

BIRLA CENTRAL LIBRARY  
PILANI [ RAJASTHAN ]

Class No. 615-1

Book No. 582367

Accession No. 57061

*This book has been  
graciously presented by*

**Prof. M. L. Schroff**





# Grundriß der modernen Arzneistoff-Synthese

von

**Dr. K. H. Slotta**

Privatdozent für Chemie an der Universität Breslau

Mit 25 Tafeln



1 . 9 . 3 . 1

FERDINAND ENKE VERLAG STUTTGART

**Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.**

**Copyright 1931 by Ferdinand Enke, Publisher, Stuttgart  
Printed in Germany**

## Vorwort.

Das vorliegende Büchlein stellt einen Versuch dar, die Zusammenhänge in der modernen Arzneistoff-Synthese aufzuzeigen. Diese Zusammenhänge sind sowohl chemischer wie pharmakologischer Art, und es wurde versucht, die pharmakologischen Gesichtspunkte, die zur Synthese der Einzel-Substanzen führten, in die Darstellung einzuflechten, ohne daß die Lesbarkeit des Buches für den Chemiker erschwert wird.

Es ist unvermeidlich, daß ein solcher Grundriß unvollständig und unvollkommen ist. Eine Vollständigkeit ist bei dem außerordentlich großen Gebiete natürlich unerreichbar, und jede Auswahl kann letzten Endes nur eine subjektive sein. Eine annähernde Vollkommenheit ist aber vor allem deshalb nicht zu erreichen, weil man aus den vorliegenden Veröffentlichungen und Patenten häufig nicht entnehmen kann, wie die betreffende Substanz wirklich hergestellt wird. Außerdem ist die Industrie aber oft darauf angewiesen, ihre Forschungen und Fabrikationsmethoden geheim zu halten, weil „das geistige Eigentum auf pharmazeutisch-medizinischem Gebiet heute in zahlreichen Ländern der Welt noch vollständig vogelfrei ist, indem die betreffenden Staaten nicht nur keinen Schutz für ein chemisches Verfahren zur Herstellung eines Heilmittels gewähren, sondern darüber hinaus noch die Industrie der eigenen Länder dazu ermuntern, alle wichtigen Erfindungen zu kopieren. Es herrscht also auf pharmazeutischem Gebiet ein Zustand, der sich nicht allzu sehr vom mittelalterlichen Raubrittertum unterscheidet, obwohl es sich bei dem Aufsuchen von Heilmitteln zur Bekämpfung von tropischen und anderen Infektionskrankheiten um die Mitarbeit der Chemie auf dem Gebiet der höchsten Menschlichkeitsprobleme handelt“<sup>1)</sup>.

---

<sup>1)</sup> H. Hörlein, Naturwiss. 14, 1155 (1926).

Bei der Ausarbeitung der letzten Fassung und der Fertigstellung des Buches erfreute ich mich der sachkundigen und geschickten Mitarbeit von Herrn Dr. K. R. J a c o b i, Assistenten am hiesigen Chemischen Institut der Universität, dem ich dafür zu großem Dank verpflichtet bin.

Breslau, Frühjahr 1931.

K. H. S l o t t a.

---

# Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung . . . . .	1
<b>I. Narcotica . . . . .</b>	<b>3</b>
<b>A. Inhalationsanästhetica . . . . .</b>	<b>3</b>
1. Kohlenwasserstoffe: . . . . .	3
Äthylen, Acetylen	
2. Halogenide: . . . . .	5
Äthyl-halogenide, Methylenchlorid, Chloroform	
3. Äther: Diäthyläther . . . . .	9
Eingeschoben: Avertin . . . . .	11
<b>B. Nichtflüchtige Narcotica: . . . . .</b>	<b>12</b>
Morphin, Kodein, Dionin, Heroïn, Paralaudin, Paracodin, Dilaudid u. Dicodeid, Eucodal	
Anhang: Eupaverin . . . . .	17
<b>II. Sedativa und Hypnotica: . . . . .</b>	<b>18</b>
<b>A. Alkohole, Aldehyde, Ketone: . . . . .</b>	<b>21</b>
Amylenhydrat, Isopral, Chloreton, Chloral und Chloralhydrat, Trigemin, Acetophenon	
<b>B. Disulfone: . . . . .</b>	<b>25</b>
Sulfonal, Trional	
<b>C. Ester, Amide, acylierte Harnstoffe, Urethane: . . . . .</b>	<b>27</b>
1. Ester: Valamin, Validol, Coryfin, Neobornyval, Adamon	27
2. Amide: . . . . .	29
Valyl, Neuronal, Novonal	
3. Acylierte Harnstoffe: . . . . .	32
Adalin, Abasin, Bromural, Sedormid, Dormen	
4. Urethane: . . . . .	35
Urethan, Voluntal, Compral, Aleudrin	
<b>D. Hydantoine und Barbitursäuren: . . . . .</b>	<b>37</b>
Nirvanol, Acetyl-Nirvanol, Veronal, Medinal, Paranoval, Dial, Curral, Allional, Somnifen, Noctal, Pernocton, Dormalgin, Luminal, Phanodorm	



	Seite
III. Antipyretica: . . . . .	46
A. Antipyrin-Gruppe: . . . . .	48
Antipyrin, Salipyrin, Pyramidon, Melubrin u. Gardan, Novalgin	
B. Phenacetin-Gruppe: . . . . .	61
Antifebrin, Phenacetin, Lactophenin, Phenokoll	
Anhang: Guajakol, Duotal, Benzosol, Thiocol . . . . .	67
C. Salicylsäure-Gruppe: . . . . .	69
Salicylsäure, Aspirin, Amatin, Diplosal, Salol, Salophen. Mesotan, Spirosal	
Anhang: Guanyl-thioharnstoffe, Biguanide, Synthalin . . . . .	74
D. Atophan-Gruppe: . . . . .	75
Atophan, Novatophan, Atochinol, Fantan, Hexophan	
Anhang: Tetrophan . . . . .	82
IV. Lokalanästhetica: . . . . .	83
A. Cocain-Gruppe: . . . . .	83
Cocain, Psicain	
Anhang: Atropin, Homatropin, Eumydrin, Tropacocain . . . . .	88
B. Oxy-piperidin-benzoesäure-ester: „Eucaine“ . . . . .	90
Eucaïn A u. B, Euphtalmin	
C. Amino-benzoesäure-alkyl-ester: . . . . .	93
1. mit einfachen Alkylen: . . . . .	93
Orthoform, Anästhesin	
2. mit Alkyl-aminen: . . . . .	95
Novocain, Tutocain, Apophesin, Pantocain	
D. Benzoesäure-ester von Alkaminen: . . . . .	98
Stovain, Alypin	
E. Aromatische Äther: . . . . .	101
1. Derivate von p-Amino-phenol-äthern: . . . . .	101
Acoïn, Diocain	
2. Chinolinäther: . . . . .	102
Eucupin, Percain	
V. Sympathomimetica: . . . . .	105
A. Äthylamine: . . . . .	107
Tyramin, Hordenin, Tenosin	
Eingeschoben: Thyroxin . . . . .	111
Epinin, Histamin, Gravitol . . . . .	113
B. Äthanolamine: . . . . .	119
Adrenalin, Sympathol, Ephedrin	

	Seite
C. Isochinoline: . . . . .	129
Stypticin, Styptol	
VI. Excitantia: . . . . .	131
A. Purin-Derivate: . . . . .	131
Coffein	
Eingeschoben:	
a) Diuretica: . . . . .	132
Novasurool, Salyrgan, Theophyllin	
b) Laxantia: . . . . .	134
Istizin, Phenol-phtalein (Laxin, Petrolagar), Isacen	
B. Campher-Gruppe: . . . . .	136
Campher, Hexeton	
C. Strychnin-Gruppe: . . . . .	140
Cardiazol, Coramin	
VII. Antiseptica und Chemotherapeutica: . . . . .	143
A. Phenole, Formaldehyd, Halogen- und Schwefel- sowie schwermetall-organische Verbindungen: . . . . .	146
1. Phenole: . . . . .	146
Lysol, Chinosol, Sagrotan	
2. Formaldehyd-Verbindungen: . . . . .	148
Formaldehyd, Formamint, Urotropin	
3. Halogenhaltige Desinfektionsmittel: . . . . .	149
Chloramin T, Dibromin, Jodoform, Jodol, Aristol, Jothion	
4. Schwefelhaltige Verbindungen: . . . . .	152
Ichthyol, Mitigal	
5. Schwermetall-Verbindungen: . . . . .	153
a) mit Quecksilber: Merkurosal, Novasurool, Salyrgan	153
b) mit Silber: Protargol . . . . .	156
c) mit Gold: Krysolgan, Solganal, Solganal B	156
B. Arsen-Antimon- und Wismut-Verbindungen: . . . . .	158
1. Aliphatische Arsen-Verbindungen: . . . . .	158
Arrhenal, Elarson, Solarson	
2. Aromatische Arsen-Verbindungen: . . . . .	160
Atoxyl, Arsacetin, Salvarsan, Neosalvarsan, Myosal- varsan, Silbersalvarsan, Neosilbersalvarsan, Sulf- oxylsalvarsan, Tryparsamid, Stovarsol (Spirocid)	
3. Antimon- und Wismut-Verbindungen: . . . . .	171

	Seite
Antimosan vet., Fuadin, Neostibosan, Casbis, Mesurol, Bismogenol, Thio-Bismol	
C. Chinolin-Derivate: . . . . .	174
Chinin, Euchinin, Aristochin, Plasmochin, Optochin, Eucupin, Vuzin	
D. Acridine: . . . . .	180
Trypaflavin, Rivanol	
E. Farbstoffe und Germanin: . . . . .	183
Trypanrot, Trypanblau, Afridolviolett, Germanin	

---

## Verzeichnis der Tafeln.

	Zu Seite:
1. Synthesen aus Kalk und Kohle . . . . .	8
2. Synthesen in der Morphin-Reihe . . . . .	15—18
3. Neuronal- und Novonal-Synthesen . . . . .	30—32
4. Adalin-Synthesen . . . . .	32—35
5. Nirvanol-Synthesen . . . . .	38—39
6. Veronal-Synthesen . . . . .	40—42
7. Chemische Zusammenhänge in der Gruppe der Antipyretica . . . . .	47—82
8. Tropin-Derivate . . . . .	86—89
9. Eucaine . . . . .	91—92
10. Novocain-Synthesen . . . . .	95—96
11. Hauptwege zu den Aryl-äthylaminen . . . . .	108—111
12. Thyroxin-Synthese . . . . .	111—113
13. Epinin-Synthesen . . . . .	114
14. Histamin-Synthesen . . . . .	115—117
15. Adrenalin- bzw. Arterenol-Synthesen . . . . .	119—123
16. Ephedrin-Synthesen . . . . .	124—128
17. Hydrastinin- und Cotarnin-Synthesen . . . . .	129—131
18. Theophyllin-Synthesen . . . . .	132—133
19. Campher-Synthesen . . . . .	136—138
20. Salvarsan-Synthesen . . . . .	163—171
21. Synthese des Sulfoxyalvarsans . . . . .	168—169
22. Plasmochin-Synthese . . . . .	177—178
23. Trypaflavin-Synthese . . . . .	181—182
24. Rivanol-Synthese . . . . .	182—183
25. Der Weg zum Germanin . . . . .	184—185

## Literatur.

- S. Fränkel, Die Arzneimittel-Synthese, 6. Auflage, J. Springer, Berlin 1927.
- E. Waser, Synthese der organischen Arzneimittel, F. Enke, Stuttgart 1928.
- E. Fournéau, Heilmittel der organischen Chemie und ihre Herstellung, deutsch v. M. Tennenbaum, F. Vieweg, Braunschweig 1927.
- P. Friedländer, Fortschritte der Teerfabrikation und verwandter Industriezweige, Bd. 1—14, J. Springer, Berlin 1888—1926 [abgekürzt: Frdl.].

Die sonstige Literatur ist zitiert nach dem „Verzeichnis der im Chemischen Zentralblatt referierten Zeitschriften mit Angabe der dazugehörigen Druckabkürzungen und des Verlages“, herausgegeben von der Deutschen Chemischen Gesellschaft, Verlag Chemie, Berlin 1927. Die Jahreszahlen hinter den Patentnummern in den Fußnoten bedeuten nicht das Datum der Patentierung, sondern das Jahr der Ausgabe des betreffenden Patent.



## Einleitung.

Die Einteilung des vorliegenden Buches ist nicht nach rein pharmakologischen Gesichtspunkten geschehen. Dabei würde oft das für das chemische Gefühl Zusammengehörige in außerordentlich störender Weise auseinandergerissen werden. Auch nach rein chemischen Gesichtspunkten allein ließ sich der Stoff nicht gliedern. Wenn man z. B. bei Schlafmitteln die Amide, die acylierten Harnstoffe und die Barbitursäure-Abkömmlinge an ganz verschiedenen Stellen finden würde, käme gerade der interessante Vergleich zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung dieser Stoffklassen nicht zur Geltung. Aus diesem Grunde sind bei der Einteilung des Buches Zugeständnisse nach beiden Richtungen hin gemacht worden. Das Wichtigste und Interessanteste bleibt für den Arzneimittel-Synthetiker der Zusammenhang zwischen dem Aufbau des Moleküls und seiner Wirkung. Es galt, möglichst die Parallelität der chemischen mit den pharmakologischen Zusammenhängen aufzuzeigen.

Infolgedessen sind sieben große Gruppen nach den hauptsächlichsten physiologischen Wirkungen aufgestellt worden. Innerhalb dieser Gruppen wurden die chemischen Zusammenhänge möglichst gewahrt. An geeigneter Stelle konnte auch manchmal ein kleines Sondergebiet eingeschaltet werden, wenn der historische oder chemische Zusammenhang es gestattete.

Was die Auswahl des Stoffes anbetrifft, so soll „modern“ nicht in dem Sinne verstanden werden, daß nur die in den letzten Jahren synthetisierten Arzneimittel, deren Anwendung natürlich auch von Modeströmungen und geschäftlichen Erwägungen stark abhängig ist, behandelt werden. Äther und Chloroform sind heute noch moderne Arzneimittel, über deren Synthese sich verschiedenes Wichtige sagen läßt.

Da in diesem Buche „Arzneistoffe“ behandelt werden, kann es sich nicht nur um Heilmittel handeln, sondern es wird auch häufig die Synthese von Stoffen geschildert, die nur die Organleistungen antreiben bzw. hemmen. Selbstverständlich ist das Ziel des Syn-

thetikers, wirkliche Heilmittel zu schaffen; aber häufig muß man sich damit zufrieden geben, synthetische Produkte herzustellen, die die Symptome der Krankheit zunächst einmal zum Verschwinden bringen.

Es wäre auch falsch, über Arzneistoffe, die die Ursache der Krankheit nicht heilen können, gering zu denken. Operationen sind im wesentlichen z. B. ja erst durch die Narcotica möglich geworden, und bei nervösen Leiden ist der Schlaf oft die beste Arznei; die Hypnotica, die ihn zu bringen imstande sind, sind sozusagen indirekte Heilmittel. Wenn man Substitutionstherapie treibt, heilt man zwar durch die Zufuhr synthetischer Stoffe, die der Körper selbst noch nicht oder nicht mehr aufzubauen vermag, die Krankheit nicht direkt; trotzdem können solche synthetischen Produkte wie Adrenalin oder Thyroxin außerordentlich günstig wirken. Die am Schlusse zu behandelnden Chemotherapeutica sind allerdings dem Ideal des Arzneimittels schon sehr nahe: sie vernichten mit den pathogenen Mikroben die Ursache der Krankheit und sind somit wirkliche Heilmittel.

Auf die „Synthese“ soll sich dieses Buch insofern beschränken, als eine sehr große Anzahl Arzneistoffe auf dem Markte sind, deren Konstitution man gar nicht kennt, und die den Chemiker nur analytisch, aber nicht synthetisch interessieren können. Die vielerlei Geheimmixturen, die Gemische natürlicher und synthetischer Produkte usw. können naturgemäß keinerlei Erwähnung finden. Aber es gibt eine größere Anzahl von Arzneimitteln, die aus Naturstoffen durch Veredelung, durch Halbsynthese sozusagen, hergestellt werden. Diese Synthesen bieten sehr viel Interessantes, und sie sollen deshalb auch hier besprochen werden.

---

## I. Narcotica.

Unter Narcoticis sollen die Stoffe zusammengefaßt werden, die einen Zustand herbeiführen, in welchem Schmerz nicht mehr empfunden wird, und spontane Bewegungen sowie ein großer Teil der Reflexbewegungen aufgehoben sind. Die Atem- und Vasomotoren-tätigkeit, d. h. also die Tätigkeit der Nerven, die die großen Gefäße, wie z. B. das Herz, erregen, darf natürlich nicht durch ein Narcoticum erkennbar beeinträchtigt werden. Für gewöhnlich wird zwischen den Narcoticis und den Beruhigungs- oder Schlafmitteln nicht scharf unterschieden. Die Schlafmittel wirken zwar ganz ähnlich wie die Narcotica, aber es ist für die pharmakologische und auch chemische Betrachtung bedeutend klarer, wenn man diese beiden Gruppen trennt.

Unter den Narcoticis muß man zwei Gruppen unterscheiden, die physikalisch und chemisch wie auch pharmakologisch große Unterschiede aufweisen. Die erste Gruppe, die Inhalationsanästhetica, enthält ganz einfache, leicht flüchtige Substanzen, während die andere Gruppe hochkomplizierte, nicht flüchtige Körper, besonders Morphinderivate, umfaßt.

### A. Inhalationsanästhetica.

#### 1. Kohlenwasserstoffe.

Interessant ist, daß alle Kohlenwasserstoffe, die ungefähr zwischen 25° und 50° sieden, als Inhalationsanästhetica in Frage kommen. Es handelt sich also bei den Inhalationsanästheticis vor allen Dingen um die Flüchtigkeit, also eine rein physikalische Eigenschaft. Sowohl das normale Pentan,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$ , vom Siedepunkt 36°, wie das Trimethyl-äthyl-methan,  $(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{C} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , vom Siedepunkt 49° haben eine deutlich narkotische Wirkung.

#### Äthlen.

Brauchbarer und als Narcoticum vor allem in Amerika in der Praxis benutzt, ist das Äthlen; besonders bei kleineren Opera-



tionen, wenn Stickoxydul (Lachgas) nicht ausreicht, hat man in den letzten Jahren mit Äthylen gute Erfahrungen gemacht<sup>1)</sup>, während das Propylen Erbrechen verursacht<sup>2)</sup>. Die Darstellung des Äthylens,  $H_2C=CH_2$ , geschieht am besten auf katalytischem Wege aus Äthylalkohol, den man bei  $326^\circ$  über Aluminiumoxyd leitet<sup>3)</sup>. Dabei erreicht man fast quantitative Ausbeuten.

### Acetylen.

Von den Kohlenwasserstoffen, die eine dreifache Bindung enthalten, ist das Acetylen,  $HC\equiv CH$ , seit einigen Jahren unter dem Namen „Narcylen“ für Narkosezwecke eingeführt worden. Man gewinnt es aus Calciumcarbid und Wasser, wobei im Großbetriebe das Zusammenbringen der Ausgangsstoffe verschieden durchgeführt wird<sup>4)</sup>. Die Verunreinigungen bestehen besonders aus Phosphor- und Schwefelwasserstoff sowie Ammoniak. Das Roh-Acetylen, von dem in Deutschland im Jahre ungefähr 4 Millionen Kubikmeter in 40 Acetylenwerken hergestellt werden, wird für gewöhnlich mit Oxydations- oder Fällungsmitteln gereinigt. Als Oxydationsmittel hat sich Chlor in Form von Chlorkalk und Chromsäure bewährt. Bei Verwendung von Chlorkalk ist es notwendig, Zusätze zu machen, um die Entstehung freien Chlors zu verhindern. Man benutzt hierzu Calciumhydroxyd und chromsaure Salze, die außer der chlorbindenden noch reinigende Wirkung haben. Nach der Fällungsmethode reinigt man mit sauren Schwermetall-, besonders Kupfer-Salzen in salzsaurer Lösung. Das zur Inhalation gebrauchte Acetylen muß noch weitergehend gereinigt werden, wozu die Behandlung mit Chromsäuremasse wiederholt wird oder die Verunreinigungen an Absorptionsmitteln, z. B. Aktivkohle, gebunden werden. Den reflektorischen Widerstand des Kranken beim Einatmen versucht man durch Zusatz von flüchtigen Riechstoffen zu beseitigen<sup>5)</sup>.

<sup>1)</sup> C. L. H e w e r, Lancet 208, 173 (1925); C. 1925, I 1341.

A. B. L u c k h a r d t, Klin. Wchschr. 4., 739 (1925); C. 1925, II 69.

<sup>2)</sup> I. T. H a l s e y, C. R e y n o l d t u. W. A. P r o u t, Journ. Pharmacol. exp. Therapeutics 26, 479 (1926); C. 1926, I 3083.

<sup>3)</sup> F. U l l m a n n, Encykl. d. techn. Chemie. (2. Auflage, 1928) I 754. W. K e s t i n g, Ztschr. angew. Chem. 38, 362 (1925).

<sup>4)</sup> F. U l l m a n n, Encykl. d. techn. Chemie, (2. Auflage, 1928) I 144.

<sup>5)</sup> D.R.P. 403 083 (1924); Frdl. 14, 1465; C. 1925, I 258.

D.R.P. 406 636 (1924); Frdl. 14, 1464; C. 1925, I 1104.

D.R.P. 462 000 (1928); C. 1928, II 1381.

Bei der Narkose, die mit einem besonderen Apparat vorgenommen wird, läßt man zuerst 40, dann 60 bis 70% Narcylen im Gemisch mit Sauerstoff einatmen. Leider hat sich die Acetylen-Narkose wegen der großen Explosionsgefahr nicht in dem Maße einführen lassen, wie man es erhoffte. Das Acetylen,  $\text{HC}\equiv\text{CH}$ , wie auch das Stickoxydul,  $\text{N}_2\text{O}$ , sind die einzigen Narcotica, die nicht dadurch ihre Wirkung entfalten, daß sie an die Lipoide im Körper gebunden werden<sup>6)</sup>; sie werden vielmehr ständig wieder vom Patienten ausgeatmet, und sobald man mit der Zufuhr der Gase aufhört, ist die Narkose fast momentan und vor allem ohne Nachwirkung zu Ende. Das ist natürlich ein außerordentlicher Vorteil dieser Narcotica. Ähnliches sucht man neuerdings durch die Konstruktion besonderer Apparate auch für die langanhaltende Narkose mit Stickoxydul zu erreichen.

## 2. Halogenide.

### Äthylhalogenide.

Auch wenn wir die Gruppe der Halogenide betrachten, kann man sagen, daß fast alle Chlor- und Bromderivate in dem Siedepunktsbereich zwischen  $25^\circ$  und  $50^\circ$  als Narcotica brauchbar sind. Äthylchlorid,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{Cl}$ , benutzt man besonders im Gemische mit Äthylbromid („Narcoform“, „Somnoform“) zum Einleiten von Narkosen. Das Äthylchlorid wird außerdem als Lokalanästheticum verwandt, indem man seine Verdampfungskälte benutzt, um das Gewebe unempfindlich zu machen.

Äthylchlorid wird aus Alkohol mit Salzsäure-Gas in Gegenwart von entwässertem Calciumchlorid dargestellt, wobei es kontinuierlich abdestilliert<sup>7)</sup>. Äthylbromid wird bei kleineren Operationen als Inhalationsanästheticum gebraucht, allerdings nur, wenn Komplikationen und größere Blutungen nicht zu erwarten sind. Seine Darstellung aus Alkohol, Kaliumbromid und Schwefelsäure ist äußerst einfach<sup>8)</sup>, aber auch durch Halogenwasserstoffanlagerung an Äthylen mit Hilfe von Katalysatoren ist die Darstellung der Alkylhalogenide möglich<sup>9)</sup>.

<sup>6)</sup> H. Wieland, Arch. Pathol. u. Pharmak. **92**, 96 (1922); C. **1922**, I 1083; siehe aber: H. K. Meyer u. H. Hopf, Ztschr. physiol. Chem. **126**, 281, (1923); C. **1923**, III 175.

<sup>7)</sup> D.R.P. 280 740 (1914); Frdl. **12**, 22; C. **1915**, I 104.

<sup>8)</sup> D.R.P. 52 982 (1890); Frdl. **2**, 551; C. **1891**, I 110.

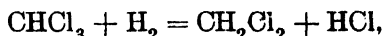
<sup>9)</sup> D.R.P. 403 507 (1924); Frdl. **14**, 438; C. **1925**, I 1370.

D.R.P. 417 170 (1925); C. **1925**, II 2089. — F.P. 574 800 (1924); C. **1924**, I 895.

## Methylenchlorid.

Von den Dichloriden wird das Methylenchlorid,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , besonders in England seit langem angewandt, doch soll es, ähnlich wie Tetrachlorkohlenstoff, Erbrechen hervorrufen und Konvulsionen zur Folge haben. Chemisch interessant ist, daß das Mono- und das Trichlormethan,  $\text{CH}_3\text{Cl}$  und  $\text{CHCl}_3$ , als Narcotica erheblich brauchbarer sind als das Di- und das Tetrachlormethan,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und  $\text{CCl}_4$ ; Tetrachlorkohlenstoff ruft schwere Schädigungen des Stoffwechsels hervor und wirkt auf die Blutkörperchen siebenmal so stark zersetzend wie das Chloroform<sup>10</sup>). Dieser biologische Befund zeigt eine sehr bemerkenswerte Analogie zur chemischen Reaktionsfähigkeit dieser Chloride; denn Methylenchlorid und Chloroform reagieren erheblich leichter als Methylenchlorid und Tetrachlorkohlenstoff<sup>11</sup>). Das Methylenchlorid wird unter dem Namen „Solästhin“ in neuerer Zeit zur Einleitung der Vollnarkose und zur Rauschnarkose auch in Deutschland empfohlen.

Man stellte es früher durch Einfließenlassen von Salzsäure in ein Gemisch von Zink, Chloroform und Alkohol her,



wobei das Chloroform zu Methylenchlorid und Salzsäure reduziert wird. Neuerdings oxydiert man auch zu seiner Darstellung Methylenchlorid mit Chlor, indem man das Gemisch durch ein auf 360—380° erhitztes Rohr leitet:  $\text{CH}_3\text{Cl} + \text{Cl}_2 = \text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{HCl}$ . Dabei erhält man neben Spuren von Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff in 92-proz. Ausbeute Methylenchlorid<sup>12</sup>). Diese Reaktion bei hoher Temperatur erklärt sich wieder aus der Beständigkeit des Methylenchlorids gegenüber Chloroform.

## Chloroform.

Viel wichtiger als alle bisher genannten Narcotica ist das Chloroform,  $\text{CHCl}_3$ . Es wurde von Liebig 1831 entdeckt; 1834 ermittelte Dumas seine richtige Zusammensetzung. Im Jahre 1847 fand Flourens die betäubende Wirkung auf Tiere und Simpson hat in demselben Jahre in 80 Fällen chirurgische und gynäkologische

<sup>10</sup>) V. Grimm, A. Heffter, S. Joachimoglu, Vierteljahrschrift f. gerichtl. Medizin u. öffentl. Sanitätswesen 48, 2. Suppl. (1916).

<sup>11</sup>) P. Petrenko-Kritschenko u. V. Opotzky, B. 59, 2131 (1926); C. 1926, II 2782.

<sup>12</sup>) E.P. 283 119 (1928); C. 1928, II 1004.

Operationen in Chloroformnarkose ausgeführt. Interessant ist, daß früher auf ungefähr 2000 Chloroformnarkosen ein Todesfall kam, während jetzt infolge der großen Erfahrung (Tropfnarkose!) bei der Ausführung der Narkose erst bei 5000 Chloroformnarkosen ein Todesfall zu beklagen ist. Der lange Streit, ob Äther oder Chloroform das ungefährlichere Narkosemittel sei, ist zugunsten des Äthers entschieden worden. In der Äthernarkose starb früher einer von 5000 Patienten, heute entfällt ungefähr ein Todesfall auf 13 000 Narkosen. Allerdings soll z. B. im Jahre 1894 auf 1000 Äthernarkosen ein Fall gekommen sein, bei dem der Patient infolge der Narkose später an Lungenentzündung starb. Solche nachträglichen Folgen treten heute nach einem Ätherrausch viel seltener auf, da man die Narkose-Technik erheblich besser beherrscht.

Chloroform wurde früher im wesentlichen aus Alkohol und Chlorkalk dargestellt<sup>13)</sup>, wobei zunächst eine Chlorierung und Oxydation des Alkohols zum Trichloracetaldehyd,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CHO}$ , stattfindet. Durch das Calciumhydroxyd wird dieser dann in Chloroform und Ameisensäure gespalten (siehe auch S. 24).

1.  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2\text{OH} + \text{O} = \text{CH}_3 \cdot \text{CHO} + \text{H}_2\text{O}$ ;
2.  $\text{CH}_3 \cdot \text{CHO} + 3 \text{Cl}_2 = \text{CCl}_3 \cdot \text{CHO} + 3 \text{HCl}$ ;
3.  $2 \text{CCl}_3 \cdot \text{CHO} + \text{Ca}(\text{OH})_2 = 2 \text{CH} \cdot \text{Cl}_3 + \text{Ca}(\text{OOCH})_2$ .

Bei diesem Verfahren benutzt man Chlorkalk von ganz bestimmtem Gehalt an positivem Chlor. Man läßt vier Teile Chlorkalk und drei Teile Alkohol mit 13 Teilen Wasser auf  $40^\circ$  sich erwärmen, worauf die Reaktion langsam unter Selbsterwärmung des Gemisches bis auf  $60^\circ$  vor sich geht.

Ogleich 1887 das Spiritusgesetz bedeutende Erleichterungen für die Chloroform-Darstellung aus Alkohol brachte, gewann man das Chloroform doch in immer steigendem Maße aus Aceton<sup>14)</sup>. Da das elementare Chlor viel billiger als das im Chlorkalk gebundene ist, wird die Chloroformfabrikation meistens in oder bei großen Chlorfabriken durchgeführt. Bei der Chlorierung des Acetons entsteht Trichlor-aceton, das ebenso wie der Trichlor-acetaldehyd leicht zu verseifen ist.

1.  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 \rightarrow \text{CCl}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ ;
2.  $2 \text{CCl}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 + \text{Ca}(\text{OH})_2 = 2 \text{CHCl}_3 + \text{Ca}(\text{OOC} \cdot \text{CH}_3)_2$ .

<sup>13)</sup> G.M., Chem.-Ztg. 10, 338 (1886).

<sup>14)</sup> S. P. Sadtler, Pharmaz.-Journ. [3] 997, '84 (1889); C. 1889, II 440.

Sieht man die moderne Synthese der für die Herstellung von Chloroform in Frage kommenden Grundstoffe an (Tafel 1), dann erscheinen Alkohol (3) und Aceton (9) als Ausgangssubstanzen unrationell. Aus Acetylen (1) läßt sich mit Quecksilberoxyd in 15-proz., 75° warmer Schwefelsäure Acetaldehyd (2) fast quantitativ gewinnen. Aus Acetaldehyd kann man mit Chlorkalklösung in der Wärme unter energischem Rühren Chloroform (23) in 80-proz. Ausbeute herstellen<sup>15)</sup>. Die Chloroformgewinnung aus Acetaldehyd ist daher das für die Zukunft aussichtsreichste Verfahren. In der Tafel 1 sind außerdem noch verschiedene Synthesen zusammengestellt, aus denen die Zusammenhänge zwischen der grundlegenden Umsetzung von Kalk und Kohle mit verschiedenen für die Arzneimittelsynthese wichtigen Zwischen- oder Endprodukten hervorgeht.

Nun ist aber Chloroform augenblicklich gar kein Haupt-, sondern nur Nebenprodukt. Bei der Indigodarstellung wird sehr viel Chloroessigsäure benötigt, wobei soviel Trichloroessigsäure abfällt, daß es lohnt, diese durch Kochen mit Wasser oder Alkalien oder Stickstoffbasen (Anilin, Pyridin, Chinolin) in Chloroform zu spalten<sup>16)</sup>.

In Amerika stellt man auch Chloroform durch Reduktion von Tetrachlorkohlenstoff her. Durch Anwendung von feinverteiltem Eisen oder Eisenhydroxydul und Wasser unter Ausschluß von Säure erhält man so bei energischem Rühren bis zu 90% an Chloroform<sup>17)</sup>.

Das technische Chloroform wird in maschinellen Wäschern mit Schwefelsäure gewaschen; nach einmaliger Destillation aus kupfernen Destillierapparaten über etwas Soda genügt es an sich vollkommen für medizinische Zwecke. Die Todesfälle bei der Narkose führte man früher auf Verunreinigungen des Chloroforms zurück, sie beruhen aber auf allmählicher Zersetzung des Chloroforms in Phosgen und Salzsäure. Es ist also zwecklos, besonders komplizierte Reinigungsverfahren für das Narkose-Chloroform anzuwenden, denn der Phosgenabspaltung kann man allein durch Zusatz von 1% abs. Alkohol und durch Aufbewahren in dunklen, nicht zu großen Flaschen mit vollkommen ausreichender Sicherheit vorbeugen. Trotzdem sind verschiedene Verfahren ausgearbeitet worden, die auch heute noch für eine weitere Reinigung angewandt werden.

<sup>15)</sup> D.R.P. 339 914 (1921); Frdl. 13, 36; C. 1921, IV 910.

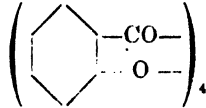
D.R.P. 347 460 (1914); Frdl. 14, 103; C. 1922, II 588.

F.P. 521 700 (1920); C. 1921, IV 910.

<sup>16)</sup> F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), III 362.

<sup>17)</sup> A.P. 753 325 (1904). DRP. 416 014; C. 1925, II 1795.

Danach wird z. B. Chloroform in flüssiger Luft auf ungefähr  $-100^{\circ}$  abgekühlt und so krystallin gewonnen. Die Krystalle werden zentrifugiert, gewaschen und ergeben ein vollkommen reines Präparat (Chloroform medicinale „Pictet“). Das sogenannte Chloroform „Anschütz“ wird in der Weise gereinigt, daß man aus zwei Mol Chloroform und 1 Mol Tetrasalicylid eine Anlagerungsverbindung herstellt. Das Tetrasalicylid



wird mit Phosphor-oxychlorid aus der Salicylsäure gewonnen<sup>16)</sup>. Die Verbindung des Chloroforms mit dem Salicylid läßt sich auf dem Wasserbade wieder spalten, wobei man ein äußerst reines Chloroform erhält.

### 3. Äther.

Für längere Narkosen benutzt man heutzutage meistens den Äthyläther. Das Chloroform wird nur dann angewandt, wenn Äther wegen seiner Feuergefährlichkeit oder aus speziellen, medizinischen Gründen nicht gebraucht werden kann. Der Methyläthyläther und der Methylpropyläther bieten dem Diäthyläther gegenüber für Narkosezwecke keinen Vorteil und sind teurer. Die Wirkung des Diäthyläthers beruht einmal auf dem Vorhandensein von Alkylgruppen; schon der Äthylalkohol selbst besitzt ja eine bedeutende narkotische Wirkung. Daß der Äther gegenüber dem Alkohol so erheblich stärker narkotisch wirkt, beruht darauf, daß er der Oxydationswirkung der Zelle gegenüber beständig ist, während der Alkohol im Organismus sofort abgebaut wird. Diese Festigkeit des Äthers gegenüber oxydierenden Einflüssen hängt mit der Bindung zweier Alkyle am gleichen Sauerstoffatome zusammen. Der Äther gelangt daher bis zu dem Organe, das für seine Aufnahme am geeignetsten ist, nämlich dem Großhirn. Durch die Betäubung des Großhirns entsteht die Äthernarkose.

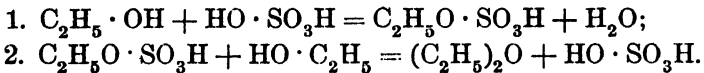
Von den synthetischen, organischen Arzneistoffen ist der Äther wohl der älteste; schon Valerius Cordus hat ihn 1540 synthetisiert. Für seine arzneiliche Verwendung ist es interessant, daß schon im Jahre 1795 ein Arzt in Birmingham Äther zur Beseitigung von Atemnot bei Lungenkranken einatmen ließ, und daß kurz darauf ein

<sup>16)</sup> D.R.P. 68 960; Frdl. 3, 822; C. 1893, II 508.

D.R.P. 69 708 (1893); Frdl. 3, 824; C. 1893, II 639.

Kranker bis zur Bewußtlosigkeit durch Äther narkotisiert wurde. Diese Anwendung war aber viele Jahre lang dem Gedächtnis der Zeitgenossen entschwunden und erst 1842 hat ein englischer Arzt in Athen wieder mit Ätherbetäubung operiert. Auch seine Erfahrungen wurden nicht veröffentlicht, so daß man den Chemiker Jackson, der in Boston im Jahre 1846 den Zahnarzt Morton und den Chirurgen Warren zur Anwendung des Äthers veranlaßte, als Schöpfer der Äthernarkose bezeichnen muß. Die Zahnärzte und Chirurgen wurden daraufhin auf den Äther wieder aufmerksam und schon im nächsten Jahre wurde in Wien erstmalig in Deutschland eine Äthernarkose ausgeführt. Die Einführung des Äthers hat sich also ungefähr ebenso wie die des Lachgases vollzogen. Davy hat 1800 dieses Gas entdeckt und auf seine schmerzbetäubende Wirkung hingewiesen. Aber auch beim Stickoxydul hat es dann noch 44 Jahre gedauert, bis es aufs neue, und zwar in der Zahnheilkunde, angewendet wurde.

Die chemische Zusammensetzung des Äthers war von französischen Chemikern 1815 aufgeklärt worden, aber daß in ihm zwei Äthyle an ein Sauerstoffatom gebunden sind, sowie seine Entstehung aus Alkohol und Schwefelsäure über das Äthylsulfat und dessen Zerlegung durch ein zweites Alkoholmolekül stellte erst 1851 Williamson klar.



Während die Ätherdarstellung aus Alkohol und Schwefelsäure bei 130 bis 140° chemisch kaum Schwierigkeiten bereitet (Tafel 1,7), hatte die Industrie zunächst bei diesem Prozesse apparative Hindernisse zu überwinden. Erst durch die Verwendung des Hartbleies als Werkmaterial ließ sich die Reaktion auch im Großen fortlaufend gestalten. Man läßt heute ständig Alkohol zur Säure fließen und destilliert kontinuierlich Äther im Gemische mit Wasser ab; so werden 95% der theoretischen Ausbeute an Diäthyläther erhalten. Zu seiner Reinigung wird er mit Soda oder Kalkmilch behandelt, um Schwefeldioxyd-Spuren zu entfernen. Der von schwefliger Säure befreite, noch alkoholhaltige Äther wird durch fraktionierte Destillation vom Alkohol befreit, passiert unter Umständen Reinigungszylinder mit Holzkohle, die das sog. Weinöl zurückhalten, und wird dann über Chlorcalcium getrocknet. Nach dieser intensiven Reinigung ist für medizinische Zwecke nur noch notwendig, den Äther mehrmals zu fraktionieren. Eine Destillation über Natrium ist dabei überflüssig.

Wie beim Chloroform hat man auch hier die Reinigung für Narkosezwecke noch weiter treiben wollen. So ist z. B. vor einigen Jahren in Holland ein Verfahren ausgearbeitet worden, nach dem man Benzidin mit einem halben Mol Krystalläther auskrystallisieren läßt<sup>19)</sup>. Die getrockneten Krystalle geben den Äther bei 100° wieder ab, der dann in einer Wasserstoffatmosphäre destilliert wird.

Bei längerem Stehen des Äthers bildet sich Ätherperoxyd<sup>20)</sup>, das manchmal schwere Explosionen hervorgerufen hat. Mit Eisen(2)-sulfat und Ammoniumrhodanid kann auf einen etwaigen Peroxydgehalt im Äther geprüft werden; peroxydfreier Äther gibt dabei keine Rotfärbung.

Trotz der erheblichen Äthermengen, die man für Narkosezwecke benötigt, spielt seine arzneiliche Verwendung übrigens nur eine ganz untergeordnete Rolle für die Gesamtproduktion. Alkohol und Äther werden in großem Maßstabe zum Gelatinieren der Nitrozellulose und zur Herstellung des rauchlosen Pulvers benutzt, vor allem benötigt aber die Kunstseiden-Industrie große Mengen Äther. Zur Kollodiumherstellung und in Amerika z. B. auch zum Anlassen der Automobile im Winter werden heute viel größere Mengen Äther verwendet, als für Narkosezwecke verbraucht werden.

#### A v e r t i n.

Anhangsweise möge bei den Inhalationsanästheticis noch das A v e r t i n genannt werden. Es wird zwar nicht eingeatmet, sondern durch die Darmwand dem Körper einverleibt, aber es gehört doch zu den Narcoticis und wird in Kombination mit ihnen jetzt so oft verwandt, daß es schon hier erwähnt sei. Das „A v e r t i n“,  $\text{CBr}_3 \cdot \text{CH}_2\text{OH}$ , ist ein Tribrom-äthyl-alkohol, dessen Herstellung in guter Ausbeute erst vor wenigen Jahren glückte. Zuerst wurde beobachtet, daß das Chloral sowie der Tribrom-acetaldehyd durch Hefe in einer Zuckerlösung reduziert werden kann<sup>21)</sup>. Später wurde gefunden, daß diese biochemische Reduktion der Halogen-aldehyde zu den Alkoholen auch durch Einwirkung von Aluminiumäthylat und Alu-

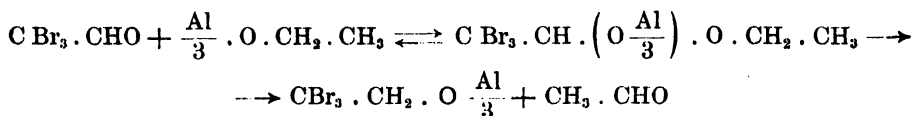
<sup>19)</sup> E.P. 219 273; C. 1926, I 2246.

<sup>20)</sup> H. Wieland und A. Wingler, A. 431, 316 (1923); C. 1923, III 826.

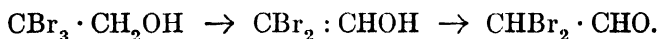
<sup>21)</sup> R. Willstätter u. W. Duisberg, B. 56, 2283 (1923); C. 1924, I 38.



miniumchlorid<sup>22)</sup> auf eine alkoholische Lösung der Trihalogen-aldehyde bewerkstelligt werden kann.



Dadurch ist das Avertin und auch der Trichloräthylalkohol (S. 22) ziemlich leicht zugänglich geworden. Allerdings spaltet das Avertin bei höheren Temperaturen leicht Bromwasserstoff ab, und es bildet sich Dibrom-acetaldehyd, der bereits in geringeren Mengen schwere Darm-schädigungen verursacht:



Da man bei der Avertinanwendung naturgemäß in gefährlichen Momenten nicht die Narkose wie bei reinen Inhalationsanästheticis beliebig unterbrechen kann, narkotisiert man mit Avertin nur in einem für die Vollnarkose nicht ausreichenden Maße; um volle Narkosentiefe zu erreichen, braucht man dann nur noch geringe Mengen von Inhalationsnarcoticis. An sich bedeutet die Einführung des Avertins, was die persönliche Empfindung des Patienten anbetrifft, sicher einen Fortschritt, da „die Beleidigung der Psycho“ durch die Narkose, von der man gesprochen hat, fast vollständig wegfällt, doch sind über die Avertinnarkose die klinischen Erfahrungen noch nicht abgeschlossen.

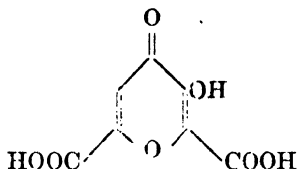
## B. Nicht flüchtige Narcotica.

Daß das Skopolamin und vor allem das Morphium, sowie seine vielen Derivate nicht etwa als Schlafmittel, als Hypnotica, zu bezeichnen sind, geht schon aus Folgendem hervor: Die schlafbringende Wirkung dieser Substanzen tritt erst bei Dosen auf, die gefährlich sein können. Während Morphin vor allem auf das Nervenzentrum des Gehirns wirkt, beeinflußt Skopolamin die motorischen Zentren und ergänzt so die Morphin- und Schlafmittelwirkung. Vom Skopolamin kann in diesem Zusammenhange nicht gehandelt werden, da wir von seiner Synthese noch weit entfernt sind. Die Vollsynthese des Morphins ist zwar auch noch nicht geglückt, aber die Veränderungen dieses Moleküls auf synthetischem Wege sind chemisch interessant.

<sup>22)</sup> H. Meerwein u. R. Schmidt, A. 444, 221 (1925); C. 1925, II 2314. E.P. 251 890; C. 1926, II 1097.

## Morphin.

Das Morphin oder vielmehr die Opium- und Bilsenkrautauszüge sind schon im Altertum und im Mittelalter zur Betäubung verwendet worden, und das Morphin wurde als erstes Alkaloid von dem Apotheker Sertürner 1806 isoliert. Wenn man die Opiumkuchen, die aus Ost-Indien, China, Persien und Kleinasien kommen, mit heißem Wasser auszieht, so gehen ungefähr 20 Alkaloide als Salze der Mekonsäure, einer Oxy- $\gamma$ -pyron-dicarbonensäure,



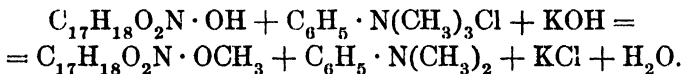
der Milch-,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$ , oder der Schwefelsäure in Lösung. Durch Calciumchlorid lassen sich die schwerlöslichen Kalksalze dieser Säuren neben harzigen Produkten ausfällen. Die Basen bleiben als Hydrochloride gelöst; engt man die Lösung ein, dann krystallisieren zuerst die Hydrochloride des Morphins (Tafel 2,1) und Kodeins (2) aus. Morphin und Kodein lassen sich infolge der stärkeren Basizität des Kodeins leicht trennen. Beim Behandeln der Hydrochloride in wässriger Lösung mit Ammoniak fällt Morphin aus. Das Narkotin (s. S. 129), Thebain (3), Papaverin und Narcein werden aus dem von Morphin und Kodein befreiten Sirup durch fraktionierte Fällung mit Ammoniak isoliert. Obleich man auch die Gesamtalkaloide des Opiums als Gemisch ihrer Chloride z. B. im „Pantopon“ verwendet, so kommt doch den isolierten Basen, vor allem dem Morphin, Kodein und Thebain, für die Synthese von Arzneimitteln eine große Bedeutung zu. Besonders seitdem man gelernt hat, das furchtbare Krampfgift Thebain zu sehr nützlichen Arzneimitteln zu verarbeiten, besitzen diese Veredelungs-Synthesen große Bedeutung.

## Kodein.

Das Kodein (Tafel 2,2), das sich vom Morphin nur durch die Methylierung am phenolischen Hydroxyl unterscheidet, wirkt im Tierversuch viel giftiger als Morphin. Für den Menschen ist es aber merkwürdigerweise bei weitem nicht so gefährlich, da er ungefähr das zeh- bis zwanzigfache der Morphindosis an Kodein verträgt. Wir haben hier einen der seltenen Fälle in der Pharmakologie, bei dem der Tierversuch zu ganz anderen Ergebnissen führt als die klinische

Prüfung. Da nun das Kodein nur zu wenigen Zehntel-Prozenten im Opium vorkommt, lag es nahe, aus dem Morphin, das zu rund 6—12% im Opium vorhanden ist, durch Methylierung Kodein herzustellen.

Für die Alkylierung des Morphins an der phenolischen Hydroxylgruppe wurden innerhalb eines Vierteljahrhunderts ungefähr ein Dutzend Patente genommen. Man hat die Methylierung mit methylschwefelsauren Salzen, Dimethylsulfat, Diazomethan, auch Nitroso-methyl-urethan und Basen, mit Benzol-sulfonsäure-methylester und noch auf verschiedenen anderen Wegen vorgenommen. Heute wird Morphin nur noch mit quaternären Ammoniumbasen methyliert<sup>23)</sup>. Hierbei erhält man nämlich keine quaternären Morphinsalze als Nebenprodukte, wodurch sonst die Ausbeute stark herabgesetzt wird.



Die Alkylierung wird so durchgeführt, daß man an Dimethyl-anilin Methylchlorid anlagert und das entstandene Phenyl-trimethyl-ammoniumchlorid mit Kalilauge in Methylalkohol behandelt. So erhält man die quaternäre Ammoniumbase neben Kaliumchlorid, das abfiltriert wird. Zu der methylalkoholischen Lösung wird nun Morphin hinzugesetzt und das Gemenge zehn Stunden auf 140° im Autoklaven erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methylalkohols entfernt man das Dimethyl-anilin mit Wasserdampf, trennt die äußerst geringen Reste des Morphins von dem Kodein durch Behandeln mit Natronlauge und Benzol und erhält eine fast theoretische Ausbeute an Kodein.

### D i o n i n.

Aus dem Morphin hat man noch eine Reihe von Arzneimitteln durch Einführung höherer Alkyle in die phenolische Hydroxylgruppe hergestellt. Diese Präparate, wie z. B. das „Dionin“, der dem Kodein entsprechende Äthyl-äther, zeigen aber diesem gegenüber keine Vorzüge. Das Dionin wird besonders noch in der Augenheilkunde als schmerzstillendes Mittel gebraucht. Man stellt es aus Morphin durch längeres Kochen mit äthylschwefelsaurem Kalium in wäßrig-alkoholischer Lösung<sup>24)</sup> her.

Ein anderer Morphin-äther, das „Peronin“, der statt der Methylgruppe des Kodeins die Benzylgruppe enthält, wurde aus Morphin mit Benzylchlorid und Natrium-äthylat gewonnen; er ist vor kurzem aus dem Handel zurückgezogen worden.

<sup>23)</sup> D.R.P. 247 180 (1912); Frdl. 10, 1215; C. 1912, II 73.

<sup>24)</sup> D.R.P. 39 887 (1886); Frdl. 1, 582; C. 1887, 1095.

### Heroin.

Das Morphin wurde aber nicht nur alkyliert, sondern auch acyliert. Das „Heroin“ ist ein solches Acylprodukt, das aus Morphin durch Erhitzen mit Essigsäure-anhydrid auf 85°<sup>25)</sup> oder durch Umsetzen mit Acetylchlorid bei gewöhnlicher Temperatur gewonnen wird, wobei die phenolische und alkoholische Hydroxylgruppe des Morphins acetyliert werden. Heroin bewirkt eine erhebliche Beschränkung der Atmung und der Erregbarkeit des Atemzentrums und wird daher besonders bei Hustenreiz verwendet.

### Paraludin.

Man hat schließlich in den Sechsring des Heroins, an dem die alkoholische Hydroxylgruppe steht, noch zwei Wasserstoffatome katalytisch angelagert. Der so entstehende Stoff, das „Paraludin“, kann zu ähnlichen Zwecken wie das Heroin, aber in größerer Dosis verwandt werden.

### Paracodin.

Auf der Tafel 2 lassen sich am besten die Zusammenhänge zwischen den drei Alkaloiden Morphin (1), Kodein (2) und Thebain (3) mit den halbsynthetischen Arzneimitteln, dem Dilaudid (4), Dicodid (5), Paracodin (7) und Eukodal (13) übersehen. Wenn man das Morphin (1) oder das Kodein (2) mit Wasserstoff und wenig Edelmetallkatalysator, z. B. Palladium, behandelt, so wird in normaler Weise zunächst der Kern mit der alkoholischen Hydroxylgruppe reduziert<sup>26)</sup>. Das Dihydro-morphin (6) läßt sich durch Methylierung in ähnlicher Weise, wie sich das Morphin in das Kodein verwandeln läßt, in das Dihydro-kodein (7) überführen. Für die Gewinnung des Dihydro-kodeins, das unter dem Namen „Paracodin“ in den Handel kommt, stehen also zwei Wege offen. Zwar ist die Wirkung des Paracodins geringer als die des Morphins, aber sie setzt schneller ein und hält länger an als die des Kodeins. Da keine Gewöhnung eintritt, gilt das Paracodin als weniger gefährlich.

### Dilaudid und Dicodid.

Behandelt man das Morphin oder Kodein mit Wasserstoff und viel Edelmetallkatalysator, so wird zwar auch dieselbe Doppel-

<sup>25)</sup> O. Hesse, A. 222, 205 (1884); C. 1884, 249.

<sup>26)</sup> L. Oldenberg, B. 44, 1829 (1911); C. 1911, II 694.

D.R.P. 260 233 (1913); Frdl. 11, 996; C. 1913, II 104.

A. Skita u. H. H. Franck, B. 44, 2865 (1911); C. 1911, II 1731.

bindung hydriert, aber gleichzeitig die alkoholische Hydroxylgruppe in eine Ketogruppe verwandelt. Man erzielt also bei dieser Reaktion eine Umlagerung der Bindungen, ohne daß die Oxydationsstufe geändert wird<sup>27)</sup>. Aus dem Morphin erhält man so das Dihydromorphinon oder „Dilaudid“ (4), das durch Methylierung in das Dihydro-kodeinon oder Dicodid (5) übergeht. Das „Dicodid“ kann natürlich auch aus dem Kodein durch die entsprechende Reaktion unmittelbar erhalten werden. Schließlich kann man das Kodein mit Chromsäure in Essigsäure in leidlicher Ausbeute zum Kodeinon (8) oxydieren<sup>28)</sup>, durch dessen Hydrierung man ebenfalls zum Dicodid (5) kommt<sup>29)</sup>. Das Dicodid steht an Wirkung dem Morphin außerordentlich nahe und übertrifft es zuweilen. Die geringe hypnotische Wirkung, die das Morphin mitunter neben der narkotischen noch zeigt, soll beim Dicodid fast ganz fehlen. Obgleich es die Reflextätigkeit der Schleimhäute weit stärker als das Morphin herabsetzt, verursacht es keinerlei Schläfrigkeit<sup>30)</sup>. Besonders wichtig ist, daß man dieses wertvolle Arzneimittel auch aus dem sonst wertlosen und zu immerhin 1% im Opium enthaltenen Thebain (3) gewinnen kann. Die krampferregende Wirkung des Thebains rührt daher, daß der Ring, der im Kodein die alkoholische Hydroxylgruppe trägt, im Thebain statt einer Doppelbindung deren zwei enthält; außerdem sind im Thebainmolekül statt der einen Methylgruppe des Kodeins zwei vorhanden. Um aus dem Thebain nützliche Heilmittel herzustellen, muß die Methoxyl- in eine Ketogruppe verwandelt und diesem Ringe seine stark ungesättigte Natur genommen werden. Die Reduktion des Thebains gelingt mit Wasserstoff und Platinmohr in salzsaurer Lösung. Das entstandene Dihydrothebain (9) kann durch Behandeln mit konzentrierter Salzsäure in das Dicodid (5) übergeführt werden, wobei Methylchlorid abgespalten wird<sup>31)</sup>.

Vorhin wurde schon erwähnt, daß man das Dicodid (5) aus dem Kodeinon (8) gewinnen kann. Kodeinon ist aber nicht nur aus Kodein

<sup>27)</sup> D.R.P. 365 683 (1922); Frdl. 14, 1301; C. 1923, II 917.

D.R.P. 380 919 (1923); Frdl. 14, 1302; C. 1924, I 1272.

<sup>28)</sup> D.R.P. 408 870 (1925); Frdl. 14, 1303; C. 1925, I 1813.

<sup>29)</sup> C. Mannich u. H. Löwenheim, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. 258, 295 (1920); C. 1921, III 110.

<sup>30)</sup> R. Schindler, Münch. med. Wechschr. 70, 467 (1923); C. 1923, III 91.

<sup>31)</sup> M. Freund u. E. Speyer, B. 53, 2255 (1920); C. 1921, I 408.

durch Oxydation zugänglich, sondern auch aus dem billigen Thebain. Läßt man Brom in Eisessig auf Thebain einwirken, so treten zunächst zwei Bromatome an die Doppelbindung. Dann wird Methylbromid abgespalten, so daß man Bromkodeinon (10) erhält. Bei der Reduktion dieses Bromkodeinons in verdünnter Essigsäure mit Palladium-Tierkohle wird unter intermediärer Bildung von Kodeinon (8) Bromwasserstoff abgespalten und durch weitere Reduktion Dicodid (5) gewonnen<sup>32)</sup>.

#### Eucodal.

Bromkodeinon (10) ist auch Zwischenprodukt bei der „Eucodal“-Herstellung (13). Wenn man Bromkodeinon mit Hydroxylamin kocht, erhält man das Oxykodeinon-oxim (11)<sup>33)</sup>. Unter Ammoniak-Entwicklung läßt sich dieses Oxim in saurer Lösung mit Palladium-Tierkohle zum Eucodal reduzieren<sup>34)</sup>. Der andere Weg, der zum Eucodal führt, verläuft über das Oxykodeinon (12). Diesen Stoff erhält man aus dem Thebain in heftiger Reaktion, wenn man die Eisessiglösung des Alkaloids mit Wasserstoffsuperoxyd behandelt, dann mit Wasser verdünnt und mit Ammoniak übersättigt<sup>35)</sup>. Früher hat man das Oxykodeinon (12) direkt mit Wasserstoff und Platinmohr in verdünnter Essigsäure zum Eucodal (13) reduziert<sup>36)</sup>, man kann aber auch erst mit Hydroxylamin das Oxim herstellen und dieses dann reduzieren.

Das Eucodal steht in bezug auf seine schmerzstillende Wirkung zwischen dem Morphin und Kodein und erregt im Gegensatz zum Thebain keine Krämpfe. Durch die Synthese des Dicodids und Eucodals, über die erst seit 1914 gearbeitet wird, hat man also eine weitgehende Veredelung des Thebains erreicht.

#### Eupavcrin.

Anhangsweise soll an dieser Stelle noch ein synthetisches Arzneimittel erwähnt werden, das berufen erscheint, eines der Nebenalkaloide des Morphins, das Papaverin, zu ersetzen. Papaverin gehört zwar pharmakologisch nicht zur Gruppe des Morphins, son-

<sup>32)</sup> M. Freund, B. 39, 847 (1906); C. 1906, I 1173.

E. Speyer u. K. Sarre, B. 57, 1404 (1924); C. 1924, II 2039.

<sup>33)</sup> D.R.P. 296 916 (1916); Frdl. 13, 880; C. 1917, I 716.

<sup>34)</sup> E. Speyer, A. 430, 37 (1923); C. 1923, I 1186.

<sup>35)</sup> D.R.P. 286 431 (1914); C. 1915, II 639.

<sup>36)</sup> D.R.P. 296 916 (1917); Frdl. 13, 880; C. 1917, I 716.

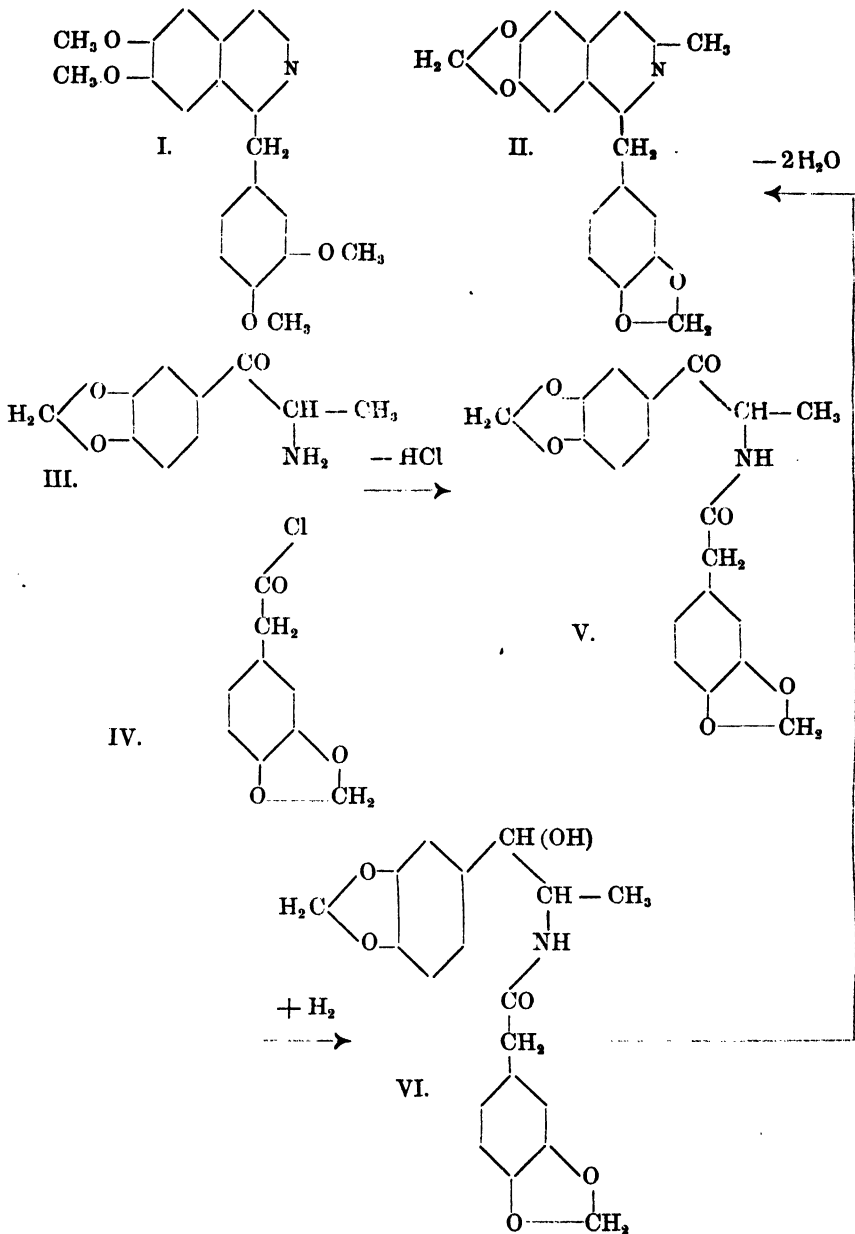
dern es wird vor allem zur Entspannung bei krampfartigen Zuständen der glattmuskuligen Organe, wie Magen und Darm, Uterus und Gallenblase verwandt, aber es besitzt abgesehen vom gemeinsamen natürlichen Vorkommen eine gewisse chemische Verwandtschaft zum Morphin, da beide Alkaloide als Isochinolin-Derivate aufgefaßt werden können. Papaverin (I, S. 19) ist viel einfacher gebaut als Morphin (siehe Tafel 2, 1), und das Eupaverin (II), der neue synthetische Arzneistoff, durch den man das natürliche Papaverin ersetzen will, hat fast die gleiche Konstitution.

Über die Synthese des Eupaverins, die von den Laboratorien der Firma Merck ausgearbeitet wurde, kann man bis jetzt nur Vermutungen aussprechen, da noch keine Veröffentlichung erfolgt ist. Wahrscheinlich wird das Aminoketon der Formel III, das wohl ähnlich wie der Zwischenstoff der Merckschen Ephedrin-Synthese (s. S. 127) zugänglich ist, mit dem Säurechlorid (IV) kondensiert. Reduziert man das entstandene Keton (V) zum Alkohol (VI) und kocht diesen in Xylol mit Phosphorpentoxyd, so werden wahrscheinlich zwei Mol Wasser abgespalten und Eupaverin (II) erhalten.

---

## II. Sedativa und Hypnotica.

Außerlich unterscheiden sich die Sedativa oder Beruhigungs- und die Hypnotica oder Schlafmittel von den Inhalationsanästheticis schon dadurch, daß es sich bei ihnen fast ausschließlich um feste Substanzen handelt. Ihre Wirksamkeit ist von der der Inhalationsanästhetica nur graduell verschieden. Man kann naturgemäß ihre Wirkung nicht unterbrechen und darf daher durch sie nur das erste Stadium der Narkose, d. h. also eine gewisse Schmerzlosigkeit und eine geringe Beeinträchtigung der Nervenzellen-Funktionen erreichen. Die Beruhigungs- und Schlafmittel vermögen, wie wir wissen, in die Nervenzellen einzudringen, und dadurch wird ihre Wirkung auch bedingt. Auf welchen Ursachen dann die schlafbringende Wirkung weiterhin beruht, können wir nicht sagen. Da wir noch nicht einmal etwas Genaueres über die Ursachen des natürlichen Schlafes wissen, so läßt sich eine Theorie des künstlich hervorgerufenen noch weniger aufstellen. Es sind viele Erklärungsversuche für die Wirkung der Schlafmittel auf die phosphatid- und lipoidhaltigen Nervenzellen gegeben worden, ohne daß eine vollkommen befriedigt.



Für den Chemiker ist es aber von großer Wichtigkeit, daß man etwas über die schlafmachende Wirkung einer Substanz schon auf Grund ihrer physikalischen Eigenschaften auszusagen vermag. Nach der heutigen Anschauung hängt die Löslichkeit eines Hypnoticums



in den Nervenzellen und damit seine Wirkung stark davon ab, wie groß der Teilungskoeffizient der Substanz zwischen den Zell-Lipoiden, d. h. den fettähnlichen Substanzen, und den anderen Zellbestandteilen, vor allem dem Wasser, ist<sup>1)</sup>. In zwar roher, aber ausreichender Annäherung kann man diesen Teilungskoeffizienten dadurch bestimmen, daß man eine gewisse Menge Substanz in Wasser löst und diese Wasserlösung mit dem gleichen Volumen Öl mehrere Stunden lang schüttelt. Durch Bestimmung der dann noch im Wasser vorhandenen Substanzmenge erhält man den Quotienten aus ihrer Löslichkeit in Öl und in Wasser. Diese Zahl gibt auch einen ungefähren Anhaltspunkt für das Verhältnis, in dem sich der betreffende Stoff zwischen den Zell-Lipoiden und den wäßrigen Zellbestandteilen verteilen wird; man kann daraus von vornherein gewisse Schlüsse auf die Wirksamkeit des Stoffes als Schlafmittel ziehen. So sind z. B. das Amylacetat,  $\text{CH}_3 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_5\text{H}_{11}$ , und das Äthyl-valerinat,  $\text{C}_4\text{H}_9 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ , isomer; das letztere wirkt aber viel hypnotischer, was dem physikalischen Verhalten der beiden Stoffe durchaus entspricht. Ähnlich liegt es bei den Ureiden der  $\alpha$ -Brom-valerian-säure, bei denen das Derivat der n-Valeriansäure (1) nicht hypnotisch wirkt, während das der Isoreihe als „Bromural“ (2) gebraucht wird und das Derivat der Methyl-äthyl-essigsäure (3) noch wirksamer gefunden wurde.

