D.R.P. 264389.

10) D.R.P. 254488.

11) Hoffmann, August: Münch. med. Wochenschr. Bd. 62, S. 1108, D.R.P. 252641.

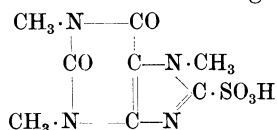
12) D.R.P. 252641. 13) Merck, D.R.P. 290205.

14) D.R.P. 291077, Zusatz zu D.R.P. 290205.

Carbonsäuren der Purinreihe¹⁾ erhält man, wenn man Salze mono- oder dialkylierter Xanthine mit Salzen von monohalogenierten aliphatischen Carbonsäuren zur Umsetzung bringt. Durch Erhitzen von Theobrominnatrium in wässrig-alkalischer Lösung mit Chlor-essigsäure erhält man Theobromin-1-essigsäure. Aus Theophyllin- und Monochloressigsäure entsteht Theophyllin-7-essigsäure. Beschrieben sind ferner 3-Methyl-xanthinpropionsäure.

Durch Behandlung von Theobromin in alkalischer Lösung mit aliphatischen Halogen-carbonsäuren erhält man Theobromin-1-essigsäure [Coffeincarbonsäure²⁾].

Da es sich bei der Darstellung von Derivaten des Coffeins wesentlich auch um leicht lösliche und leicht resorbierbare Derivate handelt, wurde fast selbstverständlich auch beim Coffein durch Darstellung der Sulfosäure.

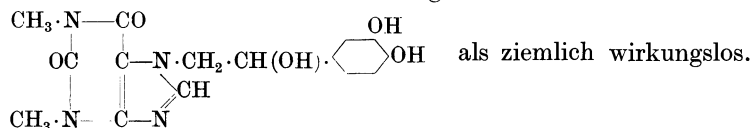


beziehentlich der Salze derselben der Versuch gemacht, zu leicht wasserlöslichen Derivaten zu gelangen. Freilich vergaß man, daran zu denken, wie wesentlich abgeschwächt oder gar ganz unterdrückt³⁾ die physiologischen Wirkungen durch die Einführung der Schwefelsäure in das Molekül werden.

Man erhält die Coffeinsulfosäure und deren Salze, wenn man eine wässrige Lösung von neutralen Sulfiten, wie Natriumsulfit mit Bromcoffein oder Chlorcoffein unter Druck auf ca. 150° erhitzt⁴⁾.

Aber wie die Nervenwirkungen, so gehen auch die diuretischen Wirkungen des Coffeins bei diesen Salzen verloren, sei zeigen eine höchst unsichere und wenig anhaltende Wirkung, zudem haben sie einen bitteren Geschmack, so daß diese Salze (Symphorole) aus der Therapie wieder verschwinden mußten. Ihre gelegentliche Wirkung verdankten sie überhaupt dem Umstande, daß ihre Lösungen nicht beständig sind⁵⁾.

C. Mannich und S. Knoll⁶⁾ ersetzten eine Methylgruppe des Coffeins durch ein Phenacylradikal, um unter Erhaltung oder Steigerung der Herzwirkung die erregende Wirkung auf das Nervensystem zu beseitigen. Dies gelingt beim Phenacyltheophyllin, das aber keine Vorzüge vor Theophyllin aufweist, vielmehr größere Giftigkeit und ungünstigere Löslichkeitsverhältnisse besitzt. Man erhält die Phenacylderivate durch Umsetzung von Theophyllinnatrium und Theobrominnatrium mit ω -Bromacetophenon. Man erhält schön krystallisierte, wenig lösliche Substanzen von Ketoncharakter. Ferner sollte durch Einführung der Adrenalin-gruppierung in das Coffein ein besonders wirksames Herzmittel hergestellt werden, doch erwies sich die erhaltene Verbindung



Coffeinmethylhydroxyd und Coffeidin zeigen keine deutliche Wirkung. Äthoxycoffein erzeugt Diurese, wirkt aber narkotisch.

Die Acylaminocoffeine sollen eine starke Diurese hervorrufen, ohne die Nebenwirkungen des Coffeins zu zeigen.

Man erhält sie⁷⁾ durch Behandeln von Aminocoffein mit aliphatischen Säureanhydriden oder Säurechloriden. Beschrieben sind Monoacetylaminocoffein, Diacetylaminocoffein, Propionylaminocoffein, Dipropionylaminocoffein, Chloracetylaminocoffein.

8-Aminotheophyllin ist sehr stark diuretisch wirksam.

1) D.R.P. 352980.

2) Poulenc u. Behal, Paris, F.P. 556365.

3) Waters: Brit. med. journ. 1894, S. 1241.

4) D.R.P. 74045.

5) Schmidt, E.: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 231, S. 1.

6) Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsh. pharmazeut. Ges. Bd. 31, S. 291. 1921.

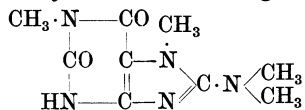
7) Höchst, D.R.P. 139960.

Man erhält es¹⁾, sowie seine Alkyl- oder Arylderivate (z. B. Phenylaminotheophyllin und Dimethylaminotheophyllin) durch Einwirkung von Ammoniak oder Aminen auf 8-Chlortheophyllin.

8-Aminoparaxanthin²⁾ entsteht bei Einwirkung von Ammoniak oder Aminen auf 8-Chlorparaxanthin. So wurden dargestellt: 8-Aminoparaxanthin, Methylaminoparaxanthin, Dimethylaminoparaxanthin, Phenylaminoparaxanthin.

8-Aminothobromin und dessen Alkylderivate erhält man, indem man Ammoniak oder Amine auf 8-Brom- oder 8-Chlorthobromin einwirken läßt. Beschrieben sind 8-Aminothobromin, 8-Dimethylaminothobromin und 8-Phenylaminothobromin³⁾. Man erhitzt 8-Bromthobromin mit alkoholischem Ammoniak durch 9 Stunden auf 180°. 8-Aminothobromin hat dieselben therapeutischen Eigenschaften wie die anderen Aminodimethylxanthine.

Paraxin ist eine Dimethylaminoverbindung des 1.7-Dimethylxanthin.



und wirkt wie Theobromin, macht aber gastrische Beschwerden. Im menschlichen Organismus verwandelt es sich in 7-Methyl-8-dimethylamino-2.6-dioxy-purin, so daß die Methylgruppe in Stellung 1 verloren geht.

Coffeinäthylendiamin⁴⁾, welches gut wasserlöslich, erhält man durch Einwirkung von Chlor- oder Bromcoffein auf überschüssiges Äthylendiamin in der Wärme.

Durch Behandeln von Metallsalzen des Theobromins mit Chloräthylalkylaminen erhält man N-Diäthylaminoäthyllderivate des Theobromins⁵⁾.

Euphyllin ist Theophyllin-Äthylendiamin.

Von Theobrominderivaten wirkt nur das mit in 1-Stellung eingeführter Acetylgruppe diuresesteigernd. Das ebenfalls sehr wirksame Nitrothobromin zeigt als Nebenerscheinung Nierenreizung⁶⁾.

1. Methylxanthin zeigt nur eine schwache diuretische Wirkung⁷⁾.

Nach den Untersuchungen von N. Ach⁸⁾ wirken die Dimethylxanthine am stärksten diuretisch, stärker als Trimethylxanthin (Coffein). Unter den drei Dimethylxanthinen: Theobromin (3.7-Dimethyl-2.6-dioxy-purin), Theophyllin (1.3-Dimethyl-2.6-dioxy-purin), Paraxanthin (1.7-Dimethyl-2.6-dioxy-purin) scheint dem Theobromin die geringste diuretische Wirkung zuzukommen. Theophyllin und Paraxanthin wirken beträchtlich stärker. Die Methylierung in der 1.3- und 1.7-Stellung ist demnach für die diuretische Wirkung wichtiger als die Methylierung in 3.7-Stellung.

Man erhält Theophyllin⁹⁾, wenn man die Formylverbindung von 1.3-Dimethyl-4.5-diamino-2.6-dioxy-pyrimidin in der Wärme mit Alkalien behandelt. Es findet hier der Ringschluß



bereits bei Wasserbadtemperatur statt.

Theophyllin macht den höchsten diuretischen Effekt, doch scheint nach Anwendung von Paraxanthin die diuretische Wirkung nachhaltiger zu sein. Theophyllin ist unter dem Phantasienamen Theocin in die Therapie eingeführt¹⁰⁾. Es fehlt ihm dem Coffein gegenüber die exzitierende Wirkung auf das Herz.

Äthylthobromin, Äthylparaxanthin und Äthyltheophyllin wirken diuretisch, und zwar Äthyltheophyllin schwächer als Äthylthobromin. Auch die Doppelsalze der Äthylthobromine, ferner Propyl-, Butyl- und Amylthobromin

1) Böhringer, Waldhof, D.R.P. 156900. 2) Böhringer, Waldhof, D.R.P. 156901.

3) Böhringer, Waldhof, D.R.P. 164425, Zusatz zu D.R.P. 156900.

4) D.R.P. 142896. 5) Usines du Rhône, E.P. 155748/1920.

6) Vieth, H. u. E. Leube: Biochem. Zeitschr. Bd. 163, S. 13. 1925.

7) Engelmann, Max: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 42, S. 177. 1909.

8) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44, S. 319. 1900.

9) D.R.P. 138444.

10) Pharm. Zeitg. Bd. 47, S. 866. S. auch O. Minkowski: Therap. d. Gegenw. 1902, Nov., S. 490.

wirken diuretisch. Die Intensität der diuretischen Wirkung ist bei den Mono-äthyl-dimethylxanthinen von der Isomerie, bei den homologen alkylierten Theobrominen von der Art des Alkylrestes abhängig¹⁾.

Riedel-Berlin²⁾ haben statt Coffein 1-Äthyl-3,7-dimethylxanthin vorgeschlagen, welches anhaltender diuretisch wirksam sein soll als Coffein. Leicht lösliche Doppelsalze dieser Base erhält man mit den Alkalisalzen der Benzoesäure und Salicylsäure, indem man die wässrige Lösung molekularer Mengen durch Eindampfen zur Trockne bringt oder die Doppelsalze durch Alkohol oder Aceton fällt.

5-Formylamino-4-amino-1,3-diallyl-2,6-dioxy-pyrimidin wird mit Alkalien behandelt. Man erhitzt z. B. das durch Kondensation von saurem Diallylharnstoff mit $\text{CN} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ oder Cyanessigester, Nitrosierung mit HNO_2 und Reduktion erhaltliche 1,3-Diallyl-4,5-diamino-2,6-dioxy-pyrimidin mit Ameisensäure und das so entstandene 5-Formylaminodiallyldioxy-pyrimidin mit Natronlauge auf 100° erhitzt und mit Essigsäure ansäuert, wobei 1,3-Diallylxanthin sich abscheidet³⁾.

1,3,7-Triallylxanthin wird in alkalischer Lösung aus Diallylxanthin mit alkylierenden Mitteln gewonnen⁴⁾.

Theobryl (Allyltheobromin) wirkt stärker diuretisch als Theobromin und Coffein. 1-Allyltheobromin besitzt die atemungerregende Wirkung der Allylgruppe, 7-Allyltheobromin hat eine weniger andauernde Wirkung auf das Atmungszentrum. Auf den Kreislauf wirkt es wie Coffein⁵⁾.

Theobromin wird in ein Alkalisalz übergeführt und bei Temperaturen unterhalb 100° unter gewöhnlichem Druck mit Allylbromid behandelt in Gegenwart eines Verdünnungsmittels wie Wasser oder Alkohol⁶⁾. Man erhält Allyltheobromin = 1-Allyl-3,7-dimethylxanthin.

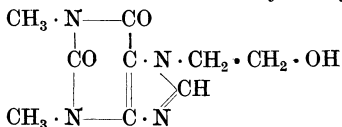
Wasserlösliche Derivate des 1-Allyl-3,7-dimethylxanthin erhält man, wenn 1 Mol. mit 2 Mol. Alkalibenzoat oder Alkalisalicylat in Gegenwart von Wasser behandelt wird⁷⁾.

Man läßt auf Theobromin in alkalischer Lösung Halogenhydrine einwirken und behandelt die 1-Oxyalkylsubstitutionsprodukte des Theobromins mit oxydierenden Mitteln⁸⁾.

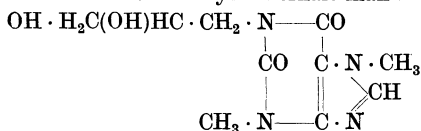
Dargestellt werden 1-Oxyäthyltheobromin, 1-Dioxypropyltheobromin und Theobromin-1-essigsäure aus 1-Oxyäthyltheobromin.

Byk, Berlin⁹⁾, stellen halogenoxalkylsubstituierte Xanthinbasen in der Weise her, daß sie halogensubstituierte Alkylenoxyde auf solche Xanthinbasen einwirken lassen, welche in den Imidgruppen vertretbare Wasserstoffatome enthalten. Beschrieben ist die Darstellung von Chloroxypropyltheophyllin aus Theophyllin und Epichlorhydrin, das man dann in Dioxypropyltheophyllin oder in entsprechende Amine überführen kann.

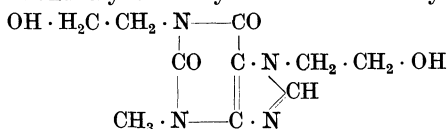
Bayer, Elberfeld¹⁰⁾, stellen oxalkylsubstituierte Derivate von Xanthinbasen her, indem sie Halogenhydrine auf Xanthinbasen einwirken lassen, die in den Imidgruppen vertretbare Wasserstoffatome enthalten, so z. B. kann man aus Theophyllin und Glykolchlorhydrin bei Gegenwart von Ätznatron 1,3-Dimethyl-7-oxyäthylxanthin erhalten.



Aus Theobromin und Monochlorhydrin erhält man Dioxypropyltheobromin



Aus 3-Methylxanthin und Glykolchlorhydrin erhält man Oxyäthyltheobromin



1) Bergell u. Richter: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 1, S. 665.

2) D.R.P. 170302.

3) Ciba, Schw.P. 97978.

4) Schw.P. 97979.

5) Ritz, H.: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de therapie. Bd. 25, S. 361, 485. 1920. — Roch, M. u. S. M. Katzenellenbogen: Schweiz. med. Wochenschr. Nr. 44. 1921.

6) Hoffmann-La Roche & Co., E.P. 165446/1921.

7) Hoffmann-La Roche & Co., E.P. 165779/1921.

8) Poulenc und Behal-Paris.

9) D.R.P. 224159.

10) D.R.P. 191106.

An Stelle von Halogenhydrinen kann man Alkylenoxyde oder Glykole eventuell unter Zusatz wasserbindender Mittel verwenden. Man kann z. B. Theophyllin mit Äthylenoxyd, Propylenoxyd, Trimethylenoxyd, Äthylenglykol, bei Gegenwart von Chlorzink oder Salzsäure im geschlossenen Gefäß erhitzen¹⁾.

4.5-Diamino-2.6-dioxyypyrimidine kann man aus den entsprechenden 4-Amino-5-isonitroso-2.6-dioxyypyrimidinen durch Reduktion mit Metallen in saurer Lösung erhalten, z. B. mit Schwefelsäure und Zinkstaub oder mit Schwefelsäure und Eisen²⁾. Die Reduktion kann man ebenfalls auf elektrolytischem Wege in saurer Lösung mit einer Bleikathode durchführen³⁾.

3-Methyl- und 1.3-Dimethyl-4-amino-2.6-dioxyypyrimidin erhält man aus Cyanacetylmethylharnstoff resp. Cyanacetyldimethylharnstoff mittels alkalischer Mittel, indem man derart schwach alkalisch reagierende Alkalisalze in Gegenwart von Wasser verwendet, daß das sich bildende Pyrimidinderivat als solches ohne Zusatz von Säure sich abscheidet⁴⁾. Man verwendet am besten Natriumborat und Dinatriumphosphat. Bei der gleichen Reaktion kann man Ammoniak oder Magnesiumoxyd resp. Magnesiumhydroxyd in wässriger Lösung verwenden⁵⁾.

Das starke Diureticum 1.7-Dimethylguanin hat keine krampferregende Wirkung und erzeugt auch keine Muskelstarre, wie das entsprechende Xanthinderivat.

Man erhält es durch Methylieren von Guanin oder 1-Methylguanin⁶⁾.

Die Glucoside der Purine erhält man, wenn man Metallsalze der Purine oder ihrer Derivate auf Acidylhalogenlucose oder entsprechende Derivate anderer Zucker, zweckmäßig in Gegenwart indifferenten organischer Lösungsmittel in der Wärme einwirken läßt und die so entstandenen Acidylpuringlucose gegebenenfalls durch nachfolgende vorsichtige Verseifung in die freien Glucoside überführt. Tetraacetyltheophyllinglucose erhält man aus trockenem Theophyllinsilber, Acetobromlucose und trockenem Xylol beim Kochen. Aus der Ammonverbindung erhält man Theophyllinglucose. Beschrieben sind ferner: Tetraacetylchlortheophyllinglucose, Chlortheophyllinglucose, Tetraacetyltheobrominglucose, Theobrominglucose, Tetraacetylhydroxycoffeinglucose, Tetraacetyltheophyllingalaktosid und Theophyllingalaktosid, Tetraacetyltrichlorpuringlucose, Tetraacetyl-2.8-dichlor-6-aminopuringlucose und 2.8-Dichlor-6-aminopuringlucose, Tetraacetyltheobromingalaktosid, Triacetyltheophyllinrhamnosid, Theophyllinrhamnosid. Die Verbindungen wirken diuretisch, sind gut wasserlöslich und wenig giftig⁷⁾.

Diaminopyrimidine und ihre Derivate lassen sich glatt mit Zucker und aldehydhaltigen Körpern und mit Carbonsäuren aus Aldehydzuckern kondensieren. Die Reaktion erfolgt unter Austritt von Wasser schon beim einfachen Erhitzen der Komponenten in wässriger Lösung. Die erhaltenen glykosidähnlichen Verbindungen sollen als Zwischenprodukte für Arzneimittel dienen. Beschrieben sind das Kondensationsprodukt aus 1.3-Dimethyl-2.6-dioxy-4.5-diaminopyrimidin und Schleimsäure, sowie das Kondensationsprodukt aus 2.6-Dioxy-4.5-diaminopyrimidin und Traubenzucker⁸⁾.

1-Alkyl-3-methyl-4-amino-2.6-dioxyypyrimidin erhält man durch Behandlung der Alkalisalze des 3-Methyl-4-amino-2.6-dioxyypyrimidins und Halogenalkylen oder Dialkylsulfaten⁹⁾.

Acetylderivate von Cyanamid und Harnstoff erhält man, indem man Cyanamid oder dessen Monoalkylderivate auf Cyanessigsäure oder Halogenessigsäure einwirken läßt. So erhält man Cyanacetylcyanamid, Cyanacetylmethylharnstoff, Chloracetyläthylharnstoff. Die Cyanacetylharnstoffe sind von großer Bedeutung für die Darstellung der Purinbasen; man erhält sie durch Kondensation von Cyanessigsäure mit Harnstoff oder dessen Alkyl- und Arylderivaten mit Hilfe von Säureanhydriden, z. B. aus Harnstoffcyanessigsäureanhydrid erhält man Cyanacetylharnstoff, aus Monomethylharnstoff, Cyanessigsäure und Propionsäureanhydrid erhält man Cyanacetylmethylharnstoff. Aus symmetrischem Dimethylharnstoff erhält man mit Cyanessigsäure und Essigsäureanhydrid Cyanacetyldimethylharnstoff¹⁰⁾.

Pyrimidine kann man erhalten, indem man Cyanessigeste mit Harnstoffen durch Einwirkung von Alkaliamid kondensiert¹¹⁾. Diese Kondensation kann man durch die freien Alkalimetalle oder deren Alkoholate bewirken¹²⁾. Man kann bei diesem Verfahren den Harnstoff oder seine Homologen durch Acylharnstoffe ersetzen, wobei der Ringschluß unter gleichzeitiger Abspaltung der Acylreste eintritt¹³⁾ 14).

1) D.R.P. 193799, Zusatz zu D.R.P. 191106.

2) Merck, D.R.P. 161493.

3) D.R.P. 166267, Zusatz zu D.R.P. 161493.

4) Höring, Berlin, D.R.P. 182559.

5) Merck, Darmstadt, D.R.P. 177768.

6) D.R.P. 262470 und 264011.

7) Bayer, D.R.P. 281008.

8) Thannhauser, D.R.P. 285286.

9) Bayer-Elberfeld, D.R.P. 167138.

10) D.R.P. 175415.

11) Merck, D.R.P. 165561.

12) D.R.P. 165562, Zusatz zu D.R.P. 165561.

13) D.R.P. 170657, Zusatz zu D.R.P. 165561.

14) D.R.P. 170555, Zusatz zu D.R.P. 165561.

3-Monomethylxanthin (Sokial benannt) ist für Mäuse und Ratten in kleinen Dosen tödlich, da es in den Harnkanälchen auskrystallisiert und diese verstopft¹⁾.

3-Methylxanthin soll für Nager sehr giftig sein, während es bei größeren Tieren und Menschen nicht wirkt²⁾. Xanthin hat fast keinen diuretischen Effekt.

E. Merck stellt 4-Imino-5-isonitroso-2.6-dioxy-pyrimidin und dessen 3-Alkylderivate her, indem er Cyanacetylarnstoff oder dessen Alkylderivate mittels salpetriger Säure in die Isonitrosoderivate umwandelt und diese durch Behandeln mit alkalischen Reagenzien in Pyrimidine umlagert³⁾.

Acylderivate der Xanthinreihe erhält man, wenn man entweder Derivate der Chlorkohlensäure auf Metallsalze von Xanthinen einwirken läßt oder Xanthinchlorocarbonate nach den üblichen Methoden mit aktiven wasserstoffhaltenden Verbindungen, wie Alkoholen, Phenolen, Aminen oder Xanthinbasen zur Umsetzung bringt. Beschrieben sind: Theobrominkohlensäurechlorid, o-Carboäthoxyphenyltheobrominkohlensäureester, Thymolkohlensäureester des Theobromins, Bistheobrominkohlensäureester des Piperazins, 3-Methylxanthintheobromincarbonat, Kohlensäureäthylester des Theobromins und Ditheobromincarbonat. Die Verbindungen sind durch Alkalien meist leicht verseifbar, gegen Säuren jedoch genügend beständig. Sie gestatten die diuretische Wirkung der Xanthine mit der Wirkung des harnsäurelösenden Piperazins, der antiseptischen der Phenole und der antineuralgischen der Salicylsäure zu verbinden⁴⁾.

4-Imino-5-isonitrosopyrimidinderivate erhält man durch Einwirkung von Harnstoff und dessen Derivaten bei Gegenwart von alkalischen Kondensationsmitteln auf Isonitrosocyanessigester⁵⁾.

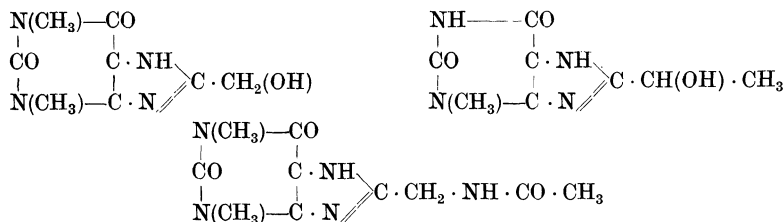
1-Alkyl-2-alkyloxy-pyrimidinderivate erhält man durch Alkylierung von 2-Alkyloxy-pyrimidinderivaten⁶⁾.

Halogenacylierte o-Diaminopyrimidinderivate erhält man durch Behandlung von o-Diaminopyrimidin mit halogensubstituierten Carbonsäuren oder deren Derivaten⁷⁾.

Pyrimidinderivate erhält man aus den D.R.P. 206454 beschriebenen Chlorderivaten durch Behandlung mit Ammoniak oder organischen Basen⁸⁾.

Die in D.R.P. 209729 beschriebenen Basen kann man durch Behandlung mit alkalischen Kondensationsmitteln in Purinderivate verwandeln, welche leicht lösliche Basen sind und stärker diuretisch wirken als Theophyllin. Dargestellt wurden 8-Aminomethyl-1.3-dimethylxanthin, ferner 1.3-Dimethyl-8-dimethylaminomethylxanthin, ferner 1.3-Dimethyl-8-piperidylmethylxanthin⁹⁾.

In Stellung 8 substituierte Xanthin- bzw. Guaninderivate¹⁰⁾ werden hergestellt, indem man durch Einwirkung von substituierten Fettsäuren auf 4.5-Diaminopyrimidinderivate erhaltliche 5-Monoacylamino-4-aminopyrimidine entweder in Form ihrer trockenen Alkalisalze erhitzt oder durch gelöste alkalische Kondensationsmittel den Ringschluß herbeiführt. Dargestellt wurden Verbindungen des 3-Methyl-2.6-dioxy-4-amino-5-oxylalkylaminopyrimidins und der 3-Methylxanthin-8-carbonsäure, 1.3-Dimethyl-2.6-dioxy-4-amino-5-cyanacetaminopyrimidins und Theophyllin-8-essigsäure, 2.4-Diamino-6-oxy-succinaminopyrimidin, der Guanin-8-propionsäure und des Chlorhydrats des Guaninpropionsäureesters und die Substanzen



Eine Reihe von Substanzen, welchen neben ihren harnsäurelösenden Eigenschaften in vitro diuretische Wirkungen zukommen und die wohl hauptsächlich diesem Umstande ihre Anwendung in der Therapie verdanken, werden im folgenden behandelt.

¹⁾ Helmssoth, C.: Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 53, S. 44. 1925.

²⁾ Bayer, Leverkusen, D.R.P. 305926. ³⁾ D.R.P. 227390.

⁴⁾ Merck, D.R.P. 290910. ⁵⁾ Bayer, D.R.P. 206453.

⁶⁾ Bayer, D.R.P. 208639. ⁷⁾ Bayer, D.R.P. 206454.

⁸⁾ Bayer, D.R.P. 209729.

⁹⁾ Bayer, D.R.P. 209728.

¹⁰⁾ D.R.P. 213711.

Dreizehntes Kapitel.

Gichtmittel.

Die Ablagerungen von Harnsäure, welche als Symptome gichtischer Erkrankung in den Gelenken vorkommen, haben zu zwei Arten von Bestrebungen geführt. Die eine Richtung sucht die Bildung von Harnsäure im Organismus überhaupt zu unterdrücken oder herabzusetzen, während es die andere als ihre Hauptaufgabe ansah, in den Organismus Substanzen einzuführen, welche bei möglichster Ungiftigkeit als Lösungsmittel für die in den Geweben abgelagerte Harnsäure dienen sollten.

Das Lithiumsalz der Chinasäure wurde unter dem Namen Urosin in die Therapie eingeführt. Die Piperazinverbindung der Chinasäure führt den Namen Sidonal. Diese beide Substanzen stellen Kombinationen von in vitro harnsäurelösenden Mitteln mit einer Substanz dar, welche nach den Angaben von Weiß¹⁾ die Entstehung der Harnsäure im Organismus hindert. Neu-Sidonal ist Chinasäureanhydrid, welches leicht in Chinasäure übergehen kann²⁾. Frz. Hupfer³⁾ leugnet aber die Einwirkung von Chinasäure auf den Organismus im Sinne einer Herabminderung der Harnsäureproduktion.

Von anderer Seite wurde vorgeschlagen, ein Kondensationsprodukt von Weinsäure und Phenol anzuwenden, welches angeblich beim Verfüttern an Fleischfresser die Harnsäureproduktion herabsetzt. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß die Zufuhr organischer Säuren in den Organismus im allgemeinen die Menge der gebildeten Harnsäure herabsetzt und solche Säuren um so besser wirken, je größer ihr Kohlenstoffgehalt ist. Es mag wohl darauf vielleicht beruhen, daß von Ärzten und Laien die sogenannte Citronenkur empfohlen wird, bei welcher eine Anzahl von diesen Früchten, bzw. der ausgepreßte Saft einzunehmen ist. Milchsäures Natrium vermindert, brenztraubensaures Natrium steigert (wie Alanin) die Harnsäureausscheidung⁴⁾. Statt der Harnsäure erscheint bei der Verfütterung von kohlenstoffreichen, aliphatischen Säuren im Harn Oxalsäure. Ulrich Kreis empfahl nun, da nach Phenolverfütterung der Oxalsäuregehalt im Harn bedeutend ansteigt, Weinsäurediphenylester zu dem Zwecke zu verfüttern, um die Harnsäureproduktion im Organismus herabzudrücken

Weinsäurediphenylester wird dargestellt durch Erhitzen von trockenem, neutralem Kaliumtartarat in molekularer Menge mit der doppelten molekularen Menge von Phenol und $\frac{4}{3}$ der molekularen Menge Phosphoroxchlorid. Nach 20 Stunden gießt man das Reaktionsprodukt in Wasser, wobei sich ein Öl ausscheidet, welches beim Anreiben mit absolutem Alkohol krystallinisch wird. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man den Körper schön krystallisiert⁵⁾.

Einem ähnlichen Umstand verdankt anscheinend auch Salicylsäure ihre Verwendung als Gichtmittel. Auch der Versuch, Saligenin für diesen Zweck zu verwenden, wird denselben Grund haben. Es wurde besonders empfohlen,

¹⁾ Berl. klin. Wochenschr. Jg. 1899, Nr. 14.

²⁾ Huber u. Lichtenstein: Berl. klin. Wochenschr. Jg. 1902, S. 653.

³⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 37, S. 302. 1903.

⁴⁾ Gibson, H. V. u. E. A. Doisy: Journ. of biol. chem. Bd. 55, S. 605. 1923.

⁵⁾ D.R.P. 101860.

statt Saligenin selbst, ein Kondensationsprodukt aus Saligenin und Gerbsäure anzuwenden.

Man erhält dieses durch Einwirken von Saligenin auf Gerbstoff in warmer salzsaurer Lösung oder durch langes Erwärmen von Salicin und Gerbstoff in salzsaurer Lösung, wobei das sich bildende Saligenin die Verbindung eingeht. Als Gerbstoff sind nur diejenigen Stoffe verwertbar, welche bei Behandeln mit Säuren, Gerbsäure, Glykose usw. abspalten, z. B. Eichengerbstoff, Chinagerbstoff, nicht aber Gerbstoffe, welche Gallussäure abspalten, wie Tannin. Das Produkt ist wahrscheinlich Gerbsäureoxybenzylester und wurde Antiarthrin benannt¹⁾.

Nach einem Verfahren von Sell kann man Saligenin in der Weise unlöslich machen, daß man es bei Gegenwart einer Mineralsäure in der Wärme mit Gerbsäure reagieren läßt²⁾.

Eine Beurteilung des Wertes dieser Substanzen wird sich aus dem Folgenden leicht ergeben.

Es muß hervorgehoben werden, daß nach Untersuchungen von Labraze und Fresal nach Verfütterung von Tannin die Menge der ausgeschiedenen Xanthinkörper sinkt. Von Levisohn wurde beobachtet, daß die Harnsäureausscheidung nach Tannineinnahme sich vermindert. Wenn man Thymus an Tiere füttert, so tritt stets Vermehrung der Harnsäureausscheidung ein. Bohland zeigte aber, daß, wenn man gleichzeitig Tannin und Thymus füttert, die Steigerung der Harnsäureausscheidung ausbleibt.

Ursal ist eine Verbindung von Harnstoff mit Salicylsäure, welche gegen Gicht empfohlen wurde.

Benzoessäure vermag ähnlich wie Salicylsäure beim Menschen die Ausscheidung von Harnsäure im Harn zu vermehren und den Harnsäuregehalt des Blutes zu vermindern. Zimtsäure hatte keine oder nur geringe Wirkung, ebensowenig Chinasäure, Colchicin und p-Oxybenzoessäure³⁾.

In Frankreich wurde Hippursäure $C_6H_5.CO.NH.CH_2.COOH$ als Gichtmittel schon lange benützt.

Die zweite Richtung bei der Gichtbehandlung verdankt ihren Ursprung einerseits der Beobachtung, daß die Lithiumsalze der Harnsäure an Löslichkeit alle anderen organischen Salze der Harnsäure übertreffen und daß die Lithium enthaltenden Säuerlinge bei der Behandlung gichtischer Affektionen gute Resultate zeitigen; andererseits verdankt sie ihre Entwicklung den Bestrebungen auf synthetischem Wege die Sperminbase darzustellen, welcher von manchen Forschern eigentümlich erregende Wirkungen auf das Nervensystem zugeschrieben werden. Die giftigen Nebenwirkungen der Lithiumsalze auf das Nervensystem zeitigten Versuche, organische, ungiftige Basen, denen harnsäurelösende Eigenschaften zukommen, zu finden, welche als Ersatzmittel der Lithiumsalze dienen konnten.

Die therapeutischen Erfahrungen haben aber gezeigt, daß die in vitro konstaterbare harnsäurelösende Wirkung von Substanzen innerhalb des Organismus nicht verwertet werden kann. Einige Umstände partizipieren daran, dieses Verhalten der Harnsäure zu verursachen.

Natriumbicarbonat kann weder das Ausfallen gichtischer Konkretionen verhindern, noch deren Lösung erleichtern, selbst wenn es gelingen würde, das Blut merklich damit anzureichern. Der Grund hierfür ist nach der Erklärung von W. His und Th. Paul⁴⁾ darin zu suchen, daß durch Zusatz von einer Salzlösung zu einer zweiten die Menge des nicht dissoziierten Salzes wächst (sog. Rückdrängung der Dissoziation). Da nun dessen Menge durch das Löslichkeitsverhältnis begrenzt ist, so muß, wenn dieses überschritten wird, das Salz ausfallen, d. h. auf unsern Fall angewendet, die Löslichkeit des pri-

¹⁾ Wien. med. Blätter. Jg. 1899, Nr. 26, 27. ²⁾ D.R.P. 111963.

³⁾ Denis, W.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 7, S. 601. 1915.

⁴⁾ Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 31, S. 1 u. 64. 1900.

mären harnsauren Natrons wird durch Anwesenheit eines anderen Natronsalzes vermindert. Aber eine solche Anreicherung des Blutes mit Natriumbicarbonat ist überhaupt gar nicht ausführbar.

Die Darreichung von Kalium- und Lithiumsalzen vermehrt unter keinen Umständen die Löslichkeit des im Körper abgelagerten sauren Natronurates, weil in einer Lösung zweier Salze zunächst diejenigen Basen- und Säure-Ionen zusammentreten, deren Verbindung am schwersten löslich ist. In der Regel ist dies aber das Natronsalz. Dasselbe gilt nun von den organischen Basen (Lysidin, Piperazin).

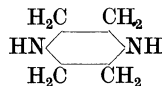
Das Lösungsvermögen aller dieser Substanzen für Harnsäure äußert sich nur, wenn freie Harnsäure mit der Base zusammentrifft. Geschieht dies aber bei Gegenwart eines Natronsalzes, so bildet sich wieder das schwer lösliche primäre harnsaure Natron.

Die Praxis zeigt, daß die von der Theorie gelehrte Aussichtslosigkeit, durch Zufuhr von harnsäurelösenden Basen die Harnsäure am Ausfallen zu verhindern oder Konkreme von Harnsäure oder harnsauren Salzen wieder in Lösung zu bringen, tatsächlich eintritt. Man hat sich durch objektive Erfahrungen überzeugen lassen müssen, daß die harnsäurelösenden Mittel als solche wertlos und wenn man Wirkungen sieht diese vielmehr durch andere Umstände verursacht sind. Diese Mittel besitzen meist eine diuretische Wirkung und letztere, sowie die bei dem Genuß von lithiumhaltigen Mineralwässern eintretende Diluierung des Harnes vermehren die Ausscheidung der Harnsäure, obgleich es sich hier nicht etwa um eine Lösung der Harnsäure durch die eingeführte Base, sondern vielmehr um Verdünnung des Harnes und Vergrößerung der Harnmenge handelt.

Außer den besprochenen Wegen zu harnsäurelösenden Mitteln zu gelangen, schlug W. His vor, Stoffe zu suchen, die in den Kreislauf gelangen und mit der Harnsäure leicht lösliche oder leicht oxydable gepaarte Verbindungen bilden. Doch ist ein Stoff dieser Art bis nun nicht gefunden worden.

Zu den oben entwickelten physikalischen Gründen der Unwirksamkeit der basischen Mittel, welche gegen die harnsaure Diathese empfohlen wurden, treten noch hinzu: Die äußerst geringe Konzentration ihrer Lösungen im Organismus (1:54000), ferner die rasche Ausscheidung durch die Nieren und unter Umständen noch die Verbrennung der Mittel in den Geweben, durch welche letzterwähnten Faktoren eine weitere Abnahme der Konzentration des Lösungsmittels im Organismus erfolgt.

Als ein solches harnsäurelösendes Mittel wurde das wirkungslose Piperazin



empfohlen und Dispermin benannt.

Piperazin wurde von A. W. Hofmann durch Einwirkung von Ammoniak auf Äthylendibromid¹⁾ erhalten. Aus dem Basengemische wurde Piperazin durch fraktionierte Destillation gewonnen, wobei sich nach dem Abkühlen aus der Piperazinfraction Diäthylendiamin abscheiden ließ. Bequemer läßt sich Piperazin abtrennen, wenn man das piperazinhaltige Gemisch mit salpetriger Säure behandelt und Piperazin in Dinitrosopiperazin überführt. Um aus dem Dinitrosopiperazin wieder Piperazin zu gewinnen, behandelt man es mit konzentrierter Salzsäure, wobei salzsaures Piperazin entsteht, oder mit Reduktionsmitteln und nachher mit Salzsäure, wobei ebenfalls das salzsaure Salz sich bildet²⁾.

Man gelangt auch zu reinem Piperazin, wenn man Dinitroso-, Dinitro-, Trinitro-, Tetranitro-, Pentanitro-, Hexanitro-diphenylpiperazin mit der 2—4fachen Menge Natron-

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 23, S. 3297. 1890. — Proc. of the roy. soc. of London Ser. B. Bd. 10, S. 231. ²⁾ D.R.P. 59222.

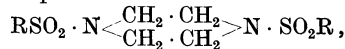
oder Kalilauge destilliert. Durch Neutralisation des Destillates, welches nur Piperazin enthält, gelangt man zum salzsauren Salze des Piperazins. Es werden also die tertiären nitrierten oder nitrosierten aromatischen Amine durch Einwirkung von Alkali in Nitro- bzw. Nitrosophenole und in sekundäre Amine gespalten¹⁾.

Wegen der schweren Löslichkeit der Nitroprodukte ist es jedoch besser, statt dieser, welche vom Alkali nur unvollkommen zersetzt werden, die sulfurierten Basen anzuwenden, welche durch Alkali leicht aufspaltbar sind²⁾.

Man kann statt von der Nitro- oder Nitrosulfosäureverbindung des Piperazins auch von den phenylierten Sulfosäuren ausgehen und durch Spaltung zu Piperazin gelangen³⁾. Statt der hydrolytischen Spaltung der aromatischen Piperazinderivate läßt sich auch behufs Darstellung des reinen Piperazins die Oxydation anwenden, insbesondere bei Piperazinderivaten vom Typus des p-Dioxy- und p-Diaminodiphenylpiperazins läßt sich mit chromsaurem Natron diese Spaltung gut ausführen⁴⁾. Es wurden die erwähnten Piperazinderivate in Schwefelsäure gelöst und in das kalte Gemisch Natriumchromat eingetragen. Von dem gebildeten Chinon trennt man mittels Äther, neutralisiert mit Kalk und destilliert Piperazin ab. Ist man vom Diaminphenylpiperazin ausgegangen, so enthält das Destillat Ammoniak. Man dampft das zu neutralisierende Destillat zur Trockne ab und trägt es in erwärmte 70proz. Natronlauge ein. Freies Ammoniak entweicht, während Piperazin sich als ölige Schicht ausscheidet.

Auf anderen Wegen kann man zum Piperazin gelangen, wenn man das von A. W. Hofmann⁵⁾ dargestellte Äthylenoxamid $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—NH—OC} \\ | \\ \text{CH}_2\text{—NH—OC} \end{array}$ durch Reduktionsmittel, wie Zinkstaub oder Natronlauge oder metallisches Natrium, in Piperazin überführt⁶⁾.

Das zur Gewinnung von Piperazin verwendbare aromatische Disulfonpiperazid



wobei R einen Kohlenwasserstoffrest (C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3$ resp. C_{10}H_7) bedeutet, kann man erhalten, indem man zuerst ein aromatisches Disulfonäthylendiamin $\text{RSO}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{SO}_2\text{R}$ darstellt⁷⁾. Ein solches bildet sich durch Einwirkung von 2 Molekülen eines aromatischen Sulfochlorids auf 1 Molekül Äthylendiamin oder durch Einwirkung von 2 Molekülen eines aromatischen Sulfoamids auf 1 Molekül Äthylenchlorid oder Äthylenbromid. Die aromatischen Disulfonpiperazide bilden sich nun durch Einwirkung von 1 Molekül Äthylenchlorid oder Bromid auf Disulfonäthylendiamine. Man kann zu den Piperazindisulfonderivaten der aromatischen Reihe auch direkt durch Reaktion von je 1 Molekül eines aromatischen Sulfonamids mit Äthylenchlorid gelangen⁸⁾.

Aus dem so gebildeten aromatischen Disulfonpiperazid erhält man Piperazin, indem man Wasser oder eine Mineralsäure bei erhöhter Temperatur darauf einwirken läßt. Bei der Spaltung scheidet sich der Kohlenwasserstoff ab, und aus dem eingedampften Rückstande wird durch Einwirkung von Lauge freies Piperazin gewonnen. So kann man aus Dibenzoldisulfonpiperazid, D-o-toluoldisulfonpiperazid, Di-p-toluoldisulfonpiperazid, Dityloldisulfonpiperazid, Di- α -naphthalindisulfonpiperazid, Di- β -naphthalindisulfonpiperazid durch Wasser oder Mineralsäuren bei erhöhter Temperatur Piperazin abspalten. Ebenso gelingt es durch Verschmelzen mit Natron unter Überleiten von überhitztem Wasserdampf Piperazin frei zu machen, auch wenn man in eine siedende amyalkoholische Suspension eines solchen Piperazids Natriummetall einträgt und die amyalkoholische Lösung mit salzsaurem Wasser ausschüttelt⁹⁾.

Ein weiteres Verfahren zur Darstellung des Piperazins beruht auf der Beobachtung, daß sich Glykolnatrium mit Säurederivaten des Äthylendiamins bei Erhitzung zu Piperazin umsetzt¹⁰⁾. Auf diese Weise wurde Diacetyl-, Oxalyl-, Dibenzoyläthylendiamin, Äthylenurethan und Äthylenharnstoff durch Behandlung mit Glykolnatrium in Piperazin übergeführt. Auch auf umgekehrtem Wege durch Erhitzen der Natriumverbindungen der Säurederivate des Äthylendiamins mit wasserfreiem Glykol auf 170—200° erhält man ebenfalls Piperazin. Ersetzt man Glykol durch Äthylenbromid, so vollzieht sich die Reaktion schon bei niedriger Temperatur. Die Natrium-Säurederivate des Äthylendiamins erhält man, indem man Natrium entweder auf das geschmolzene Säurederivat oder auf das z. B. in Anilin, Dimethylanilin oder einem anderen Lösungsmittel gelöste Säurederivat bei Siedetemperatur des Lösungsmittels einwirken läßt¹¹⁾.

Dem Dinitrosodiphenylpiperazin analog gebaute Körper gehen auch durch Kochen mit schwefliger Säure in Piperazin über¹²⁾.

Statt der Spaltung der aromatischen Disulfonpiperazide mit Salzsäure unter Druck

¹⁾ D.R.P. 60547, 83524.

²⁾ D.R.P. 63618.

³⁾ D.R.P. 65347.

⁴⁾ D.R.P. 71576.

⁵⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 5, S. 247. 1872.

⁶⁾ D.R.P. 66461.

⁷⁾ D.R.P. 70055.

⁸⁾ D.R.P. 70056.

⁹⁾ D.R.P. 73125.

¹⁰⁾ D.R.P. 67811.

¹¹⁾ D.R.P. 73354.

¹²⁾ D.R.P. 74628.

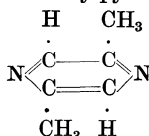
ist es von größerem Vorteile, die genannten Piperazide mit Schwefelsäurechlorhydrin (Chlor-sulfonsäure) zu erhitzen¹⁾.

Es wurde früher erwähnt, daß man Piperazin durch Spaltung von Di-nitrosophenyl-piperazin mit Alkalien oder Säuren erhalten kann. In gleicher Weise gelingt es, Körper vom Typus des Di-phenylpiperazins bei der hydrolytischen Spaltung in Piperazin über-zuführen. Dibenzylpiperazin erhält man durch Einwirkung von 2 Molekülen Benzaldehyd auf 1 Molekül Äthylendiamin, wobei sich vorerst Benzylidenäthylendiamin bildet. Reduziert man dieses mit Natriumamalgam, so erhält man Dibenzyläthylendiamin, welches mit Äthylenbromid und Natriumcarbonat erhitzt Dibenzylpiperazin liefert. Unterwirft man diesen Körper der hydrolytischen Spaltung, so gelangt man zum salzsauren Piperazin²⁾.

Für die Darstellung des Piperazins ist ferner von Interesse, daß die Hydrolyse aromati-scher Piperazinderivate um so leichter geht, je mehr negative Gruppen in das Molekül eingeführt werden. Die Hydrolyse in saurer Lösung geht besonders leicht bei Einführung mehrerer Nitrosogruppen. Diphenylpiperazin nimmt nur zwei Nitrosogruppen auf. Hin-gegen können Di-m-oxy-diphenylpiperazin und seine Homologen mit Leichtigkeit vier Nitrosogruppen aufnehmen, und sie spalten sich in saurer Lösung in Piperazin und in Dinitrosoresorcin.

Lycetol ist weinsaures Dimethylpiperazin, $\text{HN} \left\langle \begin{array}{l} \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3) \\ \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3) \end{array} \right\rangle \text{NH}$, es ist harnsäurelösend und völlig ungiftig, nicht hygroskopisch und besitzt, wie Piperazin, einen angenehmen Geschmack.

Stöhr³⁾ hat gefunden, daß, wenn man Glycerin mit Chlorammon und Ammoncar-bonat destilliert, das Destillat ansäuert und mit Wasserdampf die nicht basischen Sub-stanzen abbläst, man Pyrazinbasen mittels Alkali abscheiden kann. Das Basengemisch läßt sich durch fraktionierte Destillation in homologe Pyrazine: Dimethylpyrazin und Dimethyläthylpyrazin trennen. Das Dimethylpyrazin hat folgende Konstitution



Dieses Dimethylpyrazin läßt sich nun durch Reduktion in das Dimethylpiperazin, die dem Lycetol entsprechende Base, überführen. Mit Vorteil verwendet man bei der Destil-lation des Glycerins statt des kohlensauren Ammons phosphorsaures Ammon⁴⁾.

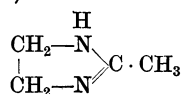
Homologe des Pyrazins lassen sich auch durch Oxydation von Aminoaceton erhalten. Dimethylpyrazin erhält man z. B., wenn man Isonitrosoaceton mit Zinnchlorür und rau-chender Salzsäure reduziert und alkalisch macht und Sublimat zusetzt. Durch Sublimat erfolgt nun Oxydation und durch eingeleiteten Wasserdampf läßt sich das gebildete Di-methylpyrazin übertreiben.

Die Darstellung geschieht durch trockene Destillation von salzsaurem Äthylendiamin mit Natriumacetat. Das so gebildete Methylglyoxalidin läßt sich leicht von dem bei-gemengten Äthylendiamin trennen⁵⁾.

Statt des Piperazins wurde noch versucht, Dioxypiperazin in die Therapie einzuführen. Dieses hat in vitro annähernd das gleiche Lösungsvermögen für Harnsäure wie Piperazin.

Man gewinnt diesen Körper aus Aminocetal, indem man dieses in gekühlte Brom-wasserstoffsäure einträgt und nach mehreren Stunden im Vakuum bei niedriger Temperatur stark eindampft⁶⁾. Beim Stehen erstarrt der restierende Syrup krystallinisch. Das End-produkt ist das bromwasserstoffsäure Salz des Dioxypiperazins.

Unter dem Namen Lysidin⁷⁾ wurde ein Methylglyoxalidin



beschrieben, welchem in vitro eine fünfmal stärkere harnsäurelösende Wirkung

1) D.R.P. 100232.

2) D.R.P. 98031.

3) D.R.P. 73704.

4) D.R.P. 75298.

5) D.R.P. 78020.

6) D.R.P. 77557. — Ber. d. dtsh. Ges. chem. Bd. 27, S. 169. 1894.

7) Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 27, S. 2952. 1894. — Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 1894, Nr. 1. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 28, S. 1173, 3068. 1895.

als dem Piperazin zukommt. Nach Geppert ist diese Substanz ohne irgendwelche schädliche Nebenwirkung und erhöht auch die Atemfrequenz nicht.

Zu erwähnen sind noch folgende Substanzen: Urotropin (Hexamethylentetramin $(\text{CH}_2)_6(\text{NH}_2)_4$, (s. d.) wurde als harnsäurelösendes Mittel von Nicolai empfohlen. Ebenso Saliformin, die Salicylsäureverbindung des Hexamethylentetramins. Ferner das chinasäure Urotropin, Chinotropin genannt, welches die harnsäurelösende Wirkung des Urotropins mit der harnsäurevermindernden der Chinasäure verbinden soll. Helmitol ist anhydromethylencitronensaures Hexamethylentetramin.

1.6-Diaminohexan $\left(\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \text{CH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{array}\right)_6$ wirkt in vitro harnsäurelösend wie Urotropin,

es passiert den Organismus unverändert, bei Injektion macht es lokale Entzündung, intern ist es ungiftig¹⁾.

Tunncliffe und Rosenheim behaupten, daß Piperidin die Lösungsfähigkeit des Blutserums für Harnsäure erhöht²⁾. Sie empfehlen 1.2 g weinsaures Piperidin, welches ohne Nachteil vertragen werden soll. Für alle diese basischen Körper, wie auch die in der Folge zu besprechenden, gilt das in diesem Kapitel einleitend Bemerkte.

Aus dem gleichen Grunde wie Piperazin müssen die folgenden von H. Pauly dargestellten nur in vitro harnsäurelösend wirkenden Substanzen als wertlos erscheinen.

Durch Einwirkung von Ammoniak auf Dibromtriacetonamin erhält man³⁾ α -Tetramethylenpyrrolin- β -carbonsäureamid. Durch Einwirkung reduzierender Agenzien erhält man Dihydroderivate, wobei es zur Bildung des α -Tetramethylpyrrolidin- β -carbonsäureamid kommt⁴⁾. In gleicher Weise können die Alkylderivate des α -Tetramethylpyrrolin- β -carbonsäureamids in Pyrrolidinderivate übergeführt werden. Durch Einwirkung von Jodalkyl auf die Base erhält man Alkylderivate derselben, indem Alkyl an den Stickstoff im Pyrrolring tritt.

Durch Behandeln von Triacetonamin mit Brom in stark bromwasserstoffsaurer Lösung erhält man das Bromhydrat eines Dibromtriacetonamins. Dieses reagiert mit aliphatischen primären Aminen, z. B. Methylamin, indem sich alkylierte Amide einer Pyrrolincarbonsäure bilden⁵⁾, z. B. α -Tetramethylpyrrolin- β -carbonsäuremethylamid.

Die N-Alkylderivate des α -Tetramethylpyrrolin- β -carbonsäureamids⁶⁾ erhält man durch Einwirkung von Alkyljodid auf die Base und gelangt so zum N-Methyl- α -tetramethylpyrrolin- β -carbonsäureamid.

Ebenso erhält man die N-Alkylderivate der α -Tetramethylpyrrolin- β -carbonsäurealkylamide z. B. N-Methyl- α -tetramethylpyrrolin- β -carbonsäuremethylamid.

Auch die Pyrrolidinderivate lassen sich in gleicher Weise am Stickstoff alkylieren und man erhält⁷⁾ z. B. N-Methyl- α -tetramethylpyrrolidin- β -carbonsäureamid.

Wenn man bei der Synthese der Alkylamide statt primärer aliphatischer Amine sekundäre Amine der Fettreihe verwendet, so erhält man analog Dialkylamide der α -Tetramethylpyrrolin- β -carbonsäure⁸⁾: α -Tetramethylpyrrolin- β -carbonsäuredimethylamid.

Die so erhaltene Dialkylamide können durch Einwirkung von Halogenalkylen in analoger Weise, wie die Monoalkylamide am Stickstoff des Pyrrolinringes alkyliert sowie durch Reduktionsmittel in Pyrrolidinderivate übergeführt werden.

Allen diesen Substanzen kommen in vitro harnsäurelösende Eigenschaften zu, doch ist zu bedenken, daß, abgesehen von der Nutzlosigkeit basischer Lösungsmittel für Harnsäure im Organismus, Pyrrolidinderivate keineswegs bei interner Verwendung harmlos sein dürften.

Nach H. Hildebrandt zeigen die Tetra- und Pentamethylpyrrolidin- β -carbonsäuren nur geringe Giftwirkung; erst Dosen von 0.05 gerufen bei weißen

1) Curtius u. Clemm: Journ. f. prakt. Chem. N. F. Bd. 62.

2) Lancet. Jg. 1898, S. 189.

3) D.R.P. 109345. — Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 32, S. 200. 1899; Bd. 33, S. 919. 1900.

4) D.R.P. 109346.

5) D.R.P. 109347.

6) D.R.P. 109348.

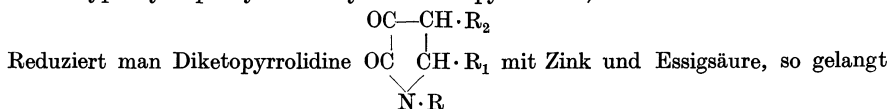
7) D.R.P. 109349.

8) D.R.P. 109350.

Mäusen allmählich einen Lähmungszustand hervor; das Pentamethylderivat ist stärker wirksam als die N-methylfreie Säure, analog wie N-Methylpiperidin stärker wirkt als Piperidin.

Schering schützt ein Verfahren zur Darstellung von Pyrrolinderivaten, dadurch gekennzeichnet, daß man acidylierte Brenztraubensäureester mit Benzaldehyd und o-substituierten Anilinen oder mit substituierten Anilinen oder mit Benzaldehyd und heterocyclischen Verbindungen oder mit heterocyclischen Aldehyden und Aminen in nicht alkoholischer Lösung kondensiert.

Beschrieben sind: 1-o-Tolyl-2-phenyl-3-acetyl-4.5-diketopyrrolidin¹⁾, 1.2'-Methoxyphenyl-2-phenyl-3-acetyl-4.5-diketopyrrolidin, 1-Phenyl-2-piperonyl-3-acetyl-4.5-diketopyrrolidin, 1-p-Tolyl-2-p-dimethylaminophenyl-3-acetyl-4.5-diketopyrrolidin, 1.8'-Chinoly-2-phenyl-3-acetyl-4.5-diketopyrrolidin, 1.4'-(1'-Phenyl-2.'3'-dimethyl-5'-pyrrazolyl)-2-phenyl-3-acetyl-4.5-diketopyrrolidin, 1-Phenyl-2-furfuryl-3-acetyl-4.5-diketopyrrolidin, 1.2'-Methoxyphenyl-2-phenyl-3-benzoyl-4.5-diketopyrrolidin²⁾.



man zu Gichtmitteln. Es treten 2 oder 4 Wasserstoffatome ein³⁾.

Unterwirft man solche Diketopyrrolidine bzw. ihre Halogenverbindungen bei erhöhter Temperatur der Einwirkung von Ammoniak, so erhält man Diketopyrrolidinderivate, welche Gichtmittel sind. Unter Austritt von Wasser tritt eine Aminogruppe in die Pyrrolidinverbindung, wahrscheinlich in die 4-Stellung ein⁴⁾.

Pyrrolidinderivate erhält man, wenn man acidylierte Brenztraubensäureester, Benzaldehyd und m- oder p-substituierte Derivate des Anilins aufeinander einwirken läßt.

Aus m-Toluidin, Benzaldehyd und Acetylbrenztraubensäureäthylester erhält man m-Methyldiphenylacetyldiketopyrrolidin. Beschrieben sind ferner p-Methyldiphenylacetyldiketopyrrolidin, p-Äthoxydiphenylacetyldiketopyrrolidin, p-Methyldiphenylbenzoyldiketopyrrolidin. Diese Substanzen besitzen diuretische Wirkungen und führen eine starke Harnsäurevermehrung im Harn herbei⁵⁾.

Nucleinsäure und Thyminsäure wirken in vitro harnsäurelösend⁶⁾. Thyminsäure $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{P}_2\text{O}_{12}$ wird unter dem Namen Solurol, welche harnsäurelösend wirkt, in den Handel gebracht.

Die folgenden Verbindungen sind neuere Errungenschaften, Verbindungen, welche nicht mehr der Idee folgen, harnsäurelösende Mittel in die Therapie einzuführen, sondern zum Teil eine starke Ausschwemmung von Harnsäure aus dem Organismus bewirken (Typus: Atophan), zum Teile einen stärkeren Abbau der Harnsäure zum Allantoin (Typus: Oxychinolin). Ein Teil der Verbindungen hat überdies starke desinfizierende, antiseptische und antalgische Eigenschaften.

In dieser Gruppe hat vor allem Atophan sich bewährt; sein bitterer Geschmack hat zu sehr zahlreichen Versuchen geführt in bekannter Weise (Bildung von Estern, Amid, Tannat usw.) diese unangenehme Eigenschaft zu vermeiden. Doch fast nur der erste Repräsentant dieser Reihe hat in der Therapie Eingang gefunden.

o-Oxychinolin bewirkt beim Hunde eine Vermehrung der Allantoinausscheidung bzw. eine Verminderung der Harnsäureausscheidung. Manchmal tritt auch die entgegengesetzte Wirkung beim Hunde ein. o-Oxychinolin ist für den Menschen zu giftig. Von Derivaten hat sich o-Oxychinolinsalicylsäureester Aguttan als Gichtmittel bewährt⁷⁾.

Während 8-Oxychinolin auf den Purinstoffwechsel wirkungslos ist, üben der Salicylsäure- und Acetylsalicylsäure-8-oxychinolester Wirkungen aus, indem die Allantoinausscheidung erhöht wird. Die Ester sind 20 mal weniger giftig als freies Oxychinolin. Man

¹⁾ D.R.P. 287959. ²⁾ Chemische Fabrik vorm. Schering, D.R.P. 280971.

³⁾ Schering, D.R.P. 289247. ⁴⁾ Schering, D.R.P. 290531.

⁵⁾ Schering, D.R.P. 283305.

⁶⁾ Goto, M.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 30, S. 473. 1900.

⁷⁾ Brugsch, Th. u. R. Wolffenstein: Berl. klin. Wochenschr. Bd. 52, S. 157. 1915.

erhält sie durch Einwirkung des Chlorids der Salicylsäure resp. Acetylsalicylsäure auf Oxychinolin¹⁾.

Kleine Dosen von Acetylsalicylsäure-8-oxychinolinester haben (beim Hunde) keinen Einfluß auf Harnsäure- und Allantoinausscheidung, mittlere vermindern die Harnsäureausscheidung etwas, vermehren dafür die Allantoinmenge, ebenso große Dosen von 5 g, während nach 10 g am ersten Tage ein erheblicher Rückgang des Allantoins erfolgt. Toxische Wirkungen wurden nicht beobachtet, 8-Oxychinolinglycerinäther bewirkt Vermehrung der Harnsäure und Verminderung der Allantoinausscheidung. Phenyleinchoninsäureäthylester verursacht eine geringe Verminderung der Harnsäure und Steigerung des Allantoins, Oxychinolin macht Abnahme der Harnsäure und des Allantoins²⁾. Doch scheint diese Art der Therapie sich nicht eingeführt zu haben.

Atophan (2-Phenylchinolin-4-carbonsäure) wird gegen Gicht und Gelenkrheumatismus empfohlen, es soll eine überraschend große Harnsäureausscheidung herbeiführen. Bei Verabreichung von 0.5—3 g innerlich bei purinfreier Nahrung erhöht es die Harnsäureausscheidung um das 3—4fache (Nicolaier und Dohrn), sie geht aber beim Aussetzen des Mittels sofort wieder zurück. Es handelt sich, nach Weintrauds Ansicht nicht um vermehrten Nucleinzerfall im Körper, sondern um eine Wirkung auf die Niere, deren Funktion der Harnsäureausscheidung elektiv durch das Mittel gesteigert wird. Am Tage nach der Atophanverabreichung sinkt die Harnsäureausscheidung unter die Norm. Wird jedoch Atophan weiter gegeben, dann bleibt die Ausscheidung der Harnsäure durch 2—3 Tage gesteigert, kehrt dann zur Norm zurück und kann trotz weiterer Verabreichung von Atophan unter die Norm sinken.

Atophan wird in Amerika Cinchophen genannt, Novatophan Neocinchophen resp. Tolysin.

Beim Hunde und Kaninchen bewirkt Atophan eine Herabsetzung der Allantoinausscheidung und Einschränkung des gesamten Purinumsatzes. Die Bildung der Purine wird durch Atophan in überlebenden Lebern gehemmt, ganz besonders aber die Tätigkeit der Xanthinoxidase, so daß eine deutliche Verschiebung des Verhältnisses Basen : Harnsäure zugunsten der ersteren stattfindet. Die Urikooxidase wird durch Atophan nicht beeinflusst³⁾.

Atophan wirkt im Gegensatz zum Warmblüter am Kaltblüter schon in geringen Mengen deutlich toxisch. Das Zentralnervensystem und besonders der nervöse Herzapparat werden gelähmt. Die Giftigkeit des Atophans ist durch die Phenylgruppe bedingt, da die Cinchoninsäure (Chinolin-4-carbonsäure) nahezu völlig ungiftig ist. Die Wirksamkeit der Atophangruppe ist abhängig einerseits von der Substitution am Chinolinkern, andererseits vom Benzolring. So wird durch Substitution einer zweiten Phenyl-, einer Äthyl-, Amino- oder Hydroxylgruppe (nicht Methyl!) am Chinolinkern die Atophanwirkung deutlich abgeschwächt, durch Substitution am Benzolring dagegen nicht nur nicht gemindert, sondern erhöht, wie die Versuche mit 2-p-Tolyl-, 2-p-Äthylphenyl-, 2-o-Oxyphenyl-, 2-m-Oxyphenyl- und 2-p-Chlorphenylchinolin-4-carbonsäure gezeigt haben.

Die Einführung von anderen Gruppen — OH, — N(CH₃)₂, OCH₃ — in den 2-Phenylkern verhindert oder schwächt die harnsäureausschwemmende Wirkung. Da Atophan sich im Organismus in Oxyphenylchinolin-4-carbonsäure umwandelt, scheint die Atophanwirkung offenbar vor dem Eintritt dieser Oxydation zu erfolgen. Die Reduktion des Pyridinringes schwächt die Wirkung, hebt sie jedoch nicht völlig auf⁴⁾.

¹⁾ Wolfenstein, R.: D.R.P. 281007.

²⁾ Boenheim, Felix: Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie. Bd. 15, S. 379. 1914.

³⁾ Starkenstein, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 106, S. 139. 1920.

⁴⁾ Luzzatto, R. u. R. Ciusa, Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 16, S. 6.

Nach den Versuchen von R. Ciusa und R. Luzzatto beruht der Hauptteil der physiologischen Wirkung des Atophans auf dem in α -Stellung befindlichen Phenylrest; die Anwesenheit einer Methoxyl- oder Aminogruppe in Stellung 6 wird als schädlich, in Stellung 8 als unschädlich gefunden¹⁾.

Atophan wird im Organismus zur Oxyphenylchinolincarbonsäure oxydiert und nach anderen Forschern kommt es erst durch letztere sekundär zur vermehrten Harnsäureausscheidung²⁾.

Atophan ist für manche Organismen ein selbst in kleinen Mengen tödliches Gift. Schon Zentigramme schädigen das Froschherz irreparabel. Tetrahydroatophan zeigt diese Erscheinung nicht, erzeugt aber eine mehrere Wochen währende Dauervergiftung, welche in Reflexerregbarkeitssteigerung und in Tetanus besteht³⁾. Durch Hydrierung des Atophanmoleküls schwinden also seine Einwirkungen auf das Kaltblüterherz völlig. Dafür tritt eine spinale und periphere Erregungswirkung ein. Das Vergiftungsbild am Warmblüter ist durch eine spinale Reflexerregbarkeitssteigerung charakterisiert⁴⁾. Atophan hat außer den geschilderten Wirkungen auch Wirkungen wie die Salicylsäure und Acetylsalicylsäure, es wird daher Atophan auf dem gleichen Gebiete verwendet. Vielfach werden beide Verbindungen zusammen verabreicht.

2-Phenylchinolin-4-carbonsäure erhält man durch Einwirkung von Isatin auf Acetophenon in Gegenwart von wässrigem Ätzkali⁵⁾.

Wenn man molekulare Mengen von Isatin und Ketonen bei Gegenwart von überschüssigem, wässrigem Ammoniak erhitzt, so gelangt man zu den Amidinen der Chinolin-4-carbonsäuren, die sich durch Verseifung z. B. mit konzentrierter Schwefelsäure, in Ammoniak und die entsprechenden Chinolincarbonsäuren spalten lassen. Beschrieben sind 2-Methylchinolin-4-carbonsäure, Tetrahydromesoacridincarbonsäure, 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure, 2-p-Tolyl-3-phenylchinolin-4-carbonsäure, 2-p-Methoxyphenyl-3-phenylchinolin-4-carbonsäure⁶⁾.

Ester der in 2-Stellung durch Alkyl oder Aryl substituierten Chinolincarbonsäuren bzw. deren im Pyridin oder Benzolkern substituierten Derivate erhält man, wenn man wasserlösliche Salze dieser Säuren mit Halogenalkyl bei Gegenwart von Wasser erhitzt. Beschrieben sind: 2-Phenylchinolin-4-carbonsäuremethylester, 6-Methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäureäthylester, 6-Methyl-2-piperonylchinolin-4-carbonsäuremethyl- und äthylester, 2-Methylchinolin-3.-4-dicarbonsäurediäthylester⁷⁾.

Man erhält Derivate der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure, wenn man o-, m- oder p-Oxyacetophenon mit Isatin bzw. m- oder p-Oxybenzaldehyd mit Anilin und Brenztraubensäure kondensiert. So erhält man 2.4'-Oxyphenylchinolin-4-carbonsäure, 2.3'-Oxyphenylchinolin-4-carbonsäure und 2.2'-Oxyphenylchinolin-4-carbonsäure⁸⁾. Kalle & Co. geben an, daß die 2.2'-, 2.3'- und 2.4'-Oxyphenylchinolincarbonsäuren, insbesondere die 3'- und 4'-Oxysäure eine ähnliche Wirkung wie die 2'-Phenylchinolin-4-carbonsäure entfalten.

Die Methyl- und Äthylester der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure schmecken bitter, während die Arylester geschmacklos sind. Man stellt sie nach den üblichen Methoden mit Phosphoroxchlorid dar. Beschrieben sind der Phenol- und β -Naphtholester⁹⁾.

Acitrin ist der Äthylester der Phenyleinchoninsäure (Atophan).

Aralkylester der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure erhält man nach den üblichen Methoden, z. B. 2-Phenylchinolin-4-carbonsäurebenzylester. Er ist geschmacklos¹⁰⁾.

Man verestert Chinin mit 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure oder deren Homologen nach bekannten Methoden. Man erhält durch Erhitzen des Chlorids mit Chinin in Benzol bei 100° den 2-Phenylchinolin-4-carbonsäurechininester. Analog wird 6-Methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäurechininester¹¹⁾ dargestellt.

¹⁾ Atti d. reale accad. dei Lincei, rendiconti, 1. u. 2. Sem. Roma [5]. Bd. 22, I, S. 305. 1913.

²⁾ Rotter, Luise: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 19, S. 176. 1917. — Skorozewski, W. u. J. Sohn: Anz. Akad. d. Wiss. Krakau. Jg. 1912, Reihe A, S. 885. 1912.

³⁾ Pohl, J.: Berl. klin. Wochenschr. Bd. 54, S. 129. 1917.

⁴⁾ Pohl, Julius: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 19, S. 198. 1917.

⁵⁾ Kalle, D.R.P. 287304. ⁶⁾ Bayer, D.R.P. 290703.

⁷⁾ Schering, Berlin, D.R.P. 275963. ⁸⁾ Kalle, D.R.P. 284233.

⁹⁾ D.R.P. 244788. ¹⁾ Ciba, A.P. 1378343. 1921.

¹¹⁾ Schering, Berlin, D.R.P. 341113.

Schering¹⁾ stellen von der Haut resorbierbare Derivate der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure her, und zwar die Glykolsäureester, indem sie Halogenessigsäureester auf die Salze der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäureester einwirken lassen.

Acetolester der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure, welche geschmacklos sind, erhält man durch Behandlung der Säure resp. ihrer Salze mit Chloraceton²⁾.

Führt man 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure oder ihre Derivate in die entsprechenden Isoamylester über, so erhält man Verbindungen, die sich infolge ihrer öligen Beschaffenheit und Resorptionsfähigkeit besonders zu Einreibungen in die Haut eignen. Die Veresterung geschieht in der üblichen Weise. Beschrieben sind: 2-Phenylchinolin-4-carbonsäureisoamylester, 6-Methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäureisoamylester, 8-Methoxy-2-phenylchinolin-4-carbonsäureisoamylester³⁾.

Hydrierte 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure oder deren Derivate erhält man durch Behandeln mit Reduktionsmitteln u. z. sowohl sauren als auch alkalischen als auch elektrochemischen. Beschrieben ist 2-Phenyltetrahydrochinolin-4-carbonsäure und 8-Methoxy-2-phenyl-tetrahydrochinolin-4-carbonsäure. Die hydrierten freien Säuren und ihre Salze sind geschmacklos⁴⁾.

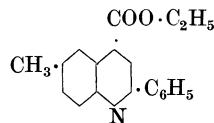
An Stelle der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure verwendet man die Oxy-, Amino- oder Acetyl-amino-substituierten Derivate. Beschrieben sind Tetrahydro-7-acetamino-2-phenylchinolin-4-carbonsäure, Tetrahydro-6-oxy-2-phenylchinolin-4-carbonsäure⁵⁾.

Derivate einer hydrierten 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure, welche aus 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure durch elektrolytische Reduktion in alkalischer Lösung oder durch alkalische Reduktionsmittel gewonnen wird, erhält man, wenn man die hydrierte Säure nach den üblichen Methoden in ihre Ester, bzw. in N-Alkyl oder N-Acidyl-derivate und in die Ester dieser Derivate überführt. Beschrieben sind die Methylester der Hydro-2-phenylchinolin-4-carbonsäure, der N-Acetyl-hydro-2-phenylchinolin-4-carbonsäure, der Hydro-2-phenylchinolin-4-carbonsäure und der Hydro-2-phenylchinolin-4-carbonsäurephenylester. Sie bewirken eine hochgradige Steigerung der Reflexerregbarkeit und eignen sich deshalb zur Behandlung der verschiedensten mit einer Herabsetzung der Reflexerregbarkeit verbundenen Erkrankungen des Zentralnervensystems⁶⁾.

Iriphan ist das Strontiumsals des Atophans.

2-Phenylchinolin-4-diäthylcarbinol wirkt wie Atophan und Acitrin auf die Harnsäureausscheidung, ebenso Atophansalicylsäureester. Der Spirosalester des Atophans hat keine große Wirkung auf den Harnsäurestoffwechsel⁷⁾.

Novatophan ist Methylphenylchinolinsäureäthylester



Novatophan K ist der Atophanmethylester (Phenylchinolincarbonsäuremethylester), ein Ersatzmittel für Novatophan selbst, den Methylphenylchinolincarbonsäureäthylester.

α -Phenylcinchoninsäureallylester (Atochinol) nimmt eine Sonderstellung ein, da es nicht nur per os, sondern auch percutan und subcutan angewendet werden kann⁸⁾. Es wirkt stärker auf die Harnsäureausscheidung und auf Fieber als Atophan und auch stärker narkotisch⁹⁾. Die Verbindung ist geruchlos und hat einen aromatischen Geschmack¹⁰⁾.

2-Phenylchinolin-4-carbonsäureallylester wird durch Behandeln der freien Säure, ihrer Salze oder Halogenide mit Allylierungsmitteln nach den üblichen Methoden gewonnen¹¹⁾.

Es wurde auch, um den bitteren Geschmack zu vermeiden, 2-Piperonylchinolin-4-carbonsäure (Piperonylcinchoninsäure) dargestellt, die besser schmeckt und in gleicher Weise verwendet werden kann. Man erhält sie durch Kondensation von Piperonal, Anilin

¹⁾ D.R.P. 267208. ²⁾ Bayer, D.R.P. 267209.

³⁾ Schering, D.R.P. 287959. ⁴⁾ Fritz Zuckmayer, D.R.P. 342048.

⁵⁾ Fritz Zuckmayer, Hannover, D.R.P. 344501. Zus. zu 342048.

⁶⁾ Grenzach, D.R.P. 351464. ⁷⁾ Arndt, Th.: Diss. Breslau. 1914.

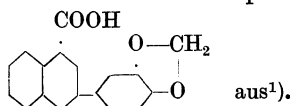
⁸⁾ Rosenmund, Karl W.: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 54, S. 2893. 1921.

⁹⁾ Uhlmann, Fr. u. R. Burow: Schweiz. med. Wochenschr. Jg. 1921, Nr. 18.

¹⁰⁾ Roethlisberger, P.: Rev. méd. de la Suisse romande Bd. 40, S. 172. 1920.

¹¹⁾ Ciba, E.P. 150401. 1920.

und Brenztraubensäure, indem man diese mehrere Stunden in alkoholischer Lösung am Rückflußkühler kocht. Beim Erkalten scheidet sich Piperonylchinoninsäure



Keine Vermehrung der Harnsäureausscheidung rufen die folgenden Verbindungen hervor: α -(p)-Methoxyphenyl- γ -chinolincarbonsäure, α -(p)-Dimethylaminophenyl- γ -chinolincarbonsäure und 6-Amino- α -phenylchinolin- γ -carbonsäure. Geringe Vermehrung (15—18%) bewirkt α -(o)-Oxyphenyl- β -naphthochinoninsäure, größere (18—27%) ergeben α -(p)-Dimethylaminophenyl- β -naphthochinoninsäure, Dihydro- α -phenyl- β -naphthochinolincarbonsäure und α -Phenyl- β -naphthochinolin selbst. Die günstigsten Resultate werden erreicht mit α -Phenylchinolincarbonsäure (Atophan) und mit α -Phenyl- β -naphthochinolincarbonsäure (Diapurin).