1.  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ ,
2.  $(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ ,
3.  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{CH}_3)\text{Br} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ .

Wirklich verhalten sich die Teilungskoeffizienten dieser drei Substanzen in Öl und Wasser wie 0,64 : 1,33 : 1,9, also wie 1 : 2 : 3<sup>2)</sup>. Daß das Ureid der  $\alpha$ -Brom-diäthyl-essigsäure, das „Adalin“, eine dem „Bromural“ ganz entsprechende Wirkung besitzt, wird dadurch verständlich, daß ihre Verteilungskoeffizienten gleich große sind<sup>3)</sup>.

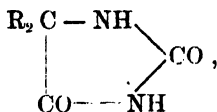
In der Reihe der Sedativa und Hypnotica kann man auch eine gewisse Parallelität zwischen der physiologischen Wirksamkeit und der chemischen Konstitution beobachten. Die Alkohole, Aldehyde und Ketone haben nur eine geringe Bedeutung als Schlafmittel und die Disulfone spielen keine so große Rolle mehr wie früher. Die Ester

<sup>1)</sup> H. H. Meyer, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **42**, 109. S. auch E. Overton, Studien über Narkose, Jena 1901.

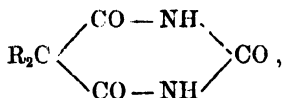
<sup>2)</sup> A. v. d. Eeckout, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **57**, 337 (1907); C. **1908**, I 399.

<sup>3)</sup> M. Tiffeneau u. Ét. Ardely, Bull. Sciences pharmacol. **28**, 155, 241 (1921); C. **1921**, III 740.

eignen sich als milde Beruhigungsmittel, die Amide zeigen stärkere hypnotische Wirkung. Fügt man statt der Amidgruppe den Harnstoffrest in ein Molekül ein, so wird die hypnotische Wirksamkeit noch vertieft. Man erhält nicht nur Beruhigungs-, sondern wirkliche Schlafmittel. Schließt man diesen Harnstoffrest mit dem übrigen Molekül noch zu einem heterocyclischen Ringe, wie es in den Hydantoinen,



und den Barbitur-säuren,



der Fall ist, dann erhält man die außerordentlich wirksamen und dabei ungefährlichen Schlafmittel, die heute die größte Bedeutung besitzen.

Wenn man also die Hydantoinen und Barbitursäuren, wie es bisher immer üblich war, mehr den aliphatischen Stoffen zuordnet, dann gehören die Grundkörper der Sedativa und Hypnotica ausschließlich zur aliphatischen Reihe.

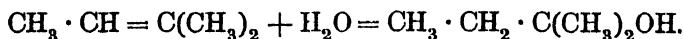
## A. Alkohole, Aldehyde, Ketone.

Die Wirkung der Alkohole ist stark von ihrer Wertigkeit abhängig. Stark hypnotisch wirken nur die einwertigen Alkohole, ein Anwachsen des Sauerstoffgehalts vermindert die Schlafwirkung. Alkohole mit tertiär gebundenem Kohlenstoff sind pharmakologisch am wertvollsten. Als Schlafmittel sind nur solche Alkohole zu verwenden, die, wie das Amylenhydrat,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{OH}$ , höheres Molekulargewicht und vergabelte Kette besitzen; denn sie sind sozusagen nicht mehr so wassernah und ätherfern, wie die Anfangsglieder der Alkoholreihe.

### Amylenhydrat.

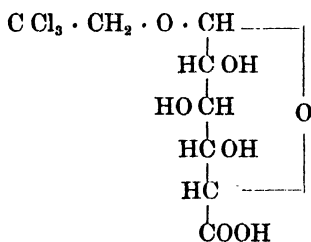
Aus Gärungsamylalkohol erhält man durch Wasserabspaltung mit konzentrierter Zinkchloridlösung das sog. Fuselöl-amylen, aus dem man in der Kälte mit halbkonzentrierter Schwefelsäure Amylenhydrat gewinnt\*):

\* A. Wischnegradsky, A. 190, 332 (1878); C. 1876, 595, 818; C. 1877, 164.



Dieses wird auch heute noch in Dosen von 2—4 g als Hypnoticum mitunter angewandt.

Bei den als Schlafmittel benutzten Halogenderivaten der Alkohole beruht die Wirkung zum großen Teile auf dem Halogengehalt. Der Trichlor-äthylalkohol,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}_2\text{OH}$ , ist ein mildes und ungiftiges Hypnoticum; er wird in entsprechender Weise wie der Tribrom-äthylalkohol, das „Avertin“ (S. 11), aus Chloral,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CHO}$ , entweder durch Reduktion mit Hefe oder mit Aluminiumalkoholat und Aluminiumchlorid gewonnen. Das ist dieselbe Reaktion, die auch der tierische und menschliche Organismus durchführt, wenn man ihm Chloral reicht. Dieser Aldehyd wird nämlich von ihm auch zu Trichloräthylalkohol reduziert und der Alkohol dann unter Bildung der Urochloralsäure an Glucuronsäure gebunden, die aus-



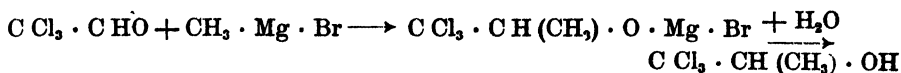
geschieden wird. Bietet man also dem Organismus von vornherein Trichloräthylalkohol an, so nimmt man ihm Arbeit ab. Dieses Prinzip ist bei der Arzneimittelsynthese häufig maßgebend, es wird auch an anderer Stelle (s. S. 63 und 162) zu erwähnen sein.

Trotz seiner hypnotischen Wirksamkeit wird aber der Trichloräthylalkohol selbst nicht als Schlafmittel benutzt. Sein als Hypnoticum sehr brauchbares Urethan, das „Voluntal“,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , wird später (S. 36) besprochen werden.

#### Isopral.

Man hat das Chloral im Anfang dieses Jahrhunderts, als die Grignardsche Reaktion entdeckt worden war, auch noch als Ausgangsmaterial für einen anderen chlorhaltigen Alkohol, der hypnotische Eigenschaften besitzt, verwendet. Man kann nämlich aus Chloral mit Methylmagnesiumbromid in ätherischer Lösung bequem die entsprechende Grignardsche Magnesium-Verbindung erhalten, die bei Zerlegung mit Wasser und Säure Trichlorisopropyl-

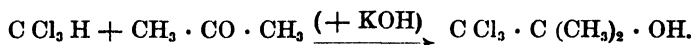
alkohol, das „Isopral“, ergibt<sup>5)</sup>. Isopral wird erst seit kurzem nicht mehr hergestellt.



Bei ihm liegt einer der interessanten Fälle vor, in denen der Tierversuch nicht ausschlaggebend ist. Während es bei Hunden ausgezeichnet wirkt, ist seine Verwendung bei Menschen nicht ganz unbedenklich. Der Fall liegt hier umgekehrt wie beim Veronal, das beim Hunde Erregung und Lähmung des Zentralnervensystems bewirkt, während es sich in der Human-Medizin glänzend bewährt hat.

### Chloreton.

Ersetzt man im „Isopral“ das letzte Kernwasserstoffatom durch eine Methylgruppe, so erhält man den Trichlor-tertiärbutyl-alkohol,  $\text{CCl}_3 \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{OH}$ , der unter dem Namen „Chloreton“ sich vor allem in Amerika großer Beliebtheit erfreut. Er wirkt nicht so stark hypnotisch wie das Isopral, dafür besitzt er mehr lokalanästhetische und analgetische Eigenschaften und eine gewisse Desinfektionskraft<sup>6)</sup>. Das Chloreton wird aus Aceton und Chloroform durch Einwirkung von festem Kaliumhydroxyd gewonnen<sup>7)</sup>:



Die Aldehyde haben in höherem Maße als die Alkohole hypnotische Eigenschaften, aber sie werden wegen ihrer Reiz- und ihrer lähmenden Wirkung auf das Atemzentrum nicht benutzt. Die chlorhaltigen Aldehyde sind sehr giftig, während ihre Hydrate weniger giftig und geruchlos sind. Zur Hydratbildung sind diejenigen fähig, die mehrere Halogenatome enthalten.

### Chloral und Chloralhydrat.

Das Chloralhydrat wurde 1869 von Liebreich zum ersten Male als Hypnoticum auf Grund einer falschen Theorie erprobt. Er nahm nämlich an, daß das Chloralhydrat im Körper durch das alkalisch reagierende Blut, ebenso wie im Reagenzglas durch Alkali, in

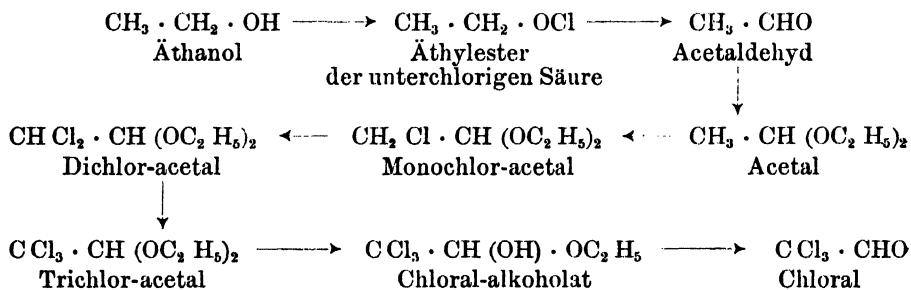
<sup>5)</sup> D.R.P. 151 545 (1904); Frdl. 7, 649; C. 1904, I 1586.

<sup>6)</sup> M. Guédra, Compt. rend. Acad. Sciences 133, 1011 (1901); C. 1902, I 176.

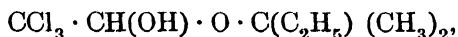
<sup>7)</sup> C. Willgerodt, B. 14, 2452 (1881); C. 1882, 49. C. Willgerodt u. A. Geniesar, Journ. prakt. Chem. [2] 37, 362 (1888); C. 1888, 829.

Chloroform und Ameisensäure gespalten würde. In Wirklichkeit ist aber die Alkalität des Blutes zu dieser Spaltung nicht ausreichend. Trotzdem erwies sich das Chloralhydrat als sicheres Hypnoticum<sup>8)</sup>; denn wie schon oben erwähnt (S. 22) wird es im Körper zum Alkohol reduziert. Es wird, an Glucuronsäure gebunden, als Urochloralsäure ausgeschieden<sup>9)</sup>. Das Chloralhydrat verursacht zwar neben seinem unangenehmen Geschmack noch Brennen im Magen und besitzt eine schädliche Nebenwirkung auf das Herz; trotzdem konnte es als Schlafmittel wegen seiner Billigkeit lange nicht verdrängt werden.

Die Synthese des Chlorals ist schon 1832 von Liebig ausgeführt worden. Man chloriert Äthylalkohol zunächst 2—3 Tage unter Kühlung, dann bei 50° und läßt die Temperatur zuletzt auf 95° steigen. Dabei wird das Chloralalkoholat gebildet, das mit dem gleichen Volumen Schwefelsäure gemischt und angewärmt wird. Man erhält so Chloral als dickflüssiges Öl, das mit Wasser unter Erwärmung in Chloralhydrat übergeht. Für den Bildungsprozeß des Chlorals sind verschiedene Reaktionsschemata angenommen worden<sup>10)</sup>. Wahrscheinlich verläuft die Reaktion in folgendem Sinne (siehe auch S. 7):



Man hat versucht, alle möglichen Verbindungen aus Chloral und Chloralhydrat herzustellen. Aber sie sind nur dann wirksam, wenn Chloral im Körper regenerierbar ist<sup>11)</sup>. Das „Dormiol“, eine Verbindung des Chlorals mit Amylenhydrat,



die durch einfaches Erwärmen der beiden Substanzen auf 70° entsteht, sowie die „ $\alpha$ -Chloralose“, die aus Chloral und Glukose hergestellt wurde, sind solche längst überholten Schlafmittel.

<sup>8)</sup> O. Liebreich, Berl. Klin. Wochenschr. **325** (1869).

<sup>9)</sup> J. v. Mering, Ztschr. physiol. Chem. **6**, 480 (1181); C. **1882**, 601.

<sup>10)</sup> Siehe auch F. D. Chattaway u. O. G. Backeberg, Journ. chem. Soc. London **124**, 1097 (1924); C. **1924**, II 455.

<sup>11)</sup> S. Fraenckel, Arzneimittel-Synthese, 6. Auflage 1927, S. 488.

### Trigemin.

Auch mit Antipyrin gibt das Chloralhydrat eine jetzt verlassene Verbindung, die als „Hypnal“ in den Handel kam. Mit Pyramidon dagegen entstand keine Anlagerungsverbindung. Bei den Versuchen, Pyramidon als eines der wirksamsten Fieber- und Schmerzlinderungsmittel mit einem Schlafmittel zu kombinieren, ergab sich, daß das Butyl-chloralhydrat  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{Cl} \cdot \text{CCl}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH})_2$ , mit Pyramidon eine einheitliche Doppelverbindung bildet. Der entstehende Körper kommt als „Trigemin“ in den Handel<sup>12)</sup>. Butyl-chloralhydrat (Tafel 1, 20) läßt sich durch Chlorieren von Butylaldehyd (19), der in großem Maßstabe synthetisch hergestellt wird oder auch beim Durchleiten von Chlor durch eisgekühlten Paraldehyd (Tafel 1,2) gewinnen<sup>13)</sup>. Obgleich das Butylchloralhydrat ähnliche sedative Eigenschaften wie das Chloralhydrat selbst besitzt<sup>14)</sup>, wird es allein nicht angewandt.

### Acetophenon.

Von Ketonen ist das Acetophenon das einzige Schlafmittel, das praktisch noch gebraucht wird. In Italien wird es mit Glyzerin in Gelatine kapseln als „Hypnon“ verwandt. Daß seine hypnotische Wirkung auf dem Ketoncharakter beruht, konnte dadurch wahrscheinlich gemacht werden, daß Acetophenon-ammoniak,  $(\text{CH}_3 \cdot \text{C} \cdot \text{C}_6\text{H}_5)_3\text{N}_2$ , kein Hypnoticum mehr ist<sup>15)</sup>. Die Darstellung des Acetophenons kann nach der Friedel-Crafts'schen Reaktion aus Benzol und Acetylchlorid in Schwefelkohlenstoff erfolgen,  $\text{C}_6\text{H}_6 + \text{Cl} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3 = \text{HCl} + \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ . Man kann es auch durch Überleiten von Benzoesäure und Essigsäureanhydrid über Thoroxyd bei 550° herstellen, wobei eine 80-proz. Ausbeute erzielt wird<sup>16)</sup>.

## B. Disulfone.

Anschließend an das Acetophenon als Keton sollen die Disulfone behandelt werden, deren hypnotische Wirkung im Jahre 1885 zum ersten Male beobachtet wurde. Bei der Untersuchung der Disul-

<sup>12)</sup> D.R.P. 150 799 (1904); Frdl. 7, 636; C. 1904, I 1379.

<sup>13)</sup> A. Pinner, A. 179, 26 (1875); C. 1876, 164.

<sup>14)</sup> O. Liebreich, Therap. Monatsh. 1888, 528.

<sup>15)</sup> C. Thomae, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. 244, 643 (1906); C. 1907, I 809.

<sup>16)</sup> S. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), I 116.

fone zeigte sich deutlich<sup>17)</sup>, daß nur die in der Sulfongruppe durch Äthylreste alkylierten Stoffe stark wirksam sind; aus der folgenden Tabelle ersieht man den Einfluß, den die verschiedene Alkylierung ausübt.

$\begin{array}{c} R^1 \quad \diagdown \quad SO_2 R^3 \\ \quad \quad \quad C \\ R^2 \quad \diagup \quad SO_2 R^4 \end{array}$	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Wirkung
	H	H	Alkyl	Alkyl	O
	H	Alkyl	Alkyl	Alkyl	O
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	gering
	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	stark
„Sulfonal“	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	stark
„Trional“	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	stärker
„Tetronal“	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	am stärksten

Die Wirkung der Sulfone beruht darauf, daß die Äthyl-Gruppen im Körper abgespalten werden.

Obleich nach der obigen Tabelle das „Tetronal“ am wirksamsten ist, hat man doch das „Sulfonal“ und das „Trional“ als einzige Stoffe in den Arzneischatz eingeführt, und diese beiden Schlafmittel haben sich bis heute halten können, da sie gute hypnotische Wirkung mit relativer Ungiftigkeit verbinden. So hat z. B. aus Versehen ein Patient einmal in stündlichen Zwischenräumen 5mal je 1,25 g Trional erhalten, ohne daß er irgendwelche Schädigungen nach einem 24stündigen Schlafe davongetragen hätte.

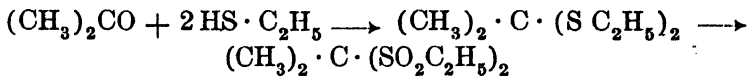
#### Sulfonal.

Die Darstellung der Disulfone ist verhältnismäßig einfach, da man die entsprechenden Ketone nur mit Mercaptanen zu behandeln braucht, und die entstehenden Disulfide sich durch verschiedene Oxydationsmittel leicht zu Sulfonen oxydieren lassen.

Zur Sulfonal-Darstellung (Tafel 1,10) geht man vom Kaliumhydrosulfid, KHS, aus, das aus Kalilauge und Schwefelwasserstoff leicht erhältlich ist. Wird es mit Äthylchlorid, CH<sub>3</sub>·CH<sub>2</sub>·Cl, umgesetzt, so erhält man Äthyl-mercaptan, CH<sub>3</sub>·CH<sub>2</sub>·SH, das mit

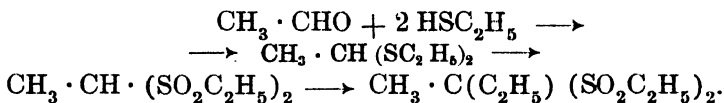
<sup>17)</sup> E. Baumann u. A. Kast, Ztschrft. physiol. Chem. 19, 52 (1889); C. 1889, II 470.

Aceton unter dem Einfluß von Zinkchlorid und Salzsäure in das Merkaptol übergeführt wird. Durch Oxydation dieses Stoffes in schwefelsaurer Lösung mit Kaliumpermanganat unterhalb von 45° erhält man Sulfonal<sup>18)</sup>.



#### Trional.

Für die Darstellung des Trionals geht man entweder vom Methyl-äthyl-keton,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ , aus und verfährt im übrigen genau so, wie beim Sulfonal; oder man setzt Acetaldehyd mit Äthylmerkaptan um, oxydiert das Sulfid zum Sulfon und äthyliert das entstehende Produkt mit Äthyljodid<sup>19)</sup>.



## C. Ester, Amide, acylierte Harnstoffe und Urethane.

### 1. Ester.

Seit alten Zeiten sind Extrakte der Baldrianwurzel als Beruhigungsmittel bekannt. Als ihr wirksames Prinzip erkannte man früh die Ester der Isovaleriansäure, besonders ihren Isoamylester. Dieses Volksheilmittel ist dann von der Arzneimittelsynthese insofern übernommen worden, als eine große Anzahl von verschiedenen Estern der Isovaleriansäure,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , hergestellt wurde. Da man den billigen Gärungsamylalkohol,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ , leicht mit einer Mischung von Chrom- und Schwefelsäure zur Valeriansäure oxydieren kann, lag es nahe, diese Säure mit den verschiedensten Alkoholen zu verestern. Vor allem benutzte man natürlich solche Alkohole, denen an sich schon eine beruhigende Wirkung eigen ist; denn die Wirkung aller dieser Ester beruht darauf, daß sie im Körper leicht gespalten werden, sodaß die beruhigende Wirkung ihrer Komponenten zutage tritt.

#### Valamin und Validol.

Man hat zunächst Valeriansäure-chlorid mit Amylenhydrat in Gegenwart von salzsäure-bindenden Mitteln zu „Valamin“

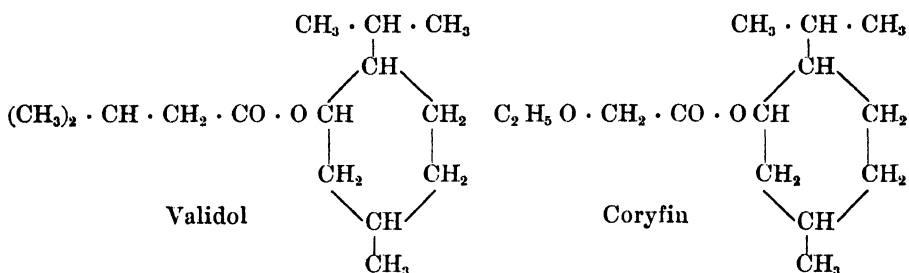
<sup>18)</sup> E. Baumann, B. 19, 2808 (1886).

<sup>19)</sup> D.R.P. 49 073 (1888); Frdl. 2, 521; C. 1890, I 368.

D.R.P. 49 366 (1888); Frdl. 2, 523; C. 1890, I 95.



$(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{H}_5)$  umgesetzt, dem in der Herztherapie günstige Wirkungen zugeschrieben werden. Auch der Valeriansäure-ester des Menthols läßt sich ähnlich gewinnen. Er kommt unter dem Namen „Validol“ als allgemeines Sedativum in den Handel. Auch mit anderen Säuren verestert ergibt das Menthol gut sedativ wirkende Arzneimittel.

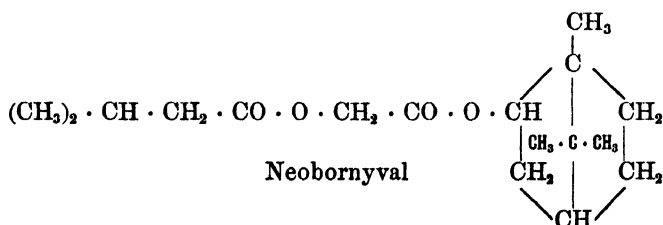


### Coryfin.

Wenn man Chloressigsäure (Tafel 1,11) mit Natriumalkoholat in absolutem Alkohol behandelt, erhält man die Äthoxy-essigsäure, deren Chlorid,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COCl}$ , in Benzollösung mit Menthol und Pyridin als salzsäurebindendem Mittel das „Coryfin“ ergibt<sup>20)</sup>. In Form von Bonbons hat dieses Präparat, vor allem als hustenstillendes Mittel, eine große Verbreitung gefunden.

### Neobornyval.

Auch der Borneol- und Isoborneol-ester der Isovaleriansäure sind früher als „Bornyval“ und „Gynoval“ hergestellt worden. Jetzt kommt nur noch ein etwas komplizierterer Ester der Valeriansäure als „Neobornyval“ in den Handel. Man stellt dieses Präparat aus dem Chloressigester des Borneols durch Erhitzen mit den Salzen der Valeriansäure her<sup>21)</sup>.



<sup>20)</sup> D.R.P. 191 547 (1906); Frdl. 8, 935; C. 1908, I 566.

<sup>21)</sup> D.R.P. 252 157 (1912); Frdl. 11, 943; C. 1912, II 1589.

## A d a m o n.

Von Estern anderer Säuren ist noch der Borneolester der Dibromzimtsäure,  $C_6H_5 \cdot CHBr \cdot CHBr \cdot COOC_{10}H_{17}$ , als Beruhigungsmittel den Baldrianpräparaten an die Seite getreten. Man kann diesen Ester, das „A d a m o n“, entweder dadurch erhalten, daß man zunächst den Borneolester der Zimtsäure herstellt und diesen in Tetrachlorkohlenstoff-Lösung bromiert, oder indem man erst die Zimtsäure bromiert, aus der bromierten Säure mit Thionylchlorid das Säurechlorid bereitet und dieses dann mit Borneol unter dem chlorwasserstoff-abspaltenden Einfluß von Pyridin umsetzt<sup>22)</sup>.

## 2. Amide.

## V a l y l.

Die Säureamide haben an sich nur eine schwach hypnotische Wirkung. Sie ist größer bei den Amiden der halogensubstituierten Säuren oder den Amiden von Säuren mit verzweigter Kohlenstoffkette. So soll das Isovaleriansäure-diäthylamid oder „V a l y l“,  $(CH_3)_2CH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot N(C_2H_5)_2$ , eine gute sedative Wirkung besitzen, und bei Hysterie wird ihm eine konstante, günstige Einwirkung nachgerühmt. Man stellt es z. B. aus Valeriansäure-diäthylamin durch längeres Erhitzen unter Druck bei  $230^\circ$  her. Es besitzt die typische Wirkung der Baldriantinktur in verstärktem Maße ohne ihre Zersetzlichkeit und schlechten Geschmack.

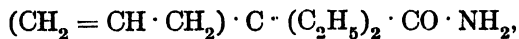
## N e u r o n a l.

Von den bromhaltigen Säureamiden wirkt schon das Anfangsglied der Reihe, das Bromacetamid,  $CH_2Br \cdot CO \cdot NH_2$ , hypnotisch. Das Optimum an schlafbringender Wirkung besitzt in der Reihe seiner Homologen das Diäthylbromacetamid,  $(C_2H_5)_2 \cdot CBr \cdot CO \cdot NH_2$ , das unter dem Namen „N e u r o n a l“ über ein Vierteljahrhundert im Handel war. Bei ihm ist die Wirkung so gesteigert, daß sie zwischen der des Trionals und der des Veronals, eines Barbitursäure-Abkömmlings, liegt. Es besitzt auch keine kumulativen Wirkungen, d. h. die Wirksamkeit läßt auch nach längerem Gebrauche nicht nach, so daß man also die Dosis nicht allmählich zu steigern braucht. Trotz dieser Vorzüge ist das Neuronal aus dem Handel gezogen worden, nachdem sich aus seiner Fabrikation ein anderes, aber bromfreies Schlafmittel entwickelt hat.

<sup>22)</sup> D.R.P. 252 158 (1912); Frdl. 11, 945; C. 1912, II 1589.

## Novonal.

Das Novonal ist Diäthyl-allyl-acetamid,



das im Körper weitgehend zerstört wird. Infolgedessen führt seine Anwendung keinerlei Nachwirkungen herbei, und es tritt niemals eine Gewöhnung ein, obgleich das Novonal eine sehr nachhaltige hypnotische Wirksamkeit besitzt.

Die günstigen hypnotischen Eigenschaften tertiärer Säureamide waren schon früher bekannt, aber erst durch die neu entdeckte Synthese des Novonals wurden solche Stoffe zugänglich. Aus der Tafel 3 ist ersichtlich, wie die Novonal-Synthese sich aus der Neuronal-Herstellung entwickelt hat.

Ausgangsmaterial für Neuronal und Novonal wie auch für die Synthese verschiedener anderer Schlafmittel, z. B. die des Veronals (s. S. 39), sind die Derivate der Cyanessigsäure, bzw. der Malonsäure. Man erhält diese aus der Essigsäure (1) über die Chloressigsäure (2), die man in Natriumbicarbonat-Lösung bei 50° mit Natriumcyanid umsetzt; dann wird das Reaktionsprodukt in Eisenschalen soweit eingedampft, daß das ausgeschiedene Salzgemisch eine Temperatur von 135° erreicht. Das Gemenge von cyanessigsauerm Natrium (3) und Natriumchlorid wird darauf mit einem Gemisch von Alkohol und Schwefelsäure bis auf eine Temperatur von 80—90° erwärmt. Dabei tritt gleichzeitig die Verseifung der Cyanessigsäure und die Veresterung der entstandenen Malonsäure zu Malonsäurediäthylester (4) ein. Der Malonester wird nun mit Äthylbromid und Natriumalkoholat im Autoklaven 3—4 Stunden auf 80—90° erhitzt. Dann gibt man neues Natriumalkoholat und Äthylbromid hinzu und erhitzt weiter unter Druck auf 110°. Am nächsten Tage wird der Alkohol abdestilliert und aus dem Rückstande das Natriumbromid mit Wasser herausgelöst. Der Diäthyl-malonester (5) bleibt in ungefähr 50% der theoretischen Ausbeute zurück, wenn man auf Chloressigsäure berechnet<sup>23)</sup>.

Andererseits gelingt es aber, durch vorsichtige Umsetzung von Chloressigsäure (2), die durch Natriumbicarbonat neutralisiert wird, mit Kaliumcyanid, Neutralisieren des vorhandenen Alkalis mit der berechneten Menge Salzsäure und Eindampfen der Lösung bei niedriger Temperatur, die Cyanessigsäure (3) zu erhalten; diese ergibt mit Al-

<sup>23)</sup> S. Ullmann, Encykl. d. techn. Chem. (2. Auflage, 1928), III 655.

kohol, der 1% Schwefelsäure enthält, den Cyanessigester (7)<sup>24</sup>). Man kann ihn (7) auch durch Kochen von Chloressigester (6) mit Kaliumcyanid in leidlicher Ausbeute<sup>25</sup>) gewinnen. Die Einführung von zwei Alkylgruppen in den Cyanessigester läßt sich genau so wie in den Malonester durchführen, wobei z. B. Diäthyl-cyanessigester (8) gewonnen werden kann.

Zur Neuronal-Darstellung konnte man sowohl vom Diäthylmalon- (5), wie vom Diäthyl-cyanessigsäureester (8) ausgehen. Beide lassen sich beim Erhitzen mit Kalilauge zu den freien Säuren verseifen (9 u. 10). Solche Säuren spalten sehr leicht Kohlensäure ab, da zwei so stark positive Gruppen, wie die Nitro-, Cyan- oder Carboxyl-Gruppe sich bei höherer Temperatur an ein und demselben negativen Methan-Kohlenstoffatome nicht halten können (11 u. 12).

Die Diäthyl-essigsäure (11) läßt sich durch Phosphorhalogenide in ihr Säurehalogenid (13) überführen, das entweder zunächst mit Brom in das Brom-diäthyl-essigsäurehalogenid (14) verwandelt und dann ins Amid (15) überführt wird; oder man kann diese Operationen in umgekehrter Reihenfolge ausführen, so daß man erst Diäthyl-essigsäureamid (16) herstellt und dieses dann bromiert<sup>26</sup>).

Es ergab sich später, daß man die Diäthylmalonsäure (9) durch Erhitzen mit Brom im Autoklaven auf 180° unter Kohlensäureabspaltung und Bromieren unmittelbar in Diäthyl-bromessigsäure (17) überführen kann<sup>27</sup>), die sich ebenfalls über ihr Säurehalogenid (14) in das Amid (15) verwandeln läßt. Auch der andere Weg zur Synthese von Säureamiden ist beim Neuronal angewandt worden: Man hat es aus den Estern oder Ammoniumsalzen (18) der Brom-diäthyl-essigsäure (17) hergestellt<sup>28</sup>).

Schließlich läßt sich das Diäthyl-acetonitril (12) durch Erhitzen mit Brom unter Druck in das Brom-essigsäurenitril (19) überführen und dieses durch Behandeln mit konzentrierter Schwefelsäure und wenig Wasser bei Wasserbadtemperatur unter Wasseranlagerung in das Neuronal (15) umwandeln<sup>29</sup>).

<sup>24</sup>) I. K. Phelps u. E. W. Tillotson jr., Amer. Journ. Science [Silliman] [4] 26, 275 (1908); C. 1908, II 1249.

<sup>25</sup>) W. A. Noyes, Journ. Americ. Chem. Soc. 26, 1545 (1904); C. 1905, I 150.

<sup>26</sup>) D.R.P. 158 220 (1904); Frdl. 7, 650; C. 1905, I 635.

D.R.P. 166 359 (1905); Frdl. 8, 1120; C. 1906, I 616.

<sup>27</sup>) D.R.P. 175 585 (1906); Frdl. 8, 1122; C. 1906, II 1693.

<sup>28</sup>) D.R.P. 170 629 (1906); Frdl. 8, 1121; C. 1906, I 1807.

<sup>29</sup>) D.R.P. 186 739 (1907); Frdl. 8, 1125; C. 1907, II 1030.

Behandelt man aber das Diäthyl-acetonitril (12) in trockenem Äther mit metallischem Kalium, dann geht überraschenderweise das Kalium unter Wasserstoff-Entwicklung in Lösung. Wird zu dieser Lösung Allylbromid gegeben, so beginnt der Äther zu sieden, und es scheidet sich Kaliumbromid ab. Man erhitzt die Flüssigkeit noch eine Stunde, filtriert dann vom Kaliumbromid ab und dunstet das ätherische Filtrat ein. An das so erhaltene Diäthyl-allyl-acetonitril (21) läßt sich in alkoholisch-alkalischem Medium Wasser anlagern, wobei Diäthyl-allyl-acetamid, das schon oben genannte „Novonal“ (22), entsteht<sup>30)</sup>.

### 3. Acylierte Harnstoffe.

#### Adalin.

In der Einleitung dieses Abschnittes wurde schon hervorgehoben, daß man durch die Angliederung einer offenen Harnstoffkette an Stelle der Amido-Gruppe die Wirkung der Säure-Derivate erheblich zu steigern vermag. Das Ureid einer Säure liegt im „Adalin“ vor, einem fast geschmack- und geruchlosen Sedativum mit leicht hypnotischem Effekt. Diese Wirkung tritt ungefähr nach  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde ein, da Adalin erst durch den alkalischen Darmsaft gelöst wird; hierbei geht es teils in Diäthyl-brom-essigsäure über; ein Teil wird allerdings auch unverändert wieder ausgeschieden. Adalin soll keine nachteilige Wirkung auf das Herz ausüben, ist aber bei schweren Erregungszuständen, ebenso wie das Neuronal und Novonal zu milde; man muß dann zu Barbitursäure-Derivaten greifen.

Die Synthese des Adalins ist ein Beispiel dafür, wie man auf den verschiedensten Wegen zu ein und demselben Präparate gelangen kann.

Man geht vom Brom-diäthyl-acetyl-bromid (Tafel 3,14 bzw. Tafel 4,1) aus, das mit Harnstoff 12 Stunden lang stehen bleibt und dann noch 3 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt wird. Das Reaktionsprodukt wird zerkleinert und mit einer wässrigen Bicarbonatlösung verrührt. Adalin (Tafel 3,23, bzw. Tafel 4,2) wird dabei nicht gelöst, während unverändertes Ausgangsmaterial in Lösung geht. Das so vorgereinigte Präparat kann dann leicht aus Alkohol umgelöst werden<sup>31)</sup>. Da man Brom-diäthyl-acetyl-bromid, bzw. -chlorid, wie wir bei der Neuronal-Darstellung sahen, aus Malonester bequem herzustellen vermag, ist dieser Weg der bei weitem bequemste.

<sup>30)</sup> E.P. 253 950 (1902); C. 1928, I 1233.

<sup>31)</sup> D.R.P. 225 710 (1910); Frdl. 10, 1160; C. 1910, II 1008.

Trotzdem sind noch ungefähr ein Dutzend andere durch Patente geschützt worden, die z. T. aber völlig unwirtschaftlich erscheinen und nur patentiert wurden, um etwaige Konkurrenten auszuschalten. Sie sind auf Tafel 4 zusammengestellt.

Vom Diäthyl-brom-acetyl-bromid (1) kann man noch über das Diäthyl-brom-acetyl-cyanamid (3) zum Adalin (2) gelangen. Diäthyl-brom-acetyl-cyanamid erhält man aus dem Säurebromid entweder mit Cyanamid<sup>31)</sup> oder mit Natrium- bzw. Calcium-cyanamid<sup>32)</sup>. Durch Behandeln mit einem Überschuß von 98-proz. Schwefelsäure entsteht aus ihm unter Wasseranlagerung dann Adalin (2). Diäthyl-brom-acetyl-bromid (1) und die Natriumverbindung des Carbaminsäure-phenylesters ergibt Brom-diäthyl-acetyl-carbaminsäure-phenylester (4), aus dem mit Ammoniak in Essigester neben Phenol Adalin (2) entsteht<sup>31)</sup>. Mit Thioharnstoff erhält man aus Diäthyl-brom-acetyl-bromid (1) den Diäthyl-brom-acetyl-thioharnstoff (5), der sich durch alkoholisch-wäßrige Permanganatlösung entschwefeln läßt<sup>31)</sup>.

Ein weiterer Weg vom Diäthyl-brom-acetyl-bromid (1) führt über den Diäthyl-brom-acetyl-isoharnstoff-methyläther (6)<sup>33)</sup>, den man durch Behandeln mit konzentrierter Salzsäure oder durch Erhitzen auf höhere Temperatur in Adalin (2) überführen kann<sup>34)</sup>. Schließlich ergibt Diäthyl-brom-acetyl-bromid (1) beim Kochen mit Metalcyanaten in Ligroin Diäthyl-brom-acetylcyanat (7), das durch Behandeln mit gasförmigem Ammoniak sofort in Adalin übergeht<sup>35)</sup>.

Schon nach dem oben an erster Stelle angeführten Patente kann man auch von dem noch nicht bromierten Diäthyl-acetylchlorid (8) ausgehen, dieses mit Harnstoff zum Diäthyl-acetylharnstoff (9) umsetzen, der dann beim Erhitzen mit Brom Adalin (2) ergibt<sup>36)</sup>. Wenn man schließlich Diäthyl-acetylchlorid (8) mit Silber- oder Quecksilber-isocyanat erhitzt, entsteht das Diäthyl-acetyl-isocyanat (10)<sup>37)</sup>; beim Bromieren erhält man aus diesem Diäthyl-brom-acetyl-isocyanat (11)<sup>38)</sup>, das mit Ammoniak Adalin (2) ergibt.

Als weiteres Ausgangsmaterial der Adalin-Synthese wurde Diäthyl-brom-acetamid (12) benutzt, das beim Erwärmen mit Oxalylchlorid unter Kohlenoxyd- und Salzsäure-Entwicklung Bis-brom-diäthyl-acetyl-

<sup>31)</sup> D.R.P. 347 608 (1922); C. 1922, II 573.

<sup>32)</sup> D.R.P. 240 353 (1911); Frdl. 10, 1161; C. 1911, II 1622.

<sup>34)</sup> D.R.P. 243 233 (1912); Frdl. 10, 1161; C. 1912, I 618.

<sup>35)</sup> D.R.P. 271 682 (1914); Frdl. 11, 936; C. 1914, I 1318.

<sup>36)</sup> D.R.P. 225 710 (1910); Frdl. 10, 1160; C. 1910, II 1008.

<sup>37)</sup> D.R.P. 275 215 (1914); Frdl. 12, 703; C. 1914, II 278.

<sup>38)</sup> D.R.P. 282 097 (1915); Frdl. 12, 703; C. 1915, I 409.

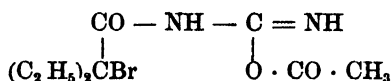
harnstoff (13) ergibt<sup>39)</sup>. Derselbe Stoff entsteht auch aus Diäthyl-brom-acetyl-isocyanat (11), dessen Darstellung schon oben beschrieben wurde, durch Einlagerung von Diäthyl-brom-acetamid (Neuronal) in die Isocyanat-Gruppe<sup>40)</sup>. Dieser diacylierte Harnstoff läßt sich mit milden Alkalien zum Adalin verseifen, wobei nebenher Diäthyl-brom-essigsäure gebildet wird<sup>41)</sup>.

Auch die Umsetzung von Diäthyl-brom-acetamid (12) mit Cyansäure zum Adalin ist patentiert worden<sup>42)</sup>, obgleich freie Cyansäure selbstverständlich für ein technisches Verfahren nicht in Frage kommt. Nach demselben Patente kann man das Diäthyl-brom-acetamid (12) mit Chlorkohlensäureester in das Urethan (14), dieses mit Phosphorpentachlorid oder -bromid in das Diäthyl-brom-acetyl-carbaminsäure-halogenid (15) überführen, das mit Ammoniak sofort Adalin ergibt<sup>43)</sup>. Mit Carbaminsäure-chlorid, dessen Darstellung aber nicht einfach ist, erhält man schließlich aus Diäthyl-brom-acetamid mit Pyridin als salzsäurebindendem Mittel ebenfalls Adalin<sup>44)</sup>.

Noch ein Verfahren ist zu erwähnen, nach dem die Diäthyl-malonnursäure (16) in einem Verdünnungsmittel mit Brom und etwas Aluminiumchlorid auf 100° erhitzt wird. Dabei wird unter Bildung von Adalin (2) die Carboxyl-Gruppe durch Brom ersetzt<sup>45)</sup>.

#### A b a s i n.

Das acetylierte Adalin wirkt noch milder als das Adalin und wird daher besonders als Tagesberuhigungsmittel empfohlen. Es führt den Namen „Abasin“. Zu seiner Darstellung wird Adalin mit Essigsäureanhydrid und Zinkchlorid eine Stunde auf 60° erwärmt<sup>46)</sup>. Wahrscheinlich tritt die Acetylgruppe nicht an den Stickstoff, sondern an den Sauerstoff, wie das aus der Spaltung anderer Acetylharnstoffe hervorgeht<sup>47)</sup>:



<sup>39)</sup> D.R.P. 287 001 (1915); Frdl. 12, 705; C. 1915, II 932.

<sup>40)</sup> D.R.P. 286 760 (1915); Frdl. 12, 704; C. 1915, II 770.

<sup>41)</sup> D.R.P. 283 105 (1915); Frdl. 12, 706; C. 1915, I 814.

<sup>42)</sup> D.R.P. 249 906 (1912); Frdl. 11, 935; C. 1912, II 652.

<sup>43)</sup> D.R.P. 253 159 (1912); Frdl. 11, 935; C. 1912, II 1954.

<sup>44)</sup> D.R.P. 262 048 (1913); Frdl. 11, 936; C. 1913, II 464.

<sup>45)</sup> D.R.P. 347 609 (1922); C. 1922, II 1111.

<sup>46)</sup> D.R.P. 327 129 (1920); Frdl. 13, 809; C. 1921, II 72.

<sup>47)</sup> E. A. Werner, Journ. chem. Soc. London, 109, 1122 (1916); C. 1917, I 377.

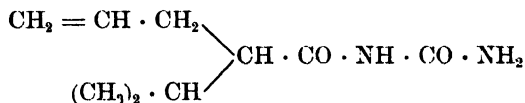
## Bromural.

In ganz ähnlicher Weise wie das Diäthyl-brom-acetylbromid läßt sich auch das Brom-isovaleriansäure-bromid,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}\cdot\text{CHBr}\cdot\text{CO}\cdot\text{Br}$ , mit Harnstoff umsetzen<sup>48)</sup>. Auch auf anderen Wegen kann man, ähnlich wie beim Adalin, zu demselben Stoff kommen. Das entstehende Produkt,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}\cdot\text{CHBr}\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}_2$ , ist das „Bromural“, das bei leichter, nervöser Schlafbehinderung sicher wirkt. Beispielsweise wurde ein Verfahren geschützt, um das aus  $\alpha$ -Brom-isovaleryl-bromid mit Mercurio-cyanat erhaltene Umsetzungsprodukt mit Ammoniak in das Bromural zu überführen<sup>49)</sup>; ein Weg, der der Adalin-Darstellung auf Tafel 4 von 1  $\rightarrow$  7  $\rightarrow$  2 entspricht.

Die schlafmachende Wirkung des Adalins und Bromurals hat man zwar immer mehr der in diesen Präparaten enthaltenen verzweigten Kohlenstoffkette zugeschrieben und die Wirkung des darin enthaltenen Broms gering geachtet, trotzdem läßt sich aber ein Einfluß der Bromkomponente nicht ableugnen. Mehr und mehr ist man daher in den neueren Schlafmitteln dazu übergegangen, bromfreie Präparate zu empfehlen, wie wir es schon beim Novonal sahen.

## Sedormid.

Weitere bromfreie Sedativa sind das „Sedormid“ und „Dormen“, ersteres ist ein Allyl-isopropyl-acetylharnstoff, dessen Herstellung der des Adalins und Bromurals ganz entspricht.



## Dormen.

Dormen wird als Diallyl-acetyl-isovaleranyl-harnstoff bezeichnet.

## 4. Urethane.

Gegenüber den acylierten Harnstoffen spielen die Urethane als Hypnotica keine große Rolle mehr, obgleich sie zu den besten und ungefährlichsten Schlafmitteln gehören, da sie nur auf das Zentralnervensystem wirken unter Erhaltung aller lebenswichtigen Funktionen. Sie werden im Körper wahrscheinlich in Harnstoff und Alkohol gespalten. Die bei ihrem Gebrauche rasch eintretende Gewöhnung ist

<sup>48)</sup> D.R.P. 185 962 (1907); Frdl. 8, 1217; C. 1907, II 655.

D.R.P. 191 386 (1907); Frdl. 8, 1217; C. 1908, I 686.

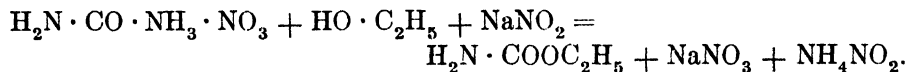
<sup>49)</sup> D.R.P. 275 200 (1912); Frdl. 11, 938; C. 1914, II 277.



neben ihrer harntreibenden Wirkung wohl die Ursache, daß man sie zum größten Teil verlassen hat.

### Urethan.

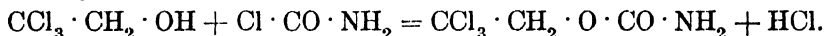
Von den Urethanen oder Carbaminsäure-estern, die eine primäre Alkoholgruppe enthalten, ist zunächst das Urethan selbst,  $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$ , zu erwähnen. Man stellt es am zweckmäßigsten durch Erwärmen von Harnstoffnitrat mit Alkohol auf dem Wasserbade unter Zusatz von Alkalinitrit her<sup>50)</sup>:



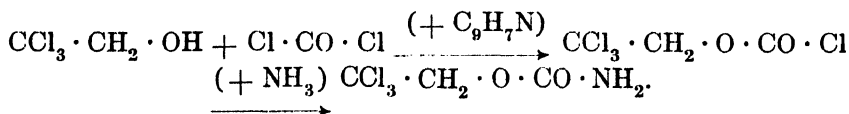
### Voluntal.

Das einfache Urethan wird nur noch in geringem Umfange in Geheimmitteln verwandt, während das Urethan des Trichlor-äthylalkohols erst vor kurzer Zeit als „Voluntal“ eingeführt wurde (S. 22). In ihm ist die Chloralwirkung in geeigneter Weise gemäßigt und andererseits der hypnotische Effekt des Urethans so verstärkt, daß das Voluntal auch für Kinder als ungiftiges Schlafmittel brauchbar ist.

Es kann durch Stehenlassen einer ätherischen Lösung von Trichlor-äthylalkohol und Harnstoff-chlorid dargestellt werden<sup>51)</sup>:



Wahrscheinlich kommt aber das andere im gleichen Patent erwähnte Verfahren zur technischen Durchführung. Man setzt hiernach Trichlor-äthylalkohol in Gegenwart von Chinolin mit Phosgen um und behandelt das entstandene Chlor-carbaminat des Trichlor-äthylalkohols mit Ammoniak:



### Compral.

Die Bedeutung des Voluntals als mildes Schlafmittel wurde schon gewürdigt. Einen besonderen Wert gewann es dadurch, daß es mit Pyramidon eine einheitliche Molekülverbindung gibt<sup>52)</sup>. Es ließ sich voraussehen, daß dieser Stoff pharmakologisch wertvolle Eigenschaften

<sup>50)</sup> E. Andreocci, B. 25, Ref. 639 (1892); C. 1892, II 69.

<sup>51)</sup> D.R.P. 358 125 (1922); C. 1922, IV 888.

<sup>52)</sup> P. Pfeiffer u. O. Angern, Pharmaz. Ztg. 71, 294 (1926); C. 1926, II 1440.

besitzt<sup>53</sup>). Nach dem B ü r g i s c h e n Prinzip setzt sich die Wirkung zweier Arzneimittel ja nicht rein additiv zusammen, sondern sie steigert sich in gewissen Fällen. Besonders ist es günstig, ein Hypnoticum mit einem Antipyreticum zu vereinigen. Man erhält bei Verwendung solcher Präparate häufig mit geringeren Mengen die gleiche Wirkung. Will man einen starken antipyretischen Effekt erzielen, ohne daß es auf die hypnotische Komponente sehr ankommt, dann kann man wie in unserem Beispiel das Pyramidon, eines der besten Mittel gegen Fieber und Schmerzen mit einem ganz milden und unschädlichen Beruhigungsmittel, wie dem Voluntal, kuppeln und dadurch die gewünschte Wirkungssteigerung der Pyramidonkomponente erreichen. Die eben als Beispiel angeführte Molekülverbindung aus Voluntal und Pyramidon kommt unter dem Namen „Compral“ in den Handel.

#### Aleudrin.

Von sekundären Alkoholen hat man Methyl-propyl-carbinol mit Harnstoffchlorid in ähnlicher Weise umgesetzt. Das entstehende Urethan, das „Hedonal“,  $C_3H_7 \cdot CH(CH_3) \cdot O \cdot CO \cdot NH_2$ , ist nicht mehr im Handel. Noch benutzt wird der Carbaminsäureester des  $\alpha$ -Dichlor-hydrins, das „Aleudrin“,  $(Cl \cdot CH_2)_2 \cdot CH \cdot O \cdot CO \cdot NH_2$ .  $\alpha$ -Dichlor-hydrin wird technisch aus Glycerin, dem man etwas Eisessig zusetzt, durch Einleiten von Salzsäure-Gas bis zu einer bestimmten Gewichtszunahme gewonnen. Die Veresterung des  $\alpha$ -Dichlor-hydrins mit Harnstoffchlorid zu Aleudrin wird nach den Angaben des Patentes in ähnlicher Weise wie beim Voluntal durchgeführt<sup>54</sup>).

Von tertiären Alkoholen hat man früher natürlich auch aus dem Amylenhydrat das entsprechende Urethan gewonnen:  $C_2H_5 \cdot C \cdot (CH_3)_2 \cdot O \cdot CO \cdot NH_2 =$  „Aponal“, aber es ist wieder aus dem Handel verschwunden.

## D. Hydantoine und Barbitursäuren.

Eine deutliche Wirkungssteigerung ist in der Reihe der Amide, acylierten Harnstoffe, Hydantoine und Barbitursäuren zu beobachten. Die acylierten Harnstoffe lassen sich verhältnismäßig leicht in Hydantoine bzw. Barbitursäure-Derivate umwandeln. Zeitlich wurde die Wirkung der Barbitursäure-Abkömmlinge viel früher als die der Hydantoine erkannt; sie sind die bei weitem wichtigsten Schlafmittel, die

<sup>53</sup>) D.R.P. 442 719 (1927); C. 1927, I 2950.

<sup>54</sup>) D.R.P. 271 737 (1914); Frdl. 11, 950; C. 1914, I 1318.

wir kennen. Vor ihrer Besprechung sei aber noch auf die Hydantoine eingegangen, von denen man eine Zeitlang annahm, daß sie mit den Barbitursäure-Derivaten in wirksamen Wettbewerb würden treten können.

Das dem Veronal am meisten entsprechende 5,5-Diäthyl-hydantoin soll keine Schlafwirkung besitzen<sup>55)</sup>, nur das 5-Diallyl- und vor allem das 5-Phenyl-5-äthyl-hydantoin sind als Hypnotica brauchbar.

#### Nirvanol.

Das letztere kommt seit 1916 unter dem Namen „Nirvanol“ in den Handel. Zuerst hielt man es für gänzlich ungefährlich und empfahl es auch für die Kinderpraxis, aber dann zeigten sich eine Reihe unangenehmer Nebenwirkungen, so treten gelegentlich z. B. Hautausschläge auf.

Die Synthese des Nirvanols ist auf den verschiedensten Wegen versucht worden (Tafel 5), von denen die zuerst beschriebenen keineswegs befriedigend erscheinen.

Man benutzt entweder Benzylcyanid (1) oder Phenyl-äthyl-keton (9) als Ausgangsmaterial. In ersterem Falle muß man zunächst über den Phenyl-cyanessigsäure-äthylester (2) das Phenyl-cyan-acetamid (3) herstellen<sup>56)</sup>, was mit leidlicher Ausbeute möglich ist. Durch Kochen des Natriumsalzes des Phenyl-cyan-acetamides in Alkohol mit Alkyljodid erhält man das Phenyl-äthyl-cyan-acetamid (4)<sup>57)</sup>. Zum Nirvanol gelangt man von diesem Zwischenprodukte aus durch den Hofmannschen Abbau. Es läßt sich verstehen, daß diese Umsetzung nicht sehr glatt verläuft, da vielerlei Nebenreaktionen wahrscheinlich sind. Zur Erklärung des Ringschlusses zum Nirvanol (6) muß man das eingezeichnete Reaktions-Zwischenprodukt annehmen. Die Nitrilgruppe muß gerade in dem Augenblick durch Einlagerung von Wasser in die Amidgruppe übergegangen sein, in dem der Hofmannsche Abbau bis zur Isocyanat-Stufe vorgeschritten ist. Sicherer ist es wahrscheinlich, die Einlagerung von Wasser in die Nitrilgruppe des Phenyl-äthyl-cyan-acetamides (4) erst mit konz. Schwefelsäure vorzunehmen, so daß man Phenyl-äthyl-malonamid (5) dem Hofmannschen Abbau unterwirft<sup>58)</sup>. Ein anderes Patent schlägt vor, daß Dinitril der Phenyl-äthyl-malonsäure (8) mit Brom und Kali-

<sup>55)</sup>D.R.P. 309 508 (1918); Frdl. 13, 801; C. 1919, II 262.

<sup>56)</sup>I. C. Hessler, Amer. Chem. J. 32, 119 (1904); C. 1904, II 953.

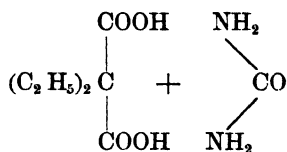
<sup>57)</sup>D.R.P. 309 508 (1918); Frdl. 13, 801; C. 1919, II 262.

<sup>58)</sup>D.R.P. 310 426 (1908); Frdl. 13, 802; C. 1919, II 262.



tische Wirkung versprach, für sie zwei praktisch ausführbare Synthesen. In gemeinsamer Arbeit konnten sie dann feststellen, daß die Diäthyl-barbitursäure wirklich das brauchbarste Präparat aus der Reihe der dialkylierten Barbitursäuren ist.

Mering hatte schon versucht, aus Diäthyl-malonsäure und Harnstoff durch Kondensation mit Phosphor-oxychlorid den Barbitur-



säure-Ring aufzubauen, wie es von einem englischen Forscher 20 Jahre vorner<sup>65)</sup> für die Synthese der Dimethylbarbitursäure durchgeführt worden war. Der Stoff, den er dabei aber erhielt, war nicht Diäthyl-barbitursäure, sondern Diäthyl-essigsäure-ureid  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$ , da Kohlendioxyd unter diesen Versuchsbedingungen leicht abgespalten wird. Dieses Diäthyl-essigsäure-ureid zeigte schon einen, wenn auch schwachen, hypnotischen Effekt, der aber von der Diäthyl-barbitursäure noch ganz erheblich übertroffen wurde<sup>66)</sup>. Nachdem auf dem von E. Fischer entdeckten Wege die Diäthyl-barbitursäure bequem zugänglich wurde, und als man so endlich den wahren (verus), stark wirksamen Stoff in den Händen hatte, wurde er bald als „Veronal“ in den Handel gebracht.

Die beiden von E. Fischer aufgefundenen und bis heute noch unübertroffenen Synthesen der Diäthyl-barbitursäure (Tafel 6, 3) sind einmal die Umsetzung von Diäthyl-malonyl-chlorid mit Harnstoff und die Synthese aus dem Diäthyl-malonsäure-diäthylester mit Harnstoff und Natriumalkoholat<sup>67)</sup>.

Es könnte wundernehmen, daß die Umsetzung von Diäthyl-malonsäure-chlorid, das man mit Phosphorpentachlorid ganz leicht aus der Diäthyl-malonsäure oder ihrem Ester erhalten kann, glatt bei Wasserbadtemperatur mit Harnstoff zur Diäthyl-barbitursäure führt, während Diäthyl-malonsäure und Harnstoff mit kleinen Mengen Phosphorhalogenid, wie wir sahen, im wesentlichen Diäthyl-essigsäure-ureid ergibt. Aber im letzteren Falle erhält man wahrscheinlich zunächst

<sup>65)</sup> L. T. Thorne, Chem. News 44, 237 (1881); C. 1882, 37.

Journ. chem. Soc. London 39, 543 (1881).

<sup>66)</sup> K. Hoesch, B. 54, Sonderheft: E. Fischer, 241 (1921.)

<sup>67)</sup> E. Fischer u. A. Dilthey, A. 335, 334 (1904); C. 1904, II 1382.

Diäthyl-malonsäure-halbchlorid, aus dem leicht Kohlensäure abgespalten wird.

#### Medinal.

Die zweite der Fischerschen Synthesen ist bis heute die beste Darstellungsmethode für Veronal geblieben. Sie beruht im wesentlichen darauf, daß durch die Anwesenheit des Natrium-alkoholates nicht nur die Alkoholabspaltung gut vor sich geht, sondern daß sich zunächst einmal das Natriumsalz der Diäthyl-barbitursäure bilden kann. Dieses Natriumsalz ist leichter löslich als das Veronal und findet daher auch selbst reichlich arzneiliche Verwendung, teilweise unter dem Namen „Medinal“.

#### Paravonal.

Da Veronal ebenso wie Medinal bitter schmeckt, hat man verschiedene Präparate mit Zucker, Saccharin oder Schleimstoffen in den Handel gebracht, bei denen der Geschmack verdeckt ist. Neuerdings erreicht man dieses Ziel durch Zusatz der gleichen Menge Dinatrium-phosphat zum Veronal; dieses Gemisch wird „Paravonal“ genannt.

Zur technischen Darstellung von Veronal (Tafel 6, 3) geht man von Diäthyl-malonester (1) bzw. von Diäthyl-cyanessigester (2) aus, deren Darstellung schon bei der Neuronal-Synthese (s. Tafel 3) erwähnt wurden. Man kondensiert Diäthyl-malonester bei 50° mit Harnstoff<sup>69)</sup> in einer alkoholischen Lösung, die auf eine Molekel Ester drei Äquivalente Natriumalkoholat enthält. Nachdem man die Reaktionslösung unter Rühren und unter Druck langsam bis auf 110° erhitzt hat, läßt man sie über Nacht stehen, destilliert dann den Alkohol ab, gibt Wasser zu, säuert mit Salzsäure an und dampft ein. Das Reaktionsprodukt wird noch mit Tierkohle aus Wasser umgelöst; auf Diäthyl-malonester berechnet, erhält man so 50—60% der theoretischen Ausbeute an Veronal (3).

Für die Herstellung des Veronals aus dem Diäthyl-malonylchlorid (4) mit Harnstoff<sup>69)</sup> muß man ebenfalls vom Diäthyl-malonester (1) ausgehen, der bei gelindem Erwärmen mit überschüssigem Phosphor-pentachlorid in das Dichlorid übergeht<sup>70)</sup>. Behandelt man das Dichlorid mit Ammoniak<sup>70)</sup><sup>71)</sup>, dann erhält man das Diäthyl-

<sup>69)</sup> D.R.P. 146 496 (1903); Frdl. 7, 651; C. 1903, II 1483.

<sup>69)</sup> D.R.P. 146 496 (1903); Frdl. 7, 651; C. 1903, II 1483.

<sup>70)</sup> E. Fischer u. A. Dilthey, B. 35, 854 (1902); C. 1902, I 746.

<sup>71)</sup> H. Meyer, B. 39, 200 (1906).

malonylamid (5), das auch zu einer interessanten, aber kaum technisch brauchbaren Veronal-Synthese verwandt werden kann. Aus Phenol-natrium und Phosgen in wässriger Lösung läßt sich nämlich leicht Diphenyl-carbonat gewinnen<sup>72)</sup>, das mit Diäthyl-malonamid beim Erhitzen auf 200 bis 220° unter Abspaltung von Phenol Veronal (3) ergibt<sup>73)</sup>.

Aus Diäthyl-cyan-essigester (2) erhält man durch Stehenlassen mit Harnstoff in einer alkoholischen Lösung von Natrium-äthylat in der Kälte Diäthyl-cyan-acetylharnstoff; in der Wärme wird der Ring sofort zur Diäthyl-imino-barbitursäure (6)<sup>74)</sup> geschlossen, die bei kurzem Kochen mit wässriger Salzsäure in Veronal (3) übergeht<sup>75)</sup>.

Statt des Diäthyl-malonsäureesters ist das Dinitril,  $(C_2H_5)_2 \cdot C \cdot (CN)_2$ , und auch der Ester und das Amid der Cyanessigsäure,  $(C_2H_5)_2C(CN) \cdot CO \cdot NH_2$ , für die Veronal-Synthese gebraucht worden. Man hat statt des Harnstoffs Acetylharnstoff,  $CH_3 \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$ , Biuret,  $H_2N \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$ , Guanidin,  $H_2N \cdot C(:NH) \cdot NH_2$ , Allophansäureester,  $H_2N \cdot CO \cdot NH \cdot COOC_2H_5$ , Dicyan-diamid,  $H_2N \cdot C(:NH) \cdot NH \cdot CN$ , Dicyan-diamidin,  $H_2N \cdot C(:NH) \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$ , Thioharnstoff,  $H_2N \cdot CS \cdot NH_2$  usw. vorgeschlagen. Kondensationsmittel, wie Natriumamid, Natrium-cyanamid, Alkalien, auch Calcium-carbid sind statt des Alkoholates verwandt worden. Keines der zuletzt genannten Verfahren hat aber praktische Bedeutung erlangt, obgleich für die Veronal-Gewinnung fast 100 Patente erteilt worden sind<sup>76)</sup>.

Selbstverständlich hat man die verschiedensten Dialkyl-, Diaryl- und Alkyl-aryl-Derivate der Barbitursäure auf ihre hypnotische Wirkung geprüft, ohne daß das Veronal ganz zu verdrängen gewesen wäre. Schon Fischer und Mering haben festgestellt, daß die Wirkung der Dialkyl-barbitursäuren vom Dimethyl- über das Methyl-äthyl-, Diäthyl-, Äthyl-propyl- bis zum Dipropyl-Derivat ansteigt, während das Propyl-butyl-, und das Dibutyl-Derivat aber wieder schwächer wirksam werden. Die Dibenzyl-barbitursäure ist fast wirkungslos, ebenso wie die Dimethyl-Verbindung<sup>77)</sup>. Obgleich die Dipropyl-

<sup>72)</sup> D.R.P. 24 151 (1883); Frdl. 1, 230.

<sup>73)</sup> D.R.P. 168 553 (1906); Frdl. 8, 1109; C. 1906, I 1383.

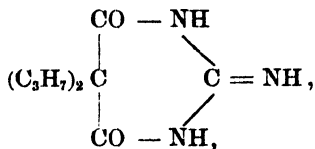
<sup>74)</sup> D.R.P. 156 384 (1904); Frdl. 7, 660; C. 1905, I 58.

<sup>75)</sup> D.R.P. 156 385 (1904); Frdl. 7, 661; C. 1905, I 58.

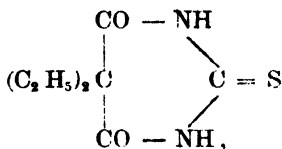
<sup>76)</sup> F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), III 656.

<sup>77)</sup> E. Fischer u. E. v. Mering, Therapie d. Gegenwart, 1903, Märzheft; Therapeutische Monatshefte 17, 208 (1903); C. 1903, II 1155.

barbitursäure einen noch stärkeren hypnotischen Effekt zeigt als das Veronal, hat sich dieses Derivat, das unter dem Namen „Proponal“ im Handel war, nicht besonders eingeführt. Interessant ist schließlich noch, daß das Dipropyl-malonyl-guanidin,



ganz wirkungslos und der Diäthyl-malonyl-thioharnstoff,

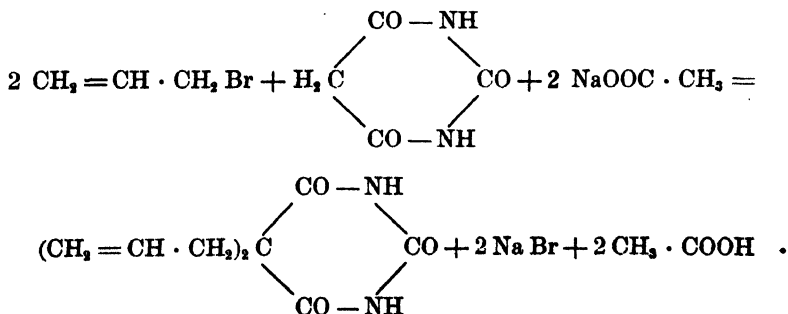


stark giftig ist.

#### Dial, Curral.

Von vornherein ließ sich vermuten, daß die Diallyl-barbitursäure eine stark hypnotische Wirkung besitzt. Sie ist zwar nicht so stark wie die des Veronals, aber größer als die des Adalins. Von anderer Seite wird sogar behauptet, daß ihre Wirksamkeit dreimal so groß wie die des Veronals sei. Um die Diallyl-barbitursäure auch injizieren zu können, kann man sie mit Monoäthyl-harnstoff und Urethan in Lösung bringen. Die Handelsbezeichnungen für Diallyl-barbitursäure-Präparate sind „Dial“ und „Curral“.

Infolge des chemisch anderen Verhaltens der Allyl-Gruppe ist es möglich, beide Allyl-Gruppen durch Erhitzen einer alkoholisch-wässrigen Barbitursäure-Lösung mit Allylbromid und Natriumacetat unmittelbar in die Barbitursäure einzuführen<sup>79)</sup>, deren Herstellung aus Malonester, Harnstoff und Natriumalkoholat ähnlich wie die der Diäthyl-barbitursäure (S. 41) durchgeführt werden kann:



<sup>79)</sup> D.R.P. 268 158 (1913); Frdl. 11, 933; C. 1914, I 201.

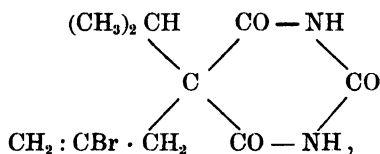


## Allional, Somnifen.

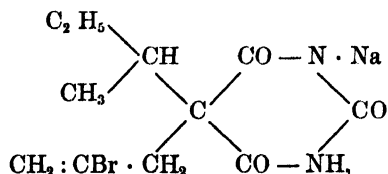
Auch die Barbitursäure, die nur eine Allyl- und daneben noch eine Isopropyl-Gruppe trägt, wird viel verwandt. Ihre Herstellung geht von der Mono-isopropyl-barbitursäure aus, die in analoger Weise wie die Äthyl-barbitursäure bei den Veronalsynthesen hergestellt wird. Die Einführung des Allylrestes geschieht durch Behandeln der alkalischen Lösung der Monoalkyl-Verbindung bei Zimmertemperatur mit Allylbromid<sup>79)</sup>. Allyl-isopropyl-barbitursäure kommt mit Antipyrin zusammen als „Allional“ und mit Veronal in Form ihrer Diäthylamin-Salze in wässerig-alkoholischer Glycerinlösung als „Somnifen“ in den Handel. Während das letztere Präparat als leicht einzunehmendes Schlafmittel reines Hypnoticum ist, wird das Allional als Beruhigungs-, Schlaf- und Schmerzlinderungsmittel angewandt.

## Noctal, Pernocton.

Auch bromhaltige Diallyl-barbitursäuren sind synthetisiert worden. Der Eintritt von Brom in die Allylgruppe einer Dialkyl-barbitursäure erhöht die hypnotische Wirkung bis auf das Fünffache derjenigen des Veronals. Besonders die Isopropyl-brompropenyl-barbitursäure als „Noctal“,



und die sek. Butyl-brompropenyl-barbitursäure in Form ihres Natriumsalzes als „Pernocton“,



haben sich bewährt. Letzteres wird auch zur Vorbereitung der Äthernarkose und zum Dämmer Schlaf in der Geburtshilfe viel verwandt.

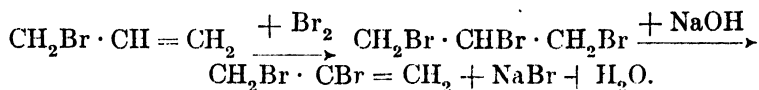
## Dormalgin.

Die eben genannte sek. Butyl-brompropenyl-barbitursäure ist außerdem noch mit Pyramidon zusammen als

<sup>79)</sup> Schw.P. 90 592 (1921); C. 1922, IV 712.

„Dormalgin“ in den Handel gebracht worden. Hier liegt also ein dem Allional entsprechendes Kombinationspräparat aus einem Hypnoticum und einem Antipyreticum vor, von denen nach dem Bürgischen Prinzip eine besondere Wirkungssteigerung zu erwarten ist. Das Dormalgin wird bei Schmerzzuständen aller Art viel verwendet.

Zur Herstellung dieser Substanzen benötigt man 1,2-Dibrom-2,3-propylen, das über das Tribrom-propan aus Allylbromid gewonnen werden kann<sup>80)</sup>:



Dieses Bromid setzt sich mit Isopropyl-barbitursäure, bzw. sek. Butyl-barbitursäure in Gegenwart von Natriumäthylat in Alkohol bei mehrstündigem Erhitzen unter Rühren zu den entsprechenden Dialkyl-barbitursäuren um<sup>81)</sup>.

#### L u m i n a l.

An praktischer Bedeutung konnte aber keine der bisher genannten Dialkyl-Derivate der Barbitursäure die des Veronals erreichen. Auch die Phenyl-äthyl-barbitursäure, das „Luminal“, würde als Schlafmittel kaum eine größere Rolle spielen, wenn es nicht eine ganz unerwartete Wirkung bei Epilepsie besäße. Es ist das einzige Antilepticum von sicherer Wirkung.

Zu seiner Gewinnung kann man entweder Phenyl-malonester äthylieren und das erhaltene Produkt dann mit Harnstoff in Gegenwart von Natriumalkoholat, wie beim Veronal beschrieben, umsetzen; oder man kann auch erst die Phenyl-barbitursäure herstellen und diese dann mit Äthylbromid und Natriumalkoholat äthylieren<sup>82)</sup>. Das dem Medinal entsprechende, viel leichter wasserlösliche Natriumsalz des Luminals ist auch im Handel; es wird durch Lösen von Luminal in Natronlauge und nachfolgendes Eindampfen gewonnen.

#### P h a n o d o r m.

Interessant ist schließlich, daß die Wirksamkeit des Luminals gegen Epilepsie sofort vollkommen verschwindet, wenn der Phenylrest durch einen Cyclohexenyl-Rest ersetzt wird. Der Mehrgehalt von

<sup>80)</sup> Organic Syntheses, New-York, J. Wiley u. Sons, 5 (1926), 99 u. 49.

<sup>81)</sup> E.P. 244 122 (1926); C. 1927, I 2951.

Schw.P. 137 887 u. 138 440 (1930); C. 1930, II 1447.

Can.P. 253 554 (1925); C. 1926, II 1336.

<sup>82)</sup> D.R.P. 247 952 (1912); Frdl. 11, 926; C. 1912, II 212.



wissen Fällen von Stoffen behoben, die daneben noch fieberwidrige Wirkung besitzen. Die Grenze zwischen diesen Wirkungen aufzuzeigen, ist naturgemäß Aufgabe des Pharmakologen. Wie stark aber die Zusammenhänge zwischen antipyretisch und analgetisch wirkenden Substanzen in chemischer Beziehung sind, soll in diesem Abschnitt betrachtet werden.

Auf Tafel 7 ist eine Übersicht über die hauptsächlichsten Synthesen der vier in diesem Abschnitt behandelten Gruppen gegeben. Diese vier Grundtypen von Arzneimitteln leiten sich vom Benzol ab. Das gilt von der Antipyrin (6)-Gruppe ebenso wie von den Derivaten des Phenacetins (15), von der Salicylsäure (16)- wie von der Atophan (34)-Gruppe. Die Salicylsäure gehört streng genommen nicht zu den Antipyreticis schlechthin. Sie wirkt nur bei akutem Gelenkrheumatismus antipyretisch, aber sie soll in diesem Abschnitt mit behandelt werden, da sie sich chemisch hier am besten einfügt und medizinisch die Ursachen des Gelenkrheumatismus noch so wenig geklärt sind, daß eine Behandlung der Salicylsäure etwa bei den Chemotherapeuticis noch weniger gerechtfertigt erscheint.

Ähnlich liegt es bei der Atophangruppe; denn der harnsäure-ausschwemmende, antiarthritische, d. h. also gichtheilende Effekt des Atophans bedingt zwar praktisch seine wichtigste Anwendung; aber Atophan und seine Derivate wirken auch bei fieberhaften Erkrankungen günstig, und deshalb soll es ebenfalls in diesem Abschnitt mit abgehandelt werden.

Zur pharmakologischen Prüfung all dieser Stoffe sei bemerkt, daß die antipyretische Wirkung einer Substanz verhältnismäßig einfach im Tierversuche zu prüfen ist. Man kann Fieber experimentell bekanntlich entweder durch Injektion bestimmter abgetöteter Bakterien oder durch den Wärmestich, d. h. die Verletzung gewisser Nervenzellen an der Gehirnbasis hervorrufen. Nach Verfütterung bzw. Injektion der zu untersuchenden Substanz und Messung der Körpertemperatur des Fiebertieres ist der antipyretische Effekt eindeutig und quantitativ nachzuweisen. Die schmerzlindernde Wirkung kann man aber im Tierexperiment nur ganz grob prüfen<sup>1)</sup>, im wesentlichen ist man auf die klinische Erprobung angewiesen, bei der die Prüfung vom subjektiven Empfinden der Patienten natürlich stark abhängig ist.

<sup>1)</sup> E. Hesse, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 158, 233 u. 247 (1930); C 1931, I 2223.

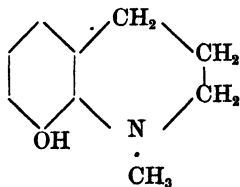
## A. Antipyrin-Gruppe.

Wie häufig in der Arzneimittelsynthese ist auch bei der Entdeckung der ersten synthetischen Fiebermittel der Gedanke an ein bestimmtes Naturprodukt leitend gewesen. Seit der Zeit des 30jährigen Krieges war die Chinarinde das Fiebermittel. Ob nun peruanische Indianer oder jesuitische Missionare die Rinde von Rubiaceen zur Heilung der Malaria zuerst benutzt haben, ist nicht sicher. Auf alle Fälle brachte die Gräfin von Chinchon, die Frau des Vizekönigs von Peru, im Jahre 1640 große Mengen dieser Rinde zum Dank für ihre Heilung von der Malaria nach Spanien mit herüber. Seitdem wurde diese „China“-Rinde nicht nur gegen Malaria, für die das Chinin ein Spezificum ist, sondern überhaupt als Antipyreticum benutzt. Der wirksame Bestandteil der Chinarinde, das Chinin, ist 1820 von zwei französischen Chemikern zuerst isoliert worden.

Die Veredelung des Chinins wird erst bei den chemotherapeutischen Mitteln behandelt werden (s. S. 174). Für die Auffindung des Antipyrins ist es nur wichtig zu wissen, daß man schon ziemlich früh im Chinin-Molekül einen Chinolinkern erkannte, der allerdings hydriert sein sollte. Daher versuchten die Arzneimittel-Synthetiker seit den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts Chinolin-Derivate aufzubauen, um antipyretisch wirksame Substanzen zu erhalten.

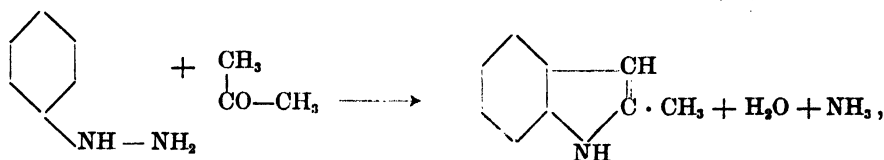
### Antipyrin.

Im Jahre 1879 war von Königs die erste Chinolin-Synthese mitgeteilt worden; im folgenden Jahre fand Skraup seine berühmte Synthese aus Anilin, Glycerin, Nitrobenzol und konz. Schwefelsäure. Nun war es leicht, auf synthetischem Wege auch zu hydrierten Chinolin-Derivaten zu gelangen. Z. B. wurde 8-Oxy-chinolin mit Zinn und Salzsäure hydriert und an das entstandene Tetrahydro-oxychinolin konnte Methyljodid angelagert werden. Das salzsaure Salz dieser

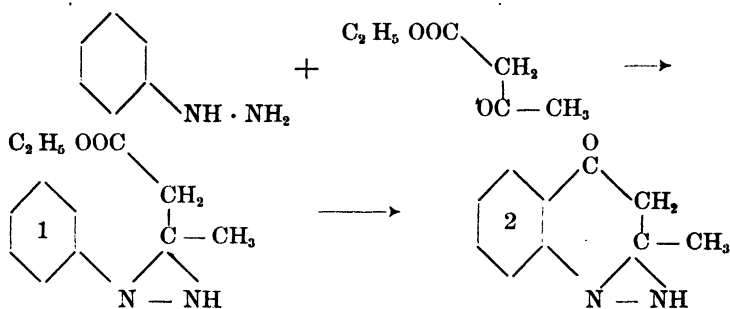


Verbindung ist eine Zeitlang als Fiebermittel unter dem Namen „Kairin“ benutzt worden. Dieses und eine Reihe ähnlicher Antipyretica wurden aber wegen ihrer sehr unangenehmen Nebenwirkungen wieder verlassen.

Die Hoffnung, durch Synthese von Chinolin-Derivaten zu brauchbaren Fiebermitteln zu gelangen, führte schließlich zur Entdeckung des Antipyrins. Zur selben Zeit, als Fischer aus Phenyl-hydrazin und Aceton  $\alpha$ -Methyl-indol synthetisierte,



kondensierte sein damaliger Assistent Knorr Acetessigester mit Phenyl-hydrazin. In der Kälte reagiert, wie schon Fischer vorher gefunden hatte, das Phenyl-hydrazin mit der Ketogruppe des Acetessigesters (1); in der Hitze dagegen erhielt Knorr unter Alkoholabspaltung einen Stoff, dem er zunächst die Konstitution eines Oxy-methyl-chinuzins (2)



zuschrieb. Schon die Namengebung für die neue Substanz sollte sichtlich auf einen Zusammenhang mit dem Chinin hinweisen. In einer Zeit, in der eine der größten deutschen chemischen Fabriken, die Höchster Farbwerke, Chinolin-Derivate als Fiebermittel einzuführen versuchten, war es naheliegend, daß Knorr auch eine pharmakologische Prüfung seines scheinbaren Chinolin-Derivates anregte. Die antipyretische Wirkung war mäßig; bei dem methylierten Stoff fand man aber eine ganz erheblich stärkere. Nach einigem Widerstreben von seiten Fischers wurde die Herstellung des „Antipyrins“, wie man das neue Präparat trotz des Einspruches des Pharmakologen Filehne zu nennen beschloß, patentiert<sup>\*)</sup>. Die Schwierigkeiten der Synthese waren anfangs sehr große. Das Natrium mußte aus Südfrankreich, der Acetessigester zur Kondensation von einer

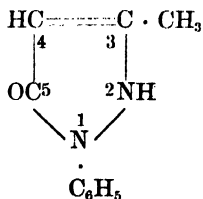
<sup>\*)</sup> D.R.P. 26 429 (1883); Frdl. 1, 208.

anderen Firma bezogen werden<sup>3)</sup>). Aber bei der Influenza-Epidemie im Winter 1889/90 hat sich das Antipyrin glänzend bewährt. Gegen Malaria allerdings versagte es; es zeigte also große Unterschiede in der pharmakologischen Wirkung gegenüber dem Chinin.

Daß das Antipyrin auch chemisch keinerlei Verwandtschaft mit dem Chinin besitzt, wurde sehr bald aufgeklärt. Aus Phenyl-hydrazin erhält man nämlich in der Wärme mit Acetessigester ein Pyrazolon-Derivat (Tafel 1,16).

Die Phenyl-hydrazine besitzen an sich neben einer oft sehr starken antipyretischen Wirkung unangenehme Giftwirkung auf die Blutkörperchen. Einige Phenylhydrazone, wie z. B. das Lävulinsäurephenylhydrazon,  $C_6H_5NH \cdot N : C(CH_3)CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ , das man als „Antithermin“ kurze Zeit benutzte, hatten sich infolgedessen als nicht geeignet erwiesen. Erst durch den Zusammenschluß des Phenylhydrazin-Moleküls zum Pyrazolon-Ringe, wurde die Giftwirkung derartiger Phenylhydrazin-Abkömmlinge beseitigt.

Zu der Synthese des Methyl-phenyl-pyrazolons



wird reiner Acetessigester und reines Phenyl-hydrazin gebraucht. Das Phenyl-hydrazin (s. Tafel 7, 4) gewinnt man im Großen durch Reduktion von diazotiertem Anilin (3); man läßt die Diazolösung in eine Natriumsulfit-Lösung einfließen, die aus Natriumbisulfit und Natronlauge bereitet wird. Nach Erwärmen auf 40° gibt man Zinkstaub und Salzsäure hinzu, während die Temperatur auf 90° gesteigert wird. Bei weiterem Zusatz von Salzsäure scheidet sich dann das Phenylhydrazonium-chlorid ab, das für die Antipyrin-Fabrikation noch weiter gereinigt werden muß. Man zentrifugiert dazu das Salz und setzt das Phenyl-hydrazin mit 30-proz. Natronlauge in Freiheit. Dieses wird in Benzol aufgenommen und nach dem Abdestillieren des Benzols bei Unterdruck sorgfältig destilliert.

Zur Herstellung des Acetessigesters (Tafel 1,15) werden in vollkommen wasserfreien Essigester (Tafel 1, 14) dünne Scheiben

<sup>3)</sup> P. Duden u. H. P. Kaufmann, B. 60, (A) 3 (1927).

von Natrium gegeben. Man wärmt das Gemisch 2—3 Stunden an und erhitzt es dann 7—8 Stunden, so daß immer etwas Essigester überdestilliert. Nach dem Aufhören der Wasserstoffentwicklung gibt man die nötige Menge 50-proz. Essigsäure in das Reaktionsgemisch und neutralisiert mit Natriumcarbonat. Der Acetessigester muß zum Schlusse ebenfalls sehr sorgfältig destilliert werden, so daß er höchstens 0,5% Essigsäure enthält.

Die Kondensation von Phenyl-hydrazin mit Acetessigester, den man mit 10% Alkohol versetzt, erfordert sehr große Sorgfalt. Auf alle Fälle muß am Ende der Reaktion ein ganz kleiner Überschuß an Phenyl-hydrazin vorhanden sein, was man mit Fehling'scher Lösung prüft. Ist zum Schluß Acetessigester im Überschusse, so erhält man ein gelb gefärbtes Methyl-phenyl-pyrazolon, aus dem ein Antipyrin entsteht, das sich am Lichte färbt. War am Ende ein zu großer Überschuß an Phenyl-hydrazin vorhanden, dann bildet sich als Nebenprodukt Bis-phenyl-methyl-pyrazolon, aus dem man bei der Methylierung ein bitterschmeckendes Antipyrin erhält. Um die Reaktion zu vervollständigen, kocht man schließlich noch kurze Zeit unter Rückfluß und erhält einen gelblichen Kristallbrei. Das Methyl-phenyl-pyrazolon wird nach dem Zentrifugieren mit Alkohol gewaschen, bis es schneeweiß aussieht<sup>4)</sup>.

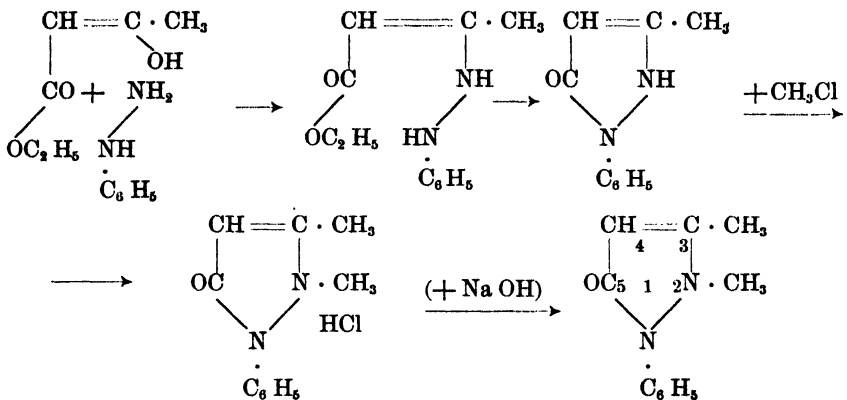
Die Methylierung zum Antipyrin wurde früher mit Methyljodid durchgeführt. Vor dem Kriege benutzte man auch Dimethylsulfat<sup>5)</sup> dazu. Jetzt verwendet die Technik ausschließlich Methylchlorid, mit dem man in methylalkoholischer Lösung bei 100° unter Druck die Methyl-Gruppe einführt<sup>4)</sup>. Das Reaktionsprodukt, das sich in weniger als einem Teile kalten Wassers löst, wird in Wasser aufgenommen und die Lösung mit Soda schwach alkalisch gemacht. Aus der wässrigen Lösung schüttelt man das Antipyrin mit Benzol aus und erhält es so nach nochmaligem Umlösen vollkommen rein. Die starke Löslichkeit in kaltem Wasser ist übrigens ein gutes Kriterium für die Reinheit, denn in der Praxis wird es häufig mit dem viel billigeren und in Wasser viel schwerer löslichen „Antifebrin“, dem Acetanilid, verfälscht. Von diesem löst sich aber ein Teil erst in 200 Teilen kalten Wassers.

<sup>4)</sup> F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), I 549.

<sup>5)</sup> E. Grandmougin, E. Havas u. G. Guyot, Chem.-Ztg. 37, 812 (1913); C. 1913, II 575.



Unter den soeben angegebenen Bedingungen läßt man also die Reaktion zwischen Acet-essigester und Phenyl-hydrazin in neutralem Medium vor sich gehen.



Der Acet-essigester reagiert in seiner Enoform, so daß von vornherein in dem Methyl-phenyl-pyrazolon am Stickstoff ein methylierbares Wasserstoffatom vorhanden ist. Methyliert man nun mit Methylchlorid, so entsteht zunächst ein Anlagerungsprodukt, aus dem mit Lauge unter Antipyrinbildung Salzsäure abgespalten wird.

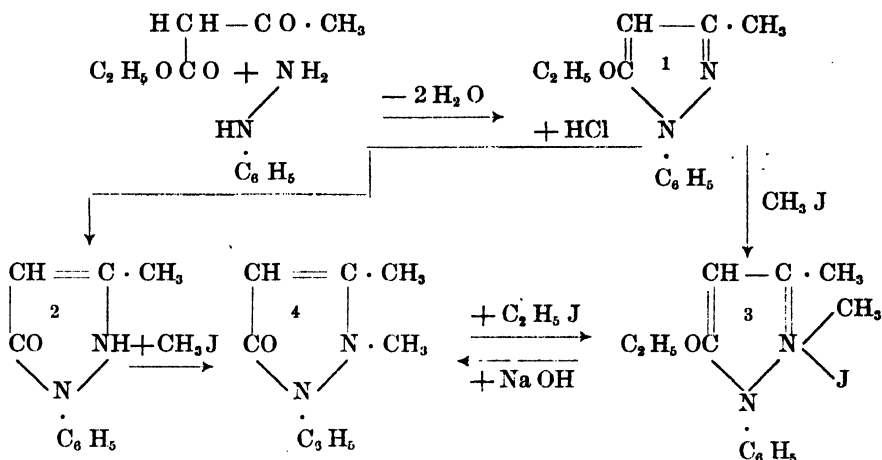
Führt man dagegen die Kondensation von Acetessigester mit Phenyl-hydrazin in saurem Medium durch, dann würde in der Wärme nicht Alkohol, sondern ein zweites Molekül Wasser abgespalten, und man erhielte Phenyl-methyl-äthoxy-pyrazol (1, S. 53)<sup>6)</sup>. Aus ihm könnte man durch Erhitzen mit Salzsäure Phenyl-methyl-pyrazolon (2) darstellen, dessen Gewinnung aber auf diese Weise unnötig kompliziert wird. Behandelt man Äthoxy-phenyl-methyl-pyrazol mit Methyljodid, so lagert sich dieses an. Merkwürdigerweise kann man das entstandene quaternäre Ammoniumjodid (3) beim Kochen mit verdünnter Lauge in Äthyljodid und Antipyrin (4) spalten, während sich andere quaternäre Ammoniumsalze, wie z. B. Tetramethyl-ammoniumjodid sogar mit konz. Lauge unzersetzt destillieren lassen. Im übrigen kann man auch umgekehrt das Jodmethylat des Äthoxy-phenyl-methyl-pyrazols (3) aus Antipyrin (4) mit Äthyljodid bei mäßiger Wärmegewinnen<sup>7)</sup>.

<sup>6)</sup> L. Knorr, B. 28, 710 (1895); C. 1895, I 917.

<sup>7)</sup> L. Knorr, A. 293, 3 (1896); C. 1896, II 1024.

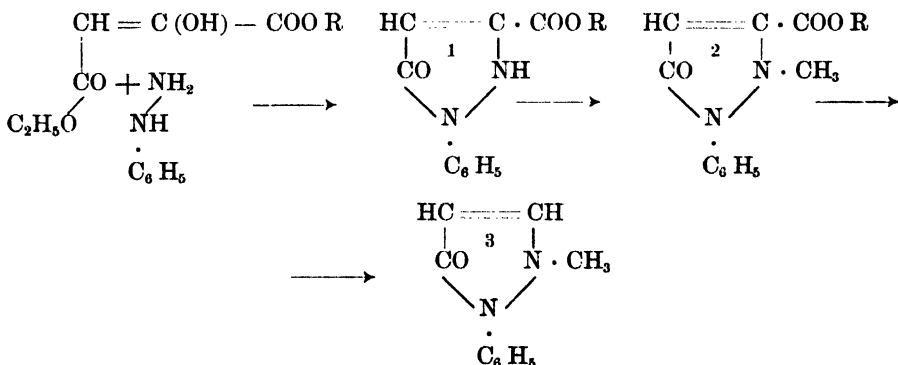
S. auch D.R.P. 72 824 (1893); Frdl. 3, 936; C. 1894, I 847.

D.R.P. 84 142 (1895); Frdl. 4, 1192; C. 1896, I 79.



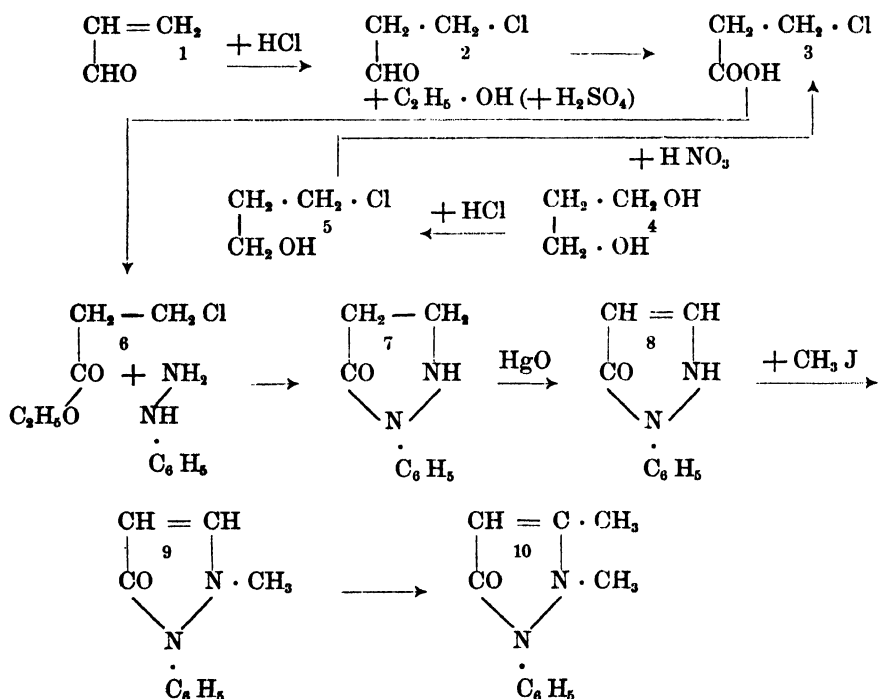
Für die Antipyrin-Synthese und die Herstellung anderer Pyrazolon-Derivate sind noch eine große Zahl von Wegen beschrieben worden, die aber alle unwirtschaftlicher verlaufen. Chemisch interessant sind Versuche, statt der Acetessigsäure-Derivate verschiedene  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Säureester für diese Synthese zu verwenden. Auch Oxal-essigester,  $\beta$ -Halogen-propionsäureester,  $\beta$ -Chlor-milchsäureester sind ebenso wie die Crotonsäure und der Tetrolsäureester als Ausgangsmaterial benutzt worden.

Wenn man den aus Oxalester, Essigester und Natriumalkoholat erhältlichen Oxal-essigester mit Phenyl-hydrazin kondensiert, dann erhält man einen Pyrazolon-carbonsäureester (1), der sich methylieren, verseifen und durch Erhitzen decarboxylieren läßt. Dabei entsteht ein Isomeres des bei der technischen Antipyrin-Synthese als Zwischenprodukt auftretenden Methyl-phenyl-pyrazolons (3)<sup>6)</sup>.



<sup>6)</sup> D.R.P. 69 883 (1893); Frdl. 3, 933; C. 1893, II 824.

Zu demselben Produkte gelangt man auch bei der Umsetzung von Phenyl-hydrazin mit  $\beta$ -Halogen-propionsäureestern. Die  $\beta$ -Chlor-propionsäure (3) ist z. B. aus Acrolein (1) über den  $\beta$ -Chlor-propionaldehyd (2)<sup>9)</sup> oder aus Trimethylenglykol (4) über das Trimethylenchlorhydrin (5)<sup>10)</sup> zugänglich. Unter Salzsäure- und Alkohol-Abspaltung bildet sich aus ihren Estern (6) ein Phenyl-pyrazolidon (7), das man mit Quecksilberoxyd zum Pyrazolon (8) oxydieren und mit Methyljodid in das schon oben unter (3) erwähnte Methyl-pyrazolon (9) überführen kann<sup>11)</sup>. Durch nochmalige Methylierung erhält man daraus Antipyrin (10)<sup>12)</sup>.



Auch die  $\beta$ -Chlor-milchsäure (2, S. 55), die man z. B. durch Oxydation von  $\beta$ -Chlor-hydrin (1)<sup>13)</sup> mit Salpetersäure erhält, gibt bei der

<sup>9)</sup> Organic Syntheses, New-York, J. Wiley u. Sons, 8 (1928), 54.

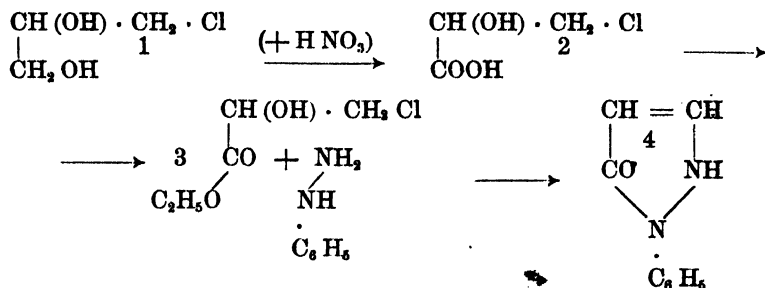
<sup>10)</sup> Organic Syntheses, New-York, J. Wiley u. Sons, 8 (1928), 58.

<sup>11)</sup> D.R.P. 53 834 (1889); Frdl. 2, 127; C. 1891, I 112.

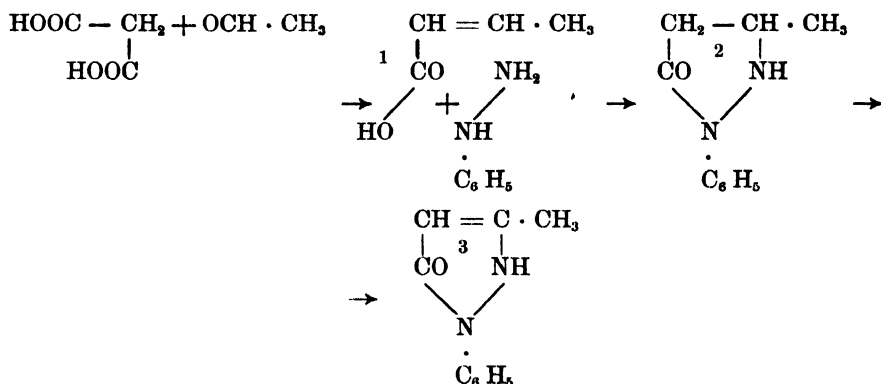
<sup>12)</sup> D.R.P.Anmldg. 10 880; Zusatz zu D.R.P. 53 834 (1890); Frdl. 2, 128.

<sup>13)</sup> E. Erlenmeyer, B. 13, 458 (1880); C. 1880, 324.

Kondensation ihres Esters (3) mit Phenyl-hydrazin Phenyl-pyrazolon (4)<sup>14)</sup>, das soeben unter (8) schon erwähnt wurde.



Aus der am besten aus Acetaldehyd und Malonsäure in ätherischer Lösung mit Pyridin leicht erhältlichen Crotonsäure (1)<sup>15)</sup> läßt sich mit Phenyl-hydrazin unter Wasserabspaltung Methyl-phenyl-pyrazolidon (2) gewinnen, das mit Eisen(2)-chlorid zu Methyl-phenyl-pyrazolon (3) oxydiert werden kann<sup>16)</sup>.



Der Tetrolsäureester (3, S. 56), der noch ungesättigteren Charakter hat, ergibt mit Phenyl-hydrazin sofort das Methyl-phenyl-pyrazolon (4); er ist aber schwer zugänglich, da er selbst erst am besten aus Acetessigester (1) mit Phosphorpentachlorid über den Ester der Chlorcrotonsäure (2) hergestellt wird<sup>17)</sup>.

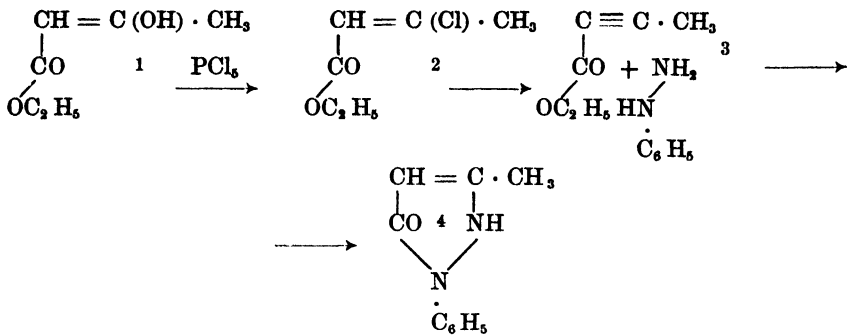
<sup>14)</sup> D.R.P. 71 253 (1893); Frdl. 3, 945; C. 1894, I 61.

<sup>15)</sup> G. Florence, Bull. Soc. chim. France [4] 41, 440 (1927); C. 1927, II 250.

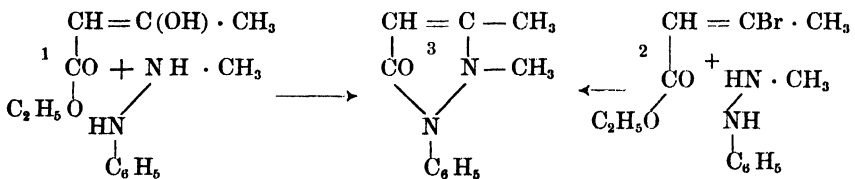
<sup>16)</sup> D.R.P. 62 006 (1892); Frdl. 3, 927, C. 1892, II 64.

<sup>17)</sup> D.R.P. 77 174 (1894); Frdl. 4, 1198; C. 1895, I 244.

F. Feist, A. 345, 103 (1905); C. 1906, I 1332.



Andere Versuche gingen darauf aus, statt des Phenyl-hydrazins durch Verwendung von 1-Phenyl-2-methyl-hydrazin unmittelbar Antipyrin (3) zu erhalten. Man hat sowohl Acetessigester (1)<sup>18)</sup> wie auch  $\beta$ -Halogen-crotonsäureester (2)<sup>19)</sup> mit dem 1-Phenyl-2-methyl-hydrazin umgesetzt. Im zweiten Falle ist das Ausgangsmaterial sehr schwer zugänglich, da die  $\beta$ -Halogen-crotonsäuren durch Halogenwasserstoffsäure-Anlagerung an Crotonsäure hergestellt werden müssen; außerdem sind die Ausbeuten beider Verfahren so schlecht, daß diese Synthesen in keiner Weise konkurrieren können.



Am Pyrazolon-Kern sind die verschiedensten Änderungen vorgenommen worden<sup>20)</sup>. Man hat statt des Phenyls in Stellung 1 ungefähr 20 verschiedene Substituenten, wie die Methoxy-, Äthoxy-, Acetamino-, Dimethylamino-phenyl-Gruppe und die Reste der Benzolsulfosäure, Chlorphenol-sulfosäure usw. eingeführt. Derivate mit der Phenyl-, der Oxäthyl-Gruppe und wohl noch ein Dutzend verschiedene andere Substituenten in Stellung 2 und 3 sind untersucht worden. Der noch freie Wasserstoff in Stellung 4 ist durch Hydroxyl- und Carboxäthyl-Gruppen ersetzt worden. Auch die Ketogruppe in Stellung 5 wurde abgewandelt. Keines dieser Derivate hat aber das Antipyrin verdrängen können<sup>20)</sup>.

<sup>18)</sup> D.R.P. 40 377 (1886); Frdl. 1, 210; C. 1887, 1274.

<sup>19)</sup> D.R.P. 64 444 (1892); Frdl. 3, 928; C. 1892, II 952.

<sup>20)</sup> E. W a s e r, Synthesen d. org. Arzneimittel, 1928, S. 116.

## S a l i p y r i n.

Infolge der basischen Eigenschaften des Antipyrins konnten auch viele Salze hergestellt werden. Das im Gegensatz zum bitterschmeckenden Antipyrin süßlich schmeckende „Salipyrin“ erhält man aus Antipyrin und Salicylsäure bei Wasserbadtemperatur<sup>21)</sup>. Diese Kombination erlaubt die bequeme gemeinsame medizinische Verwendung der beiden hochwirksamen Substanzen bei den verschiedensten Schmerz- und Fieberzuständen.

## P y r a m i d o n.

Die einzige Abwandlung des Antipyrins, durch die seine Wirkung erheblich gesteigert wurde, geht auf sehr frühe Versuche von K n o r r zurück, der im Jahre 1884 schon feststellte, daß das Antipyrin mit Natriumnitrit und Salzsäure ein grünes Nitroso-Derivat gibt<sup>22)</sup>. Das Wasserstoffatom in Stellung 4 ist also genau so wie das p-Wasserstoffatom im Dimethylanilin durch die Nitrosogruppe ersetzbar. Einfacher noch gelingt die Darstellung des Nitroso-antipyrins, wenn man Antipyrin in 40-proz. Schwefelsäure löst und diese Lösung unter Turbinieren mit wässriger Natriumnitritlösung versetzt. Hierbei scheidet sich das Nitroso-Derivat ab. Mit Zinkstaub und Essigsäure in wässrig-alkoholischer Lösung läßt sich dieses leicht zu Aminoantipyrin reduzieren, das am besten über die feste Benzyliden-Verbindung gereinigt wird. Man erhält sie glatt durch Zusatz von Benzaldehyd zu der Aminlösung<sup>23)</sup>. Von diesem Aminoantipyrin ausgehend, wurden durch Alkylierung verschiedene Dialkyl-aminoantipyrine hergestellt, von denen das Dimethyl-aminoantipyrin unter dem Namen „Pyramidon“ den Grundkörper weitgehend verdrängt hat. Seine Wirksamkeit, die zwar langsamer beginnt, aber länger anhält, ist ungefähr 3—4mal so groß wie die des Antipyrins<sup>24)</sup>.

K n o r r hatte im Morphinmolekül ein tertiäres Stickstoffatom mit einer Methylgruppe erkannt. Um die Wirkung des Antipyrins zu steigern, schlug F i l e h n e vor, noch eine tertiäre, methylierte Aminogruppe einzuführen. Die Hoffnung, daß dadurch die Wirksamkeit noch steigen werde, ist dann auch durch das Experiment glänzend bestätigt worden.

<sup>21)</sup> S. dazu Patent-Anmldg. R. 59 927 (Riedel) (1890); Frdl. 3, 944.

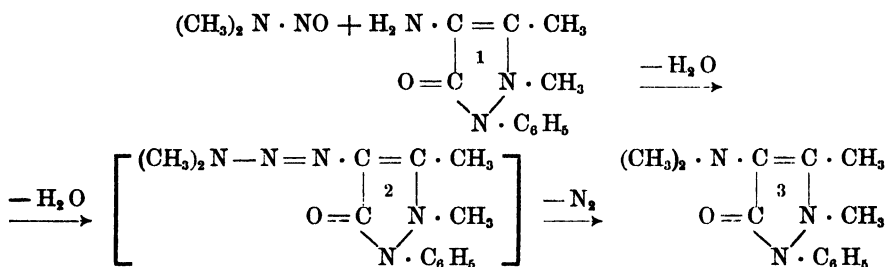
<sup>22)</sup> L. K n o r r, B. 17, 2039 (1884).

<sup>23)</sup> D.R.P. 71 261 (1893); Frdl. 3, 934; C. 1894, I 63.

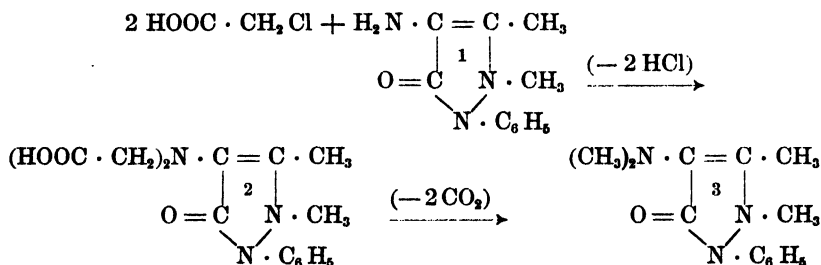
<sup>24)</sup> W. F i l e h n e, Berlin. Klinisch. Wochenschr. 1896, Nr. 48. Ztschr. f. klin. Med. 32, Heft 5 u. 6; C. 1897, I 302.

Bei der Herstellung des Pyramidons traten verschiedene Schwierigkeiten auf, da die Methylierung des Amino-antipyryns mit Alkylhalogeniden, Dimethyl-sulfat usw. größtenteils zu quaternären Ammoniumbasen führt<sup>25)</sup>. Man kann zwar aus solchen Ammoniumbasen durch Erhitzen ihrer Lösungen im Autoklaven auf 140—160° Alkylhalogenid abspalten und so Pyramidon erhalten<sup>26)</sup>, aber dieser Weg ist natürlich unbequem.

Glatter gelingt die Einführung des Dimethyl-amino-Restes an Stelle der Aminogruppe, wenn man das Amino-antipyryrin (1) mit Nitroso-dimethylamin im offenen Gefäße mehrere Stunden auf 110° erhitzt. Das zunächst entstehende Diazoderivat (2) spaltet besonders leicht in Gegenwart von Kupferpulver Stickstoff ab (3).



Ein weiteres, gutes Verfahren ist die Behandlung des Amino-antipyryns (1) mit Chloressigsäure in der Hitze. Die dabei entstehende Amino-antipyryrin-diessigsäure (2) gibt mit Salzsäure im Autoklaven bei 120° unter Abspaltung der beiden Carboxyle Pyramidon (3)<sup>27)</sup>.



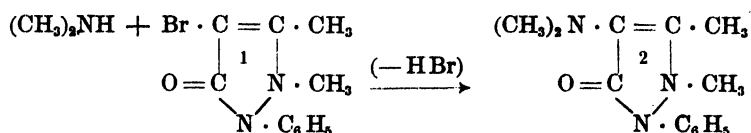
Statt das Amino-antipyryrin als Ausgangsmaterial zu verwenden, kann man auch über das Brom-antipyryrin zum Pyramidon gelangen. Brom-antipyryrin (1, S. 59) bildet sich ebenso leicht wie das Nitroso-antipyryrin durch Einwirkung von Brom auf Antipyryrin. Nur aus dem Brom-

<sup>25)</sup> D.R.P. 90 959 (1897); Frdl. 4, 1194; C. 1897, I 1006.

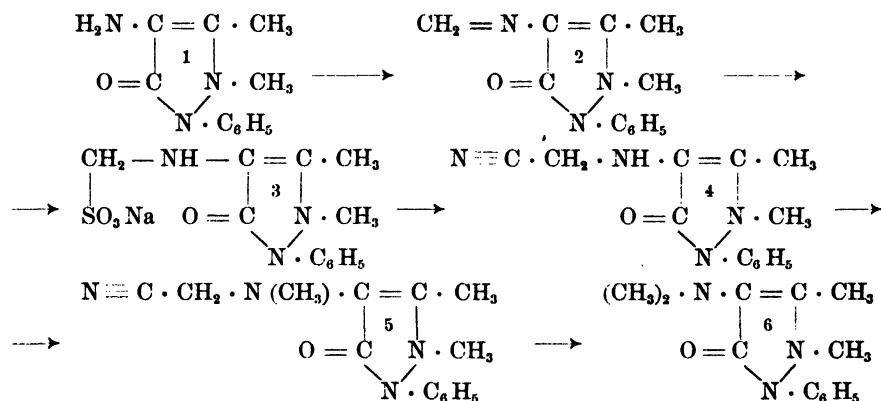
<sup>26)</sup> D.R.P. 111 724 (1901); Frdl. 6, 1139; C. 1900, II 614.

<sup>27)</sup> D.R.P. 144 393 (1903); Frdl. 7, 633; C. 1903, II 777.

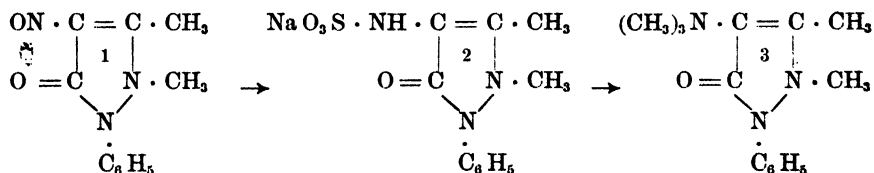
nicht aber aus dem Chlor- und Jod-antipyrin erhält man mit Dimethylamin Pyramidon (2)<sup>28)</sup>.



Ein anderes Verfahren beruht darauf, daß zunächst mit Formaldehyd aus Amino-antipyrin (1) Methylen-amino-antipyrin (2) hergestellt, an die Doppelbindung dann Natriumbisulfit angelagert und die entstehende Verbindung (3) mit Natriumcyanid in Cyan-methyl-amino-antipyrin (4) verwandelt wird. Bei der Alkylierung mit Methylhalogenid wird ein Methyl aufgenommen. Kocht man diesen Stoff (5) mit verdünnten Säuren, so erhält man unter Verseifung der Nitrilgruppe und Abspaltung von Kohlensäure das Dimethyl-amino-antipyrin (6)<sup>29)</sup>.



Außerdem wurde vorgeschlagen, das Nitroso-antipyrin (1) unmittelbar mit Natriumbisulfit in das Natriumsalz einer Amino-antipyrin-sulfonsäure umzuwandeln<sup>30)</sup>, die mit Ameisensäure und Formaldehyd beim Erhitzen Pyramidon ergibt<sup>31)</sup>.



<sup>28)</sup> D.R.P. 145 603 (1903); Frdl. 7, 635; C. 1903, II 1225.

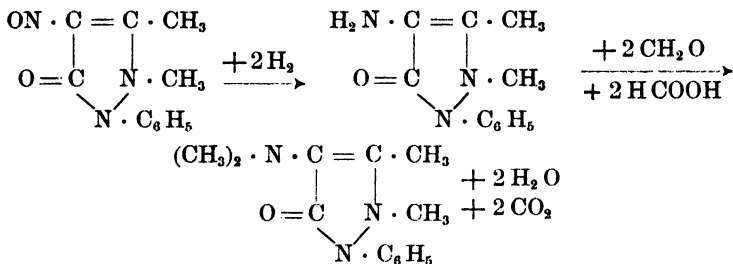
<sup>29)</sup> D.R.P. 184 850 (1907); Frdl. 8, 977; C. 1907, II 435.

<sup>30)</sup> D.R.P. 193 632 (1907); Frdl. 8, 980; C. 1908, I 1001.

<sup>31)</sup> Schweiz.P. 99 452 (1923); C. 1924, I 1272.



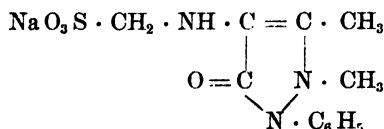
Es gelingt aber auch schließlich, aus Nitroso-antipyrin mit Hilfe von reduzierenden Mitteln wie Zink und Säure bei Anwesenheit von Formaldehyd direkt Pyramidon herzustellen. Statt den Wasserstoff aus Zink und Säure zu entwickeln, kann man auch mit gasförmigem Wasserstoff bei Anwesenheit von Nickel- oder Edelmetall-Katalysatoren unter Druck arbeiten. Auch mit Schwefelwasserstoff läßt sich hierbei reduzieren; man muß dann nur die eingeeengte Aminlösung zur Einführung der Methylene in ein Gemisch von Formaldehyd und Ameisensäure einfließen lassen. Nach 5-stündigem Erhitzen erhält man in fast quantitativer Ausbeute Pyramidon. Diese letzten direkten Verfahren sind wohl die wirtschaftlichsten<sup>32)</sup>.



Pyramidon ist in zahlreichen Kombinationspräparaten enthalten. Seine Molekülverbindung mit Butyl-chloralhydrat, das Trigem in, wurde schon früher (S. 25) erwähnt; naturgemäß hat man auch eine große Zahl von pyramidon-ähnlichen Körpern synthetisiert und untersucht, von denen vor allem „Melubrin“ und „Novalgin“ zu nennen sind.

#### Melubrin und Gardan.

Melubrin entsteht aus Amino-antipyrin mit Formaldehydlösung und Natriumbisulfit durch längeres Stehen bei mäßiger Wärme<sup>33)</sup>.



<sup>32)</sup> D.R.P. 360 423 (1926); Frdl. 14, 1251; C. 1923, II 407.

E.P. 214 261 (1924); C. 1926, I 501.

E.P. 223 192 (1924); C. 1926, 501.

Schweiz.P. 108 595 (1925); C. 1926, I 501.

D.R.P. 469 285 (1928); C. 1929, I 807.

D.R.P. 479 348 (1929); C. 1929, II 1592.

D.R.P. 500 521; C. 1930, II 1137.

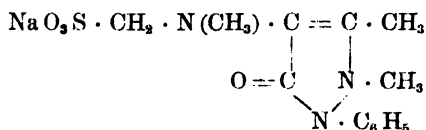
<sup>33)</sup> D.R.P. 254 711 (1912); Frdl. 11, 915; C. 1913, I 349.

D.R.P. 259 503 (1913); Frdl. 11, 917; C. 1913, I 1741.

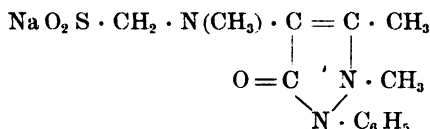
Es werden ihm gute Wirkungen auch bei Gelenkrheumatismus nachgerühmt. Melubrin kommt auch zusammen mit Pyramidon als Kombinationspräparat unter dem Namen „Gardan“ in den Handel.

### Novalgin.

Das Novalgin, das sich vom Melubrin nur dadurch unterscheidet, daß in die Aminogruppe vor oder nach der Umsetzung mit Formaldehyd und Bisulfit noch eine Methylgruppe eingeführt wird, ist auch für Morphiumentziehungskuren empfohlen worden<sup>34)</sup>.



Später hat man statt Formaldehyd und Natriumbisulfit Formaldehyd-sulfoxylat in das Amino-antipyrin eingeführt und diese Sulfinsäure noch methyliert. Es scheint, daß diese Verbindung jetzt unter dem Namen Novalgin verstanden wird<sup>35)</sup>. Nur diese wenigen Präpa-



rate haben sich neben dem Antipyrin selbst halten können; von ihnen ist aber das Pyramidon immer noch das bei weitem wichtigste Antipyreticum und Analgeticum geblieben.

## B. Phenacetin-Gruppe.

### Antifebrin.

In der Straßburger Spitals-Apotheke wurde infolge einer Verwechslung statt Antipyrin Acetanilid verabfolgt. Die Entfieberung trat daraufhin sehr bald ein, und durch diesen Zufall war die antipyretische Wirkung des Acetanilids und damit auch die des Anilins entdeckt. Anilin selbst ist nur deshalb als Antipyreticum nicht brauchbar, weil es einen Zerfall der roten Blutkörperchen hervorruft<sup>36)</sup>.

<sup>34)</sup> E.P. 164 002 (1921); C. 1921, IV 708.

Ö.P. 93 319 (1923); C. 1923, IV 802.

<sup>35)</sup> D.R.P. 467 627 (1928); C. 1929, II 1076.

D.R.P. 476 643 (1929); C. 1929, II 1221.

<sup>36)</sup> I. C a h n u. P. H e p p, C.-Bl. f. Klin. Med. 1886, Nr. 33. Pharmaz. Zentralhalle 27, 415; C. 1887, 101. Brl. Klin. Wchschr. 24, 4 (1887); C. 1887, 248.

Führt man aber in das Anilin Säurereste ein, dann wirkt es weniger giftig. Acetanilid ist erheblich weniger gefährlich, obgleich im Körper auch aus ihm neben Essigsäure Anilin gebildet wird. Nur vermag der Organismus hier das allmählich entstehende Anilin nach und nach zu dem ungefährlicheren p-Amino-phenol zu oxydieren. Es zeigte sich überhaupt bald deutlich, daß alle und nur diejenigen Benzol-Verbindungen, die im Körper in p-Amino-phenol übergehen können, Antipyretica sind<sup>27)</sup>. Das p-Amino-phenol wird mit Schwefelsäure bzw. Glucuronsäure gepaart ausgeschieden und kann im Harn mit Hilfe der Indophenol-Reaktion nachgewiesen werden.

In den folgenden Jahren führte sich das Acetanilid unter dem Namen „Antifebrin“ ein. Anilin läßt sich leicht durch Kochen mit Eisessig acetylieren; bei 120° setzt dabei eine lebhaftere Reaktion ein und langsam destilliert innerhalb von 2 Tagen bei weiterem Kochen Wasser und ein Teil der Essigsäure ab. Der Rückstand besteht in fast theoretischer Ausbeute<sup>28)</sup> aus geschmolzenem Acetanilid (Tafel 7,7).

Acetanilid wird heute kaum noch als Fiebermittel benutzt, aber es dient als Ausgangsmaterial für die Darstellung von p-Nitro-acetanilid (8).

Trotzdem man noch andere Acylreste in das Anilin eingeführt hat, wurde doch kein günstiger wirkendes Fiebermittel erhalten. Präparate, die aus Anilin mit Chlorkohlensäureester oder Glykokoll gewonnen wurden, boten gegenüber Acetanilid keine Vorteile, was nach dem oben Gesagten über das Schicksal von Acyl-anilinen im Körper auch theoretisch zu erwarten war. Durch Bromierung oder Sulfurierung des Acetanilids in p-Stellung oder durch Ersatz des noch freien Wasserstoff-Atoms am Stickstoff durch Alkyl konnte ebensowenig eine Wirkungssteigerung erzielt werden.

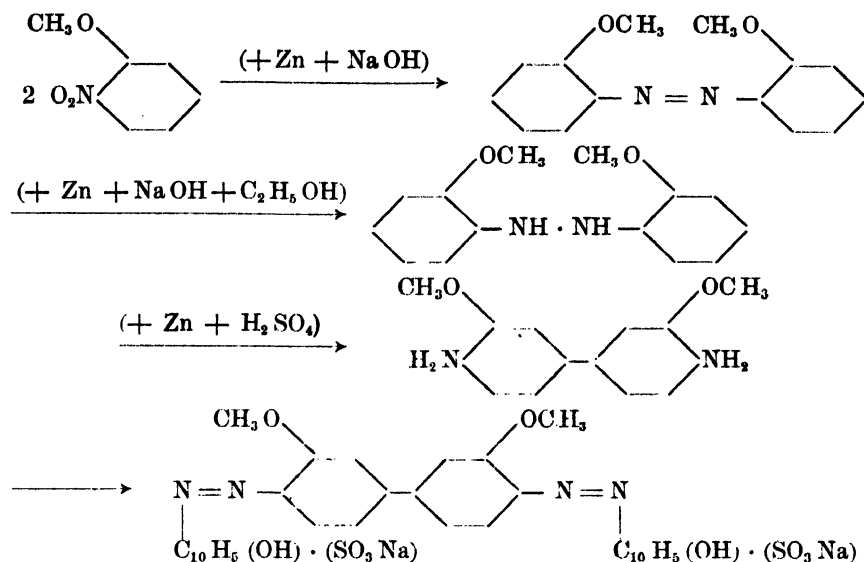
#### Phenacetin.

Erst durch einen zweiten glücklichen Zufall<sup>29)</sup> wurde ein erheblicher Fortschritt erzielt. Im Jahre 1887 lagen auf dem Hofe der Elberfelder Farbwerke 30 t p-Nitrophenol als Abfallprodukt von der Herstellung des o-Dianisidins, das für die Synthese von Azofarbstoffen, wie der Benzo-azurine usw. benötigt wurde:

<sup>27)</sup> O. Schmiedeberg, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 8, 1.

<sup>28)</sup> P. Müller, Chem.-Ztg. 36, 1050, 1055 (1912); C. 1912, II 1275.

<sup>29)</sup> C. Duisberg, Ztschr. angew. Chem. 26, 240 (1913); C. 1913, II 612.



Da man bei der Herstellung von o-Nitro-phenol die gleichzeitige Bildung der p-Nitro-Verbindung nicht vermeiden kann, war die Nutzbarmachung dieses Abfalls ein Problem geworden. Es tauchte schließlich der Gedanke auf, daraus über das p-Amino-phenol ein Antipyreticum herzustellen. Da der Organismus die ihm dargereichten Anilin-Derivate zu p-Amino-phenol oxydiert, so müßte man ihm durch die Darreichung von p-Amino-phenol oder dessen Abkömmlingen eine gewisse Arbeit abnehmen und dadurch helfen können, ein Prinzip in der Arzneimittelsynthese, das öfters erfolgreich war (s. auch S. 22 u. 162). Das p-Amino-phenol als solches kam allerdings als Antipyreticum deshalb nicht in Frage, weil phenolische Hydroxyl-Gruppen für die roten Blutkörperchen ebenfalls noch giftig sind. Auch durch die Acetylierung der Amino-Gruppe konnte daran nichts geändert werden. Man kam erst zum Ziele, als aus dem p-Amino-phenol Äther hergestellt wurde. Besonders p-Äthoxy-acetanilid erwies sich als sehr gutes Fiebermittel, das im Jahre 1887 unter dem Namen „Phenacetin“ eingeführt wurde. Zwar ist das Methoxy- und Propoxy-Derivat des Antifebrins noch wirksamer, aber dafür auch giftiger als die Äthoxy-Verbindung. Das Phenacetin besitzt in den gewöhnlichen Dosen nicht die bei dem Gebrauche von Antipyrin manchmal auftretende schädliche Nebenwirkung auf das Herz und auf das Blutbild (Methämoglobinämie).

Zur Synthese des Phenacetins wird Phenol (Tafel 7,11) in der Kälte mit halbkonzentrierter Salpetersäure nitriert. Bei der Wasser-

dampfdestillation geht o-Nitro-phenol über (17) und p-Nitro-phenol (12) bleibt zurück. Letzteres wird mit wässrig-alkoholischer Natronlauge und Äthylchlorid durch 10-stündiges Erhitzen im Autoklaven in p-Nitro-phenetol (13) übergeführt. Die Reduktion zum p-Phenetidin (14) wird mit Eisen und  $\frac{1}{25}$  der theoret. Menge an Salzsäure vorgenommen. Man gibt dabei eine Spur Platinchlorid hinzu, um die Umsetzung zu beschleunigen, die immerhin auch dann noch 6—8 Stunden in Anspruch nimmt. Nach dem Abpressen des Eisenhydroxyd-Schlammes, der das entstandene p-Phenetidin einschließt, wird das gesamte Gemenge getrocknet, mit Sägespänen gemischt und mit Toluol extrahiert. Die Acetylierung zum Phenacetin (15) wird ähnlich wie beim Antifebrin vorgenommen<sup>40</sup>). Das Rohprodukt muß sehr sorgfältig umgelöst werden, um ganz rein zu werden.

Bei dem Phenacetin versuchte man ebenso wie bei dem Antipyrin und anderen wichtigen Arzneimitteln natürlich auch den Herstellungsgang zu verbilligen oder zu verbessern. Zunächst seien zwei Verfahren genannt, die eine Nitrierung des Phenols vermeiden. Aus Chlorbenzol (24) erhält man bei der Nitrierung mit Salpeter-Schwefelsäure-Mischung o- und p-Nitro-chlorbenzol in quantitativer Ausbeute. Wenn man das Gemisch der beiden Nitro-chlorbenzole (25 u. 26) mit Ätzkali behandelt, erhält man ein Gemenge von o- und p-Nitro-phenol (17 u. 12), das leicht getrennt werden kann. Das zur Nitrogruppe o- und p-ständige Chloratom wird also beim Behandeln mit Alkali glatt durch die Hydroxylgruppe ersetzt, was übrigens bei dem m-Nitro-chlorbenzol nicht der Fall ist. Wenn man p-Nitro-chlorbenzol nicht mit Ätzkali allein, sondern mit Alkohol und geringen Mengen Ätzkali kocht, indem man den sich kondensierenden Alkohol durch einen Aufsatz mit Ätzkali zurückfließen läßt, dann kann man direkt p-Nitro-phenetol (13) herstellen. Der Alkohol nimmt ständig etwas Alkali beim Durchfließen auf, da er aber in gehörigem Überschusse vorhanden ist, tritt in p-Stellung zur Nitrogruppe für das Chlor nicht die Hydroxyl-, sondern die Äthoxy-Gruppe ein<sup>41</sup>).

Man kann auch vom Anilin (3) zum p-Nitro-phenol (12) gelangen. Dazu wird Acetanilid (7) zwischen 0° und 30° nitriert; das entstehende Gemisch von o- und p-Nitro-acetanilid wird mit Sodalösung in Wasser aufgeschwemmt und aufgekocht; da hierbei nur die entstandene o-Verbindung verseift wird, erhält man reines p-Nitro-acetanilid (8), das in schwach alkalischer Lösung glatt p-Nitranilin (9)

<sup>40</sup>) F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chem. (1. Auflage, 1921) 9, 44 u. 55.

<sup>41</sup>) E.P. 239 320 (1925); C. 1926, II 1336.

ergibt. Die Ausbeute auf Anilin berechnet beträgt immerhin 75%. Wie schon aus dem Verhalten des p-Nitro-chlorbenzols (25) (s. oben) hervorgeht, sind die zur Nitrogruppe p-ständigen Substituenten besonders gelockert. Daher ist es nicht notwendig, p-Nitranilin (9) zu diazotieren und dann zu verkochen, sondern die Amino-Gruppe wird schon beim Erhitzen mit Natronlauge durch Hydroxyl ersetzt und so p-Nitrophenol (12) erhalten<sup>42</sup>).

Außer vom Phenol (11), Chlorbenzol (24) und Anilin (3) führt auch vom Nitrobenzol (2) ein technisch durchführbarer Weg zum Phenacetin. Reduziert man Nitrobenzol (2) in konz. Schwefelsäure an Platinelektroden, so entsteht über das Phenyl-hydroxylamin (31) p-Amino-phenol (27)<sup>43</sup>). Dieses kann mit Essigsäure-anhydrid in das p-Acetamino-phenol (30) überführt werden, das mit Äthylbromid Phenacetin (15) ergibt<sup>44</sup>). Da aber letztere Reaktion nicht besonders günstig verläuft, hat man auch versucht, aus p-Amino-phenol (27) über das Benzyliden-amino-phenol (28), das gegen schwache alkoholische Lauge beständig ist, und das Phenetidin (14) zum Phenacetin (15) zu gelangen. Die Benzyliden-Verbindung (28) kann mit Äthylbromid äthyliert und aus dem entstandenen Phenyläther (29) dann mit verdünnter Salzsäure Phenetidin (14) erhalten werden<sup>45</sup>).

Interessant ist schließlich noch ein Verfahren, das man bei der Phenetidin-Darstellung technisch angewandt hat und das theoretisch aus einem Molekül Phenetidin zwei Moleküle ergibt. Man diazotiert Phenetidin (14) und kuppelt das Diazoniumsalz mit Phenol in Sodalösung. Das entstehende p-Äthyl-dioxy-azobenzol (32) läßt sich äthylieren, und das p-Diäthoxy-azobenzol (33) kann mit Zinn und Salzsäure reduzierend in zwei Moleküle Phenetidin (14) gespalten werden<sup>46</sup>). Wenn man die Hälfte acetyliert und die andere Hälfte zu demselben Kreislauf neu verwendet, läßt sich das Verfahren kontinuierlich gestalten.

Am Phenacetin-Molekül selbst läßt sich nicht viel verändern, ohne daß ein Verlust der antipyretischen Wirkung eintritt. Die Verbindungen, die in o- und m-Stellung zur acylierten Amino-Gruppe Alkyläther enthalten, sind giftiger als die p-Verbindungen. Da die größte

<sup>42</sup>) E. Fournéau, Heilmittel d. organ. Chemie, 1927, S. 12.

<sup>43</sup>) I. Houben, Die Methoden d. org. Chemie; G. Thieme, Leipzig, 1922, II, 238.

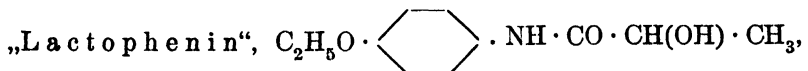
<sup>44</sup>) D.R.P. 85 988 (1896); Frdl. 4, 1166; C. 1896, I 1120.

<sup>45</sup>) D.R.P. 69 006 (1893); Frdl. 3, 55; C. 1893, II 407.

<sup>46</sup>) D.R.P. 48 543 (1889); Frdl. 2, 526; C. 1889, II 769.

Wirksamkeit dem Äthoxy-acetanilid zukommt, lohnt es sich nicht, statt der Äthylgruppe andere Alkyle komplizierterer Art einzuführen. Die einzige Veränderung, die man am Phenacetin-Molekül vornehmen kann, ist also die Einführung von anderen Acylen in die Amino-Gruppe. Es dürfen dies nur Acylreste sein, die leicht abgespalten werden. Wesentlich ist ja immer, daß p-Amino-phenol oder seine einfachsten Derivate im Körper gebildet werden können. Von allen Präparaten aus der Phenacetin-Reihe, wie „Salophen“, „Dulcin“, „Apolysin“ u. a. haben wohl nur zwei Bedeutung behalten: das „Lactophenin“, in dem der Rest der Milchsäure und das „Phenokoll“, in dem der des Glykokolls an Stelle der Acetylgruppe des Phenacetins steht.