2-ar-Tetrahydronaphthylchinolin-4-carbonsäure erhält man durch Kondensation von Isatinen in alkalischer Lösung mit ar-Acetotetrahydronaphthalinen. Aus 6-Bromisatin und ar-Acetotetrahydronaphthalin erhält man 2-ar-Tetrahydronaphthyl-7-bromchinolin-4-carbonsäure²⁾.

2-Naphthylchinolin-4-carbonsäuren werden dargestellt, wenn man entweder Isatin oder Methylisatin mit Acetonaphthonen oder deren Kernsubstitutionsprodukte in alkalischer Lösung oder Anilin oder dessen Derivate mit Brenztraubensäure und Naphthaldehyden kondensiert. 2.1'-Naphthylchinolin-4-carbonsäure erhält man aus Isatin und α -Acetonaphthon oder aus Anilin, α -Naphthaldehyd und Brenztraubensäure. Ferner sind beschrieben 2.2'-Naphthylchinolin-4-carbonsäure, 6-Methyl-2.2'-naphthylchinolin-4-carbonsäure, 2.1'-Oxynaphthylchinolin-4-carbonsäure. Im Gegensatz zur 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure wird angeblich bei der therapeutischen Wirkung der betreffenden 2-Naphthylchinolin-4-carbonsäure bei stark vermehrter Harnsäureausscheidung ein klarer Urin entleert³⁾.

Den Aminoderivaten der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure haftet der Nachteil, Harnsäureausscheidung zu bewirken im Gegensatze zur Phenylchinolincarbonsäure angeblich nicht an.

Man erhält sie durch Kondensation von Nitroisatinen mit Acetophenon oder seinen Homologen und Substitutionsprodukten und Reduktion der Nitroverbindung oder indem man Isatine mit Acidylaminoacetophenon oder dessen Homologen und Substitutionsprodukten kondensiert und die Acidylreste mit verseifenden Mitteln abspaltet.

Aus Nitroisatin und Acetophenon in Gegenwart von wässrigem Ätzkali entsteht das Kaliumsalz der 2-Phenyl-6-nitrochinolin-4-carbonsäure, das mit Zinnchlorür und Salzsäure 2-Phenyl-6-aminochinolin-4-carbonsäure liefert. Ferner sind beschrieben: 2-m-Acetylamino-phenylchinolin-4-carbonsäure, 2-m-Aminophenylchinolin-4-carbonsäure, 2-Phenyl-3-aminochinolin-4-carbonsäure⁴⁾.

Aminoderivate der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure erhält man durch Kondensation von Isatin mit Aminoacetophenonen. Als Beispiel werden angeführt die Kondensationen von Isatin mit m-Aminoacetophenon und mit ω -Aminoacetophenon⁵⁾.

Durch Reduktion der 2.2', 2.3' oder 2.4'-Nitrophenylchinolin-4-carbonsäure gelangt man zu entsprechenden Aminoverbindungen, welche wie die 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure verwendet werden sollen. Sie führen eine weit geringere Harnsäureabscheidung herbei oder lassen sie ganz unbeeinflusst. Beschrieben sind: 2.2'-Aminophenylchinolin-4-carbonsäure, 2.3'-Aminophenylchinolin-4-carbonsäure, 2.4'-Aminophenylchinolin-4-carbonsäure. Die Aminoverbindung kann auch durch Einwirkung von Brenztraubensäure auf die Aminobenzaldehyde und Anilin erhalten werden⁶⁾.

Man erhält 2-Phenylchinolin-4-carbonsäuren, welche eine Aminogruppe im Benzolkern des Chinolins enthalten, wenn man Monoacidylverbindungen von Phenylendiaminen mit Benzaldehyd oder dessen Homologen und Brenztraubensäure kondensiert und die so erhaltenen N-Acidylverbindungen verseift. Aus p-Aminoacetanilid, Benzaldehyd und Brenztraubensäure erhält man 2-Phenyl-6-acetylaminochinolin-4-carbonsäure, aus der durch Verseifung mit Natronlauge 2-Phenyl-6-aminochinolin-4-carbonsäure entsteht. Ferner sind beschrieben: 2-Phenyl-7-aminochinolin-4-carbonsäure, 2-p-Tolyl-6-aminochinolin-4-carbon-

¹⁾ D.R.P. 244497.

²⁾ Schering, Berlin, H. Emde und Erich Freund, D.R.P. 344027.

³⁾ Schering, D.R.P. 284232.

⁴⁾ Höchst, D.R.P. 287804.

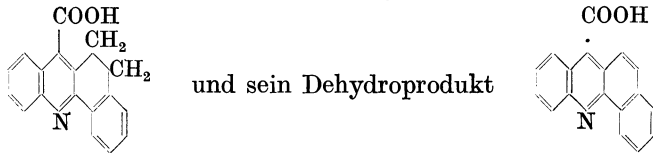
⁵⁾ D.R.P. 288865, Zusatz zu D.R.P. 287804.

⁶⁾ Schering, D.R.P. 279195.

säure, 2,4-Methoxyphenyl-6-aminochinolin-4-carbonsäure und 2-Phenyl-5-methoxy-6-aminochinolin-4-carbonsäure¹⁾.

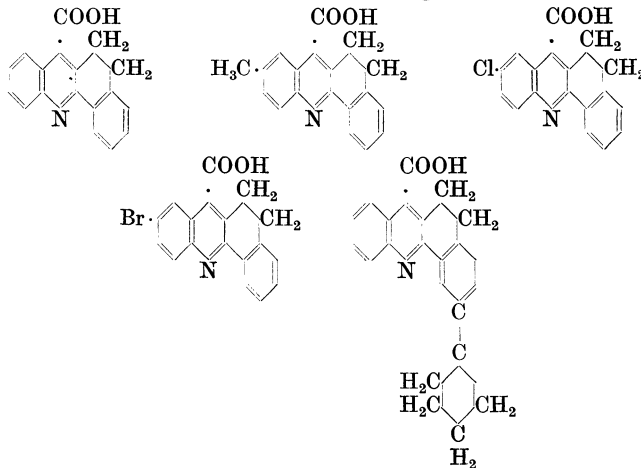
Man kondensiert in üblicher Weise 2,4-Dimethyl-1-amino-benzol mit Benzaldehyd und Brenztraubensäure in alkoholischer Lösung bei erhöhter Temperatur und erhält 6,8-Dimethyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure und ihre Ester²⁾.

Während Atophan harnsäureausschwemmend wirkt, zeigt das aus Isatin und α -Tetralon gewonnene cyclische Analogon des Atophans Tetrophan



in dem zwischen dem α -ständigen Phenylrest und dem N-haltigen Kern eine Brücke geschlagen ist, diese Wirkung nicht und wirkt auf das dorsale Rückenmark, ähnlich wie Strychnin.

Die Substitution der dem Isatin-Molekül und dem Tetralin-Molekül entstammenden Benzolkerne modifiziert die Wirkung, wie sich bei den Verbindungen



zeigte, qualitativ nicht, nur bei der chlorhaltigen Verbindung konnte bemerkenswerterweise in quantitativer Beziehung eine Zunahme der Wirkung festgestellt werden, ganz ähnlich wie gechlortes Strychnin stärker krampferregend als Strychnin selbst wirkt, und umgekehrt ließ sich bei der ersten Verbindung eine Abschwächung der Wirkung beobachten. Die Kohlenstoffkette — $\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2$ — die im Tetrophan einen Bestandteil dieses Ringes bildet, braucht nicht so wasserstoffreich zu sein; die dehydrierte Verbindung wirkt ebenso.

Die Wirkung des Tetrophan wird bedingt durch eine γ -Pyridincarbonsäure, die sich zwischen einen Benzol- und einen partiell hydrierten Naphthalinkern fest eingeklemmt befindet.

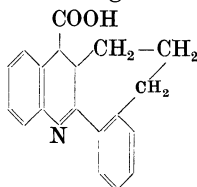
Das aus α -Hydrindon erhaltene niedere Ring-Homologe ist

völlig wirkungslos. J. v. Braun und A. Stuckenschmidt vermuteten daher, daß die eigenartige und therapeutisch wichtige Wirkung des Tetrophan durch das Vorhandensein des auch sonst physiologisch wirksamen Naphthaeridin-

¹⁾ D.R.P. 294159, Zusatz zu D.R.P. 287804.

²⁾ Calco Chemical Co., A.P. 1501274 u. 1501275.

komplexes bedingt sei. Es war auf Grund dieser Ansicht zu erwarten, daß das aus Benzo-suberon zu gewinnende Ring-Homologe des Tetrophans



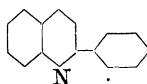
ganz wirkungslos oder wenigstens nur schwach wirksam seine werde, aber das Homotetrophan schließt sich dem Tetrophan in seiner Wirkung qualitativ und quantitativ eng an. Die Versuche von Braun zeigten, daß die Äthylenkette im Tetrophan, ohne daß das Molekül in seiner pharmakologischen Wirkung eine wesentliche Änderung erfährt, tatsächlich um ein CH_2 -Glied noch verlängert werden kann, sie weisen auch auf eine Verzweigung dieser Kette als auf ein wirksames Mittel hin, um die Tetrophan-Wirkung noch erheblich zu steigern¹⁾.

Reduziert man Atophan, so erhält man seine im Pyridinkern hydrierte Tetrahydroverbindung, diese zeigt eine mit dem Tetrophan weitgehend übereinstimmende Wirkung in bezug auf spinale Erregung.

Tetrahydrotetrophan wirkt trotz der Hydrierung bedeutend schwächer als Tetrophan²⁾.

Lytophan hat eine zweite Carboxylgruppe, die nicht am Chinolinkern, sondern am Phenylrest sitzt. Es ist weniger giftig als Atophan³⁾.

COOH



COOH

Man kondensiert *o*-Acetophenon-*o*-carbonsäure mit Isatin in Gegenwart von Alkali und erhält 2-Phenylchinolin-4,2'-dicarbonsäure⁴⁾.

Wenn man statt Anilin Benzidin, Tolidin oder Dianisidin mit Benzaldehyd und Brenztraubensäure kocht, so erhält man im Phenylrest substituierte Dichinolyldicarbonsäuren.

Aus Benzidin erhält man 6,6'-Dichinolyldi-2,2'-diphenyl-4,4'-dicarbonsäure, aus Benzidin und Salicylaldehyd (statt Benzaldehyd) erhält man 6,6'-Dichinolyldi-2,2'-dioxyphenyl-4,4'-dicarbonsäure.

Aus *o*-Tolidin und Benzaldehyd erhält man 8,8'-Dimethyl-6,6'-dichinolyldi-2,2'-diphenyl-4,4'-dicarbonsäure. Aus *o*-Dianisidin und Benzaldehyd entsteht 8,8'-Dimethoxy-6,6'-dichinolyldi-2,2'-diphenyl-4,4'-dicarbonsäure⁵⁾.

Oxyphenylchinolincarbonsäure unterscheidet sich von Atophan dadurch, daß sie statt der Phenylgruppe Salicylsäure enthält.

Hexophan soll vollkommen ungiftig und reizlos sein. Die Ungiftigkeit des Hexophans (Dinatriumsalz der 2-Oxyphenylcarbonsäurechinolin-4-carbonsäure) beruht mit Sicherheit auf der Anwesenheit der zweiten Carboxylgruppe. Es soll die Wirkungen des Atophans durch den diuretischen Effekt des Salicylsäurekomponente unterstützen; man erhält es durch Kondensation von Acetosalicylsäure mit Isatin.

Kondensiert man Anilin mit Brenztraubensäure und *p*-Aldehydosalicylsäure bzw. Isatin mit Acetosalicylsäure, so erhält man 2,4'-Oxyphenylchinolin-4,3-dicarbonsäure. Die Verbindung wirkt antineuralgisch und antipyretisch sowie harnsäuretreibend. Die Lösungen der Alkalisalze schmecken süß⁶⁾.

Kondensiert man Aceto-*o*- oder -*p*-kresotinsäure mit Isatinsäure, so erhält man

¹⁾ Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 56, S. 1724. 1923.

²⁾ Braun, J. v. u. P. Wolff: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 55, S. 3675. 1922.

³⁾ Gudzent, F. u. J. Keip: Therapie d. Gegenw. Jg. 1921, Nr. 4, S. 127.

⁴⁾ Neumann & Co. u. J. Zeltner, Berlin, D.R.P. 373285.

⁵⁾ D.R.P. 246078.

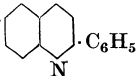
⁶⁾ Höchst, D.R.P. 293467.

Oxytolylchinolindicarbonsäuren. Die Acetokresotinsäuren kann man durch Kondensation von Acetylchlorid mit o-, m- oder p-Kresotinsäure mittels Aluminiumchlorid in Gegenwart von Schwefelkohlenstoff herstellen¹⁾.

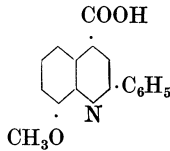
An Stelle der Isatinsäure werden deren kernsubstituierte Derivate, wie die Methyl-, Halogen- oder Alkyloxyderivate mit Acetosalicylsäure oder Acetokresotinsäure kondensiert. Man erhält die entsprechenden, im Benzolkern des Chinolinrestes substituierten Oxyarylchinolindicarbonsäurederivate, welche in ihren pharmakologischen Eigenschaften den unsubstituierten Derivaten ähnlich sind²⁾.

Oxyarylchinolindicarbonsäuren erhält man, wenn man an Stelle von Ätzalkali Alkalicarbonat oder Erdalkalien zwecks Kondensation von Isatinsäure mit Acetosalicylsäure, bzw. mit Acetokresotinsäuren verwendet. Dargestellt wurden: Oxyphenylchinolindicarbonsäure aus Isatin und p-Acetosalicylsäure, sowie von p-Oxytolylchinolindicarbonsäure aus Isatin und Aceto-p-kresotinsäure³⁾.

α -Phenyl- β -naphthochinolin- γ -carbonsäure (Diapurin) hat wie Atophan eine harnsäureausschwemmende Wirkung, wenn auch etwas geringer. Für die Entfaltung der harnsäureausschwemmenden Wirkung ist es nötig, daß sich der Phenylrest in 2-Stellung befindet. Chinolincarbonsäure ist unwirksam. Die Gegenwart einer OCH_3 - oder NH_2 -Gruppe in 6-Stellung neutralisiert die Wirkung ebenfalls, hingegen ist 6-Methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure (Par-

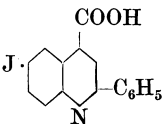
COOH
atophan)  ziemlich wirksam und weniger bitter als Atophan,

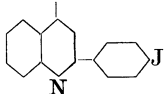
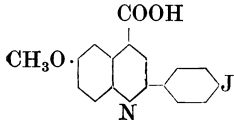
ebenso 8-Methoxy-2-phenylchinolin-4-carbonsäure (Isatophan). [o-Methoxyatophan⁴⁾.]



Der gallentreibenden Wirkung des Atophans kommt am nächsten 2-p-Oxyphenylcinchoninsäure, dann 2-Piperonylcinchoninsäure und 6-Methyl-2-phenylcinchoninsäure. Geringe Werte zeigt 2-p-Oxy-m-carboxyphenylchinolin-4-carbonsäure, keine Wirkung 2-Sulfophenylcinchoninsäure und 2-(m, p)-Dimethylphenylcinchoninsäure⁵⁾.

Man erhält jodhaltige Chinolinderivate, bei denen das Jod entweder im Chinolinkern oder im Phenylrest sitzt, in der Weise, daß man im ersteren Falle jodierte aromatische Amine mit Benzaldehyd und Brenztraubensäure oder im zweiten Falle aromatische Amine mit Jodbenzaldehyden und Brenztraubensäure kondensiert. Durch die Kombination mit Jod soll die Wirkung der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure sehr verstärkt werden. Be-

schrieben sind 6-Jod-2-phenylchinolin-4-carbonsäure , 2,4'-Jodphenyl-

chinolin-4-carbonsäure , 6-Methoxy-2,4'-jodphenylchinolin-4-carbonsäure 

1) D.R.P. 293 905, Zus. zu D.R.P. 293 467.

2) D.R.P. 305 885, Zus. zu D.R.P. 293 467.

3) D.R.P. 303 681, Zusatz zu D.R.P. 293 467.

4) Thoms, C. H.: Arch. d. Pharmazie u. Ber. d. dtsch. pharmazeut. Ges. Bd. 22, S. 65. 1912.

5) Brugsch, Th. u. H. Horsters: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, S. 716. 1924.

Die im Phenylrest jodierten Verbindungen können auch durch Kondensation von Isatin mit Jodacetophenonen gewonnen werden¹⁾.

Alkyl-, Alkylen- oder Aralkylester der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure werden mit Jodwasserstoff behandelt, um die Hydrojodide zu erhalten²⁾.

Man behandelt gleiche Moleküle Isatin und Acetophenon oder dessen Derivate mit beliebigen Mengen Ammoniak ohne äußere Wärmezufuhr.

Man gelangt so zu wesentlich anderen Produkten, die der Chinolinreihe nicht angehören, als nach dem D.R.P. 290703, nach dem gleiche Mole Isatin und Ketone bei Gegenwart von überschüssigem wässrigen Ammoniak unter Erwärmen gegebenenfalls unter Druck kondensiert werden³⁾.

2-Phenylchinolin-4-carbonsäure und ihre Homologen, die einen bitteren Geschmack haben, können durch Überführung in ihre Amide geschmacklos gemacht werden. Diese Überführung geschieht in der Weise, daß man den Ausgangsstoff nach den üblichen Methoden in das entsprechende Säurechlorid überführt und alsdann dieses mit Ammoniak behandelt. Beschrieben ist: 2-Phenylchinolin-4-carbonsäureamid, 6-Methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäureamid⁴⁾.

Durch das Hauptpatent sind die Amide der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure geschützt, die geschmacklos sind. Geht man von der 2-Piperonylchinolin-4-carbonsäure und ihren Homologen aus, so kann man bei der Darstellung der Amide ebenfalls zu geschmacklosen Substanzen gelangen. Diese Verbindungen rufen keine vermehrte Harnsäureausscheidung herbei⁵⁾.

Wenn man 2-Piperonylchinolin-4-carbonsäure oder ihre Homologen in Arylide überführt, so erhält man z. B. 2-Piperonylchinolin-4-carbonsäureamid aus dem mit Thionylchlorid bereiteten Säurechlorid und Anilin. Beschrieben sind ferner 6-Methyl-2-piperonylchinolin-4-carbonsäure-p-tolidid, 2-Piperonylchinolin-4-carbonsäure-p-phenetidid, 2-Piperonylchinolin-4-carboxyl-p-aminobenzoesäureäthylester⁶⁾.

Ester der 2-Piperonylchinolin-4-carbonsäure erhält man, wenn man die Säure mit Alkoholen oder Phenolen verestert. Die Ester sind geschmacklos und bewirken keine Vermehrung der Harnsäureausscheidung. Beschrieben sind Methyl-, Äthyl-, Phenyl-, 8-Oxychinolinester der 2-Piperonylchinolin-4-carbonsäure; o-Oxybenzoesäureester der 2-Piperonylchinolin-2-carbonsäure, 6-Methyl-2-piperonylchinolin-4-carbonsäure und die Methylester und Glycerinester dieser Säure⁷⁾.

Homologe und Substitutionsprodukte der 2-Piperonylchinolin-4-carbonsäure erhält man, wenn man Homologe oder Substitutionsprodukte des Anilins mit Piperonal und Brenztraubensäure kondensiert. 6-Methyl-2-piperonylchinolin-4-carbonsäure erhält man aus p-Tolidin, Piperonal und Brenztraubensäure beim Kochen in Alkohol. 6-Oxy-2-piperonylchinolin-4-carbonsäure aus p-Aminophenol, Piperonal und Brenztraubensäure. 8-Methoxy-2-piperonylchinolin-4-carbonsäure aus o-Anisidin, Piperonal und Brenztraubensäure⁸⁾.

Durch Kondensation von Aminosubstitutionsprodukten der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure mit Formaldehyd und Bisulfit gelangt man zu amino-2-phenylchinolin-4-carbonsäure- ω -methylschwefligsauren Salzen. Diese Verbindungen sind wasserlöslich. Im Organismus sollen sie Formaldehyd abspalten können.

Beschrieben sind das Natriumsalz der ω -methylschwefligen Säure aus 2-Phenyl-6-aminochinolin-4-carbonsäure, 2-phenyl-7-aminochinolin-4-carboxy- ω -methylschwefligsaure Natrium, 2,3'-aminophenylchinolin-4-carboxy- ω -methylschwefligsaures Natrium, das ω -methylschwefligsaure Natriumsalz der 2-Phenyl-3-aminochinolin-4-carbonsäure⁹⁾.

Die in 2-Stellung arylierten Chinolin-4-carbonsäuren lassen sich in wasserlösliche Verbindungen überführen, wenn man ihre Aminosubstitutionsprodukte, seien es solche, bei denen die Aminogruppe in 2-Arylrest oder im Chinolinkern steht, mit Formaldehydsulfoxylaten in wässriger Lösung behandelt¹⁰⁾.

2-Phenyl-6-äthoxychinolyl-4-methylketon wird an der Methylgruppe halogeniert, das entstandene 2-Phenyl-6-äthoxychinolyl-4-halogenmethylketon mit Dimethylamin, bzw. Diäthylamin, bzw. Piperidin umgesetzt und das so gebildete N-substituierte 2-Phenyl-6-äthoxychinolyl-4-aminoäthan zum Aminoalkohol reduziert.

Beschrieben sind: 2-Phenyl-6-äthoxychinolyl-4-diäthylaminoäthanol, 2-Phenyl-6-äthoxychinolyl-4-dimethyl-aminoäthanol, 2-Phenyl-6-äthoxychinolyl-4-diäthyl-aminoäthanol, 2-Phenyl-6-äthoxychinolyl-4-piperidino-äthanol¹¹⁾.

Wenn man entweder Kohlensäure auf 2-phenylchinolin-4-carbonsaures Natrium ein-

1) Schering, D.R.P. 288303.

2) Eli Lilly & Co., A.P. 1502275.

3) Schering, D.R.P. 301591.

4) D.R.P. 252643.

5) Schering, D.R.P. 277438, Zusatz zu D.R.P. 252643.

6) D.R.P. 281097, Zusatz zu 252643.

7) Chem. Fabrik vorm. Schering, D.R.P. 281136.

8) Schering, D.R.P. 281603.

9) Höchst, D.R.P. 292393.

10) Schering, D.R.P. 287216.

11) Ciba, Basel, Schw.P. 98482, 98712 u. 98713.

wirken läßt, oder 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure mit Natriumcarbonat bzw. mit Natriumbicarbonat behandelt oder Natriumbicarbonat mit phenylchinolincarbon-säuren Salzen umgesetzt, so entsteht eine Verbindung u. z. kohlen-saures 2-phenylchinolin-4-carbonsaures Natrium, welches den Magen weniger angreift als die Säure selbst und auch zur Reinigung der Säure dienen kann¹⁾.

Die Verbindungen der Atophanreihe sind nicht nur sogenannte Gichtmittel, sondern sie haben auch stark ausgeprägte antiseptische und entzündungswidrige Eigenschaften, die denen der Salicylpräparate mindestens gleichkommen; sie zeigen beachtenswerte Wirkungen als Plasmagifte im Sinne des Chinins und wirken z. B. bei Pertussis.

2- resp. 3-Antipyrilchinolin-4-carbonsäuren erhält man, wenn man Isatin mit 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-aceto-5-pyrazolon oder dessen Homologen in alkalischer Lösung kondensiert²⁾.

Man kann die unangenehmen Nebenwirkungen der Phenylchinolincarbon-säure und ihrer Derivate, nämlich den bitteren Geschmack und die Reizwirkung auf den Magen beseitigen, wenn man sie in Tanninverbindungen überführt. Die Tannate besitzen die Eigenschaften der Ausgangsstoffe sowohl bezüglich der Beeinflussung der Harnsäureausscheidung als auch der entzündungswidrigen, schmerzstillenden Wirkung. Die Herstellung der Tanninverbindungen geschieht je nachdem noch eine freie Carboxyl- oder Hydroxylgruppe vorhanden ist oder nicht, indem man im ersten Falle eine verdünnte Lösung des Körpers in Alkali, im letzteren auch eine solche in Säuren nacheinander mit einer Lösung von Tannin und verdünnter Essigsäure bzw. Lösung von essigsäurem Natrium vermischt. Dabei ist darauf zu achten, daß die Tanninmenge genügend groß ist. Dargestellt werden die Tannate von 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure, 2-Oxyphenylchinolin-4-carbonsäure, 2-Phenylchinolin-4-carbonsäureäthylester und 2-Phenylchinolin-4-carbonsäureamid³⁾.

Eine phenylierte Aminohydrindencarbon-säure erhält man durch alkalische Reduktion eines Kondensationsproduktes aus α -Hydrindon und Isatin⁴⁾.

Schering, Berlin stellen die Sulfoverbindungen der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure her, indem sie diese Säure mit sulfurierenden Mitteln behandeln. Beschrieben ist die Sulfo-2-phenylchinolin-4-carbonsäure, welche auf die Harnsäureausscheidung nicht mehr einwirkt, aber bei gichtischen Gelenkentzündungen noch wirksam sein soll⁵⁾.

Durch Veresterung arylierter Chinolincarbon-säuren mit Salicylsäure, deren Homologen und Derivaten erhält man Verbindungen, die außer der Einwirkung auf die Harnsäureausscheidung auch die antirheumatischen Eigenschaften der Salicylsäure besitzen und absolut geschmacklos sind. Beschrieben sind: der Salicylsäureester der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure, der o-Kresotinsäureester der 2,3-Diphenylchinolincarbon-säure, der Salicylsäureester der 2-p-Anisylchinolin-4-carbonsäure, der Salicylsäureglykolester der 2-Phenylchinolincarbon-säure⁶⁾.

Man erhält Verbindungen aus 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure oder deren Homologen mit Glykokoll, wenn man die genannten Chinolincarbon-säuren auf Glykokollalkylester einwirken läßt⁷⁾.

Artosin ist α -Phenylcinchonylanthranilsäure.

Anthranilsäure oder deren Derivate und Substitutionsprodukte werden mit Chinolincarbon-säurehalogeniden, bzw. mit Chlorchinolincarbon-säuren kondensiert. Man erhält hierbei entweder N-Acidyl-derivate der Anthranilsäure oder N-Chinolyaminobenzoldicarbon-säuren. Die Produkte lassen sich in Mono- oder Dialkylester überführen, die als Gichtmittel therapeutisch wertvoll sind. Beschrieben sind: Kondensation des 2-Phenylchinolin-4-carbonsäurechlorids mit Anthranilsäure durch Erhitzen in Benzollösung — des 2-Phenyl-6-methylchinolin-4-carbonsäurechlorids mit Anthranilsäure in wässriger Suspension zu der 2,2'-Carboxy-phenylaminochinolin-4-carbonsäure und nachfolgende Veresterung der Dicarbon-säure mit Methylalkohol und Salzsäuregas zum Dimethylester, sowie Kondensation des 2-Phenylchinolin-4-carbonsäurechlorids mit 5-Chlor-1-aminobenzol-1-carbonsäure in Benzollösung, bzw. mit 5-Oxy-2-aminobenzol-1-carbonsäure in wässriger Suspension⁸⁾.

In 2-Stellung arylierte 4-Aminochinoline und deren Derivate erhält man, wenn man die entsprechenden 2-Arylchinolin-4-carbonsäureimide oder deren Derivate mit unterhalogen-säuren Salzen bei möglichst tiefen Temperaturen behandelt. Man löst z. B. Brom in wässriger, auf -2° abgekühlter Kalilauge und gibt zu der eiskalten Bromlauge eine wässrige Suspension von 2-Phenylchinolin-4-carbonsäureamid. Man filtriert, versetzt das Filtrat

1) Schering, D.R.P. 285499.

2) Höchst, D.R.P. 270487.

3) Kalle, D.R.P. 287993.

4) Grenzsch, D.R.P. 325713.

5) D.R.P. 270994.

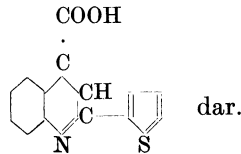
6) D.R.P. 261028.

7) Schering, Berlin, D.R.P. 249766.

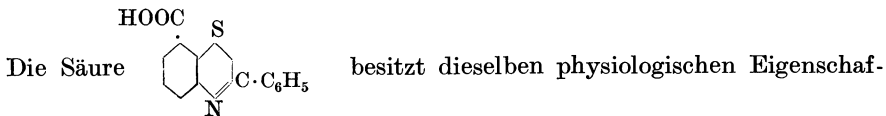
8) Böhringer, Waldhof, E.P. 183454/1922.

mit Essigsäure und überführt das gebromte Amid mit starker Kalilauge in der Wärme in das 2-Phenyl-4-aminochinolin. Aus 6-Methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäure-amid erhält man 6-Methyl-2-phenyl-4-aminochinolin. Beschrieben sind ferner 2,2-Chlorphenyl-4-aminochinolin, 2,4'-Chlorphenyl-4-aminochinolin¹⁾.

Max Hartmann und Ernst Wybert²⁾ versuchten an Stelle des Phenylrestes den Thiophenrest in das Molekül der Cinchoninsäure einzuführen in der Erwartung, eine Verstärkung der antiphlogistischen und analgetischen Wirkung durch den Eintritt einer schwefelhaltigen Gruppe zu erzielen. Sie stellten durch alkalische Kondensation von Acetothienon mit Isatin bzw. Isato-säure Thienylchinolincarbonsäure



Die Substanz hat nach Untersuchungen von F. Uhlmann tatsächlich die gewünschte Eigenschaft, aber bei Eingabe derselben werden die Versuchstiere violettrot und der Harn permanganatfarben. Der Farbstoff hat ausgesprochen sauren Charakter und löst sich in Alkalien mit gelber Farbe. Auch die Ester der Säure haben die gleichen farbstoffbildenden Eigenschaften wie die Mutter-substanz.



Benzoessäure, Salicylsäure, Aspirin, Salicylsäuremethylester, Phenol, Salol, Guajacol, besonders stark Thymol, ferner Menthol sind gute Cholagoga, während Thiocol (Kalium sulfoguajacolum) eher die Gallenmenge verringert. Hauptsächlich rufen Verbindungen der aromatischen Reihe, welche als Ätherschwefelsäuren ausgeschieden werden, eine deutliche Steigerung der Gallensekretion hervor⁴⁾. Atophan macht mächtigen Gallenfluß⁵⁾.

¹⁾ Schering, Berlin D.R.P. 375715.

²⁾ Helvetica Chimica Acta, Vol. II, fasc. 1, p. 60.

³⁾ Bogert, Marston T. u. E. A. Abrahamson: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 47, S. 826. 1922.

⁴⁾ Petzowa, M.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 74, S. 429. 1917.

⁵⁾ Brugsch, Th. u. H. Horsters: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38, S. 367. 1923.

Vierzehntes Kapitel.

Benzylderivate.

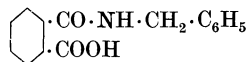
Auf die spasmodischen Eigenschaften des Benzylalkohols und seiner Derivate wurde man erst im letzten Jahrzehnt aufmerksam. Verschiedene Derivate des Benzylalkohols sind schon im Zuge der Darstellungen besprochen worden. Eine Reihe von Verbindungen werden in diesem Kapitel zusammengefaßt.

Betilon ist das Natriumsalz des Schwefelsäurehalbesters des Mandelsäurebenzylesters $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot O \cdot CO \cdot CH(O \cdot SO_3H) \cdot C_6H_5$. Es wirkt wie Benzylester¹⁾.

Benzycin (Natriumbenzylsuccinat $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot OOC \cdot C_2H_4 \cdot COONa$) und Benzyphos [Natriumdibenzylphosphat $(C_6H_5 \cdot CH_2O)_2 : PO_2Na$] wirken auf die Atmung, zuerst beschleunigend und verflachend, dann verlangsamt und vertiefend. Bei großen Dosen tritt zentrale Atemlähmung ein. Das Phosphat wirkt stärker als das Succinat. Beide machen eine Vergrößerung des Darm- und Nierenvolums²⁾.

Benzylester mehrbasischer anorganischer oder organischer Säuren werden bei Abwesenheit von Wasser mit Alkalihydroxyden oder -carbonaten behandelt. Beispiele sind angegeben für die Herstellung der Natriumsalze der Dibenzylphosphorsäure, des Bernsteinsäuremonobenzylesters und der Benzylphthalestersäure. Die Substanzen wirken antispasmodisch³⁾.

Akineton ist das Na- bzw. Calciumsalz der Phthalbenzylamidsäure



Es ist ein ungiftiges Spasmolyticum, wirkt leicht anästhesierend und kann an Stelle des Papaverins verwendet werden, es wirkt lähmend auf Darm- und Uterusmuskulatur⁴⁾. Es ist im Organismus im Gegensatz zu den Benzylestern schwer spaltbar⁵⁾.

Salzlösungen der Benzylphthalimidsäure dampft man im Vacuum evtl. unter Zusatz einer geringen Menge des entsprechenden Metallhydroxyds ein. Die Salze wirken spasmodisch und wenig toxisch⁶⁾.

α -Monobenzalkorksäure, α - α' -Dibenzalkorksäure, α -Monobenzalazelaensäure und α - α' -Dibenzalazelaensäure verursachen in Form ihrer Natriumsalze Darm-lähmung⁷⁾.

Benzylsuccinat wirkt weniger schädigend als Benzylbenzoat. Dibenzylsuccinat ist therapeutisch zu empfehlen⁸⁾. Benzylbenzoat macht in großen Dosen Schläfrigkeit und Schwäche. Es hat im Gegensatz zu Benzol keinen Einfluß auf die Leukocytenzahl⁹⁾. Bei intravenöser Injektion von Benzylbenzoat oder Benzylcinnamat werden die normalen Darmkontraktionen ver-

¹⁾ Hintzelmann, U., G. Joachimoglu u. H. Ohle: Biochem. Zeitschr. Bd. 164, S. 126. 1925.

²⁾ Gruber, C. M.: Journ. of laborat. and clin. med. Bd. 11, S. 318. 1926.

³⁾ Merck, New York, A.P. 1485377, 1485378 u. 1485379.

⁴⁾ Pal, J.: Wiener klin. Wochenschr. Bd. 34, S. 435. 1921.

⁵⁾ Shapper, J. u. A. Grünbaum: Nederl. Tijdschr. Geneeskunde Bd. 69, I, S. 443. 1925.

⁶⁾ Hoffmann-La Roche, Schw.P. 94948, 94979, 94178. Ö.P. 92398.

⁷⁾ Ogata, A. u. M. Okasaki: Journ. Pharm. Soc. Japan Bd. 497, S. 41. 1923.

⁸⁾ Pack, G. T. u. F. P. Underhill: Journ. Metabol. Res. Bd. 2, S. 73. 1922.

⁹⁾ Heller, Edwin A. u. Edward Steinfield: New York med. journ. Bd. 112, S. 160. 1920.

mindert. Der Zimtsäurebenzylester ist wirksamer als der Benzoesäurebenzylester und zwar etwa um das Doppelte, dagegen scheint die blutdruckherabsetzende Wirkung des Benzylbenzoates größer zu sein¹⁾. Die antispasmodische Wirkung der Benzylbenzoates wird von Emge und Jensen angezweifelt. Man beobachtet Leukopenie²⁾.

Benzylbenzoat wurde bei spastischen Zuständen der glatten Muskulatur versucht. Im Tierversuch erwies es sich als wenig wirksam³⁾.

Die Wirkung der Benzylester auf die glatte Muskulatur ist auf die hydrolytische Entstehung des Benzylalkohols zurückzuführen⁴⁾. Die den Tonus des Darms herabsetzende Wirkung der Benzylester ist in der Regel abhängig von dem Gehalte der Ester an Benzylalkohol und von ihrer Verseifungsgeschwindigkeit.

Benzylfumarat ist stärker wirksam als Benzylsuccinat, ferner Succinat stärker als Stearat, Acetat stärker als Cinnamat, Cinnamat stärker als Benzoat. Benzylsuccinat ist ungiftig, wirksam bei Nausea und anderen Intestinalstörungen⁵⁾. Eine Ausnahme bildet das Salicylat und das Acetylsalicylat, die trotz ihrer geringen Hydrolyse stark wirksam sind. Benzylsalicylat und Benzylacetylsalicylat wirken nicht entsprechend der hydrolytischen Spaltung. Die Wirkung muß dem ganzen Molekül zugeschrieben werden, das ein Hydroxyl oder substituiertes Hydroxyl enthält. Das Benzyl-Acetylsalicylat ist wirksamer als das Salicylat, überhaupt das am stärksten wirkende der bisher untersuchten Ester. Tonusherabsetzende Wirkung haben auch andere Benzylverbindungen als Ester, nämlich Benzylphenolat, Benzyläthyläther, Monobenzylbarbitursäure und Benzaldehyd⁶⁾.

Benzaldehyd ist wenig giftig, er vermindert den Tonus und wirkt kontraktionshindernd auf glatte Muskeln, örtlich ansäthesierend und anti-septisch. Mandelsäure teilt die antispasmodische Wirkung auf den glatten Muskel, in den Estern stärker als in den Salzen⁷⁾.

Die Benzylverbindungen haben sich aber bei Verfütterung per os trotz dieser spasmolytischen Eigenschaften bei Asthma und Angina pectoris nicht bewährt, weil sie zu schnell zu Benzoesäure oxydiert werden⁸⁾.

Mandelsäurebenzylester ist wenig giftig, die glatte Muskulatur erschlafft. Die antispasmodische Wirkung ist stärker als bei anderen Benzylestern. Der Blutdruck wird stärker als durch Mandelsäure herabgesetzt⁹⁾.

Cholsäurebenzylester erhält man aus Cholsäurechlorid und Benzylalkohol oder aus Benzylchlorid und cholsaurem Natrium¹⁰⁾.

Acetylsalicylsäurebenzylester erhält man durch Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat, es hat starke antispasmodische Wirkung¹¹⁾.

Man verestert hochmolekulare Fettsäuren, wie Laurin-, Caprin-, Palmitin-, Stearin-, Ölsäure oder Linolsäure mit Benzylalkohol nach den üblichen Methoden¹²⁾.

¹⁾ Nielsen, C. u. J. A. Higgins: Journ. of laboratory and clinical medicine Bd. 6, S. 388. 1921.

²⁾ Emge, A. L. u. J. P. Jensen: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 17, S. 415. 1921.

³⁾ Mason, E. C. u. C. E. Pieck: Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 6, S. 62. 1920.

⁴⁾ Nielsen, C. u. J. A. Higgins: Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 7, S. 69. 1921.

⁵⁾ Bye, M.: Journ. Ind. and Eng. Chem. Bd. 13, S. 217. 1921.

⁶⁾ Nielsen, C. u. J. A. Higgins: Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 7, S. 579. 1922.

⁷⁾ Macht, David J.: Journ. of the Americ. pharm. assoc. Bd. 11, S. 897. 1922.

⁸⁾ Snapper, J., A. Grünbaum u. S. Sturkop: Biochem. Zeitschr. Bd. 155, S. 163. 1925.

⁹⁾ Macht, D. J.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 21, S. 443. 1923.

¹⁰⁾ Gehe & Co., D.R.P. 375370 u. 381350.

¹¹⁾ Abbott Laboratories, Chicago, A.P. 1436304.

¹²⁾ Eli Lilly & Co., A.P. 1553271.

β -Benzylglucosid ist weit weniger giftig als Benzylbenzoat. Beim Hunde war eine toxische Dosis nicht zu finden¹⁾.

Man führt in Glycerin oder in leicht abspaltbare Substituenten enthaltende Glycerinderivate einen Benzylrest in Sauerstoffbindung ein. Man erhitzt z. B. die Natriumverbindung des Acetonglycerins in Benzol gelöst mit Benzylchlorid, zerlegt mit Eis und destilliert im Vacuum. Aus dem gebildeten Benzyläther des Acetonglycerins erhält man mit verdünnter Schwefelsäure Glycerin- α -monobenzyläther, welcher juckreizstillend ist²⁾.

Benzylalkohol und Benzoesäurebenzylester beschleunigen die Atembewegungen, machen Gefäßerweiterung, steigern das Darmvolumen.

Die Benzylderivate sind für den Vorhof giftiger als für den Ventrikel³⁾.

Als wirksamer Bestandteil des Perubalsams, insbesondere gegen Scabies, werden zwei Ester des Benzylalkohols $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot OH$ angesehen, und zwar der Zimtsäurebenzylester und Benzoesäurebenzylester. Der reine Benzoesäurebenzylester ist im Gegensatze zum Perubalsam farb- und geruchlos und wirkt prompt gegen Scabies; er wird Peruscabin genannt. Seine Lösung in Ricinusöl heißt Peruol.

Man läßt Brom auf den Dibenzyläther des Acetobrenzcatechins einwirken und erhält Acetobrombrenzcatechindibenzyläther $C_6H_4(O \cdot CH_2C_6H_5)_2^{3 \cdot 4} \cdot (COCH_3)^1 \cdot (Br)^4$.

Man behandelt Acetobrenzcatechin mit benzylierenden Mitteln und erhält Acetobrenzcatechindibenzyläther, welcher sich zur Darstellung von Oxyalkylaminen eignet⁵⁾.

Citronensäuretribenzylester und -dibenzylester erhält man, wenn man Citronensäure in Gegenwart mindestens einer anorganischen oder organischen Base oder Gemischen dieser mit oder ohne Zusatz von Lösungsmitteln mit Benzylhalogeniden erhitzt oder die beiden Komponenten unter Zusatz von Katalysatoren und unter Abdestillieren des Reaktionswassers erhitzt⁶⁾.

Durch Erhitzen von aliphatischen, aliphatisch-aromatischen und alicyclischen Carbonsäuren in Gegenwart von Pyridin oder Chinolin mit Alkylhalogeniden erhält man Carbonsäureester. Z. B. Benzylacetat aus Benzylchlorid und Kaliumacetat in Gegenwart von Pyridin, Benzylformiat aus Kaliumformiat und Benzylchlorid in Gegenwart von Pyridin, Citronensäuretribenzylester aus Kaliumnitrat und Benzylchlorid und Pyridin ebenso Zimtsäurebenzylester und Camphersäurebenzylester⁷⁾.

Benzylester aus höheren Fettsäuren erhält man aus Benzylalkohol und dem mittels Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid dargestellten Säurechlorid in Äther oder beim Erhitzen von Benzylchlorid mit den in den höheren Fettsäuren gelösten Alkalisalzen derselben. Sie sind geruchlos und geschmacklos, flüssig oder niedrig schmelzende Stoffe mit krampfstillender Wirkung und werden von Lipase leichter als Benzylester aromatischen Säuren gespalten. Untersucht wurden: Laurinsäurebenzylester, Myristinsäurebenzylester, Palmitinsäurebenzylester, Stearinsäurebenzylester, Ölsäurebenzylester, Milchsäurebenzylester, p-Nitrobenzoesäurebenzylester, m-Aminobenzoesäurebenzylester, m-Nitrobenzoesäurebenzylester⁸⁾.

Aralkylamine läßt man auf Malonsäureester einwirken und verseift vorsichtig. So erhält man N-Benzylmalonamidsäure, N-p-Äthoxybenzylmalonamidsäure⁹⁾.

Die Produkte wirken spasmolytisch und sind leicht emulgierfähig. Dargestellt wurde noch Diäthylaminoäthylcarbaminsäurehexahydrobenzylester¹⁰⁾.

¹⁾ Richaud, A.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86, S. 649. 1922.

²⁾ Böhringer, Waldhof, D.R.P. 403050.

³⁾ Gruber, Ch. M.: Journ. of laborat. and clin. med. Bd. 9, S. 92. 1923.

⁴⁾ E. Merck, D.R.P. 415314.

⁵⁾ Merck, D.R.P. 414142.

⁶⁾ Werner Schilt, Zürich, Schw.P. 100318 u. 105863.

⁷⁾ Werner Schilt, Zürich, Schw.P. 103885.

⁸⁾ Shonle, H. A. u. P. Q. Row: Journ. of the Americ. Chem. Soc. Bd. 43, S. 361. 1921.

⁹⁾ Agfa, D.R.P. 408716.

¹⁰⁾ Zu Schw.P. 99625 und E.P. 203608/1924 ist D.R.P. 409780 nachzutragen.

Fünfzehntes Kapitel.

Derivate der Gallensäuren.

Cholsäure.

Verschiedene Salze und Ester der Cholsäure wurden in den betreffenden Kapiteln bereits beschrieben.

Die Cholsäure und Desoxycholsäure steigern die Gallensekretion, ebenso die Dehydrocholsäure, und zwar stärker als die Cholsäure, von der sie sich in ihrem Bau nur durch das Auftreten von drei CO-Gruppen an Stelle dreier CHOH-Gruppen unterscheidet. Dehydrocholsäure ist weniger giftig als die Cholsäure. Die Desoxycholsäure ist giftiger als die Cholsäure.

Ernst Neubauer untersuchte die Frage, ob die Dehydrierung, die Umwandlung von CHOH- in CO-Gruppen, ein allgemeineres Prinzip der Entgiftung einerseits, der Wirksamkeitssteigerung andererseits darstellt. Die Dehydrodesoxycholsäure ist stark cholagog, etwa wie die Desoxycholsäure).

Desoxycholsäure wirkt auf isolierte Organe und Zellen äußerst energisch ein, bedeutend stärker als Cholsäure, die Desoxycholsäure ist 8—9mal so giftig wie Cholsäure²⁾).

Cholsäure wirkt nach Kehrer kontrahierend auf den Uterus.

Auf Cholsäure läßt man Acetylsalicylsäurechlorid in Gegenwart von halogenwasserstoffsäurebindenden Mitteln einwirken, z. B. Pyridin. Man erhält eine geschmacklose Verbindung³⁾.

Man gelangt zu einer geschmacklosen Cholsäureverbindung, wenn man die Cholsäure mit einem gemischten Anhydrid der Essigsäure mit Ameisensäure bzw. einer Mischung von Essigsäureanhydrid mit Ameisensäure behandelt. Das Produkt hat auch Galle desinfizierende Eigenschaften⁴⁾.

Geschmacklose Cholsäureverbindungen erhält man, wenn man hier die Cholsäure anstatt mit Essigsäureameisensäureanhydrid mit Ameisensäure in Gegenwart oder Abwesenheit von Kondensationsmitteln behandelt. Bei dieser Reaktion treten je nach den Versuchsbedingungen wechselnde Mengen Ameisensäure in die Cholsäure ein⁵⁾).

Wie oben erwähnt, sind Cholsäure und Desoxycholsäure intravenös kräftige Cholagoga. Ähnlich wirken Dehydrocholsäure und Dioxycholsäure. Biliansäure, Glykoyocholsäure sind unwirksam. Die Fettsorption wird durch Cholsäure und Desoxycholsäure gefördert, durch Biliansäure, Hyocholsäure, Dioxycholensäure, Dioxycholadiensäure gehemmt. Apocholsäure ist indifferent⁶⁾.

Aus Cholsäuremethylester erhält man mit Glykolsäure und saurem Kaliumsulfat bei 130° Apocholsäure als Essigsäureverbindung $C_{24}H_{38}O_4 \cdot CH_3 \cdot COOH$. Die freie Apocholsäure ist nahezu geschmacklos).

Aus Dehydrocholsäure und Dehydrodesoxycholsäure erhält man in alkalischer Lösung mit o-Aminobenzaldehyd bzw. mit Isotinsäure Chinolinbasen,

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 146, S. 480. 1924.

2) Wieland, Hermann: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 86, S. 79. 1920.

3) J. D. Riedel, D.R.P. 313413.

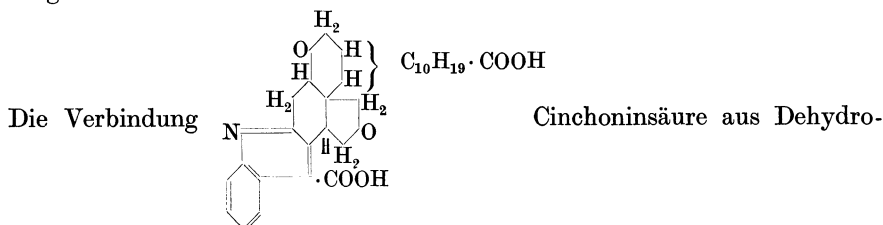
4) Bayer, D.R.P. 285 828.

5) D.R.P. 288 087, Zusatz zu D.R.P. 285 828.

6) Pohl, Julius: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 30, S. 423. 1922.

7) Riedel, Berlin, D.R.P. 334553.

Chino-cholensäuren genannt, in denen das isocyclische Kohlenstoffgerüst der Gallensäuren mit dem heterocyclischen Komplex des Pyridins bzw. Chinolin-vereinigt ist.



cholsäure ist vollkommen wirkungslos¹⁾.

An Stelle der Cholsäureester wird unmittelbar Cholsäure mit wasserabspaltenden Mitteln behandelt, wie z. B. verdünnte anorganische Säuren, Kaliumbisulfat, Glykolsäure und Oxalsäure²⁾.

Das Strontiumsalz der Cholsäure soll dem cholsauren Natrium gegenüber Vorteile bei der Behandlung der Cholelithiasis haben. Man erhält es auf übliche Weise, insbesondere durch Absättigung von Cholsäure mit Strontiumhydroxyd³⁾.

Cholsaures Kobalt (Knoll & Co.) soll ein stark desinfizierendes, die Magenschleimhaut nicht störendes Mittel sein.

Wörner stellt Wismutsalze der Cholsäure dar, indem er neutrales Wismutnitrat in basisches verwandelt und mit cholsaurem Natron auf dem Dampfbade digeriert. Der Rückstand wird mit Wasser gewaschen und getrocknet⁴⁾.

Durch Abspaltung von Wasser aus Cholsäure bzw. Cholsäureestern erhält man eine ungesättigte Säure, die Apocholsäure, die sich mit Alkoholen, Basen usf. in bekannter Weise vereinigt. Beschrieben sind die additiven Verbindungen der Apocholsäure mit Essigsäure, Campher, Essigester, Strychnin, Benzaldehyd usf.).

Additionsverbindungen der Cholsäure mit Säureestern der aliphatischen Reihe erhält man durch Zusammenbringen beider Komponenten in der Wärme. Der bittere Geschmack ist erheblich herabgemindert. Beschrieben sind die Verbindungen mit Milchsäureäthylester, Essigsäureamylester, Carbaminsäureäthylester, Chlormalonester, Valeriansäurebornylester, Buttersäureäthylester⁶⁾.

Man läßt Cholsäure mit Formaldehyd oder seinen Polymeren bei 170—190° reagieren⁷⁾.

Man unterbricht die Reaktion, ehe die Reaktionsmasse in Alkalien löslich geworden. Man erhitzt Paraformaldehyd mit Cholsäure auf 160—170°; sobald sich die Masse in Soda nicht mehr löst, läßt man erkalten, wäscht mit Soda aus, löst in Alkohol und fällt mit Eiswasser. Die Substanz ist eine Methylenverbindung, die beständiger ist als die Verbindung nach D.R.P. 338486).

Böhringer, N.-Ingelheim, beschreiben eine Campher-Cholsäureverbindung, erhalten durch Zusammenschmelzen in der Wärme⁸⁾.

Carbonsäuren der Chinolin- und Pyridinreihe werden mit cholsaurem Alkali behandelt. Man erhält leicht lösliche Derivate¹⁰⁾.

1) Borsche, W. u. R. Frank: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 57, S. 1373. 1924.

2) Riedel, D.R.P. 339350, Zus. zu D.R.P. 334553.

3) Knoll, D.R.P. 254530.

4) D.R.P. 191385. 5) Riedel, D.R.P. 338736.

6) Böhringer, Nieder-Ingelheim, D.R.P. 376470.

7) Bayer, Leverkusen, D.R.P. 338486.

8) D.R.P. 339561, Zus. zu D.R.P. 338486.

9) D.R.P. 412469.

10) Schering, D.R.P. 433646.

Sechzehntes Kapitel.

Wasserstoffsperoxyd.

Als sauerstoffabgebende Verbindungen wurden für internen Gebrauch Chlorate, Bromate und Jodate sowie Benzoylsperoxyd benutzt, wegen ihrer Blutgiftwirkung aber zumeist verlassen. Die Nerven- und Herzwirkung der Bromate ist erheblich höher als die der Chlorate. Eine direkte Blutwirkung der Bromate ist kaum zu bemerken¹⁾.

Natriumpersulfat wirkt giftig und hypothermisch²⁾.

Wasserstoffsperoxyd kann durch Hinzufügen von 0.2% Strontiumhydroxyd vor Zersetzung geschützt werden³⁾. Ebenso kann man mit 0.2% Traubenzucker Wasserstoffsperoxyd haltbar machen⁴⁾. Eine große Reihe von Verbindungen z. B. Acetanilid usw. haben die gleiche Eigenschaft.

Die große Verbreitung des Wasserstoffsperoxyds für externe und Höhlenbehandlung hat zur Darstellung von festen Verbindungen geführt, bei denen Wasserstoffsperoxyd mit Harnstoff oder Hexamethylentetramin verbunden ist, deren Stabilität durch verschiedene Zusätze erhöht wird. Diese Verbindungen haben sich als Wundantiseptica bewährt, ebenso als Mittel, rasch Wasserstoffsperoxydlösungen frisch zu bereiten.

Stearns & Co., Detroit, stellen Superoxydsäuren aus Anhydriden zweibasischer Säuren her, indem sie die Anhydride mit wässrigen Lösungen von Wasserstoffsperoxyd bis zur Bildung von Niederschlägen schütteln. Beschrieben ist Peroxydphthalsäure, Bernsteinsperoxydsäure, Glutarsperoxydsäure⁵⁾.

Bis jetzt hat sich kein organisches Superoxyd in der internen Therapie bewährt.

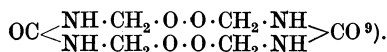
Diamaltgesellschaft, München, macht eine haltbare Verbindung von Hexamethylentetramin mit Wasserstoffsperoxyd, indem sie Hexamethylentetramin unter Kühlung in Wasserstoffsperoxydlösung auflöst und die entstandene Doppelverbindung aus der wässrigen Lösung durch organische Lösungsmittel ausfällt⁶⁾.

Zur Haltbarmachung wird der Doppelverbindung eine kleine Menge eines Säureanhydrids oder der Acetylverbindung einer aromatischen Oxyssäure und einer Eiweißverbindung oder eines Polysaccharids zugesetzt, z. B. Milchsäureanhydrid, Stärke und Acetylsalicylsäure oder Pflanzeneiweiß und Phthalsäureanhydrid⁷⁾.

Hexamethylentriperoxyddiamin $N \left\langle \begin{array}{c} CH_2-O-O-CH_2 \\ CH_2-O-O-CH_2 \\ CH_2-O-O-CH_2 \end{array} \right\rangle N$, erhält man, wenn man in kon-

zentrierter Lösung Wasserstoffsperoxyd auf Salze des Hexamethylentetramins mit organischen oder anorganischen Säuren zusammenbringt⁸⁾.

An Stelle von Hexamethylentetramin läßt man Harnstoff und Formaldehyd auf Wasserstoffsperoxyd in Gegenwart einer Säure einwirken. Das Produkt hat angeblich die Formel



Eine haltbare Verbindung aus Wasserstoffsperoxyd und Carbamid erhält

¹⁾ Meta Sarason, Berlin, D.R.P. 318220.

²⁾ G. Richter, Budapest, D.R.P. 259826.

³⁾ Meta Sarason, Berlin, D.R.P. 318134.

⁴⁾ D.R.P. 281083, Zus. zu D.R.P. 259826.

⁵⁾ D.R.P. 267816, Zus. zu D.R.P. 264111.

⁶⁾ D.R.P. 281045, Zus. zu D.R.P. 263459.

⁷⁾ D.R.P. 303680.

⁸⁾ D.R.P. 264111.

⁹⁾ Girsewald, D. R.P. 263459.

man, wenn man mit Carbamid Wasserstoffsperoxyd bei niedriger Temperatur behandelt¹⁾).

Die Eigenschaften der nach dem Hauptpatent erhältlichen Produkte aus Carbamid und Wasserstoffsperoxyd werden durch Zusatz geringer Mengen von Stärke oder stärkeähnlichen Substanzen insofern günstig beeinflusst, als dadurch seine Widerstandsfähigkeit gegenüber den Einflüssen hoher Temperaturen, wie sie etwa bei der Verwendung in den Tropen in Frage kommen, erhöht wird²⁾).

Eine Doppelverbindung von Wasserstoffsperoxyd und Harnstoff unter Benutzung geringer Mengen eines anorganischen alkalibindenden Stoffes von schwach saurem Charakter zum Haltbarmachen erhält man, wenn der Zusatz des alkalibindenden Stoffes vor der Abscheidung der Doppelverbindung aus der wässrigen Lösung ihrer Bestandteile erfolgt. Als Zusätze sind die sauren Salze der Phosphorsäure, Mononatriumphosphat und Natriummetaphosphat sowie die Borsäure angeführt³⁾).

Haltbare Präparate aus Wasserstoffsperoxyd und Harnstoff erhält man, wenn man dieser Verbindung geringe Mengen organischer Säuren oder ihrer sauren Salze zusetzt: z. B. Citronensäure, Salicylsäure, Gerbsäure⁴⁾).

Zu dem in fester Form isolierten Harnstoffwasserstoffsperoxyd setzt man zwecks Haltbarmachung geringe Mengen anorganischer Säuren oder saurer Salze dieser Säuren hinzu: z. B. Borsäure oder Natriumbisulfat⁵⁾).

E. Merck stellt haltbare Verbindungen des Wasserstoffsperoxyds mit neutralen, anorganischen oder organischen Stoffen her, indem er mit diesen Stoffen versetzte, schwache technische Wasserstoffsperoxydlösungen vorsichtig eindampft. Beschrieben sind Harnstoff-Wasserstoffsperoxyd⁶⁾).

¹⁾ Bayer, D.R.P. 293125. ²⁾ D.R.P. 294725, Zus. zu D.R.P. 293125.

³⁾ Byk, D.R.P. 291490. ⁴⁾ Santesson, C. G.: Arch. di fisiol. Bd. 7. 1910.

⁵⁾ Nicolas, Joseph: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 52, S. 409.

⁶⁾ D.R.P. 170727.

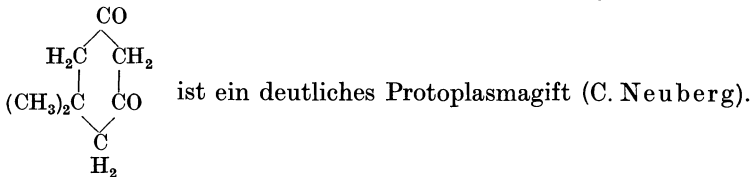
Nachträge.

Zu Seite 54.

Furan macht Krämpfe mit Blutdruckabfall und nachfolgender Lähmung des Atemzentrums bei Säugetieren. Peroral gegeben löst es die Schleimhäute auf und erzeugt Hämorrhagien. In größeren Dosen wirkt es subcutan wie Blausäure. Für niedere Organismen ist es giftig¹⁾.

Zu Seite 65.

Dimedon (Dimethyl-hydroresorcin, Dimethyl-cyclohexandion)



Zu Seite 77.

Sowohl die erregende, Erbrechen erzeugende, die Reflexerregbarkeit steigernde Wirkung, als auch die Beeinflussung des sympathischen Nervensystems wachsen, wenn man von Methylamin in der homologen Reihe hinaufsteigt, erreichen bei C₅ ein Maximum, dann wieder einen Abfall. Primär-tertiäre Basen R' > N—R—NH₂, halbseitig substituierte Alkylendiamine sind stark wirksame Verbindungen, insbesondere wenn R oder R' eine C₅-Kette bedeuten. In den Reihen solcher Verbindungen, in welchen ein N-Atom eines Alkylendiamins NH₂·[CH₂]_n·NH₂ durch den ac.-β-Tetrahydronaphthylrest substituiert ist oder durch Piperazin, sind die Anfangsglieder mit der Äthylen- und Trimethylenkette kaum wirksam. Bei beiden Tetramethylderivaten sieht man Wirksamkeit, beim Tetrahydro-naphthylaminderivat in einer Wirkung auf das Herz, beim Piperazinderivat in einer stark lähmenden Wirkung. Die Wirksamkeit steigt weiter an beim Übergang zur Pentamethylenreihe und äußert sich sowohl beim Tetrahydro-naphthylamin- als auch beim Piperazinderivat in einer sehr starken Herabsetzung der Temperatur. Das Hexamethylderivat der Naphthylaminreihe wirkt noch ähnlich, aber schwächer, das Heptamethylderivat wirkt nur noch schwach lähmend auf die Atmung und ebenso ist das Heptamethylderivat der Piperazinreihe fast ohne Wirkung. Kaum eine Wirkung zeigen Verbindungen mit kohlenstoffreichen fettaromatischen Ketten, von denen nur das Tetrahydro-naphthylaminderivat sich etwas gefäßverengend äußert.

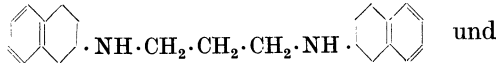
Ersetzt man den ac. Tetrahydronaphthylrest durch den β-Phenyl-äthylrest C₆H₅·CH₂·CH₂·, so zeigt von den Verbindungen C₆H₅·CH₂·CH₂·NH·[CH₂]₅·NH₂ und C₆H₅·CH₂·CH₂·NH·CH₂·C₆H₄·CH₂·CH₂·NH₂ der Pentamethylenkörper die erwartete temperatursenkende Wirkung, wenn sie auch schwächer als bei der Tetrahydro-naphthylverbindung ist, das fettaromatische Derivat dagegen äußert sich nur in einer geringen Senkung des Blutdrucks.

¹⁾ Koch, E. M. und M. H. Cahan: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 26, S. 281. 1925.

Die Verbindung $\text{NH}_2 \cdot [\text{CH}_2]_5 \cdot \text{NH} \cdot [\text{CH}_2]_5 \cdot \text{N} \left\langle \begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array} \right\rangle \text{N} \cdot [\text{CH}_2]_5 \cdot \text{NH} \cdot [\text{C}_2\text{H}_5]_5 \cdot \text{NH}_2$ mit gehäuften Pentamethylenketten ist sehr antipyretisch wirksam und sehr giftig.

Zu Seite 78.

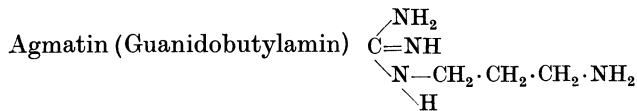
Die Verbindungen



$\text{C}_{10}\text{H}_7 \cdot \text{NH} \cdot [\text{CH}_2]_7 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_7$ sind ebenso wie die halbseitig substituierten unwirksam¹⁾.

Zu Seite 86.

Guanidin macht Hypoglykämie und dann Krämpfe. Dimethylguanidin ist ein Krampfgift, das unabhängig von den Kohlenhydratvorräten wirkt.



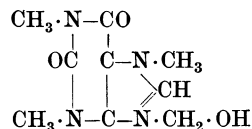
entstanden durch Decarboxylierung von Arginin, senkt in mäßigen Grenzen den Blutzuckerspiegel, in größeren Dosen macht es Hyperglykämie, dann Hypoglykämie.

Aminopentylguanidin wirkt ähnlich wie Insulin hypoglykämisierend. Beim Aminohexylguanidin ist eine Steigerung gegenüber der Pentylverbindung nur in ganz geringem Maße zu bemerken. Ein solches blutzuckersenkendes Präparat, Synthalin genannt, gehört dieser Reihe an²⁾.

Dicarbäthoxyguanidin $\text{HN} : \text{C} \cdot (\text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5)$ ist bei Kaninchen relativ inert, erzeugt nur Temperaturabfall. Monocarbäthoxyguanidin $\text{NH}_2 \cdot \text{C} \cdot (: \text{NH})\text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ macht zentrale Depression und starken Temperaturabfall. Dicarbäthoxyäthylisoharnstoff $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC} \cdot \text{N} : \text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5) \cdot \text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ macht tiefe Depression mit vollständiger Muskeler schlaffung³⁾.

Zu Seite 108.

1.3.7.9-Tetramethylxanthinhydrat



bleibt in der Wirkung weit hinter dem Coffein zurück⁴⁾.

Zu Seite 110.

Methylglyoxal ist (im Gegensatz zu den Angaben von Dakin und Dudley) intravenös giftig, subcutan unschädlich⁵⁾.

Zu Seite 113.

Zibeton (Cycloheptadecenon) Dihydrozibeton sind annähernd geruchsgleich, so daß die Doppelbindung ohne wesentlichen Einfluß auf den Geruch ist⁶⁾.

¹⁾ Braun, J. v., O. Goll und E. Metz: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 59, S. 2416. 1926.

²⁾ Frank, E., M. Nothmann und A. Wagner: Klin. Wochenschr. Bd. 5, S. 2100. 1926.

³⁾ Basterfield, S. und L. E. Paynter: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 48, S. 2176. 1926.

⁴⁾ Paderi, Ces.: Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. Bd. 41, S. 92, 97. 1926.

⁵⁾ Sjollem, B. und L. Seekles: Biochem. Zeitschr. Bd. 176, S. 431. 1926.

⁶⁾ Helvetica chim. acta Bd. 9, S. 246. 1926.

Cyclo-tridecanon riecht kaum nach Moschus; dieser Geruch tritt sehr deutlich beim Cyclo-tetradecanon auf, beim Cyclo-pentadecanon liegt das mit dem Muscongeruch praktisch identische Geruchsoptimum und klingt weiter mit steigender Ringgliederzahl der Moschusgeruch vom Cyclo-hexadecanon über das Cycloheptadecanon (Dihydro-zibeton) zum Cyclo-octadecanon langsam ab. An beliebige Stellen des Molekel eingeführte Methylgruppen beeinflussen den Geruch nicht besonders: für den typischen reinen Geruch des Muscons $C_{14}H_{30}O$ bei den hochgliedrigen Ringketonen ist der Fünfzehning das charakteristische Merkmal und die Substitution desselben scheint von untergeordnetem Einflusse zu sein¹⁾.

Zu Seite 126.

Propiolsaures Natrium macht in großen Dosen zentrale Lähmungsphänomene, Temperatursturz, Tod, in kleinen hämorrhagische Nephritis, die in einigen Tagen tödlich endigt. Propiolsäure tritt partiell unverändert in den Harn über; ein Übergang in Oxalsäure findet nicht statt. Akrylsäure, bei der allerdings mit einem Übergang in unlösliche Polymere zu rechnen ist, falls sie im Körper in Freiheit gesetzt wird, ist wirkungslos²⁾.

Propiolsäureanilid $HC \cdot C \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$ wirkt wie die bekannten Anilide. Das Dianilid der Di-acetylendicarbonsäure $C_6H_5 \cdot NH \cdot CO \cdot C : C \cdot C : C \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$ macht langwierige eitrige Entzündungen des Zahnfleisches³⁾.

Cholesterinphenylpropiolsäureester erhält man aus Phenylpropiolsäurechlorid und Cholesterin⁴⁾.

Zu Seite 131.

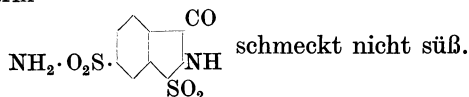
Crotonaldehyd ist ein schwächeres Antiseptikum als Akrolein⁵⁾.

Zu Seite 133.

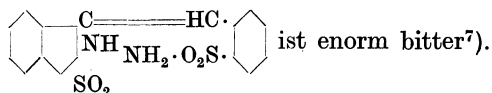
o-Chlorbenzol hat geringere antiseptische Wirkung als m- und p-Chlorbenzol. Auch bei Tieren ist die m- und p-Verbindung doppelt so giftig wie die o-Verbindung⁶⁾.

Zu Seite 151.

Sulfaminosaccharin



Die Verbindung



Zu Seite 169.

Die Piperidide der Fettsäuren haben ebenfalls einen scharfen Geschmack, welcher bei der C_9 -Säure ein Maximum erreicht⁸⁾.

¹⁾ Ruzicka, L.: *Helv. chim. acta* Bd. 9, S. 715. 1926.

²⁾ Strauss, F. und Walter Voss (J. Pohl): *Ber. d. dtsh. chem. Ges.* Bd. 59, S. 1684. 1926.

³⁾ Strauss, F. und Walter Voss: *Ber. d. dtsh. chem. Ges.* Bd. 59, S. 1685. 1926.

⁴⁾ Ciba, Schw.P. 107736.

⁵⁾ Berthelot, A. und G. Amoureux: *Bull. de la soc. de chim. biol.* Bd. 8, S. 209. 1926.

⁶⁾ Kuroda, T.: *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 112, S. 60. 1926.

⁷⁾ Herzog, W.: *Zeitschr. f. angew. Chem.* Bd. 39, S. 728. 1926.

⁸⁾ Asana, M. und T. Kanematsu: *Japan Journ. of Pharmacol. Soc.* 1926, Nr. 531, S. 36—37.

Zu Seite 177.

β -Phenylcapronsäure wird im Tierkörper nicht am γ -Kohlenstoff oxydiert¹⁾.

Zu Seite 182.

Schleimsaures Natrium schädigt die Niere²⁾.

Zu Seite 229.

Man läßt Formaldehyddisulfid auf sek. Amine mit cycl. gebundenem N-Atom einwirken. Aus Thallin erhält man 6-methoxytetrahydrochinolinmethansulfosaures Natrium. Beschrieben sind ferner 8-oxytetrahydrochinolinmethansulfosaures Natrium, 2, n-propylhexahydropyridinmethansulfosaures Natrium, chinatoxinmethansulfosaures Natrium. Die Verbindungen sind Antipyretica³⁾.

Zu Seite 241.

Gardan ist eine molekulare Vereinigung von Pyramidon und Novalgin.

Dormalgin ist eine Kombination des sek. Butylbrompropenylmalonylureids mit Pyramidon.

Zu Seite 255.

Cinchonin wirkt auf das isolierte Froschherz stärker erregend und stärker antipyretisch als Chinin und Cinchonidin⁴⁾.

Zu Seite 260.

Aminohydrochinin, welches in der 5-Stellung des Chinolinkernes eine NH_2 -Gruppe trägt, wirkt wie Chinin gegen Malaria, vielleicht besser. Auf Nagana Prowazek, auf welches Chinin wirkt, hat 5-Aminochinin keine Wirkung. Aminooptochin ist wenig oder gar nicht trypanocid, während Aminohydrochinin dem Hydrochinin ungefähr gleichwertig, wenn auch dem Optochin wesentlich unterlegen ist. Aminohydrochinin-(azobenzolarsinsäure-4') 8 und Oxy-5-hydrochinin-(azobenzolarsinsäure-4') 8 wirken trypanocid⁵⁾.

Chitenin wirkt nicht auf Malaria, Chiteninäthylester wirkt wieder wie Chinin. Die trypanocide Wirkung des Chitenins, Chiteninäthylesters und Chiteninamylesters sind gering. Letzteres wirkt stark anästhesierend (R. Schnitzer).

Bei Vogelmalaria wird Cuprein durch Hydrierung der Seitenkette wesentlich wirksamer. Chinin zeigt beim Übergang in Hydrochinin kaum noch die Effektsteigerung, während letzteres bei Malaria tropica klinisch dem Chinin überlegen ist. Chinäthylin wirkt bei Malaria souverän, während der hydrierte Körper Optochin schon in seiner Wirkung merklich geschwächt ist.

Bei den Anlagerungsprodukten Hydrochlorchinin, Hydrojodchinin und Chinindibromid (Seitenketten 1. $\cdot\text{CH}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}\cdot\text{CH}_3$, 2. $\cdot\text{CH}\cdot\text{CH}_2\text{J}\cdot\text{CH}_3$, 3. $\cdot\text{CH}\cdot\text{CHBr}\cdot\text{CH}_2\text{Br}$ ist die Wirkung nur unerheblich geringer als beim Chinin. Das Jodprodukt ist aber giftiger als Chinin. Auch Dehydrochinin (Seitenkette $\cdot\text{CH}\cdot\text{C}:\text{CH}$) wirkt noch deutlich spezifisch. Chitenin versagt vollkommen. Chiteninester wirkt annähernd wie Chinin. Veränderungen am Brückenkohlenstoff des Chinins führen zu gänzlich versagenden Produkten, wie Chininchlorid, Desoxychinin, Chinen, Acetylhydrochinin, Chinicin, Chininon.

¹⁾ Clutterbruk, P. W. und H. S. Raper: Biochem. journ. Bd. 19, S. 911. 1925.

²⁾ Rose, W. C. und Dimitt: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 25, S. 65. 1925; Rose, W. C. und R. W. Jackson: Journ. of laborat. a. clin. med. Bd. 11, S. 824. 1926.

³⁾ D.R.P. 432420, Zusatz zu D.R.P. 421505.

⁴⁾ Shiratori, F.: Folia japon. pharmacol. Bd. 1, S. 28. 1925.

⁵⁾ Giemsa, G.: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 29, S. 479. 1925; Bd. 30, S. 63. 1926.

Schon die bloße Veresterung des alkoholischen Hydroxyls kann die anti-parasitäre Wirkung bis auf den Nullpunkt herabdrücken, wie das Beispiel des Acetylhydrochinin beweist.

Euchinin und Insipin haben bei menschlicher Malaria eine abgeschwächte Wirkung. Die spezifische Wirkung setzt bei diesen Estern erst nach Regenerierung der hydroxylhaltigen Base ein. Beim Acetylprodukt kommt sie anscheinend infolge der zu hohen Toxizität des Gesamtmoleküls und der hierdurch bedingten sehr kleinen Gabe überhaupt nicht zur Entwicklung.

Die Umwandlung des Alkohols in ein Keton vernichtet vollständig die spezifische Wirkung, beim Chinotoxin ist also der Verlust der Kohlenstoff-Stickstoffverbindung nicht allein an der Aufhebung der spezifischen Wirkung schuld. So glaubt Giemsa¹⁾, daß die verankernde Gruppe das alkoholische Hydroxyl sei. Die Substituierung des Hydrochinins in 5-Stellung des Chinolin-esters (5-Aminohydrochinin, 5-Chlorhydrochinin, 5-Bromhydrochinin) macht keine wesentliche Änderung, da durch diese Substitution weder die spezifischen Eigenschaften noch die Toxizität gegenüber dem Hydrochinin eine wesentliche Änderung erfahren.

Zu Seite 271.

Salicylosalicylsaures Chinin erhält man durch Einwirkung von 1 Mol eines sauren Chininsalzes auf 2 Mol eines Alkalisalzes der Salicylosalicylsäure²⁾.

Zu Seite 282.

Acetylphenylurethan $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ ist ein schwaches Hypnoticum, Phenylacetylurethan $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ oder p-Acetylphenylurethan $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ machen keine bestimmte physiologische Wirkung. Carbo-n-butoxyäthylisoharnstoff $\text{NH} : \text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5) \cdot \text{NH} \cdot \text{COOC}_4\text{H}_9$ hat nur eine leichte physiologische Wirkung³⁾.

Zu Seite 310.