#### Lactophenin.



wird aus milchsaurem p-Phenetidin durch Erhitzen auf 130—180° erhalten. Man kann auf Phenetidin auch Milchsäure-ester, -amid oder -anhydrid unter geeigneten Bedingungen einwirken lassen<sup>47)</sup>. Das Lactophenin ist infolge seiner Hydroxyl-Gruppe in der Seitenkette leichter löslich als das Phenacetin. Außerdem wird die Lactyl-Gruppe leichter abgespalten als die Acetyl-Gruppe. Das Lactophenin wird besonders gegen Neuralgien benutzt; daneben besitzt es noch sedative und hypnotische Wirkung.

#### Phenokoll.

Wird Phenetidin mit Chlor- oder Brom-essigsäure umgesetzt und dann das Halogen der Halogen-acetyl-Gruppe durch längere Einwirkung eines großen Überschusses Ammoniaks durch die Aminogruppe ersetzt<sup>48)</sup>, so erhält man „Phenokoll“,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ ; ein anderes Verfahren zu seiner Herstellung ist die Umsetzung von Phenetidin mit Glykokollester oder -amid bei 130—150°<sup>49)</sup>. Phenokoll besitzt merkwürdigerweise nur sehr geringe und vorübergehende Wirkung speziell auf Infektionsfieber. Dafür wirkt es antiseptisch, wenn auch nicht so stark wie das Phenacetin. Interessant ist, daß beim Ersatze der Aminogruppe des Phenokolls durch die Car-

<sup>47)</sup> D.R.P. 70 250 (1893); Frdl. 3, 911; C. 1893, II 855.

D.R.P. 81 539 (1895); Frdl. 4, 1157; C. 1895, II 328.

<sup>48)</sup> D.R.P. 59 121 (1891); Frdl. 3, 915; C. 1892, I 550.

<sup>49)</sup> D.R.P. 59 874 (1891); Frdl. 3, 918; s. C. 1892, I 550.

boxylgruppe ein Stoff entsteht, der in jeder Richtung vollkommen unwirksam ist<sup>50</sup>).

### Anhang: Gruppe des Guajakols.

#### Guajakol.

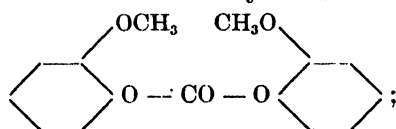
Da die Synthese des Guajakols (Tafel 7,20) sehr gut im Zusammenhange mit den Synthesen der Phenacetin-Gruppe betrachtet werden kann, soll sie hier eingefügt werden, obgleich das Guajakol pharmakologisch zum Phenacetin keine Beziehung hat.

Das o-Nitro-phenol (17) ist nicht nur für Farbstoffe ein wichtiges Ausgangsmaterial, sondern man erhält aus ihm auch am besten den Monomethyl-äther des Brenzkatechins, das Guajakol. Nach Methylierung des o-Nitrophenols (17) mit Dimethylsulfat reduziert man das entstandene o-Nitroanisol (18) zu o-Amino-anisol (19), das nach der Diazotierung durch Verkochen in gesättigter Kupfersulfat-Lösung in Guajakol (20) übergeht. Bei diesem Verfahren machte die Verkochung der Diazo-Verbindung einige Schwierigkeiten<sup>51</sup>). Infolgedessen ist noch eine große Anzahl anderer Verfahren für die technisch brauchbare Guajakol-Synthese erprobt worden, auf die aber einzugehen sich erübrigt.

Die großen Hoffnungen, die man auf die klinische Verwertbarkeit des Guajakols und seiner Derivate für die Behandlung der Tuberkulose gesetzt hatte, haben sich in keiner Weise erfüllt. Vielleicht wird durch Guajakol und seine Derivate eine Appetitzunahme bei Tuberkulose hervorgerufen, so daß dadurch indirekt eine gelinde Besserung eintritt<sup>52</sup>).

#### Duotal.

Die freie Hydroxylgruppe im Guajakol ruft eine gewisse Ätzwirkung hervor. Daher hat man das Hydroxyl in verschiedener Weise verestert und Präparate wie das „Duotal“ und das „Benzosol“ geschaffen, die auch gegen Tuberkulose angewandt wurden. Das Duotal ist der Kohlensäureester des Guajakols,



<sup>50</sup>) S. Fränkel, Arzneimittel-Synthese, 6. Auflage, 1927, S. 296.

<sup>51</sup>) D.R.P. 167 211 (1905); Frdl. 8, 128; C. 1906, I 721.

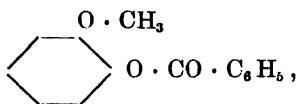
<sup>52</sup>) Es kann nicht scharf genug hervorgehoben werden, daß auf die menschliche Tuberkulose weder die Guajakol-Präparate noch die später zu besprechenden Gold-Präparate irgendeine sicher nachweisbare unmittelbare Wirkung besitzen; s. dazu auch: R. Schnitzer, Zeitschr. angew. Chem, 43, 744 (1930).



man erhält es, wenn man Guajakol in alkalischer Lösung mit Phosgen behandelt<sup>53</sup>), oder auch wenn man das Natriumsalz des Guajakols mit Chlorkohlensäure-ester umsetzt<sup>54</sup>).

### Benzosol.

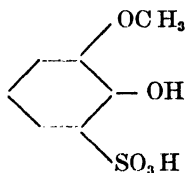
„Benzosol“,



der Benzoesäure-ester des Guajakols, entsteht schon, wenn Guajakol oder besser sein Kaliumsalz mit Benzoylchlorid auf dem Wasserbade erwärmt werden<sup>55</sup>).

### Thiocol.

Andere Versuche, aus dem Guajakol neue, wirksame Präparate herzustellen, gingen von dem Gedanken aus, durch Sulfurierung das Molekül wasserlöslicher zu machen. Bei der Sulfurierung des Guajakols unterhalb von 100° — bei hoher Temperatur wird nämlich die Methoxylgruppe verseift — erhält man nebeneinander die o- und p-Sulfonsäure, die sich durch die verschiedene Löslichkeit ihrer Erdalkali-Salze trennen lassen<sup>56</sup>). Das bittersüßlich schmeckende Kaliumsalz der o-Guajakolsulfonsäure ist als „Thiocol“ im Handel und wird viel gekauft, trotzdem es kaum etwas nützt.



Nach einer allgemeinen Erfahrung setzt die Einführung von Säure-Resten die Wirksamkeit von Arzneimitteln stark herab, und so ist es nicht verwunderlich, daß man vom Thiocol erheblich größere Dosen als z. B. vom Duotal benötigt, um eine Reizwirkung zu erzielen. Thiocol wird im Körper nicht in Guajakol verwandelt, sondern unverändert wieder ausgeschieden; seine einzige Wirkung besteht in einer Verringerung der Gallensekretion<sup>57</sup>), die durch das Guajakol erhöht wird.

<sup>53</sup>) D.R.P. 58 129 (1891); Frdl. 3, 850.

<sup>54</sup>) D.R.P. 60 716 (1891); Frdl. 3, 852; C. 1892, II 212.

<sup>55</sup>) D.R.P. 55 280 (1890); Frdl. 2, 549; C. 1891, I 1024.

<sup>56</sup>) D.R.P. 188 506 (1907); Frdl. 8, 936; C. 1907, II 1467.

<sup>57</sup>) M. Petrova, Ztschr. physiol. Chem. 74, 429 (1911); C. 1911, II 1873.

## C. Salicylsäure-Gruppe.

## Salicylsäure.

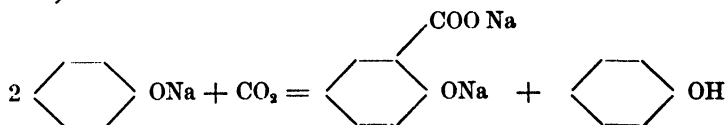
Salicylsäure wirkt nur beim akuten Gelenkrheumatismus antipyretisch. Man kennt den Erreger dieser Krankheit nicht, aber es wird vermutet, daß er zu den Bakterien, d. h. also den niedrigsten pflanzlichen, und nicht zu den Protozoen, den niedrigsten tierischen Organismen gehört. Solange man die Ursache des Gelenkrheumatismus nicht näher kennt, ist die Einordnung der Salicylsäure und ihrer Derivate unter die Antipyretica pharmakologisch zu rechtfertigen. Chemisch gehört die Salicylsäure ebenso wie das Phenacetin zu den einfachen aromatischen Substanzen, so daß man ihre Besprechung zwanglos an dieser Stelle einfügen kann.

Schon von Kolbe, auf den die Salicylsäure-Synthese im wesentlichen zurückgeht, wurde ihre antiseptische und gärungshemmende Wirkung erkannt. Ihre große Bedeutung für die Medizin erlangte sie aber erst, als ihre Wirkung gegen Gelenkrheumatismus entdeckt wurde.

Im Jahre 1838 wurde erstmalig aus Salicyl-aldehyd,



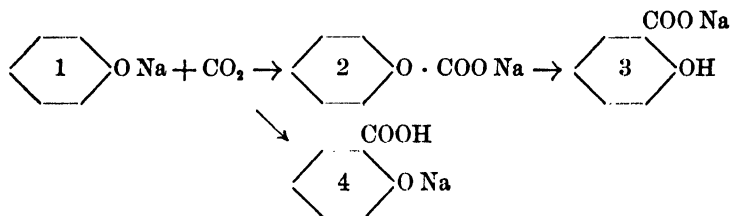
der im Spiräen-Öl vorkommt, durch Behandlung mit Kalilauge Salicylsäure hergestellt. Im Jahre 1860 hat Kolbe sie als eine Oxysäure erkannt und ihren leichten Zerfall in Phenol und Kohlendioxyd festgestellt. 1877 nahm er eins der ersten deutschen Reichspatente auf die Herstellung der Salicylsäure aus Phenolnatrium und Kohlendioxyd. Wenn man zwei Moleküle Natrium-phenolat und ein Molekül Kohlensäure bei 200° umsetzt, dann entsteht ein Molekül Dinatrium-salicylat und daneben erhält man ein Molekül Phenol zurück<sup>58)</sup>. Nimmt man statt des Natrium-phenolats das Kaliumsalz, dann lagert sich das zuerst entstehende Kaliumsalz der o-Oxy-benzoesäure, besonders beim Erhitzen auf über 180°, in die p-Verbindung um<sup>59)</sup>.



<sup>58)</sup> D.R.P. 426 (1877); Frdl. 1, 229; C. 1878, 478.

<sup>59)</sup> D.R.P. 48 356 (1889); Frdl. 2, 132; C. 1889, II 1008.

Die Kolbe'sche Synthese ist in der Folgezeit von R. Schmitt dahin abgeändert worden, daß das Einleiten von Kohlensäure in ganz trockenes, fein gepulvertes Natrium-phenolat (1) unter Kühlung vorgenommen wird, wobei sich das gesamte Natrium-phenolat in phenolkohlensaures Natrium (2) verwandelt. Wenn man dann unter 4 bis 7 Atm. Druck dieses Salz auf 120—140° erhitzt, erhält man fast die theoretische Ausbeute an dem Mononatrium-Salze der Salicylsäure<sup>60</sup>). Der Reaktionsmechanismus ist übrigens von anderer Seite<sup>61</sup>) später so gedeutet worden, daß unter einfacher Addition von Kohlendioxyd an Phenolnatrium



Phenolnatrium-o-carbonsäure (4) entsteht. Die Salicylsäure kann durch Sublimation oder Wasserdampfdestillation gereinigt werden, wobei aber Substanz verloren geht. Am zweckmäßigsten werden die entstandenen Salicylsäure-Laugen mit Zinn(2)-chlorid versetzt, wobei die Verunreinigungen sich als Öl absetzen, von denen getrennt wird. Nach Zusatz von Salzsäure scheidet sich die Salicylsäure rein ab<sup>62</sup>).

Zur therapeutischen Verwendung löst man diese technisch reine Salicylsäure nochmals aus Wasser um. Salicylsäure selbst wird aber kaum medizinisch verwandt; ihr Natriumsalz wird in den Kliniken bei Gelenkrheumatismus gegeben. Worauf die Wirkung der Salicylsäure, bzw. ihrer Derivate beruht, ist trotz verschiedener Theorien nicht aufgeklärt. Vom chemischen Standpunkt aus ist es auffallend, daß nur die o-, nicht die m- und p-Oxy-benzoensäuren diese Wirkungen bei Gelenkrheumatismus hervorbringen. Während die Dissoziationskonstante des Natriumsalzes der Salicylsäure rund 0,1 ist, beträgt sie bei der m- nur den 10. und bei der p-Verbindung den 100. Teil dieses

<sup>60</sup>) R. Schmitt, Journ. prakt. Chem. [2] 31, 397 (1885); C. 1885, 750. D.R.P. 29 939 (1884); Frdl. 1, 233. — D.R.P. 38 742 (1886); Frdl. 1, 234.

<sup>61</sup>) S. Tijmstra, B. 38, 1384 (1905); C. 1905, I 1465.

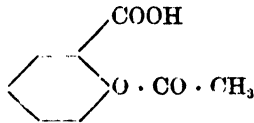
<sup>62</sup>) D.R.P. 65 131 (1892); Frdl. 3, 826; C. 1893, I 71.

D.R.P. 67 893 (1893); Frdl. 3, 827; C. 1893, II 64.

Wertes. Die Wirkung dieser Säuren scheint also in enger Beziehung mit ihrem Dissoziationsvermögen zu stehen<sup>63</sup>).

### Aspirin.

Da die Hydroxylgruppe der Salicylsäure ebenso, wie wir es schon beim Guajakol sahen, unangenehme Ätzwirkungen im Organismus ausübt, lag es nahe, sie zu acetylieren. Acetylierte Salicylsäure wird erst im Darm wieder regeneriert, so daß diese Präparate keine unangenehmen Nebenwirkungen im Magen entfalten können. Trotzdem wurde die Acetyl-salicylsäure,



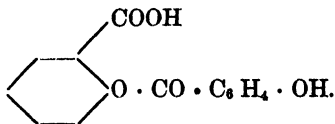
das „Aspirin“, erst 1899 eingeführt. Andere Namen dafür sind „Acetylin“ und „Acylosal“. Die Acetyl-salicylsäure ist neben den vielen basischen ein saures Antipyreticum. Ihre Darstellung ist sehr leicht. Salicylsäure wird mit Essigsäure-anhydrid, das etwas konz. Schwefelsäure oder auch andere katalytisch wirksame Stoffe enthält, versetzt und die Lösung auf Temperaturen bis 100° erwärmt<sup>64</sup>).

### Amatin.

Ein ganz ähnlich aus m-Kresol über die m-Kresotinsäure leicht herstellbares, neues Antipyreticum ist die Acetyl-m-kresotinsäure, die als „Amatin“ in den Handel kommt. Sie soll ebenso wie Aspirin wirken, aber die mitunter sehr lästige Schweißabsonderung, die nach Aspirineinnahme auftritt, soll nach Amatin ausbleiben.

### Diplosal.

Naturgemäß ist auch versucht worden, andere Acyle in die Salicylsäure einzuführen, wodurch allerdings keine Wirkungssteigerung mehr erzielt wurde. Man hat als Acyl einen zweiten Salicylsäure-Rest verwandt und dadurch ein Präparat erhalten, in dem sozusagen eine 107-proz. Salicylsäure vorliegt; denn im Magen-Darm-Kanal wird das zweite Molekül Salicylsäure wieder hydrolytisch abgespalten:



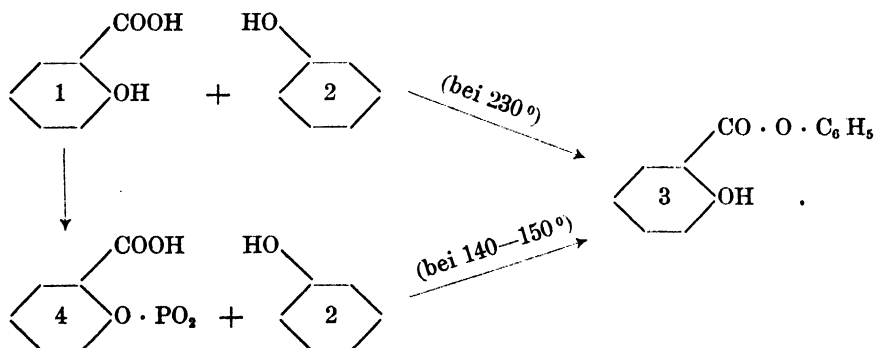
<sup>63</sup>) E. Fournneau, Heilmittel d. org. Chemie, 1927, S. 38.

<sup>64</sup>) F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), I 163.

Das Präparat, das unter dem Namen „Diplosal“ in den Handel kommt, erhält man, wenn Salicylsäure mit sauren Kondensationsmitteln, wie Phosgen, Phosphor-trichlorid oder Thionyl-chlorid umgesetzt und das entstandene Kondensationsprodukt noch einmal mit Salicylsäure gekuppelt wird<sup>65</sup>). Ähnliche Präparate, in denen zwei Salicylsäure-Reste am phenolischen Hydroxyl durch eine Dicarbonsäure verknüpft waren, sind das „Diaspirin“ und das „Novaspirin“ gewesen.

### Salol.

Andere Derivate der Salicylsäure sind durch Veresterung ihrer Carboxylgruppe erhalten worden. Diese Umwandlung läßt sich so durchführen, daß man z. B. Salicylsäure mit Phenol oder dessen Natriumsalze und Phosphor-oxychlorid auf 120—125° erhitzt. Dabei entsteht der Phenol-ester der Salicylsäure, das „Salol“<sup>66</sup>). Eine andere Synthese für das Salol (3) beruht darauf, daß man Salicylsäure (1) auf 230° erhitzt. Dabei wird teilweise Kohlendioxyd abgespalten und das entstehende Phenol (2) kondensiert sich mit der restlichen Salicylsäure unter Wasserabspaltung<sup>67</sup>). Man kann auch erst aus Salicylsäure und Phosphor-pentoxyd Salicyl-metaphosphorsäure (4) herstellen, die beim Erhitzen mit Phenol auf 140—150° in Salol (3) übergeht<sup>68</sup>).



Im Salol kommen im wesentlichen die antibakteriellen Eigenschaften der Salicylsäure zur Wirkung; es wird besonders als Darm- und Blasendesinfiziens angewandt.

<sup>65</sup>) D.R.P. 211 403 (1909); Frdl. 9, 925; C. 1909, II 319.

D.R.P. 214 044 (1909); Frdl. 9, 927; C. 1909, II 1284.

<sup>66</sup>) D.R.P. 38 973 (1886); Frdl. 1, 237; C. 1887, 738.

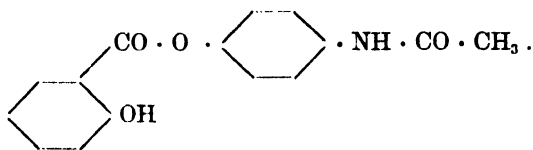
<sup>67</sup>) D.R.P. 62 276 (1892); Frdl. 3, 834; C. 1892, II 104.

<sup>68</sup>) D.R.P. 75 830 (1894); Frdl. 4, 153; C. 1894, II 503.

D.R.P. 85 565 (1896); Frdl. 4, 154; C. 1896, I 1151.

## Salophen.

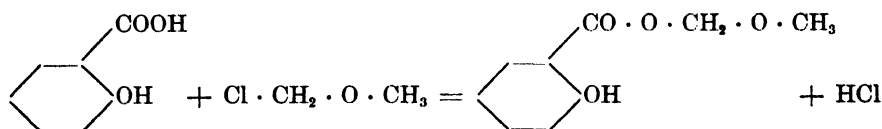
Ein Salol, in dem noch eine acetylierte p-Aminogruppe am Phenolkern vorhanden ist, ist das „Salophen“:



Es wird in der Kinderpraxis wegen seiner Geruch- und Geschmackslosigkeit als Aspirin-Ersatz und zur Nachbehandlung des akuten Gelenkrheumatismus verwendet. In ihm tritt die Salol-Wirkung gegenüber der salicylsäure-ähnlichen wieder zurück. Zu seiner Gewinnung stellt man zunächst aus Salicylsäure und p-Nitrophenol mit Phosphoroxychlorid in ganz entsprechender Weise wie bei der oben zuerst genannten Salol-Synthese das p-Nitrosalol her. Durch dessen Reduktion mit Eisen und Salzsäure und nachfolgende Acetylierung des Amins erhält man Salophen. Die Salicylsäure kann auch mit Acetyl-p-aminophenol in Gegenwart von Kondensationsmitteln unmittelbar umgesetzt werden<sup>69)</sup>.

## Mesotan.

Zwei Ester der Salicylsäure, die nach dem Salol-Prinzip gebaut sind und gegen Rheumatismus als äußeres Mittel zum Einreiben gebraucht werden, sind das „Mesotan“ und das „Spirosal“. Das Mesotan wird aus Salicylsäure und Monochlor-methyläther,  $\text{Cl}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OCH}_3$ , in Benzol bei  $40^\circ$  gewonnen<sup>70)</sup>. Den Monochlor-methyläther erhält man aus Trioxy-methylen in Methanol beim Einleiten von Salzsäure<sup>71)</sup>. Das Mesotan soll allerdings bei Einreibungen starke Reizwirkungen besitzen.



## Spirosal.

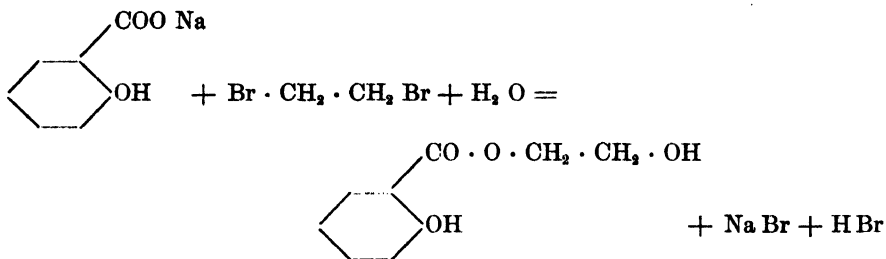
Besser scheint sich das „Spirosal“, der Monoglykol-ester der Salicylsäure, der ebenso angewandt wird, zu bewähren. Zu seiner

<sup>69)</sup> D.R.P. 62 533 (1892); Frdl. 3, 835; C. 1892, II 855. D.R.P. 69 289 (1893); Frdl. 3, 836; C. 1893, II 600.

<sup>70)</sup> D.R.P. 137 585 (1902); Frdl. 7, 622; C. 1903, I 112.

<sup>71)</sup> D.R.P. 135 310 (1902); Frdl. 6, 1284; C. 1902, II 1164.

Darstellung setzt man Natriumsalicylat mit Äthylenbromid in Gegenwart von Wasser um<sup>72)</sup>:

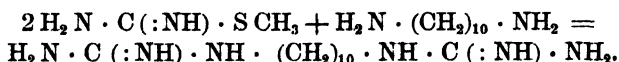


### Anhang: Guanyl-thioharnstoffe, Biguanide, Synthalin.

Bei Muskelrheumatismus haben sich auch noch einige Verbindungen aus einer ganz anderen chemischen Klasse neuerdings als analgetisch wirksam erwiesen, nämlich aromatische Guanyl-thioharnstoffe, vor allem *p*-Äthoxy-phenyl-guanyl-thioharnstoff,  $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH} \cdot \text{C} (: \text{NH}) \cdot \text{NH}_2$ <sup>73)</sup>. Diese Wirkung, die im wesentlichen auf dem lose gebundenen Schwefel beruht, wurde gelegentlich der Synthese von Biguaniden gefunden, wofür Guanyl-thioharnstoffe als Zwischenprodukte hergestellt worden waren. Die Gewinnung von Biguaniden hatte im Hinblick auf ein synthetisches Arzneimittel, das ähnlich wie das Hormon Insulin den Blutzuckergehalt bei Zuckerkranken senkt, besonderes Interesse.

### Synthalin.

Dieses von M. Heyn synthetisierte Produkt, das Synthalin, ist Dekamethylen-biguanid, das aus dem Dekamethylen-diamin mit Methyl-thioharnstoff beim Erwärmen konz. Lösungen leicht hergestellt werden kann<sup>74)</sup>:



Synthalin und auch „Neosynthalin“, das Undekamethylen-biguanid, senken aber ebenso wie die entsprechenden Di-biguanide, z. B. das Dekamethylen-di-biguanid<sup>75)</sup> nur deshalb den Blut-

<sup>72)</sup> D.R.P. 218 466 (1910); Frdl. 9, 941; C. 1910, I 782.

<sup>73)</sup> K. H. Slotta, R. Tschesche und H. Dreßler, B. 63, 208 (1930); C. 1930, I 1288.

<sup>74)</sup> D.R.P. 463 576 (1928); C. 1928, II 1486.

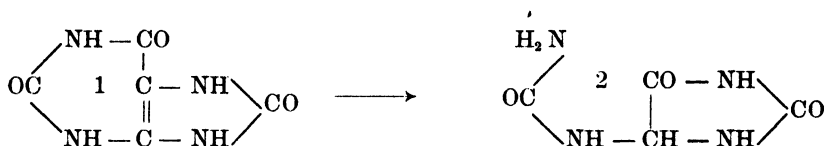
<sup>75)</sup> K. H. Slotta u. R. Tschesche, B. 62, 1399 (1929); C. 1929, II 725.

zucker, weil sie die Oxydation des Zuckers katalysieren. Sie geben aber dem Organismus nicht gleichzeitig die Fähigkeit zum Aufbau von Glykogen aus Zucker zurück, was das Insulin vermag. Das Synthalin besitzt den Vorzug, daß es per os gegeben werden kann, während Insulin durch Injektion verabfolgt werden muß. Aber das Synthalin kann das natürliche Hormon in seiner Gesamtwirkung keineswegs ersetzen.

### D. Atophan-Gruppe.

Die antipyretische und antineuralgische Wirkung des Atophans berechtigt, die Arzneimittel dieser Reihe hier anschließend abzuhandeln, obgleich das Hauptanwendungsgebiet der Atophan-Derivate das der gichtischen Erkrankungen ist.

Die Gicht beruht auf einer Ansammlung von Harnsäure in den Gelenken. Man versuchte, diese schädlichen Harnsäure-Ablagerungen durch Abbau zu beseitigen, oder sie in lösliche Form zu überführen und auszuschleimen. Eine Zeitlang schien es, als ob der chemische Abbau der Harnsäure (1) zum Allantoin (2) im Körper durch o - O x y -



chinolin und besonders seine Derivate möglich wäre. Doch hat das o-Oxy-chinolin keine dauernde Bedeutung erlangt.

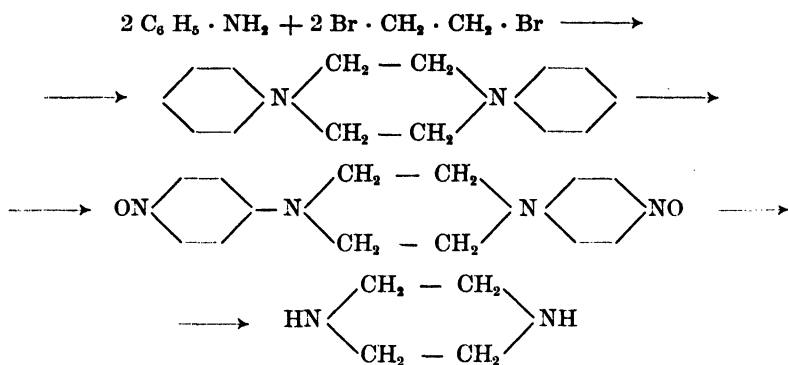
Es bleibt also nur der zweite Weg, die Harnsäure in lösliche Form zu überführen oder sie auszuschleimen. Da das Lithiumsalz der Harnsäure leicht löslich ist, wurde versucht, durch Lithiumpräparate die Gicht zu beeinflussen. Man erwartete außerdem harnsäure-lösende Wirkung von Basen, wie Piperazin und Lysidin, von denen das erstere noch im Handel ist, obgleich über seine Wirkungslosigkeit kaum eine Meinungsverschiedenheit besteht.

Piperazin kann aus Äthylenbromid und Anilin über das Diphenyl-dinitroso-piperazin, das sich mit schwefliger Säure spalten läßt<sup>76)</sup>, gewonnen werden<sup>77)</sup>:

<sup>76)</sup> D.R.P. 74 628 (1894); Frdl. 3, 957; C. 1894, 184.

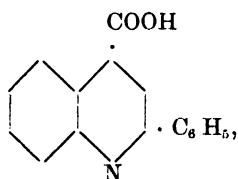
<sup>77)</sup> D.R.P. 60 547 (1891); Frdl. 3, 948; C. 1892, 1056.





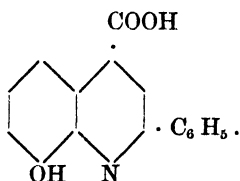
## A t o p h a n.

Dem Problem der Gichtheilung durch Harnsäure-Ausschleimung ist man erst wesentlich näher gekommen, als die Wirkung des „A t o p h a n s“ im Jahre 1908 entdeckt wurde<sup>76)</sup>. Die Synthese dieses Stoffes,



der 2-Phenyl-quinolin-4-carbonsäure = 2-Phenyl-cinchoninsäure, ist allerdings schon viel früher ausgeführt worden, ohne daß man den therapeutischen Wert der Substanz erkannt hätte.

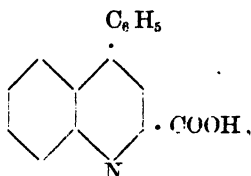
Das Atophan wirkt im Körper auf die Harnsäure ausschwemmend, wobei es in 8-Oxy-2-phenyl-cinchonin-säure übergeht:



Bei den vielen Versuchen, das Atophan abzuwandeln, zeigte sich, daß seine Wirksamkeit davon abhängt, daß der stickstoffhaltige Ring noch mit einem Benzol-Ringe verschmolzen ist. In diesem Benzol-Ringe können noch Hydroxyle oder Carboxyle vorhanden sein, durch die sogar eine Wirkungssteigerung bedingt wird. Die Atophan-Wirkung

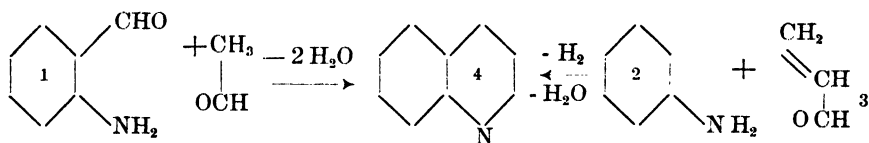
<sup>76)</sup> A. Nicolaier u. M. Dohrn, Dtsch. Arch. klin. Med. **93**, 331 (1908).

sinkt, wenn im Pyridin-Ring des Moleküls neben dem Phenyl-Rest in Stellung 2 noch ein zweites Phenyl oder auch ein Hydroxyl, eine Äthyl- oder Amino-Gruppe vorhanden ist. Nur eine Methyl-Gruppe schadet nicht. Interessant ist es weiter, daß die Carboxyl- und die Phenyl-Gruppe am stickstoffhaltigen Ringe nicht vertauscht sein dürfen. Ein „umgekehrtes“ Atophan,



ist unwirksam.

Für die Synthese des Atophans sind die beiden Verfahren grundlegend, die in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts für die Synthese von Chinolin und seinen Derivaten entdeckt worden sind. Nach der ersten dieser Synthese läßt sich *o*-Amino-benzaldehyd (1) mit Acetaldehyd in Gegenwart einer Spur Lauge kondensieren; *o*-Amino-benzaldehyd ist aber schwer zugänglich.

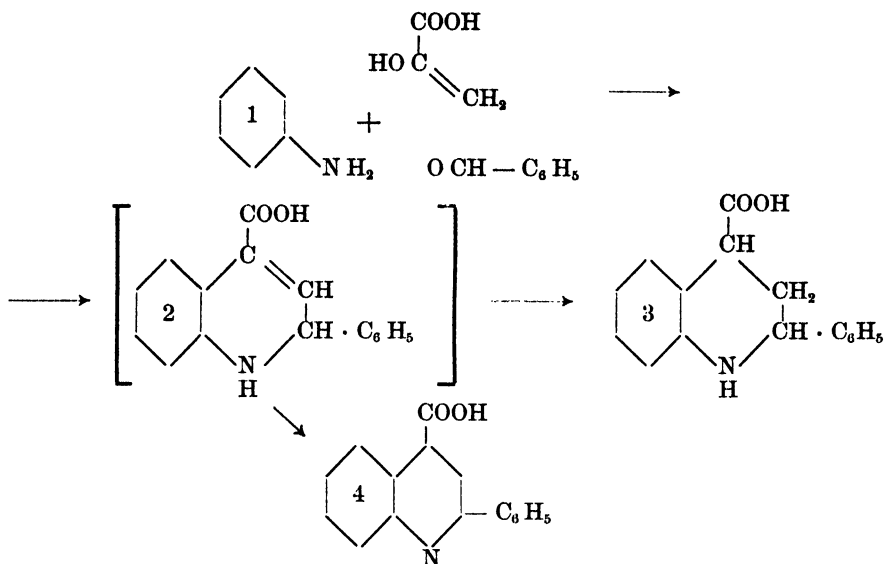


Nach der zweiten, der Skraupschen Chinolin-Synthese geht man von Anilin (2) aus und erhitzt dieses mit Glycerin und Schwefelsäure bei Gegenwart von etwas Nitrobenzol. Hierbei wird das entstehende Acrolein (3) mit dem Anilin zu Chinolin kondensiert. Auf diese Synthese geht die erste Darstellung des Atophans zurück<sup>79)</sup>. Aus Benzaldehyd, Brenztraubensäure und Anilin (1, S. 78) in abs. alkoholischer Lösung erhält man auf dem Wasserbade Atophan (4), daneben aber zu 50% noch Tetrahydro-atophan (3)<sup>80)</sup>, da bei der Reaktion die beiden überschüssigen Wasserstoffatome nicht durch Nitrobenzol abgefangen werden können.

<sup>79)</sup> O. Doebner u. M. Giesecke, A. 242, 290 (1887); C. 1888, 42.

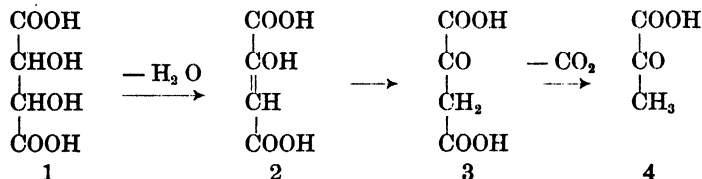
W. Pfitzinger, Journ. f. prakt. Chem. [2] 38, 583 (1888); C. 1889, I 220.

<sup>80)</sup> S. Bodforß, A. 455, 41 (1927); C. 1927, II 824.



Man kann die Synthese auch so durchführen, daß man erst aus Anilin und Benzaldehyd die Schiffsche Base herstellt, die nur noch mit Brenztraubensäure kondensiert werden muß. Es bildet sich intermediär ein Dihydro-atophan (2), das unter den Reaktionsbedingungen in Atophan (4) und Tetrahydro-atophan (3) übergeht.

Zur Herstellung der Brenztraubensäure destilliert man Weinsäure (1) mit Natriumbisulfat aus Kupfer-Retorten, wobei über die Oxy-maleinsäure (2) Oxalessig-säure (3) und schließlich Brenztraubensäure (4) entsteht<sup>61</sup>).

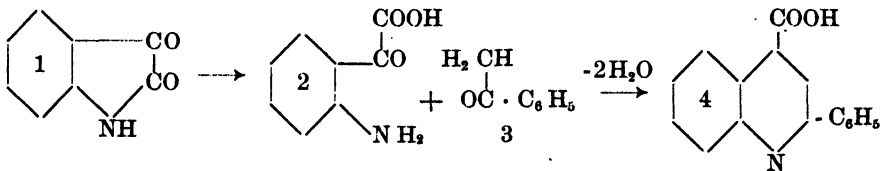


Als die Atophan-Wirkung gefunden worden war, ist mehreren Fabriken die Herstellung sehr verschiedener Atophan-Derivate geschützt worden. Statt Anilin kann man danach verschiedene andere Amine benutzen; an Stelle von Benzaldehyd lassen sich die verschiedensten Aldehyde zur Kondensation mit Brenztraubensäure verwenden<sup>62</sup>).

<sup>61</sup>) F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), II 659.

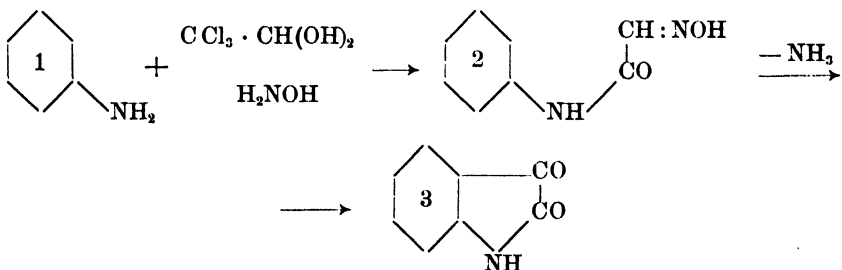
<sup>62</sup>) F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage 1928), I 761.

Eine weitere Synthese für Atophan und seine Derivate, die bessere Ausbeuten ergibt, geht auf die oben erwähnte erste Chinolin-Synthese zurück. Man geht dabei nicht von *o*-Amino-benzaldehyd aus, sondern benutzt Isatin (Tafel 1, 12), das in Gegenwart von Alkali



hier so reagiert, als ob Isatinsäure (2) vorläge. Bei der Kondensation mit einem Aldehyd oder einem Keton in Gegenwart von Kalilauge in absolutem Alkohol erhält man Derivate der Cinchoninsäure. Nimmt man Acetophenon (3), so entsteht Atophan (4)<sup>83</sup>) (siehe auch Tafel 1, 13 und Tafel 7, 34). Die Kondensation von Isatin mit Acetophenon läßt sich aber auch ohne Alkohol durchführen, wobei fast theoretische Ausbeuten erzielt werden<sup>84</sup>).

Isatin ist aus der technischen Indoxyl-Schmelze leicht zugänglich. Denn das Indoxyl läßt sich mit Luft direkt zu Isatin oxydieren<sup>85</sup>). Außerdem ist es möglich, Indigo durch Oxydation mit Salpetersäure und Chromtrioxyd in Isatin zu überführen<sup>86</sup>). Ein interessantes Laboratoriumsverfahren für die Isatinherstellung führt über das aus Anilin (1), Chloralhydrat und Hydroxylamin gut zugängliche Isonitrosoacetanilid (2), das mit konz. Schwefelsäure unter Ammoniak-Abspaltung sehr leicht in Isatin (3) übergeht<sup>87</sup>).



<sup>83</sup>) W. Pfitzinger, Journ. prakt. Chem. [2], 38, 582 (1888); C. 1889, I 220.

<sup>84</sup>) D.R.P. 287 304 (1913); Frdl. 12, 719; C. 1915, II 933.

<sup>85</sup>) D.R.P. 105 102 (1899); Frdl. 5, 394; C. 1900, I 238.

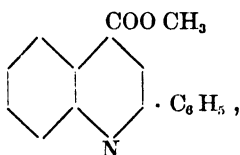
<sup>86</sup>) D.R.P. 229 815 (1909); Frdl. 10, 353; C. 1911, I 360.

<sup>87</sup>) Organic Syntheses, J. Wiley u. Sons, New York, 5, 14, 1925.

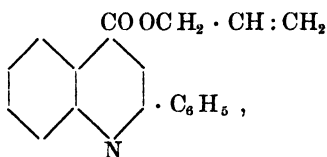
Nach der letztgenannten Atophan-Synthese, bei der aber an Stelle des Acetophenons alle möglichen anderen Ketone verwandt werden können, sind die verschiedensten Homologen des Atophans dargestellt worden. So hat man Aceto-naphton, Aceto-tetrahydro-naphthalin, Oxy-acetophenon, Jod-acetophenon, Aceto-salicylsäure usw. benutzt<sup>88)</sup>.

#### Novatophan, Atochinol.

Aber nicht nur die verschiedensten Ausgangsprodukte wurden zur Synthese von atophan-ähnlichen Substanzen verwandt; auch das fertige Atophan wurde noch verschiedentlich verändert. So hat man es sulfuriert, hydriert, oxydiert usw. Außerdem sind die Amide, Anilide und sehr viele Ester des Atophans dargestellt und auf ihre Wirkung geprüft worden. Aber nur der Methylester, das „Novatophan“,



und der Allyl-ester, das „Atochinol“,

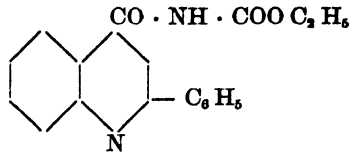


haben sich auf die Dauer noch als brauchbar erwiesen. Ihre Herstellung aus den Salzen oder den Halogeniden geschieht nach den bekannten Methoden der Estergewinnung. Das Novatophan besitzt vor dem Atophan den Vorzug, nicht bitter zu schmecken. Das Atochinol schmeckt aromatisch und soll stärker als das Atophan auf die Harnsäure-Ausscheidung und auf das Fieber wirken, und auch einen stärkeren analgetischen Effekt besitzen.

#### Fant an.

Als Fant an wird jetzt ein Urethan-Derivat des Atophans eingeführt,

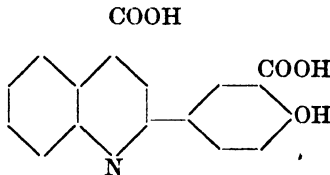
<sup>88)</sup> F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage 1928), I 761.



daß man aus dem Atophanyl-chlorid und Urethan bzw. aus dem Atophan-amid mit Chlorkohlensäure-ester<sup>99)</sup> erhält. Es wird ihm indifferenter Geschmack und ein guter antineuralgischer und antirheumatischer Effekt nachgerühmt.

### Hexophan.

Außer diesen Abwandlungen des Atophan-Moleküls sind die Natrium- und Lithiumsalze sowie Mischungen des Atophans mit

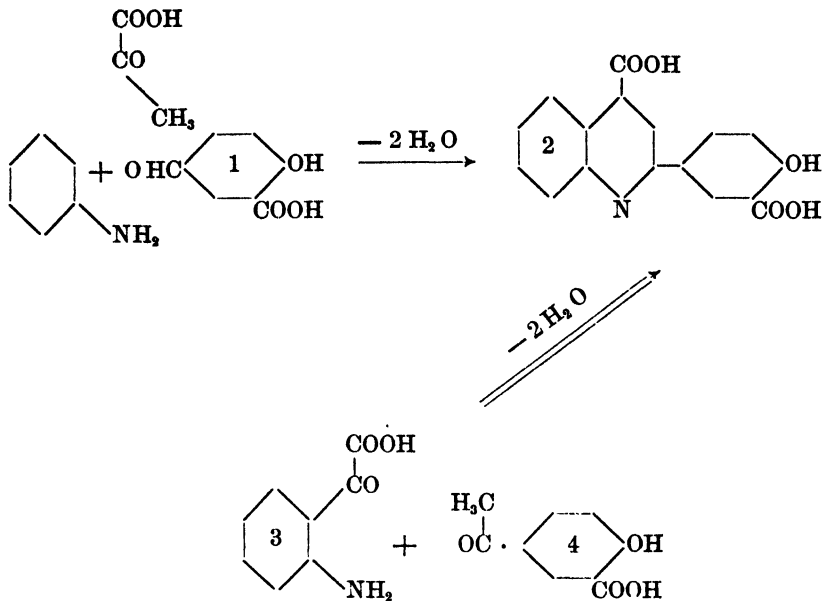


Salicylsäure im Handel. Eine interessante Kombination des Atophans mit Salicylsäure ist das „Hexophan“; es soll vollkommen ungiftig und reizlos sein, was auf die Anwesenheit zweier Carboxyl-Gruppen zurückzuführen ist. Zu Injektionen wird das Dinatrium-Salz des Hexophans hergestellt.

Die Synthese des Hexophans (2, S. 82) kann auf den beiden für atophanähnliche Körper in Frage kommenden Wegen durchgeführt werden. Aus Anilin und Aldehydo-salicylsäure (1) erhält man in alkoholischer Lösung eine Schiff'sche Base, die mit Brenztraubensäure kondensiert wird. Da die Herstellung der Aldehydo-salicylsäure aus Salicylsäure, Natronlauge und Chloroform aber zu einem Gemische zweier Aldehydo-salicylsäuren führt, ist dieser Weg unvorteilhaft. Besser kondensiert man Isatin (3) bei Gegenwart von 33-proz. Kalilauge mit Aceto-salicylsäure (4) zu Hexophan. Aceto-salicylsäure wird aus Salicylsäure und Acetylchlorid mit etwas Eisenchlorid als Katalysator gewonnen<sup>99)</sup>.

<sup>99)</sup> E.P. 304 655 (1929); C. 1929, II 2074.

<sup>99)</sup> D.R.P. 293 467 (1916); Frdl. 12, 726; C. 1916, II 532.



## Tetrophan.

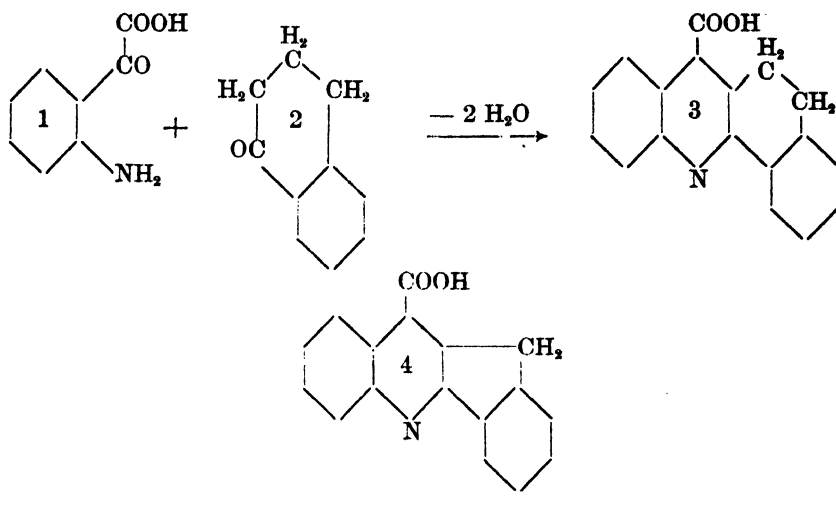
Ein Stoff, der chemisch dem Atophan sehr nahe steht und hier infolgedessen mit erwähnt werden soll, das „Tetrophan“, besitzt eine ganz andere Wirkung wie das Atophan. Diese Verbindung enthält zwischen dem Phenyl- und der unbesetzten Stelle im Pyridin-Ringe des Atophans noch eine Brücke aus zwei Methylengruppen. Das Tetrophan hat keinerlei harnsäure-ausschlemmende, sondern nur eine strychnin-ähnliche Wirkung. Ebenso wie dieses Alkaloid wird es bei Rückenmark-Schwindsucht, spinaler Kinderlähmung und dergl. angewendet. Seine Wirkung ist dadurch bedingt, daß eine  $\gamma$ -Pyridin-carbonsäure zwischen einem Benzol- und einem Naphthalin-Kern eingebaut ist. Die partielle Hydrierung des letzteren ist für die Wirkung nicht entscheidend. Wichtig ist dagegen die Länge der Brücke, die zwischen dem Benzol- und dem Pyridin-Ringe eingeschoben ist. Der Stoff, der an Stelle der zwei nur eine Methylengruppe enthält (4, S. 83), ist unwirksam<sup>91)</sup>.

Die Darstellung entspricht der des Atophans vollständig, nur kondensiert man das Isatin (1) nicht mit Acetophenon, sondern mit

<sup>91)</sup> J. v. Braun, A. 451, 1 (1927); C. 1927, I 1312.

<sup>92)</sup> D.R.P. 362 539 (1922); Frdl. 14, 524; C. 1928, II 1248.

$\alpha$ -Tetralon in Gegenwart von Lauge<sup>92</sup>).  $\alpha$ -Tetralon (2) ist leicht zugänglich; denn aus Naphthalin wird im Großen durch Hydrierung Tetralin gewonnen, und bei der Oxydation mit Chromsäure entsteht daraus  $\alpha$ -Tetralon.



## IV. Lokalanästhetica.

### A. Cocaingruppe.

Während die Narcotica und Hypnotica auf das Zentralnervensystem wirken, sollen die Lokalanästhetica die Empfindlichkeit der sensiblen Nervenenden vermindern oder unterdrücken; die Muskeln und das motorische Nervensystem sollen möglichst durch sie nicht betroffen werden. Selbstverständlich sind aber auch alle Hypnotica in geringerem oder höherem Grade Lokalanästhetica. Eine scharfe Grenze zwischen diesen beiden Gruppen von Substanzen läßt sich also nicht ziehen.

#### Cocain.

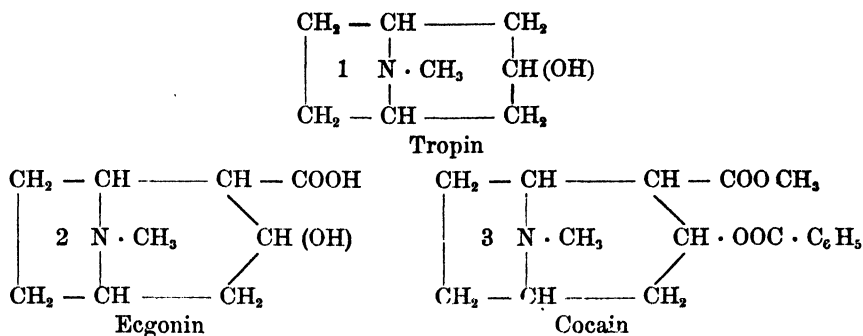
Als Lokalanästheticum bietet uns die Natur das Cocain, ein Alkaloid, das 1860 von Niemann isoliert wurde. Cocain kommt in den Blättern eines Strauches vor, der vor allem in Java in Plantagen oder auch häufig, wie bei uns der Buxbaum oder Liguster, als Wege-einfassung gezogen wird. Den Indianern Südamerikas diente Cocain schon seit langem als Anregungsmittel beim Lastentragen; 1868 wurde



es schon einmal als Lokalanästheticum empfohlen, aber erst 1882 erfolgte seine Einführung in den Arzneischatz. 1885 kostete noch ein Kilogramm Cocain 13 000 Mk.; im nächsten Jahre ging der Preis auf 3000 Mk. herunter und heute beträgt er nur noch ungefähr 300 Mk.

Das Cocain ist als salzsaures Salz leicht wasserlöslich und seine wässrige Lösung durch Erhitzen sterilisierbar. Es hat eine langanhaltende anästhesierende Wirkung und verursacht weder beim Injizieren noch beim Einträufeln ins Auge Brennen, auch schädigt es die Nervenfasern nicht. Cocain ist aber sehr giftig, wenn es in die Blutbahn eindringt. Als Alkaloid gibt es mit Schwermetallsalzen Fällungen, eine Eigenschaft, die bei einem idealen Anästheticum unerwünscht ist. Während das Cocain eine gefäßzusammenziehende (vaso-constrictorische) Wirkung besitzt, haben die vielen synthetischen Lokalanästhetica diese Wirkung allermeistens nicht, so daß man sie mit Adrenalin (Suprarenin) zusammen injizieren muß, um ihre Wirkung an der Stelle der Injektion auch möglichst lange festzuhalten. Man nimmt aber bei den synthetischen Lokalanästheticis diese kleine Unbequemlichkeit sehr gern in Kauf. Haben doch die meisten synthetischen Ersatzmittel den großen Vorzug, daß sie nicht die euphorische Wirkung des Cocains besitzen, die dieses zu einem der gefährlichsten Rauschgifte macht. Die synthetischen Lokalanästhetica würden das Cocain längst vollkommen verdrängt haben, wenn dieses Alkaloid nicht zu Genußzwecken verwandt würde. An diesem Mißbrauch vermochten auch die Bemühungen des Völkerbundes bisher nicht viel zu ändern.

Der hohe Preis des Cocains hat weitestgehend synthetische Versuche zu seiner Darstellung angeregt, die schon zu Erfolgen führten, ehe noch die vollkommene Konstitutionsaufklärung des Cocain-Moleküls geglückt war. Die Arbeiten von Lossen, Einhorn, Ladenburg und Merling, sowie die Krönung dieser Aufklärungsarbeiten durch Willstätter, der um die Jahrhundertwende die Konstitution des Cocains beweisen und bald danach auch durch die erste Synthese erhärten konnte, können an dieser Stelle nicht des Näheren geschildert werden. Dem Cocain liegt als Stammkörper das Tropin (1) zu Grunde, ein Stoff aus zwei aneinandergeketteten Ringen, einem Methylpyrrolidin- und einem p-Oxymethylpiperidin-Ringe. Das Carboxyl-Derivat des Tropins ist das Ecgonin (2), das durch Veresterung mit Methylalkohol und Benzoylierung Cocain (3) ergibt.



Halbsynthetisch wird das Cocain heute in Europa aus Ecgonin auf dem soeben genannten Wege wirklich hergestellt. Im Rohcocain sind nämlich noch Zimtsäure-ester des Methyl-ecgonins enthalten, die man früher einfach durch Oxydation mit Kaliumpermanganat zerstört hat, was zu Verlusten von ungefähr 10% an Cocain führte. Besser spaltet man daher das Rohcocain heute erst zum Ecgonin und verestert dieses zum Reincocain.

Zur Cocain-Gewinnung werden die gemahlene Blätter des Cocastrauches erschöpfend mit 3-proz. Schwefelsäure extrahiert, der Auszug mit Soda stark alkalisch gemacht und das Cocain mit Toluol ausgezogen. Dem Toluol wird das Rohöl mit 10-proz. Schwefelsäure entzogen. Durch 12—18stündiges Erhitzen des Rohöls mit 50-proz. Schwefelsäure erhält man Ecgonin. Das Ecgonin wird nun mit Methylalkohol und Schwefelsäure wieder verestert und dann die sekundäre Alkoholgruppe mit Benzoylchlorid und Kaliumcarbonat benzyliert. Nach Überführung in das salzsaure Salz erhält man durch sehr vorsichtige Reinigung reines Cocainhydrochlorid<sup>1)</sup>.

### Psicain.

Die vier asymmetrischen Kohlenstoffatome des Cocains bedingen theoretisch das Vorhandensein von 4 d- und 4 l-Formen und demnach 4 verschiedenen Racematen. Da bei den Tropin-Derivaten das Hydroxyl zur Methyl-Gruppe am Stickstoff noch in cis- oder trans-Stellung stehen kann, so gibt es auch bei den Cocainen außerdem noch Derivate des Tropins und des  $\psi$ -Tropins<sup>2)</sup>. In der Natur kommt das l-Cocain vor. Außer ihm sind noch 5 der möglichen Isomeren synthetisiert worden, unter denen das d- $\psi$ -Cocain das ungiftigste und

<sup>1)</sup> D.R.P. 47 602 (1889); Frdl. 2, 512; C. 1889, II 720.

<sup>2)</sup> R. Willstätter u. M. Bommer, A. 422, 18 (1921); C. 1921, I 736.

wirksamste sein soll<sup>3)</sup>). Es kommt unter dem Namen „Psicain“ in den Handel und hat teils begeisterte Anhänger gefunden, teils heftige Gegner, diese besonders in Amerika. Jedenfalls ist die Frage, ob es dem l-Cocain wirklich vorzuziehen ist, noch nicht vollkommen entschieden.

Das ursprüngliche Ausgangsmaterial für die Cocain-Synthesen ist Citronensäure (Tafel 8, a), die mit Schwefelsäure unter Wasser- und Kohlenoxyd-Abspaltung Aceton-dicarbonensäure ergibt<sup>4)</sup>). Wenn man die Aceton-dicarbonensäure verestert und diesen Di-ester (b) mit wässerig-alkoholischer Kalilauge behandelt, dann entsteht unter Enolisierung und Verseifung der einen Ester-Gruppe das Dikaliumsalz der Ester-säure<sup>5)</sup>). Nach Neutralisation des Enol-Kaliums mit der berechneten Menge Oxalsäure entsteht durch Elektrolyse bei 0° in einer Ausbeute von 12% Succinyl-di-essigester (2). Diese Umsetzung verläuft entsprechend der bekannten Kolbeschen Kernsynthese für Paraffine oder zweibasische Säuren<sup>6)</sup>).

Der Succinyl-diessigester (2) wird mit konz. wässerigem Methylammonium-acetat im Überschusse etwas erwärmt, wobei quantitativ Methyl-pyrrol-diessigester (3) entsteht<sup>7)</sup>, der durch Reduktion mit Wasserstoff und Edelmetall-Katalysator in N-Methyl-pyrrolidin-diessigester (4) übergeht<sup>8)</sup>. Läßt man auf diese Verbindung Natrium in Cymol-Lösung bei 160—170° einwirken, dann entsteht unter lebhafter Reaktion Tropinon-carbonsäure-ester (6)<sup>9)</sup>).

Die diesem Tropinon-carbonsäureester (6) zu Grunde liegende Säure (11) kann man auch, wie Willstätter schon früher fand, aus Tropinon (10) erhalten, wenn man dieses mit Kohlendioxyd behandelt<sup>10)</sup>. Es ist dies die der Kolbeschen Salicylsäure-Synthese entsprechende Reaktion.

<sup>3)</sup> R. Gottlieb, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **97**, 113 (1923); C. **1923**, III 409.

<sup>4)</sup> Organic Syntheses, J. Wiley and Sons, New York, **5** (1925), 5, 55.

<sup>5)</sup> R. Willstätter u. A. Pfannenstiehl, A. **422**, 1 (1921); C. **1921**, I 733.

<sup>6)</sup> D.R.P. 300 672 (1917); Frdl. **13**, 848; C. **1920**, II 338.

<sup>7)</sup> R. Willstätter u. A. Pfannenstiehl, A. **422**, 1 (1921); C. **1921**, I 733.

<sup>8)</sup> R. Willstätter u. M. Bommer, A. **422**, 18 (1921); C. **1921**, I 736.

<sup>9)</sup> D.R.P. 302 401 (1921); Frdl. **13**, 848; C. **1920**, IV 42.

<sup>10)</sup> R. Willstätter u. A. Bode, A. **326**, 49 (1903); C. **1903**, I 841.

Wird Tropinon-carbonsäure elektrolytisch reduziert und verestert, dann erhält man den Ecgonin-methylester (7)<sup>11)</sup>, der auch mit Hilfe von Natrium-amalgam (7) oder elektrolytisch<sup>12)</sup> in schwachsaurer Lösung aus dem Tropinon-carbonsäureester (6) erhalten werden kann.

Für das Tropinon (10) wurde von R o b i n s o n während des Krieges eine außerordentlich einfache Synthese entdeckt. Aus Pyrrol (c) und Hydroxylamin erhält man über das Succinyl-dioxim (d) den Succin-dialdehyd (5). Aus ihm entsteht mit Methylamin und Aceton in Wasser Tropinon (10) in allerdings geringer Ausbeute. Läßt man aber Succin-dialdehyd (5), Methylamin und aceton-dicarbon-saures Calcium zwei Tage in wässriger Lösung stehen und neutralisiert dann die Lösung des entstandenen Calciumsalzes der Tropinon-dicarbon-säure (9) mit Salzsäure, dann erhält man bis zu 42% Tropinon als Hydrochlorid (10)<sup>13)</sup>.

Auf Grund dieser Erfahrungen wurde auch die Kondensation von Aceton-dicarbon-säureester mit Methylamin und Succin-dialdehyd (5) durchgeführt, die gute Ausbeute an Tropinon-dicarbon-säureester ergab<sup>14)</sup>. Man kann diese Dicarbon-säure-ester unter milden Bedingungen in saurem oder alkalischem Medium vorsichtig verseifen, wobei gleichzeitig ein Mol Kohlendioxyd abgespalten wird<sup>15)</sup>. In der oben erwähnten Weise läßt sich der Tropinon-carbonsäureester (6) zum Tropin-carbonsäureester (7) reduzieren. Hat man von vornherein mit dem Methylester gearbeitet, dann erhält man in dieser Reaktionsstufe den Ecgonin-methylester, oder vielmehr ein Gemisch der Racemate seiner beiden stereoisomeren Formen (7).

Aus dem Reaktionsgemisch läßt sich der d,l- $\psi$ -Ecgoninmethylester als ziemlich schwer löslicher Körper abschneiden<sup>16)</sup>. Um zum Psicain zu kommen, trennt man die optischen Antipoden mit d- $\alpha$ -Brom-campher- $\beta$ -sulfonsäure. Das d-brom-campher- $\beta$ -sulfonsaure Salz des d- $\psi$ -Ecgonin-methylesters scheidet sich zuerst aus. Man macht den Ester frei und benzoiliert ihn<sup>17)</sup>. Das sekundäre weinsaure Salz dieses Körpers ist das Psicain (8).

<sup>11)</sup> D.R.P. 406 715 (1924); Frdl. 14, 1295; C. 1925, I 1812.

<sup>12)</sup> D.R.P. 408 869 (1925); Frdl. 14, 1295; C. 1925, I 1812.

<sup>13)</sup> R. R o b i n s o n, Journ. chem. Soc. London, 111, 762 (1917); C. 1918, I 631.

<sup>14)</sup> D.R.P. 354 950 (1922); Frdl. 14, 1293; C. 1922, IV 438.

<sup>15)</sup> D.R.P. 352 981 (1922); Frdl. 14, 1294; C. 1922, IV 161.

<sup>16)</sup> D.R.P. 406 215 (1924); Frdl. 14, 1295; C. 1925, I 1812.

<sup>17)</sup> D.R.P. 389 359 (1923); Frdl. 14, 1297; C. 1924, II 762.

### Anhang: Atropin-Gruppe.

#### Atropin.

In der Anwendung stehen dem Cocain bzw. dem Psicain die Alkaloide der Atropin-Gruppe teilweise sehr fern. Manche besitzen überhaupt kaum noch anästhesierende Wirkungen, aber rein chemisch sind diese Substanzen den Cocainen so nahe verwandt, daß sie hier eingeschaltet werden müssen. Das Atropin ist das wichtigste Alkaloid aus der Tollkirsche (*Atropa belladonna*), aus der es in ähnlicher Weise wie das Cocain gewonnen wird. Es ist interessant, daß die Tropin-ester der drei nahe verwandten Säuren Tropasäure,  $\text{CH}_2(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{COOH}$ , Mandelsäure,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{COOH}$ , und Benzoesäure,  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{COOH}$ , in der angegebenen Reihenfolge steigende lokalanästhesierende Wirkung besitzen. Das Atropin (Tafel 8, 12), also der Ester des Tropins mit der Tropasäure, hat ganz schwache, das Homatropin (17), der Ester des Tropins mit der Mandelsäure, schon etwas stärkere und das Benzoyl-tropein, d. h. der Tropinester der Benzoesäure, eine noch verstärkte lokalanästhesierende Wirkung. Andererseits beruht die pupillenerweiternde (mydriatische) Wirkung des Atropins und des Homatropins größtenteils auf der Veresterung des Tropins mit aromatischen Säuren, die noch eine Hydroxylgruppe enthalten, wie eben Tropasäure und Mandelsäure.

#### Homatropin, Eumydrin.

Das „Homatropin“ wird hie und da in der Augenheilkunde verwandt, mehr aber noch das „Eumydrin“ (16), das aus Atropin nach den verschiedenen Methoden zur Darstellung von Ammoniumsalzen gewonnen werden kann. Am besten erhitzt man Atropin (12) mit Methyl-nitrat 2 Stunden im Autoklaven auf  $110^\circ$ <sup>18)</sup>.

Das Homatropin (17) läßt sich direkt entweder durch Umestern des Atropins mit Mandelsäure und Salzsäure gewinnen oder auch dadurch, daß man erst das Tropin (13) herstellt und dieses dann verestert, indem man durch eine Schmelze von Tropin und Mandelsäure Salzsäure leitet<sup>19)</sup>.

#### Tropacocain.

Während das Eumydrin und das Homatropin Derivate des Tropins selbst sind, ist das „Tropacocain“ (15), das neben Cocain im

<sup>18)</sup> D.R.P. 138 443 (1902); Frdl. 7, 691; C. 1903, I 427.

<sup>19)</sup> A. Ladenburg, A. 217, 82 (1883); C. 1883, 538.  
D.R.P. 95 853 (1897); Frdl. 4, 1211; C. 1898, I 813.

Cocastrauch auch natürlich vorkommt, ein Derivat des  $\psi$ -Tropins (14). Die anästhesierende Wirkung des Tropicocains tritt schneller als die des Cocains ein, hält aber nicht so lange an. Es wird besonders zur Lumbal-(Rückenmarks-)Anästhesie benutzt. Die entsprechende Verbindung der Tropin-Reihe, das Benzoyl-tropein, besitzt ja, wie schon oben erwähnt, neben der anästhesierenden auch eine mydriatische Wirkung, die dem Tropicocain fast gänzlich fehlt.

Von dem synthetisch herstellbaren Tropinon (10) führen zum Tropicocain (15) verschiedene Wege. Am besten reduziert man Tropinon elektrolytisch, wobei  $\psi$ -Tropin direkt in 50% der theoretischen Ausbeute erhalten wird, während bei anderen Reduktionsmethoden mehr Tropin entsteht<sup>20</sup>). Letzteres ist auch durch Abspaltung des Tropasäurerestes aus Atropin (12) mit Baryumhydroxyd zugänglich und kann durch Erhitzen mit Natriumamylat zum  $\psi$ -Tropin umgelagert werden<sup>21</sup>). Durch Benzoylierung erhält man aus ihm dann Tropicocain (15).

Die vielen Untersuchungen chemisch-pharmakologischer Art, die am Cocain und seinen Derivaten durchgeführt wurden, haben deutlich gezeigt, auf welche Konfiguration es bei den lokalanästhetisch wirksamen Substanzen ankommt. Sichtlich beruht die Wirkung des Cocains auf folgenden vier Strukturelementen, wenn man von dem Einfluß des Gesamtmoleküls absieht:

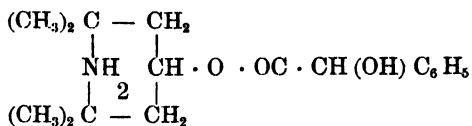
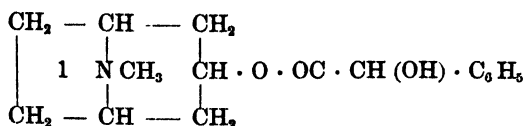
1. Wie man schon aus der veränderten Wirkung sieht, die hydroxylhaltige, aromatische Säuren gegenüber anderen Säureresten, wie z. B. dem der Benzoesäure, für das Cocain-Molekül besitzen, ist die Acylierung des zum Stickstoff  $\gamma$ -ständigen Hydroxyls von ausschlaggebender Bedeutung. Ist diese Hydroxylgruppe überhaupt unbesetzt, wie z. B. im Egonin-methylester, so ist die Substanz wirkungslos. Die Benzoylierung führt zu den wirksamsten Lokalanästheticis, während man durch Veresterung mit aliphatischen Säuren zu ganz wirkungslosen Substanzen kommt. Steht das acylierte Hydroxyl zum Stickstoff nicht in  $\gamma$ -Stellung, dann ist die Wirkung verschwunden.

2. Es ist schon darauf hingewiesen worden, daß im Tropicocain (15) die anästhesierende Wirkung trotz des Fehlens der Carboxyl-Gruppe noch vorhanden ist. Von dieser Carboxyl-Gruppe hängt für die Wirkung also sehr wenig ab. Wenn das Carboxyl aber vorhanden

<sup>20</sup>) D.R.P. 115 517 (1900); Frdl. 6, 1149; C. 1900, II 1168.

<sup>21</sup>) D.R.P. 88 270 (1896); Frdl. 4, 1211; C. 1896, II 1069.





steht, wenn man das Hydroxyl statt mit Benzoe- mit Mandelsäure verestert. Dieses „Euphtalmin“ (2) hat keine lokalanästhetischen Wirkungen, aber es ruft Pupillenerweiterung hervor. Zwischen dem Grundkörper des Eucains B und dem Euphtalmin besteht auch noch ein Unterschied in der stereochemischen Konfiguration. Das Eucain B wird aus der stabilen Form des Alkohols gewonnen, während dem Euphtalmin die labile Form desselben substituierten und hydrierten Piperidin-alkohols zugrunde liegt.

#### Eucain A.

Die Synthese der drei Stoffe der Eucain-Reihe geht auf Untersuchungen aus den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts über die Aceton-amine zurück. Aus Aceton erhält man am besten über den Diaceton-alkohol<sup>22)</sup> und Mesityloxyd (Tafel 9a)<sup>23)</sup> mit Ammoniak Diacetonamin (1)<sup>24)</sup>, das in Aceton unter Druck erhitzt, unter nochmaliger Aufnahme eines Moleküls Aceton in Triacetonamin (2) übergeht<sup>25)</sup>. Triacetonamin (2) kann auch direkt aus Aceton<sup>26)</sup> oder aus Phoron (b)<sup>27)</sup> mit Ammoniak gewonnen werden. Triacetonamin läßt sich durch Blausäure-Anlagerung in das entsprechende Cyanhydrin (3) verwandeln<sup>28)</sup>, das mit kochender Salzsäure zur  $\gamma$ -Oxy-piperidin-carbonsäure (4) verseift wird<sup>29)</sup>. Durch Veresterung mit Methylalkohol (5) und

<sup>22)</sup> Organic Syntheses, J. Wiley and Sons, New York 1 (1921), 45.

<sup>23)</sup> Organic Syntheses, J. Wiley and Sons, New York 1 (1921), 53. I. Gasopoulos, B. 59, 2188 (1926); C. 1926, II 2155.

<sup>24)</sup> Organic Syntheses, J. Wiley and Sons, New York 6 (1926), 28.

<sup>25)</sup> W. Heintz, A. 174, 144 (1874); C. 1874, 788.

<sup>26)</sup> W. Heintz, A. 189, 216 (1877); C. 1877, 821.

<sup>27)</sup> W. Guareschi, Atti R. Accad. Science Torino 29 (1894); C. 1894, II 197.

<sup>28)</sup> D.R.P. 91 122 (1897); Frdl. 4, 1216; C. 1897, I 1110.

<sup>29)</sup> D.R.P. 91 121 (1897); Frdl. 4, 1218; C. 1897, I 1110.



Benzoylierung erhält man den Grundkörper des Eucains A (6)<sup>30)</sup>, aus dem durch Methylierung dieses selbst (7) entsteht. Natürlich kann man auch zunächst das Triaceton-amin methylieren und dann erst die weiteren Reaktionen vornehmen.

#### E u c a i n B.

Wenn man das Diaceton-amin (1) mit Acetaldehyd in Form von Paraldehyd in Alkohol lange Zeit kocht, so erhält man Trimethyl- $\gamma$ -piperidon (8)<sup>31)</sup>, das bei der Reduktion mit Natriumamalgam ein Gemisch der labilen und stabilen Form des Trimethyl- $\gamma$ -piperidyl-alkohols (9) ergibt. Dieses Gemisch läßt sich am besten durch Umkrystallisieren der Hydrochloride trennen<sup>32)</sup>. Man kann es aber auch durch Behandeln mit Natriumamylat in die reine stabile Form verwandeln<sup>33)</sup> (s. S. 89: Tropin in  $\psi$ -Tropin!). Durch Erhitzen der stabilen Form mit Benzoylchlorid auf 140—150° erhält man Eucain B (10)<sup>34)</sup>.

#### E u p h t a l m i n.

Zur Gewinnung des Euphtalmins (12) wird nur die labile Form des Trimethyl- $\gamma$ -piperidyl-alkohols (11) benötigt. Es ergab sich, daß sie bei der elektrolytischen Reduktion des Trimethyl- $\gamma$ -piperidons (8) allein entsteht<sup>35)</sup>. Durch Methylieren und Umsetzen mit Mandelsäure in salzsaurer Lösung erhält man aus dem Alkohol (11) Euphtalmin (12)<sup>36)</sup>.

Wenn die Eucaine und das Euphtalmin auch medizinisch heute keine große Bedeutung mehr besitzen, sind ihre Beziehungen zum Cocain doch sehr deutlich und die in Frage kommenden Synthesen so instruktiv, daß dieser Abschnitt der Arzneimittel-Synthese auch heute noch das besondere Interesse des Chemikers beanspruchen kann.

<sup>30)</sup> D.R.P. 90 245 (1896); Frdl. 4, 1221; C. 1897, I 1111.

<sup>31)</sup> E. F i s c h e r, B. 17, 1793 (1884).

<sup>32)</sup> D.R.P. 95 622 (1897); Frdl. 5, 780; C. 1898, I 1048.  
D.R.P. 96 539 (1898); Frdl. 5, 781; C. 1898, I 1253.

<sup>33)</sup> D.R.P. 95 621 (1897); Frdl. 5, 782; C. 1898, I 1048.

<sup>34)</sup> D.R.P. 90 069 (1896); Frdl. 4, 1215; C. 1897, I 352.  
D.R.P. 97 672 (1898); Frdl. 5, 787; C. 1898, II 693.

<sup>35)</sup> D.R.P. 95 623 (1897); Frdl. 5, 795; C. 1898, I 647.

<sup>36)</sup> D.R.P. 95 620 (1897); Frdl. 5, 784; C. 1898, I 968.

## C. Amino-benzoesäure-alkylester.

### 1. Mit einfachen Alkylen.

Um dieselbe Zeit, in der man die Eucaine synthetisierte, wurde auf Grund der damals herrschenden, falschen Formulierung des Ecgonins die lokalanästhetische Wirkung der Ester der Oxy-amino-benzoesäure entdeckt.

#### Orthoform.

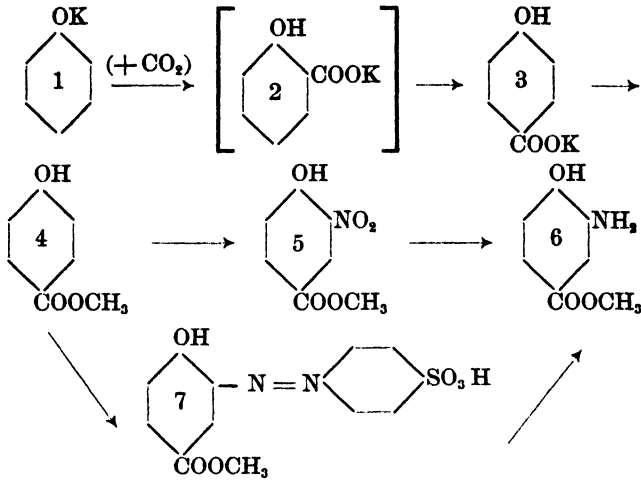
Von den Oxy-amino-benzoesäure-estern und vielen ähnlichen Substanzen hat sich nur der p-Amino-m-oxy-benzoesäure-methylester (1) bzw. der „p-Oxy-m-amino-benzoesäure-methylester“ (2), das „Orthoform“, bewährt. Da nämlich die erstere Verbindung äußerst schwer zugänglich ist, und die zweite dieselben Dienste verrichtet, wurde bald die letztere als „Orthoform neu“ eingeführt, die jetzt schlechthin Orthoform genannt wird. „Orthoform neu“ macht zwar nur die Nervenendigungen und Nervenstämmen, mit denen es direkt in Berührung kommt, unempfindlich; aber da es infolge seiner Phenolgruppe noch schwach antiseptisch wirkt, wird es als Wundstreupulver auch heute noch viel gebraucht.



Zur Synthese des jetzt noch im Handel befindlichen Orthoforms benötigt man p-Oxy-benzoesäure (3, S. 94), die durch Oxydation von p-Kresol und auf verschiedenen anderen Wegen erhalten werden kann, am besten aber aus Phenolkalium (1) und Kohlendioxyd bei 200—220° hergestellt wird. Bei dieser Umsetzung erleidet das zunächst gebildete salicylsaure Kalium (2) eine Umlagerung zur p-Verbindung (3) (s. S. 69). Durch Veresterung (4) und Nitrierung des p-Oxy-benzoesäure-methylesters kommt man zu der dem „Orthoform neu“ zugrunde liegenden Nitroverbindung (5), die nach den üblichen Methoden reduziert wird (6)<sup>37)</sup>. Eine andere Möglichkeit ist die Kupplung von p-Oxybenzoesäure-methylester (4) mit Diazobenzol-sulfonsäure und nachfolgende reduktive Spaltung der Azo-Verbindung (7), z. B. mit Zinn(2)-chlorid und Salzsäure in Sulfanilsäure und „Orthoform neu“ (6)<sup>38)</sup>.

<sup>37)</sup> D.R.P. 97 334 (1898); Frdl. 4, 1229; C. 1898, II 526.

<sup>38)</sup> D.R.P. 111 932 (1900); Frdl. 6, 1153; C. 1900, II 650.



### Anästhesin.

Im Orthoform erwies sich die Hydroxyl-Gruppe für die anästhesierende Wirkung solcher Amino-benzoessäure-ester bald als nicht einmal unbedingt nötig. Der verhältnismäßig einfach konstituierte p-Amino-benzoessäure-äthylester,  $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$ , ist seit über 25 Jahren als „Anästhesin“ im Gebrauch. Er ist schwer löslich und besitzt nur ebenso wie das Orthoform eine lokale, aber keine Tiefenwirkung; seine Anwendung ist angenehm, da er die Gewebe nicht reizt.

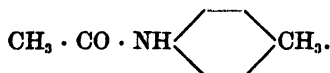
Zu seiner Darstellung kann man vom p-Nitro-toluol,



ausgehen, das mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure oder Kaliumpermanganat zur p-Nitro-benzoessäure,



oxydiert wird. Besser reduziert man aber erst die Nitro-Gruppe zum Amin und acetyliert dieses:



Bei der Oxydation des p-Acetamino-toluols mit Kaliumpermanganat erhält man fast quantitative Ausbeuten an p-Acetamino-benzoessäure<sup>90)</sup>.

<sup>90)</sup> F. Ullmann u. I. B. Utzbachian, B. 36, 1801 (1903); C. 1903, II 283.

Durch Kochen mit Salzsäure wird die Acetyl-Gruppe abgespalten<sup>40)</sup>, und man erhält durch Veresterung mit Äthanol und Salzsäure das Anästhesin.

## 2. Mit Alkylaminen.

### Novocain.

Der Nachteil der soeben beschriebenen einfachen Ester der p-Amino-benzoesäure ist ihre geringe Löslichkeit und ihre mäßige Wirksamkeit. Am Anfange dieses Jahrhunderts wurde daher das „Novocain“ eingeführt, der p-Amino-benzoesäure-ester eines komplizierten Amino-alkohols (s. Tafel 10, 4). Es ist bis heute ein viel gebrauchtes Mittel geblieben, da es gut wirksam und reizlos ist, und seine Giftigkeit nur den 10. Teil von der des Cocains beträgt. Das Novocain wird als salzsaures Salz angewandt, und man hat festgestellt, daß es im Körper zu p-Amino-benzoesäure abgebaut wird.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese des Novocains dient letzten Endes p-Nitro-toluol (a), das mit Kaliumpermanganat oder Kaliumbichromat zu p-Nitro-benzoesäure (b) oxydiert wird. Es ist bei weitem vorzuziehen, die Veresterung der p-Nitro-benzoesäure zunächst durchzuführen, ehe man die Nitrogruppe reduziert; es sind jedoch auch eine Reihe von Wegen beschrieben, die über die p-Amino-benzoesäure (6) führen. In der Technik wird p-Nitro-benzoesäure (b) zunächst mit Phosphor-pentachlorid chloriert und das p-Nitro-benzoylchlorid (1) dann mit Äthylen-chlorhydrin (siehe dazu Darstellung Tafel 1, 6) bei 120—125° umgesetzt. Das p-Nitro-benzoyl-chloräthanol (2) wird durch zehnstündige Einwirkung von Diäthylamin unter Druck bei 120° in den Diäthylamino-äthylester der p-Nitro-benzoesäure (3) verwandelt, der durch Reduktion mit Zinn oder Eisen und Salzsäure Novocain (4) ergibt<sup>41)</sup>. Die beiden letzten Reaktionsstufen lassen sich aber auch umkehren, d. h. man kann zuerst reduzieren und dann die Diäthylamino-Gruppe einführen<sup>42)</sup>. Auf einem anderen, technisch aber kaum durchgeführten Wege hat man das p-Nitro-benzoylchlorid (1) in das Novocain überführt: zuerst wurde es durch Schütteln in Pyridinlösung mit überschüssigem Urethan in das p-Nitro-benzoyl-urethan (14) verwandelt, das reduziert (15) und dann durch zehn- bis zwölfstündiges Erhitzen mit Diäthylamino-äthanol in geschlossenem Gefäße zu Novocain umgesetzt wurde<sup>43)</sup>.

<sup>40)</sup> F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (1. Auflage, 1925) II 234.

<sup>41)</sup> D.R.P. 179 627 (1906); Frdl. 8, 993; C. 1907, I 1363.

<sup>42)</sup> D.R.P. 194 748 (1908); Frdl. 8, 1000; C. 1908, I 1004.

<sup>43)</sup> D.R.P. 290 522 (1916); Frdl. 12, 692; C. 1916, I 536.

Es wurde schon darauf hingewiesen, daß die Wege, die über die p-Amino-benzoesäure (6) führen, weniger vorteilhaft sind. Chloriert man z. B. die p-Amino-benzoesäure und setzt das Chlorid (7) mit Äthylen-chlorhydrin um, so kommt man erheblich schlechter<sup>44)</sup> zum p-Amino-benzoyl-chloräthanol (5) als über p-Nitro-benzoyl-chloräthanol (2)<sup>45)</sup>. Wird die p-Amino-benzoesäure (6) diazotiert und die entstehende p-Dicarbonsäure des Azobenzols (8) in das Chlorid (9) verwandelt, daraus mit Äthylen-chlorhydrin der Chloräthylester (10) hergestellt, dieser dann mit Diäthylamin umgesetzt und die Azo-Verbindung (11) schließlich durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure gespalten, so erhält man auf einem ziemlich großen Umwege auch Novocain<sup>46)</sup>. Weiterhin wurde versucht, p-Amino-benzoesäure (6) entweder über ihren Äthylester (12)<sup>47)</sup> oder über ihr Natriumsalz (13)<sup>48)</sup> in Novocain zu überführen. Da man dazu aber Diäthylamino-äthanol bzw. Chloräthyl-diäthylamin herstellen muß<sup>49)</sup>, bieten diese Verfahren keinen Vorteil gegenüber dem, bei dem der Diäthylamino-äthanol-Rest erst zum Schlusse fertiggestellt wird.

#### T u t o c a i n.

Naturgemäß sind auch eine große Anzahl weiterer Derivate der p-Amino-benzoesäure dargestellt und pharmakologisch geprüft worden, aber alle zeigten eine geringere Wirksamkeit, oder sie waren giftiger als Novocain. Bei diesen Untersuchungen ergab sich besonders, daß die Verlängerung der Kohlenstoffkette der Estergruppe das Anästhesievermögen zwar steigert, daß aber die Giftigkeit solcher Novocain-Homologen in noch größerem Maße zunimmt. Außerdem hat sich das Novocain so gut eingeführt, daß eine Verbesserung nicht mehr nötig erschien. Erst nach dem Weltkriege wurde ein höheres Homologes des Novocains, das „T u t o c a i n“, mit Erfolg eingeführt, bei dem die Verlängerung der Kohlenstoffkette in dem Alkohol-Reste durch eine gleichzeitige Vergabelung ausgeglichen wird. Tutocain ist das Hydrochlorid des p-Amino-benzoesäure-esters eines  $\alpha$ ,  $\beta$ -Dimethyl- $\gamma$ -dimethyl-amino-propylalkohols (9). Es ruft im Gegensatze zum

<sup>44)</sup> D.R.P. 180 291 (1906); Frdl. 8, 997; C. 1907, I 1365.

<sup>45)</sup> D.R.P. 194 748 (1908); Frdl. 8, 1000; C. 1908, I 1004.

<sup>46)</sup> D.R.P. 180 292 (1906); Frdl. 8, 999; C. 1907, I 1365.

<sup>47)</sup> D.R.P. 172 568 (1906); Frdl. 8, 1002; C. 1906, II 438.

<sup>48)</sup> D.R.P. 189 335 (1907); Frdl. 8, 1009; C. 1907, II 2003.

<sup>49)</sup> L. K n o r r, B. 37, 3508 (1904); C. 1904, II 1322.



## A p o t h e s i n.

In angelsächsischen Ländern wird ein Lokalanästheticum benutzt, dem fast der gleiche Amino-alkohol zu Grunde liegt wie dem Novocain, nur ist er statt mit p-Amino-benzoesäure mit Zimtsäure verestert. Diese „A p o t h e s i n“ genannte Substanz,  $C_6H_5 \cdot CH : CH \cdot CO \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2$ , wird im übrigen ganz ähnlich wie das Novocain dargestellt.

## P a n t o c a i n.

In allerletzter Zeit erschien ein N-Alkyl-p-amino-benzoesäure-ester im Handel, der die 10fache Wirkung des Novocains besitzen soll. Diese „P a n t o c a i n“ genannte Substanz ist ein 4-Butyl-amino-benzoyl-dimethylamino-äthanol:  $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \langle \text{---} \rangle CO \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$ . Es ist auffällig, daß die wichtigsten Lokalanästhetica, denen Amino-alkyl-benzoesäureester zugrunde liegen, eine sehr ähnliche Brutto-Zusammensetzung und infolgedessen Molekelgewichte derselben Größenordnung besitzen. Wenn man die Bruttoformeln des

Novocains:  $C_{13}H_{20}O_2N_2$ ,

Stovains:  $C_{13}H_{21}O_2N$ ,

Tutocains:  $C_{14}H_{22}O_2N_2$  und

Pantocains:  $C_{15}H_{24}O_2N_2$  betrachtet, so wird ein gewisser Zusammenhang zwischen der Molekelgröße und der optimalen Wirksamkeit deutlich. Bei den Campher-Ersatzpräparaten (s. S. 139) begegnet man einer ähnlichen Erscheinung.

## D. Benzoesäure-ester von Alkaminen.

Wie aus dem Beispiele des Apothesisins schon hervorgeht, ist es also für die lokalanästhetische Wirkung durchaus nicht nötig, daß Alkohole, die noch eine tertiäre Amino-Gruppe enthalten, gerade immer mit p-Amino-benzoesäure acyliert sind. Ein Novocain, dem die p-ständige Aminogruppe im Phenyl-Reste fehlt, besitzt trotzdem lokalanästhetische Wirkung<sup>51</sup>).

## S t o v a i n.

Von solchen Benzoesäureestern der Alkamine hat sich besonders das „S t o v a i n“ bewährt, das um die gleiche Zeit wie das Novocain synthetisiert wurde. Interessanterweise enthält das „Stovain“ auch

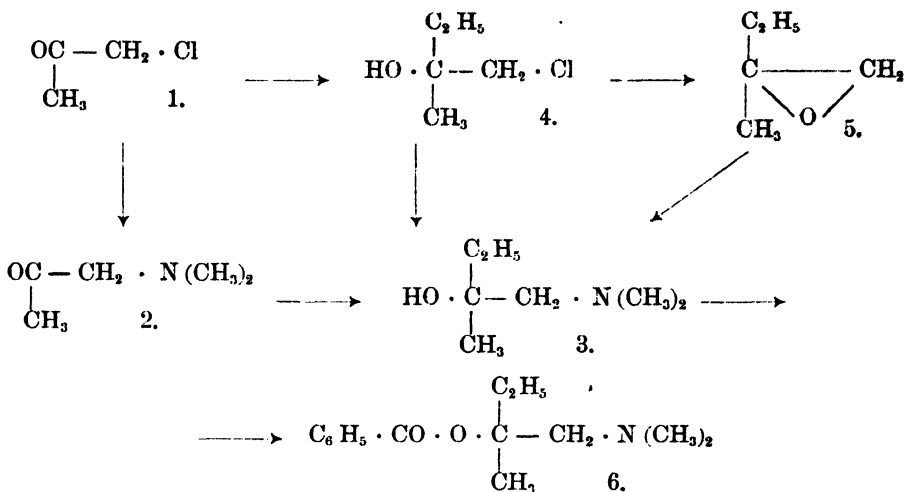
<sup>51</sup>) D.R.P. 175 080 (1906); Frdl. 8, 1021; C. 1906, II 1226.

D.R.P. 187 209 (1907); Frdl. 8, 1025; C. 1907, II 1467.

D.R.P. 190 688 (1907); Frdl. 8, 1026; C. 1907, II 2005.

wieder ein Dialkylamin eines verzweigten Alkohols mit fünf Kohlenstoffatomen ebenso wie das Tutocain.

Zur Herstellung des Alkamins für die Stovain-Gewinnung geht man vom Monochlor-aceton (1) aus, das entweder aus Aceton und Chlor mit einem salzsäurebindenden Mittel wie Marmor in Gegenwart von etwas Wasser oder auch elektrolytisch aus Aceton und Salzsäure gewonnen wird<sup>52</sup>).



Um zum Stovain zu gelangen, kann man diesen die Schleimhäute stark reizenden Stoff, der auch als Kampfgas im Weltkriege vorübergehend benutzt wurde<sup>53</sup>), entweder zunächst mit Dimethylamin (2) und dann mit Äthyl-magnesiumbromid umsetzen<sup>54</sup>) (3), oder man kehrt die Reihenfolge dieser Reaktionen um. Will man das grignardierte Produkt (4) mit Dimethylamin direkt umsetzen, so muß man es unter Druck einen Tag lang auf 130° erhitzen<sup>55</sup>). Man kann auch mit Natronlauge zunächst das Äthylenoxyd gewinnen (5) und an dieses dann Dimethylamin anlagern (3)<sup>56</sup>). Die Benzoylierung verläuft mit Benzoylchlorid in Benzol unter Selbsterwärmung sehr glatt, und man erhält das Stovain (6)<sup>57</sup>).

<sup>52</sup>) A. Richard, Compt. rend. Acad. Sciences 133, 878 (1901); C. 1902, I 101.

<sup>53</sup>) J. Meyer, Der Gaskampf und die chemischen Kampfstoffe, Hirzel, Leipzig, 1926, S. 365.

<sup>54</sup>) D.R.P. 169 819 (1906); Frdl. 8, 1029; C. 1906, I 1586.

<sup>55</sup>) D.R.P. 169 746 (1906); Frdl. 8, 1033; C. 1906, I 1584.

<sup>56</sup>) D.R.P. 199 148 (1908); Frdl. 9, 975; C. 1908, II 121.

<sup>57</sup>) D.R.P. 169 787 (1906); Frdl. 8, 1012; C. 1906, I 1682.

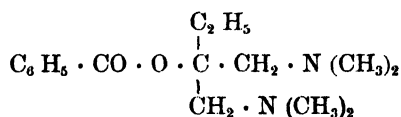


Im Stovain sind die für die lokalanästhetische Wirkung wichtigen Gruppen, nämlich die Benzoyl- und die tertiäre Amino-Gruppe nahe beisammen, ohne daß viel Ballast im Molekül vorhanden ist. Wahrscheinlich ist es nicht besonders günstig, daß die Aminogruppe in  $\beta$ -Stellung zu dem benzylierten Hydroxyl steht; denn die Salze der  $\beta$ -Amino-alkohole reagieren lackmus-sauer, während die Alkohole, bei denen zwischen der Amino- und der Hydroxyl-Gruppe eine längere Kohlenstoffkette steht<sup>58)</sup>, neutral reagieren. Das dem Stovain entsprechende  $\gamma$ -Derivat ist leider viel schwerer zugänglich.

Im übrigen hat sich bei den Untersuchungen über das Stovain gezeigt, daß Derivate von tertiären Alkoholen zugleich giftiger und wirksamer als die der sekundären sind. Das Stovain selbst ist stark und andauernd wirksam und wenig giftig. Seine Salze sind leicht löslich, auch sind die Lösungen kochbeständig.

#### A l y p i n.

Zur Zeit der Stovain-Entdeckung wurde noch ein anderes Lokalanästheticum, das „Alypin“, eingeführt, das sich vom Stovain nur durch das Vorhandensein einer zweiten Dimethylaminogruppe unterscheidet.



Zu seiner Synthese geht man vom symmetrischen Dichloraceton,  $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Cl}$ , aus. Die weitere Synthese verläuft der des Stovains ganz entsprechend<sup>59)</sup>. Das symmetrische Dichlor-aceton erhält man am besten durch Oxydation von Dichlorhydrin mit Chrom-Schwefelsäure<sup>60)</sup>. Das Alypin ist nur halb so giftig wie das Cocain und reagiert neutral, was einen Vorteil gegenüber dem Stovain darstellt. Es bewirkt keine Pupillenerweiterungen, ruft aber manchmal ausgesprochene Reizwirkungen hervor<sup>61)</sup> und hat sich im ganzen nicht so bewährt, wie man hoffte.

<sup>58)</sup> E. F o u r n e a u, übers. v. M. T e n n e n b a u m: Heilmittel der organischen Chemie und ihre Herstellung, S. 80.

<sup>59)</sup> D.R.P. 168 941 (1906); Frdl. 8, 1043; C. 1906, I 1471.

D.R.P. 173 610 (1906); Frdl. 8, 1044; C. 1906, II 932.

D.R.P. 173 631 (1906); Frdl. 8, 1027; C. 1906, II 933.

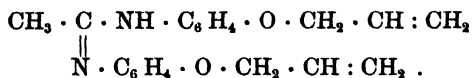
<sup>60)</sup> Organic Syntheses, J. Wiley and Sons, New York 2 (1925); 13.

<sup>61)</sup> H. B r a u n, Dtsch. med. Wchschr. 1905, 1169.

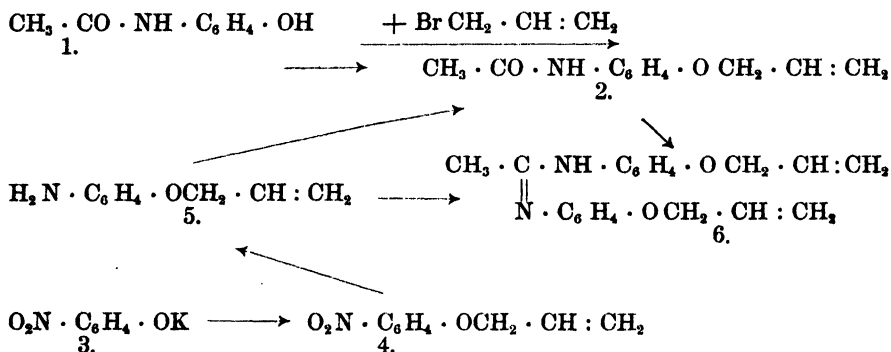


## Diocain.

Ein drittes, ähnliches Präparat ist erst jetzt nach dem Weltkriege eingeführt worden, das „Diocain“:



Ogleich es besser als das Holocain sein soll, scheint es gegenüber den anderen älteren Lokalanästheticis keine besonderen Vorzüge zu besitzen. Acetamino-phenol (1) ergibt mit dem aus Glycerin über den Allylkohol<sup>63)</sup> leicht darstellbaren Allylbromid<sup>64)</sup> mit alkoholischer Kalilauge in der Wärme p-Acetamino-allyl-phenoläther (2)<sup>65)</sup>. Zu dessen Gewinnung kann auch zunächst p-Nitro-phenolkalium (3) mit Allylbromid umgesetzt, die Nitroverbindung (4) reduziert und das Anilin-Derivat (5) acetyliert (2) werden. Der p-Amino-allyl-phenoläther (5) wird dann mit dem p-Acetyl-amino-allyl-phenoläther (2) in Benzol mit Phosphorhalogeniden kondensiert, wobei ein Amidin-Derivat, eben das Diocain, entsteht<sup>66)</sup>.



## 2. Chinolinäther.

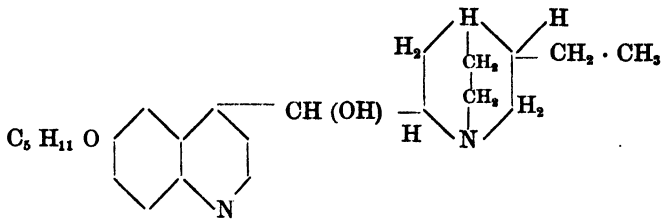
Daß die anästhesierende Wirkung nicht nur den p-Amino-phenol-äthern, sondern auch in hohem Grade den Äthern des Chinolins inne-wohnt, weiß man schon lange. Hat doch eins der wichtigsten Alka-loide, das Chinin, in konzentrierten Lösungen eine stark anästhesie-rende Wirkung. In Amerika wird besonders „Eucupin“ als Lokal-

<sup>63)</sup> Organic Syntheses, J. Wiley and Sons, New York 1 (1921), 15.

<sup>64)</sup> Organic Syntheses, J. Wiley and Sons, New York 1 (1921), 3.

<sup>65)</sup> D.R.P. 332 204 (1920); Frdl. 13, 814; C. 1921, II 648.

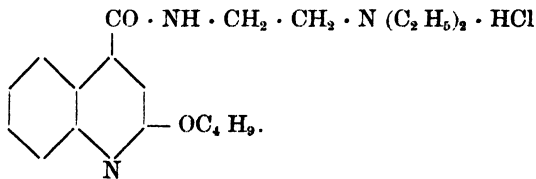
<sup>66)</sup> Schw.P. 91 728; C. 1922, II 699.



anästheticum benutzt<sup>67)</sup>. Es ist ein Isoamyläther des Chinins, bei dem die Doppelbindung des Vinyl-Restes hydriert ist. In seiner lokal-anästhetischen Wirkung ist es dem Chinin ungefähr zwanzigfach überlegen. Bei den Chemotherapeuticis (S. 174) wird über das Chinin und die Cupreine noch näher zu sprechen sein.

#### Percain.

Die Beobachtung, daß die Chinolinäther auch zu anästhesieren vermögen, hat in Verbindung mit den Erfahrungen in der Novocain-Reihe sichtlich dazu beigetragen, daß zu den vielen und schon sehr guten Lokalanästheticis in letzter Zeit eins hinzugekommen ist, dem die zehnfache Wirksamkeit des Cocains zukommt, das „Percain“<sup>68)</sup>:



Auch ihm fehlt zwar die gefäßzusammenziehende Wirkung, aber man kann es ohne Gefahr mit Adrenalin kombinieren. Seiner Alkali-Empfindlichkeit läßt sich durch entsprechende Herstellung und Aufbewahrung der Lösung entgegenwirken.

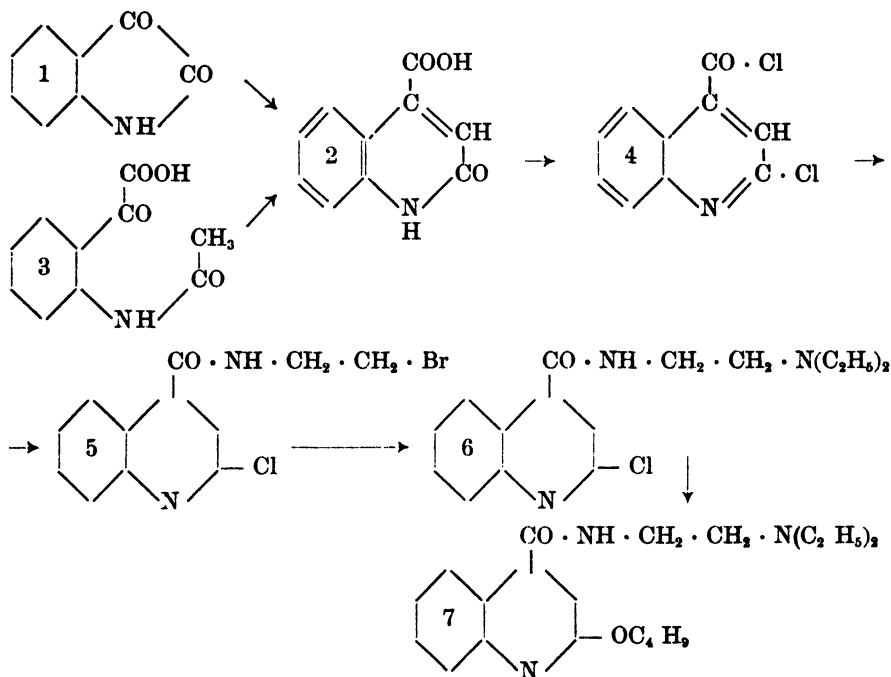
Das Percain ist das salzsaure Salz des  $\alpha$ -Butoxy-cinchoninsäure-diäthyl-äthylendiamins. Zu diesem Stoffe kommt man vom Isatin ausgehend auf folgende Weise: Isatin (1, S. 104) (s. S. 79 und Tafel 6) wird entweder mit Malonsäure und geschmolzenem Natriumacetat in die 2-Chinolon-4-carbonsäure (2) verwandelt, oder man kann auch das Acetyl-isatin (3) in diese Chinolon-carbonsäure (2) überführen<sup>69)</sup>. Durch Chlorieren mit Phosphorpentachlorid erhält man das Cinchoninsäure-chlorid (4). Wahrscheinlich wird dieses

<sup>67)</sup> F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), I 615.

<sup>68)</sup> R. Höfer, A. Christ, F. Ullmann, C. 1929, II 1816.

<sup>69)</sup> I. A. Aeschlimann, Journ. chem. Soc. London 1926, 2906; C. 1927, I 607.

mit Brom-äthylamin in das substituierte Amid (5) verwandelt, das mit Diäthylamin dann das Diäthylamino-äthylen-amid der 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure ergibt. Durch Erhitzen mit Natriumbutylat in Butanol (Tafel 1, 22) läßt sich in ihm sehr glatt das Chlor gegen die Butoxygruppe austauschen, wodurch man Percain (7) erhält<sup>70)</sup>.



Es ist besonders interessant, daß nur die Chinolinäther, die in der Alkoxy-Gruppe einen Rest mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen enthalten, so außerordentlich große anästhesierende Wirkung besitzen. Das entspricht den Erfahrungen aus der Chinin-Reihe, wo auch das Eucupin, also der Stoff, der einen Rest mit fünf Kohlenstoffatomen enthält, der wirksamste ist.

Mit diesem Chinolinäther, dem Percain, eröffnen sich für die weitere Synthese von lokalanästhetisch wirksamen Mitteln noch vielerlei neue Aussichten. Z. B. wurde die Konstitution dieser Chinolinäther der des Novocains angeglichen; man stellte Stoffe her, in denen die Diäthylamino-äthanol-Gruppe des Percains nicht amid-

<sup>70)</sup> E.P. 270 339 (1929); C. 1929, I 2922.

E.P. 310 074 (1929); C. 1929, II 1035.

artig, sondern esterartig an die Chinolin-carbonsäure gebunden ist<sup>71</sup>). Über die pharmakologische Bedeutung dieser im Anschlusse an das Percain neuerdings synthetisierten Substanzen läßt sich noch nichts Abschließendes sagen.

## V. Sympathomimetica.

Die beiden großen Nervensysteme, das des Sympathicus und das parasympathische, in dem der Vagusnerv die Hauptbedeutung hat, sind für die Erregung der verschiedenen Körperorgane ausschlaggebend. Während der Sympathicus unter anderem die Verengung der Blutgefäße und dadurch eine Blutdruckerhöhung im arteriellen System bewirkt, werden die Blutgefäße unter dem Einflusse des Vagusnervs erweitert. Umgekehrt wird über den Einfluß des Sympathicus die Peristaltik des Darms aufgehoben, die vom Vagus innerviert wird, usw. Diese beiden Hauptnervensysteme sind also sozusagen gegeneinander geschaltet.

Seit ungefähr 20 Jahren faßt man die Arzneimittel, die den Sympathicus anregen, unter dem Namen „Sympathomimetica“ zusammen<sup>1</sup>). Sie sind deshalb besonders wertvoll, weil sie infolge ihrer Wirkung auf den Sympathicus die gesamte glatte Muskulatur beeinflussen, so daß sie z. B. auch die Uteruskontraktionen erhöhen. Weiterhin ist ihre verengende Wirkung auf die Blutgefäße wichtig, so daß man sie bei inneren und äußeren Blutungen anwendet; als Zusatz gibt man Sympathomimetica gleichzeitig mit den lokalanästhetisch wirksamen Substanzen, die keine gefäßverengende Wirkung haben, um das Lokalanästheticum an der gewünschten Stelle möglichst lange festzuhalten (s. S. 84 u. 103). Da der Sympathicus eine Druckerhöhung im arteriellen System bewirkt, ist die Verabreichung von sympathomimetisch wirksamen Stoffen bei einem Nachlassen des Blutdruckes angezeigt; da er auch die Bronchien innerviert, sind z. B. bei Asthma, wo die Bronchien sich in unnatürlicher Weise verengert haben, solche Substanzen, die den Sympathicus anregen, am Platze.

Die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung lassen sich, wie im vorigen Abschnitt gezeigt

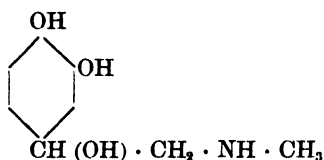
<sup>71</sup>) E.P. 294 118 (1928); C. 1930, I 834.

Schw.P. 134 888 und 134 867 (1929); C. 1930, I 2632.

<sup>1</sup>) G. Barger u. H. H. Dale, Journ. Physiol. 41, 19 (1911); C. 1911, I 28.

wurde, bei den Lokalanästheticis sehr deutlich erkennen; aber noch schärfer, beinahe mit mathematischer Genauigkeit treten sie bei den Sympathomimeticis zutage. Alle Stoffe mit sympathomimetischer Wirkung sind substituierte Aryl-äthylamine. Die einfachste Substanz der Reihe läge also in Phenyl-äthylamin,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , vor. Es ist unbedingt nötig, daß die Amino-Gruppe und der Benzolring an je ein verschiedenes Kohlenstoffatom gebunden sind. Substanzen mit nur einem, drei oder mehreren Kohlenstoffatomen in dieser verbindenden Kette sind viel weniger brauchbar oder ganz wirkungslos.

Statt der Aryl-äthylamine zeigen weiterhin Aryl-äthanolamine,  $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , bei denen also das dem Benzolkern benachbarte Kohlenstoffatom noch eine alkoholische Hydroxylgruppe enthält, ähnliche Wirksamkeit. Diese alkoholische Hydroxylgruppe in der Seitenkette steigert in manchen Fällen die Wirkung, so z. B. im Adrenalin. Im allgemeinen aber sind die Phenyl-



äthylamine von der gleichen Wirksamkeit wie die entsprechenden Phenyl-äthanolamine. Durch den Eintritt von Hydroxylgruppen in die Seitenkette werden die Äthanolamine optisch aktive Stoffe und die optischen Isomeren sind in ihrer Wirkung sehr oft verschieden, wie man es ja auch beim Adrenalin beobachtet. An die Stelle sekundärer Alkoholgruppen können schließlich noch Ketogruppen treten. Diese Ketone sind allerdings nicht so wirksam wie die Phenyl-äthylamine, bzw. die Phenyl-äthanolamine; da die Ketone aber nicht so zersetzlich wie die letzteren sind, werden sie doch mitunter verwandt.

In den Aryl-äthylaminen kann die primäre Aminogruppe ohne Verlust der Wirksamkeit durch eine sekundäre oder tertiäre ersetzt werden. Während aber das p-Oxy-phenyl-äthylamin oder „Tyramin“,  $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , sehr wirksam ist, wirkt das entsprechende tertiäre Amin mit einer endständigen Dimethylamino-Gruppe, das „Hordenin“,  $HO \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$ , erheblich schwächer. Bei allen untersuchten Stoffen hat es sich immer wieder herausgestellt, daß die Präparate mit der primären Amino-Gruppe die stärkste, die mit der sekundären eine schwächere und die tertiären Amine die schwächste Wirkung zeigen. Bei ihnen findet man eine deutlich andere Wirkung, die sich der des Nikotins nähert. Am Benzol-

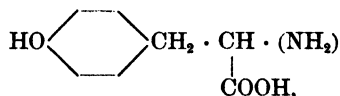
kerne sind bei den sympathomimetisch wirksamen Phenyl-äthyl- und äthanol-aminen häufig noch Hydroxylgruppen vorhanden, deren Stellung für die Wirksamkeit ausschlaggebende Bedeutung besitzt. Während m- und p-ständiges Hydroxyl die Wirkung erhöht, wird sie durch o-ständiges herabgesetzt.

Aus diesen Tatsachen ergibt sich für die Betrachtung der Synthesen die Einteilung, zunächst die wichtigsten Aryl-äthylamine, Tyramin, Hordenin, Epinin und Histamin, zu behandeln und daran die Synthese der Aryl-äthanolamine, Adrenalin, bzw. Suprarenin, Synephrin und Ephedrin bzw. Ephetonin, anzuschließen. In einem dritten Abschnitte sollen noch die Arzneimittel der synthetisch wichtigen Isochinoline, Hydrastinin und Kotarnin, behandelt werden. Es sind die Substanzen, die vor allen Dingen gegen Uterusblutungen Verwendung finden, und deren Darstellung aus den Aryl-äthylaminen sich an diese zwanglos anschließt.

## A. Äthylamine.

### Tyramin.

Das schon oben erwähnte p-Oxy-phenyl-äthylamin oder „Tyramin“,  $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$ , gehört zu den biogenen Aminen. Seine Muttersubstanz ist das „Tyrosin“,



das man durch Hydrolyse von Seidenabfällen leicht herstellen kann<sup>2)</sup>. Infolgedessen ist Tyramin durch Decarboxylierung des Tyrosins am billigsten zu bereiten. Da das Tyrosin erst bei 280—290° Kohlensäure abspaltet, aber bei dieser Temperatur beim direkten Erhitzen zerstört wird, so hat man lange nach einem guten Wärmeträger gesucht. Im Gemische mit Diphenyl-methan<sup>3)</sup>), Chinolin<sup>4)</sup>, Diphenyl-amin<sup>5)</sup>)

<sup>2)</sup> E. Abderhalden u. Y. Teruuchi, Ztschr. physiol. Chem. 48, 528 (1906); C. 1906, II 1274.

Aloy u. Ch. Rabaut, Bull. Soc. Chim. France [4] 3, 391 (1908); C. 1908, I 1691.

<sup>3)</sup> F. Graziani, Atti R. Accad. Lincei (Roma), Rend. [5] 24, 822 und 936 (1915); C. 1915, II 461 und C. 1916, I 923. — Atti R. Accad. Lincei (Roma), Rend. [5], 25, I 509 (1916); C. 1916, II 226.

<sup>4)</sup> D.R.P. 389 881 (1923); Frdl. 14, 1456; C. 1924, II 888.

<sup>5)</sup> T. B. Johnson u. P. G. Daschavsky, Journ. biol. Chemistry 62, 725 (1925); C. 1925, II 1054.



oder am besten mit Fluoren<sup>6)</sup> läßt sich Tyrosin in fast quantitativer Ausbeute in Tyramin überführen.

#### Hordenin.

Aus dem so gewonnenen Tyramin kann man auch „Hordenin“,  $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ , gewinnen; man kocht dazu Tyramin mit Methyljodid und Natriumalkoholat in Alkohol bis zur neutralen Reaktion. Das so erhaltene quaternäre Jodmethylat,  $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{J}$ , läßt sich mit Bleichlorid in das entsprechende Chlormethylat verwandeln; bei der Destillation im Vakuum spaltet dieses Salz Methylchlorid ab, und man erhält Hordenin<sup>7)</sup>, das allerdings wohl wegen der hohen Herstellungskosten augenblicklich nicht mehr dargestellt wird.

#### Tenosin.

Auch das Tyramin ist nur in Mischung mit Histamin, das später (s. S. 115) noch zu besprechen ist, also „Tenosin“ im Handel. Es wird im wesentlichen in der Gynäkologie bei Wehenschwäche angewandt. Obgleich das Tyramin und das Hordenin bisher noch nach keinem rein synthetischen Verfahren technisch gewonnen werden, hat es nicht an Versuchen gefehlt, solche Phenyl-äthylamine ebenso wie die Phenyl-äthanolamine synthetisch herzustellen. Rein theoretisch gelangt man im wesentlichen auf 5 Wegen zu den Aryl-äthylaminen.

Auf der Tafel 11 ist allerdings nur die Herstellung des Phenyl-äthylamins geschildert. Will man Tyramin bzw. Hordenin synthetisieren, dann entsteht eine neue Schwierigkeit. Man kann nämlich nicht etwa von den entsprechenden Ausgangsstoffen ausgehen, die nur noch in p-Stellung ein phenolisches Hydroxyl enthalten. Auch Acetoxy-Gruppen in p-Stellung sind für die weiteren Umsetzungen hinderlich. Deshalb ist die Verwendung von Alkoxy-Derivaten nötig, deren Alkyl dann im Verlaufe der Synthese an geeigneter Stelle abgespalten werden muß; für die Tyramin- bzw. Hordenin-Synthese verwendet man also statt Benzol Anisol, statt Toluol p-Methoxy-toluol und statt Benzaldehyd Anisaldehyd. Abgesehen von dieser Schwierigkeit bei der Tyramin-Synthese läßt sich die Äthylamin-Gruppe auf dem ersten der vier angegebenen Wege aber überhaupt nur sehr schwer in den Benzolring einführen.

<sup>6)</sup> E. W a s e r, *Helv. chim. Acta* 8, 758 (1925); C. 1926, I 1400.

<sup>7)</sup> D.R.P. 233 069 (1911); *Frdl.* 10, 1229; C. 1911, I 1263.

Benzol (1) in Brombenzol (2) zu verwandeln und daraus die Grignard-Verbindung (3) herzustellen, gelingt äußerst leicht. Auch die Umsetzung mit Äthylen-chlorhydrin<sup>8)</sup> oder Äthylen-oxyd<sup>9)</sup> zum Phenyl-äthylalkohol (4) bietet noch keine ernsteren Schwierigkeiten. Das p-Brom-anisol läßt sich schon schwerer grignardieren, und aus 4-Brom-veratrol erhält man überhaupt keine Grignard-Verbindung mehr<sup>10)</sup>. Bei substituierten Phenyl-äthylalkoholen tritt außerdem bei dem Versuche, sie in die entsprechenden Bromide zu verwandeln, leicht Kernsubstitution ein. p-Methoxy-phenyl-äthylalkohol bildet allerdings eine Ausnahme, indem er nur  $\omega$ -Halogenid ergibt<sup>11)</sup>. Phenyl-äthylbromid (5) bzw. seine Substitutionsprodukte kann man mit Phtalimidkalium oder besser mit Phtalimid und Kaliumcarbonat<sup>12)</sup> in die Phtalimid-Verbindung (6) verwandeln, aber die Spaltung ergibt auch in dieser Stufe der Reaktion schlechte Ausbeute an Amin. Vor kurzem wurde gefunden, daß sich Phenyl-magnesiumbromid und p-Methoxy-phenyl-magnesiumbromid in Pyridin mit  $\beta$ -Amino-äthylbromid oder  $\beta$ -Methylamino-äthylchlorid zu den entsprechenden Aryl-äthylaminen umsetzen lassen, so daß man leichter über die Grignard-Verbindungen zu den einfacheren Aryl-äthylaminen gelangen könnte<sup>13)</sup>.

Aus dem Phenyl-äthylhalogenid (5) versuchte man auch erst mit Dimethylamin das Phenyl-äthyl-dimethylamin herzustellen, dieses dann in p-Stellung zu nitrieren, nach Reduktion der Nitrogruppe die p-Amino-Verbindung zu diazotieren und zu verkochen, um so Hordenin zu erhalten. Doch diese Synthese ist äußerst unwirtschaftlich<sup>14)</sup>.

Als zweiter Weg wäre die Einführung des Äthylamin-Restes in den Benzolkern oder, was für die Tyramin- bzw. Hordenin-Synthese nur in Frage kommt, in die Phenol-äther mit Hilfe der Friedel-Craftschen Reaktion (1  $\rightarrow$  8  $\rightarrow$  9  $\rightarrow$  7) möglich. Man hat so versucht, vom Anisol über das p-Methoxy-chlor-acetophenon durch Einführung der Dimethylamino-Gruppe an Stelle des Chlors und durch Reduktion der Ketogruppe nach Spaltung der Methoxygruppe zum Hordenin zu

<sup>8)</sup> D.R.P. 164 883 (1905); Frdl. 8, 1265; C. 1905, II 1751.

<sup>9)</sup> A.P. 1 591 125 (1926); C. 1926, II 1584.

<sup>10)</sup> E. Späth u. Ph. Sobel, Monatsh. Chem. 41, 79 (1920); C. 1920, III 770.

<sup>11)</sup> D.R.P. 234 795 (1911); Frdl. 10, 1232; C. 1911, I 1769.

<sup>12)</sup> H. R. Ing u. R. H. F. Manske, Journ. chem. Soc. London 1926, 2348; C. 1926, II 2968.

<sup>13)</sup> D.R.P. 501 607 (1930); C. 1930, II 2052. Siehe auch K. H. Slotta u. H. Heller, B. 63, 3029 (1930); C. 1931, I, 262.

<sup>14)</sup> G. B a r g e r, Journ. chem. Soc. London 95, 2193 (1909); C. 1910, I 660.

gelangen. Die Reduktion der Ketogruppe mit konz. Jodwasserstoffsäure bei 125° unter Druck ergibt jedoch höchstens 10% der theoretischen Ausbeute<sup>15</sup>). Auch die erste Umsetzung auf diesem Wege ist verlustreich, da neben p-Methoxy- auch o-Methoxy-chlor-acetophenon entsteht<sup>16</sup>).

Auf dem dritten Wege konnten Tyramin und Hordenin ebenfalls gewonnen werden. Man hat entweder erst Phenyl-äthylamin hergestellt und dann benzoiliert, um eine p-ständige Nitrogruppe einführen zu können, die über die Aminogruppe in das Hydroxyl verwandelt werden kann<sup>17</sup>); oder die Einführung der Hydroxylgruppe wurde vor der Reduktion der Nitril- zur Aminogruppe durchgeführt<sup>18</sup>). Die Darstellung von Phenyl-äthylamin aus Toluol (10) über das Benzyl-bromid (11) und -cyanid (12) verläuft befriedigend; besonders bei substituierten Derivaten ist es aber nicht möglich, das Nitril in guter Ausbeute zum Amin (7) zu reduzieren. Am besten läßt sich diese Reduktion noch mit Natrium in Alkohol<sup>19</sup>) oder mit katalytisch erregtem Wasserstoff in Tetralin<sup>20</sup>) durchführen.

Für die Herstellung des Hordenins ist weiterhin versucht worden, p-Nitro-benzyl-cyanid erst zu verseifen und dann die p-Nitro-phenyl-essigsäure,  $O_2N \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot COOH$ , über ihr Chlorid,  $O_2N \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot Cl$  in das Dimethyl-amid,  $O_2N \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot N(CH_3)_2$ , zu verwandeln; ersetzt man den Sauerstoff der Säure nun mit Hilfe von Phosphor-pentasulfid und Kaliumsulfid durch Schwefel und reduziert dann das Thiamid,  $O_2N \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CS \cdot N(CH_3)_2$ , elektrolytisch, so entsteht p-Amino-phenyl-äthyl-dimethylamin in guter Ausbeute; nach Diazotieren und Verkochen desamins erhält man Hordenin<sup>21</sup>).

Geht man von den Aldehyden (13) aus, also im Falle der Tyramin-Synthese vom Anisaldehyd, so führen zwei Wege zu den Aryl-äthylaminen. Einmal kann man Nitromethan (14) anlagern und durch Re-

<sup>15</sup>) D.R.P. 248 385 (1912); Frdl. 11, 1009; C. 1912, II 300.

<sup>16</sup>) H. Jörländer, B. 50, 417 (1917); C. 1917, I 759.

<sup>17</sup>) G. Barger u. S. St. Walpole, Journ. chem. Soc. London 95, 1720 (1909); C. 1910, I 170.

<sup>18</sup>) R. Pschorr, O. Wolfes u. W. Buckow, B. 33, 171 (1900); C. 1900, I 469.

G. Barger, Journ. chem. Soc. London 95, 1123 (1909); C. 1909, II 834.

<sup>19</sup>) T. B. Johnson u. H. H. Guest, Amer. Chem. Journ. 42, 340 (1909); C. 1910, I 169.

<sup>20</sup>) J. v. Braun, G. Blessing u. F. Zobel, B. 56, 1988 (1923); C. 1923, III 1471.

<sup>21</sup>) K. Kindler, A. 431, 226 (1923); C. 1923, III 232.

duktion über das Oxim (15) das Aryl-äthylamin (7) gewinnen. Die Reduktion der  $\omega$ -Nitrostyrole (14) zu den Oximen (15) hat man mit Zink in Eisessig oder Aluminium-amalgam durchgeführt. Die Ausbeuten sind aber nicht sehr befriedigend, und die Reduktion zu den Amininen, die mit Natriumamalgam in alkoholischer, essigsaurer Lösung möglich ist, verläuft noch ungünstiger<sup>22</sup>).

Der bei weitem beste Weg, zu Aryl-äthylaminen zu gelangen, führt über die *Perkinsche* Synthese<sup>23</sup>). Aus den Aldehyden gewinnt man die entsprechende Zimtsäure in besser Ausbeute, wenn man sie in Pyridin-Lösung mit Malonsäure unter dem katalytischen Einfluß von Piperidin kondensiert<sup>24</sup>). Auch die Reduktion der substituierten Zimtsäuren mit Natriumamalgam bietet keine Schwierigkeit (17), ebensowenig die Verwandiung der Säuren in das Chlorid (18) und das Amid (19). Ebenso läßt sich der *Hofmannsche* Abbau des Amides mit Hypohalogenit und Lauge nicht nur beim Phenyl-propion-säureamid selbst, sondern auch bei p-Alkoxy-phenyl-propion-säureamiden in guter Ausbeute durchführen<sup>25</sup>). Auf diesem Wege erhält man natürlich nach Abspaltung des Methoxyls nur das Tyramin. Aber schon oben wurde gezeigt, daß sich dieses in Hordenin überführen läßt.

Für die Synthese von Tyramin und Hordenin sind noch viele Wege angegeben worden, die sich aber mehr oder weniger auf die fünf angeführten zurückführen lassen und die bestenfalls nur ein rein theoretisches Interesse beanspruchen können.

### Eingeschoben: Thyroxin.

#### Thyroxin.

An dieser Stelle, an der das Tyramin, ein naher Verwandter des Tyrosins, besprochen wurde, soll ein anderer Naturstoff mit erwähnt werden, dessen Synthese in den letzten Jahren gelang. Das „Thyroxin“ ist ein Tyrosin, das neben 4 Jodatomen noch einen ätherartig gebundenen Phenolrest enthält (s. Tafel 12,13) und das in der Schilddrüse aufgefunden wurde. Ebenso wie das Adrenalin gehört es zu

<sup>22</sup>) K. W. Rosenmund, B. 42, 4778 (1909); C. 1910, I 524.

D.R.P. 230 043 (1910); Frdl. 10, 1228; C. 1911, I 360.

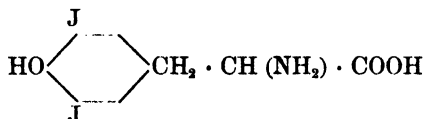
s. auch: E. Späth, Monatsh. Chem. 40, 144 (1919); C. 1919, III 434.

<sup>23</sup>) s. auch: K. H. Slotta u. H. Heller, B. 63, 3029 (1930); C. 1931, I 262.

<sup>24</sup>) z. B. S. N. Chakravarti, R. D. Haworth u. W. H. Perkin jr., Journ. chem. Soc. London, 1927, 2269; C. 1928, I 354.

<sup>25</sup>) D.R.P. 233 551 (1911); Frdl. 10, 1231; C. 1911, I 1334.

den Hormonen, jenen Stoffen, die nur in äußerst geringer Menge in den endokrinen Drüsen erzeugt werden, die aber für die Aufrechterhaltung des normalen Gesundheitszustandes von ausschlaggebender Bedeutung sind<sup>26</sup>). Bei fehlendem Schilddrüsenhormon zeigen sich Kretinismus und ähnliche Erkrankungen; bei zu starker Zufuhr treten die bekannten Erscheinungen der Basedowschen Krankheit zutage. Das Thyroxin ist vielleicht nicht das einzige Hormon der Schilddrüse, jedenfalls aber besitzt es außerordentlich große hormonale Wirksamkeit. Das gesamte in der Schilddrüse vorhandene Jod ist wahrscheinlich nur im Thyroxin und als 3,5-Dijod-tyrosin,



gebunden<sup>27</sup>).

Die Synthese des Thyroxins (Tafel 12), die seit einiger Zeit bereits technisch durchgeführt wird, wurde von H a r i n g t o n ausgearbeitet<sup>28</sup>). Das Ausgangsmaterial bildet p-Nitranilin (1), das nach bekanntem Verfahren<sup>29</sup>) zunächst mit Chlorjod in Eisessig in das 2,6-Dijod-4-nitranilin (2) und weiterhin durch Diazotieren und Verkothen mit Kaliumjodid in das 1, 2, 3-Trijod-5-nitrobenzol (3) verwandelt wird. Dieser Stoff ergibt mit dem Hydrochinon-monomethyl-äther (4) in Methyl-äthyl-keton in Gegenwart von Kaliumcarbonat und Kupferbronze 3, 5-Dijod-4-[4'-Methoxy-phenoxy]-nitrobenzol (5), das in Essigsäure mit Zinn(2)-chlorid und gasförmiger Salzsäure zu dem Amin (6) reduziert wird. Um die Amino- in die Aldehyd-Gruppe zu verwandeln, hat sich ein erst in den letzten Jahren aufgefundenes Verfahren bewährt<sup>30</sup>): Aus dem in Essigsäure mit Amylnitrit diazo-

<sup>26</sup>) K. H. S l o t t a, Ztschr. angew. Chemie 40, 1465 (1927); C. 1928, I 379.

<sup>27</sup>) Ch. R. H a r i n g t o n, Biochemical Journ. 23, 373 (1929); C. 1930, I 542.

<sup>28</sup>) Ch. R. H a r i n g t o n, Biochemical Journ. 20, 293 u. 300 (1926). C. 1926, II 244 u. 245.

Ch. R. H a r i n g t o n u. G. B a r g e r, Biochemical Journ. 21, 169 (1927); C. 1927, II 2666.

Ch. R. H a r i n g t o n u. W. M c. C a r t n e y, Biochemical Journ. 21, 852; C. 1927, II 2667.

E. A b d e r h a l d e n u. E. R o ß n e r, Ztschr. physiol. Chem. 169, 233 (1927); C. 1929, II 2668.

<sup>29</sup>) C. W i l l g e r o d t u. E. A r n o l d, B. 34, 3344 u. 3347 (1901); C. 1901, II 1206.

<sup>30</sup>) H. S t e p h e n, Journ. chem. Soc. London 127, 1874 (1925); C. 1926, II 651.

tierten Anilin-Derivat (6) erhält man nach Sandmeyer mit Kupfer(1)-cyanid das Benzonitril (7)<sup>31</sup>). Dieses läßt sich mit einer Lösung von Zinn(2)-chlorid in Chloroform durch Zugabe von mit Salzsäure gesättigtem Äther zum Aldehyd (8) reduzieren. Aus dem Aldehyd (8) kann man nach der Erlenmeyerschen Aminosäure-Synthese mit Hippursäure (9) in Essigsäure-anhydrid mit Natriumacetat das Azlacton (10) gewinnen. Wird dieses in 70-proz. Alkohol, der 1% Natriumhydroxyd enthält, erwärmt, so bekommt man die benzoylierte, ungesättigte Aminosäure (11). Die Reduktion mit Natriumamalgam wurde früher auf anderem Wege versucht. Aber es zeigte sich, daß sich die Abspaltung der Benzoyl- und der Methyl-Gruppen gleichzeitig mit der Hydrierung der Doppelbindung durchführen läßt, wenn man die Substanz mit der zehnfachen Menge konstant siedender Jodwasserstoffsäure, die mit Essigsäure-anhydrid verdünnt ist, und rotem Phosphor kocht. In über 80% Ausbeute entsteht dabei die gesättigte Aminosäure (12). Durch Behandeln dieser Dijod-aminosäure in konz. Ammoniak mit Jod-Jodkalium-Lösung lassen sich die noch fehlenden zwei Jodatome in den zweiten Benzolkern einführen. Auf diese Weise ist die  $\beta$ -3,5-Dijod-4[3',5'-dijod-4'-oxy-phenoxy]-phenyl- $\alpha$ -amino-propionsäure, das Thyroxin (13), fertiggestellt.

Thyroxin ist hundertmal so wirksam wie die getrockneten Schilddrüsenpräparate, die man bisher verwandte. Infolgedessen gibt man es bei Unterfunktion der Schilddrüse nur milligrammweise. Durch die Zufuhr von Thyroxin wird der Grundumsatz, d. h. also der Oxydationsvorgang im Körper bedeutend gesteigert, so daß man es auch zur Bekämpfung der endokrinen Fettsucht verwendet. Unter Umständen kann hierbei allerdings bei Überdosierung das Herz so stark überlastet werden, daß die Anwendung gefährlich wird.

Übrigens ist man trotz der Isolierung des Hormons aus der Schilddrüse und seiner synthetischen Herstellung noch keineswegs vollkommen von der Anwendung der Präparate abgekommen, die wie z. B. das „Elityran“, aus getrockneter Schilddrüse gewonnen werden. Es scheint nämlich, als ob das Thyroxin nicht die Gesamtwirkung dieser innersekretorischen Drüse zu entfalten vermag.

### Epinin.

Nach dieser Abschweifung sollen noch einige technisch hergestellte Aryl-äthylamine genannt werden, vor allem das in England

<sup>31)</sup> s. auch D.R.P. 467 639 (1928); C. 1929, I 3144.

und Amerika viel benutzte „Epinin“ (s. Tafel 13, 7). Seine Total-synthese wäre aus dem im Nelkenöl reichlich vorhandenen Eugenol (1) möglich. Das dafür vorgeschlagene Verfahren entspricht ungefähr dem vierten der auf Tafel 11 besprochenen Hauptwege<sup>32)</sup>. Man könnte danach im Eugenol (1) zuerst die noch freie Hydroxylgruppe methylieren (2), das Methylierungsprodukt mit Ozon zum Homoveratrumaldehyd (3) oxydieren und aus ihm mit Hydroxylamin das Oxim (4)<sup>33)</sup> herstellen. Die Synthese wäre bis dahin brauchbar, aber die Reduktion des Oxims zum Äthylamin (5) wäre zu verlustreich, und auch die Monomethylierung am Stickstoff (6) würde große Schwierigkeiten bereiten. Die Abspaltung der beiden Methyle aus den Äther-Gruppen mit Salzsäure (7) unter Druck wäre dann wieder glatt durchführbar.

Technisch wird das Epinin nur durch Aufspaltung der Alkaloide Laudanosin und Papaverin gewonnen; diese beiden fallen bei der Morphin-Gewinnung als Nebenprodukte an. Das Laudanosin (8) läßt sich mit Braunstein und Schwefelsäure oxydierend spalten, wobei Veratrumaldehyd (9) und 6, 7-Dimethoxy-2-methyl-3, 4-dihydro-isochinoliniumhydroxyd (10) entstehen<sup>34)</sup>. Durch Stehenlassen des Chlorides dieses Isochinolin-Derivates (11) mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung bekommt man sein Oxydationsprodukt, das in Stellung 1 eine Ketogruppe (12) enthält. Das Keton geht mit konz. Salzsäure bei 3stündigem Erhitzen auf 170—175° unter Abspaltung der beiden Methyle und Aufspaltung des stickstoffhaltigen Ringes in Epinin (7)<sup>35)</sup> über.