Die Ester des Betains wirken im Gegensatz zu Betain muscarinartig. Die Giftigkeit und die physiologische Wirkung verringern sich bei den Methyl-, Äthyl- und n-Butylester mit dem steigenden Molekulargewicht. Die Ester haben auch eine geringe nicotinartige Wirkung. Betainamid hat sowohl Muscarin- als auch Nicotinwirkung, aber in geringerem Maße als die Ester. Der Ersatz eines Wasserstoffatoms in der Methylengruppe der Betainester durch eine Alkylgruppe führt zu einer Verringerung der Giftigkeit und der Muscarinwirkung, die Verringerung der Muscarinwirkung steigt mit dem Steigen des Molekulargewichtes. Die Einführung einer Phenylgruppe vernichtet die intensive muscarinartige Wirkung der Ester. Diese Verbindungen haben eine schwache stimulierende Nicotinwirkung und eine mehr hervorstechende lähmende Nicotinwirkung. Triäthylphosphoniumverbindungen haben analog dem Betainäthylester, dem Cholin und dem Acetylcholin keine Muscarinwirkung, aber eine deutliche paralyisierende aber nicht stimulierende Nicotinwirkung⁴⁾.

Die Giftigkeit der Tetraalkylammoniumverbindungen fällt vom Methyl zum Äthyl und steigt dann, denn die n-Butylverbindung ist dreimal so giftig

¹⁾ Giemsa, G., W. Weise und C. Tropp: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 30, S. 334. 1926.

²⁾ Merck, E.P. 241 109/1925.

³⁾ Basterfield, S., E. L. Woods und H. N. Wright: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 48, S. 2371. 1926.

⁴⁾ Hunt, R. und R. R. Renshaw: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 29, S. 17. 1926.

als die Methylverbindung. Die Giftigkeit der gemischten Alkylverbindungen ist bedingt durch die einzelnen Alkylgruppen, ist aber nicht vollständig parallel ihrer relativen Zahl. Typische Muscarinwirkung machen nur Tri- und Tetramethylverbindungen. Die stärkste stimulierende Nicotinwirkung auf die Ganglienzellen des autonomen Nervensystems findet man bei den Methylverbindungen. Trimethylzinnhydroxyd hat keine Muscarinwirkung in kleinen Dosen, große Dosen machen eine leichte Blutdrucksteigerung. Für Mäuse ist es sehr giftig¹⁾.

Zu Seite 314.

Oxysparteïn wirkt nur ein Drittel bis ein Sechstel so giftig wie Sparteïn, ohne curareartige Wirkung und ohne merkliche Wirkung auf gestreifte Muskeln. Auf die glatten Muskeln wirkt es, aber nicht auf das Herz²⁾.

Zu Seite 337.

Chloracetylcholinchloridharnstoff — Cholaryl genannt — bewirkt Blutdrucksenkung in 10fach kleinerer Dosis als Cholin³⁾.

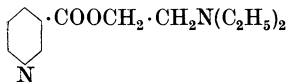
Zu Seite 353.

Man behandelt l- bzw. d, ψ -Benzoyllegonin mit Säurechloriden wie SOCl_2 , PCl_5 oder CH_3COCl und erhält l-Benzoyllegonylchloridchlorhydrat bzw. die d- ψ -Verbindung. Beim Übergießen dieser Chloride mit Alkoholen entstehen leicht die entsprechenden Ester, Cocain bzw. d, ψ -Cocain bzw. die sonst schwer zu gewinnenden Ester mit Allylalkohol, aliphatisch-aromatischen Alkoholen und Phenolen⁴⁾.

Zu Seite 395.

Man läßt p-Nitrobenzoylchlorid auf Aminoalkohole der allgemeinen Formel $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} \cdot (\text{N} \cdot [\text{R}]_2) \cdot \text{CH}_2\text{OH}$, worin [R] Alkylreste bedeutet, einwirken und reduziert die entstandenen Nitrobenzoesäurealkaminester nach den üblichen Methoden⁵⁾.

Nicotinsäure- β -diäthylaminoäthylalkoholester



und γ -Diäthylaminopropylnicotinat wirken weder

anästhesierend noch mydriatisch⁶⁾.

Zu Seite 401.

Derivate des Benzhydrylamins und zwar die o-Methoxy-, m-Methoxy-, m-Äthoxy-, m-Propyloxy-, m-Isopropyloxy-, m-Butyloxy-, m-Isobutyloxy-, 3,4'-Dimethoxy-, 3-Methoxy-4'-äthoxy-, 3-Methoxy-4'-propyloxy-, 3-Methoxy-4'-butyloxy-, 3-Methoxy-4'-isobutyloxy- und 3-Methoxy-4'-phenoxy-benzhydrylamin wirken lokal anästhesierend, die m-Reihe am stärksten. Innerhalb dieser Reihe wächst die Wirksamkeit mit wachsendem Gewicht des Radikals, beim Butylderivat das ca. 17fache der Cocainwirksamkeit erreichend. Alle wirken reizend und sind etwa $1\frac{1}{2}$ mal so stark giftig wie Cocain.

Zu Seite 424.

Oxykodeinon wirkt wie Thebain, es steigert die Reflexerregbarkeit, macht dann Krämpfe, endlich Lähmung. Dihydrooxykodeinon setzt die Erregbarkeit des Zentralnervensystems von vornherein herab bei Verlangsamung der Atmung. Die Giftigkeit vermindert sich vom Thebain zu Oxykodeinon und weiter zu

¹⁾ Hunt, R.: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 28, S. 367. 1926.

²⁾ Ahrens: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 24, S. 1095. 1891.

³⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 110, S. 212. 1925.

⁴⁾ Schw.P. 111994 und 112746.

⁵⁾ A.P. 1590792.

⁶⁾ Ingersoll, A. W. und B. H. Robbins: Journ. of the Americ. chem. soc. Bd. 48, S. 2449. 1926.

Dihydroxykodeinon. Die beiden letzteren lähmen die motorischen Nervenendigungen und die quergestreiften Muskeln selbst, jedoch schwächer als Thebain. Thebain und Oxykodeinon beschleunigen die Atmung¹⁾.

Zu Seite 447.

Yohimben und Yohimbin wirken vollkommen gleich²⁾.

Zu Seite 457.

Ephedrin steigert beim Hunde den Blutdruck, erzeugt Pulsverlangsamung und Erhöhung der Auswurfgröße des Herzens. Während Adrenalin den Blutdruck stark und plötzlich und schnell absinkend steigert³⁾, Tyramin langsamer ansteigend und länger anhaltend, wirkt Ephedrin ähnlich wie Tyramin aber noch langandauernder. Die Wirksamkeit nimmt also mit der Substitution einer 2 C-Kette und größerer Hydroxylzahl zu, wobei die Hydroxyle die Labilität und Zerstörbarkeit erhöhen. Nur Ephedrin kann per os gegeben werden, da es das Stabilste³⁾.

Zu Seite 474.

α -Aminopyridin bewirkt am Frosche strychninähnliche Krämpfe. N(α -pyridyl)-pyrrol, C(α -pyridyl)-pyrrole und deren entsprechende Nicotyrine machen Lähmungserscheinungen. C(α -pyridyl)-pyrrole wirken zweimal so stark anästhesierend wie Novocain und die entsprechenden Nicotyrine sind sogar 4—8 mal so wirksam auf der Froschhaut, während sie, ebensowenig wie α -Aminopyridin auf der Kaninchencornea keine Anästhesie hervorrufen⁴⁾.

Zu Seite 489.

Chloralose hat im Gegensatz zu Chloraldehyd eine den Sympathicus erregenden Effekt⁵⁾.

Zu Seite 499.

Albroman ist Isopropylbromacetylcarbamid $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{Br} \cdot \text{C}_3\text{H}_7$.

Demalgon ist eine Additionsverbindung aus 3 Molekülen Pyramidon und 2 Molekülen Bromdiäthylacetylharnstoff.

Zu Seite 520.

Somnifen ist i-Propylallylbarbitursäurediäthylamin⁶⁾.

Man engt entweder eine wässrige Lösung von CC-disubstituierten Barbitursäuren und 4-Dimethylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-5-pyrazolon (letzteres im Überschuß) ein oder behandelt die Komponenten mit einer kleinen Menge warmem Wasser bis zur Lösung und läßt dann die Lösung erkalten⁷⁾.

Zu Seite 548.

3,4-Dioxydiphenyläthan erhält man, wenn man Benzylcyanid mit Resorcin zu dem entsprechenden Ketimidohydrochlorid gibt, dieses in das 2,4-Dioxyphenylbenzylketon umwandelt und dieses reduziert. Es ist ein inneres Antiseptikum besonders gegen Typhusbacillen⁸⁾.

¹⁾ Juan, S. F.: Folia japon. pharmacol. Bd. 1, S. 10. 1925 (deutsch).

²⁾ Hahn, G. und W. Brandenburg: Ber. d. dtsh. chem. Ges. Bd. 59, S. 2189. 1926.

³⁾ Chon, K. K. und W. J. Meek: Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. Bd. 28, S. 31, 59. 1926.

⁴⁾ Laqueur, E. und J. P. Wibaut: Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. Bd. 11, S. 160. 1926.

⁵⁾ Gautrelet, J., R. Bargy und Vechiu: Cpt. rend. hebdom. des seances de l'acad. des sciences Bd. 182, S. 1098. 1926.

⁶⁾ Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de therapie Bd. 30, S. 321. 1925.

⁷⁾ Ö.P. 101680, E.P. 231512/1925 und 244035/1926.

⁸⁾ A.P. 1596613.

Zu Seite 553.

Germanin erzeugt in 80% der Fälle eine Albuminurie. Es wirkt am besten in den Anfangsstadien, wenn der liquor cerebrospinalis noch nicht verändert ist. Ist dieser verändert, so tritt in den meisten Fällen nach einiger Zeit Rückfall ein.

Zu Seite 599.

Dijodphenol-p-sulfosaure p-Aminobenzoesäureäthylester (Anästheform) ist schwer löslich, wirkt reizend, antiseptisch und anästhesierend¹).

Zu Seite 605.

Aljodan ist Jodäthylallophanat $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{J}$.

Zu Seite 625.

Nach Injektion von Tellurpräparaten findet man Tellur in dem reticulo-endothelialen System²).

Zu Seite 630.

Bei Bronchialasthma sah man mit Natriumsilikat Besserung und Heilung, wobei die Wirkung wie bei Chlorcalcium als desensibilisierende angesehen wird³).

Zu Seite 673.

Salyrgan ist die komplexe Quecksilberverbindung des salicylallylamid-o-essigsäuren Natriums, es wirkt diuretisch und antiluetisch und ist weniger giftig als Novasurol.

Zu Seite 715.

Stovarsol wirkt vom Darne aus stärker als subcutan. Es wirkt auf die Yawskrankheit (Blurnier und Clapier), auf intestinale Spirochätose, ulceromembranöse Stomatitis, spirilläre Bronchitis, Vincentsche Angina, gegen Amöbendysenterie, Lambliose (Marchoux), als Präventivmittel gegen Dysenterie (Petretakis). Es wirkt auch gegen Malaria besonders bei chininresistenten Stämmen. Marthoux hält es nur für wirksam gegen Plasmodium vivax, aber nicht gegen das Plasmodium malariae und gegen das Plasmodium falsiparum. Das Präparat wurde zuerst von Ehrlich, Benda und Wertheim dargestellt, war aber noch nicht rein, erzeugte daher Vergiftungserscheinungen bis Fournneau es neuerlich rein darstellte⁴).

Zu Seite 757.

Phenole oder Phenolderivate werden mit Cadmiumverbindungen in der für die Herstellung von Metallphenolaten üblichen Weise behandelt. Die Produkte wirken ähnlich wie die analogen Bismutverbindungen. Beschrieben sind Tribromphenolcadmium, Cadmiumsubsalicylat, Guajacolcadmium, β -Naphtholcadmium, Resorcincadmium, basisch guajacolcarbonsaures Cadmium⁵).

Zu Seite 768.

Verschließt man im Phenolphthalein die freien phenolischen Hydroxyle durch schwer abspaltbare Acylreste, so sind diese Ester wirkungslos, z. B. o-Phthalylphenolphthalein, da die Stammsubstanz im Darne nicht regeneriert wird. Veränderungen im Kern der Phenolgruppe rufen nur graduelle Unterschiede der Wirkungen hervor. Ein Disulfid des Phenolphthalein ist unwirksam. Wenn man die Lactonbrücke abändert und den Furankern des Phenol-

¹) Ritsert, E.: Pharmazeut. Ztg. Bd. 71, S. 797. 1926.

²) Levaditi, C. und O. Dimanceo-Nicolau: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 95, S. 459. 1926.

³) Zickgraf, G.: Münch. med. Wochenschr. Bd. 73, S. 1477. 1926.

⁴) Levaditi, C.: Lancet Bd. 209, S. 593. 1925.

⁵) D.R.P. 433 102.

phthaleins durch andere heterocyklische Ringe ersetzt, so besitzen die entstehenden Verbindungen noch abführende Wirkungen. Auch den Benzolkern der Phthalsäure kann man durch andere Ringsysteme oder durch aliphatische Reste ersetzen. Der Bis(4-oxyphenyl-)methylenrest erscheint also als die eigentlich laxative Gruppe (H. P. Kaufmann).

Zu Seite 783.

Butolan (p-Oxydiphenylmethancarbaminsäureester) wirkt gegen Oxyuris.

Zu Seite 794.

Man läßt N_3H im Überschuß auf cyclische oder acyclische Ketone in Gegenwart von Mineralsäuren einwirken. Dargestellt wurde α , β -Cyclopentamethylentetrazol, 1,5-Dimethyltetrazol und 5-Phenylimino-1-phenyl-1,2-dihydotetrazol¹⁾.

Zu Seite 816.

Man behandelt Zucker oder mehrwertige Alkohole mit P_2O_5 in Gegenwart von tertiären Basen und fällt die entstandenen Phosphorsäureester aus der Lösung mit Calciumcarbonat als Calciumsalze aus²⁾.

¹⁾ Knoll & Co., A.P. 1599493.

²⁾ Société chim. des usines du Rhône. A.P. 1598370; Kan.P. 259038.

Patentverzeichnis¹⁾.

Deutsche Reichspatente.

Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite
426	557	51 597	237	67 811	829	75 298	830
3 987	416	51 710	619	68 111	566	75 378	249
13 209	298	52 129	460	68 697	617	75 456	580
14 976	228	52 827	617	68 706	401	75 611	290
24 151	557	52 828	592	68 713	250	75 847	494
24 317	231	52 833	592	68 719	238	75 915	534
26 429	235, 243	53 752	593	68 960	484	75 975	249
27 609	557	53 753	287	69 035	231	76 128	620, 621
28 324	228	54 501	622	69 116	611	76 248	238
28 985	557	54 990	287	69 328	281, 282	77 174	234
29 771	589	55 009	231	69 708	484	77 272	298
29 939	557	55 119	231	69 883	234	77 317	551
		55 280	581			77 557	830
30 172	557	55 834	234	70 054	571	78 020	830
30 426	229	56 065	622	70 055	829	78 879	656
31 240	557, 563	56 401	622	70 056	829	78 880	600
33 536	233	56 830	593, 595	70 058	593	78 889	666
34 113	834	57 337	287	70 158	484	78 903	760
35 130	598	57 338	287	70 250	289	79 098	287
35 216	620	57 712	773	70 459	238	79 099	299
35 933	274	57 941	566	70 483	580	79 714	280
37 727	238	58 129	577, 579	70 487	566	79 814	293
38 416	622	58 396	568	70 519	610	79 857	293
38 423	598	58 409	606	70 614	484	79 868	400
38 573	639	58 878	618	71 159	299	79 870	358
38 729	418	59 121	295	71 260	611		
38 973	565	59 222	828	71 312	295	80 399	664
39 184	565	59 874	295	71 446	580	80 568	400
39 662	564			71 576	829	80 768	660
		60 308	231	71 797	430	80 843	239
40 337	233	60 547	829	72 049	620	81 375	610
40 747	533	60 637	611	72 806	577	81 431	624
41 514	617	60 716	577	72 942	600	81 539	289
42 726	233	61 575	593	72 996	593	81 743	298
42 871	229	61 848	577	73 117	588	81 765	239
43 173	565	62 006	234	73 125	829	81 819	760
43 713	565	62 276	566	73 155	281	81 928	597
43 847	533	62 716	581	73 279	557	81 929	597
45 226	599	63 618	829	73 285	281	82 075	620
46 413	619	64 405	593	73 354	829	82 105	292
46 756	566	64 444	234	73 415	600	82 593	664
48 583	150	65 102	231	73 542	566	83 148	583
49 073	530	65 110	231	73 704	830	83 524	828
49 075	288	65 111	231	73 804	290	83 530	273
49 191	624	65 259	250	74 017	592	84 063	600
49 366	530	65 347	829	74 045	821	84 654	280
49 542	533	65 393	398	74 209	760	85 212	289
49 739	592	66 461	829	74 493	611	85 490	582
		66 550	401	74 602	662	85 568	627
50 341	563	66 612	250	74 628	829	85 803	382
50 586	488	66 877	489	74 691	238	85 929	594
51 381	563	67 568	299	74 912	249	85 988	284

¹⁾ Der Buchstabe *N* statt einer Seitenzahl bedeutet: „Im Nachtrage zu suchen“.

Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite
86069	597	95261	379	103892	401	114632	795
86148	666	95440	592	104237	658	115251	491
86251	666	95518	649	104361	402	115252	491
86449	762	95186	655	104362	770	115517	367
87099	663	95578	580	104663	808	115920	274
87334	228	95580	590	104664	474	116386	577, 578
87386	586	95620	377, 378	104904	686	116654	615
87428	291	95622	378	105052	584	116974	651
87668	586	95623	379	105240	808	117005	613
87669	586	95644	416	105242	596	117095	273
87785	664	95853	358	105346	581	117269	660, 666
87812	590	95854	428	105498	428	117346	578, 579
87897	293	96105	612	105499	552	117624	579
87931	623	96145	416	105666	272	117625	579
87932	493	96153	616	105866	692	117628	367
87933	489	96342	294	105871	808	117629	367
88029	658	96352	379	106492	379	117630	367, 765
88082	657	96492	297	106502	408	117670	601
88270	366	96493	494	106504	594	117890	575
88390	597	96495	602, 614	106506	596	117980	809
88481	657	96539	378	106718	418	118122	272
88520	588	96658	295	107230	588	118352	272
88548	291	97009	378	107233	621	118353	691
88919	290	97011	247	107255	417	118496	691
88950	289	97103	401	107509	593	118536	579
89243	590	97164	679	107720	583	118537	579
89597	367	97207	618	108027	408	118566	577
89600	600	97242	428	108075	417	118606	616
89963	418	97332	248	108223	379	118607	367
		97333	405	108241	292	118746	616
		97334	403, 405	108871	408	119008	788
90069	374, 378	97335	403	108904	599	119060	429
90207	418	97560	505	109013	589	119463	566
90245	378	97672	378	109259	273	119725	428
90308	474	97736	295	109346	831	119802	651
90595	298	98009	592, 613	109347	831		
90848	272	98031	830	109348	831	120047	428
90959	247, 248	98273	659	109349	831	120558	584
91081	378	98465	583	109350	831	120623	615
91121	378	98707	293	109789	585	120722	292
91122	378	98839	297	109913	578	120863	524
91171	294	98840	293	109933	579	120864	524
91370	272	99057	578			120865	524
91504	248	99378	648	110370	563	120925	271
91813	417	99469	489	111297	792	121262	567
92259	648	99567	588	111656	566	121656	686
92420	656	99570	652	111724	248	122096	524
92526	398	99610	650	111932	405	122098	658
92535	578	99765	621	111963	827	122145	809
92756	294			112216	495	122287	619
92257	294			113128	664	123099	575, 809
92789	416	100232	830	113163	773	123748	272
92796	280	100419	665	113384	242	124231	654
93110	563	100551	584	113512	570	124408	808
93111	648	100805	468	113722	583	125305	657
93500	398	101332	378	113723	570	126311	568
93593	657	101684	294	114025	579	126796	607
93698	272	101685	404	114394	690	127139	568
93942	656	101776	664	114396	524	128116	273
94078	585	101860	826	114626	795	128462	491
94097	596	101951	291	114627	795	129255	653
94175	354	102235	378	114628	795	129452	273
94282	648	102315	297	114629	795	129967	799
94284	612	102634	417	114630	795		
94287	665	102892	297	114631	795	130073	293
94628	648	103857	809			131723	273

Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite
131741	241	151725	408	165223	515	172980	511
132791	602	152814	468	165224	516	173240	797
134234	484	153860	650	165225	514	173631	386
134307	272	153861	249	165281	501	173729	656
134308	272	153918	355	165311	289	173776	566
134370	273	153919	354	165561	824	174178	514
134981	293	155567	648	165562	824	174380	430
134987	762	155629	605	165649	515	174482	568
135043	602	155632	468, 469	165692	514	174940	516
135306	704	156110	614	165693	511	175068	418
135307	704	156383	511	165897	799	175079	438
135308	704	156384	511	165898	423	175080	384, 394
135729	242	156385	511	165980	657	175415	824
135835	602	156900	822	165984	487	175585	501
136565	648	156901	822	166266	515	175588	515
137207	273	157300	469	166267	824	175589	515
137585	571	157355	649	166310	410	175592	515
137622	363	157553	596	166359	501	175795	514
138345	622	157554	596	166362	423	175796	423
138443	363	157572	239	166468	514	177053	647
138444	822	157663	686	167138	824	177054	535
138713	664	157693	363	167170	798	177109	666
138754	701	158200	500	167317	470	177694	514
139392	487	158220	501	167332	512	177768	824
139566	605	158591	514	167410	819	178172	272
139907	648	158592	514	167879	430	178173	272
139960	821	158620	430	168293	819	178935	512
		158716	650	168406	512	179212	441
140827	623	158890	514	168407	512	179627	389, 406
141185	621	159748	605	168408	663	179946	515
141422	413			168451	523		
141967	692	160273	657	168553	512	180087	603
142896	822	160471	240	168739	501	180119	514
142897	590, 592	161306	788	169246	570	180120	606
143448	671	161400	438	169247	560	180291	389
143596	597	161401	774	169356	620	180292	389
143726	671	161493	824	169405	514	180395	438
144393	248	161663	621	169746	383	180424	515
144431	507	161725	596	169787	382, 384	180622	603, 697
144432	511	162059	623	169819	381, 382	180669	516
145603	249	162219	515			181175	382, 384
145996	363	162220	514	170302	823	181287	385
146496	511	162280	514	170534	487	181288	551
146792	692	162630	240	170555	824	181324	405
146793	692	162656	581	170567	824	181509	647
146809	281	162657	514	170586	514	181510	427
146849	571	162658	582	170587	390	181593	582
146948	512	162823	240	170629	501	182045	516
146969	512	163035	239	170907	515	182559	824
147278	512	163036	240	171147	516	182627	797
147279	512	163037	240	171292	515	182764	512
147280	512	163038	240	171294	516	183185	798
147580	405	163136	512	171453	789	183589	430
147634	625	163200	512, 515	171485	687	183628	515
147790	405	163238	650	171788	657	183857	514
148669	650	163518	569	171790	582	184850	251
148944	797	164128	566	171992	515	184868	403
149345	405	164424	819	172404	515	185598	469
		164425	822	172447	390	185601	418
150201	666	164426	773	172568	390	185800	562
150434	602	164610	649	172885	515	185962	498, 500
150799	496	164612	657	172886	515	185963	511
151188	491	164664	617	172932	819	186005	616
151189	359, 363	164884	584	172933	663	186111	568
151724	765	165222	512	172979	516	186456	512

Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite
186669	516	199108	819	209728	825	221385	560
186740	614	199148	383	209729	825	221483	677
186884	431	199549	603	209911	597	222063	735
187138	431	199844	251	209962	469, 543	222451	469
187209	385			211197	766	222809	523
187254	797	200063	274	211403	560	222920	417
187449	603, 614	200064	596	211529	697	223303	599
187593	390	200065	734	211530	697	223305	567
187822	603	201244	515, 516	211800	406	223594	605
187869	589	201324	413	211801	405	223694	624, 751
187943	589	201325	561	212018	735	223695	820
188054	438	201326	561	212205	720	223796	705
188055	438	201345	471	212206	470	223839	470
188318	655, 659	201369	797, 798	212236	647	223968	766
188434	603	201370	704	212304	735	223969	766
188506	585	201371	617	212389	585	224072	581
188571	392	202167	284	212422	607, 615	224107	588
188815	652	202169	470	212892	768	224108	582
188834	603	202244	663	213155	714	224159	823
189036	648	202352	798	213371	681	224160	582
189076	514, 516	202790	603	213459	405	224187	418
189333	406	203081	711	213591	615	224346	607
189335	393	203082	383	213593	615	224347	417
189478	666	203643	496	213594	705	224388	417
189481	382, 383	203717	716	213711	825	224435	672
189482	385	203753	251	214044	560	224491	688
189483	469	203754	585	214157	799	224536	607
189838	405	203849	798	214376	820	224537	607
189842	251	204664	717	214559	274	224844	560, 562
189843	417, 575	204764	602	214716	251	224864	672
189939	452	204795	515	214717	704	224953	719
		204922	798	214782	549	224980	687
190688	385	205263	498	214783	417	224981	820
191088	423	205264	498	214950	622	225457	516
191106	823	205363	498	215007	614	225710	500
191386	498	205449	711	215008	614	225711	687
191547	789	205579	813	215009	614	225712	492
191548	714, 715	205617	739	215050	585	225821	789
192036	798	205775	705	215251	733	225893	768
193114	562	206055	790	215377	666	225924	654
193446	516	206056	567	215664	605	225984	566
193447	516	206057	720	216223	736	226111	766
193542	714	206330	592	216267	677	226224	631
193632	251	206334	711	216270	706	226228	525
193634	468, 469	206453	825	216640	469	226229	798
193799	824	206454	825	216799	768	226231	552
194034	809	206456	705	216906	620	226454	505
194051	382, 384	206627	251	217189	798	227013	247
194365	393	206696	438	217553	813	227321	516
194533	819	207444	666	217557	251	227322	753
194748	389	208188	819	217558	251	227391	671, 672
195655	471, 472	208255	398	217620	820	227999	567
195656	472	208593	251	217946	515	228205	384
195657	472	208634	681	217987	692	228247	423
195813	384	208637	798	217989	647	228666	408
195814	471	208639	825	218389	406	228667	523
196214	603	208700	813	218466	566	228835	296
196605	601	208711	701	218478	241	228877	678, 679
196634	561	208789	790	219121	622	229143	552
196740	614	208833	798	219210	711	229183	585
197245	653	208923	438			229191	762
197593	392	208961	762	220267	654	229246	417
197648	606	209608	650	220355	470	229575	672
198306	383, 384	209609	470	220941	560	229781	672
198715	496	209610	470	221384	607	229814	241

Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite
230043	467	242217	441	249906	500	257641	702
230172	609	242422	813	249907	513	258058	513
230236	647	242571	677, 679	249908	271	258296	465
230725	564	242572	677			258473	469
231092	673	242573	441	250110	464	258872	464
231093	562	243069	242	250264	736	258887	557
231396	687	243197	800	250379	274	258888	495
231589	585	243233	500	250745	728	259193	467
231726	654	243546	459	250746	670	259502	629
231887	516, 519	243631	242	250884	652, 801	259503	250
231961	274	243648	711	250889	652	259577	250
231969	728	243693	711	251104	720, 723	259873	444
232003	438	244166	711, 719	251332	681	259874	467
232459	603	244208	570	251333	559	259875	750
232645	585	244497	836	251571	720	259988	664
232879	728	244740	242	251803	816		
233118	610	244741	274	251805	524	260233	424
233325	417, 762	244788	834	251933	274	260235	730
233326	762	244789	719	252136	265	260471	498
233327	603	244790	719	252157	790	260757	616
233551	467	245095	443	252158	789	261028	841
233651	647	245490	760	252641	820	261081	684
233857	602	245491	524	252643	840	261211	602
233893	602	245523	443	252873	464	261288	789
233968	517	245532	799	252874	464	261299	675
234012	512	245533	495	253159	500, 710	261412	628
234137	265	245534	676	253226	720	261460	685
234217	562	245536	728	253357	274	261542	733
234741	502	245756	730	253756	789	261556	625
234795	467	246078	838	253757	739	261588	423
234850	443	246165	596	253884	634	261643	720
234851	670	246298	527	253924	559	261793	625
234852	571	246383	495	254092	737	261825	749
234914	677	247180	417	254094	417	261877	498
235141	728	247188	272	254187	720, 736	261969	628
235356	685	247270	501	254375	737	262048	500
235357	798	247410	552, 610	254421	749	262236	750
235358	443, 444	247455	469	254438	453, 469	262470	824
235391	705	247456	469	254471	525	262476	635
235430	706	247457	469	254472	525	263018	498
235538	441	247625	677	254487	606	263458	250
235801	512	247809	819	254488	820	263460	730
235802	512	247817	469	254489	815	264011	824
236045	567	247906	469	254502	423	264014	730
236196	562	247952	519	254666	789	264139	628
237019	753	247990	652	254711	250	264266	726
237211	562	248046	443	254712	260	264267	675
237394	697	248047	728	254860	443	264388	674
237450	274	248155	585	254861	443	264389	820
237781	586	248285	799	255030	741, 743	264390	696
237787	740	248291	671	255305	297, 469	264391	696
238105	561	248385	469	255672	559	264438	469
238256	247	248777	523	255673	559	264654	570
238373	247	248885	465	255982	628	264924	737
238962	652	248887	247	256116	464	264926	696
239073	702	248956	814	256156	417	264940	628
239310	298, 619	248993	605	256343	728	264941	629
239313	418	249219	445	256345	576	265726	562
		249241	523	256667	628	266120	789
240316	751	249332	677	256750	469	266121	501
240353	500	249722	519	256756	525	266122	652
240612	652	249723	442	256757	650	266123	652
240793	733	249725	680, 681	256963	720	266522	696
241136	441, 444	249726	730	256998	812	266576	816
241421	798	249766	841	257138	442, 443	266578	684

Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite
266788	652	271894	719	279957	668	284975	399, 525
266944	737	272035	736	279958	657	284998	692
267082	728	272289	670			284999	692
267083	750	272290	759	280000	573	285285	630
267208	835	272291	756	280091	648	285286	824
267209	835	272323	472	280255	298	285499	841
267272	442	272338	630	280411	814	285572	726
267306	264	272516	760	280502	442	285573	726
267307	720	272529	393	280970	269	285579	820
267381	495	272605	670	280971	832	285604	727
267411	668	272611	502	280972	417	285636	518
267412	668	272687	687	280973	269	285637	270
267699	442	272688	687	281007	833	285991	814
267700	442	272690	705	281008	824	286097	686
267980	495	273073	629	281009	681	286414	668
268158	512	273219	702	281047	443	286432	719
268172	737	273220	752	281049	734	286451	751
268174	298	273221	298	281051	817	286460	299
268220	742	273317	758	281055	616	286515	814
268221	742	273320	501	281097	840	286546	726
268829	702	273850	501, 790	281099	809	286547	728
268830	269			281101	742	286667	726
268931	270	274046	560	281136	840	286668	726
268932	662	274047	562	281213	443	286669	727
269091	810	274349	498	281214	563	286691	859
269205	749	274350	471	281546	444	286743	355, 427
269206	751	275038	559	281547	444		
269327	451, 471	275092	652	281603	840	286760	500
269335	571	275093	611	281801	814	286854	725
269336	771	275200	800	281912	473	286855	734
269660	725	275216	743	282084	652	287001	500
269661	754, 756	275441	607	282097	500	287017	813
269699	746	275794	798	282264	242	287216	840
269700	746	275963	834	282376	688	287304	834
269743	746	275974	653	282377	688	287305	758
269744	746	276134	755	282412	250, 652	287661	560
269745	746	276135	755	282442	652	287709	751
269746	652	276541	465	282455	665	287797	689
269886	706	276668	559	282456	475	287798	702
269887	706	276809	495	282457	269	287800	629
269938	525	276810	495	282491	465	287801	820
		276976	629	282611	703	287804	836
270180	652	277022	498	282914	623	287805	393
270253	742	277437	647	282991	567	287959	832, 835
270254	723	277438	840	283105	500	287960	586
270255	746	277466	800	283305	832	287993	841
270256	743	277540	469	283333	475	288272	554, 555
270257	743	277659	561	283334	588	288273	555
270258	743	278107	424	283414	759	288303	840
270259	743	278111	424	283512	270	288338	564
270326	559	278122	554	283537	264	288865	836
270487	841	278421	736	283538	561	288965	687
270488	750	278648	728	283825	663	288966	631
270568	728	278884	465	284161	561	289001	496
270575	424	278885	653	284231	751	289107	554
270859	442, 443	278886	652	284232	836	289163	554
270994	841	279012	264	284233	834	289182	692
271158	702	279193	270	284234	756	289246	685
271159	702	279194	443	284259	755	289247	832
271271	736	279195	836	284260	756	289248	521
271434	615	279197	475	284440	525, 800	289270	554
271682	500	279199	681	284734	632	289271	554
271693	729	279201	772	284735	562	289273	355, 427
271737	493	279549	628	284736	814	289274	427
271892	720	279865	697	284938	554, 555	289342	649

Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite
289426	496	300561	672	328101	445	356912	693
289910	649	300672	356	328102	445	357663	553
		301139	372	328103	615	357751	242
290205	820	301452	810	328431	760	357753	271
290210	677	301590	816	329772	520	358125	492
290262	692	301591	840				
290510	628	301870	355	330813	270	360221	548
290522	393	301871	692	330814	520	360423	248
290531	832	301905	497	330945	270	360424	249
290600	820	302003	553	331145	629	360491	605
290703	834	302013	610	332204	284	360607	473
290910	825	302094	816	332474	447	360688	521
291077	820	302156	740	332679	494	360689	521
291222	459	302401	356	332955	465	360711	548
291317	726	302737	363	334250	816	362379	794
291351	554	302911	686	334709	653	362987	677
291541	605	303052	603	335063	630	363656	619
291614	702	303083	610	335113	264	363820	678
291878	498, 499 615, 800	303450	652	335159	755	364038	391
		303681	839	335993	521	364039	472
291922	605	304983	251	335994	521	364046	473
291935	552	305262	629	336153	444	364182	693
292149	730	305263	629	336414	769	364883	777
292284	653	305281	575	337732	738	365212	617
292393	840	305367	631	337733	560	365554	631
292456	475	305693	658	337939	652	365682	273
292517	692	305885	839	338147	424	365683	425
292545	615	306198	669	338427	653	367611	153
292546	727	306804	631	338738	264		
292691	800	306938	289	338853	273	370080	653
292817	816	306939	260, 264	339101	299	371046	391
292867	561	306979	656			371467	616
293040	723	307857	656	340744	819	373285	838
293163	513	307858	669	340873	769	373286	473
293287	403	307893	684	340874	769	374091	760
293467	838	307894	265	341114	630	374097	819
293842	726	308047	655	342048	835	375715	842
293864	816	308616	632	344027	836	375717	732
293905	839	309455	503	344028	769	375718	732
294085	465	309508	521	344029	769	375792	447
294159	837			344030	769	376348	787
294276	727	310213	675	344031	354	376472	530
294622	716	310426	521	344140	260	377588	424
294731	726	310967	284	344384	654	377816	153
294877	790	311071	649	344501	835	377914	693
295253	628	312602	658	345361	511	379319	447
295492	513	312643	602	346383	652	379850	631
295736	654	313320	706, 737	346461	769	379880	264
296196	424, 425	313321	267	346462	652		
296495	603	316902	499	346888	769	380918	466
296742	370	317605	658	346889	272	382011	658
296760	814	318343	602	347139	756	382137	360
296889	780	318803	499	347376	756	382904	652
296917	658	318899	612	347377	392	386486	794
296940	749			347609	500	386619	778
297243	499	320480	445	347818	468	386679	559
297875	800	320797	719	347819	642	386691	652
298185	799	321700	675	348379	769	387963	606
298678	481	322335	520	348382	468	388534	470
299510	628	322996	447	351464	835	388669	690
299806	370	324203	652	352980	821	389151	750
299992	814	325156	271	352981	356	389359	356
		325640	719	352983	576	389880	382
300321	610	325713	841	354696	354		
300513	686	327129	500	354698	760	391999	658
				354950	354	392066	641

Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite
392067	465	399904	678	408183	793	415097	424
392088	692			408515	581	415313	754
393481	560	403051	663	408869	356	415626	690
393633	386	403054	743	409331	750	418391	417
394795	750	404999	567	409715	445		
394850	299	405205	252			421021	559
394851	700	405206	252	410055	819	424659	471
395638	652	405209	252	410365	694	425041	609
396507	250	405212	252	411051	752	426345	666
396697	745	405213	252	411530	424	426346	759
396864	744	405214	252	412171	731	429100	608
397079	745	405215	357	413147	731	429103	733
397151	747	406151	467	413381	731	429150	755
397275	745	406210	766	413835	673		
397316	765	406211	819	414012	249	430684	666
397458	750	406533	287	414191	754	430732	492
398010	769	406867	754	414192	742	430883	751
398011	471	407118	265	414261	778	431202	780
398406	760	407544	622	414491	652	431515	743
398851	520	407667	756	414598	425	433104	731
399394	673	407669	673	414799	743	433105	731

Amerikanische Patente.

Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite
241738	228	1418900	386	1501635	389	1549465	730
615307	774	1427432	642	1502275	840	1549942	672
625480	621	1440621	738	1506460	731	1550109	730
674686	241	1440652	406	1507894	736	1550350	387
674687	241	1440848	729	1508401	520	1555663	750
680278	242	1440849	729	1508603	753	1558241	738
		1440850	729	1511919	516	1558584	755
1358750	387,	1446216	741	1513115	675	1561535	750
	390	1451357	404	1513730	388	1564859	730
1358751	387, 390	1474567	393	1515495	754	1564860	730
1378343	834	1476934	388	1517003	752	1580012	709
1388573	393	1478463	520	1518689	769	1583382	714
1391154	673	1482343	523	1522054	660	1584156	503
1396913	387	1483217	560	1526627	606	1587077	780
1399144	470	1485380	665	1527951	689	1588252	730
1399312	390	1490020	731	1532361	731	1589599	666
		1493182	501	1536711	752	1595498	716
1405228	711			1539798	738		
1412440	681	1501274	837	1539799	738		
1417771	808	1501275	837	1540117	753		

Canadische Patente.

Nr.	Seite	Nr.	Seite
235166	741	253554	502

Englische Patente.

Nr.	Seite	Nr.	Seite
855/1908	711, 713	155748/1920	822
11494/1902	603	157226/1921	755
11596/1902	558	157853/1921	755
16349/1902	583	157854/1921	777
19350/1910	603		
		161539/1921	391
150401/1920	835	163874/1921	670
153827/1920	408	164002/1921	297
155577/1920	744	164306/1921	606

Nr.	Seite	Nr.	Seite
164757/1921	355	185728/1922	732
165084/1921	652	187129/1922	470
165446/1921	823	188521/1921	520
165779/1921	823		
		190123	559
171281/1921	559	191008/1922	517
173063/1922	793	191122/1923	388
173796/1922	706		
174078/1922	730	200810/1923	386
177283/1921/2	732	203077/1922	732
177807/1922	356	203608/1923	387
178824/1926	745	206143/1923	738
181247/1921	519		
181427	519	210050/1923	356
182986	264	210095/1924	752
183454/1922	841	210809/1924	523

Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite
214261/1924 . . .	249	230487/1925 . . .	714	553300	735	569541	738
214628/1924 . . .	717	232612/1925 . . .	741	553301	735	572962	271
214917/1924 . . .	356	234677/1925 . . .	750	553302	735	583338	737
		234806/1925 . . .	756	556365	821	585962	555
221565/1924 . . .	730	236146/1925 . . .	502	556366	701	585970	701
223192/1924 . . .	249	236563/1925 . . .	715	556372	731	592541	613
223221/1924 . . .	502	237574/1925 . . .	559	562460	734	598072	519
224764/1924 . . .	731	239951/1925 . . .	730	567851	386		
224849/1924 . . .	555						
225875/1924 . . .	755	240223/1925 . . .	715				
226686/1924 . . .	731	240968/1925 . . .	715				
228195/1925 . . .	519	240969/1925 . . .	715				
229946/1924 . . .	753	244746/1926 . . .	750				
		247986/1926 . . .	751				
230082/1925 . . .	736	461870/1922 . . .	730				
230432/1925 . . .	613	556636/1923 . . .	731				

Holländische Patente.

Nr.	Seite	Nr.	Seite
6352/1918	728	6581/1918	728

Österreichische Patente.

Nr.	Seite	Nr.	Seite
81230	656	95241	819
83364	689	96688	735
86131	630	96689	735
88673	423	96690	735
		96836	731
89272	693	98713	356
92386	519	99678	675
92389	520	99681	271
92889	692	99684	744

Französische Patente.

Nr.	Seite	Nr.	Seite
27329	701	401586	711
27330	701	430404	603
205836	564	519128	655
229962	593	532464	525
262209	518	543112	739
278076	658	546997	517
301458	242	548343	690
322096	151	551627	732

Schweizer Patente.

Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite
84997	520	92300	406	98917	360	107298	731
86514	691	92301	265	99208	360	107299	744
86515	691	92526	398	99209	360	107347	391
86996	691	92578	517	99452	250	107348	391
86997	691	92607	266	99625	789	107349	391
87902	691	92608	266			107535	731
88066	760	92609	266	100319	523	107537	731
88561	287	93120	386	100406	387	107538	731
89421	641	93431	793	100407	387	107539	731
89468	730	93436	387	100408	387	107540	731
		93438	398	100410	686	107541	731
90587	404	93500	398	100806	766	107542	731
90588	793	93501	398	101053	731	107543	731
90589	793	93750	387	101316	731	107736	731
90590	404	93751	398	101317	731	107964	760
90592	519	94568	387	101318	731	108599	249
90703	653	94569	387	101767	765	109390	717
90806	771	94623	520	102142	386	109582	613
90808	694	94983	387	102419	503		
90809	693	94984	387	104209	731	110202	249
91106	771	95300	615	104250	766	111885	502
91107	771	95430	807	104251	766	111939	736
91108	693	96389	401	104252	766	114376	795
91109	693	96606	401	104253	766	114626	795
91561	517	96607	401	104344	391	114627	795
91727	815	97749	823	104677	461	114628	795
91780	694	97750	696	105360	356	114629	795
91781	694	97751	520	105813	690	114630	795
92001	266	97978	823	106037	732	114631	795
92296	500	98482	840	106333	265	114632	795
92298	470	98712	840	106664	754	114815	787
92299	470	98713	840	106897	738		

Namenverzeichnis.

- Abderhalden, E. 338, 604, 608, 609.
 Abel, J. J. 449, 751, 767.
 Abelin 298, 400, 457, 464, 498, 683, 716.
 Abelman 688.
 Abelous, J. 68.
 Abrahamson, E. A. 842.
 Ach 108, 725.
 Achenbach, W. 309.
 Ackermann, D. 205, 313, 461.
 Adams, R. 300, 390, 679, 733.
 Adler, L. 453, 551, 552.
 —, O. 194.
 —, W. 705.
 Ahrens N.
 Akamatsu 486.
 Albanese, Manfredi 44, 66, 107, 112, 185, 504, 532.
 Albertoni, P. 112, 139, 180, 254, 255, 531, 770.
 Alday-Redonnet 509.
 Aldis 817.
 Aldrich, T. B. 121, 402, 449, 491, 497.
 Amakawa, T. 794.
 Amberg, S. 185.
 Amblard 817.
 Amoureu, G. N.
 Amsler, C. 336.
 Anderson, R. J. 183.
 Ando Hideo 179.
 Andreae 196.
 Andreasch, R. 499.
 Angelico, F. 210.
 Angyan 623.
 Appiani 144.
 Arai, M. 463.
 Aranjo 671.
 Argo, W. L. 73.
 Arloing 116.
 Arnaud 255, 804, 855.
 Arndt, Th. 835.
 Arnold 606.
 Aronheim 363.
 Aronson, Hans 295.
 Arrhenius 20.
 Asahina 144.
 Asana, M. N.
 Asayama, Chuai 190.
 Astolfini, G. 502.
 Astolfoni, J. 297.
 Astruc 700.
 Athanasii 16.
 Aubry 732.
 Auclert 641.
 Aufrecht 260.
 Autenrieth 292, 573.
 Auvermann 104.
 Auwers 586.
 Babel 277, 436, 480.
 Bachem, C. 54, 246, 258, 491, 607.
 Bachstesz, M. 496.
 Bacovescu 479, 480.
 Bader W. 387.
 Baehr, G. 460.
 Baeyer, A. v. 239, 334.
 Baker, W. F. 481.
 Balaban, J. E. 709.
 Balcar, O. 182.
 Baldi 103, 530.
 Baldoni, Al. 210, 256.
 Ballard 579.
 Balzer 714.
 Bamberger, E. 67, 228, 318, 322.
 Barbour, H. G. 78, 455.
 Bardet 494, 613.
 Barger 76, 77, 450, 451, 454, 459, 461, 466.
 Bargy N.
 Barjanky 239.
 Barnes 419.
 Baron, C. 632.
 Bart, H. 723, 749.
 Barthe 102.
 Basch, G. 604.
 Basterfield 508, N.
 Battelli 182.
 Battisti 817.
 Battistini 695.
 Baudisch 33.
 Bauer, Hugo 627, 722, 741.
 —, Max 545.
 —, W. W. 773.
 Baum 536, 543, 650.
 Baumann, E. 4, 66, 78, 87, 90, 193, 194, 198, 200, 204, 210, 526, 527, 536, 607, 608, 619, 623.
 Baume, G. 95.
 Baumgarten, O. 182.
 Beccari 695.
 Bechamp 707, 711.
 Becher 428, 429.
 Bechhold, H. 542, 543, 544, 545, 674.
 Becker, Ed. 261.
 Becker 412, 419, 431, 499.
 Bedel 99.
 Béhal 488, 494.
 Behrend, Robert 157.
 Behring 546, 635.
 Benario 291.
 Benda, L. 67, 643, 706.
 Benedict 757.
 Benfey 239.
 Bengis, R. 635.
 Benkő 606.
 Berg 435.
 Bergell 58, 194, 412, 429, 498, 570, 651, 823.
 Berger, G. 355.
 Berlin, E. 340, 341.
 Berliner, Max 689, 757.
 Berlinerblau 343, 344.
 Berlioz 647.
 Bernthsen 640.
 Bertagnini 211.
 Berthelm, A. 67, 707, 722, 724.
 —, Ber. 711.
 Berthelot 33, 542, 609, N.
 Bertini 646.
 Bertoni 84.
 Bethke, R. M. 158, 192.
 Beytout, G. 679.
 Biach 225.
 Bialobrzecki 563.
 Bianchi, G. 524.
 Biberfeld, Joh. 181, 244, 245, 257, 393.
 Bieling, R. 642.
 Bielnig, R. 262.
 Bierry, H. 336.
 Billroth, Th. 633.
 Binet 13, 74, 279, 371, 523.
 Binz 19, 42, 90, 405, 487, 503, 616, 741, 810.
 Bischoff 489.
 Bistrzycki, A. 290.
 Black, J. 10, 11, 12, 14, 18.
 Blanda 307.
 Blanner, Julia E. 402.
 Blaszc 752.
 Blau 474.
 Blum 194, 608, 617.
 Blumenthal, F. 673, 680, 707, 710, 740, 757.
 Blurnier N.
 Bochefontaine 70, 255, 414, 416.
 Bock, J. 80, 81.

- Bodansky 84.
 Bodfors 240.
 Bodländer 70.
 Boecker, E. 643.
 Boedecker 153, 652, 671.
 Boehm, G. 788.
 Boenheim, F. 833.
 Bogert, M. T. 300, 842.
 Böhm, L. 186.
 —, R. 145, 309, 311, 343, 775.
 Böhme 51.
 Bohland 643, 827.
 Bohne, A. 803.
 Bohr 82.
 Bokorny 132, 804.
 Bomer, M. L. 85, 389.
 Bondi, S. 558.
 Bondzynski, St. 44.
 Bonfred 85.
 Borcis 211.
 Borissow 84.
 Boruttau, H. 451, 460.
 Botkin 15.
 Bouchard 544.
 Bouchardat 12.
 Bougault, J. 611.
 Bourget 571.
 Bourru 255.
 Bovet 581.
 Boye 90.
 Boyer, P. 368.
 Braatz 283.
 Brabant, V. 344.
 Bradbury 94.
 Brahm, Carl 211, 588.
 Brahmachans 748.
 Brandenburg, W. N.
 Brat, H. 819.
 Braun, H. 130, 261, 386.
 —, J. v. 129, 131, 143, 164,
 277, 321, 339, 340, 354, 365,
 369, 370, 389, 422, 426, 427,
 456, 457, 458, 837, 838, N.
 Brauns, D. H. 805.
 Braunsdorf, O. 321, 389.
 Braunstein 625.
 Bredt, Jul. 786, 790, 791.
 Breest, Fr. 630.
 Breinl 705.
 Breslauer 538.
 Brieger, L. 193, 226, 345.
 Brill 406.
 Brion 137.
 Brissemoret 51, 764.
 Brissonet 584.
 Brook 608.
 Brown, C. 30, 69, 145, 308,
 309, 310, 428.
 —, W. H. 734.
 Browning, C. H. 546, 646.
 Bruck 690, 754.
 Brühl 250, 792.
 Brüning 777.
 Brugsch, Th. 832, 839, 842.
 Bruni 143, 646.
 Brunr, Fritz 673.
 Brunner, O. 20, 213.
 Bruns, D. 87.
 Brunton, Lauder 13, 18, 37,
 51, 52, 68, 306.
 Brunz 542.
 Bruylant 121.
 Bry, Gertrud 454, 457.
 Buchheim 308, 358, 437.
 Buck 576.
 Budde, Th. 658.
 Bülow 195, 214.
 Bülzingslöwen 570.
 Bürgi, E. 146, 298, 703.
 Bulmer 721.
 Bunge 474, 694, 813.
 —, Benevenuto 13, 98.
 Bunsen, Robert 699.
 Bunzel 295.
 Burn, J. H. 377.
 Burow, R. 835.
 Burtles 476.
 Burt 627.
 Busacca, Attilio 71.
 Buschke 18.
 Busquet, H. 551.
 Butlerow 228.
 Buttler 583.
 Byasson 256.
 Byk, Heinrich 296.
 Caccia, P. 712.
 Cahan, M. H. N.
 Cahn, Josef 275.
 Cahours 313.
 Caldeac 546.
 Calderato 496.
 Calilebe 122.
 Calmels 98.
 Calvery, X. O. 733.
 Camus 458.
 Canizzaro 782.
 Canné 252.
 Cano, J. M. 397.
 Carlson 699.
 Carnelutti 782.
 Carnot 506, 517.
 Carr, F. H. 330.
 Carvalho, L. 755.
 Cash 68, 93, 120, 333.
 Cattani 594.
 Cawston, F. G. 481.
 Cazeneuve 116, 161, 637, 638,
 640, 809.
 Cerecedo, L. R. 203, 204,
 211.
 Chabrie 137.
 Chadbourne 366.
 Chaplin 583.
 Chassevant, A. 52, 549.
 Chattaway 612.
 Chenal 605.
 Chevalier, J. 127.
 Chevallier 430, 540.
 Chilian, O. 96.
 Chintock, J. T. M.
 Chistoni, Alfredo 758.
 Choay 488, 494.
 Chon, K. K. N.
 Christensen 258.
 Christiansen, W. G. 722, 735.
 Churchman 636.
 Ciamician, G. 87, 598.
 Cianci 534.
 Ciusa, R. 833, 834.
 Claas, M. 697.
 Claisen 252, 533.
 Clapier N.
 Clark, G. A. 86, 634.
 Clarke, C. H. 377.
 Classen 648, 649.
 Claus 600.
 Clemm 831.
 Clemo, G. R. 390.
 Cloetta, M. 45, 83, 323, 324,
 411, 464, 803, 804.
 Closson, O. E. 805.
 Clutterbruk, P. W. N.
 Coester 87.
 Cohen, J. B. 611.
 Cohn 649, 652.
 —, G. 144, 164, 297.
 —, Henryk 690.
 —, Julie 254, 256, 262.
 —, P. 397.
 —, R. 119, 189, 195, 196,
 199, 203, 204, 212, 213,
 306.
 Cohnheim, O. 696.
 Colman, James 774.
 Combemale 429, 491,
 Combes 487.
 Concetti 258.
 Connert, H. 818.
 Conrad 515, 610.
 Conradi 547.
 Contardi, A. 651.
 Cooper, E. A. 543, 545, 627,
 628.
 Copeland, A. J. 353.
 Coppola 103, 147, 184, 311,
 345, 782.
 Coronedi 480.
 Cossmann 112.
 Costeanu, N. D. 747.
 Couture, E. 95.
 Cow, Douglas 300, 626.
 Cox, H. E. 71.
 Crepieux 572.
 Cretcher, L. H. 406.
 Cubasch 697.
 Cuisa 480.
 Curci 28, 29, 51, 54, 85, 121,
 312, 313, 435, 476.
 Curtius 235, 831.
 Cushny, A. R. 139, 140, 141,
 142, 326, 335, 336, 453, 747.
 Cutolo 586.
 Dafert, O. A. 700.
 Dakin 173, 174, 176, 205, 451,
 452, 611, 612, N.
 Dale, Dorothy 142.

- Dale, H. H. 76, 77, 143, 337, 450, 454, 460, 462, 465, 475, 480, 514.
 Danilewsky, B. 691, 802, 812.
 Danysz, J. 741, 744.
 Darier 363.
 Dassonville 503.
 Dauber, Maria 260.
 Daufresne, M. 611.
 Davidson 413.
 Dean, A. L. 678, 679.
 Decker 431, 443.
 Delerenne 337.
 Delk 487.
 Demme 230.
 Denis, W. 827.
 Derin 326.
 Dermoy 732.
 Descomps, P. 817.
 Desgrez, C. A. 99, 109.
 Deuel 817.
 Deutsch 289.
 Dewar 30, 225, 306, 307, 315, 325.
 Diefenbach 762.
 Diels, O. 101, 489.
 Dietel, Fr. 753.
 Dilthey 514.
 Dittmar 606.
 Dixmore, A. C. 529.
 Dixon, W. E. 76, 261, 348, 430, 529, 626.
 Doehring 674.
 Döllken, A. 122.
 Doerr, R. 16.
 Dohrn, Max 195, 786, 833.
 Doisy, E. A. 826.
 Dollfus 612.
 Dommer, W. 532.
 Donath 189, 225, 588.
 Dontas, S. 796.
 Dott 412, 414, 415, 420, 421, 422.
 Dougherty, Katherine 259.
 Dox, W. Arthur 164, 508, 509, 510, 518, 522.
 Dragendorff 45.
 Dreser, H. 24, 110, 199, 272, 415, 479, 524, 684.
 Dreyfus, G. L. 742.
 Dryfuß 14.
 Dubois, R. 89, 90, 133, 485.
 Duclaux 137.
 Dudley, H. W. 465.
 Duggan 53, 555.
 Duin, C. F. van 95.
 Dujardin-Beaumetz 65, 279.
 Dunstan 93, 120, 333, 768.
 Durrau 147.
 Ebstein, W. 183, 765.
 Eckard 276.
 Eckhardt 427.
 Eckler, C. R. 480.
 Eder, R. 763.
 Edinger 124, 666.
 Eekhout, A. v. d. 497, 498.
 Ehrenthal 802.
 Ehrlich, F. 143, 459.
 —, P. 5, 31, 32, 33, 37, 48, 64, 66, 68, 96, 116, 139, 155, 199, 229, 296, 311, 313, 326, 328, 348, 349, 350, 352, 353, 370, 375, 542, 543, 544, 627, 634, 636, 639, 644, 674, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 716, 717, 721, 722, 724, 740, 743, 745.
 Eichengrün 647, 691.
 Eichhoff 594, 659.
 Einbeck 182.
 Einhorn 349, 350, 351, 352, 393, 398, 403, 581, 582, 634, 788.
 Eisenberg 636.
 Ellinger, Alexander 192, 203, 204, 480, 534, 551, 552, 614.
 —, Ph. 276.
 Ellison 255.
 Eloy 410.
 Embden 177, 178, 194, 197, 406, 408.
 Emich, F. 86.
 Emmel 686.
 Emmerich 588.
 Endemann 583.
 Engel 182, 815.
 Engeland, R. 342.
 Engelen 26.
 Engelmann, Max 822.
 Engfeldt, N. O. 611.
 Eppinger, H. 185.
 Epstein 408.
 Erb 609.
 Erdmann, E. 88, 89, 111.
 —, H. 622.
 Erhardt, Erwin 406.
 Esslemont, John E. 763.
 Ewins, A. J. 197, 337, 339, 342, 343, 466, 475.
 Fabre, R. 518, 676.
 Fabris 782.
 Fabry, J. 743.
 Fahlberg 274.
 Fairbrother, Th. H. 635.
 Falck 87, 318, 324, 326, 431, 439, 440, 474.
 Falkson 349.
 Falta 194.
 Faust, E. S. 5, 78, 125, 126, 423, 795, 802.
 Fay 275.
 Feiler, M. 643.
 Feist 804, 805.
 Feldt, Adolf 754, 758.
 Felke 752.
 Fellenberg, Th. 180.
 Fellner 431, 644.
 Feneulle 127.
 Ferre 102.
 Feuerstein 769.
 Ficker, M. 631.
 Fieger, J. 806.
 Fierz-David H. S. 788.
 Figdor W. 776.
 Filehne 36, 43, 54, 65, 68, 69, 94, 106, 107, 120, 230, 235, 236, 247, 322, 323, 330, 351, 352, 357, 358, 375.
 Filippi, E. 51, 243, 499, 817.
 Fillips, Ed. 193.
 Findlay, L. 87.
 Fiquet, Edmund 98, 101.
 Fischer, Bernhard 796.
 —, E. 49, 146, 158, 196, 238, 343, 372, 374, 508, 510, 511, 514, 517, 604, 605, 655, 681, 702, 703.
 —, Hans 200, 214, 733.
 —, O. 230.
 Fischl, Viktor 199.
 Fisher, B. C. 716.
 Fiske, C. H. 83.
 Flächen, F. 469.
 Fleig, C. 766.
 Fleischer, K. 258, 441, 447, 531.
 Flig 489.
 Florence, G. 95.
 Flury, F. 331, 700, 703, 802.
 Foa, C. 25.
 Fodera 133, 138.
 Formanek 68.
 Forstbach 183, 206, 819.
 Forster 394, 422.
 Fourneau, Ern. 334, 337, 380, 381, 384, 395, 718, 800.
 Fournier, L. 715, 752.
 Fränkel, S. 29, 197, 314, 357, 449, 450, 451, 508, 775.
 Franchimont 97, 98.
 Frank, E. 86. *N.*
 Frankland 137.
 Franz 794.
 Franzen 647.
 Fraser 30, 308, 309, 310, 428, 804, 805.
 Fredericq, H. 65.
 Frei, W. 542.
 Frenkel, Bronislaw 411.
 Frerichs, G. 480, 499.
 Fresal 827.
 Frese 71.
 Freudenberg, K. 253.
 Freund, M. 334, 413, 424, 431, 432, 437, 438, 439, 440, 441, 445, 475, 510, 531.
 Frey, Ernst 802.
 Freyss 231.
 Friedberger 698.
 Friedenthal, H. 26, 540.
 Friedländer 157, 569.
 Friedmann, E. 176, 177, 178, 179, 180, 195, 213, 449, 452.
 Friedrich 679.
 Fritsch 440.
 Fritzel, W. 795.
 Fritzsche 588.

- Fröhlich, A. 93.
 Fromherz, Konrad 180, 186, 381, 384, 395, 535.
 Fromm, E. 72, 623, 784.
 Fry 786.
 Fuchelmann, J. M. 801.
 Fuchs 86, 297, 488, 491, 649.
 Fühner, H. 50, 51, 61, 87, 147, 189, 314, 636, 698.
 Fürth, O. 449.
 Fujimori 380.
 Fujunto, G. 678.
 Fukats, A. 607.
- Gabriel, S. 125, 315, 478, 774.
 Gadamer 139, 434.
 Gärtner, S. 487.
 Galewsky, E. 723, 810.
 Gamgee 18.
 Ganassini, Domenico 753.
 Garino, Maio 217.
 Garnier, M. 549.
 Gastaldi, G. 604.
 Gatte, J. 758.
 Gaucher, Louis 814.
 Gaude, G. 289.
 Gauff 475.
 Gaule, Justus 327.
 Gautier 700.
 Gautrelet, E. 570, 676.
 —, N.
 Gavron, J. L. 712, 740.
 Geinitz, R. 756.
 Gensler, E. P. 499.
 Gentsch, Kurt 552.
 Geppert 533, 831.
 Gerber, A. 363.
 Gergens 87.
 Gerhardt, D. 479.
 Gerngroß, O. 462, 560.
 Gerver 151.
 Giacosa 65, 70, 88, 102, 183, 192, 281.
 Gibbs, W. 34, 61, 69, 84, 88, 103, 132, 133, 183.
 Gibson, H. V. 826.
 Giemsa 254, 255, 256, 260, 264, 710, 718, 725, 738, 753, N.
 Giese, W. 631.
 Gesler, M. 392.
 Gilbert, A. 242, 243, 580, 817.
 Gilman 394.
 Ginzberg 119, 315.
 Givaudan 269, 684.
 Glaser, E. 545.
 Gley 494.
 Glück 754.
 Goeb 791.
 Gössl, Josef 547.
 Göttler, Max 245.
 Goldfarb 99.
 Goldschmidt, K. 293, 294, 401, 436, 505.
 —, Samuel 186.
 Goll, O. N.
- Golovanoff, K. 817.
 Golowinski, J. W. 107.
 Gonder, R. 640.
 Gornaja, Sossja 312, 703.
 Goto, M. 832.
 Gottlieb, R. 26, 75, 185, 353, 358, 425, 549, 657, 794.
 Gottlieb-Billroth, H. 537.
 Gräflin 645.
 Graehlin 66.
 Graevenitz, F. 86, 127.
 Graf, H. 391.
 Gram, C. 67, 818.
 Granville, Mortimer 229.
 Greenless, J. R. C. 419.
 Greiner, Karl 801.
 Grenville 606.
 Gressel, E. 604.
 Grethe 227.
 Grignard 266, 269, 272, 357.
 Grimaux 255, 271, 414, 420.
 Grimm, V. 71, 485.
 Grisson 217.
 De Groot 695.
 Groß, Oskar 25, 409.
 Großer 206.
 Gruber, G. 321.
 Guareschi 326.
 Gudzent, F. 838.
 Guénot, L. 715.
 Günzburg 322.
 Günzler 551.
 Gürber 326, 327, 329.
 Gueylard 115.
 Guggenheim, M. 76, 138, 197, 463, 466, 473.
 Guigaar, Hugh Mc. 111.
 Guinard 429.
 Guje 760.
 Gundermann, K. 75.
 Gutbier, A. 689.
 Gutmann 639.
 Guttman, P. 273, 573.
 Guyer, A. 801.
- Haas, G. 79, 350.
 Hämäläinen, Juho 209.
 Hager 697.
 Hahn, G. N.
 —, M. 83.
 Hailer, E. 74, 547.
 Halberstädter, L. 258, 260, 264.
 Haldane 93.
 Halle, Walther L. 449.
 Halliburton 336.
 Hallstein, A. 741.
 Halsey, F. T. 51, 183, 504.
 Hammer 768.
 Hanslik, Paul 72, 77, 89, 123, 464, 556, 653.
 Hantsch, A. 97, 98, 489, 611, 612.
 Hard, Saburo 18.
 Harden, A. 815.
 Hardy, Whethann 21.
- Hare 132.
 Harloff, E. 188, 532.
 Harnack, E. 19, 217, 306, 343, 420, 430, 503.
 Harold, C. H. H. 453.
 Harras, P. 83.
 Harrasz 536.
 Harries 140, 141, 374.
 Harrington, C. R. 608, 609.
 Harris, D. F. 199.
 Harry, J. 817.
 Hart, Merrill C. 717.
 Hartmann, H. C. 84.
 Hartmann, M. 842.
 Hartoch, W. 749.
 Harzbecker, O. 760.
 Hata 706, 715.
 Hauptmann, A. 492.
 Hay 96.
 Hayashi, H. 326, 533, 784.
 Haycroft 149.
 Haymann 586.
 Hayward, E. 639.
 Heathcote, R. St. 785.
 Hebra 624.
 Hedborn, Karl 802.
 Hedon 489.
 Heffter, A. 45, 52, 100, 111, 126, 212, 331, 358, 485, 489, 619, 699, 764.
 Heidelberger, M. 259, 262, 264, 718, 734, 805.
 Heiduschka, A. 165.
 Heilig, Robert 673.
 Heilmer, G. 404.
 Heimann, H. 426.
 Heinemann, Felix 702.
 Heinrich, G. 768.
 Heintz 229, 334.
 Heinz 84, 237, 246, 306, 307, 403, 421, 581, 656, 662, 791.
 Helfand, Max 203.
 Helferich, B. 532.
 —, Oregon 72.
 Helmers 621.
 Helmssoth, C. 825.
 Hemmerter 60.
 Henius, Kurt 185.
 Henocque 235.
 Henrichs, R. 771.
 Henriot 489, 490.
 Henry, L. 33, 497, 547.
 Henschke 584.
 Hensel, Marie 187, 203, 205.
 Hepp, B. 669.
 —, Paul 275, 279.
 Hermann, L. 103, 487.
 Hermanns, Leo 180, 186, 190, 806.
 Herter 90, 92, 198, 200, 210.
 Hertkorn, J. 592.
 Hertwig 97.
 Herz 493.
 Herzig, J. 805.
 Herzog, J. 534.
 —, R. O. 546.

- Herzog, W. N.
 Hess, Ludwig 752.
 Hesse 254, 401, 420, 421, 763, 782.
 Hesz, L. 84.
 Heubner 128, 279.
 Heuck 283.
 Hewitt, L. F. 718, 734.
 Heyde, M. 87.
 Heyl 651.
 Heymann 102.
 Heymans, C. 115, 640.
 Hieger, J. 757.
 Hildebrandt, H. 68, 77, 128, 133, 134, 142, 143, 202, 205, 207, 209, 210, 212, 257, 278, 291, 310, 314, 315, 330, 377, 412, 420, 430, 479, 533, 655, 784, 785, 831.
 Hill, A. E. 733.
 —, R. 122.
 Hindler, K. 459.
 Hinsberg 282, 285, 290, 297, 456, 473, 494, 544.
 Hirose, W. 626.
 Hirsch 197.
 —, C. V. 125.
 Hirschfelder, A. D. 56, 227, 398, 399.
 His, W. 205, 306, 827, 828.
 Hixon, R. M. 253.
 Hjort, Axel M. 399.
 Hlasiwetz 435.
 Hoberg 253.
 Hochheimer, Ph. 386.
 Hodel 787.
 Hoerber 149.
 Höhnel 667.
 Höring, P. 650.
 Hörung 543.
 Hößlin 184.
 Hoff, van 't 32, 33.
 Hoffa 87.
 Hoffmann, A. 820.
 Hofmann, A. W. 618, 828.
 —, K. A. 618.
 —, Karl 685.
 Hofmeister, F. 26, 80, 81, 205.
 Hollande, A. Ch. 758.
 Hollemann 151.
 Hopf, H. 537.
 Hopkins, B. S. 627.
 —, G. 608.
 Hoppe-Seyler, G. 69, 84, 199, 236, 313.
 Horlacher, E. 392.
 Horroch 486.
 Horsters, H. 839, 842.
 Hosoda, Takashi 463.
 Hotz, Max 388.
 Houghton 570.
 Howard, J. W. 71.
 Hoyer 431.
 Huber 826.
 Huchard 817.
 Hügel, G. 748.
 Hültenschmidt 479.
 Hueppe 666.
 Hürthle, R. 502.
 Hüsgen, H. 684.
 Hug, E. 141.
 Hugouneq, L. 95.
 Hunt, R. 100, 101, 102, 103, 257, 312, 336, 337, 339, 340, 341, 342, 347, 722, N.
 Hunter 124.
 Hupf, Frz. 826.
 Huppert, O. 689.
 Hurtz, A. W. 399.
 Igersheimer, J. 700.
 Ihmsen 311.
 Ikada, Yasuo 75, 142, 457.
 Ilzhöfer, H. 96.
 Imm, Johannes 634.
 Immerwahr, Paul 548.
 Impens 386, 497, 518, 522, 770, 771, 806, 815.
 Ingersoll N.
 Ishiwara, F. 405, 460, 469, 541, 546, 721.
 Ishizuka 138.
 Israel, Eugen 663.
 Issekutz, B. 364, 607.
 Iwakawa, K. 434.
 Iwanoff, A. 640.
 Izar 758.
 Jacob, W. J. 653.
 Jacobi, C. 316, 478, 533, 592, 784, 836.
 Jacobs, W. A. 259, 718, 734, 805.
 Jacobsen, O. 491.
 Jacobson, C. A. 113.
 Jaffe, Max 90, 97, 135, 180, 187, 195, 206, 212, 213, 247, 248, 276, 315, 493, 780.
 Jaeger, Ed. 468.
 Jakoby, Martin 548.
 Jaksch, R. 226, 227, 289.
 Janowski 796.
 Japp 413.
 Javvis 772.
 Jaworski 291.
 Jensen, H. H. 398, 399, 493.
 Jess, A. 226.
 Jez 292.
 Joachimoglu, G. 484, 485, 532, 626, 627, 698, 702, 786.
 Joanin 237.
 Joanovics, G. 90, 173.
 Jodlbauer 232, 292, 770.
 Joerrens, P. 690.
 Johannessohn 587.
 John, H. 199.
 Johns, C. O. 818.
 Jolyet 69, 313.
 Jones, W. 185.
 Jonescu, D. 319, 323.
 Jordan, 87, 111, 312.
 Joseph, Max 652.
 Joss 226.
 Josset, I. 676.
 Jowett 141, 360, 361, 362, 449, 475, 476.
 Joy, A. C. 772.
 Juan, S. F. N.
 Jürgensen 38.
 Jürsz, F. 127.
 Jungfleisch 542.
 Juvalta 186, 193.
 Kadisch, E. 631.
 Kahlenberg 148.
 Kahn, R. 716.
 Kalb, L. 608.
 Kalberloh 742.
 Kamm, Adams 387.
 —, Oliver 388, 390, 393.
 Karczag, László 114, 137.
 Karrer 33, 260, 268, 269, 338, 392, 480, 541, 625, 713, 716, 720, 724, 725, 729, 741, 745, 771, 777, 779.
 Kaspari 757.
 Kast 487, 526, 527, 536, 619.
 Kastein 101.
 Kastle 216.
 Kather, B. 251.
 Katz, J. 256, 438.
 Katzenelbogen 700.
 Katzenellenbogen, S. M. 823.
 Katzenstein 191.
 Kaufmann, A. 111, 151, 267, 268, 270.
 Kaufmann, Charles 399.
 —, Ludwig 624.
 Kawakita, J. 757.
 Kay, H. D. 176, 359.
 Kehrner, M. 438, 461.
 Kehrman 640.
 Keim, P. 425.
 Keip, J. 838.
 Keith, Drew H. D. 627.
 Keller, J. 308.
 Kendall 608.
 Kendrick 30, 225, 306, 307, 315, 325.
 Kerner 259.
 Kerteß, E. 197, 204.
 Keryon, J. 611.
 Kieß, A. 689.
 Kießling, Werner 71.
 Kikkoji, T. 83, 189.
 Kiliani 802, 803.
 Kinder, Karl 447.
 Kindler, K. 427.
 King, H. 377, 709, 717, 734, 735, 737.
 Kionka 87, 149, 421, 631, 799.
 Kircheisen, M. 242.
 Kirschbaum, G. 321.
 Kirssanow 474.
 Klapp 642.
 Klarman, E. 776.
 Kleine 276.