Geht man vom Papaverin (13) aus, so muß man dieses erst zu Tetrahydro-papaverin (14) hydrieren und dessen Aminogruppe durch Benzoylierung (15) schützen, um die Spaltung in Veratrumaldehyd (9) und 6, 7-Dimethoxy-3, 4-dihydro-isochinolin (16) mit Braunstein und Schwefelsäure vornehmen zu können. Durch Anlagerung von Methylchlorid entsteht dann 6, 7-Dimethoxy-2-methyl-3, 4-dihydro-isochinoliniumchlorid (11)<sup>36)</sup>, das sich in der angegebenen Weise in Epinin überführen läßt.

<sup>32)</sup> E. FournEAU, Heilmittel der org. Chemie 1927, S. 145.

<sup>33)</sup> C. Harries u. H. Adam, B. 49, 1029 (1916); C. 1916, II 12.

<sup>34)</sup> F. L. Pyman, Journ. chem. Soc. London 95, 1266 (1909); C. 1909, II 991.

<sup>35)</sup> F. L. Pyman, Journ. chem. Soc. London 97, 264 (1910); C. 1910, I 1259.

<sup>36)</sup> F. L. Pyman, Journ. chem. Soc. London 95, 1610 (1909); C. 1909, II 2178.

## Histamin.

Bei der Besprechung des Tyramins wurde bereits erwähnt, daß es im Tenosin mit Histamin zusammen benutzt wird. „Histamin“ oder  $\beta$ -Imidazolyl-äthylamin (Tafel 14, 13) gehört streng genommen nicht zu den Sympathomimeticis. Da es aber auch im Mutterkorn vorkommt, mit den sympathomimetisch wirkenden Substanzen gemeinsam benutzt wird, und auch an einem cyclischen Kern eine Äthyl-Gruppe enthält, so soll es hier mit besprochen werden. Histamin ist zunächst synthetisch gewonnen<sup>37)</sup> und dann erst beim bakteriellen Abbau des Histidins, eines Eiweiß-Spaltproduktes beobachtet worden<sup>38)</sup>. Ungefähr gleichzeitig wurde es im Mutterkorn als einer der auf die Wehentätigkeit wirksamen Bestandteile ermittelt<sup>39)</sup>.

Die Darstellung des Histamins gelingt technisch am einfachsten durch Decarboxylierung der Aminosäure Histidin<sup>40)</sup>. Histidin erhält man am besten aus den Blutkörperchen des Pferdeblutes durch Hydrolyse mit kochender, konzentrierter Salzsäure<sup>41)</sup>. Auch ohne Isolierung des Histidins kann man zur Histamindarstellung die histidinreichen Eiweiß-Hydrolysate des Blutes benutzen, die von Fäulnisbakterien zersetzt die Base ergeben<sup>42)</sup>. Durch gewisse rein zu züchtende Bakterien in ganz verdünnter Histidin-Lösung läßt sich diese biochemische Synthese noch erheblich verbessern<sup>43)</sup>.

Die beiden, allerdings nur wissenschaftlich interessanten Synthesen, die für das Histamin ausgearbeitet worden sind, gehen im wesentlichen auf die Verfahren, Glyoxalin selbst herzustellen, zurück, die schon in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts entdeckt wurden. Ebenso wie aus Glyoxal, Formaldehyd und Ammoniak Glyoxalin =

<sup>37)</sup> A. Windaus u. W. Vogt, B. 40, 3691 (1907); C. 1907, II 1629.

<sup>38)</sup> D. Ackermann, Ztschr. physiol. Chem. 65, 505 (1910); C. 1910, II 35.

<sup>39)</sup> F. Kutscher, Zentralbl. f. Physiol. 24, 163 (1910); C. 1910, II 327.  
G. Barger u. H. H. Dale, Journ. chem. Soc. London 97, 2592 (1910); C. 1911, I 493.

G. Barger u. H. H. Dale, Zentralbl. f. Physiol. 24, 885 (1910); C. 1911, I 580.

<sup>40)</sup> D.R.P. 252 872 (1912); Frdl. 11, 953; C. 1912, II 1758.

D.R.P. 252 874 (1912); Frdl. 11, 955; C. 1912, II 1758.

<sup>41)</sup> F. Wrede: Chemische und physiologisch-chemische Übungen für Mediziner, S. Karger, Berlin, 1927, S. 209.

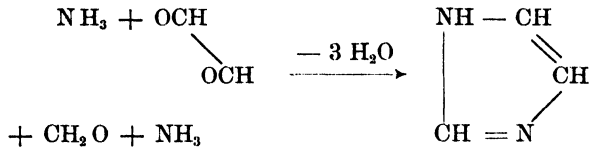
<sup>42)</sup> D.R.P. 252 873 (1912); Frdl. 11, 954; C. 1912, II 1758.

<sup>43)</sup> A. Berthelot u. D. M. Bertrand, Compt. rend. Acad. Sciences 154, 1643, 1826 (1912); C. 1912, II 857.

D.R.P. 256 116 (1913); Frdl. 11, 956; C. 1913, I 671.

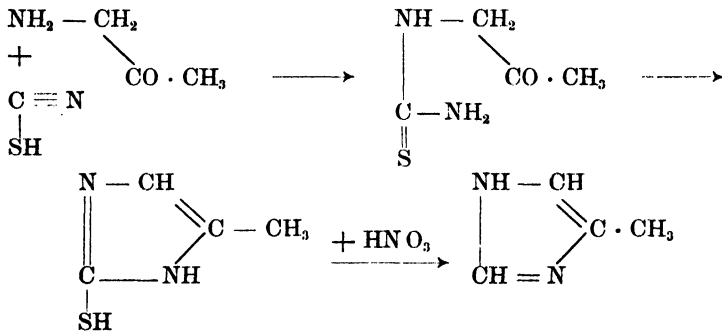


Imidazol hergestellt werden kann<sup>44</sup>), läßt sich Histamin aus Glyoxyl-



propionsäure, Formaldehyd und Ammoniak gewinnen<sup>45</sup>) (Tafel 14). Aus Hexosen (1) oder am besten aus Kartoffelstärke<sup>46</sup>) erhält man durch Kochen mit konzentrierter Salzsäure über  $\alpha$ -Oxymethylfurfurol (2),  $\epsilon$ -Oxy- $\alpha$ ,  $\delta$ -diketo-aldehyd (3) und  $\delta$ -Oxy-lävulin-aldehyd (4) die Lävulinsäure (5)<sup>47</sup>). Bei der Bromierung der Lävulinsäure entsteht eine  $\beta$ ,  $\delta$ -Dibrom-lävulinsäure (6), die beim Kochen mit Wasser in Glyoxyl-propionsäure (7) übergeht<sup>48</sup>). Die  $\beta$ -Imidazolyl-propionsäure (8), die bei der Kondensation der Glyoxyl-propionsäure mit Formaldehyd und Ammoniak entsteht, wird verestert und der Ester (9) über das Hydrazid (10) in das Azid (11) verwandelt. Wenn dieses nach Curtius abgebaut, also das Urethan-Derivat (12) mit konzentrierter Salzsäure längere Zeit gekocht wird, so entsteht salzsaures Histamin (13).

Die andere für Glyoxalin-Derivate in Frage kommende Synthese, die Einwirkung von Salpetersäure auf Thiol-glyoxalinderivate nach dem Schema:



wurde auch zum Aufbau von Histamin verwandt. Hierbei ging man von Aceton-dicarbonsäure (14) aus, deren Herstellung schon auf S. 86 erwähnt worden ist. Mit salpetriger Säure ergibt sie Di-isonitroso-ace-

<sup>44</sup>) Br. Radziszewski, B. 15, 2706 (1882); C. 1883, 135.

<sup>45</sup>) A. Windaus u. W. Vogt, B. 40, 3691 (1907); C. 1907, II 1629.

<sup>46</sup>) P. Rischbieth, B. 20, 1775 (1887); C. 1887, 922.

<sup>47</sup>) R. Pummerer u. W. Gump, B. 56, 1001 (1923); C. 1923, III 214.

<sup>48</sup>) L. Wolff, A. 260, 89 (1890); C. 1890, II 991.

ton (15)<sup>40</sup>), aus dem bei der Reduktion mit Zinn(2)-chlorid und Salzsäure das 1,3-Diamino-aceton (16)<sup>50</sup>) entsteht. Beim Kochen mit Kaliumrhodanid erhält man daraus das Thiol-aminomethyl-glyoxalin (17), das mit Salpetersäure Oxymethyl-glyoxalin (18) ergibt; denn die Salpetersäure liefert z. T. salpetrige Säure, die gleichzeitig die Amino- zur Alkohol-Gruppe abbaut. Das Oxy-methyl-glyoxalin kann über das Chlorid (19) in das Cyanid (20) übergeführt werden, das bei der Reduktion mit Natriummetall in Alkohol Histamin (13) ergibt<sup>51</sup>). Diese Synthese ist auch von anderer Seite nochmals durchgearbeitet worden<sup>52</sup>), wobei ebenfalls für die späteren Stufen gute Ausbeuten erzielt werden konnten. Eine technische Herstellung von Histamin auf synthetischem Wege wäre also nicht ausgeschlossen, wenn sich für die Gewinnung des 1,3-Diamino-acetons ein gangbarer Weg auffinden ließe.

#### Gravitol.

Bei der Betrachtung der Lokalanästhetica wurde schon darauf hingewiesen, daß in den Arzneimitteln bestimmte Gruppen häufig wiederkehren, wenn sie auch mitunter chemisch auf ganz verschiedene Weise in den einzelnen Präparaten gebunden sind. Im Percain (s. S. 103) war die Gruppe des Diäthylamino-äthyls in die Amid-Gruppe eines Säureamids eingefügt, während die gleiche Gruppe beim Novocain (s. S. 95) esterartig an eine p-Amino-benzoesäure gebunden ist. Noch anders gebunden tritt die Diäthylamino-äthylgruppe im „Gravitol“ (siehe S. 118, 4) einem neuen synthetischen, wehentreibenden Mittel, auf. Sie ist hier phenoläther-artig verknüpft; die sympathomimetische Wirkung kommt also auch Stoffen zu, in denen eine Amino-äthyl-Gruppe nicht direkt, sondern mittels einer Sauerstoffbrücke an den Benzolkern gebunden ist.

Das Gravitol enthält neben der Diäthylamino-äthyl-äther-Gruppe noch eine Methoxy- und eine Allyl-Gruppe. Welche Rolle diese beiden Substituenten für die Wirkung des Moleküls spielen, ist vorläufig nicht genauer zu sagen. Jedenfalls hat die Diäthylamino-Gruppe ausschlaggebende Bedeutung für die Wirkung des Gravitols. Da über

<sup>49</sup>) H. v. Pechmann u. K. Wehsarg, B. **19**, 2465 (1886); siehe dazu C. **1888**, 1527.

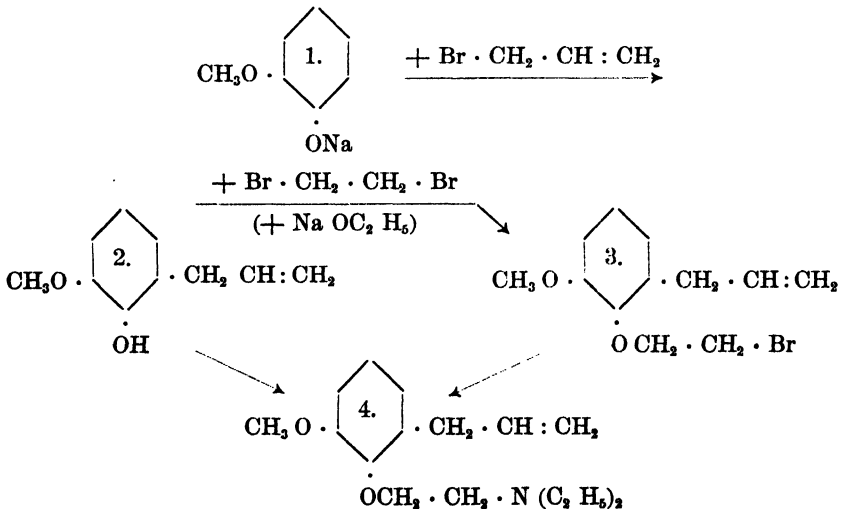
<sup>50</sup>) G. Kalischer, B. **28**, 1520 (1895); C. **1895**, II 393.

<sup>51</sup>) F. L. Pymann, Journ. chem. Soc. London **99**, I 669 (1911); C. **1911**, II 30.

<sup>52</sup>) K. K. Koeßler u. M. T. Hanke, Journ. Amer. chem. Soc. **40**, 1716 (1918); C. **1919**, I 648.

dieses Stoffgebiet noch weiter gearbeitet wird — so hat man z. B. ein Gravitol mit einer weiteren Methoxy-Gruppe hergestellt<sup>53)</sup> —, kann man aus vergleichenden pharmakologischen Untersuchungen vielleicht später genauere Aufschlüsse über den Einfluß der anderen Substituenten erwarten.

Zur Synthese des Gravitols geht man vom Guajakol (s. Tafel 7) aus, das bei der Umsetzung seiner Natriumverbindung (1) mit Allylbromid in nicht dissoziierenden Lösungsmitteln, wie z. B. Benzol, 6-Allyl-2-methoxy-phenol (2) ergibt. Diese Reaktion geht auf Untersuchungen über die Umsetzung von Phenolen mit Alkylhalogeniden zurück, in denen das Halogen besonders reaktionsfähig ist. Dabei wurde gefunden, daß der aliphatische Rest in o-Stellung zum phenolischen Hydroxyl eintritt, wenn die Umsetzung statt in Alkohol in Benzol oder ähnlichen Lösungsmitteln vorgenommen wurde<sup>54)</sup>. Wenn man nun das entstehende Phenol mit Natriumalkoholat und Äthylbromid behandelt, und dann das Reaktionsprodukt (3) unter Druck mit Diäthylamin auf 80—90° erhitzt, so entsteht Gravitol (4). Auch die direkte Umsetzung des Phenols mit Diäthylamino-äthylchlorid läßt sich durch Kochen mit Natriumalkoholat durchführen<sup>55)</sup>.



<sup>53)</sup> Schw.P. 136 186 (1930); C. 1930, I 3723.

<sup>54)</sup> L. Claisen, A. 418, 78 (1919); C. 1919, I 1050.

L. Claisen, Ztschr. angew. Chem. 36, 478 (1923); C. 1927, I 178.

D.R.P. 412 169 (1925); C. 1925, II 94.

<sup>55)</sup> D.R.P. 433 182 (1926); C. 1926, II 2223.

## B. Äthanolamine.

Die drei Phenyl-äthanolamine, die technisch synthetisch gewonnen werden, sind das Adrenalin, das Synephrin und das Ephedrin. Während das Adrenalin im Tierkörper und das Ephedrin in der Pflanze vorkommt, ist das Synephrin nur synthetisch hergestellt worden.

### A d r e n a l i n.

Es ist nicht verwunderlich, daß das Adrenalin das erste von den schon oben erwähnten Hormonen ist, dessen Konstitutionsaufklärung und Synthese glückte. Bereits 1856 wurde nämlich beobachtet, daß Nebennieren-Extrakte in neutraler, verdünnter Lösung mit Eisenchlorid eine Grünfärbung mit einem Stich ins Violette geben, die auf Zusatz von Alkali in Rot umschlägt. Auch andere Farbreaktionen wiesen darauf hin, daß in der Nebenniere ein Stoff enthalten sein müsse, der ebenso wie Brenzkatechin zwei benachbarte Hydroxylgruppen an einem Benzolkerne enthielt. 1901 gelang es einem Japaner zum ersten Male, Adrenalin aus Nebennierenextrakten mit starkem Ammoniak krystallin zu fällen<sup>56</sup>). Die synthetische Herstellung der Racemverbindung wurde zwei Jahre später<sup>57</sup>) von Stolz durchgeführt, und diese seine Synthese ist bis heute noch der beste Weg zur Herstellung des Adrenalins geblieben. Nach einiger Zeit lernte man auch, die beiden Komponenten des Adrenalin-Racemates mittels optisch aktiver Weinsäure zu trennen<sup>58</sup>).

### S u p r a r e n i n.

Die Synthese geht vom Brenzkatechin aus, das man z. B. aus o-Chlor-phenol (Tafel 15, 1) mit Alkali- oder Erdalkali-hydroxyd beim Erhitzen auf 190° unter Druck erhält<sup>59</sup>). Erhitzt man Brenzkatechin (2) mit Chloracetyl-chlorid bzw. Phosphor-trichlorid und Chlor-essigsäure, so entsteht zunächst das Brenzkatechin-monochlor-acetat (3), das sich in Chloraceto-brenzkatechin (4) umlagert<sup>60</sup>). Am besten verläuft diese Umlagerung, wenn eine ganz bestimmte Menge Phosphor-

<sup>56</sup>) J. Takamine, Amer. Journ. Pharmac. 73, 523 (1901); C. 1901, II 1354.

<sup>57</sup>) F. Stolz, B. 37, 4149 (1904); C. 1904, II 1743.

<sup>58</sup>) F. Flächer, Ztschr. physiol. Chem. 58, 189 (1908); C. 1909, I 867.

<sup>59</sup>) D.R.P. 249 939 (1912); Frdl. 10, 1330; C. 1912, II 655.

D.R.P. 269 544 (1914); Frdl. 11, 190; C. 1914, I 591.

<sup>60</sup>) D.R.P. 71 312 (1893); Frdl. 3, 857; C. 1894, I 62.

E. Ott, B. 59, 1068 (1926); C. 1926, II 192.

oxychlorid zugesetzt wird<sup>61</sup>). Durch Zugabe von Methylamin-Lösung zum Chloraceto-brenzkatechin in wässerig-alkoholischer Lösung erhält man das Adrenalon (5)<sup>62</sup>), das als Chlorid oder Sulfat ausgefällt wird. Bei der Herstellung der Salze vermeidet man zweckmäßig jede Temperaturerhöhung, da sie sich sonst in einer nicht haltbaren Form abscheiden<sup>63</sup>). Diese Salze können mit Natrium- oder Aluminiumamalgam oder auch elektrolytisch<sup>64</sup>), am besten aber wohl mit Wasserstoff in Gegenwart von Edelmetall-Katalysatoren<sup>65</sup>) unter Druck zum rac. Adrenalin (6) reduziert werden. Die ebenfalls empfohlene Reduktion auf katalytisch-elektrolytischem Wege<sup>66</sup>) bietet kaum Vorteile. Die Spaltung mit optisch aktiver Weinsäure ergibt das l- und d-Adrenalin<sup>67</sup>), von denen die l-Form das natürlich vorkommende Hormon darstellt. Durch Erhitzen mit verdünnten Säuren, wie Salzsäure, Oxalsäure oder p-Toluol-sulfonsäure oder auch durch Erwärmen der Lösung von d-Adrenalin-d-bitartrat selber, gelingt es, das d-Adrenalin wieder zu racemisieren<sup>68</sup>), so daß man durch Wiederholung dieser Umsetzungsfolge allmählich die synthetische Base vollkommen in die l-Form überführen kann. Auch andere optisch aktiven Säuren sind zur Spaltung vorgeschlagen worden, z. B. die  $\alpha$ -Brom-campher-sulfonsäure<sup>69</sup>), doch ist die Spaltung durch Weinsäure sicher das beste und billigste Verfahren.

Naturgemäß liegt es nahe, von vornherein das weinsaure Salz des Adrenalons zu reduzieren und dann das entstandene Gemisch der beiden weinsauren Salze des d- und l-Adrenalins zu trennen. Nach Eindampfen und Aufnehmen der Reduktions-Lösung mit Methanol bleibt das d-Bitartrat des l-Adrenalins als feste Substanz zurück, aus der man mit Ammoniak das l-Adrenalin zu gewinnen vermag<sup>70</sup>). In

<sup>61</sup>) K. H. Slotta u. H. Heller, B. **63**, 1028 (1930); C. **1930**, II 58.

<sup>62</sup>) D.R.P. 152 824 (1904); Frdl. **7**, 688; C. **1904**, II 270.

D.R.P. 155 632 (1904); Frdl. **7**, 689; C. **1904**, I 1487.

<sup>63</sup>) D.R.P. 388 534 (1923); Frdl. **14**, 1281; C. **1924**, II 545.

<sup>64</sup>) D.R.P. 157 300 (1904); Frdl. **7**, 689; C. **1905**, I 315.

<sup>65</sup>) R. Günther, Diss. Münster 1926.

<sup>66</sup>) F. Ishiwara, B. **57**, 1125 (1924); C. **1924**, II 829.

<sup>67</sup>) D.R.P. 222 451 (1910); Frdl. **9**, 1030; C. **1910**, 121.

<sup>68</sup>) D.R.P. 220 355 (1910); Frdl. **9**, 1029; C. **1910**, I 1306.

D.R.P. 223 839 (1910); Frdl. **10**, 1227; C. **1910**, II 517.

<sup>69</sup>) Schw.P. 92 299 (1922); C. **1923**, II 572.

<sup>70</sup>) Schw.P. 92 298 (1922); C. **1923**, II 572.

der methylalkoholischen Lösung hinterbleibt das d-Bitartrat des d-Adrenalins, das, wie oben erwähnt, wieder racemisiert und neuerdings gespalten werden kann.

Das l-Adrenalin kommt als salzsaures Salz unter dem Namen „Suprarenin“ in den Handel; es ist fünfzehnmal wirksamer als die d-Form. In diesen und ähnlichen Fällen zeigt es sich, wie wichtig die Auffindung einer „absolut asymmetrischen Synthese“ wäre; man müßte den synthetischen Vorgang von vornherein in dem Sinne lenken können, daß überhaupt nur die eine optisch aktive Form entsteht, wie es dem Organismus ohne weiteres möglich ist<sup>71)</sup>.

Neben der eben geschilderten, technisch verwerteten Adrenalin-Synthese sind naturgemäß noch eine große Anzahl anderer Wege, die zum Adrenalin oder ganz ähnlichen Stoffen führen, vorgeschlagen worden. Man hat versucht, das Adrenalin aus dem Veratrol (7) zu gewinnen, indem man dieses mit Hippursäure-chlorid<sup>72)</sup> oder Phtalglycylchlorid<sup>73)</sup> umsetzte und das entstandene Produkt (8) mit konzentrierter Salzsäure unter Druck spaltete<sup>74)</sup>. Das Aminoketon (9) kann mit Wasserstoff und Edelmetallkatalysatoren zu dem sogenannten „Arterennol“ (10), d. h. einem dem Adrenalin entsprechenden, primären Amin reduziert werden<sup>75)</sup>.

Aus Veratrol (7) wurde auch das Phtalamido-aceto-veratrol (11)<sup>74)</sup> hergestellt und dieses durch teilweise Verseifung in das Amino-aceto-veratrol (12) verwandelt. Die p-Toluolsulfonsäure-Verbindung (13) dieses Stoffes wurde mit Jodmethyl alkyliert und das so erhaltene p-Toluolsulfo-methylamino-aceto-veratrol (14) wird dann mit Säure unter Druck bei 130° in das Adrenalin (6) verwandelt<sup>76)</sup>.

Eine andere Gruppe von Adrenalin-Synthesen geht vom Piperonal = Heliotropin (15) aus, das durch Oxydation des Isosafrols hergestellt wird<sup>77)</sup> (s. auch S. 130). Auch der Vanillin-methyläther = Veratrumaldehyd (21), den man aus Vanillin durch Methylieren herstellen kann, ist

<sup>71)</sup> P. Walden, Ztschr. angew. Chem. **38**, 438 (1925).

<sup>72)</sup> D.R.P. 185 598 (1907); Frdl. **8**, 1184; C. **1907**, II 654.

<sup>73)</sup> D.R.P. 209 962 (1909); Frdl. **9**, 1031; C. **1909**, I 1951.

<sup>74)</sup> D.R.P. 189 483 (1907); Frdl. **8**, 1185; C. **1907**, II 2004.  
D.R.P. 216 640 (1909); Frdl. **9**, 1032; C. **1910**, I 130.

<sup>75)</sup> D.R.P. 254 438 (1912); Frdl. **11**, 1017; C. **1913**, I 351.

<sup>76)</sup> D.R.P. 277 540 (1914); Frdl. **12**, 764; C. **1914**, II 740.

<sup>77)</sup> A. Wagner, Riechstoffind. **1926**, 40 u. 51; C. **1926**, II 1209.

E. L. Lödener, Dtsch. Parfümerieztg. **13**, 347 (1927); C. **1928**, I 761.

als Ausgangsmaterial vorgeschlagen worden. Vanillin wird außer auf synthetischem Wege am besten durch Oxydation des Isoeugenols gewonnen, das aus dem in der Natur reichlich vorkommenden Eugenol durch Umlagerung billig zur Verfügung steht<sup>78)</sup>.

Da man mit verdünnter Salzsäure<sup>79)</sup> bzw. Natriumbisulfit<sup>80)</sup> oder auch mit Schwefelchlorür oder Sulfurylchlorid<sup>81)</sup> den Methylenoxyd-Ring zu zwei benachbarten Hydroxylgruppen aufspalten und auch mit Säure unter Druck die Methyl- aus den phenolischen Hydroxylen abspalten kann, kommen alle Adrenalin- bzw. Arterenol-Synthesen, die vom Piperonal (15) oder Veratrumaldehyd (21) ausgehen, darauf hinaus, die Amino-äthanol- aus der Aldehyd-Gruppe aufzubauen.

Der erste dieser Wege führt über die  $\omega$ -Nitrostyrole. Piperonal (15) wird nach Aufspaltung des Methylenoxyd-Ringes zum Protocatechu-aldehyd (16) und Carboxäthylierung der beiden phenolischen Hydroxyle (17) mit Nitromethan und Natriumhydroxyd in das Natriumsalz des 3,4-Dicarbäthoxy-dioxy- $\omega$ -nitrostyrols (18) verwandelt. Ein entsprechendes  $\omega$ -Nitrostyrol (22) erhält man aus Veratrumaldehyd, nur stehen in ihm an Stelle der Carbäthoxy- zwei Methyl-Gruppen. Durch Anlagerung von Wasser bzw. Methanol an die Doppelbindung (19 und 23), Reduktion der Nitro- zur Amino-Gruppe (20 und 24) und Abspaltung der Carboxäthyl- bzw. Methylgruppen kommt man von den  $\omega$ -Nitrostyrolen zum Arterenol (10)<sup>82)</sup>.

Es ist auch versucht worden, das Piperonal (15) erst in das  $\omega$ -Nitrostyrol (25) zu verwandeln, daraus das Dimethyl-acetal (26) des  $\omega$ -Nitro-aceto-piperons herzustellen, das mit Säure ins  $\omega$ -Nitro-aceto-piperon (27) übergeht. Nach Aufspaltung des Methylenoxyd-Ringes (28) und Reduktion der Nitrogruppe zum Amin und der Ketogruppe zum sekundären Alkohol erhält man auch auf diesem Wege Arterenol (10)<sup>83)</sup>. Allerdings sind die soeben genannten drei Synthesen äußerst unwirtschaftlich und somit praktisch unbrauchbar.

Eine andere Möglichkeit, die Aldehydgruppe des Protocatechu-aldehyds (16) in das Amino-äthanol zu verwandeln, besteht darin, daß

<sup>78)</sup> F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (1. Auflage, 1921), 9, 587.

<sup>79)</sup> D.R.P. 162 822 (1905); Frdl. 8, 1276; C. 1905, II 1066.

<sup>80)</sup> D.R.P. 166 358 (1905); Frdl. 8, 1276; C. 1906, I 616.

<sup>81)</sup> D.R.P. 165 727 (1905); Frdl. 8, 1277; C. 1906, I 511.

<sup>82)</sup> K. W. Rosenmund, B. 46, 1049 (1913); C. 1913, I 1870.

D.R.P. 244 321 (1912); Frdl. 10, 1234; C. 1912, I 961.

D.R.P. 247 817 (1912); Frdl. 11, 1016; C. 1912, II 209.

<sup>83)</sup> D.R.P. 195 814 (1908); Frdl. 8, 1189; C. 1908, I 1225.

man zunächst durch Anlagerung von Blausäure (29) das Cyanhydrin herstellt und dieses dann in neutraler Lösung mit Natriumamalgam<sup>84</sup>) reduziert. Aber auch hierbei sind die Ausbeuten sehr gering.

Schließlich wurden auch Piperonal (15) und Veratrumaldehyd (21) mit Methyl-magnesium-jodid umgesetzt und die entstehenden sekundären Alkohole (30) durch Abspaltung eines Moleküles Wasser in die entsprechenden substituierten Styrole (31) verwandelt. Lagert man an die Doppelbindung dann Brom an und behandelt die Dibromide (32) mit wässrigem Aceton, dann entstehen die Halogenhydrine (33), die mit Methylamin Methylamino-äthanole (34) ergeben. Hat man vorher die Methoxyle bzw. den Methylenoxyd-Ring in die beiden benachbarten Hydroxyl-Gruppen verwandelt, so bekommt man, wenn auch in geringerer Ausbeute, Adrenalin (6)<sup>85</sup>).

### Sympathol.

Das „Sympathol“ oder „Synephrin“ entspricht vollkommen dem Adrenalin, in seinem Molekül fehlt nur das zur Äthanolamin-Gruppe m-ständige Hydroxyl. Es soll viel ungiftiger als Adrenalin und Ephedrin sein<sup>86</sup>) und man rühmt die Koch- und Luftbeständigkeit seiner Lösungen. Von anderer Seite wird allerdings behauptet, daß bei Asthma-Anfällen, bei denen durch eine Adrenalin-Injektion eine fast momentane Wirkung und durch Einnehmen von Ephedrin eine sichere Erleichterung erzielt wird, das Synephrin mitunter kaum Wirkung zeigt.

Zur Synthese geht man vom benzoilierten Phenol (1, S. 124) aus, das mit Bromacetyl-bromid p-Benzoyl-oxy- $\omega$ -brom-acetophenon (2) ergibt. Dieses geht beim Schütteln mit dem Kaliumsalze des p-Toluolsulfonsäure-methylamins in Aceton in das Methyl-sulfamid (3) über, aus dem sich mit rauchender Salzsäure bei 100° das p-Oxy-methylamino-acetophenon (4)<sup>87</sup>) bildet. Reduziert man das Aminoketon in üblicher Weise mit Wasserstoff bei Anwesenheit von fein verteilten Platinmetallen, so erhält man den Amino-alkohol (5), das Synephrin<sup>88</sup>).

<sup>84</sup>) D.R.P. 193 634 (1907); Frdl. 8, 1183; C. 1908, I 430.

<sup>85</sup>) G. Barger u. H. A. D. Jowett, Journ. chem. Soc. London 87, II 967 (1905); C. 1905, II 685.

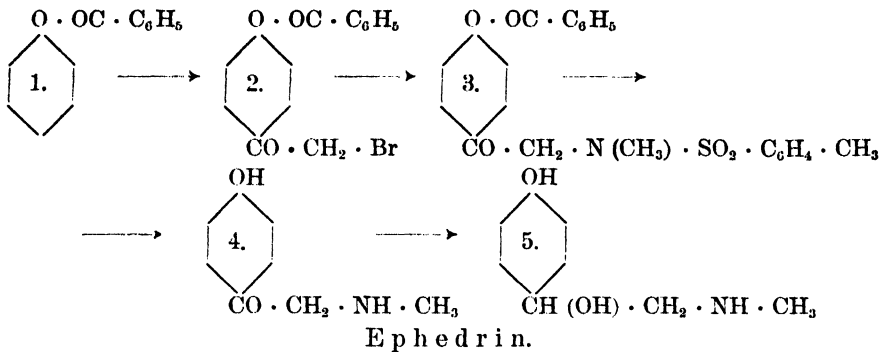
<sup>86</sup>) G. Kuschinsky, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 156, 290 (1930); C. 1931, I 1467.

M. Hochrein u. J. Keller, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 156, 37 (1930); C. 1931, I 1467.

<sup>87</sup>) A.P. 1 680 055 (1928); C. 1929, I 1048. Aust.P. 17 036/1928 (1929); C. 1930, I 586.

<sup>88</sup>) Aust.P. 17 037/1928 (1929); C. 1930, I 586.





Das Ephedrin (s. Tafel 16,10) ist erst in den allerletzten Jahren fabrikatorisch hergestellt worden, obgleich seine arzneiliche Anwendung es zu einem der ältesten Arzneimittel überhaupt macht. Zur Zeit eines sagenhaften chinesischen Kaisers um 3000 v. Ch. wurde nämlich in China schon *Ephedra vulgaris* („Meerträubchen“) unter dem Namen „Ma Huang“ bei Husten und Fieber benutzt. Ein chinesischer Arzt hat in seinem dreißigbändigen Werke, das um 1100 n. Chr. erschien, schon auf die sympathomimetische Wirkung hingewiesen, denn er sagt, daß Ma Huang den Blutdruck regelt. Auch die antipyretische Wirkung wird schon von ihm erwähnt<sup>90)</sup>.

Im Jahre 1887 ist das Ephedrin erstmalig isoliert worden<sup>90)</sup>, und im nächsten Jahre hat sich die Firma Merck mit der Isolierung des l-Ephedrins und des d-ψ-Ephedrins aus verschiedenen *Ephedra*-Arten beschäftigt, ohne daß damals für diese Substanzen eine praktische Verwendung gefunden worden wäre. Die Synthese des Ephedrins ist im ersten Viertel unseres Jahrhunderts von verschiedenen Seiten mehrfach versucht worden, doch waren die synthetisch erhaltenen Produkte nicht identisch mit den sechs Ephedrin-Isomeren<sup>91)</sup>. Erst Späth glückte es 1920, auf synthetischem Wege die sämtlichen sechs Isomeren des Ephedrins zu gewinnen<sup>92)</sup>. Einige Jahre darauf wurde

<sup>90)</sup> F. Baier, Umschau **33**, 735 (1928).

<sup>90)</sup> N. Nagai, Pharmaz. Ztg. **32**, 700 (1888).

<sup>91)</sup> E. Fournneau, Journ. Pharmac. Chim. [6] **20**, 481 (1904); C. **1905**, I 232.

E. Fournneau, Journ. Pharmac. Chim. [6] **25**, 593 (1907); C. **1907**, II 1086.

A. Eberhard, Arch. der Pharmaz. und Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. **253**, 62 (1915); C. **1915**, II 28.

A. Eberhard, Arch. der Pharmaz. und Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. **258**, 97 (1920); C. **1920**, III 741.

<sup>92)</sup> E. Späth u. R. Göhring, Monatsh. Chem. **41**, 319 (1920); C. **1921**, I 241.

auf die pharmakologische Wirkung des Ephedrins neuerdings aufmerksam gemacht, wobei die chemischen Beziehungen zwischen Adrenalin und Ephedrin der Grund waren, vor allem die sympathomimetischen Wirkungen des Ephedrins aufs genaueste zu studieren<sup>93</sup>). Viele weitere pharmakologische und klinische Arbeiten der letzten 6 Jahre ergaben, daß das Anwendungsgebiet des Ephedrins sehr groß ist. Vor allem bei Asthma, bei Kreislaufschwäche, auch Menstruationsausfallserscheinungen, bei Heufieber, bei Ekzemen und in vielen anderen Fällen wirkt es ausgezeichnet. Sein Hauptvorteil vor Adrenalin ist vielleicht der, daß es auch beim Einnehmen, also peroral, wirksam ist. Die blutdrucksteigernde Wirkung des Ephedrins zeigt im Vergleich mit der des Adrenalins deutlich, daß das Adrenalin zwar schneller und energischer, aber nicht so lang anhaltend wirksam ist. Außerdem sind die Lösungen des Ephedrins haltbarer als die des Adrenalins und seine Giftigkeit ist gering.

Ephedrin kommt mit Adrenalin zusammen unter dem Namen „Ephedrin“ in den Handel. Man will durch dieses Mischpräparat die schnelle Wirkung des Adrenalins mit der andauernden des Ephedrins vereinigen. In allerjüngster Zeit sind auch vielversprechende Versuche über die Wirkung von Oxyephedrinen bekannt geworden<sup>94</sup>). So wie das Hexophan (s. S. 81) eine intramolekulare Kombination von Atophan und Salicylsäure darstellt, kann man diese Substanzen als Kombinationen von Adrenalin und Ephedrin ansehen.

Trotzdem man die synthetische Gewinnung des Ephedrins jetzt von mehreren Seiten vornimmt, wird in China auch heute noch, besonders in der südwestlich von Peking liegenden Provinz Chihli im Wutai-Shan-Gebirge, sehr viel Ma Huang gesammelt, das ungefähr 1 bis 2% Ephedrin enthält. Im Jahre 1928 wurde der Weltverbrauch an Ma Huang auf beinahe 10 000 kg geschätzt<sup>95</sup>).

Vom Ephedrin können zwei Racemate vorliegen, von denen sich jedes in die d- und l-Form spalten läßt. Man nimmt an<sup>92</sup>), daß in der

s. dazu auch E. Fourné u. J. Puyal, *Anales Soc. Espanola Fisica Quim.* **20**, 394 (1922); C. **1924**, I 1363.

E. Fourné u. S. Kanao, *Bull. Soc. Chim. France* [4] **35**, 614 (1924); C. **1924**, II 635.

<sup>93</sup>) K. K. Chen u. C. F. Schmidt, *Ber. ges. Physiol.* **27**, 239 (1924); C. **1925**, I 115.

K. K. Chen u. C. F. Schmidt, *Journ. Pharmacol. exp. Therapeutics* **24**, 339 (1924); C. **1925**, I 2387.

<sup>94</sup>) O. Schaumann, *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* **157**, 114 (1930); C. **1931**, I 1468.

<sup>95</sup>) F. Ullmann, *Encykl. d. techn. Chemie* (2. Auflage, 1928) **4**, 437.

Ephedrin-Reihe (10) die Hydroxyl- und die Methylamin-Gruppe in trans-, in der  $\psi$ -Ephedrin-Reihe (9) diese beiden Gruppen in cis-Stellung zueinander stehen. Durch eine Art Betain-Bindung zwischen ihnen wird das  $\psi$ -Ephedrin an der Hydrat-Bildung verhindert, während eine solche beim Ephedrin selbst infolge der entfernter stehenden Hydroxyl- und Methylamino-Gruppe möglich ist<sup>96</sup>). In der Natur kommt das l-Ephedrin und das d- $\psi$ -Ephedrin vor. Durch die Synthese erhält man in wechselnder Menge die Racemate des  $\psi$ -Ephedrins bzw. des Ephedrins, je nach den Bedingungen, unter denen das Keton zum sekundären Alkohol reduziert wird. Die Spaltung der Racemkörper in die d- bzw. l-Formen läßt sich mit optisch aktiven Säuren durchführen. Aber da es sich zeigte, daß das synthetisch hergestellte rac. Ephedrin in pharmakologischer und therapeutischer Hinsicht mit dem in der Natur am häufigsten vertretenen l-Ephedrin durchaus übereinstimmt, so hat man das Racemat des Ephedrins unter dem Namen „Ephetonin“ eingeführt.

#### E p h e t o n i n .

Die Ephedrin-Synthese von Späth war verhältnismäßig umständlich (Tafel 16). Er ging vom Propylaldehyd (1) aus, den er erst bromierte (2) und dann mit Methylalkohol und Bromwasserstoff in das 1,2-Dibrom-1-methoxy-propan (3) verwandelte. Dieses wurde mit Phenyl-magnesiumbromid (6) umgesetzt, wobei in 50-proz. Ausbeute das 1-Phenyl-1-methoxy-2-brom-propan (7) entstand. Aus diesem ließ sich mit Methylamin in 30-proz. Ausbeute das 1-Phenyl-1-methoxy-2-methylamino-propan (8) gewinnen, aus dem mit Bromwasserstoffsäure beim Erhitzen auf 100° im Einschmelzrohr das Racemat des  $\psi$ -Ephedrins (9) entstand, das mittels d-Weinsäure in das d- und l- $\psi$ -Ephedrin gespalten wurde. Durch 15-stündiges Erhitzen mit 25-proz. Salzsäure konnte d- $\psi$ -Ephedrin in das l-Ephedrin, bzw. l- $\psi$ -Ephedrin in d-Ephedrin umgewandelt werden. Aus gleichen Mengen d- und l-Ephedrin erhält man dann leicht das rac. Ephedrin (10)<sup>97</sup>). Die Schwierigkeit der Synthese lag zum großen Teile in der Herstellung des 1,2-Dibrom-1-methoxy-propans (3), so daß sie technisch nicht verwendet werden konnte<sup>92</sup>).

Die Synthese, nach der Ephedrin zuerst fabrikmäßig hergestellt wurde, ist in den Jahren 1925 und 1926 von der Firma Merck aus-

<sup>96</sup>) H. E m d e, Helv. chim. Acta 12, 365 (1929); C. 1929, II 728.

<sup>97</sup>) E. S c h m i d t, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. 246, 210 (1908); C. 1908, I 1843.

gearbeitet worden<sup>98</sup>). Nach der Friedel-Crafts'schen Reaktion wird aus Benzol (4) und Propionsäure-bromid Äthyl-phenyl-keton (11) gewonnen, in dem sich das eine Wasserstoffatom der  $\text{CH}_2$ -Gruppe neben der Ketogruppe durch Brom ersetzen läßt (12). Fast zur selben Zeit hat Fournneau diese Synthese so durchgeführt, daß er von vornherein  $\alpha$ -Brompropionsäure-bromid mit Benzol umsetzte<sup>99</sup>). Das 1-Phenyl-1-oxo-2-brom-propan (12) wird mit Methylamin-Lösung in das sek. Amin (13) verwandelt, das bei der katalytischen Reduktion mit Wasserstoff und Edelmetall-Katalysatoren Ephedrin (10) ergibt<sup>98</sup>). Fournneau<sup>99</sup>), der die Reaktion mit Platinschwarz und Wasserstoff<sup>100</sup>) durchführte, erhielt dabei nur rac. Ephedrin ohne Beimengung von rac.  $\psi$ -Ephedrin. Man kann die Reaktion auch mit 10-proz. Nickel-Katalysator und Wasserstoff vornehmen. ein Verfahren. das wahrscheinlich in der Technik vor allem angewandt wird<sup>101</sup>). Das bei der Reduktion des Ketons zum Alkohol nebenbei entstehende  $\psi$ -Ephedrin-Racemat (9) lagert man nach einem neueren Verfahren nicht durch Behandeln mit Salzsäure in das Ephedrin um, sondern oxydiert es besser mit Chrom-Schwefelsäure bei Zimmertemperatur wieder zum Keton (14) und reduziert dieses von neuem<sup>102</sup>).

Das 1-Phenyl-1-oxo-2-brom-propan (12) kann auch auf anderem Wege in das Ephedrin überführt werden; wenn man es z. B. mit dem Kaliumsalze des p-Toluolsulfo-methylamids in Aceton unter Kühlung verrührt, erhält man p-Toluol-sulfo- $\alpha$ -methylamido-propio-phenon (15), das beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure verseift wird<sup>103</sup>). In ganz ähnlicher Weise entsteht aus dem 1-Phenyl-2-oxo-brom-propan (12) mit Methyl-benzylamin ein Stoff (16), der bei der Reduktion unter Abspaltung von Toluol Ephedrin (10) ergibt<sup>104</sup>).

Auf einem noch größeren Umwege führt schließlich ein weiteres Verfahren zum Ziele, bei dem man zunächst aus Acetanilid (17) und  $\alpha$ -Brom-propionyl-chlorid mit Aluminiumbromid  $\alpha$ -Brom-propionyl-acetanilid (18) gewinnt, in dem das Brom durch Methylamin ersetzt wird (19). Nach Reduktion der Keto- (20) und Verseifung der Acetyl-

<sup>98</sup>) D.R.P. 472 466 (1929); C. 1929, I 3036.

<sup>99</sup>) F.P. 659 882 (1929); C. 1929, II 2500.

<sup>100</sup>) O. Loew, B. 23, 289 (1890); C. 1890, I 577.

<sup>101</sup>) D.R.P. 469 782 (1929); C. 1929, I 3144.

<sup>102</sup>) D.R.P. 495 534 (1930); C. 1930, I 3723.

<sup>103</sup>) D.R.P. 468 305 (1928); C. 1929, I 3037.

<sup>104</sup>) E.P. 318 488 (1929); C. 1930, I 3485.

amino-Gruppe erhält man ein Ephedrin, das noch in p-Stellung zur Athanolamin- eine Amino-Gruppe trägt (21). Durch Diazotieren, Reduktion des Diazotates zur p-Hydrazino-Verbindung und deren Verkochen mit Kupfersulfat entsteht Ephedrin (10)<sup>105</sup>).

Der erste Forscher, der Ephedrin isoliert hat, war N a g a i, dessen Schüler K a n a o eine weitere Synthese für das Ephedrin mitteilte. Danach wird Benzaldehyd (22) mit Nitroäthan umgesetzt und der entstehende Nitrokörper (23) reduziert. Man erhält nebeneinander das cis- (24) und das trans-Isomere (25), die bei der Methylierung  $\psi$ -Ephedrin- (9) bzw. Ephedrin-Racemat (10) ergeben. Doch auch dieses Verfahren ist dem M o r c k schen sicher unterlegen, da die Reduktion der Nitrokörper, wie schon oben für andere Fälle gezeigt wurde, nicht sehr günstig verläuft<sup>106</sup>).

Neuerdings ist von zwei verschiedenen Seiten ein für die Ephedrin-Synthese an sich sehr aussichtsreich erscheinender Weg angegeben worden. Doch dürfte seine technische Durchführung wahrscheinlich an den ungenügenden Ausbeuten scheitern, die man bei der Herstellung des als Ausgangsmaterial benötigten Acetyl-benzoyls (26) erhält. Dieser Stoff muß nämlich aus Äthyl-phenyl-ke-ton (11) gewonnen werden, indem man dessen Isonitroso-Derivat mit verdünnter Schwefelsäure spaltet<sup>107</sup>). Das Keton läßt sich mit Methylamin leicht umsetzen und diese Verbindung (27) in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Edelmetall-Katalysatoren mit Wasserstoff unter Druck reduzieren. Dabei erhält man direkt rac. Ephedrin (10), das nur mit sehr wenig rac.  $\psi$ -Ephedrin verunreinigt ist<sup>108</sup>).

Nach einem neueren Verfahren gelingt die Reduktion des 1-Phenyl-1,2-propan-dions auch mit aktiviertem Aluminium in ätherischer Lösung in Gegenwart von Methylamin, wenn man wenig Wasser unter Rühren zutropft<sup>109</sup>).

<sup>105</sup>) D.R.P. 481 436 (1929); C. 1929, II 2371.

<sup>106</sup>) S. K a n a o, Journ. pharmac. Soc. Japan 1927, Nr. 540, 17; C. 1927, I 2539.

W. N. N a g a i u. S. K a n a o, A. 470, 157 (1929); C. 1929, II 162.

<sup>107</sup>) H. W. C o l e s, R. H. F. M a n s k e u. T. B. J o h n s o n, Journ. Amer. chem. Soc. 51, 2269 (1929); C. 1929, II 1404.

<sup>108</sup>) R. H. F. M a n s k e u. T. B. J o h n s o n, Journ. Amer. chem. Soc. 51, 580 (1929); C. 1929, I 1809.

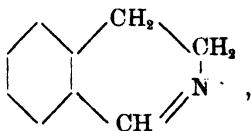
A. S k i t a u. F. K e i l, B. 62, 1142 (1929); C. 1929, I 3096.

<sup>109</sup>) E.P. 336 412 (1930); C. 1931, I 1170.

## C. Isochinoline.

### Stypticin, Styptol.

Die Derivate des Phenyl-äthylamins,  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ , lassen sich sowohl rein formal, als auch praktisch durch die Einführung eines Kohlenstoffatoms in Derivate des Dihydro-isochinolins,



verwandeln. Praktische Verwendung haben zwei dieser Isochinolin-Derivate als blutstillende Mittel gefunden, deren Wirkung pharmakologisch allerdings auf ganz verschiedenen Ursachen beruht; es sind dies Hydrastinin und Cotarnin, die meistens als Chloride verwandt werden. Hydrastinin-chlorid wirkt deshalb blutstillend, weil bei seiner Anwendung eine Gefäßverengung eintritt. Cotarnin-chlorid verlangsamt die Atmung und verringert den Blutdruck in den Arterien, wodurch eine Verlangsamung des gesamten Blutstromes erfolgt; dadurch entsteht erst die blutstillende Wirkung dieses Mittels. Man hat auch beide Präparate kombiniert. Das Cotarnin-chlorid kommt unter dem Namen „Stypticin“ in den Handel. Außerdem wird das phthalsäure Salz des Cotarnins als „Styptol“ verabreicht. In der Natur kommen die beiden Verbindungen nicht vor, aber sie lassen sich aus zwei natürlich vorkommenden Substanzen, dem Hydrastin (Tafel 17.1) aus der Wurzel von *Hydrastis canadensis*, und dem Narcotin (1), einem Alkaloid des Opiums (s. S. 13), verhältnismäßig leicht gewinnen.

Erwärmt man die beiden genannten Alkaloide mit Salpetersäure unter heftigem Rühren solange auf  $50-60^\circ$ , bis eine Probe mit Ammoniak keine Fällung mehr ergibt, und versetzt dann die schnell abgekühlte Lösung mit Lauge, so fällt Hydrastinin (2)<sup>109</sup> bzw. Cotarnin<sup>110</sup> aus. Die abgespaltene Opiansäure bleibt dabei als Alkalisalz in Lösung; dieses Oxydationsverfahren ist schon 1864 von Wöhler entdeckt worden.

Das Hydrastinin (2) läßt sich noch aus einem anderen Alkaloid gewinnen, das in der Natur reichlicher als das Hydrastin vorkommt.

<sup>109</sup>) M. Freund u. W. Will, B. 19, 2797 (1886); C. 1887, 1398.

<sup>110</sup>) L. Wöhler, A. 50, 25 (1844).

Man setzt nämlich Berberin (3) mit Benzyl-magnesium-bromid um<sup>111</sup>), reduziert das entstehende Produkt (4) mit Zinn und Salzsäure (5), methyliert und spaltet mit Alkali den mittelsten Ring neben dem methylierten Stickstoff auf (6). Durch Oxydation in saurer Lösung erhält man dann auch Hydrastinin (2)<sup>112</sup>).

Außer diesen Halbsynthesen aus Naturprodukten wurden noch einige Wege versucht, um Hydrastinin und Cotarnin synthetisch zu gewinnen. Im Campher-rotöl, im Sassafras- und anderen Ölen findet sich Safrol und Isosafrol. Safrol läßt sich durch Kochen mit Alkalien in Isosafrol verwandeln, das mit Bichromat und Schwefelsäure, wie schon früher erwähnt wurde (S. 121), in Piperonal (7) übergeht. Ein Piperonal, das noch eine Methoxyl-Gruppe enthält, ist der Myristizin-aldehyd (12); man erhält ihn aus dem Myristizin, einem in den hochsiedenden Fraktionen des Muskatblütenöles enthaltenen Stoffe. Myristizin läßt sich über das Isomyristizin ganz entsprechend dem Safrol und Isosafrol zum Aldehyd (12) abbauen. Aus dem Myristizin-aldehyd kann man entsprechend den oben schon erwähnten Synthesen die Zimtsäure (13), die Hydrozimtsäure (14), deren Chlorid (15) und Amid (16) gewinnen, das mit Hilfe des Hofmannschen Abbaues in das substituierte Phenyl-äthylamin (17) verwandelt werden kann<sup>113</sup>).

Beim Piperonal (7) hat man die entsprechende Synthese nicht durchgeführt, sondern hat es mit Nitromethan ins Nitrostyrol (8) übergeführt und diesen Stoff mit Zinkstaub und dann mit Natrium-amalgam<sup>114</sup>), auch mit Natrium oder Calcium in Alkohol<sup>115</sup>) oder schließlich in saurer Lösung elektrolytisch<sup>116</sup>) zum Homo-piperonylamin (9) reduziert.

Der Ringschluß aus den Phenyl-äthylaminen zu Isochinolin-Derivaten wird am besten so vorgenommen, daß man aus dem Phenyl-äthylamin (9 bzw. 17) mit Ameisensäure die Formyl-Verbindung (10 bzw. 18) herstellt, die mit wasserentziehenden Mitteln, wie Phosphor-pentoxid, Zinkchlorid usw. behandelt wird. Dabei entstehen die sog. „Nor“-

<sup>111</sup>) D.R.P. 179 212 (1906); Frdl. 8, 1172; C. 1907, I 435.

<sup>112</sup>) D.R.P. 241 136 (1911); Frdl. 10, 1196; C. 1912, I 176.

s. dazu auch F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), II 294.

<sup>113</sup>) A. H. Salway, Journ. chem. Soc. London 95, 1208 (1909); C. 1909, II 812.

<sup>114</sup>) D.R.P. 245 523 (1912); Frdl. 10, 1192; C. 1912, I 1521.

<sup>115</sup>) D.R.P. 248 046 (1912); Frdl. 11, 1005; C. 1912, II 14.

<sup>116</sup>) D.R.P. 254 860 (1912); Frdl. 11, 1006; C. 1913, I 353.

D.R.P. 254 861 (1912); Frdl. 11, 1006; C. 1913, I 353.

Verbindungen (11 bzw. 19), die durch Anlagerung von Methylchlorid in Hydrastinin-chlorid (2) bzw. Cotarninchlorid (20) übergehen<sup>117</sup>).

Es ist noch eine Reihe weiterer und mühevoller Synthesen, vor allem des Hydrastinin-chlorids über das Homopiperonyl-amin, durchgeführt worden, die aber nur geringes wissenschaftliches und keinerlei technisches Interesse besitzen<sup>118</sup>).

---

## VI. Excitantia.

Von altersher benutzt man bei Kollapszuständen, d. h. also dann, wenn ein lebenswichtiges Organ versagt oder der Blutkreislauf nachläßt, als Anregungsmittel (excitans) Stoffe der Purin-Reihe oder Campher.

### A. Purin-Derivate.

Das Coffein (I, S. 132) selbst steht, besonders seitdem koffeinfreier Kaffee durch Extraktion des Coffeins hergestellt wird, in so reichlicher Menge zur Verfügung, daß eine Synthese dieses Naturstoffes nur theoretisches Interesse besitzt. In den verschiedensten Anregungsmitteln verwendet man es meist in Kombination mit Antipyreticis. Solche Präparate sind z. B. das „Coffetylin“, das neben Coffein noch Aspirin enthält, oder das „Helon“, in welchem dem Coffein außerdem noch Phenacetin und Antipyrin beigemischt sind.

Das Coffein wirkt auf das gesamte Nervensystem anregend und steigert den Blutdruck und die Arbeitsleistung der Muskeln. Daraus erklärt sich seine Anwendung in den oben genannten Mitteln zur Anregung bei Migräne, Abgespanntheit, sowie bei den Folgeerscheinungen übermäßigen Alkoholgenusses usw. Außerdem regt Coffein die Nierentätigkeit an, woraus sich seine diuretische, d. h. harntreibende Wirkung erklärt. Diese diuretische Wirkung der Xanthin-Körper ist der Anlaß, an dieser Stelle die Synthesen der arzneilich als Diuretica gebrauchten Xanthin-Derivate einzuschleppen und auch die der wichtigsten abführenden Mittel oder Purgativa im Anschlusse daran zu erwähnen.

---

<sup>117</sup>) H. Decker, A. 395, 321 (1913); C. 1913, I 1203.

D.R.P. 234 850 (1911); Frdl. 11, 1186;

D.R.P. 245 095 (1912); Frdl. 10, 1187;

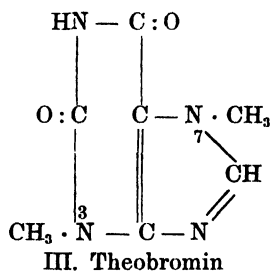
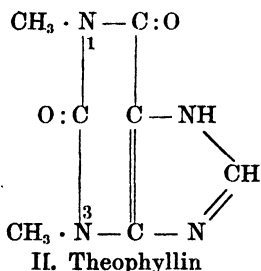
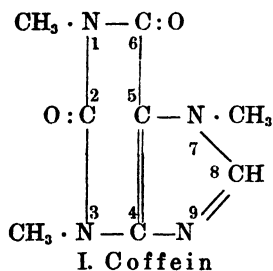
<sup>118</sup>) s. auch die ausführliche Literaturzusammenstellung bei E. Waser, Synthese der organischen Arzneimittel, 1928, Tabelle V.



## Eingeschoben: a) Diuretica.

Außer den Purin-Derivaten sind als starke Diuretica noch organische Quecksilber-Verbindungen im Handel. Diese Stoffe, z. B. das „Novasurolo“ und das „Salyrgan“, sind diuretisch deshalb außerordentlich wirksam, weil sie die Wasser- und Kochsalz-Depots der Gewebe zu mobilisieren vermögen. Alle solche Substanzen sind infolge ihres Quecksilbergehaltes allerdings nur mit äußerster Vorsicht anzuwenden. Da sie als Antisyphilitica noch im Zusammenhange mit den antiseptisch und chemotherapeutisch wirksamen Stoffen zu besprechen sind, wird über ihre Herstellung dort (S. 153) das Nötige gesagt werden.

Von den Xanthin-Derivaten benutzt man das Coffein nicht gern als Diureticum, weil es, wie oben gezeigt, auf das gesamte Nervensystem anregend wirkt und eine solche zentralerregende Wirkung neben der diuretischen meistens nicht hervorgerufen werden soll. Es ist nun sehr überraschend, daß diese unerwünschte Wirkung des Coffeins (I) anderen Körpern der Xanthin-Gruppe, wie z. B. dem Theophyllin (II) und dem Theobromin (III) fehlt.



Diese beiden Dimethyl-xanthine wirken nicht zentralerregend, aber ähnlich stark harntreibend wie das Trimethyl-xanthin, das Coffein. Theobromin (III), das man aus den Kakaoschalen gewinnt, wird in seiner diuretischen Wirkung noch vom Theophyllin (II) übertroffen. Durch die Methylgruppen in 1,3- und 1,7- wird also die diuretische Wirksamkeit des Xanthinmoleküls stärker beeinflusst als durch Methylierung in 3,7-Stellung.

## Theophyllin.

Die Gewinnung des Theophyllins aus Tee und Kaffee lohnt kaum, da es in diesen Naturprodukten nur in sehr geringen Mengen vorhanden ist. Aus diesem Grunde wird die Totalsynthese des Theophyllins bzw. seine Halbsynthese aus Harnsäure technisch durchgeführt.

Wenn man zu Dimethyl-harnstoff (Tafel 18, 1) und Cyanessigsäure (2) Phosphor-oxychlorid in Pyridin-Lösung vorsichtig tropft,

dann wird unter Wasseraustritt über die Stufe des Cyanacetyl-dimethyl-harnstoffs (3) das 1,3-Dimethyl-4-amino-2,6-dioxy-pyrimidin (4) gebildet. Bei vorsichtiger Nitrosierung dieses Pyrimidin-Derivates erhält man dessen Isonitroso-Verbindung (5), die durch Reduktion mit Ammoniumsulfid in das 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-2,6-dioxy-pyrimidin (6) übergeht. Durch Kochen des Diamins mit einem Überschusse von konzentrierter Ameisensäure gewinnt man aus ihm die Formylverbindung (7), aus der man beim Erhitzen auf 250—260° Theophyllin (8) erhält<sup>1)</sup>. Die letzte Stufe der Reaktion wird allerdings besser durch kurzes Erhitzen der Formyl-Verbindung mit starker Natronlauge erreicht, wobei Verharzungen und Dunkelfärbung vermieden werden<sup>2)</sup>. Außerdem ist es auch möglich, von dem viel billigeren Harnstoff auszugehen und die Monoformyl-Verbindung des 4,5-Diamino-2,6-dioxy-pyrimidins (6) dann bei niedriger Temperatur und unter Vermeidung eines Alkali-Überschusses mit Alkyl-Halogeniden in das 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-2,6-dioxy-pyrimidin zu überführen<sup>3)</sup>.

Nach einem anderen Verfahren für die Theophyllin-Gewinnung, das im wesentlichen auf Arbeiten E. Fischers und seiner Schüler zurückgeht, benutzt man Harnsäure (9), die im Guano in großer Menge zur Verfügung steht, als Ausgangsmaterial; erwärmt man diese mit Essigsäureanhydrid auf 180—185° 24 Stunden unter Druck, so erhält man 8-Methyl-xanthin (10), wobei daneben Kohlendioxyd und Essigsäure entsteht<sup>4)</sup>. Bei der Methylierung, die man am billigsten mit Methylchlorid in alkoholischer Lösung durchführt, wird das 8-Methyl-xanthin in Stellung 1,3 und 7 methyliert (11)<sup>5)</sup>. Das Tetramethyl-xanthin wird nun in Nitrobenzol mit Chlor auf dem Wasserbade behandelt, wobei ein Chloratom in das Methyl in Stellung 7 und drei in das Methyl in Stellung 8 eintreten (12)<sup>6)</sup>. Beim Kochen mit Wasser werden alle chlorhaltigen Methylgruppen unter Bildung von Theophyllin (8) hydrolytisch abgespalten.

Da Theophyllin, ebenso wie Theobromin, sehr schwer löslich ist, wird es am zweckmäßigsten als Doppelsalz mit Natriumsalicylat verabfolgt; das Natriumsalicylat hat in diesen Präparaten auf die therapeutische Wirkung keinen Einfluß. Solche Doppelsalze des Theophyllins sind das „Agurin“ und das „Diuretin“;

1) W. Traube, B. 33, 3052 (1900); C. 1900, II 1204.

2) D.R.P. 138 444 (1902); Frdl. 7, 680; C. 1903, I 370.

3) D.R.P. 148 208 (1903); Frdl. 7, 682; C. 1904, I 618.

4) D.R.P. 121 224 (1901); Frdl. 6, 1182; C. 1901, II 71.

5) D.R.P. 128 212 (1901); Frdl. 6, 1187; C. 1902, I 549.

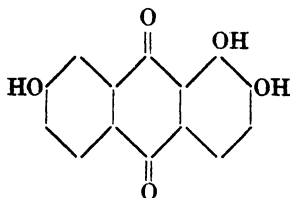
6) D.R.P. 146 715 (1903); Frdl. 7, 672; C. 1903, II 1485.

D.R.P. 155 133 (1904); Frdl. 7, 672; C. 1904, I 1430.

das Theophyllin-natriumsalicylat kommt unter dem Namen „Theocin-natr. acetic.“ in den Handel.

### b) Laxantia.

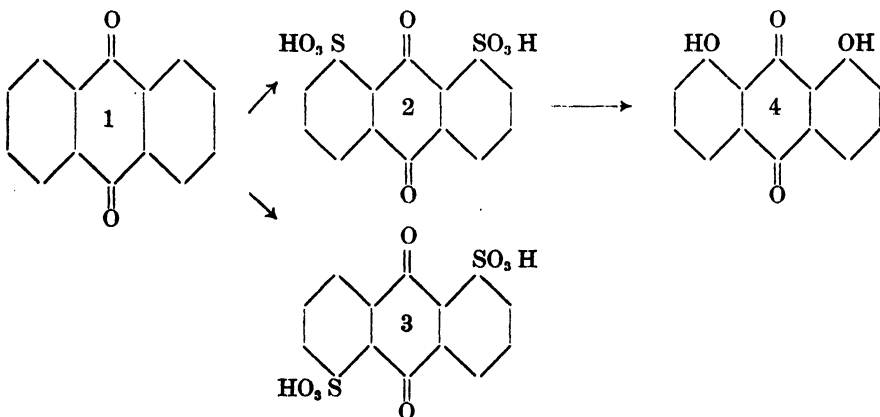
Wegen ihrer abführenden Wirkung werden seit altersher gewisse Pflanzenstoffe benutzt, als deren wirksamen Bestandteil man häufig Glukoside von Oxy-anthrachinon-Derivaten feststellte. Infolgedessen



wurden ähnliche Stoffe synthetisiert, von denen man früher ein diacetyliertes Trioxy-anthrachinon als „Purgatin“ verwandte.

### Istizin.

Das viel gebrauchte „Istizin“ oder wie der ältere Name des Stoffes lautet, das „Chryszazin“ (4), ist ein Isomeres des Alizarins. Zu seiner Gewinnung geht man von der 1,8-Anthrachinon-disulfonsäure (2) aus, die aus Anthrachinon (1) mit Oleum von bestimmtem Anhydridgehalt bei 130—160° unter dem katalytischen Einfluß von etwas Quecksilberoxyd neben der 1,5-Anthrachinon-disulfonsäure (3) erhältlich ist<sup>7)</sup>.



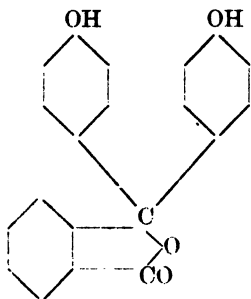
<sup>7)</sup> R. E. Schmidt, B. 37, 68 (1904); C. 1904, I 664.

D.R.P. 157 123 (1904); Frdl. 8, 230; C. 1905, I 57.

H. E. Fierz-David, Helv. chim. Acta 10, 201 (1927); C. 1927, I 2418.

Durch Erhitzen der 1,8-Disulfonsäure mit Ätzkalk bei 140—150° im Rührautoklaven erhält man das 1,8-Dioxy-anthrachinon (4)<sup>8)</sup>, dessen Verwendung als Abführmittel allerdings gegenüber seiner Benutzung in der Farbstoffsynthese gering ist.

#### Phenol-phthalein.



Ein anderes, viel gebrauchtes Abführmittel ist das Phenol-phthalein, das an sich schon seit 1871 bekannt ist. Seine abführende Wirkung allerdings wurde erst durch Zufall aufgefunden.

Zur Darstellung des Phenol-phthaleins wird Phthalsäureanhydrid und Phenol mit konz. Schwefelsäure zehn Stunden auf 120° erhitzt. Nach einem anderen Verfahren nimmt man besser Benzolsulfonsäure als wasserentziehendes Mittel<sup>9)</sup>. Wenn man die Schmelze mit Wasser auskocht und den Rückstand in verdünnter Natronlauge löst, erhält man beim Fällen mit Essigsäure und etwas Salzsäure schon sehr reines Phenol-phthalein. Es wird nochmals aus verdünntem Alkohol umgelöst und kommt dann unter den verschiedensten Namen, vor allem auch für die Praxis *elegans sive aurea*, mit Geschmackskorrigentien vermischt in den Handel. „Purgen“ bzw. „Laxin“ sind solche bekannten Mittel, in denen außer Phenol-phthalein noch Agar-Agar und Apfelmark enthalten sind. Eine Emulsion von Mineralöl und Agar-Agar mit Phenol-phthalein ist das „Petrolagar“.

#### Isacen.

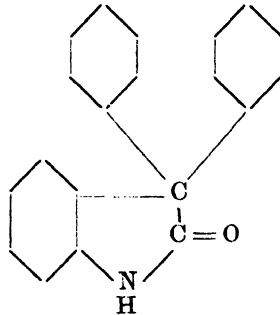
Seit kurzem kommt ein Abführmittel, das „Isacen“, in den Handel, das vom Darm gar nicht aufgenommen wird und ganz unschädlich sein soll. Allerdings besitzt es bei krampfartiger (spastischer) Verstopfung keine so gute Wirkung, während es bei gewohnheitsmäßiger

<sup>8)</sup> D.R.P. 197 607 (1908); Frdl. 9, 680; C. 1908, I 1614.

<sup>9)</sup> D.R.P. 360 691 (1922); Frdl. 14, 719; C. 1922, II 328.  
siehe E.P. 147 704 (1921).

(habituellem) Verstopfung und bei Erschlaffungszuständen des Darmes (atonischer Obstipation) als mildes Purgativum sicher wirkt.

Im Isacen tritt an die Stelle der CO · O-Brücke des Phenolphthaleins eine NH · CO-Brücke. Außerdem sind in ihm im Gegensatz zum Phenolphthalein die beiden phenolischen Hydroxyl-Gruppen acetyliert. Das Isacen wird aus Isatin (s. Tafel 1, 12) und Phenol mit



konzentrierter Schwefelsäure als Kondensationsmittel hergestellt. Das zunächst entstehende Diphenol-isatin wird durch Lösen in Ammoniak und Wiederfällen mit verdünnter Schwefelsäure gereinigt<sup>10)</sup>, um dann mit Essigsäure-anhydrid bei Wasserbadtemperatur acetyliert zu werden<sup>11)</sup>.

## B. Campher-Gruppe.

### C a m p h e r.

Neben dem Coffein als Excitans ist der C a m p h e r (Tafel 19, 5) das bekannteste Mittel. In China hat man seine desinfizierende und heilende Wirkung frühzeitig erkannt; auch in Europa läßt sich seine Anwendung schon im Altertume nachweisen. In der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts galt der Campher geradezu als Allheilmittel. Seine Anwendung ist aber jetzt erheblich zurückgegangen, vor allem weil man bei Campherspritzen häufig örtliche Reizerscheinungen beobachtet und der Campher viel zu rasch resorbiert wird. Auch sein schlechter Geschmack und vor allem seine Wasserunlöslichkeit haben dazu beigetragen, daß er immer weniger medizinisch angewandt wird. Von kräftigen Personen werden Camphergaben als Campher-glukuronsäure ausgeschieden. Wenn aber im Körper der Glukuronsäure-Gehalt nicht ausreicht, um den Campher unschädlich zu machen, was be-

<sup>10)</sup> A. Baeyer u. M. J. Lazarus, B. 18, 2641 (1885).

<sup>11)</sup> D.R.P. 406 210 (1925); Frdl. 14, 1411; C. 1925, I 1246.

sonders bei schwächlichen Personen leicht vorkommt, dann erfolgt die Ausscheidung durch die Lunge, und es treten Vergiftungserscheinungen auf.

Der Campher, der für die Herstellung von Celluloid, Filmen, rauchlosem Pulver usw. heute erheblich größere Bedeutung als für die Medizin besitzt, wird jetzt nur zu ungefähr einem Drittel aus dem Campherbaume gewonnen. Nach den primitiven Verfahren, die heute noch zur Gewinnung des natürlichen Camphers besonders in Japan, vor allem auf Formosa, angewandt werden, zerkleinert man das Holz und extrahiert es mit Wasserdampf. Rund zwei Drittel des Weltverbrauches an Campher werden synthetisch aus Pinen (Tafel 19, 1) hergestellt, denn die vollständige Synthese des Camphers<sup>12)</sup> kommt technisch nicht in Frage. In der Technik geht man von Terpentinöl aus, das zu 70—90% aus  $\alpha$ -Pinen (1) besteht. Wenn man trockenes Salzsäure-Gas bei 15° in die bei 156—161° siedende Terpentinölfraction einleitet, erhält man über ein nicht isolierbares Zwischenprodukt (2) Pinen-hydrochlorid (= Bornyl-chlorid) (3) in 95-proz. Ausbeute. Bei dieser Reaktion, die seit 100 Jahren immer wieder das Interesse der Chemiker erregt hat, verschiebt sich die Isopropyl-Brücke von der m- zur p-Stellung. Meistens wird das in kupfernen Zentrifugen abgeschleuderte Pinen-hydrochlorid erst in Camphen (4) verwandelt. Hierzu erhitzt man es mit wasserfreiem Phenol oder Kresol, das mit Ammoniak gesättigt ist, 5—6 Stunden auf ungefähr 200°<sup>13)</sup>, oder nach älteren Angaben mit Seife 20 Stunden unter Druck auf 210—220°<sup>14)</sup>. Man kann zwar das Camphen direkt mit einer Chromsäure-Mischung in guter Ausbeute zum Campher oxydieren (5), meistens wird aber der Umweg über das Isoborneol (7) vorgezogen.

Um Isoborneol zu gewinnen, wird an die Camphen-Doppelbindung Ameisensäure unter dem Einflusse von wäßriger Schwefelsäure angelagert<sup>15)</sup>. Das dabei erhaltene Isobornyl-formiat (6) ergibt mit der berechneten Menge wäßriger Natronlauge bei 100° Isoborneol (7)<sup>16)</sup>. Durch Schütteln der benzolischen Lösung mit Chlorwasser<sup>17)</sup> oder auch

<sup>12)</sup> G. Komppa, B. 41, 4470 (1908); C. 1909, I 292.

G. Komppa, A. 368, 126 (1909); C. 1909, II 1242.

<sup>13)</sup> D.R.P. 264 246 (1913); Frdl. 11, 776; C. 1913, II 1179.

<sup>14)</sup> D.R.P. 153 924 (1904); Frdl. 7, 765; C. 1904, II 678.

<sup>15)</sup> D.R.P. 207 156 (1909); Frdl. 9, 1162; C. 1909, I 961.

<sup>16)</sup> D.R.P. 67 255 (1893); Frdl. 3, 892; C. 1893, I 1000.

E.P. 204 662 (1923); C. 1924, I 709.

<sup>17)</sup> D.R.P. 177 290 (1906); Frdl. 8, 1332; C. 1906, II 1790.

durch Einleiten von Chlor<sup>18)</sup> in die Chloroform-Lösung läßt sich Isoborneol in Campher (5) verwandeln. Ein anderes, hierfür viel benutztes Oxydationsmittel ist Chromsäure<sup>19)</sup>. Eine interessante Methode, die man aber besser nicht als Oxydations-, sondern als Dehydrierungsverfahren bezeichnet, beruht darauf, daß Isoborneol (7) mit einem Kupferoxyd-Katalysator, dem zweckmäßigerweise Alkali- oder Erdalkali-oxyde beigefügt werden, erhitzt wird. Dabei entsteht Campher, während Wasserstoff elementar entweicht<sup>20)</sup>. Die bisher geschilderte Synthese des Camphers aus Pinen über das Champhen und Isoborneol hat heute noch hervorragende technische Bedeutung.

Die direkte Überführung des Pinens in Borneolester (8) ist erst seit 1917 in befriedigender Ausbeute möglich. Während man früher mit den verschiedensten Säuren, wie Oxalsäure, Salicylsäure, o-Chlorbenzoesäure usw. in nur sehr unvollkommenem Maße dieses Ziel zu erreichen vermochte, erhält man nach neueren Erfahrungen den Borneol (8) im Gemisch mit Isoborneol-essigester (6) unmittelbar aus Pinen, wenn man dieses mit Eisessig und Bortrioxyd<sup>21)</sup> oder mit Boressigsäure-anhydrid,  $B(OOC \cdot CH_3)_3$ <sup>22)</sup> erhitzt. Nach Verseifung der Ester in der oben angegebenen Weise zu Borneol (9) bzw. Isoborneol (7) und nachfolgender Oxydation erhält man Campher (5).

Auch durch Grignardierung des Bornylchlorids (3) und Oxydation der Magnesium-Verbindung (10) durch Luft ist Borneol herstellbar<sup>23)</sup>, doch ist dieser Weg zu teuer.

Die geschilderten Verfahren sind die technisch wichtigsten und interessantesten, aber sie stellen nur eine ganz kleine Auswahl der Synthesen dar, die zur Campher-Gewinnung versucht wurden<sup>24)</sup>.

Da der Campher vor allem den Nachteil hat, örtliche Reizerscheinungen hervorzurufen und oft zu schnell resorbiert zu werden, hat man in den letzten Jahren vor allem drei Arzneistoffe auf den Markt gebracht, die an seiner Stelle viel angewandt werden; einer ihrer be-

<sup>18)</sup> D.R.P. 177 291 (1906); Frdl. 8, 1333; C. 1906, II 1790.

<sup>19)</sup> D.R.P. 250 743 (1912); Frdl. 11, 780; C. 1912, II 1169.

<sup>20)</sup> D.R.P. 271 157 (1914); Frdl. 11, 781; C. 1914, I 1130.

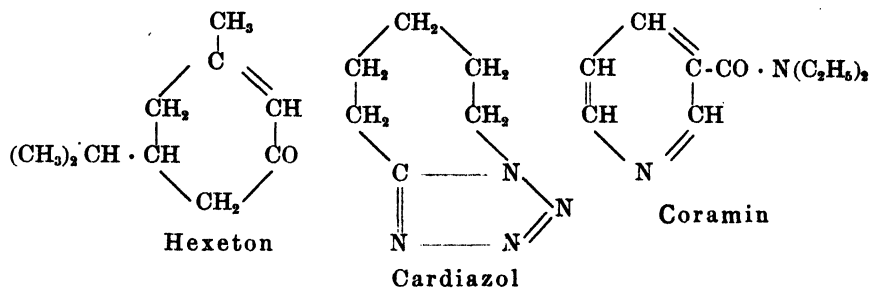
<sup>21)</sup> D.R.P. 401 870 (1924); Frdl. 14, 501; C. 1925, I 299.

<sup>22)</sup> D.R.P. 406 768 (1924); Frdl. 14, 502; C. 1925, I 1809.

<sup>23)</sup> D.R.P. 182 943 (1907); Frdl. 8, 1326; C. 1907, I 1470.

<sup>24)</sup> F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928) 3, 67.

sonders in die Augen fallenden Vorteile ist, daß sie viel löslicher als Campher sind:



Während das Hexeton nicht nur in seiner Anwendung, sondern auch chemisch und pharmakologisch durchaus zur Gruppe des Camphers gehört — diese beiden Substanzen sind ja Vertreter der hydroaromatischen Ketone und sogar isomer — besitzen Cardiazol und Coramin keinerlei chemische Beziehungen zum Campher, wenn man vielleicht von der merkwürdigen Ähnlichkeit der Molekelgewichte (152, 156 und 164) absieht. Ihre chemische Konstitution weist darauf hin, daß sie zur dritten der hier unterschiedenen Gruppen von excitierend wirkenden Stoffen gehören. Sie stehen als Basen dem Strychnin zweifellos näher als dem Campher.

#### Hexeton.

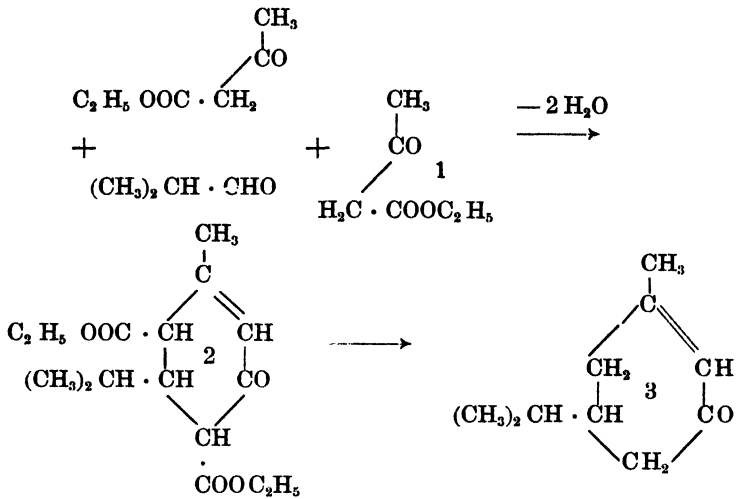
Es ist also in dieser Untergruppe nur das „Hexeton“ zu besprechen. Seine Herstellung ist schon seit 1895 bekannt, aber seine campher-ähnliche analeptische Wirkung wurde erst 27 Jahre später entdeckt. Es wirkt 2—4mal so stark wie Campher und ist in Wasser nicht löslich; eine klare Hexeton-Lösung erhält man aber mit Natrium-salicylat<sup>25)</sup>.

Zur Hexeton-Darstellung kondensiert man bei Temperaturen unter 0° ein Molekül Isobutyl-aldehyd mit zwei Molekülen Acetessigester (1, S. 140) in Gegenwart organischer Basen, wie Diäthylamin oder Piperidin. Der dabei zunächst gebildete Isobutylyden-diacetessigester geht bei der Behandlung mit Säuren oder Alkalien in Hexeton-dicarbon-säureester (2) über. Kocht man die saure oder alkalische Lösung, dann wird unter Alkohol- und Kohlendioxyd-Abspaltung das 3-Methyl-5-isopropyl- $\Delta^2$ -keto-R-hexen, eben das Hexeton (3), erhalten<sup>26)</sup>.

<sup>25)</sup> D.R.P. 386 486 (1923); C. 1924, I 2633.

<sup>26)</sup> E. Knoevenagel, A. 288, 323 (1895); C. 1896, I 298.

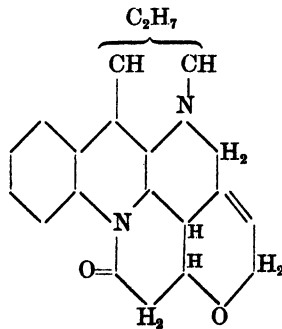




Die Stellung der Isopropyl-Gruppe und der Ketogruppe zueinander darf nicht geändert werden, ohne daß die Campherwirkung ganz verschwindet. Dasselbe ist der Fall, wenn die Isopropyl- durch eine normale Propyl-Gruppe ersetzt wird.

### C. Strychnin-Gruppe.

Zu den excitierend wirkenden Alkaloiden gehört vor allem das Strychnin, das in der Brechnuß enthalten ist. Man gewinnt es durch Extraktion der aufgeweichten und zerquetschten Nüsse mit Alkohol, Ausfällen der Verunreinigungen mit Blei-acetat, Entbleien der Lösung mit Schwefelwasserstoff und Ausfällen des Strychnins (und Brucins) mit Kalkmilch oder Magnesia<sup>27)</sup>. Nach neueren Forschungen liegt dem



<sup>27)</sup> F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage, 1928), I 224.

Strychnin ein Isochinolin-Ring zugrunde, und man glaubt<sup>28)</sup>, daß dem Alkaloid die nebenstehende Formel zukomme. An eine Synthese dieses Stoffes, der als Nitrat in Mengen von einem halben Milligramm schon deutlich erregend wirkt und als Nervenstimulans gegeben wird, kann vorläufig noch nicht gedacht werden.

Schon oben wurden die beiden synthetischen Basen, „Cardiazol“ und „Coramin“ genannt, die chemisch und in gewisser Weise auch pharmakologisch dem Strychnin nahe stehen, sonst aber im gesamten Indikationsgebiete des Camphers sich neben Hexeton so bewährt haben, daß man sie für gewöhnlich mit Campher und Hexeton gemeinsam genannt findet.

### Cardiazol.

Cardiazol wirkt schwächer als Hexeton, aber man soll bei ihm die schweren Krampfstände, die man diesem zuschreibt<sup>29)</sup>, nicht beobachten. Zu seiner Synthese wird Cyclohexanon (1, S. 142) mit überschüssiger Stickstoffwasserstoffsäure in Ather oder Benzol mit einem wasserentziehenden Mittel, wie Phosphor-pentoxyd, Salzsäure-Gas, Zinkchlorid oder dergl.<sup>30)</sup> unter Kühlung behandelt. Intermediär entsteht dabei durch Zerfall eines Moleküls Stickstoffwasserstoffsäure in Stickstoff und den Imino-Rest unter Anlagerung des letzteren an den Ring ein Zwischenstoff (2). In Gegenwart der überschüssigen Stickstoffwasserstoffsäure und der wasserabspaltenden Mittel wird aus ihm und einem weiteren Molekül Stickstoffwasserstoffsäure unter Wasserabspaltung ein Tetrazol-Derivat, das  $\alpha$ - $\beta$ -Cyclo-pentamethylen-tetrazol oder Cardiazol (3) gebildet, das in 70% der theoretischen Ausbeute entsteht. Ist bei der Umsetzung zwischen Cyclohexanon und Stickstoffwasserstoffsäure die letztere nicht im Überschusse und auch kein wasserentziehendes Mittel in der Lösung vorhanden, dann wird das Zwischenprodukt (2) einfach in das  $\epsilon$ -Leucin-laktam umgewandelt, das man tautomer nach Formel 4 bzw. 5 formulieren kann<sup>31)</sup>.

<sup>28)</sup> K. N. Menon, W. H. Perkin jun. u. R. Robinson, Journ. chem. Soc., London 1930, 830; C. 1930, II 916.

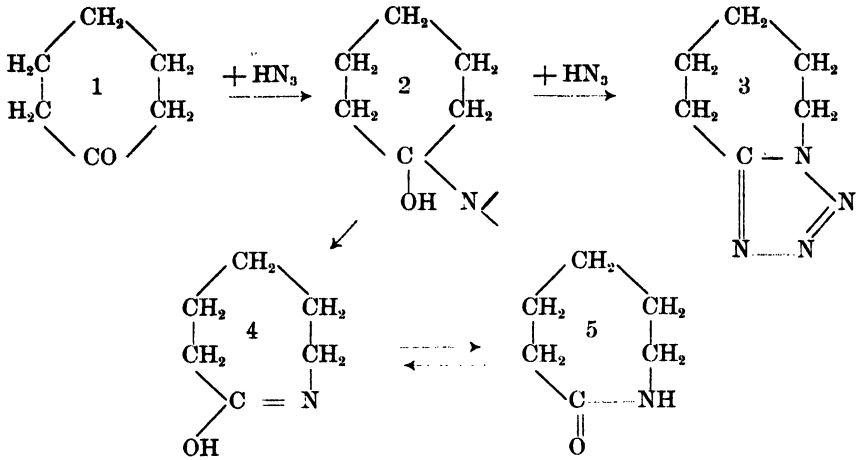
E. Späth u. H. Bretschneider, B. 63, 2997 (1930); C. 1931, I 622

<sup>29)</sup> Siehe dazu aber: W. I. R. Camp, Journ. Pharmacol. exp. Therapeutics 33, 81 (1928); C. 1928, II 467.

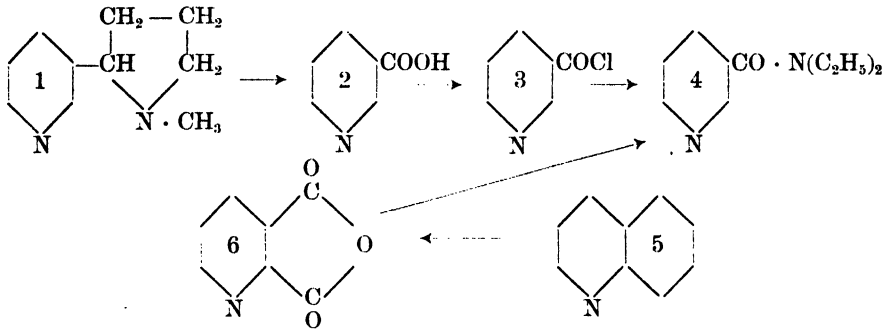
<sup>30)</sup> A.P. 1 564 631 (1925); C. 1926, I 2511.

A.P. 1 599 493 (1926); C. 1926, II 2850.

<sup>31)</sup> K. F. Schmidt, B. 57, 704 (1924); C. 1924, I 2603.



Die Synthese des Coramins bietet nichts besonders Bemerkenswertes.



Aus Nikotin (1), dem Alkaloid des Tabaks, das verhältnismäßig sehr billig in großer Menge zur Verfügung steht, kann am besten durch Oxydation mit Salpetersäure Nikotinsäure gewonnen werden (2)<sup>32)</sup>, die man mit Thionylchlorid in das Chlorid verwandelt (3). Erhitzt man das Nikotinsäure-chlorid mit Diäthylamin-hydrochlorid zwei Stunden im Ölbad auf 160°, so entsteht das Diäthylamid der Nikotinsäure oder „Coramin“ (4)<sup>33)</sup>. Es ist ein helles Öl, dessen Wirkung zwischen der des Camphers und der des Coffeins liegt. Ein anderes Verfahren der Coramin-Synthese beruht auf der Umsetzung des aus Chinolin (5) erhältlichen Pyridin-2,3-dicarbonsäure-

<sup>32)</sup> Organic Syntheses, J. Wiley and Sons (New York, 1925), 4, 49.

<sup>33)</sup> D.R.P. 351 085 (1922); Frdl. 14, 538; C. 1922, IV 46.

anhydrides (6) mit Diäthylamin. Beim Erhitzen spaltet es unter Amidbildung Kohlendioxyd ab<sup>34</sup>).

Interessant ist, daß die Dialkyl-amide der Nikotinsäure in ihrer Wirkung sehr verschieden sind. Das Dimethyl-, Dipropyl-, Diisobutyl- und das Diallyl-amid sind erheblich schwächer wirksam als das Diäthyl-amid. Ob sich hierbei eine Wirkung der veränderten Molekülgröße zeigt, oder ob die Wirksamkeit des Coramins durch seine auch sonst bekannte Sonderstellung bedingt ist, mag dahingestellt bleiben.

---

## VII. Antiseptica und Chemotherapeutica.

Im letzten Abschnitt werden Arzneimittel zur Bekämpfung von Krankheiten, die durch Mikroben hervorgerufen werden, besprochen. Seit rund 50 Jahren hat es sich immer mehr gezeigt, daß eine große Anzahl von Krankheiten von den niedersten Tieren und Pflanzen hervorgerufen wird. Viele dieser kleinen Lebewesen stören den Körper ihres Wirtes zwar kaum; manche leben in einer für beide Teile nutzbringenden Gemeinschaft, aber eine große Anzahl ruft im hochorganisierten Zellstaat die allerschwersten Erkrankungen hervor.

Unter den gefährlichen pflanzlichen Parasiten steht die Gruppe der Spaltpilze an vorderster Stelle; sie umfaßt mehrere Dutzend verschiedener Krankheitserreger oder pathogener Bakterien. Ihre erste Familie sind die Kugelbakterien, die Eiterungen, Blutvergiftungen, Furunkel, Tripper und Gehirnhautentzündung verursachen. Zu den Schraubenbakterien gehören die Choleravibrionen und die Spirochäten, deren bekanntester Vertreter der Erreger der Syphilis ist. Die Familie der sporenfreien Stäbchenbakterien umfaßt vom Influenza- über das Pest-, Rotz-, Ruhr-, Typhus- bis zum Rotlauf-Bakterium eine lange Reihe höchst gefährlicher Kleinlebewesen. Sporentragende Stäbchenbakterien endlich sind die Ursachen des Gas- und Milzbrandes und des Starrkrampfes.

Neben all diesen Spaltpilzen gibt es noch verschiedene pflanzliche Krankheitserreger, die schon den höheren Pilzen näher stehen. Zu diesen dünnfädigen, chlorophyll-freien, astbildenden Organismen gehören die Erreger der Diphtherie, der Tuberkulose und der Lepra.

---

<sup>34</sup>) Schwz.P. 114 376 (1925); C. 1926, II 828.

Wir kennen schließlich noch eine größere Anzahl von Krankheiten, wie die Masern, den Scharlach, die Hundswut, das Fleckfieber, die Maul- und Klauenseuche u. a., deren filtrierbare Infektionserreger so unendlich klein sind, daß man sie noch gar nicht klassifizieren konnte.

Zu diesen pflanzlichen Schmarotzern kommen nun noch solche aus der Reihe der niedersten Tiere, der Einzeller oder Protozoen. Die Amöbenruhr und die Malaria sowie die Krankheiten, die von mikroskopisch kleinen Geißeltierchen oder Trypanosomen hervorgerufen werden, gehören hierher. Die meisten Trypanosomen-Erkrankungen oder Trypanosen sind allerdings Tierkrankheiten, wie die Surra in Indien, die Nagana und die Beschälseuche der Pferde. Eine Trypanose befällt aber auch den Menschen und hat große Gebiete Afrikas unbewohnbar gemacht, das ist die Schlafkrankheit.

Aus dieser kurzen Übersicht geht wohl klar hervor, daß die parasitären Erkrankungen ganz außerordentlich verschiedene Ursachen haben können. Es ist von vornherein einzusehen, daß die Vernichtung eines ganz bestimmten, gefährlichen Schmarotzers ein außerordentlich schwer zu erreichendes Ziel sein wird. Denn es muß naturgemäß bei jeder Behandlung eine Benachteiligung anderer nützlicher und ungefährlicher Mikroben und vor allem eine Schädigung des Wirtskörpers unbedingt vermieden werden. Wie so häufig hat der Zufall in diesem Kampfe zur Auffindung einiger spezifisch wirksamer Mittel geführt. Die Behandlung mancher parasitärer Krankheit erlernte man, ehe man ihre Ursache wußte. So kennen wir z. B. bis heute noch nicht den Erreger des Gelenkrheumatismus; trotzdem entdeckte man die spezifische Wirkung der Salicylsäure (s. S. 69) auf diese Krankheit schon verhältnismäßig zeitig. Auch die Bekämpfung der Malaria durch Chinin ist ebenso wie die Behandlung der Syphilis mit Quecksilber-, Jod- und Arsen-Derivaten ein weiteres Beispiel dafür.

Eine systematische Suche nach Substanzen zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten hatte erst Sinn, als man gelernt hatte, Mikroben zu züchten und zu untersuchen. Die Forschungen eines Pasteur, Robert Koch, Paul Ehrlich und vieler anderer waren nötig, ehe die Chemie erfolgreich an die Schaffung von Mitteln zur Bekämpfung parasitärer Erkrankungen gehen konnte.

Bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten muß man zunächst zwischen solchen Stoffen unterscheiden, die zur allgemei-

nen Desinfektion dienen, und denen, die auf der Haut, in Wunden, im Magen und Darm usw. die Mikroben unschädlich machen. Die letzteren, die Oberflächen-Antiseptica, dürfen natürlich auch bei einem zufälligen Eindringen in den Wirts-Organismus diesen in keiner Weise schädigen.

Eine dritte Gruppe von Mitteln zur Bekämpfung parasitärer Krankheitserscheinungen wird dem menschlichen bzw. tierischen Organismus vollkommen einverleibt, was meistens durch Injektion, mitunter auch durch Einnehmen geschieht. Diese Stoffe dürfen nur den Krankheitserreger selbst treffen, ohne im Gesamtorganismus irgendwelchen Schaden anzurichten. Solche inneren Antiseptica nennt man Chemotherapeutica. Ihre Auffindung ist eins der höchsten Ziele für die Arzneimittelsynthese; denn sie beeinflussen nicht nur die Krankheitssymptome, sie sind nicht nur Arzneimittel, sondern wirkliche Heilmittel.

Eine Trennung zwischen den Mitteln für die allgemeine Desinfektion, den Oberflächen-Antiseptics und den Chemotherapeuticis ist sehr schwer durchzuführen, denn häufig gehen die Anwendungsgebiete stark ineinander über. Im großen und ganzen sollen in der ersten Hauptgruppe zunächst die Stoffe behandelt werden, die zur allgemeinen Desinfektion dienen. Hierher gehören die Phenole, das Formalin, jod-, brom- und chlorhaltige Substanzen, auch Schwermetallsalze, vor allem des Quecksilbers. Die dann weiterhin behandelten Schwefel-Verbindungen sind spezifisch wirkende Oberflächen-Antiseptica. Zu derselben Gruppe gehören die Silber-Verbindungen, die im wesentlichen zur Bekämpfung des Trippers angewendet werden. Mit den quecksilber- und gold-organischen Substanzen, die gegen Syphilis und Tuberkulose benutzt werden, kommen die ersten Chemotherapeutica zur Besprechung, denen sich Arsen-, Antimon- und Wismut-Verbindungen anschließen. In einer weiteren Gruppe von antiseptisch und chemotherapeutisch wichtigen Stoffen muß auf die Chinin-Derivate und das „Plasmochin“ eingegangen werden, die die einzigen Waffen gegen die Malaria darstellen. Starke Desinfektionskraft gegenüber verschiedenen Krankheitserregern fand man in neuerer Zeit auch unter den Acridin-Derivaten. Schließlich ist im Zusammenhange mit alten Erfahrungen über die Wirkung von organischen Farbstoffen auf Trypanosen die großartige Auffindung des „Germanins“ in diesem Schlußkapitel zu erwähnen.

## A. Phenole, Formaldehyd, Halogen- und Schwefel- sowie schwermetallorganische Verbindungen.

### 1. Phenole.

Als die Erkenntnis der Gefährlichkeit von Mikroorganismen zu den ersten chemischen Bekämpfungsmitteln führte, dachte man naturgemäß nur an eine allgemeine Desinfektion. Von Lord Lister wurde am Anfang der antiseptischen Wundbehandlung als allgemeines Desinfiziens nur Phenol benutzt. Noch viele Jahre nachher blieb es in der Hand seiner Schüler das Antisepticum, bis die moderne aseptische Wundbehandlung einsetzte. Phenol hat aber den großen Nachteil, daß es stark ätzt, was m-Kresol nicht tut.

Unzählige Untersuchungen über die dem Phenol nahestehenden Substanzen sind durchgeführt worden, um zu noch wirksameren und dabei unschädlicheren Desinfektionsmitteln zu kommen. Man stellte hierbei den Grundsatz auf, daß die Wirkung chemischer Substanzen auf Mikroben scharf nach folgenden Begriffen zu unterscheiden sei<sup>1)</sup>: Wird bei Anwendung eines Präparates keine Vermehrung der Bakterien beobachtet, so spricht man von Abschwächung oder Asepsis. Kommt es durch die chemische Substanz zu einer Vernichtung der Mikroben, ohne ihre Dauerformen (Sporen) zu beseitigen, dann spricht man von einer Antisepsis. Wenn durch ein Präparat auch die Sporen vernichtet werden, dann erst darf man von Sterilisation oder Desinfektion reden. Allerdings ist eine so scharfe, wissenschaftliche Begriffsabgrenzung in der Praxis nicht üblich. Man spricht in der Chirurgie von Antisepsis, wenn man Operationsfeld, Instrumente und Hände durch Chemikalien keimfrei macht, von Asepsis, wenn man die Einschleppung von Krankheitskeimen überhaupt zu verhüten sucht.

### Lysol.

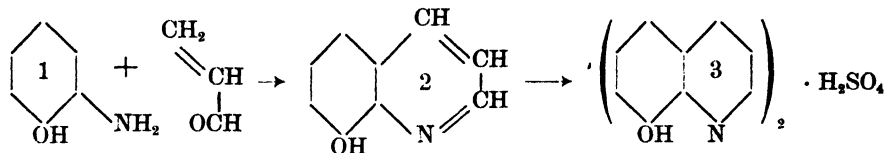
Um die phenol-ähnlichen Stoffe, wenn nicht in Lösung, so doch in Emulsion anwenden zu können, werden sie meist in Form von Seifen in den Handel gebracht. Das bekannte „Lysol“ ist eine solche Kresol-Seifenlösung, die durch Kochen einer Mischung von Teeröl mit Leinöl und wässrig-alkoholischer Kalilauge hergestellt wird; dabei werden die Kresole in der entstandenen Seife emulgiert<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> K. B. Lehmann u. R. O. Neumann, Bakteriologie (Lehmann, München 1927) II 34.

<sup>2)</sup> D.R.P. 52 129 (1889); Frdl. 2, 538; C. 1890, II 896.

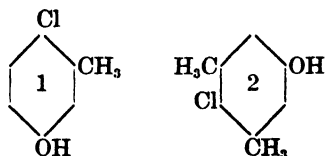
## Chinosol.

Über die Synthese der verschiedenen Desinfektionsmittel vom Phenol-Typus ist sonst nichts chemisch Interessantes zu erwähnen. Ganz verschiedene Phenole hat man einzuführen versucht: Guajakol, Pyrogallol, Naphthol, Oxy-chinolin sind als besonders gute Desinfektionsmittel angewendet worden. Das o-Oxy-chinolin wird heute noch als Sulfat unter dem Namen „Chinosol“ benutzt. Man stellt es aus o-Amino-phenol (1), Glycerin, Schwefelsäure, Nitro-phenol und Natriumsulfat nach der Skraup'schen Synthese her. Aus dem Glycerin und der Schwefelsäure entsteht dabei Acrolein, das sich mit dem o-Amino-phenol (1) zu 8-Oxy-chinolin (2) kondensiert. Das Nitrophenol wird gleichzeitig reduziert, so daß die zwei überschüssigen Wasserstoffatome abgefangen werden. Chinosol ist nicht, wie anfangs angenommen wurde, eine Sulfonsäure des o-Oxy-chinolins, sondern das neutrale Sulfat (3)\*. Es bildet sich in alkoholischer Lösung aus dem o-Oxy-chinolin beim Zugeben von 90-proz. Schwefelsäure\*).



## Sagrotan.

Die Halogen-Derivate der Phenole haben sich als ganz besonders wirksame Desinfektionsmittel erwiesen. Ihre keimtötende Kraft übertrifft die des Phenols um das mindestens Zehnfache. Eines der wirksamsten Präparate dieser Art ist das „Sagrotan“. Es stellt eine Mischung von p-Chlor-m-kresol (1) und symmetrischem p-Chlor-



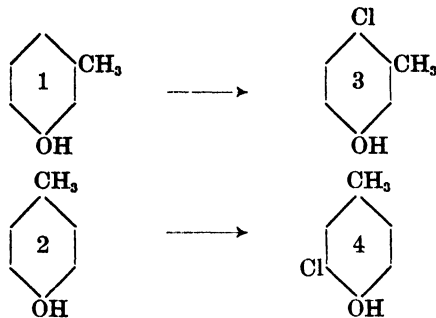
xylenol (2) in Seifenlösung dar. Dieses Präparat soll die doppelte Wirksamkeit wie die gleiche Menge jeder der beiden Komponenten für sich allein haben. Es wird in 0,25—1-proz. Lösung zur Desinfektion der Hände und Instrumente und zu Scheidenspülungen benutzt, ist von

\* C. Brahm, Ztschr. physiol. Chem. 28, 439 (1899); C. 1900, I 50.

\* D.R.P. 187 943 (1907); Frdl. 8, 1198; C. 1907, II 2001.



angenehmerem Geruch als Lysol und dabei weniger giftig. Zu Desinfektionen des tuberkulösen Auswurfs ist es allerdings nicht geeignet.



Zur Gewinnung des p-Chlor-m-Kresols chloriert man das technische Gemisch des m- (1) und p-Kresols (2) mit Sulfurylchlorid, wobei ein Gemisch von 1,3,6- (3) und 1,4,6-Chlor-kresol (4) entsteht. Wird dieses mit konzentrierter Schwefelsäure bei 100° sulfuriert, dann erhält man nur die Sulfonsäure des 1,3,6-Chlor-kresols, die sich mit Kochsalz als Natriumsalz abscheiden läßt. Aus dem Natriumsalz dieser Sulfonsäure wird durch Erhitzen mit 75-proz. Schwefelsäure das reine 1,3,6-Chlor-kresol<sup>5)</sup> regeneriert.

## 2. Formaldehyd-Verbindungen.

### Formaldehyd, Formamin.

Formaldehyd ist aus Methanol durch Oxydation mit Luftsaauerstoff an Kupfer- oder Silberdraht-Netz herstellbar. Er wird als Gas oder in wässriger Lösung zur Desinfektion von Räumen sowie in Gestalt seines Polymeren, des Trioxy-methylens, an Eiweiß, Stärke und dergl. gebunden, zu Wundstreupulvern benutzt. Das bekannte „Formamin“ ist eine Zuckerverbindung des Formaldehyds zur Desinfektion von Mund und Rachen. Zu seiner Darstellung wird in einer Traubenzucker-Schmelze Milchzucker aufgelöst und in die Lösung Para-formaldehyd eingetragen<sup>6)</sup>.

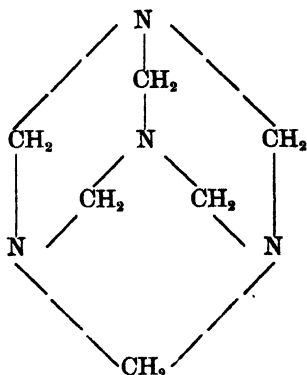
### Urotropin.

Zur Desinfektion der Harnwege wird Formaldehyd in Gestalt von Hexamethylen-tetramin unter dem Namen „Urotropin“

<sup>5)</sup> D.R.P. 233 118 (1911); Frdl. 10, 150; C. 1911, I 1263.

<sup>6)</sup> D.R.P. 289 342 (1915); Frdl. 12, 647; C. 1916, I 194.

D.R.P. 289 910 (1915); Frdl. 12, 648; C. 1916, I 318.



benutzt, das durch Eindampfen von Formaldehyd-Lösung mit Ammoniak bei Unterdruck gewonnen wird. Die obenstehende Formel ist zwar physiko-chemisch und röntgenologisch „bewiesen“; trotzdem wird ihre Symmetrie so vielen rein chemischen Tatsachen nicht gerecht, daß man mit Recht noch immer an ihr zweifelt. Vom Hexamethylen-tetramin, das äußerst leicht mit den verschiedensten organischen Substanzen Anlagerungsprodukte bildet, sind zahlreiche Molekularverbindungen hergestellt worden; die Wirkung des Urotropins und aller ähnlicher Substanzen ist nur davon abhängig, in welchem Maße im Körper Formaldehyd frei wird.

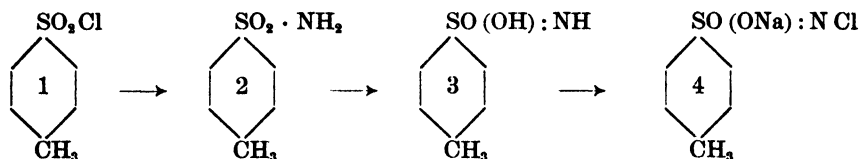
### 3. Halogenhaltige Desinfektionsmittel.

Zur Massendesinfektion benutzt man seit langem Chlorkalk bzw. Hypochlorit-Lösungen, die auch heute noch wegen ihrer Billigkeit in gewissen Fällen durch andere Mittel nicht zu verdrängen sind. Die Desinfektionskraft des Chlorkalkes bzw. der Hypochlorit-Lösung wird durch die oxydierende Wirkung des positiv geladenen Chloratoms bedingt; viele organische Ersatzstoffe dieser anorganischen Mittel beruhen auf demselben Prinzip.

#### Chloramin T.

Das bekannteste organische Präparat dieser Art ist das „Chloramin T“. Man erhält bei der Saccharin-Darstellung beim Sulfurieren von Toluol neben der o-Toluol-sulfonsäure noch p-Toluol-sulfonsäure als höchst unerwünschtes Nebenprodukt. Die Trennung dieser beiden Substanzen geschieht meistens erst nach der Chlorierung der Sulfonsäure-Gruppe. In Saccharin-Fabriken fällt daher vor allem p-Toluol-sulfonsäure-chlorid (1, S. 150) an, dessen Beseitigung Schwierigkeiten bereitet, da man damit Kanäle und Flüsse nicht verunreinigen darf. Mit

Ammoniak entsteht aus p-Toluol-sulfonsäure-chlorid das Sulfonsäureamid (2), das das Ausgangsmaterial für die Chloramin-T-Fabrikation ist<sup>7)</sup>. p-Toluol-sulfonsäure-amid wird dazu mit einer 5-proz. Natriumhypochlorit-Lösung erhitzt und das Chloramin T aus der Flüssigkeit mit Natriumchlorid ausgesalzen<sup>8)</sup>. Nach einem neueren Verfahren stellt man aus dem Calciumsalz des p-Toluol-sulfon-chloramids besser mit Magnesium-chlorid das Magnesiumsalz her, das krystallisiert und ebenso wie die Natrium-Verbindung wirkt<sup>9)</sup>. Das Verhalten dieser Chloramidsalze läßt sich am besten erklären, wenn man sie als Derivate der Aci-Form (3) des Sulfonsäure-amides formuliert<sup>10)</sup>.



Das Chloramin T (4) ist also das Salz des p-Toluol-sulfonsäure-amids, in dem das Wasserstoffatom der Iminogruppe durch positives Chlor ersetzt ist; schon 1905 wurde es hergestellt, aber erst im Weltkriege hat man es als Wundantisepticum eingeführt. Seine Lösungen sind beim Aufbewahren im Dunkeln sehr beständig und werden für alle möglichen Desinfektionszwecke verwandt. „Activin“, „Miamin“, „Clorina“, „Balnoclorina“, „Hydrosept“, „Sputamin“ sind andere Namen für das gleiche Präparat, die teilweise noch mit anderen Zusätzen versehen sind. Für die Hygiene der Frau kommt es als „Gynäclorina“ parfümiert in den Handel.

#### Dibromin.

Ein interessantes Bromderivat, dessen Wirksamkeit natürlich auch auf der leichten Abspaltung von positiv geladenem Halogen beruht, ist das in Amerika gebrauchte „Dibromin“. Man erhält es bei der Einwirkung von Brom auf Barbitursäure, die aus Malonester und Harnstoff mit Natriumalkoholat in alkoholischer Lösung hergestellt wird<sup>11)</sup>.

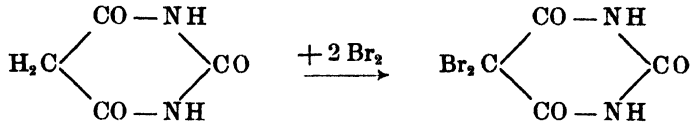
<sup>7)</sup> W. Herzog, Die Verwendung der Nebenprodukte der Saccharinfabrikation, Sammlg. Ahrens-Herz, (F. Enke, Stuttgart, 1927) 29, 168.

<sup>8)</sup> D.R.P. 390 658 (1924); Frdl. 14, 1426; C. 1924, II 888.

<sup>9)</sup> D.R.P. 422 076 (1925); C. 1926, I 2841.

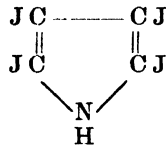
<sup>10)</sup> N. O. Engfeldt, Ztschr. physiol. Chemie 126, 3 (1923); C. 1923, III 40.

<sup>11)</sup> S. Gabriel u. I. Colman, B. 37, 3657 (1904); C. 1904, II 1416.



### Jodoform, Jodol.

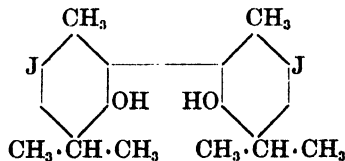
Jodhaltige Desinfektionsmittel sind ganz besonders zahlreich. Das Jod besitzt ja schon in elementarer Form eine ausgezeichnete antibakterielle Wirkung, wie aus seiner Verwendung in alkoholischer Lösung als „Jodtinktur“ hervorgeht. Das schon sehr lange bekannte „Jodoform“, dessen Darstellung aus Alkohol, Jod und Kalilauge äußerst einfach ist, hat aber neben seiner Desinfektionskraft verschiedene unangenehme Eigenschaften. Abgesehen von seinem Preise, riecht es aufdringlich und verursacht bei manchen Menschen Ekzeme. Es ist daher nicht verwunderlich, daß kaum für ein anderes Arzneimittel so viele Ersatzpräparate geschaffen wurden wie für Jodoform. Nur drei dieser vielen Jodoform-Ersatzmittel seien genannt. Eines der ältesten ist das „Jodol“, ein Tetrajod-pyrrol. Zu



seiner Darstellung wird Pyrrol in alkalisch-wässriger Lösung mit Jodlösung behandelt<sup>12)</sup>.

### Aristol.

Ein anderes, älteres, aber auch heute noch viel verwandtes Jodpräparat ist das „Aristol“, das zur Behandlung von Brandwunden, Ekzemen, Lupus usw. dient. Auch bei Spätformen der Syphilis wird es angewendet. Man erhält Aristol durch Fällen von alkoholischer



<sup>12)</sup> D.R.P. 35 130 (1885); Frdl. 1, 222; C. 1886, 385.

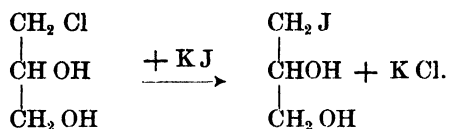
D.R.P. 38 423 (1886); Frdl. 1, 223; C. 1887, 423.

Siehe dazu: G. E. R. Branch u. H. E. H. Branch, Journ. Amer. chem. Soc. 46, 2469 (1924); C. 1925, I 383.

Thymol-Lösung mit Jod-Jodkalium. Der ausfallende gelbliche Niederschlag wird bei mäßiger Temperatur getrocknet<sup>13)</sup>. Wahrscheinlich ist das Aristol eine Dithymol-Verbindung, die in p-Stellung zu den Hydroxyl-Gruppen zwei Jodatome enthält und in der die beiden Thymol-Reste in o-Stellung zu den Hydroxylen aneinander gebunden sind<sup>14)</sup>.

#### J o t h i o n.

Schließlich sei noch das „J o t h i o n“ erwähnt, ein Jod- $\alpha$ -dioxypropan, das aus  $\alpha$ -Chlorhydrin mit etwas mehr als der berechneten Menge eines Alkali- oder Erdalkali-jodides dargestellt wird. Es wird wie die anderen Jodoformersatzmittel verwendet<sup>15)</sup>:



#### 4. Schwefelhaltige Verbindungen.

##### I c h t h y o l.

Eines der ältesten schwefelhaltigen, organischen Desinfektionsmittel ist das „I c h t h y o l“. Zu seiner Gewinnung geht man von einem in Tirol natürlich vorkommenden, bituminösen Schiefer aus, der trocken destilliert wird. Wenn das anfallende Öl mit Schwefelsäure versetzt wird, bildet sich eine Sulfonsäure, die man nach Lösen in Wasser mit Kochsalz aussalzt<sup>16)</sup>. Das Ammoniumsalz dieser Sulfonsäure wird als Ichthyol seit langem bei verschiedenen Hauterkrankungen gebraucht. Außer seiner antiseptischen Wirkung kommt ihm und ähnlichen schwefelhaltigen Präparaten eine juckreiz-lindernde und vor allem eine spezifische Wirkung auf die Krätzmilbe (Scabies) zu.

##### M i t i g a l.

Auch auf rein synthetischem Wege hat man verschiedentlich versucht, geruch- und geschmacklose schwefelhaltige Präparate mit anti-

<sup>13)</sup> D.R.P. 49 739 (1889); Frdl. 2, 505; C. 1890, I 368.

<sup>14)</sup> E. Moles u. M. Marquina, Anales Soc. Espanola Fisica Quim. II, 17, 59 (1919); C. 1919, IV 811.

<sup>15)</sup> D.R.P. 291 541 (1916); Frdl. 12, 642; C. 1916, I 913.

D.R.P. 291 922 (1916); Frdl. 12, 643; C. 1916, I 1210.

<sup>16)</sup> D.R.P. 35 216 (1885); Frdl. 1, 579.

septischer bzw. desinfizierender Wirkung herzustellen. Eines der neueren, das auch vor allem als Antiscabiosum dient, ist das „Mitigal“, ein Dimethyl-diphenylen-disulfid. Ihm wird vor allem nachgerühmt, daß es die Wäsche nicht beschmutzt.

## 5. Schwermetall-Verbindungen.

### a) Quecksilber.

Der schädigende Einfluß, den Quecksilber auf Mikroben besitzt, ist schon seit langer Zeit bekannt. Das Mercuri-chlorid oder Sublimat, das meistens mit Natriumchlorid zusammen als Doppelsalz, und um die Lösungen kenntlich zu machen, mit einer Spur Eosin gefärbt zum Desinfizieren der Hände benutzt wird, ist ja eines der gebräuchlichsten, aber auch gefährlichsten Desinfektionsmittel.

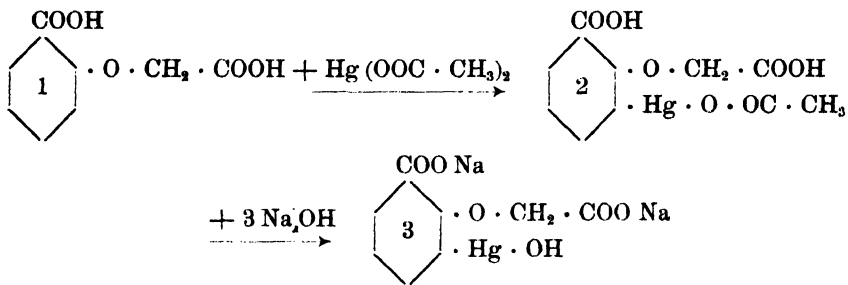
Daß das Quecksilber eine besonders starke Wirkung auf syphilitische Erkrankungen besitzt, erkannte man schon im Mittelalter. Es lag daher nahe, auch organische Quecksilber-Verbindungen chemotherapeutisch anzuwenden. Obgleich das Salvarsan die alte Behandlungsweise der Syphilis mit Jod und Quecksilber eigentlich hätte überflüssig machen müssen, ist heute noch eine kombinierte Quecksilber- und Arsen-Therapie üblich, und es erscheint nicht ausgeschlossen, daß organische Quecksilber-Verbindungen in Zukunft bei der Behandlung dieser Seuche eine größere Rolle spielen werden.

Da das Quecksilber aus seinen Salzen mit starken Basen sofort in Freiheit gesetzt wird, kommt es in dieser so lockeren Bindungsform naturgemäß für chemotherapeutische Zwecke nicht in Frage. Quecksilber läßt sich aber in aromatische Kerne ebenso leicht einführen wie etwa die Nitro- und Sulfo-Gruppe. Die entstehenden quecksilber-organischen Verbindungen sind erheblich ungiftiger als die Quecksilbersalze. Für Heilzwecke erwiesen sich vor allem Quecksilber-Verbindungen von Phenolen als praktisch brauchbar, die in der phenolischen Hydroxyl-Gruppe noch den Rest der Chloressigsäure (Tafel 1,11) enthalten; von den merkuriierten Phenoxyl-essigsäuren lassen sich bequem die Natriumsalze herstellen, die verhältnismäßig leicht löslich sind.

### Merkurosäl.

Das „Merkurosäl“ ist ein solches Präparat, zu dessen Herstellung man von der Salicylsäure (Tafel 7,3) ausgeht, die in Gestalt

des Natriumsalzes ihres Amides<sup>17)</sup> oder Anilides<sup>18)</sup> mit chloressigsauer Salzen umgesetzt wird. Das so entstehende Amid bzw. Anilid läßt sich durch Kochen mit Ätzalkalien zur Salicyl-essigsäure (1) verseifen. Durch Lösen des Reaktionsproduktes (2) in Lauge und Einleiten von Kohlendioxyd in diese Lösung kann man Verunreinigungen und dimerkuriertes Produkt abtrennen. Mehrfaches Aufnehmen in Lauge und nachfolgende Fällung mit Alkohol ergibt unter Ersatz des Acetyl-Restes am Quecksilber durch Hydroxyl das Dinatriumsalz der Oxy-merkuri-salicylessigsäure (3). Merkursal soll sehr wenig giftig sein und wird intravenös oder intramuskulär, vor allem bei sekundärer und tertiärer Syphilis angewandt.



### Novasurol.

Entsprechende Präparate sind das „Novasurol“ und das „Salyrgan“, die als Diuretica schon kurz erwähnt worden sind (S. 132). Weitere Bedeutung besitzen die durch ihren therapeutischen Effekt auf die Syphilis.

Das Novasurol wird aus Chlor-phenol über die o-Chlor-phenoxy-essigsäure und Umsetzen der entstandenen Verbindung mit Quecksilber-acetat gewonnen<sup>19)</sup>. Durch Behandeln mit Laugen wird der Acetyl-Rest abgespalten und dann die Oxy-mercuri-o-chlor-phenoxy-essigsäure mit einer wässrigen Lösung von barbitursauerm Natrium (2) erwärmt (s. S. 41). Sobald die Lösung klar geworden ist, wird sie bei Unterdruck eingengt und das Doppelsalz, das Novasurol (3), mit Alkohol ausgefällt<sup>20)</sup>.

<sup>17)</sup> D.R.P. 93 110 (1897); Frdl. 4, 1190; C. 1897, II 1016.

D.R.P. 110 370 (1900); Frdl. 5, 751; C. 1900, II 761.

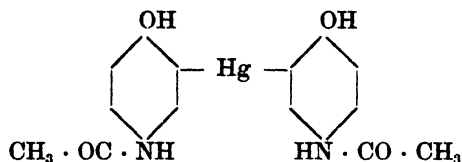
<sup>18)</sup> A.P. 1 513 115 (1924); C. 1925, I 1530.

<sup>19)</sup> D.R.P. 261 229 (1913); Frdl. 11, 1105; C. 1913, II 193.

<sup>20)</sup> D.R.P. 264 267 (1913); Frdl. 11, 1106; C. 1913, II 1182.







soll den syphilitischen Schanker des Kaninchens bei Gaben unterhalb der giftigen Dosis zu heilen vermögen; für die Humantherapie haben sich allerdings bisher weder diese noch ähnliche Verbindungen verwenden lassen<sup>21)</sup>.

### b) Silber.

Dem Silber kommen als Schwermetall in freier wie gebundener Form erhebliche antibakterielle Eigenschaften zu. In Form seines salpetersauren Salzes, des „Höllensteins“, benutzte man es lange für die Behandlung des Trippers, der Gonorrhöe. Diese Behandlung ist infolge der stark ätzenden Wirkung des Höllensteins unangenehm, so daß man die baktericide Kraft des Silbers in anderer Weise auszunutzen versuchte.

### Protargol.

Bei der Anwendung kolloidalen oder an Eiweiß gebundenen Silbers ist die Wasserlöslichkeit und ein möglichst hoher Silbergehalt der Präparate von ausschlaggebender Wichtigkeit. Ein solches Silber-Eiweiß ist das seit über 30 Jahren benutzte „Protargol“. Es enthält über 8% Silber und ist stark baktericid, ohne eine Ätzwirkung zu besitzen. Zu seiner Darstellung wird eine Pepton-Lösung mit Silbernitrat gefällt und der Niederschlag mit Protalbumose digeriert. Nach Eindampfen der entstandenen Lösung bei Unterdruck erhält man eine Silber-Verbindung, in der das Silber so fest gebunden ist, daß es durch Chlor-ionen nicht mehr nachgewiesen werden kann<sup>22)</sup>.

### c) Gold.

Gold-Verbindungen gelten als chemotherapeutisch wirksam gegen Tuberkulose, seit Robert Koch auf sie aufmerksam gemacht hat. Verschiedene Goldpräparate, die im Laboratoriums-Versuche die Entwicklung der Tuberkelbazillen hemmen, sind auch im Handel. Ob die Präparate allerdings bei der Behandlung der menschlichen Tuberku-

<sup>21)</sup> E. FournEAU u. A. VILA, Journ. Pharmac. Chim. [7] 6, 433 (1912); C. 1913, I 20.

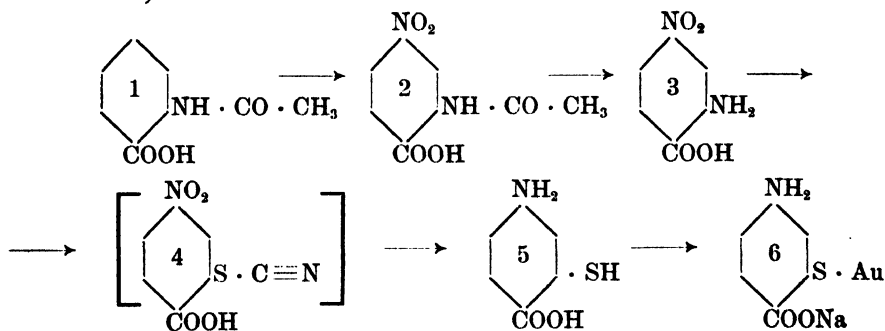
<sup>22)</sup> D.R.P. 105 866 (1897); C. 1900, I 523 und weitere Patente.

lose Erfolge zeitigen, ist umstritten. Es gibt erfahrene Tuberkulose-Ärzte, die überhaupt vor jeder Gold-Therapie warnen<sup>23</sup>).

### K r y s o l g a n.

Das „K r y s o l g a n“ (6), das 50% Gold enthält, wirkt im Laboratoriumsversuch noch in einer Verdünnung von 1 : 10<sup>6</sup> auf Tuberkelbazillen hemmend. Es ist eine wasserlösliche, aber in Lösung stark licht- und luftempfindliche Substanz.

Die zu seiner Herstellung benötigte 4-Amino-2-mercapto-benzol-1-carbonsäure (5) kann auf folgendem Wege gewonnen werden: die technisch leicht zugängliche Anthranilsäure wird acetyliert (1) und nitriert, wobei als einziges Nitro-Derivat die 4-Nitro-Verbindung entsteht (2), die mit Schwefelsäure entacetyliert wird (3)<sup>24</sup>). Aus der diazotierten 4-Nitro-2-amino-1-carbonsäure (3) erhält man beim Kochen mit Kupfer-rhodanid und Kalium-rhodanid intermediär die Rhodan-Verbindung (4), die in derselben Lösung sowohl an der Rhodan-, wie an der Nitro-Gruppe reduziert wird<sup>25</sup>). Wenn man die entstandene 4-Amino-2-mercapto-benzol-1-carbonsäure (5) mit Goldhalogen-Doppelsalzen, z. B. Kaliumaurobromid, stehen läßt, so erhält man Krysolgan (6)<sup>26</sup>). Einfacher ist ein neueres Verfahren, bei dem man auch Aurisalze verwenden kann. Würde man die Reduktion des Au(3)-ions zum Au(1)-ion nicht unter Zuhilfenahme eines geeigneten Reduktionsmittels vornehmen, so würde sie auf Kosten eines Teiles der teuren Mercapto-säure vor sich gehen. Infolgedessen wendet man bei dieser Reaktion schweflige Säure oder deren Salze als Reduktionsmittel an<sup>27</sup>).



<sup>23</sup>) E. Hesse, Fortschritte der Therapie 1929, Heft 10.

<sup>24</sup>) H. Seidel, B. 34, 4350 (1901); C. 1902, I 313.

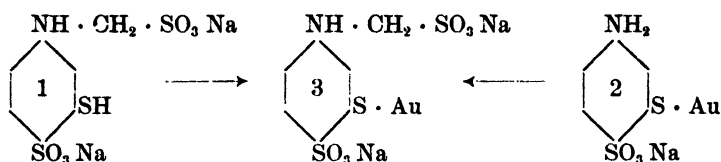
H. Seidel u. J. C. Bittner, Monatsh. Chem. 23, 415 (1902); C. 1902, II 359.

<sup>25</sup>) D.R.P. 377 914 (1923); Frdl. 14, 1374; C. 1923, IV 626.

<sup>26</sup>) E.P. 157 853 (1921); C. 1921, IV 260.

## Solganal.

Ein ähnliches Präparat ist das „Solganal“ (3), das man entweder aus 4-Imino-methylen-natriumsulfit-2-mercapto-benzol-1-sulfonsäure (1) in wässrig-alkalischer Lösung mit Kaliumauribromid oder auch durch Einwirkung von Formaldehyd-bisulfit-natrium auf die 4-Amino-2-auro-mercapto-benzol-1-sulfonsäure (2) erhält<sup>28)</sup>.



## Solganal B.

Unter dem gleichen Namen Solganal mit dem Zusatze B erscheint in jüngster Zeit ein ganz anderes Goldpräparat zum gleichen Zweck auf dem Markte. Dieses „Solganal B“ ist eine Auro-thioglukose, die noch erheblich größeren Goldgehalt (50%) als das Solganal (36,5%) besitzt. Es soll keine Reizung der Gewebe bewirken.

Neben den genannten Metallen sind sowohl für die äußere wie auch die innere Antiseptik noch sehr verschiedenartige organische Metall-Verbindungen erprobt worden. Es wurden Kupfer, Cadmium, Titan und Cer und noch andere Metalle in organische Verbindungen eingefügt, ohne daß Heilmittel von bleibendem Wert erhalten wurden.

## B. Arsen-, Antimon- und Wismut-Verbindungen.

## 1. Aliphatische Arsen-Verbindungen.

Über kein Gebiet der Chemotherapie und vielleicht der Arzneimittel-Synthese überhaupt ist soviel gearbeitet worden, wie über das der organischen Arsen-Verbindungen. Bei ihnen lag der Schwerpunkt auf den aromatischen Vertretern dieser Körperklasse. Einleitend sollen aber einige Verbindungen des Arsens aus der aliphatischen Reihe besprochen werden, obgleich es sich bei ihnen nicht um Arzneimittel chemotherapeutischer Art handelt.

Arsenik,  $\text{As}_2\text{O}_3$ , dieses gefährliche Gift, wird seit alten Zeiten benutzt, um z. B. beim Pferdehandel die Tiere ansehnlicher und feuriger erscheinen zu lassen. In den Alpenländern soll es Leute gegeben haben, die sich an den Arsenik-Genuß gewöhnten und durch die-

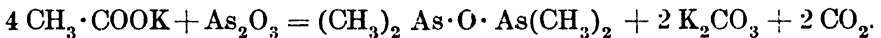
<sup>27)</sup> E.P. 265 777 (1927); C. 1927, II 1081.

<sup>28)</sup> A.P. 1 633 626 (1927); C. 1927, II 1082.

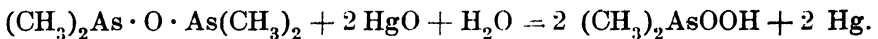
ses Gift ihre Leistungsfähigkeit zu steigern suchten. Wahrscheinlich haben alle aliphatischen Arsen-Verbindungen im Körper dieselbe Wirkung wie die Arsen- bzw. die arsenige Säure. Nur wird durch die Einfügung eines aliphatischen Radikals die Giftigkeit herabgesetzt und die Wirkung verzögert. Die Blutkörperchen werden durch solche Substanzen vermehrt und infolgedessen gibt man aliphatische Arsen-Verbindungen bei Ermattungszuständen der verschiedensten Art.

Als erste aliphatische Arsen-Verbindung wurde von französischer Seite die Kakodylsäure,  $(\text{CH}_3)_2\text{AsOOH}$ , bzw. das Natriumkakodylat, als Anregungsmittel, aber auch für die Behandlung der Malaria, der Tuberkulose, der Syphilis und des Krebses empfohlen. In der Kakodylsäure ist das Arsen allerdings so fest gebunden, daß seine Abspaltung im Körper nur zu einem ganz kleinen Bruchteil eintritt.

Ausgangsmaterial für die Kakodylate ist die Cadetsche Flüssigkeit, die 1860 bei der Destillation von Kaliumacetat mit Arsenik entdeckt wurde:

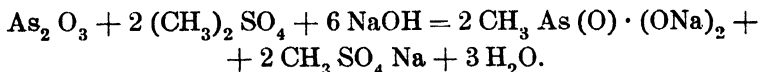


Sie besteht zum größten Teile aus Bis-[dimethylarsen]-oxyd, das man zur Herstellung der Kakodylsäure im Kohlensäure-Strome rektifiziert und unter Wasser mit Quecksilberoxyd oxydiert:



#### Arrhenal.

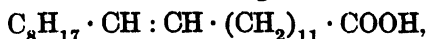
Auch Methyl-arsinsäure, die man durch Methylieren von arseniger Säure mit Dimethylsulfat erhält<sup>29)</sup>, wird in der Form ihres Dinatrium-Salzes unter dem Namen „Arrhenal“ in Frankreich angewandt:



Neben der Mono- und der Dimethyl-arsinsäure haben sich Arsen-Derivate von ungesättigten Säuren eingeführt: das „Elarson“ und das „Solarson“. Beide Präparate besitzen den Vorzug, daß sie leichter vertragen werden, ungiftiger sind und bei ihrer Verwendung nicht der widerliche Knoblauchgeruch in der Ausatemungsluft auftritt, den man sonst nach dem Einnehmen von Kakodylaten beobachtet.