- Kleist, H. 111, 119.
 Kleitmann, N. 92.
 Klemperer, F. 755.
 Kligler, J. J. 636.
 Klingsberg 88, 193, 194.
 Klingler, R. 87.
 Klobbie 94.
 Klopfer, Volkmar 704.
 Knaggs, J. E. 626.
 Knapp 584.
 Knoll, S. 821.
 Knoop, F. 173, 175, 177, 197, 204.
 Knopf, W. 742.
 Knorr, L. 233, 234, 247, 248, 410, 411, 421, 428.
 Kober, P. A. 711.
 Kobert, Karl 245, 246.
 Kobert, R. 17, 89, 119, 238, 243, 244, 245, 343, 405, 453, 523, 630, 633, 694, 703, 716, 781, 806.
 Koby 400.
 Koch 491.
 —, E. M. 54, *N.*
 —, E. W. 21, 480, 481.
 —, Robert 115, 754.
 —, W. F. 87.
 Kocher 659.
 Kochmann, M. 399, 537, 756.
 Kögel, H. 421.
 Koehler 293.
 Koehne 105, 183, 184, 193.
 Kölsch, F. 95.
 König, W. 160.
 Königs 30, 157, 230, 232, 254, 259, 266, 306, 490.
 Koger, A. 758.
 Kohlhammer 475, 476.
 Kohlrausch, Arnt 117, 311.
 Kolbe 556, 557.
 Kolle, W. 683, 693, 721, 724, 734, 742, 749, 752.
 Koller 377.
 Kolmer, J. A. 481, 723, 740.
 Kolshom, E. 300.
 Komarow, S. A. 86.
 Kondo, M. 182.
 Konishi, M. 191, 192.
 Koppe 45.
 Koppel 760.
 Koslowsky, S. 780.
 Kossel, A. 210.
 Kotake, Yashiro 179, 190, 191, 192, 202, 466, 614.
 Kottmann, K. 686.
 Kovalevsky, K. 104.
 Kowalevsky 194.
 Kraft 81.
 Kramer, F. 484.
 Kratter 45.
 Krauth, W. 234.
 Krayner 430.
 Krehl, L. 794.
 Kreidemann 271.
 Kreis, Ulr. 826.
 Kretschmer 780.
 Krey, W. 494.
 Krimberg, R. 342.
 Krönig 25, 540, 673.
 Krohl, P. 183.
 Krohmayer 808.
 Kropp 431.
 Krüger, M. 106, 185.
 Kubota, Seiko 381.
 Kuckein 192.
 Külz, F. 20, 25, 79, 309, 310.
 Küster, C. 551.
 Kuhn, P. 749.
 Kunkel, 146, 312.
 Kurdinowski 433.
 Kuroda 104, *N.*
 Kurz, S. 770.
 Kussmaul 793.
 Kusunoki, Michio 689.
 Kutscher, F. 313, 342.
 Kuwahara 645.
 Kwan, P. F. 499.
 Kwoda, M. 806.
 Labraze 827.
 Ladenburg 143, 322, 329, 360, 361.
 Laidlaw, P. P. 197, 311, 330, 436, 437, 466, 475.
 Landen, H. 552.
 Landerer 581, 587.
 Landgraff 103.
 Lang, S. 121, 197.
 Lange 122, 650.
 Langer, H. 641.
 Langgard 531.
 Langlois 254, 255.
 Langstein, L. 197.
 Lapin 792.
 Laqueur, E. 642, *N.*
 Laubenheimer 546, 610.
 Lauch, Richard 657.
 Laufenaue 15.
 Launoy, L. 51, 143, 310, 311, 339, 380, 677.
 Lautenschläger, L. 196, 779.
 Laveran 606, 698, 725, 747.
 Laves 658.
 Lawrow 235.
 Laws, Parry 53, 535.
 Lazzaro 688.
 Lea, Carey 688.
 Leathes 173.
 Lebeau, P. 307.
 Ledebt 337.
 Leech 86.
 Lees 419, 421.
 Leger, E. 762.
 Le Heux, J. W. 337.
 Lehmann, V. 208.
 Leitchs 645.
 Leiter, L. 104.
 Lenz, E. 640, 642.
 Leo, H. 791.
 Leonhard, C. S. 703.
 Lepine 111, 637, 638.
 Lepétit, R. 297.
 Lermuth 18, 19.
 Leschke, Erich 689.
 Lesnik, M. 192, 208.
 Lesser 151.
 Leube, E. 822.
 Leubuscher 428, 434.
 Leupold, Fr. 724.
 Levaditi, C. 125, 677, 715, 718, 743, 752, 753, 755, *N.*
 Levene 185.
 Levina, L. 336.
 Levintahl, W. 186.
 Levisohn 827.
 Lewin, C. 754.
 —, L. 90, 91, 112, 121, 217, 362, 651, 657, 786.
 Lewis 123, 185, 215.
 Ley 609.
 Lyeen, P. 786.
 Lichtenstein 826.
 Liebermann, C. 809.
 Liebing, Ernst 188, 532.
 Liebrecht 662, 799.
 Liebreich, O. 72, 73, 349, 485, 486, 496, 646, 668.
 Likhatscheff 207.
 Lilienfeld, L. 691, 693.
 Limpricht 397.
 Lindemann, W. 312.
 Linden 758.
 Lippmann 258.
 Lipschitz 97.
 List 274.
 Lister, J. 548, 686.
 Litten 239.
 Lloyd, D. Felton 259.
 Locher, F. 392.
 Loeb, J. 20, 21, 114, 548.
 Löb, Leo 757.
 Loeb, O. 111, 308, 604.
 Löffler, W. 197.
 Löhe 757.
 Loeurt, M. 87.
 Loevenhart, A. S. 76, 385, 387.
 Loew, O. 18, 34, 35, 36, 37, 70, 84, 85, 87, 93, 115, 124, 125, 338.
 Loewe, S. 466.
 Löwe 456.
 —, Oskar 113.
 Loewenthal, F. 657.
 Loewi, O. 93, 451, 453, 806.
 Löwinger, O. 363.
 Loewy, A. 496, 632, 760.
 Lo Monaco 87, 533, 599, 780, 787.
 Loos, Fr. 308, 479.
 Lottermoser 667.
 Loujorrais 637.
 Louise 78.
 Love, G. R. 454.
 Low, G. C. 481.
 Lublinski, W. 688.
 Luchsinger, B. 343.

- Lucke, B. 753.
 Ludwig, E. 668.
 —, M. 779.
 Lüssi 400.
 Luff 245, 334.
 Lumière, August 239, 522, 535.
 Lundberg, Harald 640.
 Lundholm, A. 399.
 Luquet, A. 732. [216.
 Lusini 66, 104, 105, 122, 124,
 Lussana 531.
 Lustgarten, S. 684.
 Lutz, L. 95.
 Luzatto, R. 72, 75, 76, 78,
 174, 177, 184, 198, 596, 833,
 834.
 Lyan 381.
 Lyonnet 570.

 Maasz, Th. A. 492.
 Macallum 695.
 Macchiavelli 139, 256.
 Mac Donagh 618.
 Mac Elvain, S. M. 379.
 Macht, D. J. 61, 139, 241,
 398, 780.
 Mac Keith, M. H. 802.
 Mac Kenzie, Alex. 191.
 Mackgill 93.
 Macoprenne 590, 592.
 Madinaveitien, A. 455.
 Maerfosi, Pio 56, 118, 174,
 175, 431, 433, 435, 438, 572,
 695, 761.
 Magidson 152.
 Magnus-Levy, A. 178, 201.
 Mahnert 283.
 Mainz, G. R. 142.
 Mairet 491.
 Majert, W. 295.
 Majima, R. 132, 466.
 Major, R. H. 86.
 Makenzie 768.
 Malat 116.
 Mallèvre 83.
 Mameli 714.
 Manasse 791.
 Mancini, M. A. 605.
 Manimi 792.
 Mannaberg 233.
 Mannich, C. 251, 379, 386,
 404, 453, 531, 821.
 Manson-Bahr, P. 747.
 Manteufel 740.
 Marasse, S. 557.
 Marcacci 359.
 Marchoux N.
 Marmé 95.
 Marquis 411.
 Marshall 73, 93, 94, 362, 476,
 765.
 Martenson 759.
 Marvel, C. S. 472.
 Maschmann, E. 722, 741.
 Massen 83.

 Masucci, P. 808.
 Mathews, A. P. 21.
 Matsumoto 90.
 Matsuo, Iwao 186, 454, 757.
 Matsuoka, Zenji 190.
 Matta, B. 758.
 Mattai, C. 481.
 Mattisson 480.
 Mavrogordato 93.
 Maxim, M. 806.
 Maximowitsch 98.
 Mayer, André 71, 72, 73,
 —, C. N. 703.
 —, Paul 54, 110, 125, 155,
 174, 181, 208.
 Mayor, A. 141, 448.
 Mazzara 494.
 Meili 134.
 Meiszner, R. 20, 89, 90.
 Meldolesi, G. 254.
 Melikoff, P. 162.
 Mendel, F. 273.
 —, L. B. 105, 817, 818.
 Mendelejeff 15, 17.
 Menge, G. A. 339.
 Menieur 546.
 Menozzi 144.
 Merek, E. 349.
 Mering, J. 61, 208, 281, 282,
 283, 289, 293, 415, 416, 418,
 486, 487, 488, 517, 531, 581,
 604, 656, 668, 681, 785.
 Merkel, Adolf 206, 256.
 Merling 373.
 Mesnil 636, 644, 645, 698.
 Messinger 592, 594.
 Metz, E. N.
 Meyer, Arth. 806.
 —, Ernst 198, 496.
 —, H. H. 47, 147, 306, 314,
 453, 493, 536, 656, 659, 660,
 762.
 —, Hans H. 131, 300, 344,
 448.
 —, H. 339.
 —, K. H. 537.
 —, Robert 762.
 —, V. 26, 33, 75, 79, 99, 146,
 239, 487.
 Michaelis, A. 244, 704, 716.
 —, M. 430.
 Michailow 633.
 Michaud 548.
 Mießner 124.
 Miller 254, 256, 257.
 Miltner, T. 492.
 Minnich, W. 587.
 Minunpi 480.
 Minkowski, O. 185, 822.
 Miquel 121.
 Mita, J. 504.
 Mitscherlich 10.
 Modica 85, 91, 95.
 Mörner, K. A. H. 217, 276, 285.
 Mohr 430, 435, 438, 581, 764,
 770, 809.

 Moir, J. C. 141.
 Moleschott 589.
 Molle 568.
 Mollgaard 755.
 Moodi, W. 199.
 Moore, Benj. 95, 473, 766.
 Morénoy, Matz 347.
 Morgan, G. T. 587, 627, 628,
 719.
 Morgenroth, J. 237, 258, 260,
 261, 262, 263, 264, 367, 389,
 642.
 Mori, Yoshitane 187, 191.
 Morinaka, K. 587.
 Mosetig 589, 636.
 Mosso, Ugolino 186, 296, 348,
 489, 490.
 Mouneyrat, A. 700, 711, 714.
 Mouneyron 760.
 Muenzen, J. B. 203, 204.
 Münzer, E. 606.
 Müller, Franz 26.
 —, H. 84.
 —, Hugo 752.
 —, R. 733.
 —, W. 788.
 Mulzer 740.
 Muneji, Akamatsu 56.
 Munn, L. E. 627.
 Murai, J. 171.
 Murch, W. O. 734, 735, 737.
 Murco 700.
 Murell 429.
 Muto, K. 326.
 Myttenaere, F. de 729.

 Nägeli 25.
 Nagai 381, 390, 457.
 Namura, H. 171.
 Nardelli, G. 613.
 Navarro, L. Martin 715, 718.
 Nebelthau, Eberhard 69, 91,
 535, 573.
 Nef 98.
 Neisser, A. 594, 622, 672, 691,
 714.
 Nelson, E. K. 169, 170.
 Nencki, M. 31, 79, 83, 84, 92,
 117, 118, 154, 183, 190, 192,
 195, 208, 209, 214, 219, 230,
 291, 295, 535, 563, 565, 566,
 576, 581, 613.
 Nernst 33.
 Nesbitt 488, 573.
 Neter 770.
 Neubauer, O. 176, 179, 194,
 201, 204, 207.
 Neuberg, C. 25, 27, 54, 71, 83,
 137, 138, 174, 197, 206, 210,
 757, N.
 Neufeld, F. 643.
 Nicolaier, A. 183, 185, 650,
 651, 831, 833.
 Nicolas, J. 849.
 Nicolle 506, 636, 644, 645.
 Nicot 238.

- Niderehe, W. 227, 455.
 Niemilowicz 344.
 Nierenstein 705, 710.
 Nigeler 633.
 Noel-Paton 87.
 Noguega 430.
 Noller, C. R. 679, 733.
 Nonnenbruch 673, 788.
 Noorden 272, 405.
 Norrgard, N. 399.
 Nothmann, M. 86.
 Nothnagel, G. 344.
 Novy 349.
 Nunnely 485.
 Nyiri, W. 820.

 Oat 485.
 Obermayer 85.
 Obermiller, Jul. 550.
 Oddo 90, 278, 787.
 Oelkers, L. 183.
 Oeschlin, K. 701, 714, 725.
 Oesterle 762, 763.
 Ogata 757.
 Ogdén, K. 733.
 Ohta, Kohshi 182.
 Oka 198.
 Okada, N. 204.
 Okuschima, K. 118, 802.
 Oldenberg, L. 308, 424.
 Onaka, M. 708.
 Oppenheim, Kurt 673.
 —, M. 715.
 Oshika, Hiroshi 781.
 Oswald, Ad. 80, 81, 82, 609.
 Otani, Z. 198.
 Ott, E. 167, 168, 169.
 Otto 589.
 Overlach 294, 770.
 Overton, N. 47, 48, 413, 537.

 Paal, C. 126, 694, 772.
 Paderi, C. 181, 182, 329, 478,
 762, 818, N.
 Page, J. H. 337, 509.
 Paneth, Fr. 20.
 Pankow 56.
 Pannas 485.
 Parabini 112, 532.
 Pari, G. A. 143, 201.
 Parrer, P. 481.
 Paschkis, H. 85, 121.
 Pasqualis 813.
 Pasteur, L. 136, 139, 146.
 Paterno 533.
 Patta, Aldo 342, 712, 714.
 Paul 540.
 Paul, Th. 25, 585, 673, 689,
 827.
 Pauli, W. 27, 66.
 Pauly, H. 315, 449, 463, 479,
 831.
 Pawlow 83.
 Payne, W. B. 717.
 Pearce, L. 739.
 Pearson 158.

 Pechmann 85, 94, 355, 416.
 Pelchrzim, Hertha 152.
 Pelissier, P. 630.
 Pellaconi 433.
 Pembrey 431.
 Penzoldt 636, 772.
 Perelstein 298.
 Pereron 764.
 Perkin, W. H. 390, 477, 786.
 Perrin, F. 535.
 Pertik 623.
 Pesci 681.
 Peschié, S. 683.
 Petini 318, 319.
 Petretakis N.
 Petrini 135.
 Petzowa, M. 842.
 Pezoldt, F. 761.
 Pezzoli 691.
 Pfähler, E. 605.
 Pfeiffer 242.
 Philipps 431.
 Piantoni, G. 94.
 Piazza, J. G. 78, 125, 126.
 Picaud 60.
 Pick, E. P. 90, 336, 462, 481,
 598, 757.
 Pickering 69, 73, 108.
 Picon, M. 307.
 Pictet, A. 435, 441, 443, 479,
 480, 490.
 Pierzcyek 802.
 Pigorini 194.
 Pila 817.
 Pinner 318, 474, 475, 476,
 488.
 Pitini, A. 92, 307, 416, 452,
 801.
 Pittenger, W. H. 406.
 Piutti 144, 290.
 Plenck 324.
 Plimmer 705, 747.
 Plötz, W. 71.
 Plotho, Olga 26.
 Plugge, P. C. 227.
 Pohl, Julius 110, 126, 131,
 175, 180, 184, 187, 206,
 236, 312, 340, 426, 519,
 553, 772, 834.
 Pollak, L. 216.
 Polonowski, M. 318.
 Polstorff 419.
 Pommerring 88.
 Ponzio, P. 604.
 Pope 142, 475.
 Popi 491.
 Popielski 463.
 Porcher, M. C. 187.
 Portig 25.
 Posner, Th. 527.
 Posternak 815.
 Potrz, Hedwig 95.
 Pouchet 430.
 Poulsson, E. 139, 330, 349,
 350, 351, 397, 777.
 Preuße 202, 211, 213.

 Prevost 580.
 Pribram, E. 187.
 Prieß, H. 534.
 Pringsheim, J. 182.
 Priestley 18.
 Pschorr 194, 410, 412, 413,
 429.
 Pugal, J. 395.
 Pyman, F. L. 360, 394, 395,
 435, 464, 476, 481, 713.

 Quattrini, Mario 135.

 Rabe 95, 254, 268.
 Rabow 429.
 Rabuteau, M. 13, 14, 16, 18,
 309, 310, 312, 313.
 Rachel 197.
 Raida Hanns 87.
 Raimundi 84.
 Raiziß, George W. 712, 716,
 733, 740.
 Ranedo, J. 397.
 Raschig, F. 84.
 Raspail 744.
 Rassegna 758.
 Rate 266.
 Rathery, F. 336.
 Rautenberg 559.
 Ravenna, C. 87.
 Rawita-Witznowski 336.
 Rawsoult, E. 628.
 Read, W. T. 142, 521.
 Rehns 229.
 Reichel, T. H. 490.
 Reichert 84, 88, 183, 348.
 Reinking 651.
 Reinwein, H. 309.
 Rekowski 121.
 Remfry, F. S. P. 513.
 Renshaw, R. R. 312, 635,
 703, N.
 Reverdin 572.
 Reverey, S. 805.
 Reynolds, Sidney 661.
 — W. C. 330.
 Rheinboldt, H. 242.
 Rhode 254, 257, 300.
 Richards 198.
 Richardson 50, 60.
 Richaud, A. 801.
 Richet, C. 60, 489, 490.
 Richter 823.
 —, Charles 13.
 Riegel 818.
 Riegler 271, 553.
 Riesser, O. 187, 815.
 Rimini, Enrico 128.
 Rimpan, W. 547.
 Ringhardt 318, 474.
 Ritsert 405, 408, N.
 Ritter 254, 643.
 Ritz, H. 261, 693, 823.
 Ritzert, Kurt 397.
 Rixen 499.
 Robbins, B. H. N.

- Robert 753.
 Robinson 356, 477.
 Roch, M. 823.
 Rockemann, W. 199.
 Rodolico, L. 817.
 Röhl 644, 707.
 Röhmann, F. 199.
 Rösel 598.
 Roethlisberger, P. 835.
 Röttiger, August 271.
 Roger, Donris 679.
 Rohde 254, 256.
 Rollet 809.
 Rollin, G. 814.
 Romeis, B. 608, 609.
 Romensky, A. 493.
 Ronsze 432.
 Roos, J. 239, 291, 292.
 Rose, W. C. *N.*
 Rosefeld, S. 779.
 Rosemund, K. W. 444, 445, 446, 457, 461, 471, 531, 835.
 Rosenbach 592.
 Rosenberg 503, 612.
 Rosenfeld, Fr. 182.
 Rosenfeld, G. 182.
 Rosenhain 229.
 Rosenheim 831.
 Rosenstein 309, 642.
 Rosenthal 84, 634.
 Rosenthaler 688.
 Roßbach 584.
 Rost, E. 44, 211, 217, 523, 636, 654.
 Roth 688.
 Rothermundt 683, 749.
 Rothmann 700, 725.
 Rotter, Luise 834.
 Roux, L. 485.
 Row 473.
 Rowe, L. W. 613, 676.
 Rowntree, L. G. 751, 767.
 Roylance, J. 476.
 Runge 408.
 Runk 498.
 Rupe 719, 787, 793.
 Ruzicka, L. 265, *N.*
 Ryzmsza 199.
- Saar 397.
 Sabbatani, L. 21.
 Sabbath, S. 288.
 Sachs, F. 110.
 —, Otto 639.
 Sack 550, 621.
 Sahli 423, 572, 575, 581.
 Saiki, Tadasu 185.
 Sakellarios, E. 94.
 Salant, W. 92, 113, 116, 182, 635, 818.
 Saliskin 194.
 Salkowski, E. 117, 118, 125, 178, 180, 188, 202, 204, 211, 213, 214, 216, 404, 485, 646, 651, 695.
- Salomon 106, 107.
 Sanardi, P. 316.
 Saneyoshi, Sumio 137.
 Sansom 485.
 Santesson 52, 256, 311, 804, 849.
 Sarthly, A. 630.
 Sasaki, T. 213.
 —, Yomoshi 58.
 Satta, G. 596.
 Saxl 673.
 Scaffidi 695.
 Schadeck 671.
 Schadow, G. 94.
 Schaeffer 690.
 Schapirof 61.
 Schapkaiz 805.
 Scheffler, L. 630.
 Scheidemann 86.
 Scheidlin 684.
 Scheuerlen 22, 24.
 Scheunemann, B. 189.
 Schiemann 643.
 Schiff 328.
 —, Robert 488.
 Schiermann, O. 721.
 Schild 710.
 Schildowski 801.
 Schindler, R. 425.
 Schinkhoff 98.
 Schittenhelm, A. 87, 191.
 Schleich 647.
 Schloß, E. 21.
 Schloßberger, H. 261, 328, 721, 742.
 Schmiedeberg, O. 12, 29, 64, 76, 105, 136, 146, 192, 195, 270, 276, 281, 282, 289, 331, 342, 343, 523, 695, 802.
 Schmid, J. 198, 456.
 Schmidt, A. 373.
 —, E. 821.
 —, H. 629, 745, 747, 749, 750.
 —, Jul. 392, 412.
 —, W. 143, 413.
 —, 122, 130, 295, 343, 384.
 Schmitt 557, 563, 564, 586.
 Schmitz, H. L. 197, 385, 387.
 Schneegans 60, 62.
 Schneider 270, 543.
 Schneyer 640.
 Schnitzler, R. *N.*
 Schöbl 679.
 Schöllner, W. 22, 26, 670, 672, 673, 674, 676, 679, 681.
 Schoen, R. 794.
 Schönbach, R. 805.
 Scholtz, M. 143, 171.
 Schorn 217.
 Schossberger 679.
 Schott, E. 181.
 Schotte, Herbert 178, 190.
 Schotten, C. 219, 315, 316, 478.
- Schrauth, W. 22, 26, 670, 672, 673, 674, 676, 681.
 Schroeder, Knud 258.
 Schröder, W. v. 63, 411, 434, 817.
 Schroeter, G. 553, 561.
 Schrötter 410.
 Schroff 308, 313.
 Schryver 419, 421.
 Schubenko 292, 294, 452.
 Schulemann, W. 386, 794.
 Schultze 453, 499.
 Schultzen 79.
 Schulz, H. 19, 699.
 —, Otto 112, 198.
 —, O. F. 690.
 Schulze, H. 335.
 —, W. 477.
 Schumacher 688, 721, 754.
 Schumann, W. 749.
 Schumoff-Schimanofski 613.
 Schwart 696.
 Schwartz, A. 715, 752.
 Schwartzte 16.
 Schwarz 112, 334, 475, 476.
 — Leo 85, 181, 183.
 Schwen, Gustav 703.
 Schwieger, A. 803, 805.
 See, G. 234, 255.
 Seekles, L. *N.*
 Seel 763, 764.
 Seib, C. 489.
 Seide, Oskar 399.
 Seifert, Otto 657.
 Séjournet 623.
 Selig, Johanna 743.
 Serono, Cesare 758.
 Seupold 713.
 Shanks, W. F. 184.
 Sherwin, Carl P. 202, 203, 204.
 Shibata, Y. 757.
 Shimazono Ichimazono 126.
 Shimizu, T. 205.
 Shiple, G. J. 187.
 Shiratori *N.*
 Shiznaki, Tamura 311.
 Shizuaki, T. 205.
 Shoule 518, 519.
 Sido, Max 160.
 Siebel 573, 607.
 Sieber, N. 199.
 Siebert, Konrad v. 198, 499, 690.
 Sieburg, Ernst 84, 535, 705, 710, 729, 782, 783.
 Siegel, R. 143.
 Siegfried, M. 188.
 Sievers 376.
 Silber 598.
 Simon, J. 595.
 Sinn, O. 742.
 Sjollema, B. *N.*
 Skita, A. 455.
 Skorozewski, W. 834.
 Skraup, Z. 228, 229, 230, 257, 259.

- Slawu, J. 609.
 Slothower, G. A. 808.
 Smirnow 199.
 Smith, A. J. 481.
 Smith, Maurice J. 260, 708.
 —, Otto 572.
 —, W. J. 216.
 —, 123, 216, 485.
 Snow, O. W. 78.
 Sobel, Ph. 458.
 Söll, J. 87.
 Sohn, J. 834.
 Sollmann, Torald 389, 656, 658, 780.
 Sommaire 506.
 Sommer, H. 468.
 Sommerbrodt 575.
 Sonn, A. 228.
 Sorger, Karl 701.
 Souton 753.
 Späth, E. 458, 475.
 Speckau 152.
 Speyer, Edmund 411, 413, 424.
 Spiegel, L. 152, 288, 447, 701, 806.
 Spiegler, E. 619.
 Spindler, N. 84.
 Spiro 22, 24, 542.
 Stadelmann 89.
 Stadler, Hermann 547.
 Städel 295.
 Städeler 488.
 Starckenstein, E. 105, 242, 631, 833.
 Stauder 765.
 Staudinger, H. 129, 169, 170, 502.
 Steenhauer, A. J. 549.
 Steinauer 497.
 Steiner, F. 774.
 Steinfeld 659.
 Steinkopf, W. 72, 350, 703.
 Stendel, H. 184, 185.
 Step 486.
 Stephenson, W. 86.
 Stern 84, 182, 318.
 Sternberg, W. 115, 135, 153, 155, 159, 161, 198.
 Steward, Cooper 13.
 Stilling 632, 635, 636.
 Stix, W. 609.
 Stock, A. 265.
 Stocker 422.
 Stockmann, Ralph 65, 69, 217, 226, 315, 348, 351, 412, 414, 415, 420, 421, 422, 437, 556.
 Stockvis 98.
 Stolnikow 54, 58, 116, 411.
 Stransky, Emil 175.
 Straub, W. 98, 217, 423, 492, 520, 775, 776, 782, 804, 806.
 Strauss, F. N.
 Stricker 556.
 Stross, W. 794.
 Stroux 499.
 Strughold, H. 700.
 Stuber, B. 669.
 Stuchenschmidt, A. 37.
 Stuchlik 436.
 Stuple, G. J. 215.
 Stutzer, A. 87.
 Sugiura 757.
 Sundwik 208.
 Surmont 56, 582.
 Suter 584.
 Suwa, Akikazu 191.
 Suzuki 196.
 Sweet 185.
 Szili, Alexander 115.
 Szubinski 533, 784.
 Tafel 477, 478, 479.
 Taiber 485.
 Taine 590, 592.
 Takamine 449.
 Takeda 345, 499.
 Tallquist 125.
 Tannhauser, S. T. 795.
 Tappeiner 116, 213, 232, 252, 493, 641.
 Tarulli 599.
 Tattersfield, F. 548.
 Tauber 284.
 Tauret, G. 368.
 Taveau 341.
 Tavel 600.
 Teichmann, E. 747.
 Telle, H. 776.
 Thayer, F. K. 404.
 Thielemann 306.
 Thierfelder, H. 183, 202, 208.
 Thimm 551, 616.
 Thomae 445, 533.
 Thomalla 591.
 Thomas, Karl 178, 190.
 Thoms, H. 152, 234, 237, 397, 523, 716, 839.
 Thomson 705, 747.
 Thümen, F. 523.
 Tiemann, F. 143, 161, 445, 785.
 Tiffeneau 200, 429, 457, 461, 490, 499, 505, 506, 517, 518, 805.
 Tirelli, Luigi 660.
 Tiryakian 310.
 Todd, A. T. 676.
 Tollens, Karl 134.
 Tomarkin 600.
 Tomasczewicz 487.
 Tomaszczewsky, E. 88.
 Tomita, M. 159.
 Tomson 747.
 Tonella 325.
 Totani 202.
 Toy 429.
 Toyama 132.
 Traube, W. 48, 61, 379, 537.
 Trendelenburg 119, 651, 782, 783.
 Trenpel 124, 285, 287, 290, 297.
 Treuther 375.
 Trocello, E. 758.
 Trolddiener 401.
 Tropp, C. 718, N.
 Tsakalotos, D. E. 796.
 Tschirch 761, 763.
 Tschitschibabin 474.
 Tsuzuki 749.
 Tsykalas 481.
 Tubini, E. A. 819.
 Tunncliffe 263, 306, 583, 831.
 Tuschnow-Philipoff 196.
 Tutin, Frank 452, 461, 462.
 Ubaldi, Amadeo 53.
 Udranski 78.
 Uhl, Robert 758.
 Uhlenhut, P. 740, 748, 749.
 Uhlmann, Fr. 284, 795, 835, 842.
 Ulffers, F. 290.
 Umber, F. 794.
 Umerzawa 16.
 Underhill, F. P. 761.
 Unna 33, 68, 624, 808, 810, 811.
 Unverricht 772.
 Urbschat, E. 741.
 Uyada, Keiji 116.
 Vahlen, E. 89, 413.
 Vaillant 479.
 Valenti, Adriano 297, 604.
 Vamossy, Z. v. 296, 402, 573, 766.
 Vasiliu, Haralamb 186.
 Vaubel 363.
 Vechiu N.
 Velden, R. v. d. 604, 786.
 Veley 256, 485, 788.
 Vermersch 582.
 Vernon, R. H. 601, 626.
 Vierordt 479.
 Vieth, H. 764, 765, 808, 822.
 Vigneaud, V. 472.
 Vignon, L. 89, 90.
 Villinger 485.
 Vincent, Swale 336.
 Vinci, Gaetano 375.
 Virgilio, Ferrari 758.
 Vittinghof, V. 88.
 Voegtlin 699.
 Vogt 645.
 Vollert 668.
 Volmer, J. A. 645.
 Volwiler, H. 387, 390, 393.
 Vongerichten 410.
 Vortmann 592, 594.
 Voss, Walter N.
 Vossius 375.
 Voswinkel, H. 438, 533, 657, 800.
 Vulpian 146, 306, 312.

- Wahl 250.
 Walbum, L. E. 759.
 Walko 97, 199.
 Wallach 477.
 Waller 256.
 Walpole 466.
 Walter 626.
 Walters, A. L. 480, 481.
 Warden 764.
 Wase, J. C. 703.
 Waser, E. 320, 323, 324, 468.
 Wasicky, R. 481.
 Wasmuth, F. 486.
 Wassermann, A. v. 625.
 Waters 821.
 Weber, S. 64, 819.
 Weddige 773.
 Wedekind 99, 195, 782, 784,
 788, 790.
 Weil 635.
 Weinberg, F. 806.
 Weinhausen, A. B. 308.
 Weintraud 112, 833.
 Weise, W. N.
 Weiske 177.
 Weiss 826.
 Wellcome 713.
 Welmans 397.
 Wendel 431.
 Wendelstadt 644.
 Werler 667.
 Werner, F. 362.
 — H. 26, 33, 143, 254, 256,
 412, 757.
 Wertheim 328.
 Westphal, K. 818.
 Weyl, Th. 96, 116, 633.
- White, R. P. 95, 96.
 Wibaut, J. P. N.
 Wichura 362.
 Wiechowski 45.
 Wieland, H. 94, 802.
 Wiener, Hugo 184.
 Wigner 94.
 Wiky 480, 520.
 Will, W. 94, 432.
 Willgeroldt 402.
 Willstädter, R. 135, 334, 347,
 354, 356, 357, 366, 379,
 492.
 Wilson, D. W. 185.
 Windaus, A. 138, 455, 456,
 462, 802, 805, 806.
 Winterstein, E. 308, 415, 457,
 602, 801, 806.
 Wirgin 61.
 Wise, Louis E. 174, 182.
 Witkowski 503.
 Witt, O. 31, 32, 153.
 Wittgenstein, H. 485.
 Witthauer, K. 487.
 Wöhler 19.
 Wohl 455.
 Wohlgemuth, J. 137.
 Wohlwill, Fr. 16.
 Wojtaszek 617.
 Wolf, A. 689.
 —, Max 203.
 —, William 203.
 —, 641.
 Wolff, P. 838.
 Wolfenstein, E. 325.
 —, R. 325, 332, 362, 439,
 496, 712, 769, 832.
- Wolkow 194.
 Wolwekamp, M. E. 673.
 Woodhouse, D. L. 543.
 Woods N.
 Wortmann 637.
 Wrede, Fritz 339, 627.
 Wrenshall 678, 679.
 Wright 334, 700, N.
 Wülfing, J. A. 511.
 Wünsche, F. 83.
 Wunsdorf 671.
 Wybert, E. 842.
 Wyss, H. 614.
- Yagle, E. M. 723.
 Yoder Lester 488, 518.
 Young, W. J. 815.
 Yvon 242, 243, 747.
- Zahn, Kurt 434, 788.
 Zanda, G. B. 92, 806.
 Zehner 786.
 Zelinsky, N. D. 158.
 Zeller, A. 629.
 Zentner 557.
 Zernik 765.
 Zickgraf, G. N.
 Ziegler 195.
 Zimmer 272.
 Zimmermann, R. 188.
 Zincke 413.
 Zirn 741.
 Zsigmondy 25.
 Zuelzer 813.
 Zukgraf 630.
 Zumbusch 690.
 Zwehl, Th. 609.

Sachverzeichnis.

- Abasin 499.
 Abietinsäure 217.
 Acetäthylaminophenolacetat 285.
 Acetal 531.
 Acetaldehyd 54, 110, 137, 485, 531, 649.
 Acetalmuscarin 344.
 Acetaltrimethylammoniumchlorid 343.
 Acetamid 30, 79, 83, 162, 183, 536.
 Acetamidäthersalicylamid 574.
 Acetamidin 88.
 l-Acetamino-3-allyl-4-oxylbenzol- β -diäthylaminoäthyläther 401.
 Acetylaminoargentomercaptobenzolcarbonsäure 756.
 Acetylaminoazobenzol 634.
 Acetaminoarsenoxydbenzoesäure 719.
 4-Acetaminoarsinsesquisulfid 714.
 Acetaminobenzarsinsäure 729.
 Acetaminobenzoessäure-naphtolester 572.
 Acetaminobenzoyl Eugenol 581.
 Acetaminobenzoylguajacol 581.
 Acetaminodiphenyl 278.
 Acetaminodiphenylarsinsäure 733.
 Acetaminomercuribenzoessäure 680.
 5-Acetamino-8-methoxychinolin 231.
 9-Acetamino-10-oxypheanthren 412.
 Acetaminophenol 287.
 p-Acetaminophenolallyläther 284.
 Acetaminophenolbenzoat 285.
 Acetate 11.
 p-Acetylamino phenol- β -diäthylaminoäthyläther 401.
 p-Acetylamino phenol- β -piperidyläthyläther 401.
 Acetaminophenolpropyläther 287.
 Acetaminophenoxyacetamidchloral 494.
 p-Acetaminophenoxyacetamid 297.
 p-Acetaminophenoxylessigsäureester 297.
 Acetaminophenylallyläther 284.
 Acetylamino phenylchinolincarbonsäure 836.
 Acet-p-aminothiophenolmethyläther 298, 619.
 γ -Acetylaminovaleraldehyd 532.
 Acetanilid s. Antifebrin
 p-Acetanilidcarbonat 282.
 Acetanilidoessigsäure 280.
 ω -Acetanilidsulfosäure 280.
 Acet-p-anisidin 162.
 o-Acetanisidinarsinsäure 67.
 Acetantranilsäurearsenoxyd 719.
 Acetarsanilsäure s. Arsacetin
 Acetyltrimethylammoniumhydroxyd 130.
 Acetessigester 208.
 Acetessigester-p-carbäthoxyphenylhydrazon 397.
 Acetessigsäure 112.
 Acetessigsäureanilid 276.
 Acetobrenzcatechin 451.
 Acetoforn 760.
 Acetohydrocotarnin 445.
 Acetoin 54, 112.
 Acetolsalicylsäureester s. Salacetol.
 Aceton 85, 94, 167, 181, 536, 541.
 Acetonchloroform 402.
 Acetonchloroformacetylsalicylsäureester 495.
 Acetondicarbonsäure 181.
 Acetonglycerin 272.
 Acetonglycerinchlorkohlensäureäthylester 272.
 Acetonglycerinjodhydrin s. Alival.
 Acetonmuscarin 344.
 α -Acetonaphthalid 278.
 Acetonitril 99, 100, 101, 215.
 Acetonylbarbitursäure 509.
 Acetonyl-p-carbäthoxyphenylhydrazon 397.
 Acetophen:in 533
 Acetophenon 112, 183, 208, 209, 533, 778.
 Acetophenonammoniak 533.
 Acetophenonarsinoxyd 735.
 Acetophenonarsinsäure 734.
 Acetophenonarsinsäurephenylhydrazon 735.
 Acetophenonarsinsäureaminoguanidin 735.
 Acetophenonarsinsäurehydrazon 735.
 Acetophenonarsinsäureoxalylhydrazid 735.
 Acetophenonarsinsäuresemicarbazon 735.
 Acetophenonoxychinolin 534.
 Acetophenondisulfon 527.
 Acetophenonoxaläther 533.
 Acetophenonoxim 786.
 Acetophenophenetidid s. Malarin.
 Acetopyrin 241.
 Acetosalicylsäure 563.
 Acetoxime 85.
 3-Acetoxy-4,8-dimethoxyphenanthren-9-carbonsäure 412.
 Acetoxylbenzoylmorphin 418.
 Acetoxymethyl dimethylsulfoniumbromid 346.
 Acetoxymethyltrimethylammoniumjodid 337, 346.
 Acetoluid 135, 214.
 Acetylaceton 541.
 Acetylacetophenon 533.
 Acetyläthylurethan 524.
 Acetyllalanincholin 338.
 Acetyl-p-aminoacetophenon 295.
 Acetylaminoäthylsalicylsäure 574.
 l-m-Acetylaminoantipyrin 243, 245.
 l-o-Acetylaminoantipyrin 243.
 Acetylamino benzoessäure 214.
 Acetylamino carboxyläthylaminophenol 299.
 Acetylamino-3-chlor-4-oxylbenzol-l-arsinsäure 714.
 Acetylaminochlorpyridin 252.
 p-Acetylaminooxyäthoxybenzol s. Pertonal.
 Acetylamino phenolbenzyläther 293.

- Acetyl-p-aminophenoläthyl-äther s. Phenacetin.
 3-Acetylamino-4-carboxy-äthylaminophenol 299.
 Acetylaminoacetonensäure-anilid 281.
 4-Acetylaminoacetonensäure 299.
 Acetylaminoäthylbrenzkatechin 298.
 Acetylaminoäthylaminophenol 299.
 Acetylaminoäthylsalicylsäure 745.
 3-Acetylamino-4-oxyphenylarsinsäure 715.
 Acetylaminoäthylphenol 276, 281, 282, 283, 284, 285.
 Acetyl-p-aminophenolglycerinäther 298.
 Acetyl-p-aminophenolglykoläther 298.
 Acetylaminoäthylmethyläther s. Methacetin.
 1-p-Acetylaminoäthyl-2,3-dimethylpyrazolon 5, 245.
 p-Acetylaminoäthylhydrazin 239.
 Acetyl-p-aminophenylpiperidin 279.
 Acetylaminoäthylstibinsäure 747, 748, 750, 751.
 Acetylaminoäthylpyridin 92, 252.
 Acetylaminoäthylfrol 258.
 β -Acetylaminoäthylsalicylsäure 297.
 Acetylaminoäthylsäuremethyl-ester 120.
 Acetylaminoäthyl 714.
 Acetylaminoäthylmidazol 465.
 Acetylaminoäthylsinoxidsemicarbazon 735.
 Acetylaminoäthylbrenztraubensäure-äthyläther 533.
 Acetylaminoäthyläthylacetylcarbamid 500.
 Acetylaminoäthylvalerianylharnstoff 500.
 Acetylaminoäthylceevin 334.
 Acetylaminoäthylchinin 272, 273.
 Acetylaminoäthylchinoxin 267.
 Acetylaminoäthylchlorid 491.
 Acetylaminoäthylchlorid 220, 272.
 Acetylaminoäthylcholin 309, 336, 337, 342, 346, 347, 761.
 Acetylaminoäthylchlorid 337, 442.
 Acetylaminoäthyljoddiphenylamin 597.
 Acetylaminoäthyljodsalicylsäureäthyl-ester 407.
 Acetylaminoäthylmethylkolinamin 336.
 Acetylaminoäthyl 51, 504.
 Acetylaminoäthylchlorid s. Dichloren.
 Acetylaminoäthyljodid 337.
 Acetylaminoäthylchlorosalicylsäure 561.
 Acetylaminoäthyl 585.
 Acetylaminoäthylsulfosäure 585.
 Acetylaminoäthylkresotinsäure 561.
 Acetylaminoäthylsalicylsäure 561.
 Acetylaminoäthylurethan 501.
 Acetylaminoäthylharnstoff 535.
 Acetylaminoäthylcholin 340.
 Acetylaminoäthylphenylcholin-carbonsäuremethyl-ester 835.
 Acetylaminoäthylurethan 607.
 Acetylaminoäthylphenylmercaptop-säure 76.
 Acetylaminoäthylkolinamin 415.
 Acetylaminoäthylkolinamin 336.
 Acetyl-p-kresotinsäure s. Ervasin.
 Acetyl-kresotinsäurejod-äthyl-ester 605.
 Acetyl-m-kresotinsäure-chininester 273.
 Acetyl-lactylkresotinsäure 561.
 Acetyl-leucinamin 338.
 Acetyl-merochinin-nitril 267.
 Acetyl- α -methylcholin 339.
 Acetyl-methylkolinamin 336.
 Acetyl-methyluracil 508.
 Acetyl-methylurethan 524.
 Acetyl-o-morphin 39.
 Acetyl-morphinkohlensäure-äthyl-ester 419.
 Acetyl-narkotin 438.
 Acetyl-nirvanol 521.
 Acetyl-oxyäthyläther-trimethylammonium-bromid 769.
 Acetyl-m-oxybenzoesäure-äthyl-ester 407.
 Acetyl-p-oxybenzoesäure-äthyl-ester 407.
 Acetyl-p-oxyphenylurethan s. Neurodin.
 Acetyl-o-phenetidid 287.
 Acetylphenylcarbazin 237.
 Acetylphenylalaninester 392.
 Acetylphenylhydrazin 84, 236, 237, 810.
 Acetylphenylhydroxylamin 35, 237.
 Acetylphenylthiocarbazin 237.
 β -Acetylpropionsäure siehe Lävulinsäure.
 Acetyl-pseudoleucin 204.
 Acetyl-rufigallussäure-tetra-methyläther 765.
 Acetylsalicylamid 535.
 Acetylsalicylosalicylsäure 562.
 Acetylsalicyloyl-äthylhydro-cuprein 273.
 Acetylsalicyloylcholin 273.
 Acetylsalicyloylglukose 570.
 Acetylsalicyloyltheobromin s. Theacylon.
 Acetylsalicylsäure s. Aspirin.
 Acetylsalicylsäure-aceton-bromoformester 495.
 Acetylsalicylsäure-anhydrid 561, 562.
 Acetylsalicylsäure-chininester acetylsalicylsäurer s. Apochin.
 Acetylsalicylsäure-chininester-chlorhydrat 273.
 Acetylsalicylsäure-chlorid 273.
 Acetylsalicylsäure-dichlorisobutylester 495.
 Acetylsalicylsäure-dijod-propylester 605.
 Acetylsalicylsäure-glycerin-jodhydrinester 605.
 Acetylsalicylsäure-jodäthyl-ester 605.
 Acetylsalicylsäure-oxychinolinester 832, 833.
 Acetylsalicylsäure-tribrom-tertiärbutylester 495.
 Acetylsalicylsäure-trichlorisopropylester 495.
 Acetylsalicylsäure-trichlor-tertiärbutylester 495.
 Acetylsalicylsäure Phenokoll s. Aspirin.
 Acetylsalicyl s. Vesipyridin.
 Acetylsepin 341.
 Acetyltetrahydro-naphthylamin 323.
 Acetyltheobromin 820, 822.
 Acetyltheobromin-Lithium-salicylat 819.
 Acetyltheobromin-Natrium-salicylat 819.
 Acetylthallin 229.
 Acetylthioharnstoff 122, 123.
 Acetyltropein 358, 363.
 Acetyltropyllopin 363.
 Acetyltropyllopin 360, 363.
 Acetyltyrosinamin 338.
 Acetylveratrylpseudoaconitin s. Pseudoaconitin.
 Acet-p-xylid 280.
 Acitrin 834, 835.
 Aconin 402.
 Aconin 334.
 Aconitin 120, 333, 334, 335, 349.
 Aconitsäure 131.
 Acridin 189, 226.
 Acridiniumgelb 66, 640, 641, 642, 643.
 Acridinorange 642.
 Acriflavin 643.
 Acridylaminoxybenzolsarinsäure 736.
 Acridylaminophenylarsin-säure 736.
 Acrolein 94, 651.
 Acrylsäure 125.

- Acykal 690.
 Acylgruppe 59.
 Adalin 499, 501.
 Adamon 800.
 Adenin 185.
 Adipinsäure 113.
 Adonidin 801.
 Adonidinsäure 801.
 Adrenalin 86, 142, 214, 267, 306, 312, 325, 336, 449, 450, 453, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 794.
 Adrenalin, borsaares 470.
 Adrenalin, salzsaures 470.
 Adrenalinmethylchlorid 451.
 Adrenalon 451, 452, 468.
 Afenil 631.
 Afidol 676.
 Agaricin 768.
 Agaricinsäure-p-phenetidid 293.
 Agathin 238.
 Agurin 819.
 Aguttan 832.
 Airol 664.
 Airoform 664.
 Akrolein 37, 131.
 Alanin 26, 79, 165, 174, 177, 179, 187, 191, 463, 464.
 β -Alanin 772.
 Alaninjodcalcium 602.
 Alaninkupfer 757.
 Alaninquecksilber 668.
 Alaninsilber 757.
 Alanyloxyphenyläthylamin 473.
 Albargin 693.
 Albaspidin 775, 776.
 Albert 102, 734.
 Aldehydammoniak 88.
 Aldol 54.
 Aldosen 54.
 Aleudrin 492, 493.
 Alformin 759.
 Alival 605.
 Alizarin 762, 765, 809, 810.
 Alizarinblau 765.
 Alizingelb A. 770.
 Alkalien 13.
 Alkalimetalle 15.
 Alkaliviolett 645.
 Alkaloide 49, 305.
 Alkamin 369.
 Alkaminester 365.
 Alkohol 22, 32, 60, 112, 180, 216, 482, 503, 540, 541, 542, 817.
 Alkohole 30, 114, 124.
 Alkyl 30.
 Alkylimidäther 160.
 Allantoin 105, 832, 833.
 Allocain 381.
 Alloinallophanat 762.
 Allonal 241, 520.
 Allophansäureäthylester 168, 183.
 Allophansäureamid 183.
 Allophansäureamylenhydrat-ester 525.
 Allophansäureester 525.
 Allophansäurejodäthylester 606.
 Allotropin 652.
 Alloxan 104, 105, 184, 798.
 Alloxanbrenzcatechin 583.
 Alloxanguajacol 583.
 Alloxanhydrochinon 583.
 Alloxankreosol 583.
 Alloxan- α -naphthol 583.
 Alloxanphenol 583.
 Alloxanpyrogallol 583.
 Alloxanresorcin 583.
 Alloxantin 104, 105.
 Allylacetat 125.
 Allylacetophenonsulfon 528.
 Allylacetylkresotinsäure 562.
 C-Allylacetylsalicylsäure 562.
 Allylalkohol 124, 125.
 Allylamin 78, 125, 126, 426.
 p-N-Allylaminobenzoessäure- β -diäthylaminoäthylester 387.
 Allylaminoäthylcampher-säureimid 793.
 Allylanilin 125.
 4-Allylantipyrin 243.
 Allylarsinsäure 700.
 Allylbarbitursäure 509.
 Allylbetain 340.
 Allylbrenzcatechinmethylenmethyläther s. Safrol.
 Allyldihydronorkodein 426, 427.
 N-Allyl-N'-p-carbäthoxyphenylharnstoff 237, 397.
 N-Allyl-N'-p-carbäthoxyphenylthioharnstoff 397.
 o-Allylphenylcarbammat 780.
 Allylen 50.
 Allylformiat 125, 426.
 Allylglykosid 426.
 Allylharnstoff 126.
 Allylhomocholin 129, 130, 340.
 Allylisopropylbarbitursäures Diäthylamin 520.
 Allyljodid 126.
 Allylmorphimethin 426.
 Allylnorkodein 129, 130, 340, 426, 427.
 Allylnormorphin 426.
 Allyloxäthylarsinsäure 701.
 Allylphenolmethyläther s. Anethol.
 Allylphenylthioharnstoff 122, 123.
 Allylpiperidin 332.
 Allylpyrogallolmethylmethylenäther s. Myristicin.
 N-Allylpyrrolidin 340.
 Allylselenharnstoff 122, 629.
 Allylsenfö 36, 125, 548.
 Allylstrychnin 340.
 Allylsulfid 126, 623.
 N-Allylthallin 340.
 Allyltheobromin 340, 823.
 Allyltheobromin-Natriumbenzoat 823.
 Allyltheobromin-Natriumsalicylat 823.
 Allylthioharnstoff s. Thiosinamin.
 Allyltrimethylammoniumhydroxyd 131, 338.
 Almathein 646.
 Alochrysin 763.
 Aloenigrin 763.
 Aloinkohlensäureester 762.
 Aloeomodin 763.
 Aloin 762.
 Altannol s. Neotannyl. [759.
 Aluminium 14, 16, 17, 22, 23, Aluminiumacetat 16, 759.
 Aluminiumacetotannat s. Neotannyl.
 Aluminium, ameisensaures 759. [759.
 Aluminium borofornicum
 Aluminium formaldehydschwefligsaures 760.
 Aluminiumchlorat s. Mallebrein
 Aluminiumformiat 760.
 Aulminium, glykolsaures 766.
 Aluminiumhexamethylentetramin, essigzitroneisaures 760.
 Aluminiumlactat s. Lactinium.
 Aluminiumsalicylat 760.
 Aluminiumsulfat 23, 540.
 Alumol 760.
 Alutan 760.
 Alypin 167, 372, 385, 386, 409.
 Amarin 36, 90, 91, 104.
 Ameisensäure 114, 174, 251, 555, 817.
 Ameisensäureäthylester 817.
 Amenyl 433, 439.
 Amidin 401.
 Aminoäcetal 83.
 Aminoacetaldehyd 83.
 Aminoacetanilid 280.
 Aminoacetobrenzcatechin 469.
 Aminoacetonitril 101.
 1-Aminoaceto-4-oxynaphthalin 455.
 1-Aminoaceto-4-oxynaphthalinmethyläther 455.
 Aminoacetphenetididcoffein, benzesaures 242.
 Aminoacetphenetididcoffein, phthalsaures 242.
 Aminoacetphenetididcoffein, salicylsaures 242.
 Aminoacetophenon 451, 452, 533.

- Aminoacetypyrogallol 461.
 Aminoacetoresorcin 460.
 N-Aminoacetyl-p-phenetidid 280, 281.
 Amionacetyl-p-toluidid 281.
 Aminoäthanolresorcin 460.
 p-Aminoäthoxyphenol s. Phenetidin.
 Amino-aminophenylacridin 232.
 m-Aminoanissäuremethyl-ester 403.
 o-Aminoantipyrin 243.
 l-Aminoantipyrin 245.
 4-Aminoantipyrin 243, 245.
 Aminoauromercaptobenzol-carbonsäure 755, 756.
 Aminoauropenolcarbon-saures Natrium 754.
 Aminoaurothiophenolcarbon-säure 755.
 Aminoäthylalkoholacetyl-ester 336.
 β -Aminoäthyl-p-amino-benzoat 394.
 Aminoäthylbenzimidazol 465.
 Aminoäthylcamphersäure-imid 793.
 Aminoäthylchinolin s. Chino-lyläthylamin.
 4-(5)- β -Aminoäthylglyoxalin 462, 464.
 Aminoäthylindol s. Indolyl-äthylamin.
 4- α -Aminoäthyl-6-methoxy-chinolin 270.
 Aminoarsenbenzosäure 734.
 Aminoarsenophenyldimethyl-pyrazolon 732.
 Aminoarsinphenylstibinsäure 748.
 Aminoazobenzol 31, 635.
 Aminoazobenzolsulfosäure
 Aminoazotoluol 639. [168.
 Aminoazotoluolazonaphthol 639.
 p-Aminobenzaldehyd 204.
 Aminobenzoessäure 68, 118, 133, 159, 213, 379, 393.
 p-Aminobenzoessäureäthyl-ester 401.
 p-Aminobenzoessäure- α -äthyl- β -methyl- γ -diäthylamino-propylester 393.
 p-Aminobenzoessäureallyl-ester 406.
 p-Aminobenzoessäure- β -i-amylallylaminoäthylester 388.
 p-Aminobenzoessäurebenzyl-ester 404.
 p-Aminobenzoessäure- β -n-butylallylaminoäthylester 388.
 Aminobenzoessäure-n-butyl-ester 386, 404, 406.
 p-Aminobenzoessäure- γ -di-äthylaminopropylester 388.
 p-Aminobenzoessäure-diäthyl-aminoäthylester 389.
 p-Aminobenzoessäure- α - β -di-äthyl- γ -diäthylaminopro-pylester 393.
 p-Aminobenzoessäure-diäthyl-leucinolester s. Lae.
 p-Aminobenzoessäure- γ -di-n-butylaminopropylester 388.
 p-Aminobenzoessäure- γ -di-sekundärbutylamino-propylester 388.
 p-Aminobenzoessäure-iso-butylester 405, 406.
 p-Aminobenzoessäure- γ -iso-propylallylamino-propyl-ester 388.
 p-Aminobenzoessäure-iso-propylester 405.
 p-Aminobenzoessäure-2-methyl-4-diäthylamino-pentylester 386.
 p-Aminobenzoessäuretetrahydro- β -naphthylester 778.
 p-Aminobenzoessäuremethyl-dimethylaminopentylester 386.
 p-Aminobenzoessäure- β -oxy-äthylester 406.
 p-Aminobenzoessäurepiperi-dylleucinolesterchlorhydrat 392.
 p-Aminobenzoessäure- γ -n-propylallylamino-propyl-ester 388.
 p-Aminobenzoessäurepropyl-ester 405.
 Aminobenzol s. Anilin.
 Aminobenzolaminoauromercaptobenzolcarbon-säure 756.
 Aminobenzolaminobenzoyl-aminophenylarsinsäure 735.
 3-3'-Aminobenzolamino-4-oxybenzol-1-arsinsäure 715.
 1-Aminobenzol-4-arsinsäure 711.
 Aminobenzolsulfosäure s. Sulfanilsäure.
 Aminobenzolstibinsäure 750.
 Aminobenzolsulfosäure-azo-diphenylamin s. Metanil-gelb.
 Aminobenzoylaminomethyl-auromercaptobenzol-1-carbonsäure-Harnstoff 756.
 3-3''-Aminobenzoyl-3'-amino-4'-methylbenzoylamino-4-oxybenzol-1-arsinsäure 715.
 Aminobenzoylaminooxy-benzolarsinsäure 737.
 Aminobenzoylaminophenyl-arsinsäure 735, 737.
 p-Aminobenzoyl-di-n-butyl-aminopropanol 389.
 p'-und o-Aminobenzoylchinin 274.
 p-Aminobenzoyldiäthyl-aminöthanol 385.
 p-Aminobenzoyldiäthyl-aminöthanolchlorhydrat s. Novocain.
 p-Aminobenzoyldiäthyl-aminobutanol 385.
 Aminobenzoyldiäthylamino-butanol 395.
 p-Aminobenzoyldiäthyl-aminohexanol 385.
 p-Aminobenzoyldiäthyl-aminopropandiol 385.
 p-Aminobenzoyldiisoamyl-aminöthanol 385.
 p-Aminobenzoyldiisopropyl-aminöthanol 385.
 p-Aminobenzoyl- α -dimethyl-amino- β -methyl- γ -butanol s. Tutocain.
 p-Aminobenzoyl-N-diäthyl-leucinolchlorhydrat 392.
 p-Aminobenzoyldiisopropyl-aminöthanol 385.
 p-Aminobenzoyldimethyl-aminöthanol 385.
 p-Aminobenzoyl-N-dimethyl-leucinolchlorhydrat 392.
 p-Aminobenzoyleugenolester 406.
 p-Aminobenzoylhydrochinin 274.
 m-Amino-p-benzoyl-oxybenzoessäuremethyl-ester 403.
 p-Aminobenzoyl-p-phenetidid 394.
 p-Aminobenzoylpiperido-äthanol 385.
 p-Aminobenzoylpiperido-propandiol 385.
 p-Aminobenzoylpiperido-propanol 385.
 p-Aminobenzoylphthalamid-säureäthylester 406.
 p-Aminobenzoylsalicilsäure-methylester 403.
 p-Aminobenzoyltetraäthyl-diaminopropanol 385.
 p-Aminobenzoyltetramethyl-diaminopropanol 385.
 4-Amino-2-bismutimercap-tol-1-carbonsäure 666.
 Aminobisoxymethylisopro-pylphenyläthan 472.
 Aminobisoxynaphthyläthan 473.
 Aminobisoxypheyläthan 472.
 Aminobuttersäure 135, 153, 158, 159, 179, 314, 315, 463.
 4-(5)- γ -Aminobutylglyoxalin 462.

- Aminocampher 91, 786, 787.
 α -Amino-n-capronsäure 158, 179.
 ϵ -Aminocapronsäurelactam 265.
Aminochinäthylin 264.
Aminochinin 264.
Aminococain 352, 353.
Aminocrotonsäureanilid 281.
Aminocuprein 264.
Aminocupromercaptobenzolcarbonsäure 758.
Aminocyanormorphin 426.
Aminodiaminophenylaminosulfosäure 90.
Aminodibromphenylarsinsäure 740.
Aminodimethyl-m-dioxybenzoesäuremethylesterchlorhydrat 403.
4-Amino-2-3-dimethyl-1-phenyl-5-pyrazoloncarbo-
nat 249.
Aminodinitrobenzolarsin-
säure 727.
Amino-m-dioxybenzoesäure-
äthylester 403.
Amino-m-dioxybenzoesäure-
methylester 403.
p-Aminodiphenyl 88.
p-Aminodiphenylamin 88, 90.
Aminodiphenylstibinoxyd
751.
Aminoekkain 371.
Aminoessigsäure s. Glykokoll.
Aminoglykoheptonsäure 144.
Aminoguaajacolcarbonsäure-
methylester 403.
Aminoguanazol 92.
Aminoguanidin 84, 85, 87.
Aminohexylalkohol 316.
Aminohydrochinin 264.
Aminohydrochinäthylin 264.
Aminohydrochininazobenzol-
arsinsäure 738.
Aminoisovaleriansäure 158,
463.
Aminojodphenylarsinsäure
740.
Aminokohlensäure s. Carba-
minsäure.
Amino-o-kresotinsäureäthyl-
ester 403.
Amino-o-kresotinsäure-
methylester 403.
Aminomalonsäure 83.
5-Aminomalonylguanidin 109.
Aminomercaptobenzol-1-
carbonsäure 689, 759.
 ω -Aminomethylchinolin 270.
Aminomethyl-dimethyl-
xanthin 825.
Amino-methyl-m-dioxy-
benzoesäuremethylester
403.
4-(5)-Aminomethylglyoxalin
462.
 β -Amino- β -methylhydrinden
457.
Aminomethylphenylarsin-
säure 725.
Aminomethylschweflige Säure
651.
Aminomethyltetralin 321.
 α -Aminomilchsäure s. Serin.
Aminonaphtholcarbonsäure-
methylester 403.
Aminonicotine 474.
Aminonitrobenzolarsinsäure
727.
Aminooxyarsenoacetamino-
stibinobenzol 745.
3-Amino-4-oxyarsenobenzol
720.
3-Amino-4-oxyarsenophenyl-
4'-glycin 717.
3-Amino-4-oxyarsenophenyl-
4'-glycin-N-methylensul-
finsäure 717.
Amino-oxybenzoesäureäthyl-
ester 403, 405.
Amino-oxybenzoesäure-
methylester 403, 404.
4-Amino-3-oxybenzol-1-arsin-
säure 715, 738.
Aminooxybenzostibinsäure
750.
Aminooxychinolyläthan 268.
3-Amino-4-oxy-chlorbenzol-
1-arsinsäure 714, 716.
Aminooxydioxyphenyläthan
473.
Aminooxyisobuttersäure 159,
162.
Aminooxyisobuttersäure-
äthylester 383.
Aminooxyoxymethylphenyl-
äthan 473.
Aminooxyphenylarsinsäure
710, 715, 718.
9-Amino-10-oxyphenanthren
s. Morphigenin.
 β -Amino- α -oxyphenyläthan-
olamin 456.
Aminooxyphenyläthylamin
468.
Aminooxyphenylarsenoxyd
705.
Aminooxyphenylarsensequi-
sulfid 739.
3-Amino-4-oxyphenylarsin-
oxyd 708.
Aminooxyphenylarsinsäure-
quecksilberacetat 740.
2-Amino-6-oxypurin 109.
Amino-m-oxy-p-toluylsäure-
methylester 403.
Aminooxytrimethoxyphenyl-
äthan 473.
Aminooxytrioxyphenyläthan
473.
Aminooxytrioxyphenylcar-
bonsäureäthan 473.
Aminoparaxanthin 822.
Aminophenacetin s. Pheno-
koll.
Aminophenacetincitrat s.
Citrokoll.
Aminophenanthren 412.
p-Aminophenetol 284.
Aminophenol 56, 57, 65, 88,
275, 276, 281, 282, 283, 285,
286, 297, 300, 301, 303,
530, 531.
p-Aminophenolsulfosäure 88.
o-Amino-phenoxylessigsäure-
amid-p-carbonsäureme-
thylester 407.
Aminophenylacetylmino-
phenylarsinsäure 737.
Aminophenyläthylaminoc-
benzimidazol 465.
Aminophenyläthylmethyl-
pyrazolonmethylschweflig-
saures Natrium 250.
p-Aminophenylalanin 162.
p-Aminophenylallyläther 284.
m-Aminophenylarsanilsäure
711.
4-Aminophenylarseno-4'-oxy-
benzol 720.
Aminophenylarsenoxyd 707,
708, 710.
Aminophenylarsensulfid 739.
p-Aminophenylarsin- ω -me-
thylsulfonsäure 716.
Aminophenylarsinsäure 711,
719, 727.
p-Aminophenylarsinsäure-
bijodür 712.
p-Aminophenylarsinsäure-
tetrajodid 712.
p-Aminophenyl-carbamin-
säure-diäthylaminoäthan-
olesterchlorhydrat 396.
Aminophenylchinolincarbon-
säure 836.
Aminophenylchinolincarbon-
säuremethylester 840.
Aminophenyldiarsinsäure 738.
Aminophenylessigsäure 203.
p-Aminophenylessigsäure-
äthylester 394.
p-Aminophenylessigsäure-
 β -diäthylaminoäthylester
394.
Aminophenylmercaptan 124.
Aminophenylmethylbenzo-
thiazol 124.
Amino-2-phenyl-1-propanol
(Norephedrin) 390.
Aminophenylstibinmethan-
sulfosäure 748.
Aminophenylstibinoxyd 751.
Aminophenylstibinsäure 747,
748, 749.

- p-Aminophenyltolylamin 88.
 Aminophthalsäurediäthylester 407.
 α -Amino- β -picolin 399.
 Aminopropyltrimethoxybenzol 471.
 Amino-protocatechusäure-äthylesterchlorhydrat 403.
 Aminopyridine 91.
 6-Aminopurin 185.
 Aminosalicylsäure 118, 159, 213. [403].
 Aminosalicylsäureäthylester
 Aminosalicylsäuremethyl-
 ester 403.
 p-Aminosäure- ω -sulfosäure 298.
 Aminostovain 395.
 Aminosulfonal 530.
 Aminotetrahydronaphthalin 321.
 Aminotetrahydronaphthol 319.
 Aminotheobromin 822.
 Aminotheophyllin 821.
 Aminothiokresol 124.
 Aminotoluolsulfoxylamino-
 phenylarsenoxyd 734.
 Aminotolylarsenoxyd 719.
 2-Aminotolyl-5-arsinsäure 717.
 Aminotridekanäthylester 162.
 Aminourethanophenylstibin-
 säure 748.
 δ -Aminoaldehyd 474.
 Aminovaleriansäure 179, 314, 315.
 Aminovanillinsäuremethyl-
 ester 403.
 m-Amino- α -acetophenon 461.
 α -Aminozimtsäure 186.
 m-Aminozimtsäureäthylester 404.
 m-Aminozimtsäuremethyl-
 ester 407.
 Ammoniak 23, 25, 30, 35, 63, 76, 77, 78, 79, 83, 84, 88, 214, 278, 310.
 Ammoniumstibaminglukose 751.
 Amphotropin 652.
 Amygdalin 217.
 Amygdalylhomotropin 370.
 Amygdalyltriacetonmethyl-
 alkamin 374.
 Amygdalyltropin 374.
 Amygdophen 290.
 Amylalkohol 60, 61, 62, 180, 208.
 Amylamin 68, 76, 83, 343, 453, 463.
 p-N-i-Amylaminobenzo-
 säure- β -diäthylaminoäthyl-
 ester 387.
 p-N-Amylaminom-oxy-
 benzoensäureäthylester 406.
 Amylammoniumchlorid 312.
 Amylammoniumjodid 312.
 Amylammoniumsulfat 312.
 Amylanilin 69, 313.
 3-Amylbenzoylsepin 341.
 5-5-iso-Amylbenzylbarbitur-
 säure 518.
 Amylchinolin 70, 313.
 Amylcinchonin 313.
 Amylencarbamat s. Aponal.
 Amylenhydrat 62, 233, 504, 507, 525. [800].
 Amylenhydratisovalerylester
 Amylenhydratvanadinsäure-
 ester 752.
 Amylharnstoff 507.
 Amylkresol 543.
 Amylmercaptan 121.
 Amylmorphin 415.
 Amylnitrit 66, 92.
 Amyloform 648.
 Amylphenol 543.
 N-Amylphenacetin 288.
 Amyltheobromin 822.
 Amylveratrin 313.
 Amylolphenol 543.
 Amylpyridiniumchlorid 311.
 Amytal 509.
 Anästhesin 401, 405, 409.
 ω -N-Anästhesin-4-aceto-
 brenzcatechin 405.
 Analgen 231.
 Anathallin 229.
 Andromedotoxin 314.
 Aneson 402.
 Anethol 128.
 Angelikaäthylester 144.
 Angelikalacton 167.
 Anhalin 458.
 Anhydrochloralurethan 491.
 Anhydrodigitoxigenin 803, 804.
 Anhydridihydronorekgonin 371, 372.
 Anhydridihydroekgonin-
 äthylesternorpropanol-
 benzoat 372.
 Anhydroekgonin 355, 371, 372.
 Anhydroekgoninäthylester-
 norpropanolbenzoat 372.
 Anhydroekgoninester 351.
 Anhydroekgoninäthylester-
 norpropanol-p-amino-
 benzoat 372.
 Anhydrogitalin 803.
 Anhydroglykochloral 489.
 Anhydroglucoso-o-diamido-
 benzol 161.
 Anhydromuscarin 343, 344.
 Anhydro-p-oxyäthylamino-
 benzylalkohol 401.
 p-Anhydrovalerylamino-
 benzylalkohol 401.
 Anilidokohlensäuremorphin-
 ester 419.
 Anilin 30, 32, 34, 35, 69, 77, 84, 88, 118, 119, 133, 135, 192, 208, 266, 270, 275, 276, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 285, 287, 454, 530, 531, 636, 724.
 Anilinarsenoxyd 709.
 Anilinblau 640.
 Anilinbrechweinstein 747.
 Anilingelb 31.
 Anilinpyrin 242.
 Anilipyryrin 242.
 Aniloantipyryrin 242.
 Anilopyryrin 243.
 Anisaldoxim 144, 160.
 Anisanilid 276.
 Anisidin 133, 283.
 p-Anisidincitronensäure 291.
 Anisol 56, 57, 152, 208, 417.
 p-Anisolarbamid 70, 153, 288.
 p-Anisolarharnstoff s. Anisol-
 carbamid.
 Anisothobromin 818.
 Anisoylgucose 570.
 Anisoylglykolsalicylsäure 561
 Anissäure 65, 186, 210, 211.
 Anissäureamid 535.
 Anissäurephenolester 566.
 Anisylamid 170.
 Anisylchinolincarbonsäure-
 salicylsäureester 841.
 Anisylcholin 337.
 Anisyldihydrochinazolin 773.
 Anisylyglykokoll 186.
 Anisylyphenetidid 292.
 Anisylicricinusöl 766.
 Anisylistibinsäure 748.
 Anogon 676.
 Anthracen 53, 762.
 Anthrachinon 761, 762.
 β -Anthrachinonarsinsäure 706.
 Anthrachinondiselenid 629.
 Anthrachinonselenophenol-
 sulfosäure 628.
 Anthragallol 764.
 Anthranilsäure 119, 120, 133, 159.
 Anthranilsäuremethylester 120.
 Anthranol 810, 811.
 Anthrapurpurin 764, 765.
 Anthrapurpurindiacetat 765.
 Anthrarobin 809.
 Anthrasol 550.
 Antiarigenin 802.
 Antiarin 802.
 Antifebrin 30, 35, 119, 135, 162, 214, 275, 276, 279, 280, 282, 295, 300, 303, 510.
 Antiluetin 749.
 Antimon 16, 17, 19, 20, 49, 145, 698, 740, 744, 747, 749, 752, 759.
 Antimon, kolloid. 744, 748.
 Antimon, gallussaures 748.

- Antimonhydrargyrum 744.
 Antimonmerkaptobenzolcarbonsäure 750.
 Antimonoxyd kolloid. 747.
 Antimonoxychinolinulfosäure 751.
 Antimonsulfid 747.
 Antimonthioglykolsäure 750, 751.
 Antimonthioglykolsäuretri-
 amid 751.
 Antimontrioxyd 749.
 Antimonylanilintartrat 747.
 Antimonylbrenzcatechin 748.
 Antimonylprotocatechusäure
 748.
 Antimonylpyrogallol 748.
 Antimonylsilberbromidarsen-
 obenzol s. Margol.
 Antimonylthioglykolsäure
 751.
 Antimon — s. auch Stibio.
 Antipyrin 70, 119, 223, 233,
 234, 235, 236, 243, 245, 275,
 282, 300, 301, 302, 303, 304,
 606.
 Antipyrin acetylsalicylsäures
 s. Acetopyrin.
 Antipyrin-Antifebrin s. Ani-
 lipyrin.
 Antipyrin, camphersaures
 241.
 Antipyrin, dimethylglykol-
 saures 241.
 Antipyrin, diäthylglykolsau-
 res 241.
 Antipyrin, gerbsaures 241.
 Antipyrin, mandelsaures s.
 Tussol.
 Antipyrin, methylaethylgly-
 kolsaures s. Acetopyrin.
 Antipyrin, methylisopropyl-
 glykolsaures 241.
 Antipyrin, oxyisovalerainsau-
 res 241.
 Antipyrinomethylamin 251.
 Antipyrin-Saccharin 241.
 Antipyrin-Toluolsulfamid
 241.
 Antipyrildichinolinicarbon-
 säure 841.
 Antipyrildimethylamin 251.
 Antipyrilharnstoff 248.
 Antipyryliminodiäthylbarbi-
 tursäure 241, 244.
 Antipyryliminopyrin 244, 246.
 Antipyrilpiperidin 245.
 Antiseptin 612.
 Antispasmin 430.
 Antistaphin 652.
 Antithermin 238.
 Antodin 817.
 Aperitol 768.
 Apfelsäure 174, 182, 761.
 Apiol 126, 127, 128.
 Apochin 273.
 Apochinin 231, 255.
 Apocholsäure 788.
 Apocynamarin 806.
 Apokodein 429, 430.
 Apolysin 291, 292.
 Apomorphin 410, 429.
 Apomorphinbrommethyolat s.
 Euporphin
 Apomorphinjodalkylat 430.
 Apomorphinmethylbromid s.
 Euporphin.
 Aponal 524.
 Aponarcein 430, 431.
 Aposepinchlorid 345.
 Apophesin 381.
 Aquopentamminkobalti-
 chlorid 79.
 Aquopentamminkobaltisulfat
 81.
 Aquopentamminrhodium-
 nitrat 82.
 Arabinamin 144.
 Arabinochloralose 490.
 Arabinose 137, 138.
 Arabinosetetraacetat 144.
 Arabinsäure 138.
 Arabonsäure 137.
 Araroba 807.
 Arbutin 217, 801.
 Arbutin-Hexamethylenetra-
 min s. Arbutinurotropin.
 Arbutinurotropin 652, 801.
 Archibromin 615.
 Archiodin 604.
 Arecaidin 40, 41, 66, 119, 332.
 Arecolin 324, 332, 769.
 Argentamin 693.
 2-Argento-4-aminomerkapto-
 benzol-1-carbonsäure 689,
 690, 693.
 Argentol 690.
 Argochrom 689.
 Argoflavin 689, 757.
 Argon 17, 24.
 Argonin 690, 693.
 Arhoin 799.
 Arinpurin 110.
 Aristochinin 272.
 Aristol 594.
 Arrhenal 700.
 Arsacetin 698, 714, 749.
 Arsacetinspirocid 714.
 Arsalyl 710, 723, 724, 725, 726.
 Arsanilsäure 67, 709, 711, 733.
 Arsen 17, 19, 20, 25, 49, 145,
 220, 312, 541, 698, 747, 748,
 752, 759.
 Arsen-Anilin-Brechweinstein
 747.
 Arsendimethylchlorid 70.
 Arsendisulfide 739.
 Arseniate 11.
 Arsenige Säure 19, 25, 626, 758.
 Arsenigessigsäureanhydrid
 701.
 Arsenoacetanthranilsäure 719.
 Arsenacetophenon 735.
 Arsenoanisol 706.
 Arsenobenzoensäure 704.
 Arsenobenzol 713.
 Arsenodiphenyldimethyl-
 aminopyrazolon 737.
 4'-Arsenodi-(1-phenyl)-
 2-3-dimethyl-4-amino-
 5-pyrazolon 706.
 4'-Arsenodi-(1-phenyl-2-3-di-
 methyl-4-amino)-5-pyra-
 zoloncarbammat 249.
 Arsenodiphenyldimethyl-
 aminopyrazolonmonoessig-
 säure 737.
 Arsenodiphenyldimethyl-
 aminopyrazolonmono-
 methylensulfoxyssäure 737.
 4'-Arsenodi-(1-phenyl-2-3-di-
 methyl-4-amino-5-pyra-
 zolon)-mono-methylensulf-
 oxyssäure 706.
 Arseno-o-kresol 705.
 Arsenomethylphenylglycin
 725.
 Arsenonatriumacetat 701.
 Arsenophenetol 706.
 Arsenophenol 705.
 Arsenophenoxyessigsäure 709.
 Arsenophenylglycin 707, 709,
 716, 720, 743.
 Arsenophenylglycinalde-
 hyd 730.
 Arsenophenylglykolsäure 706.
 Arsenophenylpropionsäure
 702.
 Arsenophenylthioglykolsäure
 706, 709.
 Arsensäure 19, 626.
 Arsensequisulfide 739.
 Arsensulfure 739.
 Arsenrichlorid 73.
 Arsentripiperidiniumchlorid
 703.
 Arsenverbindungen 20.
 Arsenwasserstoff 20.
 Arsinäthyltrimethylammo-
 niumchlorid 703.
 4-Arsinophenylarsinoxyd 705.
 Arsinsäurebenzolazophtha-
 leine 735.
 Arsinosalicylsäure 733.
 Arsoniumverbindungen 19.
 Arshenaminpolyarsenid 739.
 Arsylen 700.
 Artosin 841.
 Arylimidäther 160.
 Asaron 127.
 Ascaridol 776.
 Aseptol 550.
 Asiaphyl 740.
 Asparagin 26, 144, 177, 187.
 Asparaginsäure 177, 187.
 Aspidin 775, 776.
 Aspidosamin 410.
 Aspidospermatin 410.

- Aspidospermin 410.
 Aspirin 556, 558, 561, 564, 834, 842.
 Äspirophen 296.
 Aspochin s. Apochin.
 Asterol 686.
 Astrolin 241.
 Asurol 672, 673.
 Aesculetin 534.
 Äthan 50.
 Äthanolaminaacidin 641.
 Äthanoldimethylaminmethylmorpholäther 421.
 Äthanoltriäthylarsoniumbromid 703.
 Äthansulfosäure 271.
 Äthenylamin 400.
 Äthenyl-äthoxydiphenylamidin 401.
 Äthenyläthoxyäthoxydiphenylamidin 401.
 Äthenyläthoxymethoxydiphenylamidin 401.
 Äthenyl-p-methoxydiphenylamidin 401.
 Äthenylmethoxyäthoxydiphenylamidin 401.
 Äthenylmethoxymethoxydiphenylamidin 401.
 Äthenyl-p-äthoxy-p-oxydiphenylamidin 401.
 Äther 22, 31, 50, 483, 486, 504, 540.
 Äthersäuren 30.
 Ätherschwefelsäure 4, 53, 117, 210, 215.
 p-Äthoxyacetylaminochinolin 231.
 Äthoxyacetylsalicylsäure 560.
 2-Äthoxy-5-äthylbarbitursäure 513.
 Äthoxyäthylidenkresotinester 571.
 Äthoxyäthylidensalicylat 571.
 Äthoxyallophansäureester s. Carbäthoxyäthylisoharnstoff.
 Äthoxyaminoacetylthymidin 299.
 Äthoxyaminosulfosäure 168.
 Äthoxybarbitursäure 508.
 Äthoxybenzoesäurephenol-ester 566.
 Äthoxybenzylbarbitursäure 519.
 8-Äthoxychinolin 227.
 6-Äthoxychinolyl-4-diäthylaminomethylketon 270.
 6-Äthoxychinolyl-4-piperidylmethylketon 270.
 Äthoxycoffein 63, 65, 107, 108, 397.
 Äthoxydiaminoacidinchlorhydrat 642.
 Äthoxygruppe 63.
 Äthoxyhydrozimtsäure 571.
 3-p-Äthoxyphenyl-2-oxazolidon 300.
 Äthoxylstrychnin 168.
 o-Äthoxy-anamonobenzoylaminochinolin 231.
 Äthoxymethylenmalonitril 101.
 1-Äthoxynaphthalin-4-thiocarbamid 157.
 p-Äthoxyphenylaminomethansulfosaures Natron s. Neuraltein.
 p-Äthoxyphenylaminomethylschwefligsaures Natrium 297.
 p-Äthoxyphenylaminosäurechininäther s. Chininkohlensäurephenetidid.
 Äthoxyphenylcarbaminsäure-Trichlorisopropylalkohol-ester 492.
 Äthoxyphenylendiamin 90.
 Äthoxyphenylglycin 295.
 4-Äthoxyphenylmalonamidsaures Chinin 271.
 Äthoxyphenyläthylmethylaminopyrazolonmethylschwefligsaures Natrium 250.
 Äthoxyphenylsemicarbazid 239.
 Äthoxyphenylsuccinimid 290.
 Äthoxyphenylurethan 152, 282.
 Äthoxysuccinanilsäure 295.
 Äthoxytartranilsäure 295.
 p-Äthoxytetrahydrochinolin 228.
 1-Äthoxy-4-thiocarbamidbenzolcarbonsäure 157.
 N-Äthylacetaminophenol 287.
 5-Äthyl-5- γ -acetanilino-propylbarbitursäure 509.
 Äthylacetyltetrahydro-naphthylamin 323.
 Äthyläther s. Äther.
 C-C-Äthyläthoxyäthylbarbitursäure 518.
 Äthylalldoxim 86.
 Äthylalkohol s. Alkohol.
 Äthylallophansäureester 508.
 Äthylallylbarbitursäure 516.
 Äthylamin 68, 76, 77, 82, 463.
 Äthylaminoacetobrenzcatechin 469.
 β -Äthylamino-6-äthoxychinolyl-4-propanol 270.
 Äthyl-p-aminobenzoylphthalamathydrochlorid 403.
 Äthylaminodioxyacetophenon s. Homorenon.
 Äthylaminomethylbenzimidazol 465.
 Äthyl-p-aminophenylacetat 394. [749.
 Äthylaminophenylstibinsäure
 Äthylammoniumchlorid 312.
 Äthylamylbarbitursäure 520.
 Äthylanilin 69, 313.
 Äthylantimontartrat 797.
 Äthylarsalyt 724.
 Äthylarsenoxyd 699.
 Äthylarsinchlorid 700.
 Äthylarsindichlorid 699.
 Äthylbenzamid 536.
 Äthylbenzol 52, 188, 192.
 5-5-Äthylbenzylbarbitursäure 518.
 Äthylbrucin 313.
 Äthylbutylbarbitursäure 517, 519, 520.
 Äthylbutylmalonylharnstoff s. Äthylbutylbarbitursäure.
 Äthylcampher 792.
 Äthylcarbimid s. Isocyan-säureäthylester.
 Äthylcarbonylsalicylsalicylsäure 562.
 Äthylcarbylamin 98.
 N-Äthylchinicinhydrochlorid 261.
 Äthylehinolin 70, 313.
 Äthylechloralcyanhydrin 103.
 Äthylechloralurethan s. Som-nal.
 Äthylechlorid 485.
 Äthylconiin 143, 310.
 Äthylecuprein 255.
 Äthylecyandimethoxy-pyridin 327.
 Äthylecylohexenylbarbitursäure s. Phanadcrm.
 4-Äthylecycloelluropentadion 753.
 α -Äthyl- α -dialkylamino-methylacetessigsäureäthyl-ester 391.
 α -Äthyl- α -diäthylamino-methylacetessigsäureäthylester 391.
 β -Äthyl-diaminoglyceriniso-valerianat 385.
 Äthyl-dichlorarsin 73.
 Äthyl-dihydroberberin 435, 437.
 N-Äthyl-dihydrochinicin 262.
 Äthyl-dihydrocupreicin 262.
 Äthyl-dihydrocuprein s. Opto-chin.
 N-Äthyl-dihydronorhydrastinin 444.
 Äthyl-dimethyltertiärpenta-nolammoniumbromid 384.
 Äthyl-dimethylxanthin 823.
 Äthylen 51, 485.
 Äthylenbromid 486.
 Äthylen-diäthylsulfon 526.
 Äthylendiamin 78, 80, 109, 463, 464.

- Aurothiosalicylsäure 755.
 Azinpurin 110.
 Azoantipyridin 243, 245.
 Azobenzol 31, 90, 208, 546.
 Azoimid 85.
 Azooxybenzol 90, 546.
 Azulminsäure 99.
- Baldrianöl** 799.
Barbaloin 762, 763.
Barbitursäure 109, 511.
Baryum 10, 11, 12, 14, 17, 21, 140, 759.
Bariumchlorid 819.
Bariumsälze 25.
Barutin 819.
Bebeerin 142, 143.
Benzaconin 333, 334.
Benzalacetonsäuresemicarbazon 735.
Benzalaminoguanidin 87.
Benzal-p-carbäthoxyphenylhydrazon 397.
Benzaldehyd 111, 195, 212, 213, 214, 94.
Benzaldehyd-p-arsinsäure 734, 735.
Benzaldehydarsinsäurediacetylhydrazon 735.
Benzaldehydarsinsäuremethylphenylhydrazon 735.
Benzaldehydarsinsäuresemicarbazon 735.
Benzaldesoxybenzoin-sulfon 528.
Benzaldoxim 86.
Benzamid 69, 214, 278, 535, 536.
Benzamidin 88, 400.
Benzamidisovalerianat 800, 239.
Benzamin 767.
m-Benzaminosemicarbazid
Benzanalgen 231.
Benzanilid 276.
Benzarsin 705.
Benzarsinsäure 704.
Benzbetain 162, 206.
Benzenylaminoxim 34.
Benzidin 88, 194.
Benzidinsulfonsulfosäure 168.
Benzil 188, 532.
Benzilsäure 188, 532.
Benzimidazol 104.
Benzin 50.
p-Benzochinon 541.
Benzoessäure 97, 117, 118, 120, 170, 188, 211, 214, 219, 221, 541, 555, 569, 827, 842.
Benzoessäureglykolester 799.
Benzoessäureguajacolester 566.
Benzoessäurekreosotester 566.
- Benzoessäurenaphtholester** s.
Benzonaphthol.
Benzoessäurepiperidinäthylester 385.
Benzoessäuresulfimid 135.
Benzoessäuresulfimidgold 756.
Benzoessäuretribromtertiärbutylester 497.
Benzoessäuretrichlortertiärbutylester 492.
Benzoïn 188, 532.
Benzojodhydrin 605.
Benzol 51, 52, 53, 54, 57, 66, 74, 88, 95, 117, 118, 147, 208, 217, 318, 541, 548.
Benzolarsenoxystibinoxid 747. [635.
Benzolazobenzolazonaphthol
Benzolazophenol 635.
Benzolazonaphthol 635.
Benzolazonaphthylamin 635.
Benzolazoresorcin 635.
Benzoldisulfamid 151.
Benzolsulfamidodinitrobenzolarsinsäure 727.
Benzolsulfamidonitrobenzolarsinsäure 727.
Benzolsulfaminomercuriphenylstibinsäure 748.
Benzolsulfon-p-aminophenylarsinsäure 714.
Benzolsulfonaminophenylstibinsäure 748, 749, 751.
Benzolsulfonaminostibio-benzol 748.
Benzolsulfonbenzamid 150.
Benzolsulfosarkosin 178.
Benzolsulfosäuretetrahydro- β -naphthylester 778.
Benzonaphthol 572.
Benzonitril 100, 102.
Benzophenon 112.
Benzophenonarsinsäure 734.
Benzophenondiarsinsäure 734.
Benzophenondisulfon 527.
Benzosalin 570.
Benzosol 581.
Benzosulfomethylaminocapronsäure 190.
Benzotriazonphenylarsinsäure 735.
Benzoxaaolonarsinsäure 417, 715.
Benzoylalanin 178.
Benzoylaldehyd 533.
Benzoylaminooacetobenzcatechinäther 769.
Benzoylaminooäthylimidazol 465.
p-Benzoylaminobenzoessäureäthylester 397.
Benzoylaminobenzoessäurenaphtholester 572.
Benzoylaminobuttersäure 178.
- ϵ -Benzoylaminocapronsäurelactam** 265.
m-Benzoylaminomercuribenzoessäure 674.
m-Benzoylaminop-oxylbenzoessäuremethylester 403.
3-Benzoylamino-4-oxylbenzol-1-arsinsäure 715.
4-Benzoylamino-3-oxylbenzol-1-arsinsäure 715.
Benzoylaminophenyllessigsäure 574.
Benzoylaminophenyllessigsäurephenylester 574.
N-Benzoyl-p-aminosalicylsäuremethylester 407.
Benzoyl- α -aminozimtsäure 178.
p-Benzoylanilidcarbonat 282.
Benzoylarsanilsäure 714.
Benzoylarsparaginsäure 178.
o-Benzoylbenzoessäure 165.
Benzoylbrenztraubensäureäther 533.
Benzoylbromdiäthylacetylharnstoff 500.
Benzoylcevain 334.
Benzoylchinin 273, 342, 350.
Benzoylchinolyl- β -milchsäureester 397.
Benzoylchlorid 219, 267.
Benzoylcholin 337.
Benzoylcincholiponitril 267.
Benzoyldiäthylaminoäthanol 384, 385.
Benzoyldiäthylaminomethylpentanol 385.
Benzoyldiäthylaminopropanol 385.
Benzoyldiamylaminoäthanol 385.
Benzoyldiisoamylaminoäthanol 384.
Benzoyldijoddiphenylamin 597.
Benzoyldimethylaminoäthanol 385.
Benzoyldimethylaminomethylpentanol 385.
Benzoylkegonin 332.
Benzoylkegoninallylester 349.
Benzoylkegoninbenzylester 349.
Benzoylkegoninmethylester 120.
Benzoylkegoninnitril 351.
Benzoylessigsäure 199.
Benzoylglutaminsäure 178.
Benzoylharnstoff 193, 407, 535.
Benzoylhomegonin 351.
Benzoylhomocholin 340.
N-Benzoylhocincholiponäthylester 266, 269, 270.

- Benzoylhomotropin 369, 370.
 Benzoylhydrochinin 274.
 Benzoylhydrocuprein 274.
 Benzoyliminopyrin 244, 246.
 Benzoylisoharnstoff 508.
 Benzoyllupinin 334.
 Benzoylmenthol 407.
 Benzoylmethylaminomethyl-
 pentanol 384.
 Benzoylmethylgranatolin
 367.
 Benzoyl-N-methyltriaceton-
 alkamin 375.
 Benzoylmorphin 415.
 Benzoyl-p-oxybenzoesäure-
 äthylester 407.
 Benzoyloxydiäthylamino-
 äthylbuttersäureäthyl-
 ester 380.
 s-di- β -Benzoyloxy-1.4-di-
 äthylpiperazin 394.
 Benzoyl- α -oxy- α -dimethyl-
 aminoäthylbuttersäure-
 äthylester 384.
 Benzoyl- α -oxy- α -dimethyl-
 aminopropionsäuremethyl-
 ester 384.
 p-Benzoyloxy-m-nitroben-
 zoesäuremethylester 403.
 Benzoyloxypropyl-norkodein
 427.
 Benzoyl- β -oxytetramethyl-
 pyrrolidin 377.
 Benzoylphenetidid 292.
 Benzoylpropionsäure 177,
 202.
 Benzoylricinusöl 766.
 Benzoylsalicin 556.
 Benzoylsalicylosalicylsäure
 562.
 Benzoylsalicylsäure 560.
 Benzoylsalicylsäureanhydrid
 562.
 Benzoylsalicylsäuremethyl-
 ester s. Benzosalin.
 Benzoylsalicyloyltheobromin
 820.
 Benzoyltetrahydronaphthyl-
 amin 323.
 Benzoyl-1.3-tetramethyl-
 diamino-2-äthylisopropyl-
 alkoholchlorhydrat siehe
 Alpin.
 Benzoyltetramethyldiamino-
 oxyisobuttersäureäthyl-
 ester 380.
 Benzoyltheobromin 820.
 Benzoyl-p-toluolsulfamid 407.
 Benzoyltriacetonamin 377.
 Benzoyltriacetonalkamin-
 carbonsäure 375.
 Benzoyltropein 140, 351, 354,
 357, 361, 367.
 Benzoyl- ψ -tropein 367.
 Benzoylvinyldiacetonalka-
 min 373, 374, 377.
- Benzylacetessigester 190.
 Benzylalkohol 57, 61, 222,
 399, 780.
 Benzylamin 77, 195, 454.
 Benzyl- β -aminocrotonsäure-
 ester 144, 169.
 Benzylanilin 88, 280.
 5-Benzylbarbitursäure 519.
 Benzylborsäure 616.
 Benzylcarbinol 398.
 Benzylchlorid 548.
 Benzylcyanid 100, 101, 102.
 α -Benzyl- α -diäthylamino-
 methylacetessigsäureme-
 thylester 391.
 Benzylidihydroberberin 437,
 441.
 N-Benzylidihydrochinin 262.
 Benzylglykose 156.
 Benzylglykosid 801.
 Exo-Benzylhistamin 464.
 1-Benzylhydrastinin 444.
 Benzylhyrocotarin 438.
 N-Benzylhydronorhydrasti-
 nin 443.
 Benzylidenbiuret 193.
 Benzylidendiacetamid 214.
 Benzylidendiformamid 214.
 Benzylidendiureid 214.
 Benzyljodid 94.
 Benzylkodein 426.
 4-Benzylmethylamino-1-
 phenyl-2.3-dimethylpyra-
 zolon-5, 249.
 1-Benzyl-3-methylnorhy-
 drastinin 446.
 Benzyl-o-morphin 414.
 Benzylnorhydrastinin 441.
 Benzylphenetidid 298.
 Benzylphenoxäthylbarbitur-
 säure 513.
 p-Benzylphenylcarbamat
 780.
 Benzylsulfocyanat 74.
 Berberin 307, 313, 431, 434,
 435, 441, 445.
 Berberinal 433, 434.
 Berilsäure 437.
 Berlinerblau 199.
 Bernsteinsäure 113, 115, 116,
 182.
 Bernsteinsäurenitril 162.
 Beryllium 14, 15, 17, 149,
 759.
 Betain 117, 162, 168.
 Betainäthylester 346.
 Betainchlorid 117.
 Betonizin 168.
 Bichloralantipyryn 494.
 Digitalin 804.
 Binitronaphthol 36.
 Bioxymethylmethan 504.
 Bis-p-aminobenzoyldiäthyl-
 aminopropandiol 385.
 Bis-p-aminobenzoylpiperido-
 propandiol 385.
- Bisantipyrylpiperazin 244,
 245.
 Bisbromallylbarbitursäure
 502.
 Bisbromisovalerylharnstoff
 800.
 Bisbromisovalerylsalicyl-
 amid 800.
 Bisdiaminodioxyarsenoben-
 zoldinatriummonosilber-
 oxyd 741.
 Bisisoamylaminophenylarsin-
 säure 738.
 Bismal 662.
 Bismarckbraun 637.
 Bismethylaminotetramino-
 arsenobenzol s. Arsalyt.
 Bismethylhexaminoarsen-
 obenzol 723.
 Bismethylhydrazinotetrami-
 noarsenobenzol 726.
 Bismethylimidazylmethyl-
 phenyläthylamin 465.
 Bismut-Natriumtartrat 753.
 Bismutose 666.
 Bismutyttartrat 752.
 Bisoxäthylacridin 641.
 Bis(oxyphenyläthyl)amin
 456.
 Bisoxyquecksilberdiphen-
 säureanhydrid 683.
 Bisphenylacetyldiguajacol-
 isatin 766.
 Bis-theobromin-piperazin-
 kohlenensäureester 825.
 Bitartratokaliumammoni-
 umantimonoxyd 749.
 Biuret 183, 193.
 Blausäure 98, 99, 100, 101,
 102, 103.
 Bleioxydhydrat 758.
 Blei 14, 17, 20, 21, 22, 23,
 148, 149, 759.
 Bleioxyhydrat 758.
 Bleitriäthyl 758.
 Bleitriäthylhydroxyd 19.
 Blenal 797.
 Bor 15, 17, 23.
 Boral 759.
 Bordeaux 637.
 Bordisalicylsäure 564.
 Borneol 208, 209, 498, 577,
 785, 786, 787.
 Borneolcarbammat 577.
 Borneolcarbonat 577.
 Borneosalicylat 789.
 Borneosalicylsäureguajacol-
 estercarbonat 790.
 Bornylamin 91, 786, 787.
 Bornylendiamin 788.
 Borovertin 652.
 Borsäure 148.
 Borsäureborneolester 789.
 Borsäurementholester 789.
 Brechweinstein 747.

- Brenzcatechin 40, 55, 56, 57, 118, 132, 133, 156, 157, 302, 451, 459, 542, 576.
 Brenzcatechinacetsäurelacton 67.
 Brenzcatechinäthanolamin 456.
 Brenzcatechinätherschwefelsäure 213.
 Brenzcatechinäthylcarbonat 578.
 Brenzcatechinäthyltrimethylammoniumchlorid 451.
 Brenzcatechinaminobenzylketon 452.
 Brenzcatechinamylcarbonat 578.
 Brenzcatechincarbonat 578.
 Brenzcatechindiacetsäure 586.
 Brenzcatechindimethyläther siehe Veratrol.
 Brenzcatechinkohlensäureäthylendiamin 578.
 Brenzcatechinkohlensäurebishydrazid 578.
 Brenzcatechinkohlensäurediäthylamid 578.
 Brenzcatechinkohlensäurehydrazid 578.
 Brenzcatechinkohlensäurephenylhydrazid 578.
 Brenzcatechinkohlensäurepiperidid 578.
 Brenzcatechinmethylcetyläther 583.
 Brenzcatechinmonoacetsäure 586.
 Brenzcatechinmonoäthyläther s. Guäthol.
 Brenzcatechinmonoäthyläthercarbonat 578.
 Brenzcatechinmonoamyläthercarbonat 578.
 Brenzcatechinmonoisobutyläthercarbonat 578.
 Brenzcatechinmonoisopropyläthercarbonat 578.
 Brenzcatechinmonokohlensäurehydrazid 84, 85.
 Brenzcatechinmonomethyläther s. Guajacol.
 Brenzcatechinmonopropyläthercarbonat 578.
 Brenzcatechinphenylaminoketon 452.
 Brenzkain 583.
 Brenzschleimsäure 111, 212.
 Brenzschleimsäureglykokoll 212.
 Brenztraubensäure 113, 198, 826.
 Brenzweinsäure 115.
 Brenzweinsäuredinitril 102.
 Brillantgelb 634.
 Brillantgrün 636, 644, 645.
 Brillantphosphin 640, 644.
 Brillantphosphin-Imino 640, 641, 642.
 Brillantrot 639.
 Brom 10, 13, 17, 23, 27, 74, 148, 223, 609, 614.
 Bromacetamid 74.
 Bromaceton 94, 592.
 ω -Bromacetophenon 71.
 Bromacetophenonphenetidins. Phenacylidin.
 Bromäthyl 486.
 Bromäthylacetat 167.
 Bromäthylxybenzoesäure 615. [499.
 Bromäthylpropylacetamid
 Bromäthylsalicylsäure 615.
 Bromäthylsulfurethan 607.
 ω -Bromäthyltrimethylarsoniumbromid 703.
 Bromalbumin 615.
 Bromalhydrat 497, 547.
 Bromalin 613, 653.
 β -Bromallylphenylbarbitursäure 502.
 β -Bromallyl-i-propylbarbitursäure 502.
 Bromalurylharnstoff 499.
 Bromamine 611.
 Bromamylenhydrat 497.
 Bromamylenhydratbromisovaleriansäureester 503.
 Bromanilin 119.
 Bromarsanilsäurequecksilberacetat 740.
 Bromarsenobehenolsäure 702.
 Brombenzoesäure 134, 211, 215.
 Brombenzol 51, 74, 204, 208, 215.
 p-Brombenzoylsulfimid 151.
 Brombuttersäureguajacol-ester 604.
 Bromcalciumlactose 631.
 Bromcalciumstärke 632.
 Bromcaproylharnstoff 499, 501.
 p-Bromchloracetophenon 74.
 N-Bromcinchotoxin 267.
 Bromcyan 99.
 Bromdiäthylacetamid siehe Neuronal 499.
 Bromdiäthylacetylbenzylamin 503.
 Bromdiäthylacetylbornylester 501, 790.
 Bromdiäthylacetylcarboxy-äthylharnstoff 500.
 Bromdiäthylacetylleucalyp-
 tolester 790.
 Bromdiäthylacetylharnstoff 499, 500.
 Bromdiäthylacetylmenthyl-
 ester 501, 790.
 Bromdiäthylacetylurethan-
 acetylaminophenol 499.
 Bromdiäthyllessigsäure 498.
 Bromdiäthylleucalyp-
 tolester 501.
 Bromdimethyllessigsäure-
 amid 499.
 Bromdipropylacetamid 499.
 Bromdipropylacetylmenthyl-
 ester 501.
 Bromeigon 615.
 Bromeiweiß 616.
 Brometon 491, 497, 613.
 Bromtonbenzoesäureester 402.
 Bromgelatine 616.
 Bromhippursäure 211, 212.
 Bromide 15, 16.
 Bromipin 614.
 Bromisobuttersäureamid 498.
 Bromisobutylharnstoff 498.
 Bromisocapronylcholin 337.
 Bromisovaleriansäure 498.
 Bromisovaleriansäureamid 498.
 Bromisovaleriansäurebornyl-
 ester 498.
 Bromisovaleriansäureisobor-
 nylester 498.
 Bromisovaleriansäuresalicyl-
 säureaminophenylester 615.
 Bromisovalerianylguajacol-
 ester 604.
 Bromisovalerianylharnstoff
 s. Bromural.
 Bromisovalerylamidchloral
 502.
 α -Bromisovalerylaminoacet-
 p-phenetidid 296.
 Bromisovalerylaminoacetyl-
 p-phenetidid s. Brophenin.
 α -Bromisovaleryl-p-amino-
 phenylallyläther 281, 284.
 Bromisovalerylbenzamid 800.
 Bromisovalerylborneolester
 790.
 α -Bromisovalerylchinin 274.
 Bromisovalerylglykolyicar-
 baminsäuremethylester
 501.
 Bromisovalerylglykoly-
 urethan 501.
 Bromisovalerylharnstoff-
 methyläther 800.
 Bromisovalerylisoharnstoff-
 äthyläther 800.
 Bromisovalerylmenthylester
 790.
 α -Bromisovaleryl-p-phenete-
 dia s. Phenoval.
 Bromisovalerylsalicylsäure-
 p-aminophenolester 498,
 800.
 Bromisovalerylzimtsäure-
 amid 800.
 Bromkalium 541.
 Bromkresol 543.
 Bromlecithin 614, 813.

- Brommalonamid 164.
 Brommethylamin 72.
 Brommethylpropylacetamid 501.
 Brommorphin 420.
 Bromnaphthol 544.
 Bromnatrium 13.
 Bromnitrocampher 786.
 Bromnitromethan 94.
 Bromnuclein 615.
 Bromönanthylnharnstoff 499.
 Bromoform 24, 486, 540, 613, 616.
 Bromokoll 615.
 Bromomorphid 420.
 Bromopyrin 606.
 Bromotan 657.
 Bromotetrakodein 422.
 Bromotetramorphin 422.
 Bromoxalylarsanilsäure-quecksilberacetat 740.
 Bromoxybenzoesäure 611.
 α -Brompelargonylnharnstoff 499.
 Brompepton 615.
 Bromphenacetin 285.
 2-Bromphenanthrenchinon-monosulfosäure 412.
 Bromphenol 74, 543, 612.
 Bromphenolsalicylsäureester 611.
 Bromphenylacetylcystein 204.
 Bromphenylarsinsäure 737.
 Bromphenylborsäure 616.
 Bromphenyldimethyljodpyrazolon 606.
 p-Bromphenyllessigsäure 203.
 Bromphenylsemicarbazid 239.
 Brompropenylisopropylbarbitursäure s. Noctal.
 2-Brompropionylharnstoff 499.
 Brompropionylsalicylsäure 615.
 Brompropyläthylbarbitursäure 502.
 Brom-i-propylbarbitursäure 502.
 Bromsalicylantipyrin siehe Salbrantin.
 Bromsaponin 806.
 Bromsesamöl 602.
 Bromsilber 741.
 Bromtannineiweiß 615.
 Bromtanninkresolmethan 655.
 Bromtanninleim s. Bromokoll.
 Bromtanninmethylenharnstoff 657.
 Bromtannin- β -naphtholmethan 655.
 Bromtanninphenolmethan 655.
 Bromtanninthymolmethan 655.
 Bromtannothymol 655.
 Bromtoluol 74, 134, 211, 212.
 Bromtriäthylglycinamid 615.
 Bromtrifluorid 73.
 Bromtrimethylglycinamid 615.
 Bromural 497, 498, 499, 503.
 Bromvalerianylharnstoff 498.
 Bromvalerylaminoantipyrin 246, 247. [849.
 Bromvalerylisobornylurethan Bromzimsäureborneolester 789.
 Brophenin 498.
 Brucin 40, 58, 153, 308, 413.
 Brucinbrombenzylat 479.
 Brucinmethyljodid 479.
 Bufotalan 802.
 Bufotalin 802, 803.
 Bufotalsäure 802.
 Bufotoxin 803.
 Bulbocapnin 449.
 Burma-Lack 132.
 Butan 50.
 Butenylglycerin 156.
 β -Butenylhomocholinbromid 129.
 N- β -Butenylnorkodein 129.
 Butesin 404.
 Buttersäure 71, 113, 114.
 Buttersäurenitril 100.
 Buttersäuretribrombutylester 497.
 Butyl(iso)äthylbarbitursäure Piperazin 518.
 Butyläthylbarbitursäure 506, 518, 519.
 Butylalkohol 60, 180, 208.
 Butylallylbarbitursäure 517.
 Butylamin 77, 463, 464.
 di-Butylamino-p-aminobenzoyloxyhydrinden 472.
 5-5-Butylbenzylbarbitursäure 515. [496.
 Butylchloral 181, 198, 208, Butylchloralantipyrin siehe Butylhypnol.
 Butylchloralhydrat-Pyramidon s. Trigemin.
 Butylchlorisovaleramid 495.
 Butyldichlorarsin 74.
 β - γ -Butylenglykol 54.
 Butylharnstoff 507.
 Butylhypnol 496.
 n-Butylisopropylbarbitursäure 519.
 Butylmerkaptan 121.
 Butylnitrit 92.
 N-Butylphenacetin 288.
 p-Butylphenyl-N-dimethylcarbammat 780.
 Butylpropylbarbitursäure 517, 518.
 Butyltheobromin 822.
 Butyramid 83, 162, 536.
 γ -n-Butyrobetain 345.
 Butyronitril 99, 100, 215.
 Butyrophenon 183.
 Butyrylarsanilsäure 714.
 Butyrylcholinchlorid 337, 342.
 Butyrylsalicylsäure 558.
 Cadaverin 78.
 Cadechol 788.
 Cadmium 14, 16, 17, 21, 23, 149, 752, 757, 759.
 Caesium 10, 15, 16, 17, 149, 759.
 Caesium-Antimontartrat 747.
 Caesium-Emeticum 747.
 Cajepütöl 546.
 Calcihyd 631.
 Calciril 631.
 Calcium 10, 11, 13, 14, 17, 18, 20, 81, 86, 149, 759, 806.
 Calciumchlorid 631.
 Calciumchloridharnstoff s. Afenil.
 Calciumchlorid-Hexamethylen-tetramin s. Calcihyd.
 Calciumchlorid-Natriumacetat s. Calciril.
 Calciumglucosephosphat 815.
 Calciglycin 632.
 Calcium guajakolsulfosaures siehe Guajacyl
 Calcium kresosulfosaures s. Kresival.
 Calciumlactat 631.
 Calcium-Natriumlactat s. Kalzan.
 Calciumphenolphthalein 766.
 Calizibram 586.
 Camphan 209.
 Camphandiamin 788.
 Camphanmorpholine 428.
 Camphen 208, 209, 796.
 Camphenamin 787.
 Camphenglykol 209.
 Camphenhydrat 209.
 Camphenilol 209.
 Camphenilon 209, 792.
 Campher 85, 91, 128, 139, 143, 184, 193, 201, 208, 209, 314, 358, 546, 784, 787, 794, 796.
 Campheraldehyd 792.
 Camphercarbonsäure 792.
 Camphercarbonsäureester 792.
 Campherchinon 786, 791.
 Campherol 787.
 Campheroxim 85, 786.
 Camphersäure 271, 792.
 Camphersäureaminoäthylimid 793.
 Camphersäuredipiperidyl-dimethyldiureid 525.
 Camphersäuredipiperidyl-methyldiureid 525.

- Camphersäurephenetidid 293.
 Campherurethan 788.
 Camphidino- ε -thymylamyl-
 äther 403.
 Camphochol 788.
 Campholid 779.
 Camphomethylamin 787.
 Camphopyrazolon 250.
 Camphoral 797.
 Camphoron 790.
 Camphoryl- ψ -carbamid 786.
 Camphorylcarbamid 786.
 Camphorylglykokollbornyl-
 ester 788.
 Camphorylglykokollmenthyl-
 ester 788.
 Camphoryl- ψ -semicarbazid
 786.
 Camphosulfosäure 140.
 Camphylamin 126.
 Camphytrimethylamin-
 methan 793.
 Canadin 435.
 Candiolin 815.
 Cantharidinäthylendiamin-
 goldcyanid 754.
 Cantharidyläthylendiamin-
 cuprocyanid 756.
 Cantharidyläthylendiamino-
 silbercyanid 756.
 Cantharidylendiaminstanno-
 chlorid 756.
 Caposit 631.
 Caprilen 201.
 Caprinsäure 126.
 Capronsäure 126.
 Capronitril 99, 215.
 Capronsäurecholinester-
 bromid 337.
 Capsaicin 170.
 Captol 659.
 Carbäthoxyäthylisoharn-
 stoff 508.
 Carbäthoxybenzoyldihydro-
 chinotoxin 266.
 p-Carbäthoxyphenylamino-
 essigsäure 397.
 p-Carbäthoxyphenylglucosa-
 zon 397.
 p-Carbäthoxyphenylhydrazin
 237, 397.
 p-Carbäthoxyphenylmethyl-
 pyrazolon 397.
 Carboäthoxyphenyltheobro-
 minkohlensäureester 825.
 p-Carbäthoxyphenylurethan
 397.
 Carbaminoanthranilarsin-
 säure 715.
 Carbaminoarsanilsäure 715.
 Carbamino-o-methylarsanil-
 säure 715.
 Carbaminsäure 79, 219.
 Carbaminsäuretetrahydro- β -
 naphthylester 778.
- Carbaminsäuretrichloräthyl-
 ester s. Voluntal.
 Carbaminsäuretrichlor-
 methyl-dioxolancarbinol-
 ester 488.
 Carbaminthioglykolsäure
 216.
 Carbaminthiosäureäthylester
 123, 216.
 Carbanil 214.
 Carbanilid 53.
 Carbazol 194.
 Carbodiäthylaminoäthoxy-
 oxybenzoesäuremethyl-
 ester 582.
 Carbodiäthylaminoäthoxy-
 salicylsäureäthylester 582.
 Carbodiäthylaminoäthoxy-
 salicylsäuremethylester
 582.
 Carbomethoxybenzoylmor-
 phin 418.
 Carbomethoxysalicyloyltheo-
 bromin 820.
 Carbonatotetramminkobalti-
 chlorid 81.
 Carbonyldiharnstoff 185.
 Carbonyl-p-oxy-m-methyl-
 aminobenzoesäuremethyl-
 ester 407.
 α -Carbopyrrolsäure 119.
 Carbostyryl 208, 211, 227.
 Carbothialdin 127, 216.
 Carboxyäthylamino-lactyl-
 aminophenetol 299.
 Carboxäthyl-p-amino-phenyl-
 carbaminsäure-diäthyl-
 aminoäthanolesterchlor-
 hydrat 396.
 p-Carboxäthyl-phenylcarba-
 minsäure-diäthylamino-
 äthanolesterchlorhydrat
 396.
 Carboxäthylsalicylsäure 561.
 Carboxylgruppe 52.
 Carboxyphenylarsinsäure-
 (benzarsinsäure)quecksil-
 beracetat 740.
 Carboxyphenylglyceryltro-
 pein 360, 361, 362.
 Carbylamin 98, 99.
 Carbyloxim 98.
 Cardiazol 794.
 Carnitin 342.
 Carnosin 463.
 Carvacrol 577, 780.
 Carvacrolcamphersäure 792.
 Carvacrolcarbamat 577.
 Carvacrolcarbonat 577.
 Carvacroljodid s. Jodocrol.
 Carvacrolmethylkohlensäure-
 ester 577.
 Carvacrolphthalein 768.
 Carvacrylmethylpiperidid
 330.
 Carvacrylpiperidid 329.
- Carvenon 126.
 Carvon 128, 208.
 Casein, bromwasserstoff-
 saures 609.
 Casein, jodwasserstoffsäures
 609.
 Caseinglycerophosphat 813.
 Cephaelin 480, 481.
 Cephaelinäther 480.
 Cephaelinisoamyläther 480.
 Cephaelinmethyläthers. Eme-
 tin.
 Cephaelinpropyläther 480,
 481.
 Cer 16, 17, 148, 149, 752,
 759.
 Cerguajacol 549.
 Cer- β -naphthol 549.
 Ceroleat 18.
 Ceroxalat 16.
 Ceroxyd 14.
 Ceroxydul 14.
 Cerphenol 549.
 Cerproteinat 753.
 Cetiacol 581, 583.
 Cetrarsäure 162.
 Cetylguajacol s. Cetiacol.
 Cetylhydrocuprein 262.
 Cevadin s. Veratrin.
 Cevin 334.
 Chavicin 169.
 Chaulmoograöl 679.
 Cheirolin 270.
 Chelidonin 448, 481.
 Chelidonsäure 175.
 China- α -aseptolsäure 690.
 Chinasäure 198, 831.
 Chinäthonsäure 210.
 Chinäthylin 255.
 Chinalack 132.
 Chinaldin 65, 227, 588.
 Chinamin 255.
 p-Chinanol 228, 229.
 Chinaphtol 271.
 Chinasäure 826, 827.
 Chinasäureanhydrid 826.
 Chinasäurephenetidid 292.
 Chinazolin 773.
 Chineol 277.
 Chinicin s. Chinotoxin.
 Chinidin s. Conchinin.
 Chinjodin 607.
 Chinin 38, 41, 42, 116, 139,
 153, 219, 225, 228, 253ff.,
 257, 258, 259, 260, 261, 262,
 263, 265, 266, 267, 268,
 270, 272, 274, 296, 300,
 301, 302, 306, 309, 331,
 481, 520, 357, 539, 541,
 639, 640, 641, 642, 722.
 Chinin-Antipyrin s. Chino-
 pyrin.
 Chininarsentrichlorid 738.
 Chininätherschwefelsäure
 116.
 Chininäthylcarbonat 273.

- Chinincarbonsäureanilid 273.
 Chininchloral s. Chinoral.
 Chininchlorhydrosulfat 271.
 Chininchlorid 258.
 Chinindiallylbarbitursäure 520.
 Chinindibromid 258.
 Chinin-di-o-cumarketon 601.
 Chinindiglykolsäureestersulfat s. Insipin.
 Chinindipropylbarbitursäure 272.
 Chininharnstoffbromhydrat 271.
 Chininharnstoffchlorhydrat 271.
 Chininkohlensäure-p-acetylaminophenoläther 273.
 Chininkohlensäureäthylester 272, 273.
 Chininkohlensäurebenzylester 272.
 Chininkohlensäurebrenzkatechinäther 283.
 Chininkohlensäure-p-nitrophenyläther 273.
 Chininkohlensäurephenetidid 273.
 Chininkohlensäurethymoläther 273.
 Chininluminal 272.
 Chininlygonisat 601.
 Chininmonochlorhydrat 265.
 Chinin, ölsaures 271.
 Chininon 256, 257, 262, 268, 270.
 Chinin-Phenyläthylbarbitursäure 272.
 Chinin-Propanal 272.
 Chininsaccharinat 274.
 Chininsäure 266.
 Chininsäureester 265.
 Chininsalicylsäureester 213.
 Chininum albuminatum 275.
 Chinin-Urethan 271.
 Chinizarin 765.
 cis-Chinit 57.
 Chinoformin 652.
 Chinol 113, 541.
 Chinolin 35, 69, 70, 147, 189, 205, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 307, 313, 315, 325, 588.
 Chinolincarbonsäure s. Cinchoninsäure.
 Chinolincarbonsäureäthylester 189, 269, 403, 839.
 Chinolincarbonsäurechlorid 268.
 Chinolincarbonsäureester 269.
 Chinolingelb 161, 642.
 Chinolinjodmethylat 69, 311.
 Chinolinrhodanat 124.
 Chinolinrot 642.
 Chinolyäthylamin 268, 466.
 Chinolyäthylketon 269.
 Chinolylaminoäthanol 268, 466.
 Chinolylessigsäureäthylester 269.
 Chinolylessigester 269.
 Chinolyketon 270.
 γ -Chinolyl- α -N-methylpyrrolidylketon 265.
 Chinolyphenylacetyldiketopyrrolidin 252, 832.
 Chinolypropionsäureäthylester 269.
 Chinolyppyrrylketone 268.
 Chinon 112, 198, 279, 764.
 Chinondiimin 89.
 Chinone 541.
 Chinonin 266.
 Chinontetrahydrür 144.
 Chinophenolschwefelsäure 588.
 Chinopyrin 242.
 Chinoral 494.
 Chinosol 588.
 Chinotoxin 69, 256, 257, 259, 262, 265, 266.
 Chinotoxin sog. s. Dichinolin-dimethylsulfat.
 Chinotropin 831.
 Chinpropylin 255.
 Chinuclidin 259.
 Chitenin 259, 260.
 Chitose 196.
 Chlor 10, 13, 17, 21, 23, 74, 108, 148, 223, 420, 541, 609, 610, 614.
 Chloracetanilid 259, 280.
 Chloracetobrenzcatechin 451.
 Chloracetophenon 74, 295.
 Chloracetylaminocoffein 821.
 Chloracetylaminophenylstibinsäure 748, 749.
 Chloracetylsaransäure 714.
 Chloracetylcholin 338, 347.
 Chloracetylcholinbromid 337.
 Chloräthyl 486.
 Chloräthylamin 72, 198.
 Chloräthylhydrocuprein 260.
 Chloräthyliden 485.
 Chloräthylmethylsulfid 74.
 Chloräthylmorphin 423.
 Choral 73, 155, 167, 181, 198, 208, 348, 485, 487, 488, 489, 490, 531.
 Choralacetaldoxim 489.
 Choralacetaminophenol 494.
 Choralaceton 490.
 Choralacetonchloroform s. Chloran.
 Choralacetophenon s. Hypnon.
 Choralacetophennoxim 493.
 Choraläthylalkoholatcarbaminsäureester 492.
 Choraläthylalkoholatphenylcarbaminsäureester 492.
 Choraläthylalkoholat-p-Äthoxyphenylcarbaminsäureester 492.
 Choraläthylcarbonatcarbaminsäureester 492.
 Choralalkoholat 487, 488.
 Choralallylalkoholatcarbaminsäureester 492.
 Choralamid 488.
 Chorammonium s. Trichloraminoäthylalkohol.
 Choralacid 615.
 Choralbenzaldoxim 489.
 Choralbromalharbstoff 491.
 Choralcampheroxim, Choralnitrosonaphthol 489.
 Choralcyanhydrat 489.
 Choralcyanhydrin 103.
 Choraldimethylaminoxysobuttersäureäthylester 496.
 Choraldimethylaminoxysobuttersäurepropylester 496.
 Choralformamid s. Choralamid.
 Choralhydrat 162, 223, 483, 484, 486, 494, 496, 497, 503, 523, 547.
 Choralhydroxylamins. Chlorosoxim.
 Choralide 489.
 Choralimid 105, 488.
 Choralisoamylalkoholatcarbaminsäureester 492.
 Choralisovaleramid 495.
 β -Choralallylisopropylbarbitursäure 502.
 Choralmethylalkoholatcarbaminsäureester 492.
 Choralorthoform 495.
 Choralose 144, 200, 489, 490.
 Choral-palmitinsäureamid 496.
 Choralpropylalkoholatcarbaminsäureester 492.
 Choralurethan 491.
 Chlorameisensäureäthylester 219, 281.
 Chloramid 612.
 Chloramine 611.
 Chloraminobenzolarsinsäure 727.
 Chlorammon 541.
 Chloran 491.
 Chloranil 112, 113, 198.
 Chloranilaminsäure 198.
 Chloranilsäure 113.
 Chlorantipyridin 606.
 Chlorarsalyt 724.
 Chlorarsenbehenolsäuremethylester 702.
 Chlorazen 611.
 Chlorbenzamid 535.
 Chlorbenzoesäure 134, 135, 211.

- Chlorbenzoesäureglykolester 799.
 Chlorbenzol 51, 74, 163.
 Chlorbrompalmitinsäureamid 496.
 Chlorcalciumfructose 631.
 Chlorcalciumstärke 632.
 Chlorchinole 543.
 Chlorethylacetanilid 74.
 Chlorococain 352.
 Chlorocoffein 73, 108.
 Chlorocyan 99.
 Chlordiäthylsulfid 72.
 ω-Chlordiäthylsulfid 72.
 Chlordiazobenzolfluorid 616.
 Chlordimethylaminobenzolarsinsäure 726.
 Chlordinitrophenol 163.
 Chloreiweiß 615, 616.
 Chloressigsäure 280.
 Chloreton 402, 491, 613.
 Chloretonbenzoesäureester 402.
 Chlorhippursäure 202, 211.
 Chlor-β-homocholin s. Sepin.
 Chlorhydrine 568.
 Chlorhydroatropyltropiein 363.
 Chloride 11, 14, 15, 22, 23, 27.
 Chlorisonitrosoaceton 73.
 Chlorisovalerianylharnstoff 497, 498.
 Chlorjodbenzoesäureglycerinäther s. Benzojodhydrin.
 Chlorkalium 21, 541.
 Chlorkohlensäure 73.
 Chlorkohlensäureamid 219.
 Chlorkohlensäureester 73, 272.
 Chlorkresol s. Lysochlor.
 Chlormalonamid 164.
 Chlormelilolensäure 778.
 Chlormethyl 486.
 Chlormethylchlorkohlensäureester 73.
 Chlormethylgaultheriaöl 570.
 Chlormethyl-kresotinsäureäthylester 570.
 Chlormethylmenthyläther 788.
 Chlormethyloxybenzocarbonsäure 611.
 Chlormethyl-p-oxylbenzoesäuremethylester 570.
 Chlormethylxynaphthoesäureäthylester 570.
 Chlormethylsalicylsäureäthylester 570.
 Chlormorphin 420.
 Chlornaphthol 544.
 Chlornatrium 20, 21, 22, 541.
 m-Chlornitrobenzol 96.
 p-Chlornitrobenzol 96.
 Chloroäquorettramminkobaltchlorid 81.
 Chlorocodid 420.
 Chloroform 32, 71, 72, 73, 162, 208, 420, 483, 484, 485, 486, 487, 540, 547, 610.
 Chloromorphid 420.
 Chloropentamminkobaltnitrats. Purpureokobaltnitrat.
 Chloropentamminkobaltchlorid 79, 757.
 Chlorosoxim 489.
 Chlorotetrakodein 422.
 Chlorotriamminplatochlorid 81.
 Chloroxaläthylin 477.
 Chloroxypropyltheophyllin 823.
 Chlorphenol 74, 208, 543.
 Chlorphenolcarbonat 610.
 Chlorphenolquecksilber 682.
 Chlorphenolsalicylsäureester 611.
 Chlorphenoxypropandiol 817.
 p-Chlorphenylalanin 186.
 Chlorphenylenstibinsäure 749.
 Chlorphenylaminochinolin 842.
 Chlorphenylborsäure 616.
 Chlorphenylchinolincarbonssäure 833.
 Chlorphenyldibrompropionsäureborneolester 789.
 o-Chlorphenylelessigsäure 211.
 p-Chlorphenylelessigsäure 203.
 o-Chlorphenyloxalylacetamid 525.
 Chlorphenylstibinsäure 748.
 Chlorphosphorbehenolsäureester 702.
 Chlorphthalimid 613.
 Chlorpikrin 73, 548.
 β-Chlorpropenylisopropylbarbitursäure 502.
 Chlorsaccharin 151.
 Chlorsalol 610.
 Chlorsäure 540.
 Chlorsäures Kalium 22.
 Chlorselenleinälsäure 629.
 Chlorstibenyl 747.
 Chlorstrychnin 837.
 Chlorsulfamine 611.
 Chlorsulfonal 528.
 Chlortoluol 134, 211.
 Chlorwasserstoff 258.
 Chlorxylenol 610.
 Chlorxylen 484, 485.
 Cholalsäure s. Cholsäure
 β-Cholestanol 138.
 Cholesterin 138, 802.
 Cholesterinbromisovaleriansäureester 799.
 Cholesterylcarbonylphenylphosphorsäure 573.
 Choleval 692, 693.
 Cholin 37, 117, 130, 131, 184, 311, 314, 336, 337, 340, 341, 342, 343, 345, 346, 347, 384, 757, 761.
 Cholinäthyläther 339.
 Cholinaurocyanid 755.
 Cholinbernsteinsäureester 337.
 Cholinbrenztraubensäureester 337.
 Cholinbromid 338.
 Cholinessigsäureester 337.
 Cholinester 312.
 Cholin-glycerinphosphat 342.
 Cholinmuscarin 309, 337, 339, 343, 344.
 Cholinsalpetersäureester 337, 347.
 Cholinsalpetrigsäureester s. Cholinmuscarin.
 Cholsäure 156, 438, 687, 802.
 Chrom 17, 20, 23, 149, 759.
 Chromammone 82.
 Chromammoniak 80.
 Chroman 535.
 Chromblau 645.
 Chromdiäthylendiamine 82.
 Chromomalonatonatrium 80.
 Chromosantonin 782.
 Chromtriäthylendiaminjodid 80.
 Chromviolett 645.
 Chrysamin 635.
 Chrysanilin 642.
 Chrysanilindinitrat 641.
 Chrysanthemumsäure 129.
 Chrysarobin 67, 195, 761, 762, 807, 808, 809, 810, 811.
 Chrysarobindiacetat 808.
 Chrysarobintetracetat 808.
 Chrysatropasäure 534.
 Chrysoidin 31, 161, 634.
 Chrysophan 761.
 Chrysophanhydroanthron 807.
 Chrysophansäure 162, 761, 762, 763, 807, 808, 811.
 Cicutoxin 113.
 Cignolin 67, 810.
 Cinchen 260.
 Cincholoiponester 267.
 Cinchonamin 254.
 Cinchonibin 254.
 Cinchonidin s. Cinchotoxin.
 Cinchonidin 139, 172, 254, 256.
 Cinchonidinkohlensäureäthylester 272.
 Cinchonidinkohlensäurephenoläther 273.
 Cinchonifin 254.
 Cinchonigin 254.
 Cinchonilin 254.
 Cinchonin 41, 42, 58, 139, 153, 225, 253, 254, 255, 257, 260, 263, 264, 271, 272, 309, 357.
 Cinchonin jodosulfuricum 601.
 Cinchoninchlorid 259.

- Cinchonindiallylbarbitur-
säure 520.
 Cinchoninen 267.
 Cinchoninjodessigsäure-
methylester 313.
 Cinchoninkohlensäureester
272.
 Cinchoninon 257, 263.
 Cinchoninsäure 833.
 Cinchoninsäurephenylarsin-
säure 733.
 Cinchophen s. Atophan.
 Cinchotenin 260.
 Cinchotoxin 254, 256, 257, 267.
 Cineol 777.
 Cinnamylacrylsäurepiperid
169.
 Cinnamoylglykolsalicylsäure
561.
 Cinnamoyloxyphenylharn-
stoff s. Elbon.
 Cinnamoyl-p-oxyphenyl-
thioharnstoff 588.
 Cinnamoyloxyphenylurethan
588.
 Cinnamoyl-p-oxyphenyl-
urethan 588.
 Cinnamoylsalicylsäureanhy-
drid 562.
 Cinnamylacrylsäuremethyl-
ester 407.
 Cinnamylchlorkresol 596.
 Cinnamylcocain 265.
 Cinnamyläthylaminopro-
panol 381.
 Cinnamyl-m-kresolester 588.
 Cinnamyl-N-methyltriace-
tonalkamin 376.
 Cinnamyl-N-methyltriace-
tonalkamin carbonsäuremethyl-
ester 376.
 N-Cinnamyl-norkodein 130.
 Cinnamylphenetidid 294.
 Cinnamyltrijodkresol 596.
 Cinnamyltropein 359.
 Citraconsäure 144, 177.
 Citral 143, 785.
 Citrokoll 296.
 Citronellal 143.
 Citronensäure 182, 826.
 Citrophen 292, 303.
 Cobalt 149.
 Cobragift 311.
 Cocäthylin 350, 379.
 Cocain 41, 48, 66, 119, 120,
135, 136, 138, 139, 167,
261, 332, 336, 347, 348,
349, 350, 351, 352, 353,
354, 356, 357, 358, 363,
366, 367, 368, 369, 370,
372, 373, 375, 379, 380,
381, 426, 483, 634.
 Cocainazo- α -naphthylamin
353.
 Cocaindiazodimethylanilin
353.
 Cocaine 32.
 Cocainharnstoff 353.
 Cocainjodmethylyat 352.
 Cocainmethyljodid 311.
 Cocainurethan 353.
 Cocaisobutylin 349.
 Cocaisopropylin 349.
 Cocapropylin 349, 350.
 Codein 399.
 Coerulignon 582.
 Coffeidin 64, 108, 821.
 Coffein 35, 43, 54, 58, 63,
65, 69, 73, 94, 105, 106,
107, 108, 161, 185, 206,
688, 794, 801, 817, 818,
822.
 Coffeinäthoxyphenylmalon-
amidsaures Natrium 819.
 Coffeinäthyläther 64.
 Coffeinäthylendiamin 822.
 Coffein-Aminophenylester-
methylsulfosäure 820.
 Coffeincarbonsäure 833.
 Coffeinchinin 271.
 Coffeinchloral 494.
 Coffeinjodol 598.
 Coffein-Lithiumbenzoat 819.
 Coffeinmethylhydroxyd 108,
821.
 Coffein-Natriummetaphos-
phat 819.
 Coffein-Natriumsalicylat 818.
 Coffein-Phenylchinolin-
carbonat 820.
 Coffeinsulfosäure 821.
 Coffolin 109.
 Coffursäure 109.
 Colchicin 41.
 Colchicin 41, 42, 827.
 Collargolom 689.
 Collidin s. Dimethylpyridin.
 Colocynthin 763.
 Colombosäure 162.
 Compral 242, 492.
 Conchinin 139, 256, 260.
 Conicein 332.
 Coniin 35, 78, 91, 143, 307,
310, 313, 314, 315, 316,
320, 324, 328, 329, 332,
473, 474.
 Coniinäthylhydroxyd 310.
 Coniiniumjodid 143.
 Consilidin 801.
 Consolicin 801.
 Consolidin 801.
 Convolvulin 768.
 Copaiwa 797, 798.
 Copellidin 328, 329.
 Coprinchlorid 344.
 Coramin 795.
 Cordol 503.
 Coriamyrtin 801.
 Coriandol 785.
 Corybulbin 447.
 Corydalin 447.
 Corydin 448.
 Coryfin 788.
 Corytuberin 448.
 Cosaprin 280.
 Cotarnin 437, 445.
 Cotoin 770.
 Cresatin 575.
 Crotalotoxin 802.
 Crotonaldehyd 131.
 Crotonchloralhydrat 486.
 Crotonöl 126, 766.
 Crotonsäure 170, 177.
 Cubebin 126, 128.
 Cumarin 119, 157, 167, 534.
 Cumarinsäure 587.
 Cuminsäure 211.
 Cuminursäure 211.
 Cumol 52, 192, 208.
 Cuorinkupfer 758.
 Cuperatin 695.
 Cupferron 84.
 Cuprase 757.
 Cuprein 58, 255, 264.
 Cuprocyan 758.
 Cuprojodase 758.
 Curare 19, 30, 145, 263, 307,
311, 313, 344, 345, 346.
 Curarin 30, 145, 313.
 Curin 30, 311.
 Cutol 759.
 Cyan 98, 108, 124.
 Cyanacetamid 101.
 Cyanacetylen 98, 99.
 Cyanacetylguanidin 103.
 Cyanacetylharnstoff 101.
 Cyanäthyl 98.
 Cyanamid 87.
 Cyanammonium 312.
 Cyanbernstensäure 101.
 Cyanchinolin 269.
 Cyancoffein 108.
 Cyandimethyloxyppridin 327.
 Cyanessigsäure 99, 101.
 Cyanide 98.
 Cyanimid 87.
 Cyanin 635, 765.
 Cyanisochinolin 269.
 Cyankalium 87, 103, 376.
 Cyanmelid 103.
 o-Cyanmercurisalicylsäure
679.
 p-Cyanmercurisalicylsäure
679.
 Cyanmercurisalicylsaures
Kalium s. Cyarsal.
 Cyanmilchsäure 100.
 α -Cyan- α -milchsäure 101.
 Cyanocuprol s. Kupferka-
liumcyanid
 Cyanquecksilber 24, 686.
 Cyansäure 99, 100.
 β -Cyantricarballylsäure 101.
 Cyantrimethyloxyppridin
327.
 Cyanursäure 103.
 Cyanursäureäthylester 525.
 Cyanwasserstoff s. Blausäure.

- α -Cyanzimsäure 100, 101.
 Cyarsal 679.
 Cycloform 405.
 Cycloheptanon s. Suberon.
 Cyclohexamethylenimin 316.
 Cyclohexan 51, 57, 193.
 Cyclohexanessigsäure 195.
 Cyclohexanol 51, 57.
 Cyclohexanolessigsäure 195.
 Cyclohexanon 193.
 Cyclohexyläthylamin 548.
 5-Cyclohexyläthylbarbitursäure 513, 518, 519.
 Cyclohexylallylbarbitursäure 519.
 Cyclohexylamin s. Hexahydroanilin.
 c-c-Cyclohexylbenzylbarbitursäure 513.
 Cyclohexylpiperidin 548.
 Cycloimine 317.
 Cycloketone 317.
 Cyclo-2-methyl-5-äthylpiperidin 548.
 Cyclopentadien 50.
 Cyclopentylphenylarsin 716.
 α -Cyclopropylalanin 158.
 Cyclotelluropentandione 627.
 Cymarigenin 803, 806.
 Cymarigeninbenzoat 806.
 Cymarin 803, 806.
 Cymarinsäure 806.
 Cymarose 806.
 Cymol 128, 195, 209.
 Cynotoxin 806.
 Cystein 100, 121, 215, 772.
 Cystin 215, 216.
 Cystinal 669.
 Cystinester 463.
 Cystinquecksilber 669.
 Cytisin 475.
 Cytosin 105.
- Dahlia** 636.
 Dahliablau 635.
 Daphnetin 534.
 Dehydrochinin 258.
 Dehydromonochloralantipyryn 493.
 Dehydrophenylpyrazon 234.
 Dehydrotoluidin 124.
 Dekahydrochinolin 229.
 Dermatol 662.
 Desichthol 621.
 Desjodothyroxin 608.
 Desoxybenzoin 188, 532.
 Desoxychinin 258.
 Desoxycholsäure 802.
 Desoxycoffein 107, 108.
 Desoxykodein 422.
 Desoxymorphin 420, 422.
 Desoxystrychnin 477, 478.
 Desoxystrychninsäure 477.
 Desoxytheobromin 108.
 Dextroform 648.
- Dextrose 182.
 Diacetonmethylamin 88.
 Diacetonylbarbitursäure 509.
 Diacet-p-phenetidid 290.
 Diacetyl 541.
 Diacetyläthylsulfid 72.
 Diacetylaminoäthylmethylpyridin 252.
 Diacetylaminoazotoluol 639.
 Diacetylaminocoffein 821.
 Diacetylaminodiphenylstibinoxyd 745.
 Diacetylaminodiphenylstibinsäure 748, 750.
 Diacetyl-p-aminophenol 283.
 Diacetyl-p-aminosalicylsäuremethylester 407.
 Diacetylaminostibinobezol 751.
 Diacetylapomorphinjodmethylat 429.
 Diacetylarzenobenzolmalonylhydrazon 735.
 Diacetylapomorphin 429.
 Diacetylarzenobenzolsemicarbazon 735.
 Diacetylbigitalin 804.
 Diacetylbisoxypheylisatin 765.
 Diacetylbrenzkatechin-o-carbonsäure 562, 563.
 Diacetyldiaminooxyphenylarsinsäurequecksilberacetat 740.
 Diacetyldihydromorphin s. Paralaudin.
 Diacetyldikresolisatin 766.
 Diacetyldimethylaminoäthylloxypyrazolon 250.
 Diacetyldioxyarsenobenzolsemicarbazon 735.
 Diacetyldiphenolisatin 765.
 Diacetyldiresorcylmethylensalicylaldehyd 575.
 Diacetylenarsintrichlorid 700.
 Diacetylglykolylbrenzkatechin-o-carbonsäure 563.
 Diacetylkodein 418.
 Diacetylmeso-weinsäurenitril 144.
 Diacetylmorphin s. Heroin.
 Diacetylphenylendiamin 90.
 Diacetylphenylhydrazin 236, 237.
 Diacetylrufigallussäuretetramethyläther 765. [144
 Diacetyltraubensäurenitril
 Diacetyltyrosinester 463.
 Diaquotetramminkobaltchlorid 79.
 D-äthoxyacetylmorphin 417.
 3-6-Diäthoxyacridin 641.
 p-Diäthoxyäthendiphenylaminchlorhydrat 400.
 C-C-Diäthoxyäthylbarbitursäure 518.
- Diäthoxydiäthylsulfon 529.
 Diäthoxydiäthylsulfoxyd 529.
 Diäthoxyhydroxycoffein 63.
 Diäthylacetamid 522.
 Diäthylacetyldiäthylamid 522.
 Diäthylacetylharnstoff 507.
 Diäthylacetylmenthylester 501.
 Diäthylacetylpyridylmethylharnstoff 525.
 Diäthylallylacetamid 523.
 Diäthylamin 68, 77, 266, 315.
 Diäthylaminoacetal-methylaminobisdimethoxyphenyläthan 473.
 Diäthylaminoacetobrenzcatechin 451.
 Diäthylaminoacetonitril 102.
 Diäthylaminoäthanol-p-äthoxyphenyl-carbaminsäureester 393.
 Diäthylaminoäthanol-diphenylcarbaminsäureester 393.
 Diäthylaminoäthanolphenylcarbaminsäureester 393.
 Diäthylaminoäthanolphenylmethylcarbaminsäureester 393.
 p- β -Diäthylaminoäthylaminobenzoessäureäthylester 386.
 p-N-Diäthylaminoäthylaminobenzoessäureester 408.
 Diäthylaminoäthylaminodicarbonsäurebisphenyläthylester 387.
 β -Diäthylaminoäthyl-p-aminophenylacetat 394.
 Diäthylaminoäthylbenzoessäureester 381.
 Diäthylaminoäthylcampher 787.
 Diäthylaminoäthylcampheramidsäure 794.
 Diäthylaminoäthylcampher-säureimid 793, 794.
 Diäthylaminoäthylcarbaminsäurehexahydrobenzylester 387.
 Diäthylaminoäthylcarbaminsäurementhylester 789.
 Diäthylaminoäthylcarbaminsäurephenyläthylester 387.
 Diäthylaminoäthyleugenol 582.
 Diäthylaminoäthylguaajacol 582.
 Diäthylaminoäthyliminodicarbonsäuredimethylester 387.

- Diäthylaminoäthyl-
naphthylsulfid 467.
- Diäthylaminoäthylphenyl-
sulfid 467.
- Diäthylaminoäthylphenyl-
thiobiazolonsulfid 467.
- Diäthylaminoäthylphthalat
394.
- Diäthylaminoäthyltheobro-
min 822. [582.]
- Diäthylaminoäthylthymol
Diäthylaminoäthyltolylsulfid
467.
- Diäthylamino-p-aminoben-
zoyloxyhydrinden 472.
- Diäthylaminoantipyrin 248.
- Diäthylaminobismethoxyph-
enyläthan 473.
- Diäthylaminodioxypropan-
phenylcarbaminsäureester
393.
- Diäthylaminoessigsäure-
menthyl-ester 789.
- Diäthylaminoessigsäuretri-
chlorbutylester 496.
- Diäthylaminoisopropanol-
phenylcarbaminsäureester
393.
- Diäthylaminoisovalerian-
säuretrichlorbutylester
496.
- Diäthylaminokodein 426.
- Diäthylaminomethyl-6-
äthyl-oxichinyl-4-propa-
non 270.
- p-Diäthylaminomethyl-
benzoesäurebenzylester-
chlorhydrat 398.
- Diäthylaminomethylpyridyl-
keton 795.
- Diäthylaminomilchsäure-
nitril 102.
- Diäthylaminoxybenzoesä-
remethylester 582.
- Diäthylaminoxyisobutter-
säureäthylester 383.
- β -Diäthyl-amino- β' -phenoxy-
isopropylalkohol 394.
- Diäthylaminopropionsäure-
nitril 99.
- Diäthylaminopropyl-diphenyl
aminocarinol 389.
- ω -Diäthylaminourethan-p-
benzoesäureäthylester 387.
- ω -Diäthylaminourethan-m-
benzoesäureallylester 387.
- ω -Diäthylaminourethan-p-
benzoesäureamylester 387.
- Diäthylammoniumchlorid
312.
- Diäthylammoniumjodid 312.
- Diäthylammoniumsulfat 312.
- Diäthylammoniumtellurichlo-
rid 627.
- Diäthylbarbitursäure 509,
510, 511, 513, 515.
- Diäthylbarbitursäures Cholin
520.
- Diäthylbarbitursäures Di-
äthylamin 520.
- Diäthylbarbitursäures Mono-
methylamin 520.
- Diäthylbromacetcarbamid
500.
- Diäthylcarbonat 579.
- Diäthylchloracetamid 501.
- Diäthyl-N-dichlorpropyl-
barbitursäure 502.
- Diäthyl-diketopiperazin 531.
- Diäthyl-dioxyacetone 167.
- Diäthyl-dioxyazobenzol 284.
- Diäthylendiamin 80.
- Diäthylendiaminacetyl-
acetonekobaltjodid 80.
- Diäthyläthylendibarbitur-
säure 517.
- Diäthylendisulfidtetra-jodid
607.
- Diäthyl-essigsäure 176, 505.
- Diäthylglykokoll-m-amino-
benzoesäuremethylester
408.
- Diäthylglykokoll-m-amino-o-
oxybenzoesäuremethylester
408.
- Diäthylglykokoll-m-amino-
p-oxybenzoesäuremethylester
408.
- Diäthylglykokoll-m-amino-p-
oxybenzoesäuremethylester
408.
- Diäthylglykokoll-p-amino-m-
oxybenzoesäureesterchlor-
hydrat 408.
- Diäthylglykokoll-p-amino-
salicylsäureäthylester 408.
- Diäthylglykokoll-p-amino-
m-oxybenzoesäureester-
chlorhydrat 408.
- Diäthylglykokoll-p-amino-
salicylsäureäthylester 408.
- Diäthylglykokoll-o-amino-
salicylsäuremethylester
408.
- Diäthylglykokoll-p-amino-
salicylsäuremethylester
408.
- Diäthylglykokoll-m-amino-
zimsäuremethylester 408.
- Diäthylglykokoll-p-amino-
zimsäuremethylester 408.
- Diäthylglykokollanthranil-
säuremethylester 408.
- Diäthylglykokollbornylester
788.
- Diäthylglykokollguajacol s.
Gujasanol.
- Diäthylglykokollguajakol-
chlorhydrat 581.
- Diäthylglykokoll-m-kresol
581. [581.]
- Diäthylglykokoll-o-kresol
- Diäthylglykokoll-p-kresol
581.
- Diäthylglykokollmenthyl-
ester 788.
- Diäthylglykokollphenol 581.
- Diäthylglykokoll-p-toluol-
sulfamid 407.
- Diäthylglykokolltrikresol
581.
- Diäthylguanidin 86.
- Diäthylhomophthalimid
535.
- Diäthylhydantoin 507, 521.
- Diäthylketon s. Propion.
- Diäthyllophinhydrojodid
104.
- Diäthylmalonamid 514, 522.
- Diäthylmalonsäure 505.
- Diäthylmalonsäuretrichlor-
butylester 496.
- Diäthylmalonsäureureid 509,
510.
- Diäthylmalonylharnstoff
508, 510.
- Diäthylmalonylphenetidid
289.
- Diäthylmalonylthioharnstoff
509, 510.
- CC-Diäthyl-N-methylbarbi-
tursäure 509.
- CC-Diäthyl-N-methylmal-
onylharnstoff 509, 510.
- Diäthylmethylpyrimidin 91.
- Diäthylmethylsulfonium-
hydroxyd 206.
- Diäthylmonobrombarbitur-
säure 502.
- Diäthyloxalsäure 505.
- Diäthylphenylacetamid 522.
- CC-Diäthyl-N-phenyl-
barbitursäure 511.
- Diäthyl-p-phenylendiamin
89, 90.
- Diäthylphenylglykol 505.
- Diäthylpinakon 505.
- Diäthylpropionsäureamid
522, 523.
- Diäthylpropionylharnstoff
523.
- Diäthylquecksilber 669.
- Diäthylsulfat 64, 260.
- Diäthylsulfid 71.
- Diäthylsulfon 526.
- Diäthylsulfonacetessigester
527.
- Diäthylsulfondiäthylmethan
s. Tetronal.
- Diäthylsulfondimethyl-
methan s. Sulfonal.
- 3-Diäthylsulfon-1.5-diphe-
nylpental-4-dien 528.
- Diäthylsulfonmethylpenta-
non 529.
- Diäthylsulfonpentanon 529.
- Diäthylthio-barbitursäure
512.

- Dial 126, 129, 284, 509, 516, 519.
 Dialacetin 284, 520.
 Dialdehydoarsenobenzol 735.
 Dialkylbarbitursäure 512, 520.
 Dialkylmalondiamid 512.
 Dialkylthioarbitursäure 512.
 Diallursäure 105.
 Diallylacetylacetamid 522.
 Diallylaminoantipyrin 251.
 β -Diallylaminoäthyl-p-aminobenzoessäureester 393
 γ -Diallylaminopropylalkohol 393.
 γ -Diallylaminopropyl-p-aminobenzoessäureester 393.
 Diallylbarbitursäure s. Dial.
 Diallylbarbitursäureacetaminophenyläther 520.
 Diallylbarbitursäures Diäthylamin 520.
 Diallylcarbinol 126.
 Diallylessigsäure 126.
 Diallylhomophthalimid 522, 535.
 Diallylhydantoin 509, 521.
 Diallylmalonsäure 126.
 Diallylmalonylharnstoff s. Dial.
 Diallylmorphimethin 426.
 p-Diallyloxyäthanyldiphenyldiamidinchlorhydrat 400.
 Diallylsulfat 340.
 Diallylthioharnstoff 126.
 Diallylxanthin 823.
 Diamid s. Hydrazin.
 Diamine 88.
 Diaminoaceton 78.
 Diaminoacridin 542, 642, 643, 644.
 Diaminoacridinsilber 757.
 Diaminoäthyläther 78.
 Diaminoarsenobenzoessäure 729.
 4,4'-Diaminoarsenobenzol 720.
 Diaminoazobenzol 31, 634.
 Diaminobarbitursäure 514.
 3,5-Diaminobenzoessäure-äthylester 406.
 2,4-Diaminobenzoessäure-n-butylester 406.
 3,5-Diaminobenzoessäure-n-butylester 406.
 3,4-Diaminobenzoessäureester 408.
 Diaminobenzolarsinsäure 728.
 3,5-Diaminobenzol-l-carbonsäure-n-butylester 406.
 [β -(m, m'-Diamino-benzoyloxy)-äthyl]-methylanilin 389.
 Diaminodiäthylsulfid 78.
 Diaminodimethylacridin 643.
 Diamindioxyarsenobenzol s. Salvarsan.
 Diaminodioxyarsenobenzol-dicarbonssäure 729.
 Diaminodioxyarsenobenzol-dinatriummonosilberoxyd 741.
 Diaminodioxydiphenyldimethyldiarsin 724.
 Diaminodioxypyrimidine 824.
 Diaminodiphenyldiarsinsäure 733.
 Diaminodiphenylmercuridicarbonssäure 680.
 Diaminohexan 831.
 2,7-Diaminohydrophenanthrenchinon 412.
 4,5-Diaminohydrophenanthrenchinon 412.
 Diaminomercuridiphenyldicarbonssäure 680.
 Diaminomethylacridiniumchlorid 641, 644.
 Diaminomethylacridiniumchlorid Silber s. Argoflavin.
 3,4'-Diamino-4-oxyarsenobenzol 720.
 Diaminooxyarsenostibobenzol 744, 748.
 Diaminooxychlorarsenostibobenzol 744, 745, 748.
 Diaminooxyphenylarsinsäurequecksilberacetat 740.
 Diaminooxypyrimidin 91.
 Diaminooxysuccinaminopyrimidin 825.
 Diaminophenylacridin 641.
 2,4-Diaminophenylarsinsäure 712.
 3,4-Diaminophenylarsinsäure 711, 712.
 Diaminophenylnorkodein 426.
 Diaminosäuren 158.
 Diaminoselenopyrin 627.
 Diaminostibobenzol 751.
 Diaminosulfobenzol s. Intra-min.
 Diaminothiopyronin 627.
 Diamylharnstoff 507.
 Dianisidin 88.
 Dianisylmonophenetylguanidin 402.
 Di-p-anisylmonophenetylguanidinchlorhydrat 402.
 Diantipyrinrot 645.
 Diantipyrilharnstoff 245.
 Diantipyrilselenid 628.
 Diaphtherin 588.
 Diapurin 836, 839.
 Diäquotetramminkobaltsulfat 82.
 Diaspirin 56.
 Diazoaminomethan 168.
 Diazobenzol 214.
 Diazobenzolfluorbor 616.
 Diazobenzolimid siehe Triazobenzol.
 Diazofarbstoffe 635.
 Diazomethan 85, 94.
 Diazonaphthalinchlorid 78.
 Dibenzamid 193, 535.
 Dibenzosalicylin 568.
 Dibenzoylacetylmorphin 418.
 Dibenzoylaminodimethylphenylcarbinol 382.
 Dibenzoylaminopyridin 252.
 Dibenzoyl-p-aminosalicylsäuremethylester 407.
 Dibenzoylapomorphin 429.
 Dibenzoylcevin 334.
 Dibenzoyldiamid 84.
 Dibenzoyldikresolchlorisatin 766.
 Dibenzoyldiphenolisatin 765.
 Dibenzoylhistamin 462.
 Dibenzoylhydrocuprein 274.
 Dibenzoylmethylaminaminodimethylphenylcarbinol 382.
 Dibenzoylmorphin 418.
 β - β -Dibenzoyloxymethyldiäthylamin 395.
 β - β -Dibenzoyloxytriäthylamin 395.
 Dibenzoylweinsäureanhydrid 407.
 Dibenzyl 188, 189, 532.
 Dibenzylbarbitursäure 511.
 Dibenzylbutantetracarbonssäureester 517.
 Dibenzylmalonylharnstoff 509.
 Dibenzylmethyl 167.
 Dibenzylmonodipropylbarbitursäure 502.
 Diborneolformal 787.
 Dibenzcatechinäthanamin 544, 545.
 Dibromallyl-i-propylbarbitursäure 502.
 3,5-Dibrom-4-aminophenylarsinsäure 713.
 Dibrombarbitursäure 502.
 Dibrombehensäure 614.
 Dibrombehensäureeureid 605.
 p-Dibrombenzol 780.
 Dibrombismethylaminotetraaminoarsenobenzol 727.
 Dibromdiäthylacetylharnstoff 500.
 Dibromdihydromethylzimsäureborneolester 789.
 Dibromdihydrozimsäureborneolester 789, 800.
 Dibromdihydrozimsäurefenchylester 789.
 Dibromdihydrozimsäureisobornylester 789.
 3,5-Dibrom-2,4-dioxybenzoyl-o-benzoessäureäthylester 771.

- p-Dibromdiphenyl 194.
 Dibromdipropylbarbitur-
 säure 502.
 Dibromessigsäure 215.
 Dibromfluorescein 735.
 Dibromgallussäure 613.
 Dibromhexamethylentetra-
 minperchlorat 803.
 Dibromhydrozimsäureamid-
 bromisovalerianat 800.
 Dibromhydrozimsäureamid-
 isovalerianat 800.
 Di- α -bromisovalerianyl-
 morphin 417.
 Dibromkresylpiperidid 329.
 Dibrommethylentannin 615.
 Dibromnaphthol 544, 545.
 Dibromnitrophenol 163.
 Dibromoxyphenyläthylamin
 467.
 Dibromphenolsalicylsäure-
 ester 611.
 Dibrompropionsäuremethyl-
 ester 74.
 N- β - γ -Dibrompropyl-N'-
 carbäthoxyphenylharn-
 stoff 397.
 N- β - γ -Dibrompropyl-N-
 carbäthoxyphenylthio-
 harnstoff 397.
 Dibrompropylveronal s.
 Diogenal.
 Dibromsalicylsäure 612.
 Dibromtanninformaldehyd
 siehe Tannobromin.
 Dibromtyrosin 467, 615.
 Dibromvalerylamindime-
 thyläthylcarbinol 382.
 Dibromzimsäuretrichlor-
 butylester 496.
 Dibutylamin 77.
 Di-n-butylbarbitursäure 520.
 Di-p-butylphenylcarbammat
 780.
 Dibutylphenylglykol 505.
 Dicumphanazin 787.
 Dicumphanpiperazin 786.
 Dicumphenhexanazin 787.
 Dicumphomethylaminformiat
 793.
 Dicumphorylarsinsäure 719.
 Dicarbäthoxyguaajacolisatin
 2, 766.
 Dicentrin 434, 449.
 Dichinindiglykolsäureester
 274.
 Dichininkohlensäureester s.
 Aristochinin.
 Dichinolindimethylsulfat 69,
 313.
 Dichinolylocarbonsäure 838.
 Dichinolyldioxyphenyldicar-
 bonsäure 838.
 Dichloracetone 208.
 Dichloracetylmorphin 417.
 Dichloräthan 484.
 Dichloräthylen s. Dichloren.
 Dichloräthylsulfid 72, 73, 74.
 Dichloräthylsulfidthiobis-
 äthyltrimethylammonium-
 chlorid 346.
 Dichloräthylsulfon 72.
 Dichloräthylsulfoxyd 72.
 Dichloralharbstoff 491.
 Dichlorallylen 486.
 Dichloranilin 279.
 Dichlorarsalyt 724.
 p-Dichlorarsinobenzoensäure-
 chininester 714.
 Dichlorbenzol 208, 610, 780.
 Dichlorbismethylamino-
 tetraminoarsenbenzol 727.
 Dichlorcrotylbarbitursäure
 503.
 Dichlordimethyläther 72.
 Dichlordimethyldithiooxalat
 74.
 Dichlordinitrosoacetone 72.
 Dichlordioxyaminoarseno-
 benzol 723.
 3.5-Dichlor-4.4'-dioxy-3-
 aminoarsenbenzol 720.
 Dichlordioxychinon 113.
 Dichloren 73, 484, 485.
 Dichloressigsäureäthylester
 487.
 Dichlorhydrincarbaminsäure-
 ester 493.
 Dichlorhydrine 493.
 Dichlorisopropylalkohol-
 carbaminsäureester s.
 Aleudrin.
 3.5-Dichlor-4-jodphenyl-
 arsinsäure 713.
 Dichlormethan 71, 485.
 Dichlornaphthol 544.
 Dichlorotetraminplatin-
 chlorid 81.
 Dichloroxyphenyläthylamin
 467.
 Dichlorphenoläthanamin 544.
 Dichlorphenolsalicylsäure-
 ester 611.
 3.5-Dichlorphenylarsinsäure
 713.
 Di-p-chlorphenylphosphor-
 säure 573.
 Dichlorselenfluorescein 628.
 Dichlorylparasulfaminben-
 zoensäure s. Pantosept.
 Dichlorylsulfamidbenzoe-
 säure 612.
 Dicinnamoylguajacolisatin
 766.
 Di-o-cumarketone s. Lygosin.
 Dicyan 98.
 Dicyandiacetylen 98.
 Dicyandiamid 87.
 Dicyandiamidin s. Guanyl-
 harnstoff.
 Didial 520.
 Didym 14, 148.
 Didymoxalat 16.
 Didymosalicylat 16.
 Difluordiphenyl 616.
 Diformyltriacetylaloin 762.
 Digallylamin 461.
 Digitaligenin 803.
 Digitalin 801, 803.
 Digitaliresin 801.
 Digitan 803.
 Digitanbenzoat 804.
 Digitonin 138.
 Digtolaresin 803.
 Digitoxigeninacetat 804.
 Digitoxigeninsäure 803.
 Digitoxin 257, 803, 804.
 Digitalinbenzoat 803.
 Digitoxinsäure 803.
 Digitoxinstearat 803.
 Digitoxose 806.
 Diglucoosidodioxydiamino-
 arserobenzenol 732.
 Diglykokollchlorcalciumsiehe
 Calciglycin.
 Diglykolimid 160.
 Diglykolsäure 160, 567.
 Diglykolsäurechlorphenyl-
 ester 567.
 Diglykolsäureguajacyl-
 ester 567.
 Diglykolsäurekresylester 567.
 Diglykolsäurenaphthylester
 567.
 Diglykolsäurenitrophenyl-
 ester 567.
 Diglykolsäurephenylester
 567.
 Diglykolsäuresalicyl-
 ester 567.
 Diglykolydisalicylsäure 567.
 Diguajacyldichlorsilicium
 630.
 Dihydroanhydroekgonin 354.
 Dihydroanthracen 810.
 Dihydroanthranol 810.
 Dihydroantipyrin 250.
 Dihydrobenzaldoxim 161.
 Dihydrocamphenpyrazin 786.
 Dihydrocapsaicin 170.
 Dihydrocarveol 209.
 Dihydrocarvon 126.
 Dihydrochinicinol 259.
 Dihydrochinin 265, 266.
 Dihydrochinon 264.
 Dihydrochinolin 229, 474.
 Dihydrochinotoxin 266.
 Dihydrocinchonincol 259.
 Dihydrocinchonidin 270.
 Dihydrocinchoninon 270.
 Dihydrocinchotoxin 270.
 Dihydrocuprein 260.
 Dihydrodesoxykodein 425.
 Dihydrodesoxymorphin 425.
 Dihydrodimethylnaphthyl-
 amin 319.
 Dihydroharmin s. Harmalin.
 Dihydrohydrastinin 444.
 Dihydrokodein 424.

- Dihydrokodeindialkylbarbitursäure 520.
 Dihydrokodeinon s. Dikodid.
 Dihydrokotarnin 437.
 Dihydromorphin s. Paramorphin.
 Dihydromorphindialkylbarbitursäure 520.
 Dihydronicotin 474.
 Dihydronorhydrastinin 446.
 Dihydronorkodein 355, 426, 427.
 Dihydronormorphin 355, 426, 427.
 Dihydrooxydiaminoarserobenzol 720.
 Dihydrooxykodeinone 426.
 Dihydrooxypropan 156.
 Dihydrophenylnaphthochinolincarbonsäure 836.
 Dihydrosafrol 126.
 Dihydrostrychnin 478, 479.
 2.4-Dihydroxy-*o*-aminoacetophenon 460.
 Dihydroxyäthyl-dimethylammoniumchlorid 346.
 Dihydroxykodeinon s. Eukodal.
 Diisoamylamin 77.
 Diisoamylaminocxytrioxyphenyläthan 473.
 Diisoamylbarbitursäure s. Diisoamylmalonylharnstoff.
 Diisoamylmalonylharnstoff 509, 511.
 Diisoamyloxydiäthylsulfon 529.
 Diisobutylamin 77.
 Diisobutylbarbitursäure 508, 511.
 Diisobutylglykokollguajacol 581.
 Diisobutylhydantoin 522.
 Diisobutylmalonylharnstoff 508, 511.
 Diisobutyrylmorphin 415.
 Diisopropylbarbitursäure 519.
 Diisopropylhydrazin 84.
 Dijodacetyliden 125.
 Dijodäthylsulfid 72.
 3.5-Dijod-4-aminophenylarsinsäure 713.
 Dijodbrassidinsäureäthylester 603, 604.
 Dijodbrassidinsäureamid 605.
 Dijodbrassidinsäureisoamylester 603.
 Dijodbrassidinsäuremethylester 603.
 Dijodcarbazon 597.
 Dijodcoffein 606.
 Dijoddiphenylamin 597.
 Dijodelaidinsäure 604.
 Dijodelaidinsäuremethylester 603.
 Dijodelaidylcholesterin 604.
 Dijodhexamethylentetraminperchlorat 603.
 Dijodindolessigsäure 608.
 Dijodindolpropionsäure 609.
 Dijodisopropylurethan 606.
 Dijodmethylimidazol 75.
 Dijodnitrosodiphenylamin 597.
 Dijodoform 591, 592.
 Dijodoxypropan s. Jodthion.
 Dijodphenoljodid 593.
 Dijodphenolsalicylsäureester 611.
 Dijod-*p*-phenolsulfosäure s. Sozojodol.
 Dijodresorcinmonojodid 593.
 Dijodresorcinsulfosäure siehe Pikrol.
 Dijodsalicylsäure 158, 595.
 Dijodsalicylsäuremethylester s. Sanoforn.
 Dijodsalicylsäuremethylesterjodid 407.
 Dijodstearylglycerinphosphorsäure 604.
 Dijodthioresorcin 618.
 Dijodtryptophan 608.
 Dijodtyramin 75.
 Dijodtyrosin 608, 609.
 Dijodyl 603.
 Dijodzimtsäureamid 596.
 Dijodzimtsäureglycinester 596.
 Dijodzimtsäureglykokoll 596.
 Dijodzimtsäureguajacylester 596.
 Dijodzimtsäureureid 596.
 Diketocamphan 790, 791.
 2-4-Diketodialkyltetrahydroimidazol 521.
 Diketopiperazine 158.
 2-4-Diketo-5.5.3-trialkyltetrahydroimidazol 521.
 Dikodein 422.
 Dikodeylmethan 418.
 Dikodid 424, 425.
 Dikresotinsäurehydrochinonester 566. [566.
 Dikresotinsäureresorcinester Dillapiol 127.
 Dimentholformal 787.
 Dimenthylmethylal 788.
 3.5-Dimethoxyacetophenetidid 300.
 3.6-Dimethoxyacridin 641.
 Di-1-methoxybenzol-2-carbonsäure 157.
 Dimethoxychinolincarbonsäure 480.
 Dimethoxydiäthylsulfon 529.
 Dimethoxydichinolyldiphenyldicarbonsäure 838.
 Dimethoxydimethylacridin 641.
 Dimethoxymethyldihydroisochinoliniumchlorid 431.
 Dimethoxyphenylisopropylamin 471.
 Dimethoxyphenylpropanolamin 469.
 Dimethylacetylcarbinoläthylurethan 525.
 Dimethylacetylcarbinolurethan 525.
 Dimethylacridin 643.
 Dimethylacrylsäure 177.
 Dimethyläthylcarbinol 505.
 Dimethyläthylcarbinol-*p*-äthoxyphenylurethan 525.
 Dimethyläthylcarbinolchloral s. Dormiol.
 Dimethyläthylcarbinolmethylphenylurethan 525.
 Dimethyläthylcarbinolphenylurethan 525.
 Dimethyläthylenglykolmonophenyläther 567.
 Dimethyläthylessigsäure 505.
 Dimethylallylamin 126.
 Dimethylamin 68, 463.
 Dimethylaminoacetobrenzcatechin 452.
 Dimethylaminoacetocatechol 451. [798.
 Dimethylaminoacetylsantalol *p*-*N*-Dimethylaminoäthylaminobenzoessäurebutylester 408.
 Dimethylaminoäthylbenzoessäureester 381.
 Dimethylamino-(1)-äthyl-(2)-butanon-(3) 386.
 Dimethylaminoäthylcampher 787.
 Dimethylaminoäthylcamphersäureamid 793.
 Dimethylaminoäthylcarbaminsäurebenzylester 387.
 Dimethylaminoäthylchinolin 466.
 Dimethylaminoäthylglykol 769.
 1.7-Dimethylamino-8-aminoxanthin 206.
 Dimethylaminoanissäuremethylester 407.
p-Dimethylaminoantipyrin 243, 245.
 4-Dimethylaminoantipyrin s. Pyramidon.
 Dimethylaminobenzaldehyd 206.
 Dimethylaminobenzoegykuronsäure 201.
p-Dimethylaminobenzoyloxäthylpiperidin 389.
 Dimethylaminobenzoyloxyisobuttersäuremethylester 384.
 Dimethylaminobromcaproyloxyisobuttersäureäthylester 384.

- Dimethylaminobromisovaleryloxisobuttersäureäthylester 384.
- Dimethylamino-(1)-butanon (3)- 386.
- Dimethylaminodimethyläthylacetylcarbinol 382.
- Dimethylaminodimethyläthylbenzoylcarbinol 382.
- Dimethylaminodimethyläthylcarbinol 382, 383.
- Dimethylaminodimethyläthylcarbinol-diäthylcarbaminsäureester 382.
- Dimethylaminodimethyläthylcarbinolester 396.
- Dimethylaminodimethyläthylisovalerylcarbinol 382.
- Dimethylamino-(1)-dimethylaminomethyl-(2)-butanon-(3) 386.
- Dimethylaminodimethylbenzylbenzoylcarbinol 382.
- Dimethylaminodimethylbenzylcarbinol 382.
- Dimethylaminodimethylbenzylcinnamylcarbinol 382.
- Dimethylaminodimethylisoamylcarbinol 382, 383.
- Dimethylaminodimethylisoamylcinnamylcarbinol 382.
- Dimethylaminodimethylisobutylcarbinol 382.
- Dimethylaminodimethylphenylcarbinol 382.
- Dimethylaminodimethylphenylisovalerylcarbinol 382.
- Dimethylaminodimethylpropylbenzoylcarbinol 382.
- Dimethylaminodimethylpropylcarbinol 382.
- Dimethylaminodioxyarsenobenzol 724.
- Dimethylaminodioxypprimidin 824.
- Dimethylamino- ϵ -guajacylamyläther 403.
- Dimethylaminoisovaleryloxisobuttersäureäthylester 384.
- Dimethylaminoisovaleryloxisobuttersäurepropylester 384.
- Dimethylaminoisopropylbenzylester 385.
- Dimethylaminokodein 426.
- p-Dimethylaminomethylbenzoesäurebenzylester 398.
- Dimethylaminomethylbenzoesäureester 381.
- Dimethylaminomethylcyclohexanol 379.
- Dimethylaminomethyl-diäthylbenzoylcarbinol 382.
- Dimethylaminomethyl-diäthylcarbinol 382.
- Dimethylaminomethylphosphinigesäure 815.
- Dimethylamino-p-nitrobenzoyloxisobuttersäureäthylester 384.
- Dimethylaminooxyisobuttersäuremethylester 383.
- Dimethylaminooxyisobuttersäurepropylester 383.
- Dimethylaminooxyisobuttersäurepropylesterbromhydrat-isovaleriansäureester 800.
- Dimethylaminooxyisobuttersäurepropylesterisovaleriansäureester 800. [822.
- Dimethylaminoparaxanthin
- Dimethylaminophenylarsinsäure 725.
- Dimethylaminophenylcholinlincarbonsäure 836.
- Dimethylaminophenyldimethyloxymethylpyrazolon 251.
- 4-Dimethylamino-1-phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon 249, 251.
- Dimethylaminophenyldimethylpyrazolonmethansulfosäure-salicylsäureaminophenolester 250.
- Dimethylaminophenylmethyloxymethyläthylpyrazolon 251.
- Dimethylaminophenylmethyloxymethylpyrazolon 251.
- Dimethylaminophenylnaphthocinchoninsäure 836.
- 1-p-Dimethylaminophenyl-2-3-4-trimethyl-5-pyrazolon 247.
- Dimethylaminopropanol-tropasäureester 362.
- p-Dimethylaminopyramidon 245.
- Dimethylaminostyrylaminochinolinmethyljodidhydrochlorid 646.
- Dimethylaminostyrylchinolinmethyljodid 646.
- Dimethylaminostyrylmethoxychinolinmethyljodid 646.
- Dimethylaminostyrylmethylchinolinallobromid 646.
- Dimethylaminostyrylmethylchinolinmethyljodid 646.
- Dimethylaminostyrylpyridinmethyljodid 646.
- Dimethylaminotheobromin 822.
- Dimethylaminotheophyllin 822.
- Dimethylaminotrimethylbenzoylcarbinol 382.
- Dimethylaminotrimethylcarbinol 382, 383.
- Dimethylaminotr'methylcinnamylcarbinol 382.
- Dimethylaminotrimethylisovalerylcarbinol 382.
- Dimethylammoniumchlorid 312.
- Dimethylammoniumjodid 312.
- Dimethylanilin 68, 272, 279.
- Dimethylanilinarsenoxyd 733.
- Dimethylanilinphthalein 767.
- Dimethylarsincyanid 74.
- Dimethylarsinsäure 699.
- Dimethylbenzamid 536.
- Dimethylbenzol 52.
- Dimethylbrenzcatechin 582.
- Dimethylcarbinol 62.
- Dimethylcarbonat 577, 579.
- Dimethylchinol 113.
- α - γ -Dimethylchinolin 226.
- β -Dimethylchinol 341.
- Dimethylconiin 310, 313.
- Dimethylconylammoniumchlorid 326.
- Dimethylcyclohexan 51.
- Dimethylcyclohexanon 795.
- Dimethyldiaminodioxyarsenobenzol 724.
- 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-2,6-dioxypprimidin 110.
- Dimethyldiaminomethylacridiniumnitrat 644.
- Dimethylidibrom-o-toluidin 207.
- Dimethyldichinolyldiphenyldicarbonsäure 838.
- 2,7-Dimethyl-3-dimethylamino-6-amino-10-methylacridiniumchlorid 641.
- Dimethyldimethylaminomethylxanthin 825.
- β -Dimethyl- γ -dimethylaminopropylester 393.
- Dimethyldioxyäthylammoniumhydroxyd 341.
- 7,9-Dimethyl-6,8-dioxy-purin 108, 818.
- Dimethylgluconsäure 181.
- Dimethylglycintertiärtrichlorbutylester 496.
- Dimethylglykokollaminoacetophenon 534.
- Dimethylglykokoll-p-amino-benzoesäureäthylester 408.

- Dimethylglykokoll-p-aminosalicylsäuremethylester 408.
 Dimethylglykokollanthranilsäuremethylester 408.
 Dimethylguanidin 86, 87, 824.
 Dimethylharnsäure 109.
 α - β -Dimethylharnstoff 160.
 1-7-Dimethylhypoxanthin 106.
 Dimethylisoamylhydroxyäthylammoniumchlorid 346.
 Dimethylisopropylidenpyrrolidon 479.
 Dimethylisopropylpiperidon s. Thujamenthonisoxim.
 Dimethylketoxim 521.
 Dimethylmalonylharnstoff 508.
 Dimethylmorphin-Dialkylbarbitursäure 520.
 Dimethylneurin 338.
 Dimethylnonanol 143.
 Dimethyloctanal 143.
 Dimethyl- β -oxyäthylamin 346.
 Dimethyloxyäthylxanthin 823.
 7,9-Dimethyl-8-oxypurin 106.
 Dimethyloxypyrazolondiäthylaminoäthyläther 250.
 Dimethylphenacetin 300.
 Dimethylphenyläthylamin 457, 459.
 Dimethylphenylchinolin-carbonsäure 837.
 Dimethylphenylcinchoninsäure 839.
 1-2-Dimethyl-3-phenyl-4-dimethylamino-pyrazolon 5, 244.
 Dimethyl-p-phenylendiamin 89.
 Dimethylphenylendiamine 90.
 Dimethylphenylglykol 505.
 1-2-Dimethyl-3-phenyl-5-pyrazolon 244.
 Dimethylphenylpyrazolonquecksilber 684.
 Dimethylpiperazin, weinsäures s. Lycetol.
 Dimethylpiperidin s. Lupetidin.
 Dimethylpiperidylmethylxanthin 825.
 Dimethylpyridin 35, 92, 307, 313, 325.
 Dimethylpyrogallolcarbamate 582.
 Dimethylpyrrol 316.
 Dimethylquecksilber 74, 669.
 Dimethylresorcin 65.
 Dimethylsaccharin 150.
 Dimethylsalicylamid 536.
 Dimethylsalicylsäure 556.
 s-Dimethylsulfamid 168.
 Dimethylsulfat 64.
 Dimethylsulfonäthylmethylemethan 526.
 Dimethylsulfondiäthylmethan 526.
 Dimethylsulfondimethylmethan 526.
 Dimethyltellur 626.
 Dimethyltelluridbromid 626.
 Dimethyltelluriumdichlorid 626.
 Dimethylthalliumchlorid 311.
 Dimethylthioharnstoff 123, 206.
 Dimethyl-p-toluidin 68, 135, 189.
 N-Dimethyltoluidin 206.
 Dimethyltoluthionin 637.
 1-3-Dimethylxantin 110, 135.
 Dimorphylmethan 418.
 Dinaphtholäthanamin 544.
 Dinatrium-dibrom-oxymercurifluorescein 676.
 Dinatrium-4-dimethylamino-2¹-benzolazotoluol-5¹-arsenit 717.
 Dinatrium-4-hydroxy-2¹-benzolazotoluol-5¹-arseniat 717.
 Dinatriumoxyquecksilbersalicylat s. Mercurosal.
 Dinitroaminobenzolarsinsäure 726.
 Dinitroaminophenol s. Pikraminsäure.
 Dinitroaminotoluol 96.
 Dinitroazooxytoluol 96.
 Dinitrobenzoesäure 97.
 Dinitrobenzol 95, 96, 97, 163, 633.
 Dinitrochinin 264.
 Dinitrochlorbenzol 73, 96.
 Dinitrochloromethylaminobenzolarsinsäure 727.
 Dinitrodiäthylendiaminkobaltibromid 80.
 4,4'-Dinitro-2,2'-diaminodiphenylhexan 163.
 3,3'-Dinitro-4,4'-dioxyarsenbenzol 720.
 Dinitrodiphenylmercuridicarbonsäure 680, 681.
 Dinitroglycerin 94.
 2,6-Dinitrohydroxylaminotoluol 96.
 Dinitrokresol 634.
 Dinitromercuribenzoessäure 683.
 Dinitromercuridiphenylcarbonsäure 680, 683.
 Dinitromethylaminobenzolarsinsäure 727.
 Dinitromethylaminocnitrobenzolarsinsäure 727.
 Dinitronaphthalin 95.
 Dinitronaphthol s. Martiusgelb.
 Dinitronaphtholsulfosäure 116, 634.
 Dinitrophenol 95.
 2,4-Dinitrophenyl-p-aminophenolglykoläther 298.
 Dinitrophenylarsinsäure 737.
 Dinitroxyphenylarsinsäurequecksilberacetat 740.
 2,4-Dinitrophenyllessigsäure 211.
 Dinitrophenylstibinsäure 749.
 Dinitrotetramminkobaltchlorid 79.
 Dinitrotetramminkobaltnitrat s. Flavokobaltnitrat.
 Dinorcamphocyclohexandion 790.
 α - δ -Dinorkodeyl- β -buten 130.
 Diocain 400.
 Dioform s. Dichloren.
 Diogenal 502.
 Dionin 39, 58, 399, 415, 417.
 Dioxäthylarsinsäure 701.
 Dioxyaceton 161.
 Dioxyacridin 641.
 p-N- β -Dioxyäthylaminobenzoessäureäthylester 386.
 Dioxäthyl-dimethylphenetidindin 299.
 Dioxyäthylperoxyd 504.
 Dioxäthylpyridiniumhydroxyd 311.
 Dioxyaminoarsenobenzolaminoessigsäure 728.
 Dioxyaminoarsenobenzolaminopropionsäure 728.
 Dioxyanthrachinon 765.
 Dioxyanthrachinoncarbon-säure 763.
 Dioxyanthranol 810, 811.
 Dioxyarsenbenzol 705, 720, 743.
 Dioxyarsenbenzoldiaminoessigsäure 728.
 Dioxybenzoessäure 118, 210.
 Dioxybenzoessäuremonomethylätherwismuth 753.
 Dioxybenzoessäuren 158.
 Dioxybenzol 54, 57.
 3,4-Dioxybenzol-arsinsäure 720.
 Dioxybenzophenon 767.
 2,4-Dioxybenzoyl-o-benzoesäureäthylester 771.
 1,2,3-Dioxybenzylamin 461.
 1,3,4-Dioxybenzylamin 461.
 3,4-Dioxybenzylamin 453.
 Dioxybuttersäure- β - γ 114.
 Dioxycamphan 791.

- Dioxychinolinmethylcarbon-
säure 230.
 Dioxycumarin 534, 778.
 Dioxydiacetylarfenobenzol
735.
 Dioxydiacetylarfenobenzol-
semicarbazol 735.
 4.4'-Dioxy-3.3'-diamino-
arsenobenzol 720.
 Dioxydiaminoarsenobenzol-
diglucosid 732.
 Dioxydiaminoarsenobenzol-
methylenulfosylat 732.
 Dioxydiaminoarsenobenzol-
monoformaldehydsulfosyl-
säure 730.
 Dioxydiaminoarsenostibio-
benzol 745.
 Dioxydiaminostibinobenzol
748, 751.
 2.8-Dioxy-6.9-dimethylpurin
186.
 Dioxydinitrodibutylarseno-
benzol 735.
 p-p'-Dioxydiphenyl-
acylamin 461.
 Dioxydiphenyläthylamin 456.
 Dioxydiphenylmethan 767.
 DioxydiQuecksilber-2.4-di-
sulfamidbenzoesäures Na-
trium 677.
 Dioxyisobuttersäureäthyl-
estersalicyl ester 568.
 Dioxymercuridiphenyldi-
carbonsäure 680.
 o-o-Dioxymethenyldiphenyl-
amino-m-m-dicarbon-
säuremethylester 407.
 Dioxymethylanthrachinon
761, 807, 811.
 Dioxymethylenphenyliso-
propylaminomethanol 446.
 2.8-Dioxy-6-methylpurin 186.
 2.8-Dioxy-9-methylpurin 186.
 Dioxynaphthole 118.
 1.5-Dioxynaphthoyl-o-ben-
zoesäureäthylester 771.
 1.6-Dioxynaphthoyl-o-ben-
zoesäureäthylester 771.
 1.6-Dioxynaphthoyl-o-ben-
zoesäureallylester 771.
 Dioxyphenyläthanolamin
453, 468, 469, 473.
 3.4-Dioxyphenyläthanol-
amintrimethyläther 460.
 Dioxyphenyläthanolmethyl-
amin s. Adrenalin.
 Dioxyphenyläthylamin 453,
468.
 Dioxyphenyläthylamino-
keton 453.
 Dioxyphenylalanin 138.
 Dioxyphenylalkylglyoxim
472.
 2.3-Dioxyphenylamin 453.
 Dioxyphenylaminoketon 453.
- Di-p-oxyphenylbarbitur-
säure 509.
 Dioxyphenylglyoxim 472.
 Dioxyphenylpropanolamin
469, 471.
 Dioxyphthalimid 613.
 Dioxypiperazin 830.
 2-Dioxypropylamino-oxy-
benzol 753.
 Dioxypropyl-o-oxyphenyl-
carbamid 299.
 N-Dioxypropyl-p-phenetidin
300.
 Dioxypropyltheobromin 823.
 Dioxypropyltheophyllin 823.
 2.8-Dioxypurin 186.
 2.6-Dioxypurin 104, 106, 185.
 6.8-Dioxypurin 106.
 3.5-Dioxypyridin 257.
 Dioxyquecksilberphenol-
natrium 670.
 3.4-Dioxytetradecylbenzol
132.
 Diphasol 673.
 Diphenetidincitronensäure
291.
 Diphenetidylloxamid 299.
 Di-p-phenetolharnstoff 160.
 Diphenetylmonoanisyl-
guanidin 402.
 Diphenetylmonophenol-
guanidin 402.
 Diphenoläthanamin 544.
 Diphenole 544.
 Diphenoxäthylbarbitursäure
513.
 Diphenoxypropanolamin 384.
 Diphensäure 164.
 Diphenyl 53, 147, 264, 278,
616.
 Diphenylacetamid 522.
 Diphenylamin 88, 194, 639.
 Diphenylaminoguanazol 92.
 Diphenylaminorange 639.
 Diphenylamin-thymylbenzoe-
säureäthylester 799.
 Diphenylarsinchlorid 699,
700.
 Diphenylarsincyranid 699.
 Diphenylarsinmonochlorid
706.
 Diphenylarsinsäure 700, 705,
733.
 Diphenylauromercaptoacryl-
säureharnstoff 756.
 Diphenylcarbamiddiarsin-
säure 735.
 Diphenyl-carbaminsäure-
diäthylaminoäthanolester-
chlorhydrat 396.
 Diphenylcarbonat 577.
 Diphenylchinolincarbon-
säurekresotinsäureester
841.
 Diphenylchlorarsin 74.
 Diphenylcyanarsin 74.
- Diphenyl-diäthylsulfon-
methan s. Benzophenon-
disulfon.
 Diphenyldihydrochinazolin
772.
 Diphenylharnstoff 53, 194.
 Diphenylmethan 67, 193.
 Diphenylmethanfarbstoffe
635.
 Diphenylphosphorsäure 573.
 Diphenylpyrazolcarbonsäure
253.
 Diphenylquecksilber 669.
 Diphenylstibinchlorid 747.
 Diphenylstibinoxid 745, 750.
 Diphenylstibinsäure 750.
 Diphenylthiobiazolinsulf-
hydrat 625.
 Diphenylthioharnstoff 122,
123.
 Diphenylthiophen 623.
 Dipiperidotetraminoarseno-
benzol 727.
 Dipropanolbenzoylmethyl-
amin 381.
 Dipropanolphosphorige Säure
814.
 Dipropionylaminocoffein 821.
 Dipropionylbrenzcatechin-o-
carbonsäure 563.
 Dipropionylmorphin 415.
 Dipropylacetäthylamid 522.
 Dipropylacetamid 499, 522.
 Dipropylacet-p-phenetidid
289.
 Dipropylacetylacetamid 522.
 Dipropylacetylharnstoff 507.
 Dipropylamin 77.
 Dipropylbarbitursäure 511,
520.
 Dipropylbutantetracarbon-
säureester 517.
 Dipropylenäthylendibarb-
itursäure 517.
 Dipropylhomophthalimid 522,
535.
 Dipropylhydantoin 521, 522.
 Dipropylketon 112.
 Dipropylketoxim 522.
 Dipropylmalonamid 522.
 Dipropylmalonylguanidin
509, 510.
 Dipropylmalonylharnstoff
508, s. Proponal.
 Dipropylmalonylphenetidid
289.
 Dipropylphenylglykol 505.
 Di-n-propylpropionsäure-
amid 522.
 Dipropylthioarbitursäure
512.
 Dipropylurethancarbinol 524.
 Dipyridin 307, 315.
 Diresorcylmethylensalicyl-
aldehydacetat 809.
 Disaccharin 151.

- Disalicylamid 566.
 Disalicylbenzoin 568.
 Disalicylhydrochinonester 566.
 Disalicylsäureglycerinäther 568.
 Disalol 565.
 Dispermin s. Piperazin.
 Distearylsalicylglycerid 218.
 Disulfätholsäure 117.
 Ditain s. Echitamin.
 Ditetrahydronaphthylthioharnstoff 324.
 Ditheobromincarbonat 825.
 Dithiocyansaures Kalium 103.
 Dithiocyansäureäther 103.
 Dithiokohlensäure 624.
 Dithiosalicylsäure 619.
 Dithiosinamin 126.
 Dithymoläthanamin 544.
 Dithymolaminoäthan 456.
 Dithymoldijodid s. Aristol.
 Ditoluolsulfonyldiphenolisatin 766.
 Ditoluyl-diäthylammoniumjodid 313.
 Di-o-toluylthioharnstoff 123.
 Di-2-p-tolylbuten 168.
 Ditolylsulfoharnstoff 164.
 Diurethan 524.
 Diurethanophenylstibinsäure 748.
 Diuretin 818, 819.
 Divalerylamminodimethyläthylcarbinol 382.
 Divalerylmethylaminodimethyläthylcarbinol 382.
 Divalerylmorphin 415.
 Dodekahydrophenanthren 412.
 Dolantin 379.
 Dormiol 491.
 Dubatol 800.
 Dulein 70, 150, 151, 152, 285.
 Duotol 577, 579.
 Dymol 18.
 Dysprosium 16.
 Echitamin 313.
 Echtbraun 635.
 Eisen 17, 20, 22, 24, 103, 149, 220, 694, 744, 759.
 Eisendibromelaidinat 696.
 Eisenhydrolecithin 813.
 Eisen, inositolphosphorsaures 815.
 Eisennaphtholgrün 696.
 Eisenoxyd 14.
 Eisenoxydul 14.
 Eisenosmatose 696.
 Eisentartrinsäuredijodid 697.
 Eiweiß 137, 216, 217.
 Ekajodoform 591.
 Ekgonin 41, 136, 138, 347, 348, 349, 351, 354, 357, 358, 366, 368, 373.
 Ekgoninamid 352.
 Ekgonine 32.
 Ekgoninmethylester 120, 333, 351.
 Ekgoninmethylester-phenylurethanchlorhydrat 396.
 Ekkain 366, 370, 371.
 Elarson 702.
 Elaterin 766.
 Elaterinsäure 766.
 Elbon 587, 588.
 Elektrargo! 26.
 Elektroferrol 698.
 Elemeicin 471.
 Emanation 17.
 Embarin 672, 677.
 Embeliasäure 764.
 Emetäthylin 480.
 Emetin 143, 480, 481.
 Emetinwismutjodid 481.
 Emetpropylin 480.
 Emodin 763.
 Emol 580.
 Enesol 741.
 Enterosan 655.
 Eosin 636.
 Eosinselen 625.
 Ephedrin 322, 381, 471.
 Epicampher 786.
 Epicarin 552.
 Epidermin 616.
 Epiosin 413.
 Erbium 16, 148, 759.
 Erdalkalien 13.
 Ergothionein s. Thiohistidin betain.
 Ergotin 431, 449, 450.
 Ergotoxin 450.
 Ervasin 559.
 Erythrit 183.
 Erythritschwefelsäure 816.
 Erythrotetranitrat 94.
 Erythrosin 636.
 Eserin 410.
 Essigsäure 30, 71, 113, 115, 148, 173, 174, 212, 220, 221, 540, 556.
 Essigsäureäthylester 266, 269.
 Essigsäureanhydrid 142, 220.
 Estoral 789.
 Etelen 657.
 Eubornyl 790.
 Eucaïn 332, 350, 372, 373, 375, 376, 380, 426.
 Eucaïn B 378.
 Eucalyptol 584, 587.
 Eucalyptolformaldehyd 584.
 Eucalyptolnaphthol 584.
 Euchinin 272.
 Euchinindiallylbarbitursäure 520.
 Eucol 580.
 Eucupin 261, 262.
 Eucupinotoxin 261, 262.
 Eudermol 474.
 Eudoxin 665.
 Eugalol 809.
 Eugenolacetamid 397.
 Eugenolacetpiperidylmethy-
 amid 398.
 Eugenoläthylkohlen-
 säureester 577.
 Eugenolcarbaminsäureester 577.
 Eugenolform 649.
 Eugenol 57, 126, 128, 398, 546, 577, 578.
 Eugenolcarbinolnatrium 649.
 Eugenolcarbonat 577.
 Eugenolkohlensäure-diäthyl-
 aminoäthylester 582.
 Eugenolkohlensäurepiperido-
 äthylester 582.
 Eugenolmethylkohlen-
 säureester 577.
 Euguform 584.
 Eukodal 424, 425.
 Euphorin 70, 281.
 Euphthalmin 370, 375, 377, 378.
 Euphyllin 820, 822.
 Euporphin 423, 430.
 Eurisol 809.
 Eurobin 808.
 Eurodin 641.
 Euphen 593, 595.
 Euxanthon 208.
 Exalgin 279, 281, 287, 510.
 Exodin 765.
 Faragamid 523.
 Farbstoffe 632 ff.
 Fenchon 128, 208, 784.
 Fenchonisoxim 317.
 Fenchylalkohol 209.
 Fenchylsalicylsäureester 789.
 Ferratin 695.
 Ferrichthylol 621.
 Ferriferrisalicylat 697.
 Ferripyrin 697.
 Ferrisalze 12.
 Ferro-3-amino-2-oxy-1-ben-
 zoat, saures 697.
 Ferrocyanatrium 19, 103, 817.
 Ferrodialicylat 697.
 Ferroglutaminat 696.
 Ferro-o-methoxybenzoat,
 saures 697.
 Ferrooxybenzoat, saures 697.
 Ferrooxykresotinat, saures 697.
 Ferropyrin 697.
 Ferrosalze 12.
 Ferrostypin 653.
 Filicinsäurebutanon 775, 776.
 Filixsäure 775, 776, 777.
 Flavacid 640, 641.
 Flavaspidsäure 776.
 Flavokobaltnitrat 81.
 Flavon 217.
 Flavopurpurin 764.

- Fluor 13, 17, 23, 148.
 Fluorbenzol 616.
 Fluoren 194.
 Fluorescein 216, 636, 735, 767.
 Fluorescin 636.
 Fluornaphthalin 616.
 Fluornatrium 13.
 Fluoroform 616.
 Fluorphenetol 616.
 Fluorpseudocumol 616.
 Fluorrheumin 616.
 Fluorsulfosäureäthylester 74.
 Fluortoluol 616.
 Fluorwasserstoff 24.
 Fluorxylool 616.
 Flußsäure 25, 540.
 Forgenin 312.
 Formaldehyd 110, 220, 540, 541, 646, 647, 651.
 Formaldehydacetamid 649.
 Formaldehydblei 647.
 Formaldehydcalcium 647.
 Formaldehydcasein 647.
 Formaldehydcyanhydrin 101.
 Formaldehydstromion 647.
 Formaldehydxanthine 820.
 Formalin s. Formaldehyd.
 Formamid 83, 162, 536.
 Formanilid 214, 276, 279, 280.
 Formanilidoessigsäure 280.
 Formicin 649.
 Formidin 597.
 Formocholin 339, 344.
 Formocholinchlorid 342.
 Formocholinpropylester 339.
 Formurol 652.
 Formylacetophenon s. Benzoylaldehyd.
 Formyl-p-aminophenolallyl-äther 284.
 Formylarsanilsäure 714.
 Formylcholin 337.
 Formylkocain 417.
 Formylkreosot 576, 585.
 Formylkreosotsulfosäure 585.
 Formylmorphin 417.
 Formyltetrahydronaphthylamin 323.
 Formyltrimethylarsoniumbromid 346.
 Fortoin 780.
 Fraxin 806.
 Fructose 137.
 Fructosediphosphorsäure 816.
 Fructosomonophosphorsäure 816.
 Fuchsin 22, 66, 636, 637, 645.
 Fulmargin 23, 26.
 Fumaroyltropein 360.
 Fumarsäure 138, 144, 168, 174.
 Furäthylamin 455. [169.
 Furalphenyllessigsäurepiperid
- Furan 53, 54.
 2-Furanacrylsäureäthylaminoester 393.
 2-Furancarbonsäureäthylaminoester 393.
 Furanmilchsäure 212.
 Furfuracrylsäure 212, 213.
 Furfuräthanpiperidin 326.
 Furfuracrylsäure 493.
 Furfuralkohol 111.
 Furfuramid 90, 91.
 Furfurin 90, 111.
 Furfurol 110, 111, 212, 213, 493.
 Furfurornithursäure 212.
 Furfurolphenetidid 295.
 Furfurpropionsäure 213.
 Furmethylamin 455.
 Furoylacrylsäure 212.
 Furylacetaldoxim 144.
 Gadolinium 16, 17.
 Galaktochloral 490.
 Galaktose 137.
 Galegin 126.
 Gallacetophenon 209, 809.
 Gallanol 809.
 Gallicin 657.
 Gallium 16.
 Galloformin 652.
 Gallussäure 117, 118, 210, 217, 654, 656.
 Gallussäureanilid s. Gallanol.
 Gallussäureäthanolamin 456.
 Gallussäuresantalolester 798.
 Gallussäuremethylester siehe Gallicin.
 Gallyl 729.
 Gallylamin 461.
 Gambogiasäure 217.
 Gastrozan 663.
 Gaultheriaöl s. Salicylsäuremethylester.
 Gaultheriaöläthylkohlen-säureester 577.
 Gaultheriaölcarbonat 577.
 Gaultheriaölmethylkohlen-säureester 577.
 Gaultheriasalol 565.
 Gentianaviolett 636.
 Gentsinsäure 193, 207, 210.
 Geranial s. Citral.
 Geraniol 785.
 Geraniolcarbaminsäureester 577.
 Gerbsäure s. Tannin.
 Gerbsäurekreosotester siehe Tanosol.
 Germanin 17, 553.
 Germaniumwasserstoff 20.
 Gitalin 804.
 Gitonigenin 803.
 Gitoxin 803.
 Glaubersalz 21.
 Globularetin 801.
 Globularin 801.
- Glucal 182.
 Glucin 160.
 d- α -Glucosheptonsäure 182.
 Glucosäure 181, 182.
 Glucosäureanilidwismuth 753.
 Glucophor 815.
 Glucosephosphorsäure 816.
 Glucosephosphorsäureester 814.
 l-Glucosaminsäure 162.
 Glucose 137, 217.
 Glucosephenetidid 295.
 Glucose s. auch bei Glykose.
 Glutaminsäure 174.
 Glutamin 187, 211.
 Glutaminsäure 137, 144, 158, 187, 463.
 Glutaminsäurebetain 117.
 Glutarsäure 182.
 Glutol 647, 648.
 Glycerin 54, 62, 73, 124, 150, 155, 180, 482.
 Glycerinäther 59, 536.
 Glycerin- α -äthyl- α - β -dimethyläther 505.
 Glycerin- α -äthyl- α -propyl- β -methyläther 505.
 Glycerin- α -diäthyl- β -methyläther 505.
 Glycerin- α -diäthyl- β -propyläther 505.
 Glycerin- α -dimethyl- β -äthyläther 505.
 Glycerin- α -dimethyl- β -benzyläther 505.
 Glycerin- α -dimethyl- β -propyläther 505.
 Glycerindinitrobenzolarsinsäure 727.
 Glycerinformal 569.
 Glycerin- α -methyl- α - β -diäthyläther 505.
 Glycerinmonozimtsäureester 798.
 Glycerinorthosilicat 630.
 Glycerinsalicylsäuremethylester 568.
 Glycerophosphat 812ff.
 Glycerin- α -propyl- α - β -dimethyläther 505.
 4-Glycin-3'-amino-4'-oxyarsenobenzol 720.
 Glycinnitrobenzolarsinsäure 727.
 p-Glycinophenylarsinsäure 710.
 Glycylarsanilsäure 718.
 Glycyldijodtyrosin 609.
 Glycylglycinjodcalcium 602.
 Glycylimidazolyläthylamin 473.
 Glycyloxyphenyläthylamin 473.
 Glykochloralose s. Chloralose.
 Glykocholsäure 156, 162.

- Glykocycin 206.
 Glykokoll 26, 30, 53, 79, 116, 118, 156, 165, 177, 179, 187, 210, 211, 212, 213, 223, 464, 722, 817.
 Glykokolläthylester 463, 508.
 Glykokollaminoacetophenon 534.
 Glykokoll-p-aminobenzoesäuremethylester 408.
 Glykokollcholinesterbromid 337.
 Glykokolljodkalium 602.
 Glykokollmenthylester 789.
 Glykokoll-p-phenetidid siehe Phenokoll.
 Glykokollquecksilber 668.
 Glykol 54, 154, 180.
 Glykolaldehyd 110, 182.
 Glykoldinitrat 94.
 Glykole 23, 463.
 Glykolmonosalicylsäureester 566, 567.
 Glykolorthosilicat 630.
 Glykolsäure 174.
 Glykolsäurecholinesterbromid 337.
 Glykolsäureureid 501.
 Glykolyl-p-anisidid 289.
 Glykolyldiharnstoff 185.
 Glykolylharnstoff s. Hydan-toin.
 Glykolyl-p-phenetidid 289.
 Glykolyltropen 360.
 Glykosamin 183.
 Glykosaminkohlenensäure-äthylester 183.
 Glykose s. Glucose.
 Glykoseorthosilicat 630.
 Glykosepentaacetat 144.
 Glykosephenylhydrazon 161.
 Glykoside 216, 217, 801ff.
 Glykosidogujacol 161.
 Glykosodiaminotoluol 161.
 Glykosotoluid 161.
 Glykuronsäure 4, 57, 116, 118, 155, 159, 181, 182, 209, 210, 211, 257.
 Glyoxal 110.
 Glyoxalin s. Imidazol.
 Glyoxalinaldehyd 104.
 Glyoxalin-4'(5')-carboxy-p-aminophenylarsinsäure 709.
 Glyoxylsäure 110, 174.
 Gnoscopin 432.
 Gold 10, 14, 17, 18, 22, 149, 698, 740, 752, 754, 755, 759.
 Goldalbumose 755.
 Goldaminocarboxybenzol-arsenoxyd 742.
 Goldchlorid 23.
 Goldcyan 754.
 Goldhydrosol 26.
 Goldnatriumhyposulfit 755.
 Goldneosalvarsan 742.
 Goldpepton 755.
 Goldsalvarsan 742.
 Guacamphol 581.
 Guäthol 55, 576, 581.
 Guätholbenzoat 581.
 Guätholbenzoesäureester 581.
 Guätholbittersäureester 581.
 Guätholbutyrat 581.
 Guätholeiweiß 581.
 Guätholisovalerianat 581.
 Guätholisovaleriansäureester 581.
 o-Guätholmonomethyltri-oxyarsenomenthol 719.
 Guätholphosphorsäureester 581.
 Guätholsalicylsäureester 581.
 Guajacetin 586.
 Guajacol 40, 55, 56, 57, 65, 207, 397, 575, 577, 582, 586, 587, 842.
 Guajacolacetat s. Eucol.
 Guajacoläthylenäther 583.
 Guajacoläthylglykolsäureester s. Monotal.
 Guajacoläthylkohlenensäureester 577.
 Guajacoläthylphenylmalon-amidsäureester 581.
 Guajacolarachinsäureester 580.
 Guajacolbenzoat s. Benzosol.
 Guajacolbenzyläthers. Brenzkain.
 Guajacolbernsteinsäure 792.
 Guajacolcamphersäure 792.
 Guajacolcamphersäureester s. Guacamphol.
 Guajacolcaprinsäureester 580.
 Guajacolcarbaminsäureester 577.
 Guajacolcarbonat siehe Duotal.
 Guajacolcarbonatsulfosäure 585.
 Guajacolcarbonsäure 586.
 Guajacolcerotinsäureester 580.
 Guajacoleiweiß 581.
 Guajacolerucasäureester 580.
 Guajacolglycerinäther siehe Guajamar.
 Guajacolisovaleriansäureester 580.
 Guajacolkakodylat 700.
 Guajakolkieselsäureester 630.
 Guajacolkohlenensäurediäthyl-aminoäthylester 582.
 Guajacollaurinsäureester 580.
 Guajacolmethylenäther 583.
 Guajacolmethylkohlenensäureester 577.
 Guajacol-5-monosulfosäure-carbonat 585.
 Guajacolmyristinsäureester 580.
 Guajacolölsäureester 580.
 Guajacoloxacetsäure 586.
 Guajacoloxystearinphosphin-säureester 814.
 Guajacolpalmitinsäureester 580.
 Guajacolphosphorigsäureester 579, 580.
 Guajacolphosphorsäure siehe Novocol. [580].
 Guajacolricino'ssäureester
 Guajacolsalicylat 581.
 Guajacolsebacinsäureester 580.
 Guajacolstearat 580.
 Guajacolsulfosäuren 584, 585.
 Guajacolsulfosäure-Casein 585.
 Guajacolsulfosaures Calcium siehe Guajacyl.
 Guajacolurotropin 653.
 Guajacoxacetsäure 586.
 Guajacoxacet-p-phenetidid 292.
 Guajacoxylacetamid 574.
 Guajacyl 585.
 Guajacylcarbonylphenyl-phosphorsäure 573.
 Guajacylschwefelsäureester
 Guajaform 584. [580].
 Guajamar 583.
 Guajaperol 583.
 Guajasanol 581.
 Guanazol 92.
 Guanidin 37, 86, 87, 88, 309, 336, 508.
 Guanidinessigsäure 206.
 Guanidosäuren 159.
 Guanin 109.
 Guaninpropionsäure 825.
 Guaninpropionsäureester 825.
 Guasil 630.
 Guanylharnstoff 87.
 Gymnemasäure 162.
 Gynoval 790.
 Hämatogen 694.
 Hämatoxylin 646.
 Hämol 694.
 Halogene 11.
 Hamamelitannin 217.
 Harmalin 331.
 Harmin 331.
 Harnporphyrin 214.
 Harnsäure 104, 105, 109, 826, 827, 828, 832.
 Harnstoff 37, 53, 66, 79, 87, 91, 122, 123, 162, 212, 214, 817.
 Harnstoffcalciumbromid 631.
 Harnstoffjodcalcium 602.
 Harnstoffomaldehyd 649.
 Harnstoffphosphorsäure-esteramid 814.

- Harnstoffsalicylat 827.
 Harnstoffstibaminglucose 715.
 Harze 216.
 Hedonal 164, 524.
 Hefe 49.
 Hegonon 692.
 Hektargyr 714.
 Hektin 714.
 Helicin 156, 217.
 Heliotropin siehe Piperonal.
 Helium 17.
 Helleborein 802.
 Helleboretin 802.
 Helmitol 653, 831.
 Heptinchlorarsinsäure 703.
 Heptyläthylbarbitursäure 506.
 Heptylalkohol 62.
 Heptylamin 76.
 Heptylaminoacetobrenzcatechin 452.
 Heptylharnstoff 507.
 Heptylhydrocuprein 262.
 Hermophenyl 675, 676.
 Herniarin 534.
 Heroin 333, 399, 415, 420.
 Hesperetin 217.
 Hesperidin 217.
 Hesperonal 815.
 Hesperonalcalcium 815.
 Heteroxantin 106.
 Hetoform 664.
 Hetokresol 588.
 Hetralin 653.
 Hexaacetylbigitalin 804.
 Hexaaminoarsenobenzol 710, 721, 723, 725.
 Hexabenzoylbigitalin 804.
 Hexabromdioxyphenylcarbinol 544.
 Hexachloraceton 168.
 Hexachloräthan 71, 484.
 Hexachlorbrucin 480.
 Hexachlorkohlensäuremethylester 73.
 Hexachlorkohlenstoff siehe Perchloräthan.
 Hexahydroanilin 76.
 Hexahydroanthranilsäure 195.
 Hexahydrobenzoesäure 195.
 Hexahydrobenzoesäureureid 613.
 Hexahydrobenzylaminocarbonsäure 36.
 Hexahydrochinin 265.
 Hexahydrocollidin 307.
 Hexahydrocuprein 265.
 Hexahydrophenanthren 53.
 Hexahydrophenylbromessigsäureureid 613.
 Hexahydrophthalsäure 143.
 Hexahydroxododekamminchromchlorid 79, 82.
 Hexal 652.
 Hexamekol 653.
 Hexamethyldiammoniumdioxyarsenobenzol 724, 725.
 Hexamethyldiaminopropylalkoholdijodid 606.
 Hexamethyldipyrogalloläthylamin 456.
 Hexamethylenimin 316.
 Hexamethylentetramin 65, 161, 220, 271, 650, 651, 721, 831.
 Hexamethylentetraminäthylenchlorhydrin 652.
 Hexamethylentetraminäthylenjodhydrin 652.
 Hexamethylentetraminbetain 652.
 Hexamethylentetraminbromessigsäureborneolester 652.
 Hexamethylentetraminbromessigsäurethymolester 652.
 Hexamethylentetraminbrommethylat 613.
 Hexamethylentetramincalciril 631.
 Hexamethylentetramindijodid s. Novojodin.
 Hexamethylentetramingoldcyanhalogenid 756.
 Hexamethylentetramintetraiodid s. Siornin.
 Hexamethylentetramintrichloral 489.
 Hexamethylguanidoniumjodid 86.
 Hexamethylpararosanilin s. Methylviolett.
 Hexamethyl-pentamethylen-diammoniumhydroxyd 313.
 Hexamethyl-p-rosanilin 635, 644.
 Hexamethyl-tetramethylen-diammoniumhydroxyd 313.
 Hexamethyltrimethylen-diammoniumhydroxyd 341.
 Hexaminoarsenobenzol 729.
 Hexaminoarsenobenzolsulfaminsäure 725.
 Hexamminchromnitrat 82.
 Hexamminkobaltchlorid s. Luteokobaltchlorid.
 Hexamminkobaltinitrat 79.
 Hexamminnickelbromid 79, 82.
 Hexamminplatinichlorid 81.
 Hexan 50.
 Hexanitrodiphenylamin 634.
 Hexanon 532.
 Hexanonisoxim 316.
 Hexapyrin 652.
 Hexeton 790.
 Hexindioxyd 167.
 Hexophan 838.
 Hexosechloralose 490.
 Hexosephosphat 815.
 Hexylalkohol 54.
 Hexylamin 76, 77, 454.
 Hexylbutyläthylglykol 506.
 Hexyldiäthylglykol 506.
 Hexyldibutylglykol 506.
 Hexyldipropylglykol 506.
 Hexylhydrocuprein 262.
 Hexyllupetidin 327, 328.
 5-Hexyl-1-methylbarbitursäure 518.
 5-Hexyl-1-phenylbarbitursäure 518.
 Hexylphloroglucin 775.
 Hexylresorcin 543.
 Hippursäure 117, 211, 212, 214, 827.
 Hippursäureamid 535.
 Hippuryltropein 361.
 Histamin 197, 453, 461, 462, 463, 464, 772.
 l-Histidin 104, 144, 191, 450, 464.
 d-Histidin 191.
 Histidinanhydrid 462, 463.
 Histidinmethylesterdichlorhydrat 463.
 Histidylhistidin 463.
 Holocain 400.
 Homatropin 140, 141, 357, 361, 362, 363, 364, 372.
 Homekgonin 350.
 Homoäthincocain 350.
 Homobenzylcarbaminsäure-diäthylaminoäthanolesterchlorhydrat 396.
 Homobetain 117, 168.
 Homobrenzcatechin 132.
 Homobrenzcatechinmethyläther s. Kreosol.
 Homobrenzcatechinmonomethyläthercarbonat 578.
 α -Homochelidonin 448.
 β -Homochelidonin 448.
 Homocholin 339.
 Homocholinäther 340.
 Homocincholoipon 266.
 Homoconiin 326.
 Homogentisinsäure 193.
 Homohordenin 458.
 Homoisomuscarnchlorid 344.
 Homomethincocain 350.
 Homomuscarn 344.
 Homonarcein 430.
 Homopiperonylamin 455.
 Homopropincocain 350.
 Homorenon 268, 468.
 Homosaligenine 399.
 Homotetrophan 838.
 Homotropacocain 366, 367.
 Homotropine 366.
 Homotropin 358, 359, 369, 370. [370.
 Homotropinbenzoesäureester
 Homotropinmandelsäureester 370.
 Homotropintropasäureester 370.

- Hordenin 197, 312, 371, 400, 453, 458.
 Hydantoin 37, 123, 185.
 Hydantoinensäure 185.
 Hydracetin 236, 237.
 Hydrargol 674.
 Hydrastin 259, 431, 432, 433, 440.
 Hydrastinin 161, 431, 432, 433, 434, 437, 442, 444, 445, 447.
 Hydrastininmethylnmethinchlorid 437.
 Hydrastininsäure 437.
 Hydrastis 431 ff.
 Hydratropasäure 359.
 Hydratropasäureglykolester 799.
 Hydrazin 34, 83, 84, 85, 109, 278.
 Hydrazinoxybenzoesäure 118, 238.
 Hydrazinsalicylsäure 118.
 Hydrazobenzol 208.
 Hydrazopyridin 252.
 Hydrindamin 324.
 Hydrobenzamid 36, 91, 161, 195, 219.
 Hydrobenzol 188, 532.
 Hydroberberin 435.
 Hydrobromchinin 274.
 Hydrobromchininäthylcarbonat 274.
 Hydrobromchininbenzoat 274.
 Hydrobromchininsalicylat 274.
 Hydrochinin 257, 258, 259, 260, 261, 262, 269.
 Hydrochinincarbonat 274.
 Hydrochinindiallylbarbitursäure 520.
 Hydrochinon 55, 57, 113, 118, 133, 157, 208, 217, 549, 801.
 Hydrochinonäthyläther 210.
 Hydrochinonäthanolamin 460.
 Hydrochinondibromisovaleriansäureester 604.
 Hydrochinondijisovaleriansäureester 604.
 Hydrochinondimethyläther 548.
 Hydrochinonmethylether 548.
 Hydrochinotoxin 262.
 Hydrochlorchinin 257, 258, 274.
 Hydrochlorchininäthylcarbonat 274.
 Hydrochlorisochinin 258.
 Hydrochlorisochininäthylcarbonat 274.
 Hydrocinchonidin 267.
 Hydrocinchonin 254, 263, 627.
 Hydrocinchoninäthylcarbonat 274.
 Hydrocinchoninon 263.
 Hydrocinchotoxin 267.
 Hydrocinnamoylcocain 264.
 Hydrococarnin 437, 440, 441.
 Hydrocotarninsulfosäure 445.
 Hydrocotoin 771.
 o-Hydrocumarsäure 535.
 Hydrocumarsäurelacton s. Melilotol.
 Hydrocuprein 56, 227, 260.
 Hydrocupreinoxid 260.
 Hydroekkein 370, 371.
 Hydrohydrastinin 440, 442, 444.
 Hydrojodchinin 274.
 Hydrojodchininäthylcarbonat 274.
 Hydrokodein 424.
 Hydrokodeinon s. Dikodid.
 Hydrokotarnin 357.
 Hydrolecithin 812.
 Hydromorphin 424.
 Hydronaphthylamine 319, 320, 321.
 Hydrooxyhydrindamin 142.
 Hydrophenylchinolincarbonsäuremethylester 835.
 Hydrophenylchinolincarbonsäurephenylester 835.
 Hypopyrin 559.
 Hydrostrychnin 477.
 Hydrourushiol 131, 132.
 Hydrourushiodimethyläther 131, 132.
 Hydroxoquatetramminkobaltbromid 71, 81.
 Hydroxopentamminkobaltchlorid 79, 82.
 Hydroxycoffein 54, 63, 65, 109.
 Hydroxykodein 419.
 Hydroxylamin 36, 39, 84, 264, 278, 279, 463, 464, 810.
 Hydroxylamine 95, 96.
 Hydroxylgruppe 52, 54, 58.
 Hydrozimsäure 556.
 Hydrozimsäureglykolester 799.
 Hyoglykocholsäure 162.
 Hygrol 667.
 Hyoscin 141, 357.
 Hyoscyamin 139, 140, 335, 336, 363.
 Hypaphorin 346.
 Hypnal 493, 494.
 Hypnon s. Acetophenon.
 Hypocoffein 109.
 Hypoxantin 105, 106.
 Iaune solide 637.
 Ichthargan 621, 690.
 Ichthoform 621.
 Ichthyol 124, 153, 223, 550, 619 ff., 690.
 Ichthyoleisen s. Ferrichthyol.
 Ichthyoleiweiß 621.
 Ichthyolsulfosäure s. Ichthyol.
 Icterogen 713.
 Imidazol 75, 104, 111, 324.
 Imidazolyläthylamin s. Histamin.
 Imidazolylmethylamin 462.
 Imidazolyläthylaminpiperidin 465.
 Imidazolylakrylsäure 192.
 Iminoallantoin 185.
 Iminobarbitursäure 512.
 Iminobernsteinsäureester 159.
 Iminopyrin 246.
 Iminosuccinaaminsäureäthylester 159.
 Indican 651.
 Indigo 31, 633.
 Indigweiß 31.
 Indium 17, 759.
 Indoforn 571.
 Indol 92, 193, 208.
 β -Indol-pr-3-äthylamin. 197, 466.
 Indolbrenztraubensäure 192.
 Indolinon 236.
 Indophenol 764.
 Indoxyl 208.
 Inosit 51, 58, 155, 183.
 Inositarsensäure 702.
 Inosithexaphosphorsäure 815.
 Insipin 274.
 Insulin 86.
 Intramin 618.
 Iridium 17, 24, 149, 759.
 Iriphan 835.
 Isacen 765.
 Isatophan 836, 839.
 Isatropylcocain 349.
 Isoadrenalin 336.
 Isoäthionsäure 117, 216.
 Isoallylamin 78, 125.
 Isoamylacetphenetidinopropylbarbitursäure 509.
 Isoamyläthylbarbitursäure 506, 517, 518, 519.
 Isoamylalkohol 60.
 Isoamylamin 76, 77, 197, 453.
 Isoamylaminophenylarsinsäure 738.
 Isoamylapohydrochinidin 261.
 Isoamylen 168, 201.
 Isoamylhydrocuprein s. Eucupin.
 Isoamylolkresol 543.
 p-Isoamylphenylcarbamat 780.
 Isoamylpropylbarbitursäure 518, 519.
 Isoantipyryn 243, 244, 250.
 Isoaspidinol 777.
 Isoarbitursäure 184.

- Isoborneol 498.
 Isoborneolisovaleriansäure-
 ester s. Gynoval.
 Isobuttersäure 114.
 Isobutyläthylbarbitursäure
 506, 518, 519.
 Isobutylamin 76, 463.
 Isobutyldiäthylglykol 506.
 Isobutylglyceryl- β -hydroxyl-
 amin 161.
 Isobutylglykol- β -hydroxyl-
 amin 161.
 Isobutylhydrocuprein 262.
 Isobutylkresoljodid s. Euro-
 phen.
 Isobutylkresoljodid 593.
 Isobutylpupetin 327, 328.
 Isobutylmorphin 415.
 Isobutylnitrit 92.
 Isobutylphenol 543.
 Isobutylphenoljodid 593.
 Isobutyrylformaldehyd 168.
 Isobutyronitril 100.
 Isobutyrylcholin 342.
 Isocain 385.
 Isocapronitril 100.
 Isochinin 258.
 Isochinolin 226, 227, 315, 324.
 Isochinoliniumhydroxyd 311.
 Isochinoliniumjodmethylat
 69.
 Isochinontetrahydrür 144,
 168.
 Isococain 350, 371.
 Isocoffein 107.
 Isoctylhydrocuprein 130, 261,
 642.
 Isocumarincarboxylcumarin
 361.
 Isocumarincarboxyltropein
 362.
 Isocyanessigsäure 99.
 Isocyanursäureäthylester 103.
 Isocyanursäureallyläther 103.
 Isocymarigenin 806.
 Isodialursäure 184.
 Isodiphenylpiperidid 330.
 Isoemetin 143, 480, 481.
 Iso- β -eucain 377.
 Isoeugenol 577, 587.
 Isoeugenolacetdiäthyl-
 aminomethylamid 398.
 Isoeugenolacetipiperidyl-
 methylamid 398.
 Isoeugenoläthylcarbonat 577.
 Isoeugenolcarbonat 577.
 Isoeugenolmethylcarbonat
 577.
 Isofenchylalkohol 209.
 Isoform 596.
 Isohomobrenzcatechin 132,
 576.
 Isokresol-carbonylphenyl-
 phosphorsäure 573.
 Isoleucin 143.
 Isomethylgranatolin 367.
 Isomorphin 420.
 β -Isomorphin 420.
 Isomuscarinchlorid 344.
 Isomyristicin 127.
 Isonitrile 98.
 Isonitrosoacetanilid 280.
 Isonitrosoacetylchinentoxin
 267.
 Isonitrosobenzoylcinchoto-
 xin 267.
 Isonitrosopropan s. Acetoxim
 Iso-p-oxyphenyläthylamin
 457.
 Isophotosantonin 782.
 Isopilocarpin 475, 476.
 Isopral 74, 497.
 Isopropyläthylbarbitursäure
 513.
 Isopropylalkohol 60, 62, 180.
 Isopropylallylbarbitursäure
 519, 520.
 Isopropylbenzol 192.
 C-C-Isopropylbenzylbarbi-
 tursäure 513.
 Isopropylbenzylketon 183.
 Isopropylcuprein 255.
 Isopropylcyclohexenon 794.
 Isopropyldiäthylglykol 506.
 Isopropyldimethylglykol 506.
 Isopropylgruppe 52.
 Isopropylhydrocuprein 261,
 262.
 Isopropylkresol 543.
 Isopropylmethylbarbitur-
 säure 519.
 N-Isopropylphenacetin 287,
 288.
 Isopropylphenol 543.
 p-Isopropylphenylcarbammat
 780.
 Isopropylpiperidin 326.
 Isopropylpropenylbarbitur-
 saures Phenylmethyl-
 dimethylaminopyrazolon s.
 Allonal.
 Isopyramidon 243, 244.
 Isopyrazolon 234.
 Isosafrol 127, 128.
 Ioserin 158.
 Isostrychnin 479, 480.
 Isostrychninsäure 479.
 Isotetrahydronaphthylamin
 319.
 Isothiocyanatdimethylester 74.
 Isothiocyanatmethylester 74.
 Isothiocyanursäureäther 103.
 Isovaleramid 522, 799.
 Isovaleriansäure 498, 799.
 Isovaleriansäurebenzylester
 799.
 Isovaleriansäurediäthylamid
 799.
 Isovaleriansäuredipiperidyl-
 dimethylidiureid 525.
 Isovalerianylharnstoff 497,
 498.
 Isovaleronitril 99, 100.
 Isovalerylaminophenylallyl-
 äther 284.
 Isovalerylcholin 273.
 Isovalerylcholin 337, 342.
 Isovaleryldiäthylaminome-
 thylharnstoff 525.
 Isovalerylglykolsäurebornyl-
 ester 790.
 Isovalerylglykolsäure-
 thymolester 790.
 Isovalerylguaiajolsulfo-
 säure 585.
 Isovalerylkreosotsulfosäure
 585.
 Isovalerylmandelsäure 800.
 Isovalerylmentholester s.
 Validol.
 Isovalerylmethylamino-
 phenyldimethylpyrazolon
 800.
 Isovalerylpiperidylmethyl-
 harnstoff 525.
 Isovanilin 111, 210.
 Isovanillinsäure 210.
 Isoxime 317.
 Istizin 765, 811.
 Iuglon 74, 764.
 Jaborin 476.
 Jalapin 768.
 Jalapinaldehyd 768.
 Jalapinsäure 768.
 Japancampher 161.
 Jateorrhizin 448.
 Jecorinkupfer 758.
 Jod 10, 13, 17, 23, 32, 75,
 76, 148, 223, 539, 540, 541,
 548, 589, 591, 601, 606, 617.
 Jodacetophenon 74.
 Jodacetylsalicylsäure 607.
 Jodacetylthymol 604.
 Jodäthyl 269, 602.
 Jodäthoxyphenylsuccinimid
 592.
 Jodäthylacetylurethan 606.
 Jodäthylallophanat 607.
 Jodäthylallylselenharnstoff
 122, 629.
 Jodäthylsulfidjodoforn
 618.
 Jodäthylsulfurethan 607.
 Jodäthylurethan 606, 607.
 Jodal 503.
 Jodalbacid 608.
 Jodammonium 312.
 Jodanisol 596.
 Jodantifebrin 606.
 Jodantipyridin s. Jodopyridin.
 Jodatoxyl 713.
 Jodatoxylquecksilber 740.
 Jodbarbitursäure 502.
 Jodbehensäureäthylester 603.
 Jodbehensäureamid 605.
 Jodbenzoesäure 76.
 Jodbenzol 51, 75, 76.

- Jodbromfett 605.
 Jodbuttersäureguajacolester 604.
 Jodecalciumsaccharose 631.
 Jodecatechin s. Neosjode.
 Jod-Chaulmoogra-öl 604.
 Jodechinin 607.
 Jodchloroxychinolin s. Vioform.
 Jodeinchonin 607.
 Jodecyan 99.
 Jodeigon 615.
 Jodeisenlecithin 813.
 Jodeiweiß 608.
 Jodessigsäurephenylester 604.
 Jodeugenol 593.
 Jodfette 602.
 Jodgallicinwismut 664.
 Jodguajacol s. Jodocol.
 Jodhydrochinonmethyläther 596.
 Jodimidazol 599.
 Jodindolcarbonsäurepropionensäure 608.
 Jodipin 604.
 Jodisobuttersäureguajacolester 604.
 Jodisovalerianylguajacolester 604.
 Jodisovalerylharnstoff s. Jodival.
 Jodival 488, 503, 604.
 Jodkalium 541.
 Jodkresoljodid 594.
 Jodkresolsulfosäure 599.
 Jodlecithin 605, 813.
 Jodleim 609.
 Jodleimtannin 609.
 Jodmethyl 74, 101, 308.
 Jodmethylimidazol 75.
 Jodnaphthol 593.
 Jodnatrium 13, 24.
 Jodnatriumglucose 601, 602.
 Jodoanisol 199.
 Jodobenzoensäure 76.
 Jodobenzol 75, 76.
 Jodocol 594, 595.
 Jodocrol 593.
 Jodofan 596.
 Jodoform 125, 503, 540, 589, 616, 703.
 Jodoformäthylsulfidjodidmethan 618.
 Jodoform-Äthylsulfodiisopropyljodid 618.
 Jodoformal 590.
 Jodoformdimethyläthylsulfoniumjodid 618.
 Jodoform-Hexamethylen-tetramin s. Jodoformin.
 Jodoformin 590.
 Jodoform-Jodäthylallylsulfid 618.
 Jodoform-Jodmethylmercaptol 618.
 Jodoform-Jodmethylperbrommethyltrisulfid 619.
 Jodoformogen 590.
 Jodoformtriäthylsulfoniumchlorid 618.
 Jodoformtriäthylsulfoniumjodid 618.
 Jodol 598, 599, 654.
 Jodolalbumin s. Jodolen.
 Jodolen 599.
 Jodol-Hexamethylentetramin 598.
 Jodomethyltrimethylammoniumjodid 346.
 Jodoniumbasen 75, 146.
 Jodooxychinolin 600.
 Jodophenin 606.
 Jodopyrin 606.
 Jodosobenzoensäure 76.
 Jodosobenzol 75.
 Jodothyryn 607, 608.
 Jodoxychinolinsulfosäure s. Loretin.
 Jodoxytoluylsäurejodid 593.
 Jodoxytriphenylmethan 597.
 Jodpalmitinamid 604.
 Jodpalmitinsäure 603, 604.
 Jodpepton 608.
 Jodphenol 74.
 p-Jodphenylarsenigsäurejodid 713.
 p-Jodphenylarsinsäure 713, 740.
 Jodphenylchinolincarbonsäure 839.
 Jodphenyldimethylbrompyrazolon 606.
 3-Jodpropanol 162.
 Jodpropicnylcholesterin 604.
 Jodquecksilbers. Quecksilberjodid.
 Jodresorcinformaldehyd 597.
 Jodsalicylsäurejodid 593.
 Jodsalol 595.
 Jodsaponin 607.
 Jodseseamöl 602.
 Jodstärketannin 592.
 Jodstearinamid 604.
 Jodstearinsäure 604.
 Jodstearinsäureäthylester 603.
 Jodstearinsäureguajacolester 604.
 Jodsilber 741.
 Jodterpin 595.
 Jodthion 605.
 Jodtriäthylglycinamid 615.
 Jodtribromid 24.
 Jodtrichlorid 24.
 Jodtrifluorid 73.
 Jodtrimethylglycinamid 615.
 Jodoanisol 596.
 Jodybin 663.
 β-Jodzimtsäureguajacylester 596.
 Jodzimtsäurekresolester 596.
 Jonon 785.
 Kairin 32, 208, 229, 230, 235.
 Kairolin A. 230.
 Kakodylchlorid 799.
 Kakodyljakol 600.
 Kakodyloxyd 699.
 Kakodylsäure 699.
 Kakodylzimtsäure 700.
 Kalium 10, 12, 13, 15, 16, 17, 20, 21, 27, 148, 828.
 Kaliumcyanat 87.
 Kaliumferritrioxalat 80.
 Kaliumgoldcyanid 754.
 Kaliumhydroxyd 25.
 Kaliummetaantimoniat 747.
 Kaliumpermanganat 22.
 Kaliumquecksilberthiosulfat 24.
 Kaliumtartrovanadat 752.
 Kalmopyrin 559.
 Kalomel 647, 674, 761, 817.
 Kalzan 631.
 Kelene 486.
 Kephalkupfer 758.
 Ketodihydrocymol s. Carvon.
 Ketogruppe 31, 54.
 Keto-hexahydrocymol 128.
 Khrasin 713.
 Kieselsäure 629, 630.
 Kieselsäureeiweißmetaphosphat 631.
 Kieselsäureformaldehydtannin-caseose 630.
 Kieselsäureformaldehydtannin-jod-caseose 630.
 Kieselsäuretannineiweiß 630.
 Knallsäure 98.
 Knoblauchöl s. Allylsulfid.
 Kobalt 10, 14, 16, 17, 24, 26, 759.
 Kobaltamine 81.
 r-Kobalttriäthylendiamin-trijodid 80.
 Kodäthylin 413, 416.
 Kodein 39, 40, 58, 131, 331, 340, 410, 411, 412, 416, 417, 419, 421, 422, 425, 426, 427, 429, 575. [424.
 Kodein-Acetaminophenol
 Kodeinbrommethylylat 423.
 Kodein-Diäthylbarbitursäure 418, 520.
 Kodeingujacoläther 417.
 Kodeinketobase 425.
 Kodeinkresyläther 417.
 Kodeinmethyläther 417.
 Kodeinmethyljodid 308.
 Kodeinon 424.
 Kodeinphenyläther 417.
 Kodeinphenyläthylbarbitursäure 520.
 Kohlehydratphosphorsäureester 815.

- Kohlenoxyd 46, 98.
 Kohlenoxysulfid 121.
 Kohlensäure 113, 219, 569, 576.
 p-Kohlensäureacetanilidbutylester 282.
 p-Kohlensäureacetaniliddiäthylester 282.
 p-Kohlensäureacetanilidpropylester 282.
 p-Kohlensäurebenzaniliddiäthylester 282.
 Kohlensäuredicholinester 337.
 Kohlensäureester 73.
 Kohlensäuremethylester 73.
 Kohlensäuremorphinester 418.
 p-Kohlensäurephenyläthylurethanäthylester 282.
 p-Kohlensäurephenyläthylurethanpropylester 282.
 p-Kohlensäurephenylpropylurethanäthylester 282.
 p-Kohlensäurepropionaniliddiäthylester 282.
 Kohlenstoff 17, 28, 98.
 Kohlenstoffsubnitrid 98, 99.
 Kohlenwasserstoffe 29, 31, 118, 482.
 Kollargol 25, 693 s. auch kolloidales Silber.
 Kollidin 147.
 Kombestrophanthin 804, 805.
 Komensäure 196.
 Kongo-Azoblau 635.
 Kosotoxin 777.
 Kotarnin 432, 434, 438, 445.
 Kotporphyrin 214.
 Krappplack 639.
 Kreatin 37, 162.
 Kreatinin 817.
 Kreolin 549, 560.
 Kreosoform 584.
 Kresol 575, 577, 587.
 Kresoläthylkohlen säureester 577.
 Kresolcarbonat 577.
 Kresolcaprylsäureester 580.
 Kresolmethylokohlen säureester 577.
 Kresot 397, 571, 575, 576, 577, 586, 587.
 Kresotäthylkohlen säureester 577.
 Kresotal 577, 579, 585.
 Kresotarachinsäureester 580.
 Kresotcaprinsäureester 580.
 Kresotcaprylsäureester 580.
 Kresotcarbonat s. Kresotal.
 Kresotcarbonatsulfosäure 585.
 Kresotcerotinsäureester 580.
 Kresoterucasäureester 580.
 Kresotisovaleriansäureester 580. [ester 577.
 Kresotmethylokohlen säure-
- Kresotölsäureester 580.
 Kresotpalmatinsäureester 580.
 Kresotphosphit 579.
 Kresotricinolsäureester 580.
 Kresotsebacin säureester 580.
 Kresatin 552.
 Kresin 550.
 Kresival 632.
 Kresogol 676.
 Kresol 56, 57, 134, 208, 541, 542, 549.
 o-Kresolarsinsäure 705.
 Kresolcarbamat 577, 579.
 Kresolesigsäureester s. Kresatin.
 Kresolkresotinsäureester 566.
 Kresolmethyläther 417.
 m-Kresol-o-oxalsäureester 552.
 Kresosalicylsäureester 566.
 Kresolschwefelsäureester 543.
 o-Kresolsulfophthalein 216.
 Kresolsulfosäure 542.
 m-Kresolwismut 665.
 m-Kresolzimtsäureester 588.
 Kresotacet-p-phenetidid 292.
 Kresotinsäure 550, 551, 557.
 Kresotinsäureacetonechloroformester 495.
 Kresotinsäureacetylaminophenylester 574.
 Kresotinsäureguajacolester 566.
 Kresotinsäurekresolester 566.
 Kresotinsäuremethoxymethylester 571.
 Kresotinsäurenaphtholester 566.
 Kresoxylessigsäureguajacyl ester 582.
 Kresoxylessigsäurekresylester 582.
 o-Kresyläthylamin 457.
 Kresylammoniumbasen 309.
 Kresylpiperidid 329.
 Krotonöl 761.
 Krurin 666.
 Kryofin 289.
 Kryogenin 239.
 Krypton 17, 24.
 Krysolgan 754, 755.
 Krystallviolett s. Methylviolett.
 Kupfer 10, 14, 17, 21, 22, 740, 752, 755, 759.
 Kupferacetat 20, 758.
 Kupferacetessigester 758.
 Kupferalbuminsäure 695.
 Kupferaminoxybenzolar sendichlorid 742.
 Kupferchlorid 541.
 Kupfer, cholsaures 758.
 Kupfer-Hydroleicithin 813.
 Kupferkaliumcyanid 758.
 Kupfer, kolloid. 26.
 Kupferleicithin 813.
 Kupferneosalvarsan 742.
 Kupferoxydhydrat s. Cuprase 757.
 Kupfersaccharat 759.
 Kupferschwefelpepton 758.
 Kupfer, tetramethylenbisiminoessigsäures 759.
 Lack, Grüner 639.
 Lacool 132.
 Lactanin 664.
 Lactinium 760.
 Lactophenin 286, 289.
 Lactyl-p-aminobenzoensäureäthylester 404.
 Lactyl-p-aminophenol 297.
 Lactylaminophenoläthylcarbonat 285.
 Lactyl-p-aminophenolallyläther 284.
 Lactylaminophenylallyläther 284.
 Lae 391.
 Lävulinsäure 112.
 Lävulochloral 490.
 Lävulose 182.
 Lävulosesalpetersäureester 94.
 Laktyltropein 358.
 Lanthan 14, 16, 17, 148, 149, 759.
 Lanthanoxalat 16.
 Largin 691.
 Laudanon 423.
 Laudanosin 427, 435, 436.
 Laurotetanin 449.
 Lecithin 812, 813.
 Lecithinkupferchlorid 757, 758.
 Lecithinwismut 662.
 Lecutyl 757.
 Lenigallol 809.
 Lenirobin 808.
 Lentin s. Phenylendiamin.
 Lepidin 65, 226.
 Leucin 79, 137, 144, 158, 177, 187, 463, 464.
 l-Leucinäthylester 463.
 Leukensäure 168.
 Lichtgrün 645.
 Limonen 126, 209.
 Linalool 785.
 Lipid 60.
 Lithium 10, 13, 15, 17, 27, 149, 759, 826, 827, 828.
 Lithium, chinasäures 826.
 Lithiumhydroxyd 25.
 Lophin 104.
 Loretin 600.
 Loretinwismut 663.
 Losophan 593, 595.
 Luatol 753.
 Luminal 509, 518, 519, 520.

- Lupetidin 327, 328, 329.
 Lupetidine 314.
 Lupinidin s. Spartein.
 Lupinin 334.
 Lupulinsäure 162.
 Luteokobaltchlorid 26, 79, 80, 81.
 Lutidin 147, 325.
 Lutosargin 668.
 Lycetol 830.
 Lygosin 601.
 Lysidin 828, 830.
 Lysochlor 610.
 Lysol 544, 550.
 Lytphan 838.
- Magnesium** 10, 11, 13, 14, 17, 21, 22, 81, 149, 759.
 Magnesiumglycerophosphat 813.
 Magnesiumsulfat 761, 813.
 Malachitgrün 635, 636, 644, 645.
 Malakin 293.
 Malanilsäure 118.
 Malarin 293, 294.
 Maleinsäure 138, 144, 168, 174.
 Mallebrein 760.
 Malonal 508.
 Malonamid 164.
 Malonemethylestersäurepiperid 169.
 Malonsäure 113, 115, 174.
 Malonsäuredinitril 101, 102.
 Malonsäuretrichlorbutylester 496.
 Malonylarsanilsäure 714.
 Malonylguanidin 169.
 Mandarin 638.
 Mandelsäure 120, 188, 241.
 Mandelsäureekgoninmethylester 349.
 Mandelsäureester 136.
 Mandelsäurenitril 100.
 Mandelsäuretropein s. Homotropin 141.
 Mangan 10, 17, 149, 759.
 Manganchlorid 24.
 Mannit 54, 150, 180.
 Mannitarsensäure 702.
 Mannithexanitrat 94.
 Mannitorthosilicat 630.
 Mannose 137.
 Marcaptal 216.
 Maretin 239.
 Margol 744.
 Margosaöl 679.
 Margosäure 679.
 Martiusgelb 96, 116, 634.
 Meconsäure 196.
 Melilotol 535.
 Melilotsäure 778.
 Melubrin 250.
 Menthan 128.
- Menthen 128, 209.
 Menthenol 209.
 Menthenon 126, 785.
 Menthol 144, 208, 398, 488, 499, 546, 577, 587, 785, 786, 787, 842.
 Mentholcarbaminsäureester 577.
 Mentholcarbonat 577, 787.
 Mentholformaldehyd 650.
 β -Menthollactosid 200.
 Menthosalicylsäureacetol-ester 790.
 Menthosalicylsäureester 789.
 Menthosalicylsäuremethoxy-methylestercarbonat 790.
 Menthosalicylsäuremethylestercarbonat 790.
 Menthosalolcarbonat 790.
 Menthon 128.
 Menthondisulfon 527.
 Menthonisoxim 317.
 Mercaffin 688.
 Mercaptane 121.
 Mercaptursäureglykuronsäure 201.
 Mercinol 674.
 Mercuri- s. auch Quecksilber-
 2-Mercuri-4-acetanilid-azotoluol 684.
 Mercuriacetylaminobenzoesäure 680.
 Mercuriacetylaminoxyphenylarsinsäure 741.
 Mercuri-p-allyloxybenzolsulfosäure 675.
 Mercuri-4-allyloxy-3-brombenzol-carbonsäure 675.
 Mercuriaminophenolsulfosäure 681.
 Mercuri-m-aminosulfobenzoesäure 681.
 Mercuri-Amygdalin 670.
 Mercuri-anthranilsäure 674.
 Mercuri-Arbutin 670.
 Mercuribenzoatthiosalicylat 678.
 Mercuribisarsinosalicylsäure 741.
 Mercuribismethyloxybenzolararsinsäure 741.
 Mercuribisoxynaphthalindisulfosäure 741.
 Mercuri-bis-salicylsulfosäure 741.
 Mercuridiacetylaminoxyphenylarsinsäure 741.
 Mercuridiaminodithiophenoldicarbonsäure 678.
 Mercuridibenzoesäure 680.
 Mercurilecithin 678.
 Mercurimalonsäure 681.
 Mercurimetanilsäure 681.
 Mercurioleinsäureäthylat 670.
 Mercuriresorcinglucose 670.
- Mercuri-Salicin 670.
 Mercurisalicylsäure 682.
 Mercurisalicylsulfosäure 675, 677.
 Mercurisulfo-m-kresotinsäure 675.
 Mercurisulfosalicylsäure s. Mercurisalicylsulfosäure.
 Mercuritriolein 678.
 Mercurizimtsäuremethylester 678.
 Mercurochrom 676.
 Mercurophen 676.
 Mercurophenyldimethylsulfaminopyrozolon 684.
 Mercurosol 672.
 Mergal 687.
 Merjodin 676.
 Merlusan 668.
 Merochinen 232.
 Merochinenäthylester 267.
 Mesaconsäure 144, 177.
 Mesitylen 52.
 Mesitylsäure 211.
 Mesityloxyd 112.
 Mesotan 570.
 Mesoweinsäure 116, 137.
 Mesoxalylharnstoff 104.
 Meso-yohimbin 447.
 Mesurol 753.
 Metachloral 487.
 Metaldehyd 110, 147.
 Metalleweißverb. 26.
 Metalloide 11.
 Metanicotin 318, 324, 474.
 Metanilgelb 638, 639.
 Metaphosphorsäure 18.
 Metarsanilsäure 711.
 Methacetin 283, 284, 285, 287, 299.
 Methan 50, 484, 591.
 Methanarsenoaminophenol 720.
 p-Methandiol 209.
 Methansulfosäure 271.
 Methenyl-di-p-anisidin 401.
 Methenyl-di-p-phenetidin 401.
 Methokodein 420.
 p-N- β -Methoxyäthylaminobenzoesäurediäthylaminoäthylester 387.
 Methoxyäthylidensalicylat 571.
 Methoxyäthylmenthol 789.
 Methoxyatphan s. Isatophan.
 o-Methoxybenzoesäure 557.
 Methoxybenzoesäurepiperid 170.
 1-Methoxy-4-carbamidbenzolcarbonsäure 157.
 p-Methoxychinolin 225, 227, 256, 263.
 Methoxychinolyäthylketon 269.

- 6-Methoxychinolyl-4-methylcarbinol 270.
 Methoxychinolylmethylketon 269.
 Methoxychinolylpyrrylcarbinol 269.
 Methoxycoffein 65.
 Methoxyumarin 534.
 2-Methoxy-5-diäthylbarbitursäure 513.
 Methoxydimethylamino-äthoxyphenanthren 421.
 p-Methoxydioxytetrahydrochinolin 231.
 Methoxyjodphenylechinolincarbonsäure 839.
 Methoxygruppe 65.
 Methoxymethyläthylhomopiperonylamin 472.
 Methoxymethylallylamin 472
 p-Methoxy- γ -methylchinolin.
 Methoxymethyläthylamin 472.
 Methoxyoxymethyldichinolin 231.
 Methoxymethylhomopiperonylamin 472.
 Methoxymethylmenthol 798.
 Methoxymethylmethylhomopiperonylamin 472.
 Methoxymethylsantalol 798.
 Methoxynaphthoesäureamid 535.
 4-Methoxyphenanthren-9-carbonsäure 412.
 Methoxyphenoxydimethylaminopropanol 384.
 p-Methoxyphenyläthanolamin 460.
 α -Methoxyphenyläthanolamin- α -methyläther 460.
 p-Methoxyphenyläthylamin 455, 467.
 Methoxyphenyläthylbarbitursäure 519.
 p-Methoxyphenylalanin 186.
 Methoxyphenylaminochinolin-carbonsäure 837.
 Methoxyphenylcarbaminsäure-diäthylaminoäthanolsterchlorhydrat 396.
 Methoxyphenylchinolincarbonsäure s. Isatophan.
 Methoxyphenylchinolincarbonsäureisoamylester 835.
 Methoxyphenylphenylacetyldiketopyrrolidin 832.
 Methoxyphenylphenylbenzoyldiketopyrrolidin 832.
 Methoxyphenylphenylchinolincarbonsäure 834.
 Methoxyphenylpropylamin 471. [239.
 Methoxyphenylsemicarbazid
 Methoxyphenyltetrahydrochinolincarbonsäure 835.
 Methoxypiperonylchinolincarbonsäure 840.
 Methoxytheobromin 107.
 1-Methoxy-4-thiocarbamidbenzolcarbonsäure-2 157.
 Methylacetyltetrahydronaphthylamin 323.
 Methyläthyläther 486.
 Methyläthylbarbitursäure 511.
 Methyläthylbromacetylarnstoff 497.
 Methyläthylcarbinol-Urethan 524.
 Methyläthylacetyl-Harnstoff 507.
 Methyläthylconiinammoniumhydroxyd 311.
 Methyläthylketon 181.
 Methyläthylketoxim 522.
 Methyläthylmalonylharnstoff 508.
 3-Methyl-N-äthylnorhydrastinin 445.
 Methyläthylphenylglykol 505.
 Methyläthylpropylcarbinol 201.
 Methyl- α -äthylpropylcarbinol 524.
 Methyläthylthioharnstoff 123.
 dl- α -Methylalanin 180.
 Methylalkohol 60, 180.
 Methylamarin 104.
 Methylamin 68, 76, 77, 78, 266, 314, 463, 788.
 Methylaminoacetobrenzcatechin s. Adrenalon.
 Methylaminoacetobrenzcatechindibenzyläther 471.
 Methylaminoäthylchinolin 466.
 Methylaminobisdioxyphenyläthan 473.
 Methylaminobrenzcatechin 451.
 γ -Methylaminobuttersäure 159, 162.
 dl- α -Methylaminobuttersäure 180.
 dl- α -Methylaminocaprinsäure 180. [824.
 Methylaminodioxypyrimidin
 Methylaminoketon 453.
 Methylaminonitrobenzolarsinsäure 727.
 4- β -Methylamino- α -oxyäthylbrenzcatechin 460.
 Methylaminooxydioxyphenyläthan 473.
 Methylaminooxyisobuttersäureäthylester 303.
 Methylaminoparaxanthin 822.
 Methylaminophenol 287.
 Methylaminopropionsäure 162.
 dl- α -Methylaminovaleriansäure 180.
 Methylaminygdalyltropein 361.
 Methylaminin 69, 313, 314.
 Methylanthracen 763.
 Methylanthranilsäuremethyl-ester 120.
 Methylanthranol 810, 811.
 4-Methylantipyryn 244.
 Methylantipyryliminopyryn 244, 246.
 Methylapomorphinium-methylalsulfit 423.
 Methylarsenoxyd 699.
 Methylarsinsäure 700.
 Methylatropiniumjodid 140, 313, 363.
 Methylbenzamid 536.
 Methylbenzimidazol 104.
 N-Methylbenzoyltetramethyl- γ -oxypiperidincarbon-säuremethylester 373, 378.
 5.5-Methylbenzylbarbitursäure 518.
 Methylbrucin 313.
 Methylbutylketondisulfon 527.
 Methylbutylurethancarbinol 524.
 Methylcarbäthoxyypiperidylbenzoat 379.
 Methylcarbaminooarsanilsäure 715.
 Methylcarbonylphenylphosphorsäure 573.
 Methylcarbylamin 98.
 N-Methylchinicindihydrochlorid 261, 262.
 Methylchinidin 313.
 l-Methylchinin 264, 313.
 Methylchinizarin 765.
 Methylchinolin 70, 189, 313.
 Methylchinolincarbonsäure 834.
 Methylchinolinchlorid 311.
 Methylchinolindicarbon-säurediäthylester 834.
 Methylchinoliniumhydroxyd 311.
 Methylchinolylketon 269.
 Methylchlorid 484, 485.
 Methylchlorokohlensäure-ester 73.
 Methylchloroform 73, 486.
 α -Methylcholin 339.
 β -Methylcholin 339.
 C-Methylcinchonin 264, 313.
 Methylcinchotoxin 257.
 Methylcocain 313,
 Methylconiin 310, 330.
 Methylcrotonsäure s. Tiglinsäure.
 Methylcyanamid 87.
 Methylcylindimethyloxy-pyridin 327.

- Methylcyanmethoxy pyridon s. Ricinin.
 Methylcyanoacetat 102.
 Methylcyanotricarballylat 102.
 1.4.4-Methylcyclohexamino-carbonsäureäthylester 407.
 Methylcyclohexan 51.
 Methylcyclohexylamin 548.
 Methylcyclopentenolonäthyläther 129.
 Methylcyclopropylamino-essigsäure 158.
 N-Methyl-C-C-Diäthylbarbitursäure 509.
 Methyl-diäthylcarbinolurethan 525.
 Methyl-diäthylglykol 806.
 3-Methyl-1.7-diäthylxanthin 108.
 Methyl-dibromarsin 73.
 Methyl-dicamphorylcarbinol 786.
 Methyl-dichlorarsin 73.
 Methyl-dihydroberberin 437.
 3-Methyl-dihydrodrastinin 444, 445, 446.
 3-Methyl-dihydronorhydrastinin 444, 446.
 Methyl-dimethylaminodioxypurin 822.
 Methyl-dimethylcyclohexenon 795.
 Methyl-dimethylindoliumoxydhydrat 313.
 Methyl-dioxyaminoxyalkylaminopyrimidin 825.
 1-Methyl-2.3-dioxybenzol s. Isohomobrenzcatechin.
 Methyl-dioxydimethylacridin 641.
 4-Methyl-2.6-dioxy pyrimidin 185.
 Methyl-diphenylacetyldiketopyrrolidin 832.
 Methyl-diphenylbenzoyldiketopyrrolidin 832.
 Methyl-diphenylenimidazol 413.
 Methylenacetochlorhydrin 71.
 Methylen-p-aminophenol 287.
 Methylenazur 640.
 Methylenbichlorid 484, 485, 486.
 Methylenblau 353, 625, 633, 637, 639, 640, 645.
 Methylenblaugoldnitrat 755.
 Methylen-citronensäure 653.
 Methylen-citronensäuredisalicylsäureester 562.
 Methylen-citryl-kresotinsäure 562.
 Methylen-citryloxytoluylsäure 562.
 Methylen-citrylsalicylsäure 562.
 Methylen-cotoingajakol 770.
 Methylen-cotoinhydrochinon 770.
 Methylen-cotoin- β -naphthol 770.
 Methylen-cotoinresorcin 770.
 Methylen-cotointannin 770.
 Methylen-diäthylsulfon 526.
 Methylen-di-cotarnin 439.
 Methylen-dicotoin 770.
 Methylen-dimethylphlorbutyrophenon 777.
 Methylen-dimethylsulfon 526.
 Methylen-dinarkotin 439.
 6.7-Methylen-dioxy-1-phenyl-3.4-dihydroisochinolin 444.
 Methylen-diphosphorsäure 651.
 Methylen-disalicylsäurejodid 597.
 Methylen-ditannin 657.
 Methylen-diurethanbromcalcium 632.
 Methylen-harnstoffgallussäure 657.
 Methylen-hippursäure 650.
 Methylen-hydrindamin 324.
 Methylen-kreosot s. Pneumin.
 Methylen-oxyvitaminsäure 650.
 Methylen-salicylsäure 650.
 Methylen-tannin-äthylthiocarbamid 657.
 Methylen-tanninacetamid 657.
 Methylen-tannincarbamid 657.
 Methylen-tanninformamid 657.
 Methylen-tanninpropionamid 657.
 Methylen-tannin-thioharnstoff 657.
 Methylen-tannin-thiosinamin 657.
 Methylen-tetrahydro-papaverin 443.
 Methylen-eugenol 126.
 Methylen-euphorin 281.
 Methyl-formyl-tetrahydro-naphthylamin 323.
 Methyl-glykokollanthranilsäuremethylester 408.
 Methyl-glykolyphenetidid 289.
 Methyl-glyoxalidin 830.
 Methyl-granatolin 367, 368.
 Methyl-grün 314.
 Methyl-Gruppe 52.
 Methyl-guanidin 86, 87.
 Methyl-guanidinessigsäure 37.
 Methyl-harnstoff 66.
 Methyl-harnstoffphenylstibinsäure 748.
 N-Methyl-hexahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester 769.
 Methyl-hexamethylen-tetramin-chromsäure 652.
 Methyl-hexanonisoxim 317.
 Methyl-histamin 465.
 Methyl-homocholin 340.
 N-Methyl-homopiperonylamin 446.
 N-Methyl-homopiperonylsäureamid 446.
 N-Methyl-homopiperonylsäurethiamid 446.
 Methyl-hydrastimidchlorhydrat s. Amenyl.
 1-Methyl-hydrodrastinin 444.
 3-Methyl-hydrodrastinin 446.
 Methyl-hydrazin 84.
 Methyl-hydrocuprein 162, 260.
 Methyl-imidazol 104.
 Methyl-indol 135.
 Methyl-indolarsinsäure 733.
 Methyl-inosit 155.
 β -Methyl-isoadrenalin 453.
 Methyl-isoomylamin 77, 463.
 Methyl-isochinolinchlorid 311.
 Methyl-isocyanid 98.
 m-Methyl-isopropylbenzol 209.
 Methyl-isopropylcyclohexanon 794.
 Methyl-isopropylhexanonisoxim s. Menthonisoxim.
 Methyl-isopropylketondisulfon 527.
 Methyl-jodid 145.
 Methyl-jodoxychinolinsulfosäure 600.
 Methyl-ketolarsinsäure 733.
 Methyl-kodein 313.
 Methyl-kodeinjodid 422.
 Methyl-kodeinjodmethylat 423.
 Methyl-kodeiniummethylat-sulfit 423.
 Methyl-kodeinsulfat 422.
 8-Methyl-koffein 108.
 Methyl-merkaptan 121, 216.
 Methyl-methylenimin 78.
 Methyl- α -methylpropylcarbinol 524.
 Methyl-morphimethin 142, 420, 421, 426.
 Methyl-morphimethyl-dihydroisindol 422.
 Methyl-morphimethylmorpholin 422.
 Methyl-morphimethylpiperidin 422.
 Methyl-morphiniumchlorid 313, 422.
 Methyl-morphiniummethylatsulfit 423.
 Methyl-naphthylchinolincarbonsäure 836.
 Methyl-narkotimid 440.
 Methyl-narkotiniummethylat-sulfit 423.
 Methyl-nicotin 308.
 Methyl-nitramin 97, 98.
 Methyl-nitrat 94.

- Methylnitrit 92.
 Δ^6 -8-Methylnonensäure-
 vanillylamid s. Capsaicin.
 Methylonylketon 112.
 Methylnoradrenalin s. Iso-
 adrenalin.
 β -Methylnoradrenalin 453.
 3-Methylnorhydro-hydrasti-
 nin 442.
 N-Methylnorhydrohydrasti-
 nin 444.
 Methylolbenzamid 648.
 Methylolcarbazon 650.
 Methylostrophanthin 805.
 Methyloxäthylarsinsäure 701.
 Methyloxycarbanil 214.
 Methyloxymethylsalicylat
 571.
 Methyloxymethylthallin 426.
 N-Methyloxyprolin 144.
 Methylparaconyltropoin 360.
 Methylpellotin 331.
 Methylpentancyanid s. Ca-
 pronitril.
 Menthylpentanonisoxim 317.
 N-Methylphenacetin 287, 299,
 510.
 Methylphenetidid-N-methyl-
 schwefligsäure 297.
 Methylphenetidylharnstoff
 152.
 p-Methyl-o-phenetylharn-
 stoff 152.
 Methylphenmorpholin 428.
 Methylphenoxydimethyl-
 aminopropanol 384.
 Methylphenyläthanolamin 77.
 Methylphenyläthylamin 77,
 455.
 Methylphenyläthylamin-
 methylimidazol 465.
 p-Methylphenylalanin 186,
 205.
 Methylphenylaminochinolin
 842.
 Methyl-phenylcarbamin-
 säure-diäthylaminoätha-
 nolesterchlorhydrat 395.
 Methylphenylchinolinicarbon-
 säure s. Paratophan.
 Methylphenylchinolinicarbon-
 säureäthylester 834.
 Methylphenylchinolinicarbon-
 säureamid 840.
 Methylphenylchinolinicarbon-
 säureamylester 835.
 Methylphenylchinolinicarbon-
 säurechininester 834.
 Methylphenylchinolinsäure-
 äthylester 835.
 Methylphenyleinchoninsäure
 839.
 Methylphenyldihydrochin-
 azolin 773.
 p-Methylphenylguanidinni-
 trat 161.
 Methylphenylhydrazino-
 pyrinchlorid 246.
 Methylphenylketon s. Aceto-
 phenon.
 N-Methylphenylurethan 70.
 Methylphlorcaprylophenon
 780.
 Methylphlorisocapronophe-
 non 780.
 Methylphloroenantophenon
 780.
 Methylphloroglucin 775.
 Methylpinakon 505.
 Methylpiperidin s. Pipecolin.
 Methylpiperonylchinolin-car-
 bonsäure 840.
 Methylpiperonylchinolin-
 carbonsäureäthylester 834.
 Methylpiperonylchinolin-car-
 bonsäuremethylester 834.
 Methylpiperonylchinolin-car-
 bonsäureglycerinester 840.
 Methylpiperonylchinolin-car-
 bonsäuremethylester 840.
 Methylpiperonylchinolin-car-
 bonsäuretolidid 840.
 Methylpropionsäureamid 522;
 Methylpropylbarbitursäure
 511.
 Methylpropylcarbinoldicar-
 bonat 579.
 Methylpropylcarbinolurethan
 s. Hedonal.
 Methylpropylcyclohexanon s.
 Hexeton.
 Methylpropyljodpropion-
 säureguajacolester 604.
 Methylpropylketoxim 521.
 Methylpropylmalonylharn-
 stoff 508.
 Methylpropylphenoxydi-
 methylaminopropanol 384.
 p-Methylprotocatechu-
 aldehyd 111.
 Methylprotocotoin 771.
 7-Methylpurin 105.
 Methylpyridin 325.
 Methylpyridinchlorid 311.
 Methylpyridiniumhydroxyd
 311.
 Methylpyridylbutylenamin
 318.
 Methylpyrroldiessigester 350.
 N-Methylpyrrolidin 263, 316.
 Methylpyrrolylpyridin s. Ni-
 cotein.
 Methylpyrrolpyridin s. Ni-
 kotyrin.
 Methylresacetophenon s.
 Paeonol.
 Methylsaccharin 151.
 Methylsalicylat s. Gaultheria-
 öl.
 Methylsalicylsäure 210, 556,
 570.
 Methylsaligenin 399.
 Methylstrychnin 310, 313,
 479.
 Methylsulfid 121.
 Methyltanninthioharnstoff
 657.
 Methyltanninurethan 657.
 Methyltelluriumacetylaceton
 627.
 α -Methyltetrahydroberberin
 435.
 N-Methyltetrahydrochinolin
 70.
 N-Methyltetrahydronicotin-
 säure 40.
 N-Methyltetrahydropapava-
 verin 435.
 Methyltetramethylenbisi-
 minoessigsäures Kupfer
 759.
 Methyltetramethylpyrrolin-
 carbonsäureamid 831.
 Methyltetramethylpyrroli-
 dincarbonsäuremethylamid
 831.
 Methylthallin 426.
 Methylthebain 313.
 Methylthebajummethylylat-
 sulfid 423.
 Methyltheobromin 107.
 4-Methylthiazol-5-carbon-
 säureäthylester 167.
 Methylthiophen s. Thiolen.
 N-Methyltriacetonalamin
 372.
 Methyltriacetonalamin-car-
 bonsäuremethylester 375.
 N-Methyltriacetonalamin-
 mandelsäureester 410.
 Methyltriäthylstibonium-
 hydrat 312.
 Methyltriäthylstibonium-
 jodid 19, 312.
 Methyltrichloräthylalkohol-
 carbaminsäureester 492.
 Methyltrihydroxychinolin-
 carbonsäure 230.
 Methyltrioxyanthrachinon
 763.
 Methyltrioxybutyrophenon
 777.
 N-Methyltyrosin s. Surinamin
 Methyluracil 184, 185.
 Methylurethan 523.
 Methylvanillin 210.
 Methylveratrin 313.
 N-Methylvinylacetonalka-
 min 136, 140, 141, 374.
 N-Methyl-vinyl-diaceton-
 alaminmandelsäureester
 410.
 Methylviolett 66, 67, 314, 635,
 636, 637, 645.
 3-Methylxanthin 106.
 7-Methylxanthin 106.
 Methylxanthincarbonsäure
 825.

- Methylxanthinpropionsäure 821.
 Methylxanthintheobromincarboxylat 825.
 Met-Thebenin 427.
 Mezcalin 471.
 Mianin s. Chloramine.
 Microcin 552.
 Milanol 752.
 Milchsäure 115, 167, 174, 220, 826.
 Milchsäureamid 83, 536.
 Milchsäurechloralid 489.
 Milchsäurecholinester 337.
 Milchsäurediäthylamid 83.
 Milchsäurediamylamid 83.
 Milchsäurenitril 100.
 Milchzucker 804.
 Molybdän 17, 23, 759.
 Monäthoxyacetylmorphin 417.
 Monarsen 700.
 Monoacetylnicotin 821.
 Monoacetylmorphin 414, 415.
 Monoacetylphenylendiamin 90.
 Monoacetyresorein 809.
 Monoacetyltrichlortertärbutylalkohol s. Acetylchloreton.
 p-Monoäthylaminobenzoensäurediäthylaminoäthylester 389.
 Monoäthylaminophenylarsinsäure 738.
 Monoäthylanilin 279.
 Monoäthylidioxyacridin 641.
 Monoäthylidioxyazobenzol 284.
 Monoäthylmalonylharnstoff 508.
 Monoäthylmonomethylaminoantipyrin 248.
 Monoäthyl-naphthylaminhydrin 319, 320.
 Monoäthylorthophosphorsäurecholinester 337.
 Monoäthyltetrahydronaphthylamin 323.
 Monoaminodiphenylstibinsäure 749.
 Monobenzoylmorphin 415.
 α-Monobenzoylphenylhydrazin 236, 237.
 Monobenzoylrufigallussäuretetramethyläther 765.
 Monobromäthylacetat 74.
 Monobromantipyrin s. Bromopyrin.
 Monobrombarbitursäure 502.
 Monobromcampher 787, 791.
 Monobromchinin 258.
 Monobromdiäthylbarbitursäure 502.
 Monobromessigsäure 215.
 Monobromfettsäuren 614.
 Monobromisovalerianoglykolharnstoff s. Archibromin.
 Monobromphenol 610.
 Monobromphenylacetamid 612.
 Monobromthymotinpiperidid 329.
 Monobromtrimethylcarbinol 497.
 Monocantharidyläthylendiaminaurocyanid 756.
 Monochloracetiminoäthyläther 72.
 Monochloracetylmorphin 417.
 Monochloräthylacetat 74.
 Monochloräthylchlorid 73.
 Monochloralantipyrin s. Hyphenal.
 Monochloralharnstoff 491.
 Monochloral-Hexamethylentetramin 489.
 Monochlorcrotyläthylbarbitursäure 503.
 Monochlorcrotylphenylbarbitursäure 503.
 Monochloridiäthylbarbitursäure 502.
 Monochlordimethylarsin 72.
 Monochloressigsäure 71.
 Monochlorhydrin 73, 493.
 Monochlorphenol 610.
 Monochlorylsulfamidbenzoensäure 612.
 Mono-dibrompropyldiäthylbarbitursäure 502.
 Monoguaajakolphosphorsäure s. Novocol.
 Monojodaldehyd 503.
 Monojodbehensäure 603, 604.
 Monojoddioxybenzolformaldehyd s. Jodofan.
 Monojodisovalerianoglykolharnstoff s. Archiodin.
 Monojodisovalerianylharnstoff s. Jodival.
 Monojodoxindol 608.
 Monojodphenolsalicylsäureester 611.
 Monojod-p-phenolsulfosäure 599.
 Monojodsalicylsäureamid 607.
 Monojodstearinsäure 603.
 Monojodthymol 593.
 Monojodzimtsäureamid 596.
 Monoketoxy-stearinphosphorige Säure 814.
 Monomethylamin 109.
 Monomethylaminoäthylcamphersäureamid 794.
 Monomethylaminoäthylphenylsulfid 467.
 p-Monomethylaminobenzoensäurediäthylaminoäthylester 389.
 p-Monomethylaminobenzoensäurepiperidoäthylester 389.
 Monomethylaminophenylarsinsäure 738.
 Monomethyl-dibrom-o-tolidin 207.
 Monomethyl-dihydroäthyl-phenamin 346.
 Monomethyl-3,6-dioxyacridin 641.
 Monomethylenzuckersäure 181.
 Monomethylharnsäure 109.
 Monomethylorthophosphorsalicylsäure 570.
 Monomethyltetrahydronaphthylamin 323.
 Monomethylxanthin 822, 825.
 Mononitroaminobenzolarsinsäure 726.
 Mononitronaphthalin 95.
 Monooxyäthylbrenzcatechinäther 576.
 Monophenetidictronensäure s. Apolysin.
 Monopropylmalonylharnstoff 508.
 Monosalicylhydrochinonester 566.
 Monosalicylsäureglycerinester 568.
 Moronal 760.
 Morphenol 142, 421.
 Morphigenin 413.
 Morphimethine 422.
 Morphin 5, 30, 39, 40, 65, 116, 120, 129, 130, 131, 208, 220, 247, 274, 306, 331, 333, 340, 357, 371, 399, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 421, 423, 425, 426, 427, 428, 429, 481, 483, 487, 640.
 Morphinätherschwefelsäure 30, 58, 416.
 Morphinbenzyläther s. Peronin.
 Morphinbromäthylat 423.
 Morphinbrommethylester 422, 423.
 Morphincarbonsäureäther 418.
 Morphincasein 429.
 Morphinchinolinäther 419.
 Morphin-dialkylbarbitursäure 520.
 Morphin-Dinarkotin-Benzoltrisulfonat 423.
 Morphin-Dinarkotin-Salicyl-disulfonat 423.
 Morphin-glykosid 429.
 Morphin-jodmethylester 422.
 Morphin-ketobase 425.
 Morphin-kohlensäureäthylester, -amylester, -methylester, -propylester 418.

- Morphinmethoxymethyl-
 äther 417.
 Morphinmethyljodid 308.
 Morphinmorphinäther s.
 Pseudomorphin.
 Morphin-Narkotin, mekon-
 saures 423, 424.
 Morphin-Narkotin-Phenol-
 disulfonat 423.
 Morphin-Narkotin-sulfat
 423.
 Morphinphenyläthylbarbi-
 tursäure 520.
 Morphinschwefelsäure 412.
 Morphinviolett 640.
 Morphol 421.
 Morpholin 428.
 Morphothebain 427.
 Morphoxylessigsäure 419.
 Morphoxylessigsäureester
 419.
 Movragensäure 806.
 Movragensäure 806.
 Movrasäure 806.
 Movrin 806.
 Muconsäure 187.
 Multanin 766.
 Murexid 105.
 Muscarin 41, 129, 130, 143,
 337, 339, 343, 344, 345,
 347, 410.
 Muscarin-Äthyläther 344.
 Mydrasin s. Tropylohom-
 tropein.
 Mydriatin 381.
 Mydrin 370.
 Myristicin 127.

 Nachtblau 644, 645.
 Nadisin 752.
 Nagarot 645.
 Naphthazarin 764.
 Naphthalanmorpholine 428.
 Naphthalin 53, 118, 147, 208.
 Naphthalincarbonsäure 117.
 Naphthionsäure 168, 552.
 Naphthocumarin 157.
 Naphthoesäure 118, 170,
 213.
 Naphthoindolarsinsäure 733.
 Naphthol 118, 135, 147, 208,
 284, 540, 544, 552, 647.
 Naphtholäthyläther 575.
 α -Naphtholarsinsäure 705.
 Naphtholcamphersäure 792.
 Naphtholcarbonsäure 563,
 564.
 Naphtholgelb S 116, 634,
 638.
 Naphtholkohlensäurediäthyl-
 aminäthylester 582.
 β -Naphtholkohlensäure-
 methylester 582.
 β -Naphtholmethyläther 582.
 Naphtholorange 638.
 Naphtholschwarz 635.

 Naphtholsulfosäure 544.
 β -Naphtholwismut s. Or-
 phol.
 Naphthosaccharine 151.
 Naphthoxyacetamid 574.
 Naphthoxydimethylamino-
 propanol 384.
 Naphthoxylessigsäurekresyl-
 ester 582.
 Naphtholoxynaphthoat 566.
 Naphthopiaselenendisulfo-
 säure 628.
 Naphthursäure 213.
 Naphthyläthylamin 455.
 β -Naphthylalanin 189.
 Naphthylamin 135, 192, 307,
 318.
 α -Naphthylaminazo- β -naph-
 tholdisulfosäure 117.
 Naphthylammoniumbasen
 309.
 α -Naphthylazoacetessigsäure
 278.
 Naphthylazoessigsäure 90.
 Naphthylazoimid 85.
 β -Naphthylbrenztrauben-
 säure 189.
 Naphthylchinolincarbonsäure
 836.
 β -Naphthyl- β -dimethylami-
 noäthylätherchlorhydrat
 390.
 Naphthylendiamin 88.
 Naphthylmethylamino-
 methoxyäthan 455.
 Naphthylsalicylat 565.
 Narcein 430.
 Narceinester 430.
 Narceinnatrium-Natrium-
 salicylat 430.
 Narceinphenylhydrazon 431.
 Narcyll 430.
 Naringin 217.
 Narkophin 423.
 Narkotin 399, 423, 432, 433,
 434, 481.
 Narkotinsulfosäure 438.
 Natrium 10, 12, 13, 15, 16,
 17, 18, 21, 27, 149.
 Natriumaceton 111.
 Natriumbicarbonat 827.
 Natrium-bis-p-acetamino-
 phenylarseniat 718.
 Natrium-bis-2-acetaminoto-
 lyl-5-arseniat 718.
 Natrium-bis-p-aminophenyl-
 arseniat 718.
 Natrium-bis-2-aminotolyl-5-
 arseniat 718.
 Natriumbismutgallat 753.
 Natriumbismutpyrogallat
 753.
 Natribromid 24.
 Natriumchlorat 24.
 Natriumcitrat 115.
 Natriumferritrioxalat 80.

 Natriumformaldehydsulfoxy-
 lat 651.
 Natriumhydrosulfit 651.
 Natriumhydroxyd 25.
 Natriummethylnitramin 98.
 Natriumnitrit 98.
 Natriumoxalat 115.
 Natriumoxy-mercuri-o-nitro-
 phenolat 676.
 Natriumperchlorat 24.
 Natriumpermanganat 24.
 Natriumsuccinat 116.
 Natriumsulfantimoniat 747.
 Natriumsulfat 760.
 Natriumsulfobromamine 611.
 Natriumtartrovanadat 752.
 Natriumtellurit 753.
 Natriumthiosulfat 24, 121.
 Natriumwismutcitrat s.
 Spironal.
 Necaron 690.
 Neo-Antiluetin 744.
 Neocinchophen s. Novato-
 phan.
 Neodym 14, 16, 759.
 Neohexal 652.
 Neolin 335.
 Neon 17, 24.
 Neopellin 335.
 Neopyrin 246, 247.
 Neorobin 808.
 Neosalvarsan 710, 721, 723,
 739, 742.
 Neo-Silbersalvarsan 742.
 Neosin 342.
 Neosjode 595.
 Neotannyl 760.
 Neoytterbium 16.
 Nerolol 785.
 Neufuchsin 67.
 Neuraltein 297.
 Neurin 37, 130, 131, 311,
 338, 341, 345, 346, 384.
 Neurodin 281.
 Neuronal 499.
 Neu-Sidonal 826.
 Nickel 10, 14, 16, 17, 24,
 149, 759.
 Nickelammine 82.
 Nicotein 332, 474.
 Nicotin 141, 142, 263, 307,
 312, 318, 325, 332, 346,
 347, 473, 474, 475, 483.
 Nicotinmethylester 311.
 Nicotinmethyljodid 306, 312.
 Nicotinsäure 205.
 Nicotinsäuremethylester 769.
 Nicotinsalicylat s. Euder-
 mol.
 Nicotylharnstoff 795.
 Nikotyrin 474.
 Ninhydrin 113.
 Niob 17, 752.
 Nipecotinsäuredimethylbe-
 tain 168.
 Nirvanin 409.

- Nirvanol 521.
 Nitranil 96.
 Nitranilin 97, 133, 163.
 Nitrate 11, 14, 59.
 Nitrazotin 638.
 Nitrile 98, 99, 100, 215.
 Nitrilotriessigsäure 752.
 Nitrite 59, 93.
 Nitroacetaminophenylstibin-
 säure 751.
 Nitroacridylaminophenyl-
 arsinsäure 736.
 Nitroäthan 94.
 Nitroäthanol 162.
 Nitroäthylen 94.
 Nitroäthylhydrocuprein 264.
 Nitroäthylhydrocuprein-
 sulfosäure 264.
 5-Nitro-2-aminobenzol-1-
 arsinsäure 711, 728.
 Nitroanilin s. Nitranilin.
 1-Nitroanthrachinon 199.
 Nitroarsanilsäurequecksilber-
 acetat 740.
 Nitrobenzaldehyd 133, 198,
 204.
 Nitrobenzaldoxim 144.
 Nitrobenzoesäure 97, 133,
 163, 166, 199, 211, 212.
 p-Nitrobenzoesäureallylester
 406.
 Nitrobenzoesäureglykolester
 799.
 p-Nitrobenzoesäuresulfimid
 150.
 Nitrobenzol 94, 95, 97, 162,
 198, 208, 633.
 Nitrobenzolselencyanid 628.
 5-Nitrobenzoxazon 715.
 p-Nitrobenzoyl-p-amino-
 benzoesäureäthylester 397.
 Nitrobenzoylaminophenyl-
 arsinsäure 735.
 m-Nitrobenzoylaminsäure
 163.
 m-p-Nitrobenzoylcholin 337.
 Nitrobenzoyldiäthylamino-
 butanol 395.
 p-Nitrobenzoylrest 406.
 Nitrobromodiäthylenkobalti-
 persulfat 80.
 Nitrobutan 162.
 p-Nitrochlorbenzol 96.
 Nitro-3-chlor-4-oxybenzol-
 1-arsinsäure 714.
 Nitrocinchonidin 264.
 Nitrococain 352.
 Nitrocumarsäure 163.
 Nitrodiazobenzolfluorid 616.
 Nitrodijodzimtsäureäthyl-
 ester 596.
 Nitrodimethylin 94.
 5-Nitro-2,6-dioxyypyrimidin
 185.
 Nitroglycerin 59, 94, 162.
 Nitrohippursäure 97, 212.
 Nitrohydrochinin 264.
 Nitrohydrochinon 163.
 Nitrohydrocinchinidinsulfo-
 säure 264.
 Nitroisobutylglycerin 95.
 m-Nitrokresol 545.
 Nitrokresolarsinsäure 728.
 m-Nitrokresol- β -glucosid 545.
 Nitromethan 94, 98.
 Nitromethylsalicylsäure 157.
 Nitronaphthalin 95.
 Nitronaphthalincarbonsäure
 166.
 Nitrooxyacetophenonarsin-
 säure 734.
 Nitrooxyacetylbenzolarsin-
 säuresemicarbazon 735.
 Nitrooxybenzoesäure 163.
 Nitrooxybenzostibinsäure
 750.
 Nitrooxymercuribenzoessäure
 679.
 Nitrooxyphenylarsensesqui-
 sulfid 739.
 Nitroparaffine 162.
 Nitropentamminkobalti-
 chlorid s. Xanthokobalt-
 chlorid.
 Nitropentamminrhodium-
 nitrat 82.
 Nitropentan 94, 98.
 2-Nitropentanol 162.
 Nitrophenol 56, 95,
 132, 163, 198, 208, 284, 545.
 Nitrophenoläther 166, 284.
 Nitrophenoxydimethyl-
 aminopropanol 384.
 o-Nitrophenylacetyl- β -oxy-
 propionsäureester 397.
 p-Nitrophenylalanin 163.
 Nitrophenylcarbonylpheny-
 phosphorsäure 573.
 p-Nitrophenylessigsäure 203.
 Nitrophenylhydroxylamin 96,
 97.
 Nitrophenylpropiolsäure 96,
 199.
 Nitrophenylsalicylat 566.
 Nitrophenylstibinsäure 749,
 751.
 3-Nitropropanol 162.
 o-Nitropropiolsäure 208.
 Nitroprussidnatrium 103.
 Nitropurpurin 765.
 Nitroresorcin 163.
 Nitrosalicylsäure 97.
 Nitrosoäthylen 94.
 p-Nitrosoanilin 545.
 p-Nitrosodimethylanilin 545.
 Nitrosomethylmethan 94.
 Nitrosomorphin 416.
 p-Nitrosophenylarsinsäure
 716, 720.
 4-Nitroso-1-(phenyl-4'-arsin-
 säure)-2,3-dimethyl-5-pyra-
 zolon 706.
 Nitrosophenylhydroxylamin
 s. Cupferron.
 Nitrotheobromin 822.
 Nitrothiophen 95.
 Nitro-m-toluidin 163.
 4-Nitro-2-toluidin 163.
 Nitrotoluol 97, 132, 193, 208,
 212.
 Nitrotrimethylenglykol 95.
 Nitrouracil 184, 185.
 Nitrouracilcarbonsäure 184.
 Nitrourethan 97.
 Noctal 502.
 Δ - α - β -Nonylensäure-4-oxy-1-
 benzylamid 168.
 Nonylsäure 126.
 Noradrenalin 453.
 Noratropin 330.
 Norcocain 330.
 Norcoralydin 448.
 Nor-1-ekgonin 350.
 Norephedrin 390.
 Norhyoscyamin s. Pseudo-
 hyoscyamin.
 Norkodein 355, 427.
 Normorphin 426, 427.
 Normorphincyanid 426.
 Norpinen 209.
 Norpinenol 209.
 Nortropin 355.
 Nortropinon 355.
 Nosophen 597.
 Novacyl 560.
 Novain 342.
 Novalgin 250.
 Novaspirin 562.
 Novasulol 673.
 Novatophan 833, 835.
 Novatropin 363.
 Noventerol 760.
 Novocain 353, 370, 372, 381,
 388, 409.
 Novocol 585.
 Novojodin 606, 653.
 Nucleinsäure 832.
 Nucleohehexyl 652.
 Oblitin 342.
 Octan 50.
 Octohydronaphthochinolin
 321.
 Octylamin 76, 77.
 n-Octylbenzol 168.
 Octylen 201.
 Octylhydrocuprein 261.
 Ölgelb 635.
 Ölsäure 126, 170.
 Ölsäureisobutylester s.
 Tebelon.
 Önanthäter 65.
 Önanthol 168.
 Önantholoxim 786.
 Oktamindioldikobalti-
 chlorid 79, 82.
 Olefine 50.
 Oleoguajacol 580.

- Oleokreosot 580.
 Oleylsalicylsäureäthylester 567.
 Ophiotoxin 802.
 Opiansäure 294, 432, 433, 505.
 Opium 423, 482.
 Optannin 655.
 Optochin 227, 259, 260, 261.
 Optochinoketon 263.
 Orange 637, 638.
 Orcin 57, 157.
 Orexin 773.
 Ormizet 760.
 Ornithin 187, 212.
 Orphol 665.
 Orseille 638.
 Orthin 238.
 Orthoameisensäureäthylester 504.
 Orthoform 404.
 Orthoformchloral 494.
 Orthoform neu 404.
 Orthoform-neu-Chloral 494.
 Orthoformsulfosäure 409.
 Orthoketonäthyläther 504.
 Orthokieselsäuretetraglykol-ester s. Silistren.
 Orthophosphorsäuredicholin-ester 337.
 Orthovanadinsäure 18.
 Orthovanadinsäureester 752.
 Osmium 10, 17, 24, 759.
 Osthol 534.
 Ostinthin 534.
 Ouabain 805.
 Oxäthylcholinammoniumchlorid 70, 313.
 Oxäthyl dimethylphenacetin 299, 300.
 Oxäthylmethylamin 452.
 Oxäthyl-p-oxyphe-nyl-carbamid 299.
 Oxäthylphenylcarbaminsäurebrenzcatechinester 578.
 Oxäthylpyridiniumhydroxyd 311.
 Oxäthylstrychnin 479.
 Oxaläthylin 477.
 Oxalatodinitrodiamino-cobaltiak 757.
 Oxalatotetramminkobaltichlorid 81.
 Oxalessigäther 533.
 Oxalessigsäure 174.
 Oxalsäure 65, 110, 113, 115, 124, 174, 279, 826.
 Oxalsäureäthylester 65, 162.
 Oxalsäuredinitril 102.
 Oxalyharnstoff s. Paraban-säure.
 Oxamäthan 183.
 Oxamid 183.
 Oxaminsäure 183.
 Oxanilsäure 194.
 Oxanthron 810.
 Oxazin 640.
 Oximidverbindungen 85.
 p-Oxyacetophenon 778.
 Öxyacetylaminoaminoarseno-stibiobenzol 745.
 p-Oxy-m-acetylaminobenzoe-säuremethylester 407.
 Oxyacetylbenzolarsinoxyd-semicarbazon 735.
 Oxyacetylbenzolarsinsäure-semicarbazon 735.
 Oxyacetylnitrobenzolarsin-säurephenylhydrazon 735.
 Oxyäthyläthertrimethyl-ammoniumjodid 769.
 Oxyäthylamin 452.
 p-N-Oxyäthylaminobenzoe-säureäthylester 386.
 Oxyäthylarsinsäure 738.
 Oxyäthyl-nortropan 366, 367.
 Oxyäthyl-nortropidin 366.
 Oxyäthylsulfonsäure siehe Isäthionsäure.
 Oxyäthyltheobromin 823.
 ω-Oxyäthyltrimethylarso-niumbromid 703.
 Oxyäthyltrimethylphospho-niumchlorid s. Phospho-cholin.
 Oxyaldehydobenzolarsin-säuresemicarbazid 736.
 p-Oxy-ω-aminoacetophenon 458.
 4-Oxy-1-(β-aminoäthyl)-naphthalin 455. [720.
 4-Oxy-3-aminoarsinobenzol
 4-Oxy-3-aminobenzil-1-arsinsäure 715.
 Oxyaminoglycinarсенobenzol 723.
 4-Oxy-3-amino-4'-glycin-arsenobenzol 720.
 4-Oxy-3-aminophenylarsin 720.
 1-Oxy-2-amino-phenyl-4-arsin 716.
 p-Oxy-m-amino-phenyl-arsinsäure 715.
 Oxyamyl-nortropan 364.
 p-Oxyamylphenylmethyl-amin 461.
 Oxyamyltrimethylammo-niumchlorid 339.
 p-Oxyanilid 170.
 Oxyanthrachinon 195.
 Oxyanthranol 810.
 4-Oxyantipyryn 249.
 Oxyarylarsinsäure 705.
 Oxyazobenzol 31.
 Oxybehenphosphorige Säure 814.
 Oxybenzaldehyd 133.
 Oxybenzochinon 764.
 m-Oxybenzoesäure 117, 133, 157.
 o-Oxybenzoesäure s. Salicylsäure.
 p-Oxybenzoesäure 65, 117, 133, 188, 203, 210, 211, 556, 827.
 Oxybenzoesäureamid 158, 162.
 p-Oxybenzoesäurephenol-ester 566.
 p-Oxy-m-benzolsulfamin-benzoesäuremethylester 407.
 m-Oxybenzonitril 162.
 Oxybenzoyltropein 140, 361.
 p-Oxybenzursäure 211.
 Oxybenzylidenamino-phenylstibinsäure 751.
 α-Oxy-n-buttersäure 119.
 β-Oxybuttersäure 191.
 Oxybuttersäureamid 536.
 β-Oxy-n-buttersäurenitril 100.
 Oxycampher 787, 791.
 Oxycarbaminkresol 214.
 Oxycarbanil 119, 276.
 Oxycarbanilcarbonsäure 119.
 o-Oxy-p-carbonsäuremethyl-esteranilido-essigsäureani-lid-o-oxy-m-carbonsäure-methylester 407.
 Oxycarboxyphenylcholin-carbonsäure 839.
 Oxychinaseptol 588.
 α-Oxychinolin 211, 227, 231.
 o-Oxychinolin 108, 211, 547, 588, 832, 833.
 Oxychinolincarbonsäure 118, 564.
 o-Oxychinonlin-carbonsäure-äthylester 403.
 Oxychinolinglycerinäther 833.
 Oxychinolinglykuronsäure 588.
 Oxychinolinsalicylat s. Aguttan.
 o-Oxychinolinsulfosäure 589.
 Oxycinchonine 254, 255.
 Oxycocain 352.
 Oxycuramin 534.
 m-Oxycyanzimtsäurenitril 99.
 p-Oxycyanzimtsäurenitril 99.
 p-Oxy-m-diäthylaminoben-zoesäuremethylester 406.
 Oxydialkylaminoalkylmeth-oxychinolin 267.
 Oxydiaminoarsenostibioben-zol 744.
 Oxydicolchicin 42.
 Oxydihydrogalegin 126.
 Oxydihydroindolylalanin 608.
 p-Oxydijodphenylarsinsäure 706.
 p-Oxy-m-dimethylaminoben-zoesäuremethylester 406.

- Oxydiphenoxazon 764.
 p-Oxydiphenyl 53.
 Oxydiphenylarsinsäure 733.
 Oxydiphenylcarbonsäure 564.
 Oxydiphenylmethancarbonsäure 767.
 Oxydiphenylphthalid 767.
 Oxydulcin 153.
 p-Oxy-formyl-m-amino-benzoesäuremethylester 407.
 Oxyhydrastinin 440.
 Oxyhydrindamin 457.
 Oxyhydrochinaldin 231.
 Oxyhydrochinin 257.
 Oxyhydrochininazobenzol-arsinsäure 738.
 α -Oxyisobuttersäure 114.
 Oxykodeinon 424.
 Oxykresylcarbaminsäure 214.
 Oxymercuriäthoxychaumoograsäure 678.
 Oxymercuri-o-benzoyloxybenzoesäureanhydrid 673.
 Oxymercuri-o-chlorbenzoesäureanhydrid 672.
 Oxymercuri-o-chlorphenoxyessigsäure 675.
 Oxymercurihydrochinonessigsäure 675.
 Oxymercuri-m-oxybenzoesäureanhydrid 672.
 Oxymercuriphenoxyessigsäure 675.
 Oxymercuri-o-phenyloxybenzoesäureanhydrid 673.
 Oxymercuriresorciindiessigsäure 675.
 Oxymercurisalicilyoxyessigsäure 675.
 Oxymercurisalicylsäureanhydrid 753.
 Oxymethansulfosäure 180.
 Oxymethoxycumarin 534.
 α -p-Oxy-m-methoxyphenyläthylamin 461.
 β -4-Oxy-3-methoxyphenyläthylmethylketon 171.
 p-Oxy-m-methylaminobenzoesäuremethylester 406.
 Oxymethylanthrachinon 764, 802.
 Oxymethylbenzoyl-o-benzoesäureester 771.
 Oxymethyldiaminoanthrachinon 765.
 Oxymethylenanthrachinon 761.
 Oxymethylencampher 719, 786.
 Oxymethylglyoxalin 104.
 p-Oxy-m-methylphenylalanin 180.
 Oxynapthoesäure 563.
 Oxynapthoesäuretrichlortertiärbutylester 495.
 Oxynapthylchinolincarbonsäure 836.
 Oxynicotin 474.
 Oxynitroacetylbenzolarsinoyd 735.
 Oxynitrosophenylhydroxylaminkupfer 758.
 Oxypeucedanin 534.
 Oxyphenacetin 285.
 Oxyphenacetinsalicylat 285.
 Oxyphenacetysalicylat 574.
 Oxyphenanthrene 58.
 2-Oxyphenanthren-9-carbonsäure 412.
 p-Oxyphenetol 208, 210.
 Oxyphenoxyphenylaminopropionsäure s. Tyrosin-oxyphenyläther.
 p-Oxyphenylacetylamin 460.
 p-Oxyphenyläthanolamin 458, 460.
 p-Oxyphenyläthylamin s. Tyramin.
 Oxyphenyläthylaminoäthylimidazol 465.
 p-Oxyphenyläthylmethylamin s. Hordenin.
 p-Oxyphenyläthylmethylamin 197.
 m-Oxyphenyläthylmethylketon 171.
 Oxyphenyläthylurethan 282.
 Oxyphenylaminoäthanol 473.
 p-Oxyphenylamylmethylamin 458.
 Oxyphenylarsinoyd 705, 706.
 p-Oxyphenylarsinsäure 705.
 Oxyphenylbenzylamin 397.
 Oxyphenylbenzylurethan 281.
 Oxyphenylbrenztraubensäure 190.
 p-Oxyphenylbutyldimethylamin 458.
 Oxyphenylcarbonsäurechinolincarbonsäure 838.
 Oxyphenylchinolincarbonsäure 833, 834, 838.
 Oxyphenylchinolincarbonsäuretanat 841.
 Oxyphenylchinolindicarbonsäure 838, 839.
 Oxyphenylcinchoninsäure 839.
 Oxyphenylenarsinsäurestibinsäure 745.
 o-Oxyphenylessigsäure 203, 211.
 Oxyphenylglyoxylsäure 192.
 Oxyphenylharnstoff 587.
 m-Oxyphenylharnstoff-p-carbonsäuremethylester 396.
 o-Oxyphenylharnstoff-m-carbonsäuremethylester 396.
 p-Oxyphenylisopropylamin 459. [190].
 d-p-Oxyphenylmilchsäure
 Oxyphenylnaphthocinchoninsäure 836.
 m-Oxyphenyl-p-phenethylharnstoff 152.
 o-Oxyphenylpropylalkohol 535.
 o-Oxyphenylpropylalkoholanhydrid s. Chroman.
 o-Oxyphenylpropyldimethylamin 458.
 Oxyphenylstibinsäure 748, 749.
 p-Oxyphenylurethan 281, 282, 588.
 Oxypiaselenol 628.
 Oxypiperidin 475.
 Oxypiperidon 153, 162.
 Oxypiperonylchinolincarbonsäure 840.
 Oxyprolin 144.
 Oxypropionylbenzolarsinsäurenitrophenylhydrazon 735.
 p-Oxypropiofenon 209.
 Oxypropylendiisoamylamin 78, 331.
 Oxypropylnortropan 364.
 β -Oxypropyl-p-oxyphenylcarbamid 152.
 Oxypurin 8, 105, 106.
 Oxyquecksilberacetylanthrannilsäure 676.
 Oxyquecksilberaminobenzoesäure 673.
 Oxyquecksilberanthranilsäure 682.
 Oxyquecksilberbenzoesäure 673.
 Oxyquecksilbercamphocarbonsäureester 679.
 Oxyquecksilber-o-chlorbenzoesäure 676.
 Oxyquecksilber-o-jodbenzoesäure 681.
 Oxyquecksilberphenolnatrium 670.
 Oxyquecksilber-p-methoxybenzoesäure 676.
 Oxyquecksilberphenylglycin-o-carbonsäure 674.
 o-Oxyquecksilbersulfamidbenzoesäure 677.
 Oxyquecksilber-o-toluylsäure 676.
 Oxysalicylsäure 210.
 Oxysäuren 65, 114.
 Oxystearinäthylesterphosphinige Säure 814.
 Oxystearophosphinsäure 814.
 Oxystearophosphinsäureäthylester 814.
 Oxystearinphosphorige Säure 814.

- Oxystearinphosphorsäure 814.
 Oxystibinsäurebenzolsarsin-
 säure 746.
 Oxytetrahydrocarvon 128.
 β -Oxytetramethylpyrrolidin
 377.
 Oxytolylchinolindicarbon-
 säure 839.
 Oxytrimethylenglycin 649.
 α -Oxyvitinsäure 210.
 Oxyvaleraldehyd 532.
 Ozon 23.
- Paeonol** 209.
Palladium 10, 14, 17, 22, 24,
 757, 759.
Palladiumaminoxybenzol-
arsensulfid 742.
Palladiumchlorür 265.
Palmatin 448.
Palmiacol 583.
Palmitinsäure 170.
Palmitinsäurepiperid 169.
Palmityleholin 337.
Pantopon 423.
Pantosept 611.
Papaverin 307, 312, 423, 427,
 433, 434, 435, 436, 481.
Papaveriniumhydroxyd 311.
Papaverinol 436.
Papaverinsulfosäure 434.
Parabansäure 104, 105, 184.
Parachloralose 489, 890.
Paracotoin 770.
Paradiamin-H-Säure-Amino-
phenylarsinsäure-H-Säure
 736.
Paradiamin-H-Säure-p-
Aminophenylarsinsäure-H-
Säure-p-Aminophenyl-
arsinsäure 736.
Paraffine 50, 60.
Paraffinöl 761.
Paraformaldehyd s. **Formal-**
dehyd.
Paraformaldehyd-Jodoform
 s. **Ekajodoform**.
Parafuchsin 66, 636.
Paralaudin 424.
Paraldehyd 29, 103, 110, 124,
 147, 531, 649.
Paramorphan 264, 424.
Parapicolin 315.
Parapyrogallol 808.
Pararosanilin 66, 67.
Paratophan 839. [822.
Paraxanthin 43, 106, 107, 136,
 Paraxin 822.
Parpevolin 328.
Parvolin 147, 307, 325.
Pelletierin 367, 368.
Pellidol 639.
Pellotin 331.
Pentabromphenol 543.
Pentacarbonmethoxyoxy-
benzoylglukose 570.
- Pentachloräthan** 71, 484, 485.
Pentachlorphenol 543.
Pentadekylamin 76.
Pentahomocholinchlorid s.
 Oxyamyltrimethylammo-
 niumchlorid.
Pentajodaceton 592.
Pental 50, 483.
Pentamethylenallyldimethyl-
amin 426.
Pentamethylendiamin 184,
 315, 454.
Pentamethylendimorphin
 371, 419, 426.
Pentamethylentetrazol 794.
Pentamethylguanidin 86.
Pentamethylpyrrolidincarbon-
säure 831.
Pentamethylrosanilin 635.
Pentan 50.
Pentanon 532.
Pentanonisoxim 316.
Pentosechloralose 490.
Peptide 158.
Perchloräthan 485.
Perchlorameisensäuremethyl-
ester 73.
Periplocin 802.
Perjodaceton 592.
Peronin 417.
Perrheumal 495.
Pertonal 300.
Perubalsam 217, 797, 799.
Petroleumäther 486.
Petrosulfol 622.
Phanadorm 518.
Phellandren- α 126, 208.
Phellandren- β 126, 208.
Phenacetin 32, 119, 162, 258,
 280, 282, 283, 284, 287,
 288, 289, 295, 296, 299,
 300, 301, 356, 516, 724.
Phenacetinamidin 321.
Phenacetincarbonsäure 119,
 296.
Phenacetinsulfosäure 296.
Phenacetylegoninmethyl-
ester 394.
Phenacetyl tropein 140.
Phenacylidin 295.
Phenacyltheophyllin 821.
Phenacylvanillin-phenacyl-
p-aminophenol 294.
Phenacylvanillin-p-pheneti-
did 294.
Phenanthren 53, 58, 194, 278,
 412. [412.
Phenanthren-9-carbonsäure
Phenanthrenchinon 194.
Phenanthrenchinon-3-sulfo-
säure 412.
2-Phenanthrol 412.
3-Phenanthrol 412.
9-Phenanthrol 412.
3-Phenanthrolcarbonsäure
 412.
- Phenathrolin** 80.
Phenazselenoniumfarbstoffe
 628.
Phenetol 676.
Phenetidin 30, 152, 273, 276,
 281, 283, 284, 285, 290,
 300, 303, 304.
Phenetol 56, 57, 65, 208, 210.
p-Phenetolcarbamid 152, 153,
 288.
Phenokoll 119, 296.
Phenokoll, salicylsaures siehe
Salokoll.
Phenol 30, 36, 55, 74, 116,
 117, 118, 134, 147, 208, 210,
 215, 219, 222, 275, 276, 302,
 397, 540, 541, 542, 543, 544,
 548, 549, 569, 571, 576, 612,
 633, 637, 767, 826, 842.
Phenolätherschwefelsäure 30,
 55, 116, 117.
Phenolcamphersäure 792.
Phenoldisulfosäure 542.
Phenole 572.
Phenoljodid 595.
Phenolkresotinsäureester 506.
Phenolnitrile 99.
Phenol-o-oxalester 552.
Phenolphthalein 216, 735, 761,
 766, 767, 768.
Phenolphthaleincarbonat 768.
Phenolphthaleindibutyrat
 768.
Phenolphthaleindiisochinon
 766.
Phenolphthaleindiisovaleria-
nat 768.
Phenolphthaleindisalicylat
 768.
Phenolphthaleindizimtsä-
säureester 768.
Phenolphthaleinoxim 767.
Phenolphthalon 767.
Phenolsulfophthalein 735,
 768.
Phenolsulfosäure 56, 117, 542,
 550.
Phenoltetrachlorphthalein
 735.
Phenoltetrachlorphthaleindi-
acetat 768.
Phenomydrol 452.
Phenosal 162, 293.
Phenoval 498.
Phenoxacet-p-aminophenol
 292.
Phenoxacet-p-anisidid 292.
Phenoxyacetylsalicylsäure
 560.
Phenoxyäthylurethan 525.
Phenoxydimethylaminopro-
panol 384.
Phenoxyessigsäure 560.
Phenoxyessigsäureanhydrid
 203, 292.
Phenoxyacetamid 574.

- p-Phenoxylessigsäurecarbamid 153.
 Phenoxylessigsäureguajacyl-ester 582.
 Phenoxylessigsäurephenyl-ester 582.
 Phenoxypropaniol 817.
 Phenoxypropanolamin 384.
 Phenoxypropanolphenetid 384.
 Phentriazin 160.
 Phenylacetamid 612.
 Phenylacetessigester 190.
 Phenylacetoneitril s. Benzylcyanid.
 Phenylacetylcholin 337.
 Phenylacetylgoninjodhydrat 349.
 Phenylacetylhomocholin 340.
 Phenylacetyltropein 140.
 α -Phenylacrylsäure s. Atropasäure. [460].
 Phenyläthanolamin 77, 455,
 Phenyläthoxyacetamid 525.
 Phenyläthoxychinolydiäthylaminoäthanol 840.
 Phenyläthoxydichinolydimethylaminoäthanol 840.
 Phenyläthoxychinolydiperidinoäthanol 840.
 Phenyläthylacetylharnstoff 523.
 Phenyläthylalkohol 202, 399.
 Phenyläthylamin 2, 77, 197, 322, 323, 400, 453, 454, 455, 459.
 Phenyläthylbarbitursäure s. Luminal.
 Phenyläthylbarbitursäure-Pyramidon 520.
 Phenyläthylbarbitursäure-Dimethylamin 520.
 Phenyläthylbenzylamin 455.
 Phenyläthylcarbinolurethan 525.
 Phenyläthylenglykol 156.
 Phenyläthyllessigsäureglykolester 799.
 Phenyläthylhydantoin s. Nirvanol.
 Phenyläthylhydantoincalcium 521.
 Phenyläthylmalonylharnstoff s. Luminal.
 Phenyläthylmethandiäthylsulfon 530.
 1-Phenyl-2-äthyl-3-methyl-4-diäthylaminopyrazolon-5 244, 245.
 1 Phenyl-2-äthyl-3-methyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon 248.
 Phenyläthyl-N-monodibrompropylbarbitursäure 502.
 1-Phenyl-N-äthylnorhydrohydrastinin 444.
 Phenyläthylpyrazolammonium 313.
 Phenylalanin 144, 158, 179, 186, 191, 194, 197, 213, 450, 464.
 dl-Phenylalaninäthylester 463.
 Phenylallylhydantoin 521.
 Phenylallylmethandiäthylsulfon 530.
 Phenylamin s. Anilin.
 Phenylaminoacetoneitril 100, 102.
 Phenylaminoacetoxybuttersäurearsinsäureamid 739.
 Phenylaminoacetyltropein 361. [205].
 Phenylaminobuttersäure 204,
 Phenylaminochinolin 842.
 Phenylaminochinolincarbon-säure 836.
 Phenylaminochinolincarbon-säuremethylschweflige Säure 840.
 Phenylaminoessigsäure 53, 158, 188, 190.
 Phenylaminoessigsäuremethylester 403.
 Phenylaminoparaxanthin 822.
 Phenylaminotheobromin 822.
 Phenylaminotheophyllin 822.
 Phenylarsin 699, 704.
 Phenylarsinsäure 705, 737.
 Phenylarsinsäuredimethylpyrazolon 737.
 1-(Phenyl-4'-arsinsäure)-2,3-dimethyl-5-pyrazolon 706.
 Phenylarsinsäuremethylchlorpyrazol 737.
 1-(Phenyl-4'-arsinsäure)-3-methyl-5-chlorpyrazol 706.
 Phenylarsinsäuremethylpyrazolon 737.
 1-(Phenyl-4'-arsinsäure)-3-methyl-5-pyrazolon 706.
 Phenylazoimid 85, 90, 278.
 Phenylbenzimidazol 104.
 Phenylbenzylbarbitursäure 519.
 Phenylbenzylhydantoin 521.
 Phenylblau 636, 637.
 Phenylbordiäthylfluorid 616.
 Phenylbrenztraubensäure 191.
 Phenylbuttersäure 53, 189, 555.
 Phenylbutylcarbinolurethan 525.
 Phenylbutylketon 190.
 Phenylcarbaminoarsanilsäure 715.
 Phenylcarbaminsäure 276.
 Phenylcarbaminsäurebrenz-catechinester 578.
 Phenylcarbaminsäurechinin-äther 273.
 Phenylcarbaminsäure-di-äthylaminoäthanolester 395.
 Phenylcarbaminsäure-di-äthylaminoäthanolester-chlorhydrat 396.
 Phenylcarbaminsäuredi-äthylaminotrimethylcarbinolester 393.
 Phenylcarbamotropein 361.
 p-Phenylcarbonsäureester-carbaminsäurebrenzcatechinester 578.
 γ -Phenylchinaldin 232.
 γ -Phenylchinolin 232.
 Phenylchinolin-carbonsäure 833, 840.
 Phenylchinolin-carbonsäure-acetolester 835.
 Phenylchinolin-carbonsäure-äthylester 266.
 Phenylchinolin-carbonsäure-äthylestertannat 841.
 Phenylchinolin-carbonsäureamid 840.
 Phenylchinolin-carbonsäureamidtannat 841.
 Phenylchinolin-carbonsäurearsinsäure 733.
 Phenylchinolin-carbonsäurebenzylester 834.
 Phenylchinolin-carbonsäure-chinester 834.
 Phenylchinolin-carbonsäureglykolester 835.
 Phenylchinolin-carbonsäureisoamylester 835.
 Phenylchinolin-carbonsäuremethylester 834.
 Phenylchinolin-carbonsäurenaphthylester 834.
 Phenylchinolin-carbonsäurephenylester 834.
 Phenylchinolin-carbonsäuresalicylsäureester 841.
 Phenylchinolin-carbonsäuresalicylsäureglykolester 841.
 Phenylchinolin-carbonsäure-tannat 841.
 Phenylchinolin-diäthylcarbinol 835.
 Phenylchinolin-dicarbon-säure 838.
 Phenylchinolinylaminoäthanol 265. [266].
 Phenylchinolinylaminoäthanon
 Phenylchinolinylbrommethylketon 266.
 Phenylchinolinyl-diäthylamino-äthanon 265, 266.
 Phenylchinolinyl-dimethylaminoäthanol 266.
 Phenylchinolinyl-dimethylaminoäthanon 266.
 Phenylchinolinyl-lessigsäure-äthylester 266.

- Phenylchinolyisonitrosomethylketon 265.
 Phenylchinolylketon 269.
 Phenylchinolylmethylketon 265, 266.
 Phenylchinolylphenylaminoäthanon 265.
 Phenylchinolylpiperidinoäthanon 266.
 Phenylcinchoninsäureäthylester 833.
 Phenylcinchoninsäureallylester 835.
 Phenylcinchonylanthransäure s. Artosin.
 Phenylcyanolin 266.
 Phenyl-diäthylacetylarnstoff 2, 523. [506.
 Phenyl-diäthyläthylenoxyd
 Phenyl-diäthylaminoäthyl-p-aminobenzoat 472.
 Phenyl-diäthylcarbinsäureglykolester 799.
 Phenyl-diäthyllessigsäureglykolester 799.
 Phenyl-diäthylglykol 506.
 Phenyl-diäthylsulfonbutan 529.
 Phenyl-dibrompropionsäureäthylester 615.
 Phenyl-dichlorarsin 73.
 Phenyl-dihydroberberin 437.
 Phenyl-dihydrochinazolin 744, 772.
 C-Phenyl-dihydrochinin 264.
 Phenyl-dimethyläthylammoniumjodid 313.
 Phenyl-dimethylallylamino-pyrazolon s. Diallylaminoantipyrin.
 1-Phenyl-2.4-dimethyl-3-p-aminobenzoylethylol-5-pyrazolon 244.
 Phenyl-dimethylaminopyrazolon-goldcyan 754.
 Phenyl-dimethylamylammoniumhydrat 313.
 Phenyl-dimethylamylammoniumjodid 313.
 1-Phenyl-2.3-dimethyl-5-benzoliminopyrin 244.
 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon 520.
 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-diäthylaminomethylpyrazolon-5 245.
 1-Phenyl-2.4-dimethyl-3-diäthylaminomethyl-5-pyrazolon 245.
 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-diäthylamino-5-pyrazolon 244.
 1-Phenyl-2.5-dimethyl-4-dimethylamino-6-pyrazolon 244.
 1-Phenyl-2.5-dimethyl-4-dimethylamino-3-pyrazolon 244.
 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon 244, 248, 249.
 1-Phenyl-2.4-dimethyl-3-dimethylaminomethyl-5-pyrazolon 244, 245.
 1-Phenyl-2.4-dimethyl-3-methylol-5-pyrazolon 244.
 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-oxy-5-pyrazolon 249.
 1-Phenyl-4-dimethyl-3-oxy-5-pyrazolon- β -diäthylaminoäther 250.
 Phenyl-dimethylpyrazol 104, 116, 252.
 Phenyl-dimethylpyrazoljodmethylat 252.
 1-Phenyl-2.3-dimethyl-5-pyrazolon 234.
 3-Phenyl-1.2-dimethylpyrazolon-5 244.
 1-Phenyl-2.4-dimethyl-5-pyrazolon 244.
 1-Phenyl-2.5-dimethylpyrazolon s. Isoantipyrin.
 1-Phenyl-2.3-dimethyl-5-pyrazolon-4-äthylaminoschwefligsäure 297.
 Phenyl-dimethylpyrazolonaminomethansulfosaures Natrium s. Melubrin.
 Phenyl-dimethylpyrazolonmethylaminomethansulfosaures Natrium s. Novalgin.
 Phenyl-dimethylpyrazolsäure 116.
 Phenyl-dimethylpyrazolylphenylacetyl-diketopyrrolidin 832.
 Phenyl-dimethylsulfaminopyrazolon 251.
 Phenyl-dipropylacetamid 523.
 Phenyl-dithiobiazolonsulfhydrat 624.
 Phenyl-dithiuret 617.
 Phenyl-narsinsäurestibinsäure 745.
 Phenyl-endiamin 35, 89, 90, 133, 772.
 Phenyl-lessigsäure 53, 188, 212, 555, 556.
 Phenyl-lessigsäureamid 536.
 Phenyl-lessigsäureglykolester 799.
 Phenyl-furfurylacetyldiketopyrrolidin 832.
 Phenyl-glucosazon 194.
 Phenyl-glycerin 53, 156.
 Phenyl-glycerinäther 817.
 Phenyl-glycin s. Phenylaminoessigsäure.
 Phenyl-glycinamid-p-arsinsäure 718, 733.
 Phenyl-glycinamidstibinsäure 751.
 Phenyl-glycinarsin 716.
 Phenyl-glycinarsinsäure 738.
 Phenyl-glycin-o-carbonsäure 188, 190.
 Phenyl-glycin-diäthylaminoäthanolesterchlorhydrat 396.
 Phenyl-glycinesterstibinsäure 748.
 Phenyl-glycylaminoarsinsäure 728.
 Phenyl-glycylaminophenylarsinsäure 728.
 Phenyl-glycylanilidarsinsäure 728.
 Phenyl-glycylmethylaminoarsinsäure 728.
 Phenyl-glykokoll s. Phenylaminoessigsäure
 Phenyl-glykol 399.
 Phenyl-glykolsäure 188.
 Phenyl-gruppe 101.
 Phenyl-guanazol 92.
 Phenyl-harnstoff 53, 160, 194, 535.
 Phenyl-3-hexandiol 506.
 Phenyl-hydrazin 34, 35, 36, 84, 236, 277, 278, 279.
 Phenyl-hydrazinlävulinsäure 238.
 Phenyl-hydrocotarnin 438.
 1-Phenyl-hydrohydrastinin 443.
 Phenyl-hydroxylamin 84, 90, 97.
 β -Phenyl-i-buttersäure 176.
 Phenyl-isocrotonsäure 177.
 Phenyl-isocyanat 273.
 Phenyl-isopropylhydantoin 521.
 Phenyl- α -ketopropionsäure 189.
 Phenyl-magnesiumbromid 264.
 Phenyl-methoxyacetamid 525.
 Phenyl-methoxyaminochinolin-carbonsäure 837.
 Phenyl-methoxybenzylamin 455.
 γ -Phenyl-p-methoxychinaldin 232.
 Phenyl-methoxydimethylpyrazolon 251.
 Phenyl-methylacetan s. Acetophenon.
 Phenyl-methylaminchlorpyrazol 249.
 Phenyl-methylaminomethoxyäthan 455.
 Phenyl-methylbarbitursäure 519.
 Phenyl-methylcarbinol 398.
 Phenyl-methyl-diäthylsulfonmethan s. Acetophenondisulfon.

- γ -Phenylmethylhydantoin 521.
 Phenylmethylpyrazolcarbonsäure 119, 253.
 Phenylmethylpyrazolon 70, 233, 234.
 Phenylmethylpyrazolonsulfosäure 253.
 Phenylmilchsäure 189, 191.
 Phenylmonomethylamino-propanol 457.
 Phenylmonomethylpyrazolon 235.
 Phenyl-naphthochinolin 836.
 Phenyl-naphthochinolin-carbonsäure s. Diapurin.
 Phenyl-nitrosalicylat 566.
 Phenyl-oxalylacetamid 525.
 Phenyl- γ -oxybuttersäure 177.
 Phenyl-oxynaphthoat 566.
 Phenyl-oxypyphenylacetamid 525.
 Phenyl-oxypyphenylacetureid 525.
 α -Phenyl- β -oxypropionsäure s. Tropasäure
 Phenyl-oxypypropionyltropein 361, 362.
 Phenyl-oxypyrazolon 251.
 Phenylparaconsäure 189.
 Phenylphenylenstibinsäure 749.
 Phenylpiperonylacetyl-diketopyrrolidin 832.
 Phenylpropionsäure 587, 702.
 Phenylpropionsäure 53, 176, 188, 195, 555.
 β -Phenylpropionylcholin 337.
 Phenylpropylacetessigester 190.
 Phenylpropylamin 77.
 Phenylpropylbarbitursäure 519.
 Phenyl-propylcarbaminsäure-diäthylaminoäthylesterchlorhydrat 395.
 Phenylpropylcarbinolurethan 525.
 γ -Phenylpropylurethan-carbonat 282.
 Phenylpyrazoldicarbonsäure 253.
 Phenylpyrazoljodmethylat 410.
 Phenylpyrazoloncarbonsäure 234.
 Phenylpyrazon 234.
 Phenylresorcincarbonsäure-ester 566.
 Phenylsalicylsäure 564.
 Phenylselenharnstoff 629.
 Phenylselenensäure 626.
 Phenylsemicarbazid 239.
 Phenylserin 176.
 Phenylstibinsäure 748, 749, 750.
 Phenyltetrahydrochinolin-carbonsäure 835.
 β -Phenyltetramethyldiaminoglycerinbenzoat 385.
 Phenylthiobiazolinsulfhydrat 625.
 Phenylthioharnstoff 123.
 Phenyltriäthylammonium-jodid 313.
 1-Phenyl-3.4.4-trimethyl-5-pyrazolon 247.
 Phenyluraminocystin 215.
 Phenylurethan 70, 164, 182, 195.
 p-Phenylurethancarbonat 282.
 Phenylvaleriansäure 176, 189.
 α -Phenyl-n-valeriansäureamid 523.
 Phesin 296.
 Phlorbutyrophenonbutyläther 777.
 Phlorcaprylophenon 779.
 Phlorisobutyrophenon 779.
 Phlorisocapronophenon 779.
 Phlorisovalerophenon 778.
 Phlorobutyrophenon 777.
 Phlorönanthophenon 779.
 Phloroglucin 55, 56, 57, 134, 157, 551, 775.
 Phloroglucinmethyläther 157.
 Phloroglucit 58, 156.
 Phlorstearophenon 779.
 Phoron 112.
 Phosgen 219, 273, 484.
 Phosgen 272.
 Phosphate 11.
 Phosphatide 812.
 Phosphatol 579.
 Phosphin 232, 639, 640, 641.
 Phosphocholin 337.
 Phosphonium 19.
 Phosphor 10, 12, 17, 19, 49, 145, 312.
 Phosphor-Ricinolsäure 814.
 Phosphorige Säure 19.
 Phosphorigsäurebisoxypropionsäureester 814.
 Phosphoroxchlorid 219.
 Phosphor-pentachlorid 219.
 Phosphorsäure 19, 115.
 Phosphorsäureguajacyläther 580.
 Phosphorsäure-Kieselsäure-Eiweiß 630.
 Phosphorsäurephenylester 573. [293.
 Phosphorsäuretriphenetidid
 Phosphortrirhodanid 121.
 Phosphorwasserstoff 20.
 Phosphorylchimin 274.
 Photoacetophenin 533.
 Photosantonsäure 782.
 Phthaleine 216.
 Phthalidcarboxyltropein 360, 361.
 Phthalimid 164, 186, 193, 613.
 Phthaliminoacetondiphenylsulfon 529.
 Phthaliminoacetondiamylsulfon 529.
 Phthalol 572. [572.
 Phthaloyltropein 361.
 Phthalsäure 186, 438, 556,
 Phthalsäureanhydrid 572.
 Phthalsäurebenzylesterdiäthylaminoäthylester 391.
 Phthalsäurediäthylester 572.
 Phthalsäurediphenylester 572.
 Phthalsäuremethylesterdiäthylaminoäthylester 391.
 Phthalsäuremethylesterdimethylaminoäthylester 391.
 Phthalyarsanilsäure 714.
 o-Phthaly-bis-methylekgonin 394.
 Phthalydiekgoninbromhydrat 349.
 o-Phthalydiekgonindimethyl-ester 349.
 Physostigmin 410.
 Phytin 815.
 Piaselenol 628.
 Piaselenolcarbonsäure 628.
 Piaselenolmethylaminosulfosäure 628.
 Piazothiole 624.
 Picolin 147, 195, 213.
 Picolinsäureäthylbetain 168.
 α -Picolinsäure 213.
 Pikolin s. Picolin.
 Pikraminsäure 95.
 Pikrinsäure 32, 95, 96, 163, 199, 633, 634.
 Pikroaconitin s. Benzaconin.
 Pikrol 600.
 Pikrolonsäure 95.
 Pikropodophyllin 768.
 Pilocarpidin 476.
 Pilocarpin 41, 119, 324, 475, 476, 477.
 Pilocarpinmethyljodid 312.
 Pilocarpin-neo 476.
 Pinakon 62, 208.
 Pinen 208, 209, 796.
 Pinenol 209.
 Pinocamphon 143.
 Pipecolin 313, 326, 413, 832.
 Pipecolylalkin 329.
 Piperazin 161, 215, 217, 828, 829, 830, 831.
 Piperazin, chinasures 826.
 Piperidin 35, 36, 162, 195, 263, 266, 306, 307, 314, 315, 316, 325, 326, 329, 330, 335, 453, 473, 774, 831, 832.
 Piperidincarbonsäure 373.
 Piperidinguajacol s. Guajaperol.
 Piperidinmethyl-6-äthoxy-chinoly-4-carbinol 270.

- Piperidino-(1)-äthyl-(2)-butanon-(3) 386.
Piperidino-(1)-benzyl-(2)-butanon 386.
p-Piperidinomethylbenzoesäurebenzylesterchlorhydrat 398.
Piperidinsäure 119.
Piperidoacetobrenzcatechin 453.
Piperidoacetonitril 101.
Piperidoäthanolphenylcarbaminsäureester 393.
Piperidoessigsäurenitril 102.
Piperido- ϵ -guajacylamyläther 403.
Piperido- γ -guajacylpropyläther 403.
Piperidoisopropanolphenylcarbaminsäureester 393.
Piperido- ϵ -methylamyläther 403.
Piperidon 315, 316, 317, 318, 478, 479.
Piperido- ϵ -phenylamyläther 403.
Piperido- γ -phenylpropyläther 403.
Piperido- ϵ -thymylamyläther 403.
Piperidyläthylamin 455.
Piperidyläthylbenzoat 394.
Piperidyläthylcamphersäureimid 793.
N-Piperidyläthylcarbaminsäurephenyläthylester 387.
Piperidyläthylchinolin 466.
Piperidylantipyryrin 130, 244, 245.
Piperidyllessigsäuretrichlorbutylester 496.
Piperidylxyäthylamin 360.
4-Piperidyl-1-phenyl-2.3-dimethyl-5-pyrazolon 249.
Piperin 168, 169, 171.
Piperinsäure 130.
Piperonal 57, 111, 397.
Piperonalbisurethan 524.
Piperonylacrylsäureisobutylamid s. Faragamid.
Piperonylalkohol 399.
Piperonylchinolincarbonsäure 835.
Piperonylchinolincarbonsäureäthylester 840.
Piperonylchinolincarbonsäureanilid 840.
Piperonylchinolincarbonsäuremethylester 840.
Piperonylchinolincarbonsäureoxybenzoesäureester 840.
Piperonylchinolincarbonsäureoxychinolin 840.
Piperonylchinolincarbonsäurephenetidid 840.
Piperonylchinolincarbonsäurephenylester 840.
Piperonylchinolincarbonsäureaminobenzoäureäthylester 840.
Piperonylcinchoninsäure 835, 836, 839.
 α - γ -Piperonylmethylhydantoin 521.
Piperonylsäure 111.
Piperylalkin 329.
Platin 10, 14, 17, 24, 274, 740, 757, 758, 759.
Platinammin 80.
Platincyannatrium 19, 103.
Platinnatriumhyposulfit 757.
Platinneosalvarsan 742.
Platinsalvarsan 742.
Platosammninitrat 81.
Platosediammnnitrat 81.
Plecavol 406.
Pneumin 3, 583.
Podophyllin 761.
Podophylsäure 768.
Podophyllinsäure 768.
Poley-Öl 128.
Polychloral 487.
Polygalasaponin 806.
Polysaccharide 220.
Polystichin 777.
Ponceau 637.
Populin 156, 167, 556.
Praseodym 14, 16, 759.
Primärflavin 643.
Proflavin 643.
Propäsin 405.
Propandiolpyrrolidin 475.
Propanol 508.
Propanolbenzoyldimethylamin 381.
Propenylbrenzcatechinmethylenäther 127.
Propenyloxyhydrochinonmethylenäther 127.
Propiolsäure 98.
Propion 112, 181, 532.
Propionamid 83, 536.
p-Propionanilidcarbonat 282.
Propionitril 99, 101, 215.
Propionsäure 71, 113, 115, 174, 556.
Propionsäuretribrombutylester 497.
Propionylacetophenon 533.
Propionylaminocoffein 821.
Propionylbromdiäthylacetylharnstoff 500.
Propionylcholinchlorid 336, 337, 342.
Propionylsalicylsäure 558.
Propionylsalicylsäureacetonchloroformester 495.
Propiophenon 183.
Propiopinakon 505.
Propional 508.
Propyläthyläther 504.
Propylalkohol 60, 61, 62, 124, 125.
Propylamin 82, 83, 463.
p-N-Propylaminobenzoäurediäthylaminoäthylester 387.
p-N-Propylaminobenzoäure- γ -diäthylamino-propylester 387.
Propylbenzol 192.
5-5-Propylbenzylbarbitursäure 518.
Propylbenzylketon 183.
Propylcholin 339.
Propylcyclohexanon 790.
Propyldiäthylglykol 506.
Propyldihydroberberin 437.
Propylen 168, 504.
Propylenglykolchlorphenyläther 567.
Propylenglykolphenyläther 567.
Propylenpseudothioharnstoff 122.
Propylentioharnstoff 122.
Propylhydrocotarnin 437.
Propylidendiäthylsulfon 526.
Propylidendimethylsulfon 526.
n-Propylimidäther 160.
Propylisobutylhydantoin 522.
n-Propylisopropylbarbitursäure 519.
Propylkresol 543.
C-C-Propyl-p-kresoxäthylbarbitursäure 513.
Propyllupetin 327, 328.
Propylmorphin 415.
Propylnitrit 92.
Propylnitrosäure 162.
Propyloxyhydrozimtsäure 571.
N-Propylphenacetin 287, 288.
Propyloxyphenoxacetsäure 586.
Propylphenol 543.
Propylphenylalanin 144.
Propylphenylketon 112.
Propylpiperidin s. Coniin.
 β -Propylpiperidin 64.
Propylpyridin s. Collidin.
3-Propylsepin 341.
 α -Propyltetrahydrochinolin 227.
Propyltheobromin 822.
Propyltrimethoxybenzol s. Elemicin.
Protargol 691, 693.
Protocatechualdehyd 111, 210.
Protocatechualdehyddimethyläther-p-phenetidid 294.
Protocatechualdehyd-phenetidid 294.
Protocatechusäure 118, 210, 213.

- Protocatechyltrophein 361.
 Protocotoin 771.
 Protoveratridin 334.
 Protoveratrin 334.
 Providol 670.
 Pseudaconin 333.
 Pseudekgonin 136.
 Pseudoaconitin 333.
 Pseudoatropin 359.
 Pseudococain 336.
 Pseudocumul 52.
 Pseudoephedrin 322, 471.
 Pseudohyoscyamin 330, 359.
 Pseudojervin 334.
 Pseudoleucin 204.
 Pseudomorphin 419.
 Pseudomuscarin 343.
 Pseudopelletierin 367, 368.
 Pseudoricinolsäure 766.
 Pseudostrophanthin 804, 805.
 Pseudostrophantidin 805.
 Pseudotropin 357, 366.
 Psicain 353.
 Psychrotin 480.
 Pulegol 784.
 Pulegon 126, 128, 784.
 Pulegondisulfon 527.
 Pullegolamin 784.
 Puraloin 764.
 Purgatin 765.
 Purgen 766.
 Purin 104, 105.
 Purine 833.
 Purpureocobaltchlorid 757.
 Purpureocobaltnitrat 81.
 Purpurin 765.
 Purpuroxanthin 764.
 Purpursäure 105.
 Putrescin 78.
 Pyoktanin 635, 636, 637.
 Pyramidon 243, 244, 247, 248, 251, 271, 301, 304.
 3-Pyramidon 243.
 Pyramidon, äthoxyphenylmalonamidsaures 242.
 Pyramidon, camphersaures 242.
 Pyramidon, citronensaures 242.
 Pyramidon, salicylsaures 242.
 Pyramidon-Coffein, benzoesaures 242.
 Pyramidon-Coffein, phthalsaures 242.
 Pyramidon-Coffein, salicylsaures 242.
 Pyramidon, isopropyl-propenylbarbitursaures s. Allonal.
 3-Pyramidonmethyljodid 243.
 Pyramidon-Trichloräthanolurethan s. Compral.
 Pyramidon-Veronal s. Veramon.
 Pyramidon-Voluntal s. Compral.
 Pyrantin 290.
 Pyrazin 83.
 Pyrazol 104, 233.
 Pyrazolglycerin 253.
 Pyrazolon 478.
 Pyrethrin 129.
 Pyrethrolon 129.
 Pyridin 35, 36, 80, 91, 92, 147, 185, 205, 263, 306, 307, 311, 318, 324, 325, 345.
 Pyridinammoniumhydroxyd 311.
 α -Pyridincarbonsäure 213, 795.
 Pyridincarbonsäureäthylbutylamid 795.
 Pyridincarbonsäureäthylpropylamid 795.
 Pyridincarbonsäurediäthylamid s. Coramin.
 Pyridincarbonsäurediallylamid 795.
 Pyridincarbonsäuredibutylamid 795.
 Pyridincarbonsäuredipropylamid 795.
 Pyridincarbonsäuremethylpropylamid 795.
 Pyridincarbonsäurepiperidid 795.
 Pyridincholelin 345.
 Pyridinmuscarin 345.
 Pyridinneurin 345.
 Pyridon 478.
 β -Pyridylketon 265.
 Pyridylmethylketon 795.
 Pyridylmethylpyrazolon 252.
 Pyridylmethylpyridazinon 252.
 Pyridyl- α -oxypropionyltrophein 361.
 Pyridylphenylacetyldiketopyrrolidin 252.
 Pyrimidin 104.
 Pyrobromon 613.
 Pyrochinin 271.
 Pyrocin 35, 187.
 Pyrogallol 55, 57, 117, 118, 137, 156, 157, 758, 807, 809.
 Pyrogallolacetat 808.
 Pyrogalloläthanolamin 456.
 Pyrogalloläthanolamintrimethyläther 456. [55.
 Pyrogallolätherschwefelsäure
 Pyrogallolcarbonat 157, 167.
 Pyrogalloldimethyläthercarbaminsäureester 809.
 Pyrogalloldisalicylat 809.
 Pyrogallolmonoacetat 809.
 Pyrogallolsalicylat 566.
 Pyrogalloltriacetat 809.
 Pyrogalloltriäthyläther 575.
 Pyromycursäure 212, 213.
 Pyronal 240.
 Pyronin 640.
 Pyrophosphorsäure 12, 18.
 Pyrovanadiat 18.
 Pyrrazin 110.
 Pyrrol 35, 36, 53, 119, 205, 212, 315, 316, 324, 598.
 2-Pyrrolcarbonsäurediäthylaminoester 393.
 Pyrroldiazojodid 599.
 Pyrroldiazolbromid 599.
 Pyrrolidin 263, 315, 316.
 Pyrrolidinalkohol 475.
 α -Pyrrolidincarbonsäure 158.
 Pyrrolidon 153, 315, 316, 478.
 1-Pyrrolidoncarbonsäure 192.
 Pyrrolidylisopropylalkohol
 Pyrrolin 315. [475.
 Pyrrolarsinsäure 733.
 Pyrrylmagnesiumkaloid 268.
 Quebrachamin 410.
 Quebrachin 410.
 Quecksilber 17, 22, 23, 24, 49, 149, 220, 539, 540, 541, 698, 740, 744, 748, 755, 756, 759. [curi-
 Quecksilber- s. auch Mer-
 Quecksilber, acetylatoxylsaures 740.
 Quecksilberäthylschwefelsaures 670.
 Quecksilber, aminojodphenylarsinsaures 740.
 Quecksilber, aminophenylstibinsaures 748.
 Quecksilberanilin 670.
 Quecksilberarsensäuresalicylester 741.
 Quecksilber, atoxylsaures 740.
 Quecksilberbehenolsäureäthylester 649.
 Quecksilberbenzoat 670.
 Quecksilberbenzoesäure 682.
 Quecksilberbenzoesaures Natrium 673.
 Quecksilberbenzolsulfonaminophenylstibinsäure 748.
 Quecksilberbromid 24.
 Quecksilbercampheraacetatcarbonsäure 679.
 Quecksilber-o-chlorbenzoesäure 677.
 Quecksilberchlorid 20, 21, 22, 24, 540, 637.
 Quecksilberdiäthyl 682.
 Quecksilberdibenzoensäure 681.
 Quecksilberdibenzoensäuremethylester 674.
 Quecksilber-3,5-dibrombenzoesäure 677.
 Quecksilberdibromfluorescein 676.
 α -Quecksilberdi- β -methoxybuttersäure 674.
 α -Quecksilberdi- β -methoxybuttersäureester 674.

- Quecksilber-1.4-dimethyl-2-benzoesäure 677.
 Quecksilberdipropionsäure 677, 681.
 Quecksilberdisalicyl ester 674.
 Quecksilberdisalicylsäure 741.
 Quecksilberfluorescein 676.
 Quecksilberformamid 668.
 Quecksilber- α -guajakolpropionsäure 675.
 Quecksilberharnstoff 668.
 Quecksilberhydrolecithin 813.
 Quecksilber-o-jodbenzoesäure 677.
 Quecksilberjodidjodfett 605.
 Quecksilberjodidjodkalium 686.
 Quecksilberjodphenylarsinsaures 740.
 Quecksilberkaliumhyposulfit 22.
 Quecksilberkresorcinsuccinein 676.
 Quecksilbermethylfluorescein 676.
 Quecksilbernaphtholdisulfosäure 671.
 Quecksilberoxycyanat 668.
 Quecksilberoxydulnatrium, weinsaures 26.
 Quecksilberoxyhydrochinonphthalein 676. [687.
 Quecksilberparanukleinat
 Quecksilberphenolat 669.
 Quecksilberphenolphthalein 676.
 Quecksilberphenolsulfosäure 674, 677.
 Quecksilberphenylmethyl-dithiocarbonat 677.
 Quecksilber, resorcinessigsäures 670.
 Quecksilberresorcinsaccharin 676.
 Quecksilberresorcinsuccinein 676.
 5-Quecksilberrhodanid-2-bromthiophen 677.
 5-Quecksilberrhodanid-2-jodthiophen 677.
 2-Quecksilberrhodanidthiophen 677.
 5-Quecksilberrhodanid-2-thiotolen 677.
 3-Quecksilberrhodanid-2,5-thioxen 677.
 Quecksilbersalicylat 671.
 Quecksilbersalvarsan 741.
 Quecksilber-sozojodol 599.
 Quecksilberstearolester 679.
 Quecksilbersulfaminodimethylphenylpyrazolon 684.
 Quecksilbertetrabromfluorescein 676.
 Quecksilbertetraiodfluorescein 676.
 Quecksilbertetraiodphenolphthalein 676.
 Quecksilberthiosulfatnatriumchlorid 24.
 Quecksilberthymolacetat 670.
 Quecksilberthymoxylessigsäureanhydrid 675.
 Quecksilbertrimethylbenzoesäure 677.
 Quecksilber, urethanophenylstibinsaures 748.
 Quecksilberveratrumsäure 677.
 Quecksilberzinkcyanat 686.
 Quercit 51, 183.
 Quercitrin 217.
 Quietol 502.
 Radium 17, 22, 23, 757.
 Rebaudinsapogenin 806.
 Reineckesaures Natrium 79.
 Resacetophenon 209.
 Resaldol 575, 771.
 Resbutyrophenon 780.
 Rescaprylophenon 780.
 Resisocaprophenon 780.
 Resoanthophenon 780.
 Resorcin 55, 133, 157, 208, 549, 551, 808.
 Resorcinarsinsäure 705.
 Resorcindiäthyläther 582.
 Resorcindisalicylat 565.
 Resorcinmonoacetat 809.
 Resorcinmonoäthyläther 582.
 Resorcinmonosalicylat 565.
 Resorcin-Urotropin s. Hetralin.
 Resorcylsäure 157.
 Resorufin 764.
 Rhamnose 155, 217.
 Rhamnoseäther 217.
 Rhamnoside 217.
 Rhein 763.
 Rhodan 27, 79, 121, 124.
 Rhodanpurin 188.
 Rhodanquecksilber 24.
 Rhodeohexonsäurelaktol 144.
 Rhodinol 785.
 Rhodium 17, 24, 757, 759.
 Rhodiumammine 82.
 Rhodiumammoniak 80.
 Ricinin 308.
 Ricinolamid 766.
 Ricinolsäure 766.
 Ricinstearolsäuredijodid 603.
 Ricinstearolsäuredijodid-äthylester 603.
 Ricinusöl 761.
 Ricinusölsalicylat 766.
 Ristin 799.
 Rivanol 642.
 Roccellin B. 116.
 Roccellinrot 116.
 Roccellinsulfosäure 117.
 Rohrzucker 804.
 Rosaginin 802.
 p-Rosanilin s. Fuchsin.
 Rosanilin 67, 645.
 Rose Bengale 637.
 Rosolsäure 764, 767.
 Rotlerin 776.
 Rouge pourpre 637.
 Rouge soluble 637.
 Rubazonsäure 243, 247, 248.
 Rubidium 10, 13, 14, 15, 16, 17, 148, 759.
 Rubijervin 334.
 Rufigallussäure 765.
 Ruthenium 17, 24, 149, 759.
 Rutin 217.
 Sabinen 208, 209.
 Sabinenol 209.
 Sabinol 126, 209, 784.
 Sabromin 614.
 Saccharin 36, 135, 150, 151, 162, 274.
 Saccharosephosphorsäure 815, 816. [94.
 Saccharosesalpetersäureester
 Säureamide 91.
 Safranin 96, 640, 641, 676.
 Safranin 164.
 Safrol 56, 126, 127, 128.
 Sajodin 604, 614.
 Salacetol 571.
 Salbrant 243.
 Salicin 156, 217, 556.
 Salicyläthyläthersäureamid 535.
 Salicylaldehyd 57, 85, 193.
 Salicyllalylamid-o-essigsäure
 siehe Salyrgran.
 Salicylamid 170, 210, 535, 536, 573.
 Salicylamidacetylesther 535.
 Salicylanilid 276.
 Salicylanthranil 562.
 Salicylanthranilsäure 562.
 Salicylanthranilsäuremethyl-
 ester 562.
 Salicylcarvacrolester 566.
 Salicyldiäthylamid 799.
 Salicylessigsäure 240, 563.
 Salicylessigsäurediphenetidid s. Phenosal.
 Salicylessigsäurephenetidid 293.
 Salicylengenolester 566.
 Salicylglycerid 568.
 Salicylglykuronsäure 201.
 Salicylthomoanthranilsäure 562.
 Salicylhydrochinin 274.
 Salicylid 484.
 Salicylid-Chloroform 484.
 Salicyljodid 595.
 Salicylmethyläthersäure-
 amid 535.

- Salicylmonoglykolester 566.
 Salicylosalicylsäure 167, 560.
 Salicylosalicylsäurecarbonat 562.
 Salicyloylglukose 570.
 Salicylphenetidid 120, 292.
 Salicylquecksilber 683.
 Salicylsäure 38, 56, 65, 117, 118, 123, 157, 210, 211, 218, 221, 222, 223, 277, 285, 300, 302, 539, 540, 541, 544, 547, 548, 556, 570, 571, 572, 619, 826, 827, 834, 842.
 Salicylsäureacetamidester 574.
 Salicylsäureacetonbromoformester 495.
 Salicylsäureacetonchloroformester 495.
 Salicylsäureacetyl-p-aminophenolester 573. [570].
 Salicylsäureäthylester 569.
 Salicylsäureäthylestercarbat 577.
 Salicylsäureallylester 570.
 Salicylsäureamid 158.
 Salicylsäure-p-aminophenylester — *o*-Äthylsulfosäure 298.
 Salicylsäure-p-aminophenylester — *o*-methylsulfosäure 298.
 Salicylsäure-p-aminophenylester — *o*-propylsulfosäure 298.
 Salicylsäureamylester 570.
 Salicylsäurebenzylester 566.
 Salicylsäurebenzylphenolester 566.
 Salicylsäurechlorid 273.
 Salicylsäuredichlorhydrinester 218, 568.
 Salicylsäuredioxybuttersäurepropylester 568.
 Salicylsäureformylaminophenoläther 573.
 Salicylsäureglycerinester 568.
 Salicylsäureglycerinformalester s. Protosal.
 Salicylglykolsäureester 567.
 Salicylsäureglykolyurethan 501.
 Salicylsäureguajacolester 566.
 Salicylsäureisoamylphenolester 566.
 Salicylsäureisobutylphenolester 566.
 Salicylsäurejodäthylester 605.
 Salicylsäurekreosotester 566.
 Salicylsäurelactylaminophenol 574.
 Salicylsäuremethoxymethylester s. Mesotan.
 Salicylsäuremethylenacetat s. Indoform.
 Salicylsäuremethylester 210, 556, 569, 570, 577, 842.
 Salicylsäuremethylestercarbonylphenylphosphorsäure 573.
 Salicylsäuremethylresorcinester 566.
 Salicylsäurenaphtholester 565, 572.
 Salicylsäurephenylester s. Salol.
 Salicylsäureresorcinester 565.
 Salicylsäuretetrahydro- β -naphthylester 778.
 Salicylsäurethiokresolester 566.
 Salicylsäurethiophenolester 566.
 Salicylsäurexylenolester 566.
 Salicylsalicylamid 566.
 Salicyltropein 359, 361, 363.
 Salicylursäure 210, 211.
 Saliformin 653, 831.
 Saligallol 809.
 Saligenin 56, 57, 193, 399, 556, 564, 826, 827.
 Saligeninbutyläther 564.
 Saligenincarbonsäure 570.
 Saligenintannat 827.
 Salimenthol 789.
 Salipyrin 157, 240.
 Salithymol 158.
 Salochinin 273.
 Salokoll 158, 296.
 Salol 218, 219, 565, 566, 842.
 Salole 565ff., 572.
 Salophen 573, 574.
 Salosalicylid 561.
 Salpetersäure 25, 27, 113, 540.
 Salpetersäureester 93, 97.
 Salpetersäuremethylester 66.
 Salpetrige Säure 19, 66.
 Salpetrigsäureester 93, 97.
 Salumin 760.
 Salvarsan 33, 67, 539, 698, 706, 720, 721, 722, 723, 724, 733, 734, 739, 742, 758.
 Salvarsandiformaldehydsulfoxylsäure 731.
 Salvarsanformaldehydsulfoxylat 730.
 Salvarsanglucoseanilidpiperazin 732.
 Salvarsankupfer 743.
 Salvarsanmonoformaldehydsulfoxylsäure 731.
 Salvarsannatrium 729.
 Salvarsansilber 731.
 Salvarsansilberformaldehydsulfoxylat 732.
 Salyrgan 684.
 Salzsäure 113.
 Samarin 16, 759.
 Sanatogen 813.
 Sanocrysin 755, 757.
 Sanoflavin 643.
 Sanoform 595, 596.
 Santal 797.
 Santalol 209, 797.
 Santalolacetat 797.
 Santalolacetatcarbonat 790.
 Santalolalophansäureester 798.
 Santalolbernsteinsäureester 797.
 Santalolcamphersäureester 797.
 Santalolcarbonylphenylphosphorsäure 573.
 Santalolformaldehyd 797.
 Santalolisovalerianat 797.
 Santalolkohlensäureester 797.
 Santalololeat 797.
 Santalolphosphorsäureester 797.
 Santalolphthalat 797.
 Santalolsalicylester 797.
 Santalolsulfat 798.
 Santalylbernsteinsäuremethylester 798.
 Santalylcamphersäuremethylester 798.
 Santalylmentholäther 798.
 Santalylmethyläther 798.
 Santalylphthalsäuremethylester 798.
 Santalylstearat s. Stearosan.
 α -Santenol 209.
 Santenon 209.
 Santonan 782.
 Santonin 119, 195, 778, 780.
 Santoninamin 781.
 Santoninoxim 782.
 Santonsäure 781.
 Santyl 797.
 Sapogenine 805, 806.
 Saponine 138, 768, 805, 817.
 Sapotoxine 802.
 Sarkosin 105, 165, 178, 179, 180, 213, 463.
 Sauerstoff 17, 23, 28, 29, 97, 105, 123, 129.
 Scandium 16, 17, 23, 148.
 Scharlachrot 639.
 Schleimsäure 182.
 Schwefel 13, 17, 23, 103, 121, 123, 124, 129, 148, 215, 223, 617, 740, 758, 761.
 Schwefeläthyl 121.
 Schwefelkohlenstoff 121, 216.
 Schwefel, kolloidal 617.
 Schwefellebertran 622.
 Schwefelsäure 30, 113, 116, 118, 215.
 Schwefelsäureguajacyläthylester 580.
 Schwefelsäureguajacylisobutylester 580.
 Schwefelsäureguajacylmethylester 580.

- Schwefeltran 622.
 Schwefelwasserstoff 20, 121.
 Schweflige Säure 23, 215.
 Scillaglykosid s. Scillaren.
 Scillaren 802.
 Scillaridin 802.
 Scopolamin 141, 358, 363.
 Sebacinäurediäthylester 65.
 Seife 542.
 Selen 13, 17, 625, 626, 759.
 Selenacetanilide 628.
 Selenäthylhydrocuprein 629.
 Selenanilin 628.
 Selenazinblau 625.
 Selenazinfarbstoffe 625.
 Selenazol 628.
 Selenazolsulfosäure 628.
 Selenbromfluorescein 628.
 Selenbromverbindungen, organische 73.
 Selencynanthrachinon 628.
 Selencynanthrachinonsulfosäure 628.
 Selencyanbenzoesäure 628.
 Selencyanbenzolarsinsäure 628.
 Selencyanbenzolsulfosäure 628.
 Selenfluorescein 628.
 Selenige Säure 205, 215.
 Selenjodfluorescein 628.
 Selen, kolloidal 617.
 Selenmethylenblau 625.
 Selennitrophenol 628.
 Selenhydrochinin 629.
 Selenhydrocuprein 629.
 Selenoisotrehalose 627.
 Selenophenol 628, 629.
 Selenopyrin 246.
 Selenphenolphthalein 628.
 Selenresorcinarsensäure 628.
 Selensäure 215, 626.
 Selensalicylsäure 628.
 Semicarbazid 84, 85, 277.
 Senegasaponin 806.
 Senfgasquecksilberchlorid 74.
 Senföl 546.
 Sepin 341.
 Sepinchlorid 345.
 Sepsin 78.
 Septacrol 644.
 Serin 144, 197.
 Silber 10, 14, 17, 21, 22, 24, 149, 220, 540, 688, 698, 758, 759, 740.
 Silberacetylaminophenylstibinsäure 744.
 Silber, aminojodphenylarsinsaures 740.
 Silber, atoxylsures 740.
 Silberbenzolsulfonamidphenylstibinsäure 744.
 Silberbordisalicylat 690.
 Silberdiacetyltannineiweiß 690.
 Silberfluorid 688.
 Silberglykocholat 692.
 Silber, jodphenylarsinsaures 740.
 Silber kolloid. 23, 26, 742.
 Silberniträt 644, 693.
 Silber-p-oxyphenylthioharnstoff 694.
 Silbersalvarsan 724, 741, 742, 743, 744.
 Silbersalvarsannatrium 741.
 Silberstearinat 218.
 Silber-3-thiocarbamino-6-amino-10-methylacridinium 694.
 Silberthiocarbaminosalicylsäure 694.
 Silberthioglykolyaminonatriumsalicylat 693.
 Silberthioglykolyaminophenol 693.
 Silberthioisovalerylamidonatriumsalicylat 693.
 Silberthiopropionylaminonatriumsalicylat 693.
 Silicium 17, 23, 759.
 Siliciumharnstoff 630.
 Silistren 630.
 Siornin 653.
 Skatol 92, 135, 193.
 Skatoxyl 208.
 Skopolin 358.
 Sokial 825.
 Solanaceenalkaloide 333.
 Solarson 703.
 Solurol 832.
 Somnal 492.
 Soneryl 518.
 Sorbinsäurepiperid 169.
 Sozal 760.
 Soziodod 599, 676.
 Spartein 314.
 Sparteinbenzylbromid 314.
 Spartein-methyljodid 314.
 Spermin 339, 827.
 Sphygmogenin s. Adrenalin
 Spironal 753.
 Spirosal 566.
 Spritgelb 635.
 Stachhydrin 168.
 Stearinsäure 170.
 Stearosin 797, 798.
 Stearylcholin 337.
 Stibacetin 749.
 Stibaminglucose 751.
 Stibenyl 747, 748.
 Stibglycinamidglucose 751.
 Stibium arsenicosum 748.
 Stibinobenzol 751.
 Stiboniumverbindungen 19.
 Stibosan 748, 749.
 Stickstoff 10, 17, 19, 23, 28, 76, 129, 131.
 Stickstoffwasserstoffsäure s. Azoimid.
 Stilbazolin 324, 326.
 Storax 217.
 Stovain 167, 350, 372, 380, 382, 409.
 Stovainbromäthylat 384.
 Stovainbrommethylat 384.
 Stovainjodäthylat 384.
 Stovainjodmethylat 384.
 Stovarsol 715.
 α -Strahlen 22.
 Strontium 10, 11, 13, 14, 17, 81, 149, 759.
 Strophantigenin 802.
 Strophantin 802, 803, 804, 805, 806.
 Strophantidin 806.
 Strophantidinbenzoat 806.
 Strophantinhydrat 805.
 Strychnidin 478, 479.
 Strychnin 37, 38, 40, 43, 45, 58, 69, 274, 288, 307, 308, 310, 316, 368, 413, 427, 436, 477, 478, 479, 480, 762, 837.
 Strychninbetain 480.
 Strychninbrombenzylat 479.
 Strychninhydrür 479.
 Strychninjodessigsäuremethylester 479.
 Strychninmethyljodid 308.
 Strychninoxid 480.
 Strychnin 478, 479.
 Strychnolin 478.
 Stypticin 438.
 Styracol 581, 588.
 Styrylcholin 646.
 Styrylpyridin 646.
 Suberon 532, 533.
 Suberonisoxim 316, 317.
 Sublimat s. Quecksilberchlorid
 Succinimid 26, 105, 183.
 Succinimidquecksilber 668.
 Succinimidquecksilbermonomethylarsinsäure 740.
 Succinylsalicylsäure 561.
 Succinyltropein 358.
 Sucramin 151.
 Sucrolsulfosäure 153.
 Sudan 635.
 Sulfaldehyd 216.
 o-Sulfamidbenzoesäure 160.
 Sulfaminbenzoesäuresulfimidgold 756.
 Sulfaminbenzoesäure 162, 164.
 Sulfaminol 617.
 Sulfanilcarbaminsäure 213.
 Sulfanilsäure 88, 213.
 Sulfarsphenamin 739.
 Sulfarsphenaminpolyarsenid 739.
 Sulfate 11, 22, 27.
 Sulfidquecksilbersalicylsäureester 674.
 Sulfophenylarsinsäure 704.
 Sulfophenylchinolincarbonsäure 841.
 o-Sulfobenzimid 164.

- Sulfoxyansäure 36, 121, 122.
 Sulfoessigsäure 211.
 Sulfofluorescein 216.
 Sulfonal 66, 216, 483, 526, 527, 529, 538.
 Sulfonsäure 216.
 Sulfonverbindungen 31.
 Sulfophenylcinchoninsäure 839.
 Sulfosalicylsäure 162.
 Sulfoxykodein 416.
 Sulfoxyalsalvarsan 723.
 Sulfoxymorphin 416.
 Surinamin 457.
 Symphorole 821.

 Tanacetin 777.
 α -Tanacetogendicarbonsäure 784.
 Tanacetone 784.
 Tannigen 656.
 Tannin 210, 216, 217, 271, 601, 654, 655, 827.
 Tannineiweiß 658.
 Tanninformaldehyd 655.
 Tanninphenolmethan 655.
 Tanninzimtsäure 656.
 Tannismut 663.
 Tannithymolmethan 655.
 Tannobromin 657.
 Tannoforn 657.
 Tannoguaiaform 584.
 Tannokol 658.
 Tannokreosoform 584.
 Tannon 655.
 Tannopin 655.
 Tannothymal 655.
 Tanosal 580.
 Tantal 17, 698, 752.
 Targesin 690.
 Taririnsäuredijodid 602.
 Tartarus stibiatus 747.
 Tartrat 27, 116.
 Tartronsäure 174.
 Tartryltropein 140, 360.
 Taurin 117, 162, 213, 215.
 Taurobetain 168, 345.
 Taurocarbaminsäure 117.
 Taxicatin 801.
 Tebelon 548.
 Teeröl 550.
 Tegoglykol 54.
 Tellur 10, 17, 23, 625, 626, 759.
 Tellurige Säure 205, 626.
 Telluriumacetylaceton 627.
 Telluriumchloracetylaceton 627.
 Telluriumpropionylaceton 627.
 Tellursäure 626, 627.
 Tellurweinsäure 627.
 Tephrosin 534.
 Tereben 796.
 Terebyltropein 360.

 Terpene 143, 785, 796.
 Terpentinöl 546.
 Terpin 209.
 Terpinen 126, 128.
 Terpeneol 796, 797.
 Terpinhydrat 796.
 Terpinolen 126.
 Tetraacetylglucosephenetidid 295.
 Tetraacetylhydroxycoffein-glucosid 824.
 Tetraacetyltheobromin-galaktosid 824.
 Tetraacetyltheophyllin-galaktosid 824.
 Tetraäthylammoniumchlorid 309, 313.
 Tetraäthylammoniumjodid 77, 312, 313, 454, 592.
 Tetraäthylarsoniumjodid 19, 312, 703.
 Tetraäthylbernsteinsäure-diamid 523.
 Tetraäthyl-diaminodiphenyl-carbinol 644.
 Tetraäthyl-diaminophenetol-azthioniumchlorid-goldchlorid 755.
 Tetraäthylhexaminoarsenobenzol 727.
 Tetraäthylphosphoniumjodid 19, 161, 312, 703.
 Tetraäthylstiboniumjodid 703, 747.
 Tetraäthylsuccinimid 522.
 Tetraäthylsulfonhexan 529.
 Tetraäthylthiuramidisulfid 123.
 Tetraamylammoniumjodid 312.
 Tetraarsenoessigsäure 701.
 Tetraabromdiphenol 544.
 N-N-Tetraabromdipropyl-diäthylbarbitursäure 502.
 Tetraabromkresol 543, 544.
 Tetraabrom- β -naphthol 545.
 Tetraabromphenoltetrachlor-phthalein 767
 Tetraabromphenoltetrachlor-phthaleindiacetat 768.
 Tetrachloräthan 484, 485.
 Tetrachloräthylalkohol-allophansäureester 492.
 Tetrachloräthylen 484, 485.
 Tetrachlorarsalyt 724.
 Tetrachlorchinon 112, 198.
 Tetrachlordiamminplatin 81.
 Tetrachlordinitroäthan 73, 74.
 Tetrachlordiphenol 544.
 Tetrachlorkohlenstoff siehe Tetrachlormethan.
 Tetrachlormethan 71, 484, 485, 487.
 Tetrachlorphenol 543.
 Tetrachlorstrychnin 480.

 Tetrahydroacetaminophenyl-chinolin-carbonsäure 835.
 Tetrahydroberberin 307.
 Tetrahydrocarvon 790, 794.
 Tetrahydrocarvonisoxim 317.
 Tetrahydrochinaldin 142.
 Tetrahydrochinolin 35, 65, 70, 229, 307.
 Tetrahydrochinolin-N-carbonsäure-diäthylamino-äthanolesterchlorhydrat 396.
 Tetrahydrodimethylnaphthylamin 320.
 Tetrahydrodipyrrolid 307.
 Tetrahydrofuräthylamin 455.
 Tetrahydromesoacridin-carbonsäure 834.
 Tetrahydromethylchinolin s. Tetrahydrochinaldin.
 Tetrahydronaphthalin siehe Tetralin.
 Tetrahydronaphthylamin 77, 84, 307, 318, 319, 322, 323, 324, 348, 410.
 Tetrahydronaphthylbrom-chinolin-carbonsäure 836.
 Tetrahydronaphthylcholin-carbonsäure 836.
 Tetrahydronaphthylamin 320.
 Tetrahydronaphthylendiamin 319, 320.
 Tetrahydronaphthylsulfocarbaminsäuretetrahydronaphthylamin 324.
 Tetrahydronaphthyltrimethylammoniumchlorid 324.
 Tetrahydronarkotin 438.
 Py-Tetrahydro-p-oxychinolin 227.
 Tetrahydrooxyphenylcholin-carbonsäure 835.
 Tetrahydropapaverin 307, 312.
 Tetrahydropapaverinol 436.
 Tetrahydro- γ -phenylchinolin 227.
 Tetrahydropiperin 169.
 Tetrahydropropylchinolin 325.
 Tetrahydroricinin 308.
 α -Tetrahydroantonilid 782.
 Tetrahydrostrychnin 478, 479, 480.
 Tetrahydrotetrophan 838.
 Tetrahydrothebain 424.
 Tetraiodacetone 592.
 Tetraiodarsenophenol 706.
 3.5.3'.5'-Tetraiodarsenophenol 713.
 Tetraiodhistidinanhydrid 75.
 Tetraiodimidazol 75.
 Tetraiodphenolphthalein s. Nosophen.

- Tetrajodpyrrol 75, 598.
 Tetrakodein 422.
 Tetralin 199, 553.
 Tetralylamin 320.
 Tetramethylammoniumchlorid 309.
 Tetramethylammoniumhydroxyd 309, 314, 460.
 Tetramethylammoniumformiat s. Forgenin.
 Tetramethylammoniumjodid 310, 312, 313, 346, 592.
 Tetramethylammoniumtrijodid 592.
 Tetramethylarsoniumjodid 145, 312, 703.
 Tetramethylbenzoesäureamid 535.
 Tetramethylblei 74.
 1.2.3.4-Tetramethyl-5-chlor-indoleniniumjodid 160.
 Tetramethyldiaminodioxyarsenobenzol 724.
 Tetramethyldiäthyldiaminopropylalkoholdijodid 606.
 Tetramethyldiaminodiphenylcarbinol 644.
 Tetramethyldiaminopropylphenylcarbaminsäureester 393.
 Tetramethyldiaminoselenazin s. Selenmethylenblau.
 Tetramethyldiamin 78, 184.
 Tetramethylguanidin 86.
 1.3.7.9-Tetramethylharnsäure 109.
 Tetramethylhexaminoarsenobenzol 727.
 Tetramethylmethyldiamin 78.
 Tetramethyl- γ -oxypiperidincarbonsäure 378.
 Tetramethylphenyldiamin 90.
 Tetramethylphosphoniumjodid 313.
 Tetramethylpyridin siehe Parvolin.
 Tetramethylpyrrolidincarbonsäure 831.
 Tetramethylpyrrolidincarbonsäureamid 831.
 Tetramethylpyrrolincarbonsäuredimethylamid 831.
 Tetramethylpyrrolincarbonsäuremethylamid 831.
 Tetramethylstiboniumjodid 161.
 Tetramethylsulfoniumjodid 346.
 Tetramethyltetraminoarsenobenzol 724.
 Tetramethylthiuramidisulfid 123.
 Tetramethylxanthinhydrat 818.
 Tetraminoarsenbenzoformaldehydsulfoxynatrium 743.
 3.4.3'.4'-Tetraminoarsenobenzol 719.
 Tetramminplatochlorid 81.
 Tetranatriumphenazin-2:6-bisarseniat 717.
 Tetraoxyanthrachinon 765.
 m-m'-p-p'-Tetraoxydiphenylacylamin 461.
 Tetrapropylammoniumchlorid 309.
 Tetrarhodanato-diaminochromsäure 79.
 Tetronal 526, 530.
 Trophan 837, 838.
 Thallin 32, 65, 229, 235, 606.
 Thallinperjodat 229, 606.
 Thallium 10, 17, 148, 759.
 Theacylon 820, 833.
 Thebain 307, 308, 331, 399, 410, 411, 412, 424, 425, 427, 432, 436.
 Thebainbrommethylat 423.
 Thebainmethyljodid 428.
 Thebenin 453.
 (2-Thenoyl)-p-phenetidin 350.
 Theobromin 43, 69, 105, 106, 107, 135, 136, 161, 185, 817, 818, 822.
 Theobrominbarium-Natriumsalicylat 819.
 Theobromincalcium-Calciumlactat 819.
 Theobrominessigsäure 821, 823.
 Theobrominglucosid 824.
 Theobrominkohlensäureäthylester 825.
 Theobrominkohlensäurechlorid 825.
 Theobrominlithiumhippurat 819.
 Theobrominlithium-Lithiumsalicylat 819.
 Theobrominnatriumanisat s. Anisotheobromin.
 Theobrominnatrium-Natriumacetat s. Agurin.
 Theobrominnatrium-Natriumchlorid 819.
 Theobrominnatrium-Natriumformiat 819.
 Theobrominnatrium-Natriumlactat 819.
 Theobrominnatrium-Natriumsalicylat s. Diuretin.
 Theobromin-Natriumsulfosalicylat 819.
 Theobrominsalicylat 819.
 Theobrominthymolkohlensäureester 825.
 Theobryl 823.
 Theoccal 820.
 Theocin s. Theophyllin.
 Theolactin 819.
 Theonyl-chinin 350.
 Theophorin 819, 822.
 Theophyllin 43, 107, 108, 110, 136, 161.
 Theophyllin-Äthylendiamin s. Euphyllin.
 Theophyllin-Aminophenylestermethylsulfosäure 820.
 Theophyllinessigsäure 821, 825.
 Theophyllingalaktosid 824.
 Theophyllinglucosid 824.
 Theophyllin-Kaliumbenzoat 819.
 Theophyllin-Natriumbenzoat 819.
 Theophyllin-Natriumsalicylat 818.
 Theophyllin-Piperazin 820.
 Theophyllinrhamsosid 824.
 Theosalin 819.
 Thermodin 164, 282.
 Thialdin 124, 216.
 Thiazinfarbstoffe 625.
 Thiencylinolincarbonsäure 842.
 Thioaldehyd 124, 216.
 Thioantipyrin 619.
 Thiobarbitursäure 512.
 Thiobenzoylthioessigsäure-disulfid 623.
 Thiobiazol 624.
 Thiobis(äthyltrimethoxyäthylammoniumchlorid) 346.
 Thiobisantipyrin 244, 245.
 Thiobiuret 164.
 Thiocarbaminoarsanilsäure 715.
 Thiocarbaminsäureäthylester 123.
 Thiocarbamid 206.
 Thiochinanthren 124.
 Thiocol 585, 842.
 Thiocyanosaures Kalium 103.
 Thiodiglykol 72.
 Thiodiglykolchlorid 72.
 Thiodinaphthoxyd 624.
 Thioform 663.
 Thioglykol 71.
 Thioglykolchlorid 71, 79.
 Thioglykolsäure 122, 216, 693.
 Thioharnstoff 122, 123, 206.
 Thiohistidinbetain 345.
 Thiohydantoin 123.
 Thiohydantoinessigsäure 123.
 Thioisopyridin 306.
 Thioisotrehalose 627.
 Thioresol 122.
 Thiol 550, 622.
 Thiolsalicylsäure 617.

- (2)-Thio-(4)-methylhydantoin 123.
 Thiomilchsäure 122.
 Thionin 640.
 Thiooxydiphenylamin 617.
 Thiophen 52, 53, 124, 216, 619.
 Thiophenaldehyd 212.
 2-Thiophencarbonsäuredi-äthylaminoester 393.
 Thiophencocain 350.
 Thiophendijodid 619.
 Thiophenol 122.
 Thiophenolmercurobenzoesäure 678.
 Thiophensäure 212.
 α -Thiophenursäure 212.
 5-Thiopyrin 246.
 Thioresorcin 617.
 Thiosaccharin 151.
 Thiosinamin 122, 123, 164, 426, 624.
 Thiosinaminäthyljodid siehe Tiodin.
 Thiotetrapyridin 306.
 Thiotolen 52, 212.
 Thiotolenoxycarbonsäure-äthylester 623.
 Thiourethan 123.
 Thioxansulfon 529.
 Thiozonide 622.
 Thitsiol 132.
 Thiurete 617.
 Thorium 10, 14, 16, 139, 759.
 Thujamenthonisoxim 318.
 Thujon 208, 784, 785, 787.
 Thujonoxydglykuronsäure 785.
 Thujylalkohol 126, 209.
 Thulium 16.
 Thymacetin 291.
 Thymatol 551.
 Thymegol 676.
 Thymin 105, 184, 185, 817.
 Thyminsäure 832.
 Thymochinon 541.
 Thymol 57, 194, 208, 498, 551, 758, 785, 786, 842.
 Thymoläthyläther 551.
 Thymolbernsteinsäure 792.
 Thymolcamphersäure 792.
 Thymolcarbammat 577.
 Thymolkohlensäurediäthylaminoäthylester 582.
 Thymolmethyläther 551.
 Thymolpalmitat 551.
 Thymolphthalein 768.
 Thymolphthalsäure 792.
 Thymolsalicylat 566.
 Thymolsalolcarbonat 790.
 Thymophen 551.
 p-Thymotinalkohol 399.
 Thymotincopellidid 330.
 Thymotinmethylpiperidid 330.
 Thymotinpiperidid 329, 330.
 Thyresol 798.
 Tiglinsäure 334.
 Tiglinsäuremethylester 144.
 Tiodin 619.
 Titan 17, 752, 757, 759.
 Tochlorin 611.
 Tolubalsam 217.
 Toluchinol 113.
 o-Toluchinolin 65, 226.
 Toluchinon 112.
 Toluidin 35, 68, 135, 296, 541, 636.
 o-Toluidinarsinsäure 713.
 Toluidinblau 637.
 Toluol 52, 192, 207, 211, 212, 540, 548.
 Toluolazonaphthylamin 635.
 Toluoldichlorsulfamid 611.
 Toluolmonochlorsulfamid 611. [612.
 Toluolsulfochloramidnatrium N-Toluolsulfomonomethyl-p-aminophenoltoluolsulfester 287.
 p-Toluolsulfonsäure-p-phentidid 293.
 p-Toluolsulfurylgaulterialöl 407.
 p-Toluolsulfosäuretetrahydro- β -naphthylester 778.
 Toluolsulfosarkosin 178.
 Tolursäure 211.
 p-Toluylarsinsäure 705.
 Toluyläthylamylammoniumjodid 313.
 Toluylendiamin 53, 89.
 Toluylendioxamsäure 161.
 Toluylsäure 211, 556, 767.
 Toluylsäureamid 535.
 Toluylsäurenitril 100.
 Toluyltriäthylammoniumhydrat 313.
 Toluyltriäthylammoniumjodid 313.
 Tolyläthylmethylamino-pyrazolonmethylschwefligsaures Natrium 250.
 o-Tolylalanin 186.
 Tolylaminoacetonitril 102.
 Tolylaminochinolincarbon-säure 836.
 Tolybordifluorid 616.
 Tolylborsäure 616.
 Tolylchinolincarbon-säure 833.
 Tolyldihydrochinazolin 773.
 Tolyldimethylaminophenylacetyldiketopyrrolidin 832.
 1.p-Tolyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon 248.
 p-Tolylharnstoff 160.
 Tolyhydrazin 84.
 m-Tolylhydrazincarbon-säure-ester 240.
 m-Tolylhydrazincarbon-säure nitril 240.
 Tolylyhypnal 494.
 Tolylmorphin 414.
 p-Tolyloxyäthylacetamid 525.
 Tolylphenylacetyldiketo-pyrrolidin 832.
 Tolylphenylchinolincarbon-säure 834.
 1-m-Tolyl-4-phenylsemicarbazid 239.
 Tolylsemicarbazid 239, 240.
 Tolyppyrin 235, 236, 240, 247.
 Tolyppyrin-Chloral siehe Tolylyhypnal.
 Tolyppyrin-Toluolsulfamid 241.
 Tolyssal 240.
 Tolyysin s. Novatophan.
 Tonophosphan 814.
 Toramin 496.
 Toxynon 680.
 Traubensäure 7, 136, 137.
 Traubenzucker 54, 181.
 Traumamol 595.
 Trepol 752, 753.
 Triacetin 59, 73, 569.
 Triacetonalamin 372, 376.
 Triacetonalcamincarbon-säure 376.
 Triacetonalamin 376.
 Triacetonalamincyanhydrin 100, 376.
 Triacetonalnethylalkamin 373.
 Triacetylaloin 762.
 Triacetylallussäureäthylester siehe Etelen.
 Triacetylallussäureacetol-ester 657.
 Triacetylallussäurepropylester 657.
 Triacetylallussäuresantalol-ester 798.
 Triacetylmorphin 418.
 Triacetylpyrogallol 808.
 Triacetylpyrogallolcarbon-säure 562.
 Triacetyltheophyllinrhamnosid 824.
 Triäthylacetamid 522.
 Triäthylacetylammoniumjodid 309.
 Triäthylamin 68.
 Triäthylaminäthylumhydroxyd 341.
 Triäthylammoniumchlorid 312.
 Triäthylammoniumjodid 312.
 Triäthylammoniumsulfat 312.
 Triäthylcarbimid s. Iso-cyanursäureäthylester.
 Triäthylharnstoff 506.
 Triäthylhomomuscarin 344.

- Triäthylhydantoin 521.
 Triäthylsulfon-1.3-diphenylbutan 528.
 2.2.3-Triäthylsulfon-4-phenylbutan 528.
 Triäthylsulfoniumbromid 313, 346.
 Triallylxanthin 823.
 Triaminoazobenzol 31.
 Triaminobarbitursäure 514.
 Triaminobenzol 90.
 Triaminobenzolarsinsäure 729.
 Triaminodiphenylmethan-m-tolylcarbinol 645.
 Triaminooxypyrimidin 91.
 Triaminophenol 90.
 Triaminophenylarsinsäure 712.
 Triaminotoluol 90.
 Triaminotriphenylstibin 748.
 Trianisin 568.
 Trianisylguanidin 402.
 Triazobenzol s. Phenylazomid.
 Tribenzoin 568.
 Tribenzoylgallussäuresantalester 798.
 Tribismutylweinsäure 753.
 Tribromacetylsalicylsäure 615.
 Tribromaloin 762.
 Tribrombikresol 544.
 Tribrombutylalkohol 497.
 Tribromessigsäure 215.
 Tribromhydrin 613.
 Tribromimidazol 75.
 Tribromnaphthol 544, 545, 547.
 Tribromphenol 543, 545.
 Tribromphenolsalicylsäureester 611.
 Tribromphenoxyacetamid 574.
 Tribromsalicylsäure 612.
 Tribromsalol 503, 612.
 Tribromxylenol 543.
 Tributylamin 77.
 Trichloracetaldehyd siehe Chloral.
 Trichloracetylsalicylsäure 615.
 Trichloräthan 485.
 Trichloräthylalkohol 181, 208, 486.
 Trichloräthylen s. Chloräthylen.
 Trichloräthylenquecksilber 74.
 Trichloräthylidenaceton 491.
 Trichloräthylidenacetophenon 213, 493.
 Trichloralaldoxim 489.
 Trichloraminoäthylalkohol 488.
 Trichloraminobuttersäure 71.
 Trichloranilin 279.
 Trichlorbenzol 74.
 Trichlorbuttersäure 71.
 Trichlorbutylalkohol 181, 497.
 Trichlorbutylalkoholallophanester 496.
 Trichlorbutylalkoholbrenztraubensäureester 496.
 Trichlorbutylalkoholbromisovaleriansäureester 495.
 Trichlorbutylalkoholdiäthylaminoessigsäureester 496.
 Trichlorbutylalkoholdiäthylaminoisovaleriansäureester 495.
 Trichlorbutylalkoholdimethylaminoessigsäureester 496.
 Trichlorbutylalkoholessigester 495.
 Trichlorbutylalkoholisovaleriansäureester 495.
 Trichlorbutylalkoholmonochloressigsäureester 495.
 Trichlorbutylalkoholpropionsäureester 495.
 Trichlorbutylalkoholsalicyl ester 495.
 Trichlorbutylalkoholtrichloressigsäureester 495.
 Trichlorchinon 112.
 Trichlorerotonsäure 486, 487.
 Trichlorcyan 99.
 Trichloressigsäure 25, 71, 486, 487, 540.
 Trichlorhydrin 73, 493, 613.
 Trichlorisopropylalkohol s. Isopral.
 Trichlorisopropylglykuronsäure 497.
 Trichlorisopropylsalicyl ester 495.
 Trichlormethyl-dioxolan-carbinol 488.
 Trichloromorphid 420.
 Trichlorphenol 543.
 Trichlorphenolsalicylsäureester 611.
 Tri-p-chlorphenylphosphat 573.
 Trichlorpseudobutylalkohol-carbaminsäureester 492.
 Trichlortertiärbutylalkoholbenzoesäureester 402.
 Tridekylamin 76.
 Tridipyridylferrobromid 80, 82.
 Triferrin 696.
 Trigemin 496.
 Triglykolamidsäure 752.
 Trigonellin 168, 205, 769.
 Trihomophenetylguanidin 402.
 Trihydroäthyl-p-oxychinolin 229.
 Trijodimidazol 75.
 Trijodkresol s. Losophan.
 Trijodphenacetin s. Jodophenin.
 Trijodphenol 609.
 Trijodphenolsalicylsäureester 611.
 Trijodphenylpyrrolidon-carbonsäure 609.
 Trijodstearinsäure 602.
 Trijodtribromstearinsäure 602.
 Trijodtrichlorstearinsäure 602.
 Trikaliumphenolphthalat 767.
 Trikodein 422.
 Trikresotin 568.
 Trimercuriaurin-trikarbonsäure 681.
 Trimethylacetamid 521.
 Trimethylacetylsalicylsäure 560.
 Trimethyläthylen 201, 397.
 Trimethylamin 68, 77, 117, 184, 310, 314, 346.
 Trimethyl- β -aminoäthylammoniumhydroxyd 339.
 Trimethylaminobuttersäure 159.
 Trimethylaminoanissäurebetain 407.
 Trimethylammoniumhydroxyd-Valeriansäure 313.
 Trimethylammoniumjodid 312.
 Trimethylbenzylammoniumhydroxyd 309.
 Trimethylbromäthylammoniumhydroxyd 310.
 Trimethylbromäthylenammoniumhydroxyd 310.
 Trimethylbrommethylammoniumbromid 342.
 Trimethylbutylammoniumjodid 309.
 Trimethylcyclohexanon 51.
 Trimethyl-diäthyl-xypiperidin 379.
 Trimethyldioxypurin 107, 818.
 Trimethylendiamin 78.
 Trimethylenimin 68, 787.
 Trimethylguanidin 86.
 Trimethylharnsäure 109.
 Trimethylhexanonisoxim 317.
 Trimethylimidazolyläthylammoniumhydroxyd 313.
 Trimethylmenthylammonium 313.
 Trimethylneurin 338.
 Trimethyllostrophanthin 805.
 Trimethyl-oxäthylammoniumhydroxyd s. Cholin.
 1.3.7-Trimethyl-2-oxy-1.6-dihydropurin 107.

- Trimethyl- γ -oxypiperidin-carbonsäure 378.
 Trimethylpentanolammoniumjodid 384.
 Trimethylpentanolammoniumbromid 384.
 Trimethylphenylammoniumhydroxyd 309.
 Trimethylphenylarsoniumjodid 703.
 Trimethylphloroglucin 776.
 Trimethylpropylammoniumjodid 309.
 Trimethylrosanilin 636.
 Trimethylsulfinhydrür 312.
 Trimethylsulfoniumhydroxyd 121, 146.
 Trimethylsulfoniumjodid 121, 313, 346.
 Trimethylthionin 640.
 Trimethyltyramin 460.
 Trimethylxanthin 108, 206.
 Trinitroamarin 161.
 Trinitroanisol 96.
 Trinitrobenzol 96, 163.
 Trinitroglycerin s. Nitroglycerin.
 Trinitrophenol s. Pikrinsäure.
 Trinitrophenylmethylnitramin 95.
 Trinitrotoluol 95, 96, 97.
 Trinitrotriphenylarsinsäure 737.
 Trinitrotriambinkobaltiat 79, 81.
 Trinitroxylol 95.
 Trional 483, 499, 526, 530.
 Trioxyäthylmethan 504.
 Trioxyanthranol 811.
 Trioxybenzole 55, 57.
 Trioxybenzophenon 770.
 Trioxybutyrophenon 777.
 Trioxycumarin 778.
 2.4.6-Trioxydiphenyläthan 776.
 Trioxyhexamethylen 156.
 Trioxymethylantrachinon 763.
 Trioxymethylen 647.
 α -(Trioxyphenyl)- β -amino- α -oxyäthan 456.
 2.4.6-Trioxyphenylmethan Triphal 754. [776].
 Triphenathrolinferrobromid 80, 82.
 Triphenetidincitronensäure 291.
 Triphenetylguanidin 402.
 Triphenin 289.
 Triphenolguanidin 402.
 Triphenylarsin 704.
 Triphenylarsinoxychlorid 703.
 Triphenylglyoxalin 104.
 Triphenylglyoxalin-dihydrid 104.
 Triphenylmethanfarbstoffe 635, 636.
 Triphenylphosphat 573.
 Triphenylrosanilin s. Anilinblau.
 Triphenylstibin 750.
 Triphenylstibinsäuren 749.
 Triphenylstibinsulfid 624, 751.
 Trisalicylglycerid 218.
 Trisalicylin 568.
 Trisalicylsäuretriglycerid 568.
 Trithioaldehyd 124.
 Tritoluylarsin 704.
 Tritolylrosanilin 645.
 Trixidin 747.
 Tropan 369.
 Tropasäuretropein s. Atropin.
 Tropacocain 332, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 380, 426.
 Tropasäure 120, 140, 333, 359, 360, 363.
 Tropasäuredimethylaminoäthylester 360.
 Tropin 48, 120, 136, 140, 141, 333, 335, 347, 357, 358, 359, 366, 367, 372, 373.
 ψ -Tropin 140.
 Tropindicarbonsäureester 354.
 Tropine 333.
 Tropinjodbenzylat 363.
 Tropinjodessigsäure 363.
 Tropinmonocarbonsäure 354, 355, 356.
 Tropinon 356, 367, 368.
 Propylidimethylcarbinol 357.
 Propylhomotropein 369, 370.
 Propyl-Oscin 141.
 Truxillin 349.
 Trypaflavin 66, 640, 641, 642, 643, 644.
 Trypaflavincadmium 757.
 Trypaflavingold 757.
 Trypaflavinkupfer 757.
 Trypaflavinsilber 757.
 Trypanblau 116, 636, 642, 644, 721.
 Trypanrot 116, 636, 642, 644, 721.
 Trypanviolett 644.
 Tryparosan 636, 642, 644.
 Trypasafrol 640.
 Tryptophan 144, 450.
 di-Tryptophan 158.
 Tryptophanbetain siehe Hypaphorin.
 Türkischblau 644.
 Tumenol 622.
 Turizin 168.
 Tussol 241, 290.
 Tutocain 379, 386.
 Tyramin 75, 82, 83, 456, 466, 467, 468.
 Tyrosin 119, 137, 158, 179, 186, 190, 192, 194, 197, 213, 449, 450.
 Tyrosinäthylester 66, 454, 463.
 Tyrosinsulfosäure 168.
 Tyrosinquecksilber siehe Merlusan.
 Tyrosol 57.
 Überchlorsäure 540.
 Umbelliferon 534.
 Unterbromigsäure 611.
 Unterchlorige Säure 22, 611.
 Upsalan 670.
 Uracil 105, 184, 185.
 Uralium 491.
 Uraminoantipyrin s. Antipyrin.
 Uraminobenzoensäure 213.
 Uraminosäure 213.
 Uran 17, 23, 759.
 Urannitrat 23.
 Ureastibamine 748.
 Urethan 37, 64, 79, 164, 281, 282, 491, 508, 523, 524.
 Urethanoaminophenylstibinsäure 749.
 Urethanobenzoylamino-phenylarsinsäure 737.
 Urethanophenylstibinsäure 748.
 Urikooxydase 833.
 Uro-Calciril 631.
 Urogenin 819.
 Urokaninsäure 192.
 Uropherin 819.
 Urosin 826.
 Urotropin s. Hexamethylentetramin.
 Urotropin anhydromethylencitronensaures s. Helmitol.
 Urotropinchlorhydrat-Eisenchlorid s. Ferrostypin.
 Urotropin, chinasaures siehe Chinotropin.
 Urotropinsalicylat siehe Saliformin.
 Uroxansäure 185.
 Ursal 827.
 Urushiol 131.
 Urushioildimethyläther 131, 132.
 Valamin 800.
 Valeramid 83, 799.
 Valerdiäthylamid 83.
 Valerdiamylamid 83.
 Valerdimethylamid 83.
 Valerdipropylamid 83.
 Valeriansäure 71, 113, 178.
 n-Valeriansäure 178.
 Valerianylharnstoff 498.
 Valeronitril 100.
 Valerydin 289.
 Valerylaminantipyrin s. Neopyrin.

- Valerylcocainjodhydrat 349.
 Valerylsalicylsäure 558.
 Valerylsalicylsäureacetonchloroformester 495.
 Validol 790.
 Valimbin 447.
 Valin 138, 144.
 Valyl 799, 800.
 Vanadin 17, 18, 19, 149, 759.
 Vanadinsäure 752.
 Vanadinsäurebenzylester 752.
 Vanadinsäureglycerinester 752.
 Vanadinsäureglykolester 752.
 Vanadinsäurepropylester 752.
 Vanadinsäuretriäthylester 752.
 Vanadium 698, 752.
 Vanadiumarseniat 752.
 Vanadiummagnesiumtriglykolamidsäure 752.
 Vanillin 57, 195, 202, 210, 397.
 Vanillinäthylcarbonatphenacyl-p-aminophenol 294.
 Vanillinäthylcarbonat-p-phenetidid 294.
 Vanillinmethyläther 111.
 Vanillinphenacyl-p-aminophenol 294.
 Vanillin-p-phenetidid 294.
 Vanillinsäure 210.
 Vanillinsäureacetonchloroformester 495.
 Vanillylacylamid 169.
 Vasotonin 447.
 Veramon 241, 242, 520.
 Veratrin 300, 334.
 Veratrinsäure 210.
 Veratrol 40, 55, 56, 65, 548, 552, 575, 582.
 Verbanon 143.
 Verbenon 143.
 Verchon 549.
 Vernicoterol s. Urushiol.
 Veronal 164, 272, 499, 502, 506, 508, 510, 512, 514, 515, 516, 517, 518, 520, 522.
 Vesipyrin 566.
 Victoriablau 644, 645.
 Vferral 487.
 Vinylamin 72, 78, 125, 707.
 Vinyldiacetonalkamin 372, 379.
 Vinyldiacetonamin 374.
 Vinyldiacetonaminoxim 374.
 Vinylpyridiniumhydroxyd 311.
 Vioform 600.
 Voluntal 492.
 Vucin s. Isoctylhydrocuprein.
 Vucintoxin 262.
 Wasserstoff 17, 28, 101, 265.
 Wasserstoffsperoxyd 22, 23, 76, 540, 893ff.
 Weinsäure 136, 137, 138, 271.
 Weinsäurediphenylester 826.
 Wismut 17, 19, 591, 601, 659, 698, 740, 748, 752, 757, 759.
 Wismutacetyloxyamino-phenylarsenat 743.
 Wismutalbuminat 666.
 Wismutarsenkomplexverbindungen 743.
 Wismutarsenobenzol 743.
 Wismut, basisch gallussäures s. Dermatol.
 Wismutbromgallussäure 663.
 Wismutchinolinrhodanat s. Krurin.
 Wismut, diiodadipinsaures 663.
 Wismutdilatotannat s. Lactanin.
 Wismut, dioxypropylamino-oxybenzolcarbonsäures 752.
 Wismutgallussulfosäure 662.
 Wismut, glykosaminooxybenzolcarbonsäures 752.
 Wismut-7-jod-8-oxychinolin-5-sulfosäure 660.
 Wismutjodsalicylat s. Jodybin.
 Wismutkakodylat 743.
 Wismutkaliumnatriumtartrat 752.
 Wismutnatriumnitritotriessigsäure 752.
 Wismutoleat 754.
 Wismutoxyjodid 661.
 Wismutoxyjodidagaricinat 664.
 Wismutpeptonat 666.
 Wismutphenolat 665.
 Wismut, phenylchinolin-carbonsäures 752.
 Wismut, phenylschwefelsäures 663.
 Wismutphosphat 661.
 Wismutprotocatechusaures Natrium 754.
 Wismutsalicylat 663.
 Wismuttannat 663.
 Wismuttetraiodphenolphthalein 664.
 Wismut, trichlorbutylmalonsäures 752.
 Wismut, zimtsäures s. Heteroform.
 Wolfram 17, 18, 23, 759.
 Wolframsäure 758.
 Wollschwarz 635.
 Xanthikobaltchlorid 81.
 Xanthin 36, 43, 44, 63, 68, 69, 104, 106, 108, 186, 825.
 Xanthinoxidase 833.
 Xanthotoxin 534.
 Xantogenamid 123.
 Xantogensäure 121, 216.
 Xenon 17, 24.
 Xeroform 666.
 Xylamin 144.
 Xylenol 543.
 Xylidin 279.
 Xylol 52, 192, 193, 208.
 Xylosetetraacetat 144.
 Yatren 600.
 Yatrensäure 600.
 Yohimbin 410, 447.
 Yohimbinarseniat 738.
 Yohimbinglycerinarseniat 738.
 Yohimbinmethylarseniat 738.
 Yohimbinphenylarseniat 738.
 Ytterbium 17, 148.
 Yttrium 16, 17, 148, 149.
 Zimtaldehyd 168.
 Zimtaldehyd-p-carbäthoxyphenylhydrazon 397.
 Zimtalkohol 399.
 Zimtamid 522.
 Zimtesterdibromid 614.
 Zimtöl 546.
 Zimtsäure 118, 177, 212, 213, 581, 587, 588, 596, 801, 827.
 Zimtsäureallylester 799.
 Zimtsäureamid 536.
 Zimtsäureamidisovalerianat 800.
 Zimtsäureeugenolester 566.
 Zimtsäureglykolester 798.
 Zimtsäureguajacolester s. Styracol.
 Zimtsäurekresolester 588, 596.
 Zimtsäurekreosotester 566.
 Zimtsäuremethoxykresolester 588.
 Zimtsäurephenolester 588.
 Zimtsäurethymolester 588.
 Zimtsäuretrichlorbutylester 496.
 Zimtsäuretropein 361.
 Zingeron 171.
 Zink 14, 16, 17, 20, 21, 22, 149, 759.
 Zinksoziodod 599.
 Zinn 17, 22, 23, 149, 759.
 Zinndiäthylchlorid 758.
 Zinnsäure 758.
 Zinnwasserstoff 20.
 Zirkon 17, 759.
 Zucker 49, 137.
 Zuckerkalk 156.
 Zuckersäure 181, 182.