#### Elarson.

Man erhält aus dem Rüböl die sog. Erucasäure,



<sup>29)</sup> D.R.P. 404 589 (1924); Frdl. 14, 1337; C. 1927, II 1082.



letzten Viertel des vorigen Jahrhunderts sind dann von *Michaelis* und seiner Schule eine große Anzahl von Phenyl-arsinsäuren hergestellt worden, ohne daß diese Substanzen irgendwelche arzneiliche Verwendung gefunden hätten. Erst im Jahre 1901, also fast 40 Jahre nach der *Béchampschen* Entdeckung, wurde festgestellt, daß dessen „Arsensäure-anilid“ merkwürdigerweise nur ungefähr den vierzigsten Teil so giftig wie die Arsensäure ist. Infolgedessen wurde diese Substanz „*Atoxyl*“ = das „Nichtgiftige“ genannt, und eine Fabrik führte es als Heilmittel ein. Später stellte sich heraus, daß das *Atoxyl* gar nicht so selten Vergiftungen und Sehstörungen veranlaßt, und es ist heute so gut wie verlassen. Nur in England wird es unter dem Namen „*Soamin*“ auch heute noch verabfolgt. Von verschiedenen Forschern in England und Frankreich wurde seine Heilwirkung auf experimentelle Trypanosen festgestellt, und *R. Koch* behandelte schlafkranke Menschen damit. Trotz aller dieser Beobachtungen hätte die Arsen-therapie aber niemals die heutige außerordentliche Bedeutung erlangt, wenn nicht *Paul Ehrlich* im Jahre 1907 auf Grund seiner chemotherapeutischen Untersuchungen des *Atoxyls* mit genialem Blicke erkannt hätte, daß dieser Substanz unbedingt eine andere Konstitution als die eines Arsensäure-anilides zukommen müsse. Mit einer solchen Säureanilid-Formel ließ sich seiner Meinung nach die geringe Giftigkeit und die große Haftfestigkeit des Arsens in dieser Verbindung in keiner Weise in Einklang bringen. Er konnte mit *Bortheim* auch wirklich kurz darnach feststellen, daß das *Atoxyl* das Mononatrium-Salz einer p-Amino-phenyl-arsinsäure (Tafel 20,2) ist<sup>33</sup>). Aus Anilin und Arsensäure entsteht also genau so wie aus Anilin und Schwefelsäure ein Anilin, in das der Säurerest in p-Stellung eingetreten ist. Die Parallele zur *Atoxyl*-Synthese ist also nicht in der Acetanilid-, sondern in der Sulfanilsäure-Bildung zu suchen.

Mit dieser Feststellung begannen die trotz vieler Rückschläge am Ende zu einem der wichtigsten Heilmittel führenden Arbeiten *Ehrlichs* und seiner Mitarbeiter. Denn diese „*Arsanilsäure*“ (2), wie das *Atoxyl* jetzt auch genannt wurde, ließ sich substituieren, ihre Aminogruppe diazotieren und an deren Stelle in bekannter Weise die Hydroxyl- bzw. Nitril-Gruppe oder Halogene, eine zweite Arsensäure-Gruppe usw., einführen. Weiter konnte man von substituierten Anilinen ausgehen und jede einzelne neue Substanz war eingehend auf ihre Wirkung zu untersuchen. Hunderte von Arsen-Derivaten

<sup>33</sup>) *P. Ehrlich* u. *A. Bortheim*, B. 40, 3292 (1907); C. 1907, II 898.

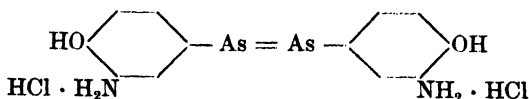
waren unter dem einen Gesichtspunkte wichtig geworden: wie ist ihre Wirkung auf Trypanosomen und Spirochäten? Es handelte sich immer darum, das Verhältnis der heilenden Dosis zur toxischen, den Quotienten  $\frac{C}{T}$  (= Dosis curativa zu Dosis tolerata) festzustellen. Es ergaben sich dabei allmählich wichtige Unterschiede in der Wirkung der Arsen-Derivate, die wieder zu neuen Versuchsreihen Anlaß gaben.

In der acetylierten Arsanilsäure,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{AsO}_3\text{HNa}$ , dem „Arsacetin“, und vielen anderen Präparaten, wurden im Laufe der nächsten fünf Jahre Substanzen gefunden, bei denen das Verhältnis  $\frac{C}{T}$  günstiger als im Atoxyl war. Wie schwierig aber eine Beurteilung solcher Präparate ist, sieht man gerade beim Arsacetin, das bei Mäusen besser als Atoxyl wirkt, während seine Wirkung am Menschen nicht so sicher ist.

Trotz unendlich vieler Mühe kam man aber nicht zu hervorragenden Chemotherapeuticis, bis eine andere Überlegung theoretischer Art weiterhalf. Von seinen Studien über die Farbstoffe her wußte Ehrlich, daß der Organismus auch körperfremde Substanzen zu reduzieren vermag. Wie schon an anderer Stelle erwähnt worden ist (s. S. 22 u. 63), ist es mitunter vorteilhaft, dem Organismus Reaktionen sozusagen abzunehmen, die er von sich aus an bestimmten Substanzen vornimmt. In der Annahme, daß der Körper die Arsensäuren zu Arseno-Verbindungen reduziere, ließ Ehrlich aus den Arsensäuren Arsenoxyde und Arseno-Verbindungen herstellen. Die Arsenoxyde erwiesen sich im Reagenzglase (in vitro) als sehr wirksam gegen Trypanosomen, aber sie ließen sich nicht injizieren. Die Arseno-Verbindungen sind in vitro nicht so wirksam, aber injizierbar und vor allen Dingen nicht so giftig wie die Arsenoxyde. Infolgedessen wurden Arseno-Verbindungen in größerer Zahl synthetisiert; vor allem eine von ihnen, das Arseno-phenyl-glycin,  $\text{HOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{As} : \text{As} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , erweckte weitere Hoffnungen, aber bei ihrer Prüfung an höheren Tieren zeigte sich, daß das Verhältnis  $\frac{C}{T}$  fast gleich 1 ist; d. h. man muß nahe an die toxische Dosis gehen, um eine Heilwirkung zu erzielen.

#### Salvarsan.

Schließlich führten alle Überlegungen und alle Versuche zur Synthese des Präparates „Ehrlich-Hata 606“, des „Salvarsans“, das das Dichlorhydrat des p,p'-Dioxy-m,m'-diamino-arsenobenzols darstellt:



Die Synthese geht entweder vom Anilin oder vom Phenol aus (Tafel 20,1 bzw. 10). Benutzt man Anilin (1) als Ausgangsmaterial, dann führt der Weg über die Arsanilsäure (2), zu deren Darstellung man früher ein Gemisch von Anilin und Arsensäure destillierte<sup>34</sup>), das man heute zweckmäßiger einfach erhitzt<sup>35</sup>). Neben Arsanilsäure entstehen bei dieser Synthese, die höchstens ein Drittel der theoretischen Ausbeute liefert, immer mehr oder weniger große Mengen von Diamino-diphenyl-arsinsäure (3), in der zwei Anilinreste in ein Molekül Arsensäure eingetreten sind<sup>36</sup>). Eine andere Möglichkeit, zur p-Amino-phenyl-arsinsäure (2) zu gelangen, besteht in der Umsetzung von p-Nitranilin (4) in p-Nitro-phenyl-arsinsäure (6) und deren Reduktion. Die erste Stufe dieses Weges wird so ausgeführt, daß man das p-Nitranilin diazotiert (5) und die Diazo-Lösung mit Natriumarsenit erhitzt, bis die Stickstoffentwicklung beendet ist<sup>37</sup>). Die Reduktion der entstandenen p-Nitro-phenyl-arsinsäure kann durch Ferro-Salze in alkalischer<sup>38</sup>) oder durch Eisenfeile in saurer Lösung<sup>39</sup>) vorgenommen werden. Dabei wird nur die Nitro-, nicht die Arsinsäure-Gruppe reduziert.

Wenn man Arsanilsäure nitriert, so tritt die Nitro-Gruppe in m-Stellung zur Arsinsäure-Gruppe (7) ein. Es ist aber nötig, die Amino-Gruppe vor der Nitrierung zu schützen, was durch Benzoylierung<sup>40</sup>), Carboxäthylierung<sup>41</sup>) oder Einführung des Oxalyl-Restes<sup>42</sup>) geschehen kann.

Die 3-Nitro-4-amino-phenyl-arsinsäure (7) ist übrigens auch durch direktes Zusammenschmelzen von o-Nitranilin (8) und Arsen-

<sup>34</sup>) L. Benda u. R. Kahn, B. 41, 1674 (1908); C. 1908, II 301.

<sup>35</sup>) P. A. Kober, Journ. Amer. chem. Soc. 41, 442 (1919); C. 1919, III 993.  
H. C. Cheetham u. J. H. Schmidt, Journ. Amer. chem. Soc. 52, 828 (1920); C. 1920, III 185.

A.P. 1 405 228 (1922); C. 1923, II 996.

<sup>36</sup>) L. Benda, B. 41, 2367 (1908); C. 1908, II 782.

<sup>37</sup>) D.R.P. 250 264 (1912); Frdl. 10, 1254; C. 1912, II 882.

<sup>38</sup>) W. A. Jacobs, M. Heidelberger u. I. P. Rolf, Journ. Amer. chem. Soc. 40, 1580 (1918); C. 1919, I 619.

<sup>39</sup>) D.R.P. 468 758 (1928); C. 1929, II 95.

<sup>40</sup>) H. King u. W. O. Murch, Journ. chem. Soc. London 125, 2595 (1924); C. 1925, I 847.

<sup>41</sup>) D.R.P. 232 879 (1911); Frdl. 10, 1241; C. 1911, I 1091.

<sup>42</sup>) D.R.P. 231 969 (1911); Frdl. 10, 1240; C. 1911, I 967.



säure bei 200—210° hergestellt worden<sup>43</sup>), ohne daß dieses Verfahren aber praktische Bedeutung besitzt. Um die Amino- durch die Hydroxyl-Gruppe in der 3-Nitro-arsanilsäure (7) zu ersetzen, ist es nicht nötig, sie zu diazotieren und die Azo-Lösung zu verkochen; schon durch Erwärmen mit 33-proz. Kalilauge auf 80° wird unter Ammoniak-Abspaltung 3-Nitro-4-oxy-arsanilsäure (9) gebildet<sup>44</sup>).

Dieselbe Verbindung wird technisch auch auf dem Wege über die p-Oxy-phenyl-arsinsäure (11) aus Phenol (10) erhalten. Beim Erhitzen mit Arsensäure auf 150° gibt dieses die Phenolarsinsäure (11)<sup>45</sup>), die sich mit Salpeter-Schwefelsäure bei 0—10° ohne weiteres nitrieren läßt (9)<sup>46</sup>). p-Oxy-phenyl-arsinsäure (11) läßt sich schließlich mit Vorteil auch durch Diazotieren von Arsanilsäure (12) und Verkochen der Lösung gewinnen<sup>47</sup>).

Ein anderer Weg, der vom Phenol (10) zur 3-Nitro-4-oxy-phenyl-arsinsäure (9) führt, ist chemisch interessant, ohne daß er technische Bedeutung gewinnen konnte. Phenol wird nitriert und das o-Nitrophenol mit Diazo-benzol-sulfonsäure gekuppelt. Die dabei entstehende 3-Nitro-4-oxy-diazo-benzol-4'-sulfonsäure (13) wird mit Natrium-hydro-sulfit oder anderen bekannten Reduktionsmitteln unter gleichzeitiger Reduktion der Nitrogruppe gespalten. Durch Anwendung von Jodwasserstoff läßt sie sich aber spalten, ohne daß die Nitrogruppe angegriffen wird. Man erhält so 3-Nitro-4-oxy-anilin (14)<sup>48</sup>). Es wurde schon oben an einem Beispiel ein für die Einführung des Arsinsäure-Restes in aromatische Kerne grundlegendes Verfahren erwähnt, das von H. B a r t stammt<sup>49</sup>) und das auch bei der Überführung des 3-Nitro-4-oxy-anilins (14) in Nitro-phenol-arsinsäure (9) angewendet werden kann. Es besteht in der Diazotierung (15) und Verkochung des Azo-Farbstoffes mit Alkali- oder Erdkali-arsenit<sup>50</sup>), wobei sich als Katalysator Kupferpulver aufs beste bewährt hat<sup>51</sup>); diese Reaktion entspricht also der bekannten S a n d m e y e r s c h e n .

<sup>43</sup>) E. M a m e l i, *Boll. chim. farmac.* **48**, 682 (1909); *C.* **1909**, II 1857.  
H. L i e b u. O. W i n t e r s t e i n, *B.* **56**, 425 (1922); *C.* **1923**, I 907.

<sup>44</sup>) D.R.P. 235 141 (1911); *Frld.* **10**, 1242; *C.* **1911**, II 115.

<sup>45</sup>) D.R.P. 205 616 (1908); *Frld.* **9**, 1040; *C.* **1909**, I 807.

<sup>46</sup>) D.R.P. 224 953 (1910); *Frld.* **10**, 1237; *C.* **1910**, II 701.

<sup>47</sup>) D.R.P. 205 449 (1908); *Frld.* **9**, 1039; *C.* **1909**, I 600.

<sup>48</sup>) D.R.P. 258 059 (1913); *Frld.* **11**, 152; *C.* **1913**, I 1374.

<sup>49</sup>) H. B a r t, *A.* **429**, 55, 103, 113 (1922); *C.* **1923**, I 237, 239, 240.

<sup>50</sup>) D.R.P. 250 264 (1912); *Frld.* **10**, 1254; *C.* **1912**, II 882.

<sup>51</sup>) D.R.P. 254 092 (1912); *Frld.* **11**, 1030; *C.* **1913**, I 196.

D.R.P. 268 172 (1913); *Frld.* **11**, 1032; *C.* **1914**, I 308.

3-Nitro-4-oxy-phenyl-arsinsäure (9) läßt sich schließlich auch aus p-Chlor-phenyl-arsinsäure (16) herstellen<sup>52</sup>), die aus diazotierter Arsanilsäure in salzsaurer Lösung mit Kupferpulver gewonnen werden kann<sup>53</sup>). Nach der Nitrierung (17) läßt sich das 4-ständige Chloratom durch Erwärmen mit 33-proz. Kalilauge gegen die Hydroxyl-Gruppe (9) austauschen<sup>54</sup>).

Die Reduktion der 3-Nitro-4-oxy-phenyl-arsinsäure (9) führt bei Anwendung von Natriumamalgam in alkalischer Lösung unter geeigneten Bedingungen zu 3-Amino-4-oxy-phenyl-arsinsäure (18)<sup>55</sup>). Ehrlich hat diese Arsinsäure ebenso wie ihr Acetylderivat (33) untersucht, aber da ihre Wirksamkeit von Salvarsan bei weitem übertroffen wurde, sie nicht in den Arzneischatz eingeführt (s. S. 170, Spirocid). Reduziert man p-Oxy-m-nitro-phenyl-arsinsäure (9) mit alkalischer Natrium-hydrosulfit-Lösung in Gegenwart von Magnesiumchlorid, dann entsteht die Arseno-Verbindung, das Salvarsan (19)<sup>56</sup>).

Als anderes gutes Reduktionsmittel zur Salvarsan-Herstellung hat sich unterphosphorige Säure,  $H_3PO_2$ , bei Gegenwart von Kaliumjodid oder Jodwasserstoffsäure bewährt, wobei ein besonders reines Salvarsan entstehen soll<sup>57</sup>).

Während alle bisher erwähnten Verfahren zur Gewinnung von Salvarsan über die 3-Nitro-4-oxy-phenyl-arsinsäure (9) führten, ist noch eine Darstellung erwähnenswert, die zwar kaum technisch verwandt wird, aber in allen Stufen gute Ausbeuten gibt. Bei ihr wird von vornherein die in 3-Stellung stehende Nitro-Gruppe reduziert. Das aus Phenol (10) leicht zugängliche Dinitro-phenol (20) läßt sich nämlich mit Eisenspänen und Schwefeldioxyd in wässrigem Medium partiell zum 3-Amino-4-oxy-1-nitrobenzol (21) reduzieren<sup>58</sup>), das mit Chlorkohlensäureester und Chloroform unter Piperidin-Zusatz das Urethan (22) ergibt<sup>59</sup>). Nach Reduktion mit Natrium-hydrosulfit,

<sup>52</sup>) A. Bertheim, B. 41, 1856 (1908); C. 1908, II 303.

<sup>53</sup>) D.R.P. 205 449 (1908); Frdl. 9, 1039; C. 1909, I 600.

<sup>54</sup>) D.R.P. 245 536 (1912); Frdl. 10, 1242; C. 1912, I 1522.

<sup>55</sup>) P. Ehrlich u. A. Bertheim, B. 45, 756 (1912); C. 1912, I 1619.  
D.R.P. 224 953 (1910); Frdl. 10, 1237; C. 1910, II 701.

<sup>56</sup>) P. Ehrlich u. A. Bertheim, B. 45, 761 (1912); C. 1912, I 1619.  
D.R.P. 206 456 (1909); Frdl. 9, 1046; C. 1909, I 964.

<sup>57</sup>) D.R.P. 271 894 (1914); Frdl. 11, 1041; C. 1914, I 1319.  
D.R.P. 286 432 (1915); Frdl. 12, 823; C. 1915, II 246.

<sup>58</sup>) D.R.P. 289 454 (1915); Frdl. 12, 117; C. 1916, I 275.

<sup>59</sup>) H. Bart, A. 429, 118 (1922); C. 1923, I 237.



jizieren, um eine Befreiung des Organismus von Spirochäten zu erzielen, während die gefährliche Dosis erst bei 0,1 g pro kg Körpergewicht liegt. Mit Hilfe des Salvarsans ist es möglich, bei primärer Syphilis, besonders wenn man gleichzeitig mit Quecksilber behandelt, in 90% aller Fälle die Krankheit zu beseitigen. Auch bei sekundärer und tertiärer Syphilis ist das Salvarsan von Nutzen; auf alle Fälle gelingt es, mit Hilfe des Salvarsans und seiner Abkömmlinge, dieser Seuche Einhalt zu gebieten, die seit Ende des 15. Jahrhunderts in Europa heimisch geworden ist und in großen Gebieten, vor allen Dingen Rußlands, auch heute noch die gefährlichste Endemie darstellt.

#### Neosalvarsan.

Selbstverständlich hat man sich seit der Auffindung des Salvarsans weiterhin bemüht, neutral lösliche und haltbare Salvarsan-Abkömmlinge zu schaffen. Bis auf eins sind diese Derivate nur über das Salvarsan selbst zugänglich. Das „Neosalvarsan“ (26) wird aus Salvarsan mit Formaldehyd-sulfoxylat in Sodalösung hergestellt. Beim Ansäuern erhält man die freie Säure, die mit Natronlauge eine wässrige Lösung von Neosalvarsan ergibt<sup>60)</sup>. Das zu dieser Synthese notwendige Formaldehyd-sulfoxylat läßt sich durch Reduktion von formaldehyd-schwefliger Säure mit Zink gewinnen. Besonders reine Produkte erhält man, wenn man das Salvarsan in Glykol löst, Formaldehyd-sulfoxylat in Glykol-Lösung zugibt, mit Natriummethylat in Methylalkohol neutralisiert und das Neosalvarsan mit Alkohol-Äthermischung fällt<sup>61)</sup>. Auch durch Einwirkung von Formaldehyd-sulfoxylat auf 3-Nitro- oder 3-Amino-4-oxyphenyl-arsinsäure (9 und 18)<sup>62)</sup> oder die entsprechenden Arsinoxyde<sup>63)</sup> erhält man Neosalvarsan.

#### Myosalvarsan.

Während im Neosalvarsan nur eine Amino-Gruppe den Formaldehyd-sulfoxylat-Rest trägt, ist im „Myosalvarsan“ (27) in beide Amino-Gruppen Formaldehyd-sulfoxylat eingeführt. Zur Darstellung

<sup>60)</sup> D.R.P. 245 756 (1912); Frdl. 10, 1249; C. 1912, I 1522.

Zur Formulierung siehe: A. E. Jurist u. W. G. Christiansen, Journ. Amer. pharmac. Assoc. 19, 464 (1930); C. 1930, II 1694.

<sup>61)</sup> D.R.P. 260 235 (1913); Frdl. 11, 1054; C. 1913, II 105.

<sup>62)</sup> D.R.P. 263 460 (1913); Frdl. 11, 1054; C. 1913, II 831.

<sup>63)</sup> D.R.P. 264 014 (1913); Frdl. 11, 1055; C. 1913, II 1182.

läßt man überschüssigen Formaldehyd und Natriumbisulfit auf die Salvarsan-Base einwirken<sup>64</sup>).

#### Silbersalvarsan.

Interessant ist das „Silbersalvarsan“ (28), das man aus Salvarsan in methylalkoholischer Lösung mit Silbernitrat und nachfolgendem Umsetzen zum Trinatriumsalz gewinnt<sup>65</sup>). Seine Formel ist nicht ganz sicher, aber es wird neuerdings angenommen, daß das eine Arsenatom 5-wertig ist<sup>66</sup>). Durch den Silbergehalt soll eine verstärkte Wirkung des Salvarsans erzielt werden.

#### Neosalvarsan.

Aus Silbersalvarsan und Neosalvarsan erhält man ein braunschwarzes Präparat, das „Neosalvarsan“ (29), in dem anscheinend ein einheitlicher Stoff vorliegt<sup>67</sup>). Diese Annahme geht im wesentlichen auf biologische Versuche über die geringere Zunahme der Giftigkeit an Lösungen des Neosalvarsans gegenüber den Lösungen der Ausgangsstoffe zurück. Außerdem werden die Lösungen des Neosalvarsans durch die Kohlensäure der Luft nicht zersetzt, wie die des Silbersalvarsans.

#### Sulfoxylsalvarsan.

Ein erheblich anders konstituiertes Salvarsan-Derivat liegt im „Sulfoxylsalvarsan“ vor. Man kann es sich aus einem Molekül Amino-antipyrin (s. S. 57) und einem Molekül Melubrin, d. i. ein Amino-antipyrin, das in der Aminogruppe noch eine Sulfoxyl-Gruppe trägt (s. S. 60), entstanden denken. Die beiden Reste werden durch eine Arseno-Brücke zusammengehalten, die die beiden Phenyle in p-Stellung miteinander verknüpft.

Zur Synthese des „Sulfoxylsalvarsans“ (Tafel 21,12) geht man von einem Antipyrin aus, das im Phenylkern noch eine

<sup>64</sup>) C. Voegtlin u. J. M. Johnson, Journ. Amer. chem. Soc. 44, 2573 (1922); C. 1923, I 1359.

W. G. Christiansen, Journ. Amer. chem. Soc. 45, 2182 (1923); C. 1924, I 35.

G. Newbery u. M. A. Phillips, Journ. chem. Soc. London 1928, 116; C. 1928, I 1759.

A.P. 1 665 787 (1928); C. 1929, I 1398.

<sup>65</sup>) D.R.P. 270 253 (1914); Frdl. 11, 1063; C. 1914, I 929.

<sup>66</sup>) A. Binz, H. Bausch u. E. Urbschat, Ztschr. angew. Chem. 38, 740 (1925); C. 1925, II 2261.

<sup>67</sup>) D.R.P. 375 717 (1923); Frdl. 14, 1341; C. 1923, IV 537.

Arsinsäure-Gruppe in p-Stellung (9) enthält. Man erhält es aus Phenyl-methyl-pyrazolon (s. S. 50) (1) durch Chlorierung (2), Nitrierung (3) und Reduktion (4)<sup>68</sup>); die Amino-Verbindung wird in der schon öfters erwähnten Weise (s. S. 164) diazotiert und mit Natriumarsenit umgesetzt. Bei der Behandlung des 1-(Phenyl-4'-arsinsäure)-3-methyl-5-chlor-pyrazols (5) entsteht unter Verseifung des Chlorides das 4-Arsinsäure-phenyl-dimethyl-pyrazolon (9). Zu dem gleichen Stoff gelangt man, von der Arsanilsäure (6) ausgehend, durch Diazotieren, Reduzieren und Umsetzen der entstandenen Phenyl-hydrazin-arsinsäure (7) mit Acetessigester zur Phenyl-arsinsäure des Methyl-pyrazolons (8) und deren Methylierung.

Die Antipyrin-arsinsäure (9) läßt sich in entsprechender Weise wie das Antipyrin selbst nitrosieren (s. S. 57). Bei der Reduktion dieser Nitroso-Verbindung (10) mit Natrium-hydrosulfit,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , bei 60° wird gleichzeitig die Nitroso-Gruppe reduziert und die Arseno-Verbindung des Amins gebildet (11). Durch Zugabe von Formaldehyd-sulfoxylat zu einer Lösung des 4-Arseno-di(1-phenyl-2,3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolons) (11) erhält man je nach den Mengenverhältnissen die Mono- (12) bzw. Disulfoxylat-Verbindung<sup>69</sup>). Das Natriumsalz der Mono-sulfoxyl-Verbindung ist das Sulfoxylsalvarsan.

Sulfoxylsalvarsan hält sich in Lösung längere Zeit, wenn diese unter Luftabschluß eingeschmolzen wird. Einen besonderen Vorteil bedeutet dies naturgemäß für die Verwendung in den Tropen, wo die Bereitung aus vielen Gründen erschwert ist. Das Sulfoxylsalvarsan soll das ungiftigste aller Salvarsan- und Arsenpräparate sein, nur darf man es nicht mit anderen Salvarsan-Präparaten abwechselnd anwenden.

#### Tryparsamid.

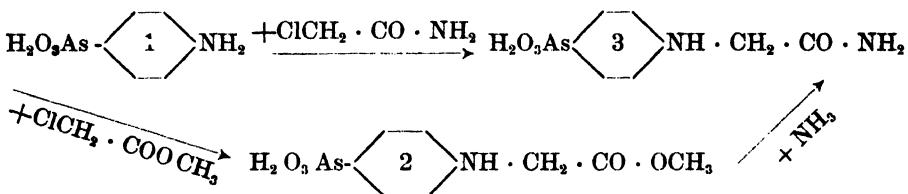
Wie schon oben angedeutet wurde, hat Ehrlich von der weiteren Prüfung der Phenyl-arsinsäure teils aus theoretischen Gründen Abstand genommen, zum Teil wohl auch deshalb, weil er mit dem Salvarsan einen außerordentlich großen Erfolg erzielt hat. Die Arseno-Verbindungen haben zwar bis heute noch nicht an Bedeutung verloren, aber die Haltbarkeit der Arsinsäure und besonders ihrer Salze verlockt immer wieder dazu, weitere Versuche mit Phenyl-arsinsäuren anzustellen. In Amerika wurde besonders die Phenylglycin-amid-

<sup>68</sup>) A. Michaelis u. H. Behn, B. **33**, 2595 (1900); C. **1900**, II 975.  
s. auch D.R.P. 61 794 (1892); Frdl. **3**, 926.

<sup>69</sup>) D.R.P. 313 320 (1919); Frdl. **13**, 970; C. **1921**, IV 262.

arsinsäure, das „Tryparsamid“ (3) erprobt, das als Heilmittel besonders bei Trypanosen (z. B. zweitem Stadium der Schlafkrankheit) günstig wirken soll. Allerdings sind in letzter Zeit Sehstörungen und Arsen-Vergiftungen beobachtet worden, die dem Präparate als solchem zugeschrieben werden müssen. Es ist zwar besser als das Atoxyl, aber immerhin noch außerordentlich gefährlich.

Zu seiner Darstellung setzt man entweder arsanilsaures Natrium (1) mit Chloracetamid um<sup>70)</sup> oder stellt mit Hilfe von Chloressigester erst die Phenylglycin-methylester-p-arsinsäure (2) her, die in der Kälte mit Ammoniak das Amid (3) ergibt<sup>71)</sup>:



Bei diesen und ähnlichen Präparaten zeigte es sich wieder, daß die Giftigkeit der Amino-phenyl-arsinsäure erheblich geringer wird, wenn man die Amino-Gruppe acyliert.

### Stovarsol (Spirocid).

Zum Schlusse der Betrachtungen über die arsenhaltigen Heilmittel muß noch auf eine acylierte Phenyl-arsinsäure eingegangen werden, die in jüngster Zeit große Bedeutung erlangt hat. Sie wurde schon von Ehrlich, wie oben erwähnt (s. S. 165), pharmakologisch geprüft, aber da sie weit schwächer als Salvarsan wirkte, nahm er von einer praktischen Einführung Abstand. Später wurde aber festgestellt, daß diese 3-Acetyl-amino-4-oxy-phenyl-arsinsäure (Tafel 20, 33) verhältnismäßig gut vertragen wird. Ihr großer Vorteil liegt darin, daß man sie einnehmen kann. Auch eine vorbeugende Wirkung gegen Syphilis wird ihr zugeschrieben. Infolgedessen wurde diese Substanz unter dem Namen „Stovarsol“ in Frankreich eingeführt und jetzt auch unter dem Namen „Spirocid“ in Deutschland in den Handel gebracht. Besonders bei Unterbrechungen von Salvarsan-Kuren ist die perorale Verwendung von Spirocid anzuraten, um auch weiter ohne ärztliche Hilfe unter Arsen-Wirkung bleiben zu können. Ebenso wie bei Syphilis soll sich Spirocid auch bei Trypanosen und Amöbendysenterie bewähren, also einer

<sup>70)</sup> Holl.P. 6581 (1922); C. 1922, II 873.

<sup>71)</sup> Schw.P. 95 299 (1922); C. 1923, II 336.

Darmerkrankung, die nicht auf Bakterien, sondern auf tierische Mikroben zurückzuführen und noch gefährlicher als die Bakterienruhr ist.

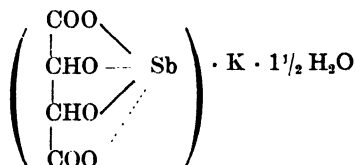
Die Synthese kann, wie schon erwähnt, durch Reduktion von 3-Nitro-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure (9) mittels Natriumamalgam (s. S. 165) und Acetylierung des Amins mit Essigsäureanhydrid<sup>72)</sup> vorgenommen werden. Ein moderneres Verfahren zur Reduktion der Nitro-Verbindung zur 3-Amino-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure besteht in der Behandlung der alkalischen Arsinsäure-Lösung mit konzentrierter Glukose-Lösung bei 80—90°. Hierbei wird eine Reduktion der Arsinsäure-Gruppe auf alle Fälle vermieden<sup>73)</sup>.

Ein ganz anderer Weg, der zum Spirocid führt, geht von 3-Amino-4-oxy-1-nitro-benzol (21) aus, dessen Darstellung schon früher erwähnt worden ist und das mit Essigsäure-anhydrid in guter Ausbeute das N-Acetyl-Derivat gibt (30)<sup>74)</sup>. Beim Erhitzen dieser Acetyl-Verbindung mit Eisenspänen in essigsaurer Lösung wird das 3-Acetyl-amino-4-oxy-anilin (31) erhalten, das nach Diazotieren (32) und Verkochen mit Natriumarsenit Spirocid (33) ergibt<sup>75)</sup>.

### 3. Antimon- und Wismut-Verbindungen.

Nach den großen Erfolgen der Arsen-Präparate hat man sich natürlich bemüht, auch mit Antimon und Wismut chemotherapeutisch zu wertvollen Substanzen zu gelangen, aber die Antimon-Präparate, die kräftig wirkten, waren schwer zu handhaben und sehr giftig, und andere Antimon-Verbindungen wirkten viel schwächer auf Trypanosen, als die entsprechenden Arsen-Präparate.

Von allen Antimonpräparaten ist der Brechweinstein, dem man neuerdings die Formel



zuerteilt, der bekannteste Arzneistoff. Er wurde seit dem 17. Jahr-

<sup>72)</sup> E.P. 270 091 (1927); C. 1929, I 1613.

G. W. Raiziss u. B. C. Fisher, Journ. Amer. chem. Soc. 48, 1323 (1926); C. 1926, II 394.

<sup>73)</sup> F.P. 551 627 (1923); C. 1923, IV 723.

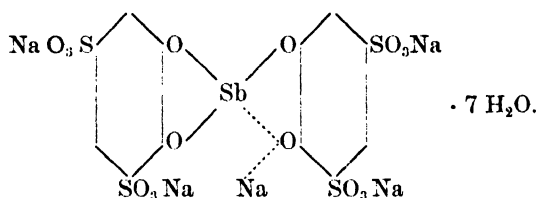
<sup>74)</sup> L. F. Hewitt u. H. King, Journ. chem. Soc. London 1926, 823; C. 1926, II 395.



hundert viel verwandt und hat auch besonders bei verschiedenen Tropenkrankheiten manchem wirklich Heilung gebracht. Aber leider ist auch die Zahl der Kranken, die diesem Medikament zum Opfer gefallen sind, sehr erheblich.

#### Antimosan vet.

Erst in letzter Zeit entdeckte man zwei Antimon-Derivate, die bei bestimmten Tropenkrankheiten sehr erfolgreich und spezifisch wirksam sind. Die erste dieser Substanzen gehört ebenso wie der Brechweinstein den komplexen Antimon-Verbindungen des dreiwertigen Antimons an und ist das leicht wasserlösliche antimonylbrenzkatechin-disulfonsaure Natrium:



Es kommt in 6,3-proz. Lösung gegen die Nagana der Pferde und Rinder (S. 144) und zur Bekämpfung der Piroplasmose (S. 184) als „Antimosan vet.“ in den Handel.

#### Fuadin.

Nach mehrjährigen Forschungen erwies es sich außerdem vor allem gegen eine tropische, parasitäre Krankheit, die Bilharziosis, erheblich wirksamer, als der Brechweinstein. Seitdem wird es auch für die menschliche Therapie unter dem Namen „Fuadin“ (Neo-Antimosan) verwandt<sup>76)</sup>. Zur Herstellung erwärmt man brenzkatechin-disulfonsaures Natrium in alkalischer Lösung mit überschüssigem, frisch gefälltem Antimon(3)-hydroxyd. Beim Ausfällen des eingeeengten Filtrates mit Alkohol erhält man die Komplex-Verbindung, die 13,5% Antimon enthält<sup>77)</sup>.

#### Neo-Stibosan.

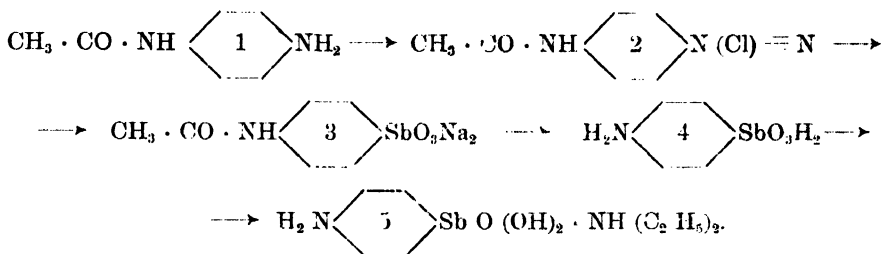
Von Verbindungen mit fünfwertigem Antimon wurde bis vor kurzem das „Stibenyl“, eine p-Acetyl-amino-phenyl-stibin-säure (Formel 3, S. 173), und das „Stibosan“ verwendet, eine ganz entsprechende Verbindung, die nur noch in m-Stellung zur Stibinsäure-

<sup>76)</sup> E.P. 278 789 (1927); C. 1928, II 1617.

<sup>76)</sup> H. Schmidt, Ztschr. angew. Chem. 43, 963 (1930).

<sup>77)</sup> E.P. 213 285 (1925); C. 1925, II 1777.

Gruppe ein Chloratom mehr enthielt. Das Antimon-Analogon des Atoxyls, die p-Amino-phenyl-stibinsäure (4), ist schon 1912 auf dem Wege über die Diazo-Verbindung (2) hergestellt worden<sup>78)</sup>. Man geht vom Monoacetyl-p-phenylendiamin (1) aus, das diazotiert (2) und mit Natriumantimonit-Lösung verkocht wird; mit Säuren entsteht die p-Aminoverbindung (4).



Die Anwendung der p-Amino-phenyl-stibinsäure scheiterte an ihrer Zersetzlichkeit. Als man aber entdeckt hatte, daß sich ihr Diäthylamin-Salz (5) verhältnismäßig gut aufbewahren läßt, erwies sich dieses, das unter dem Namen „Neo-Stibosan“ (5) in den Handel kommt, als bisher bestes Heilmittel aus der Reihe der Substanzen mit fünfwertigem Antimon. Seine Herstellung erfordert besondere Erfahrungen auf kolloid- und komplexchemischem Gebiet, da es je nach der Bereitung starke Giftigkeitsunterschiede aufweist<sup>79)</sup>. Es soll vor allem Kala-azar, eine Krankheit, die ohne Behandlung in 9 von 10 Fällen zum Tode führt, fast immer zu heilen imstande sein. Um den Lösungen des Neostibosans eine noch größere Haltbarkeit zu verleihen, hat sich der Zusatz von ungefähr der gleichen Menge Traubenzucker als praktisch erwiesen<sup>79)</sup>.

#### Caspis, Mesurolo, Bismogenol.

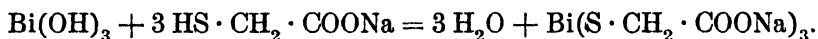
Auch die wismuthaltigen Arzneistoffe gewinnen eine immer größere Bedeutung. Sie erweisen sich häufig als wirksamer als die Quecksilber-Präparate, können aber in der Syphilis-Therapie das Salvarsan nur in gewissen Fällen ersetzen. Die in den letzten Jahren auf dem Markte erschienenen Wismut-Verbindungen bieten aber chemisch nicht viel Bemerkenswertes. Es sind meistens in Wasser und organischen Lösungsmitteln unlösliche Substanzen, die man in Öl emulgiert anwenden muß. So kommt ein besonders aktiviertes Wismut-hydrat

<sup>78)</sup> D.R.P. 254 421 (1912); Frdl. 11, 1084; C. 1913, I 345;  
s. dazu auch Schw.P. 137 042 (1930); C. 1930, II 801;  
sowie Schw.P. 138 526 (1930); C. 1931, I 361.

unter dem Namen „Caspis“, das basische Wismut-Salz des Dioxymbenzoesäure-monomethyl-äthers als „MesuroI“ und Wismutsalicylat als „Bismogenol“ in den Handel.

#### Thio-Bismol.

Als wasserlösliche Wismut-Verbindung hat man das Natriumsalz der Tribismutyl-weinsäure,  $\text{NaOOC} \cdot \text{CHO}(\text{BiO}) \cdot \text{CHO}(\text{BiO}) \cdot \text{COO}(\text{BiO})$ , empfohlen, das bei der Einwirkung von überschüssigem Wismut-hydroxyd auf eine wässrige Lösung des Dinatriumsalzes der Weinsäure erhalten wird<sup>79)</sup>. Auch das Trinatrium-Salz einer Wismut-thioglykolsäure ist wasserlöslich; es ist besonders in Amerika unter dem Namen „Thio-Bismol“ eingeführt. Zu seiner Herstellung läßt man Wismut-hydroxyd auf thio-glykolsaures Natrium einwirken:



### C. Chinolin-Derivate.

#### Chinin.

Bei den Antipyreticis wurde einleitend schon auf das „Chinin“ als das Mittel gegen das Malaria-Fieber hingewiesen (s. S. 48). Die synthetische Herstellung von Fiebermitteln ging zwar vom Chinin aus, aber im Pyramidon und Phenacetin entdeckte man dann synthetische Antipyretica, die mit dem Chinin weder chemisch noch pharmakologisch verwandt sind. Wirkt doch Pyramidon auf die Malaria kaum ein, während es bei anderen fieberhaften Zuständen, die vom Chinin nicht beeinflußt werden, ausgezeichnet brauchbar ist. Chinin beeinflußt also nicht das Fieber an sich, sondern es tötet die Malaria-Erreger ab; nur als sekundäre Erscheinung verschwindet dann das Fieber.

Im Jahre 1880 wurden von L a v e r a n die Parasiten entdeckt, die die Malaria verursachen. Es sind Sporentierchen, die man Plasmodien nennt. Sie pflanzen sich geschlechtlich im Darm der Anopheles-Stechmücke und ungeschlechtlich in den roten Blutkörperchen von Menschen und Tieren fort. Je nach der verschieden langen Entwicklungszeit treten dann Fieberfälle an jedem dritten bzw. vierten Tage auf. Das Chinin und seine Veredelungsprodukte, „Euchinin“ und

<sup>79)</sup> Schw.P. 134 783 (1928); C. 1930, I 1051.

<sup>80)</sup> A.P. 1 540 117 (1925); C. 1925, II 770.

„Aristochin“, sind bis heute die wertvollsten Arzneimittel gegen die Malaria geblieben.

Diese Seuche hat auf die Mittelmeerländer wie überhaupt auf die südlichen Länder seit den ältesten Zeiten eine ungeheuer verheerende Wirkung ausgeübt. Der Verfall der griechischen und dann der römischen Kultur, das Dahinschmelzen der germanischen Stämme, die in das Römerreich eindrangen, das Aussterben verschiedener Städte in Italien im Mittelalter ist sicher zum großen Teil auf die mangelnde Hygiene, die Ausbreitung von Sümpfen und die Vermehrung der Anopheles-Stechmücken in diesen Sümpfen zurückzuführen. Bis nach Holland, wo Dürer an Malaria erkrankte, bis nach England, wo Oliver Cromwell daran starb, verbreitete sich diese Seuche.

Zur Chiningewinnung wird die fast ausschließlich aus Niederländisch-Indien eingeführte Chinarinde in der gemäßigten Zone erst fein gemahlen und dann mit Kalk und Natronlauge gemischt. Die entstehende Masse extrahiert man bei 60—65° mit Benzol, Toluol oder ähnlichen Lösungsmitteln, denen das Chinin und seine Nebenalkaloide nach beendeter Extraktion durch verdünnte Schwefelsäure entzogen werden. Beim Einengen erhält man rohes Chinin-monosulfat, das aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umgelöst wird. Chinidin-, Cinchonidin- und Cinchonin-sulfat sind ungefähr zehnmal schwerer löslich und können durch Krystallisation abgetrennt werden. Chinin-monosulfat wird auch heute noch immer als wichtigstes Salz benutzt. Außer ihm stellen aber die Fabriken über 100 andere Chininsalze her<sup>81)</sup>.

#### Euchinin.

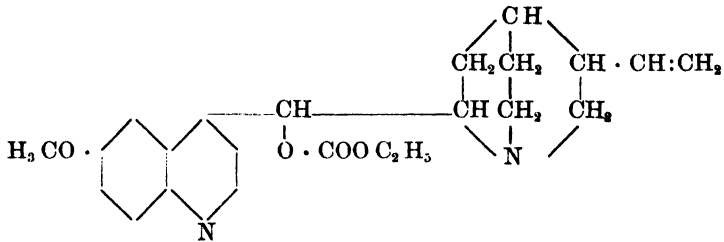
Die wasser- und salzfreie Chinin-Base schmeckt an sich kaum bitter, da sie sich sehr schwer im Wasser löst. Trotzdem hat man aber Präparate hergestellt, die die gleiche Wirksamkeit wie Chinin haben, aber durch Veresterung der Hydroxyl-Gruppe so vollkommen wasserunlöslich geworden sind, daß sie gar keinen bitteren Geschmack mehr auslösen können. Das „Euchinin“ wird durch zweistündiges Erhitzen von reiner Chininbase<sup>82)</sup> oder deren Salzen<sup>83)</sup> mit einer Lösung

<sup>81)</sup> F. Ullmann, Encykl. d. techn. Chemie (2. Auflage) 3, 183.

<sup>82)</sup> D.R.P. 91 370 (1897); Frdl. 4, 1242; C. 1897, I 1141.

<sup>83)</sup> D.R.P. 118 352 (1901); Frdl. 6, 1126; C. 1901, I 652.

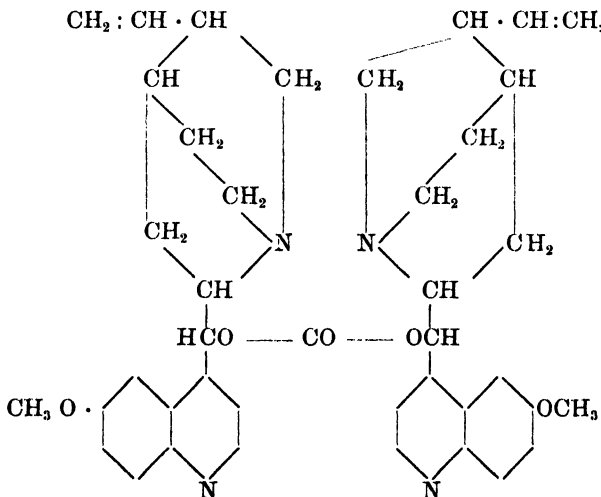
D.R.P. 123 748 (1901); Frdl. 6, 1127; C. 1901, II 796.



von Chlorameisensäure-äthylester in Toluol bei 80° hergestellt. Man entzieht dem Toluol das Euchinin mit wässriger Salzsäure und fällt es dann aus der sauren Lösung mit Ammoniak.

#### Aristochin.

„Aristochin“ ist der Chinin-kohlensäureester, der sich auch gegen Keuchhusten nützlich erwiesen hat. Zu seiner Herstellung wurde früher Phosgen verwendet<sup>84</sup>), wobei man aber als Nebenprodukt natürlich salzsaures Chinin erhält. Besser benutzt man zur Veresterung Diphenylcarbonat, das durch Einleiten von Phosgen in Phenolnatrium leicht hergestellt werden kann<sup>85</sup>). Zur Aristochin-Gewinnung werden zwei Mol Chinin mit Diphenylcarbonat im Vakuum erhitzt, so daß das Phenol abdestilliert<sup>86</sup>). Das Reaktionsprodukt wird in Chloroform aufgenommen und diese Lösung zur Entfernung unveränderten Chinins mit Salzsäure geschüttelt. Nach dem Abdampfen des Chloroforms wird das Aristochin durch Umlösen aus Alkohol gereinigt.



<sup>84</sup>) D.R.P. 105 666 (1899); Frdl. 5, 773; C. 1900, I 319.

<sup>85</sup>) D.R.P. 24 151 (1883); Frdl. 1, 230; C. 1884, 61.

<sup>86</sup>) D.R.P. 134 308 (1902); Frdl. 6, 1130; C. 1902, II 867.

## Plasmochin.

Lange Zeit war an eine Verbesserung des Chinins als Malaria-Mittel oder an den Ersatz dieses Naturproduktes durch synthetische Präparate kaum zu denken. Während das Cocain durch das Novocain und viele andere synthetische Produkte beinahe vollständig überhoit wurde, erschien eine Synthese von Stoffen, die gegen Malaria wirken, fast aussichtslos. Chinin ruft aber bei manchen Patienten Hautausschläge, Übelkeit, Herzklopfen und ähnliche Beschwerden hervor. Außerdem ist Chinin gegen manche Formen und Stadien der Malaria unwirksam. Infolgedessen war die Synthese eines Malaria-Mittels, das diese Übelstände nicht besitzt, sehr erwünscht. Eine praktisch durchführbare Chinin-Synthese erschien weniger wünschenswert als die Schaffung eines Chemotherapeuticums ohne die Fehler des Chinins.

Nach jahrelangen Bemühungen glückte schließlich die Synthese eines Chinolin-Derivates, das sich nach pharmakologischen Versuchen an der Vogel malaria auch bei menschlicher Malaria dem Chinin ebenbürtig und in gewisser Weise überlegen gezeigt hat. Dieses außerordentlich wichtige Präparat ist ein N-Diäthylamino-isopentyl-8-amino-6-methoxy-chinolin (Tafel 22, 12) und wird unter dem Namen „Plasmochin“ seit ungefähr 5 Jahren benutzt. Zur Synthese des Plasmochins ist p-Methoxy-o-nitranilin (3) nötig, das als Zwischenprodukt in der Farbstoff-Chemie öfters Verwendung findet. Zu dessen Herstellung kann man das dem Phenacetin (Tafel 7, 15) entsprechende p-Methoxy-acetanilid (Tafel 22, 1) mit 10-proz. Salpetersäure nitrieren und aus dem dabei als einzigem Nitro-Produkt entstehenden p-Methoxy-o-nitro-acetanilid (2) mit Lauge den Acetyl-Rest abspalten<sup>87)</sup>. p-Methoxy-o-nitranilin gibt beim Erhitzen auf 160° bis 190° mit Glycerin, Schwefelsäure und Arsensäure nach der Skraupschen Synthese das 6-Methoxy-8-nitro-chinolin (4). Wenn man dieses beispielsweise mit Eisen in essigsaurer Lösung reduziert, erhält man 6-Methoxy-8-amino-chinolin (11)<sup>88)</sup>, in dessen 8-ständige Amino-Gruppe sich auf verschiedene Weise Alkyle einführen lassen. Diese Verbindungen sind gegen Malaria mehr oder weniger wirksam. Am günstigsten erwies sich die Substanz mit einem Diäthylaminoisopentyl-Rest (12).

Man kann den für die Alkylierung nötigen Alkylamin-Rest auf folgendem Wege gewinnen: das aus Diäthylamino-äthylchlorid (16)

<sup>87)</sup> W. Autenrieth u. O. Hinsberg, Arch. f. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. 229, 456 (1891); C. 1891, II 699.

<sup>88)</sup> D.R.P. 451 730 (1927); C. 1928, I 414.

(s. auch Tafel 10) und Natrium-acetessigester (17) erhältliche Kondensationsprodukt (18) gibt bei der Ketonspaltung mit 10-prozentiger Schwefelsäure das Diäthylamino-propyl-methyl-keton (19), das mit Natriumamalgam zum Alkohol (20) reduziert wird. Die Einführung dieses Alkamin-Restes läßt sich auf zwei Wegen durchführen. Entweder stellt man aus dem Alkohol das Chlorid (21) mit Sulfurylchlorid her und erhitzt dieses mit dem 6-Methoxy-8-amino-chinolin (11) 8 Stunden auf 120—130°<sup>89)</sup>; oder man kann auch aus dem Alkohol mit p-Toluol-sulfonsäurechlorid das Hydrochlorid des Sulfonsäureesters (22) gewinnen, das sich bei längerem Erhitzen der alkoholischen Lösung in Gegenwart von Natriumacetat auch mit Aminochinolin umsetzen läßt<sup>90)</sup>.

Ein anderer interessanter Weg zur Gewinnung von 6-Methoxy-8-amino-chinolin ist der folgende: m-Oxy-benzoesäure (5) wird mit diazotiertem Anilin umgesetzt und die Azo-Verbindung (6) an der Carboxyl- und Hydroxyl-Gruppe methyliert (7). Nach der reduktiven Spaltung der Azo-Gruppe wird das o-Carboxymethyl-p-methoxy-anilin (8) der Skraupschen Synthese unterworfen und der entstandene Chinolin-carbonsäureester (9) in das Amid (10) überführt; dieses wird mit Hypobromitlauge nach Hofmann abgebaut und so in das 6-Methoxy-8-amino-chinolin (11) verwandelt<sup>91)</sup>. Der Ester (9) läßt sich auch durch Kochen mit Hydrazinhydrat ins Hydrazid verwandeln (13), das über das Azid (14) und Urethan (15) nach Curtius zum Amino-chinolin (11) abgebaut werden kann<sup>92)</sup>.

Dem Plasmochin wird nachgerühmt, daß es auch bei Malariafällen, die durch Chinin nicht mehr zu beeinflussen sind, wirksam ist. Die halbmondförmigen Entwicklungsformen der Malaria tropica, die sog. Gameten, werden durch Plasmochin vernichtet, ein Erfolg, der weder mit Chinin, noch Methylenblau, noch Salvarsan zu erreichen ist. Weil Malaria-Kranke, die mit Chinin allein behandelt werden, noch immer Gameten in ihrem Blute haben, können sie die Krankheit noch auf die Malaria-Mücken übertragen. Da sich im Darm der Mücke aus den Gameten die anderen Entwicklungsstadien der Malaria zu bilden

<sup>89)</sup> E.P. 267 169 (1927); C. 1929, I 1967.

<sup>90)</sup> E.P. 301 401 (1928); C. 1929, I 1968.

Schw.P. 134 094 (1929); C. 1930, I 1369.

Schw.PP. 138 198 u. 138 200 (1930); C. 1930, II 1615.

<sup>91)</sup> E.P. 307 727 (1929); C. 1929, II 218.

<sup>92)</sup> E.P. 310 559 (1929); C. 1929, II 798.

Schw.P. 138 594 (1930); C. 1930, II 1447.

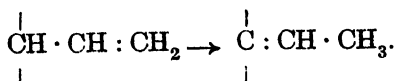
vermögen, ist eine weitere Infektion von Menschen mit der aktiven Form der Seuche möglich. Infolgedessen konnten malariaverseuchte Gegenden bisher noch nie vollkommen von der Krankheit befreit werden. Durch geeignete Organisation und Behandlung mit Chinin und Plasmochin müßte das jetzt aber möglich sein. Da Plasmochin gegen andere Entwicklungsstadien der *Malaria tropica* allerdings nur unsicher wirkt, verabfolgt man bei dieser Krankheit Plasmochin mit Chinin zusammen als „Plasmochincompositum“.

### Morgenrothsche Basen.

Das Chinin (s. S. 174) ist weiterhin die Grundsubstanz einer Reihe von Basen, denen eine außerordentlich große bacterizide Wirksamkeit zukommt. Diese Substanzen sind vom Jahre 1911 an durch Morgenroth untersucht worden. In ihnen liegen höhere Äther des Hydrocupreins vor, die auf verschiedene Bakterienarten ganz spezifische Wirkungen ausüben.

Cuprein ist ein Chinin, das an Stelle der Methoxy- eine Hydroxyl-Gruppe enthält. Im Hydrocuprein ist die Vinyl-Gruppe, die im Chinolidin-Kerne vorhanden ist, zur Äthyl-Gruppe hydriert. Cuprein kommt auch in geringer Menge in der Chininarinde vor. Man kann durch Hydrierung daraus das Hydrocuprein erhalten, das eigentlich besser Dihydrocuprein genannt werden müßte. Am allerbesten gelangt man aber zum Hydrocuprein, wenn man erst im Chinin die Doppelbindung bei Gegenwart von Edelmetall-Katalysatoren<sup>93)</sup> oder Nickeloxyd mit Wasserstoff<sup>94)</sup> hydriert und das erhaltene Hydrochinin dann mit konzentrierter Salzsäure im Autoklaven 6—8 Stunden auf 140—150° erhitzt<sup>95)</sup>.

Wenn man nämlich im Chinin selbst die Methyläther-Gruppe mit starker Halogenwasserstoff-Säure zu Cuprein aufzuspalten versucht, dann erhält man nicht Cuprein, sondern das Chinin-Molekül erleidet eine Isomerisation zu Apochinin, in dem die Doppelbindung der Vinyl-Gruppe auf den Kern zu verschoben ist<sup>96)</sup>,



<sup>93)</sup> z. B. D.R.P. 234 137 (1911); Frdl. 10, 1204; C. 1911, I 1567.

D.R.P. 252 136 (1912); Frdl. 10, 1205; C. 1912, II 1590.

D.R.P. 346 949 (1922); Frdl. 14, 1466; C. 1922, II 1151.

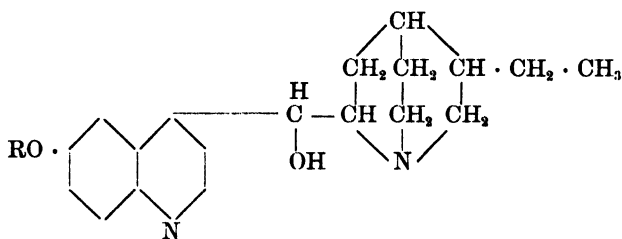
<sup>94)</sup> D.R.P. 306 939 (1918); Frdl. 13, 839; C. 1918, II 421.

D.R.P. 307 807 (1918); Frdl. 13, 840.

<sup>95)</sup> O. Hesse, A. 241, 280 (1887); C. 1887, 1377.



## Optochin, Eucupin, Vuzin.



R = H : Hydrocuprein.

R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> : Optochin.R = CH<sub>3</sub>: Hydrochinin.R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (iso): Eucupin.R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (iso): Vuzin.

Aus dem Hydrocuprein werden durch Erhitzen mit den entsprechenden Bromiden bei Gegenwart von bromwasserstoff-bindenden Mitteln die Alkyläther hergestellt<sup>97)</sup>. An Stelle der Methyl-Gruppe des Hydrochinins enthält das „Optochin“ den Äthyl-, das „Eucupin“ den Isoamyl- und das „Vuzin“ den Isooctyl-Rest. Das Hydrochinin hat eine spezifische Wirkung gegen Malaria, die der des Chinins vielleicht noch überlegen ist. Das Optochin wirkt spezifisch auf Pneumococcen, jene Kugelbakterien, die verschiedene Entzündungen hervorrufen. Eucupin ist ein vorzügliches Mittel gegen Diphtherie, und Vuzin, das nach der französischen Stadt Vouziers genannt wurde, wo es zunächst in den Lazaretten erprobt worden ist, stellt ein ausgezeichnetes Spezifikum gegen Staphylococcen dar, d. h. die Stäbchen-Bakterien, die z. B. Furunkulose verursachen.

Die Wirkung dieser Hydrocuprein-äther ist teilweise erstaunlich; so vermag Optochin im Reagensglase Pneumococcen noch in einer Verdünnung von 1 : 10<sup>6</sup> zu töten. Aber nicht nur die bakterizide, sondern auch die anästhesierende Wirkung des Chinins wird durch Einführung dieser höheren Alkyle gesteigert, wie schon früher (s. S. 102) ausgeführt wurde. Auf kaum einem anderen Gebiete tritt der Einfluß verschiedener Alkyle auf die Wirksamkeit der Substanzen so stark hervor, wie bei den Alkyläthern des Hydrocupreins.

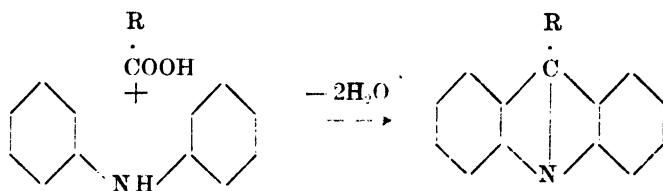
## D. Acridine.

Von den organischen Basen, die stark bacterizid wirken, ist weiterhin vor allem die Klasse der Acridine zu erwähnen. Acridin

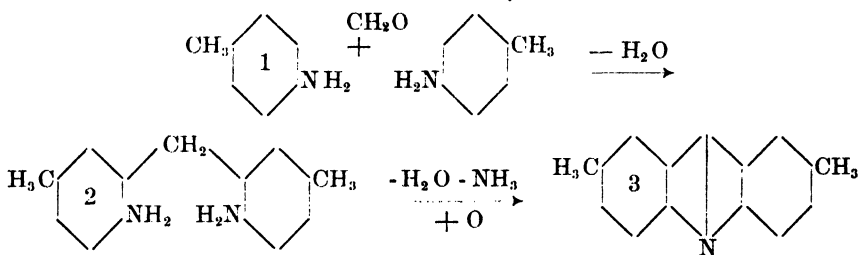
<sup>96)</sup> J. Suszko, Bull. Int. Acad. Polon. Sciences Lettres, 1925, 129; C. 1926, I 1200.

<sup>97)</sup> D.R.P. 254 712 (1912); Frdl. 11, 986; C. 1913, I 350.

selbst kommt im Steinkohlenteer vor und seine Derivate haben von den 80er Jahren an als Farbstoffe eine Rolle gespielt. Man fand nämlich zwei Synthesen, die zu Acridinen führen. Entweder geht man von Derivaten des Diphenylamins aus und setzt sie mit Fettsäuren bei Gegenwart von Zinkchlorid um,



oder man baut zunächst mit Formaldehyd eine Kohlenstoff-Brücke zwischen zwei Benzol-Ringen und schließt dann den mittleren durch Einfügen eines Stickstoffatoms; z. B. kondensiert man p-Toluidin (1) mit Formaldehyd zu einem Dimethyl-diamino-diphenylmethan (2), das beim Erhitzen durch die oxydierende Wirkung des Luftsauerstoffs unter Ammoniakabspaltung in ein Acridin-Derivat (3) übergeht:



### Tryptaflavin.

Auf die trypanociden Eigenschaften verschiedener Acridinium-Farbstoffe machte zuerst P. Ehrlich aufmerksam; er regte auch die Herstellung des Chlormethylats des 3,6-Diamino-acridins an<sup>98)</sup>. Einer seiner Schüler hat dann nachgewiesen, daß diese Verbindung erheblich stärker bakterizid wirkt als die meisten anderen Antiseptica<sup>99)</sup>; seitdem ist sie unter dem Namen „Tryptaflavin“, auch „Panflavin“ und „Acriflavin“ oder „Homoflavin“ im Handel.

Zur Synthese des Tryptaflavins (Tafel 23, 9) geht man vom p-Amino-diphenyl-methan (2) aus, das man z. B. aus Formaldehyd und überschüssigem Anilin unter primärer Bildung von Anhydro-form-

<sup>98)</sup> L. Benda, B. 45, 1787 (1912); C. 1912, II 609.

<sup>99)</sup> z. B. C. H. Browning u. J. B. Cohen, Brit. med. Journ. 1921, II 695; C. 1922, I 657.

aldehyd-anilin (1) leicht darstellen kann<sup>100</sup>). Zu dem in 66-proz. Schwefelsäure gelösten p,p'-Diamino-diphenylmethan (2) läßt man in der Kälte Nitriersäure tropfen, wobei sich die Dinitro-Verbindung (3) bildet, die sich mit Zinn und Salzsäure glatt zum Tetramino-diphenylmethan (4) reduzieren läßt. Beim Erhitzen dieses Reaktionsgemisches im Autoklaven auf 175° wird Ammoniak abgespalten und man erhält das Zinndoppelsalz des Diamino-dihydro-acridins (5). Der Zusatz von leichten Oxydationsmitteln, wie z. B. Eisenchlorid, erwies sich dabei als überflüssig; das Diamino-dihydro-acridin (5) geht unter den oben genannten Bedingungen ohne weiteres in Diamino-acridin (6) über<sup>101</sup>). Nach der Acetylierung des Diamino-acridins mit Essigsäure-anhydrid und Natriumacetat wird das Diacetat (7) mit p-Toluolsulfonsäuremethylester behandelt. Dabei lagert sich der Ester an den Acridinium-Stickstoff (8) an<sup>102</sup>), und wenn man die entstandene Anlagerungs-Verbindung mit konzentrierter Salzsäure erhitzt, erhält man 3,6-Diamino-10-methyl-acridin als salzsaures Salz, das Trypaflavin (9)<sup>103</sup>).

Der Name Trypaflavin stammt daher, daß man diesem Präparat zunächst eine starke Wirkung auf Trypanosomen zuschrieb. Mehr und mehr erwies es sich aber als unschädliches und dabei außerordentlich wirksames Antisepticum von allgemeiner Anwendbarkeit, das imstande ist, von der Blutbahn aus Bakterien zu töten. Gegen Protozoen hat es sich aber bei Menschen nicht bewährt.

#### R i v a n o l.

Ein Rivale ist dem Trypaflavin aus seiner eigenen Familie in dem 2-Äthoxy-6,9-diamino-acridin (Tafel 24, 9) erstanden: dieses „R i v a n o l“ wird nach der anderen der beiden vorhin erwähnten allgemein gültigen Acridin-Synthesen hergestellt. Man erhält aus p-Nitrotoluol (1, s. S. 95) durch Chlorieren in Gegenwart von Antimon(3)-chlorid sehr glatt o-Chlor-p-nitrotoluol (2)<sup>104</sup>), das bei der Oxydation, z. B. mit Kaliumpermanganat in die Carbonsäure (3) übergeht<sup>105</sup>). Wenn man diese o-Chlor-p-nitrobenzoesäure mit Phenetidin (4) (s. S. 65) bei Gegenwart von Kaliumcarbonat und Kupferpulver umsetzt, dann er-

<sup>100</sup>) D.R.P. 53 937 (1890); Frdl. 2, 53; C. 1891, I 480.

<sup>101</sup>) D.R.P. 230 412 (1911); Frdl. 10, 286; C. 1911, I 441.

<sup>102</sup>) s. dazu F. Ullmann u. A. Marié, B. 34, 4307 (1901); C. 1902, I 322.

<sup>103</sup>) D.R.P. 243 085 (1912); Frdl. 10, 1314; C. 1912, I 623.

<sup>104</sup>) W. Davies, Journ. chem. Soc. London 121, 806 (1922); C. 1922, III 1255.

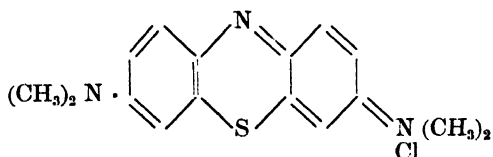
<sup>105</sup>) F. Ullmann u. C. Wagner, A. 355, 359 (1907); C. 1907, II 1509.

hält man eine substituierte Diphenylamincarbonsäure (5). Diese wird mit Phosphor-pentachlorid über das Säurechlorid zum 2-Äthoxy-6-nitro-acridon (6) kondensiert. Unter der Einwirkung des Phosphor-pentachlorids geht dieses 2-Äthoxy-6-nitro-acridon ins 2-Äthoxy-6-nitro-9-chlor-acridin (7) über. Es ist nun mit Hilfe von alkoholischem Ammoniak möglich, dieses Chloratom durch den Amin-Rest zu ersetzen (8); die Nitrogruppe in Stellung 6 wird mit Zinn(2)-chlorid und Salzsäure in essigsaurer Lösung reduziert, wobei die Base des Rivanols (9) entsteht<sup>106</sup>). Außer mit alkoholischem Ammoniak kann man das 2-Äthoxy-6-nitro-9-chlor-acridin (7) auch mit Phenylhydrazin behandeln. Das Hydrazin-Derivat (10) wird bei der Reduktion der in Stellung 6 stehenden Nitro-Gruppe dann gleichzeitig aufgespalten, und man erhält neben Anilin die Rivanolbase<sup>107</sup>).

Rivanol hat sich als chirurgisches Tiefenantisepticum bewährt; es tötet Bakterien in und außerhalb des Organismus und wirkt gegen die meisten Kugelbakterien wie Eiter- und Tripper-Erreger sehr stark. Von manchen wird allerdings behauptet, daß das Rivanol dem Trypaflavin nachstände. Jedenfalls gehören diese beiden Acridin-Derivate zu den besten Desinfektionsmitteln, die wir für den lebenden Organismus besitzen.

## E. Farbstoffe und Germanin.

Seit P. Ehrlich im Jahre 1896 entdeckt hatte, daß das Methyleneblau, nicht nur auf der Glasplatte, sondern auch im Organismus ge-



wisse Nervenendigungen anfärbt, glaubte er, daß es möglich sein müsse, durch Veränderungen am Molekül von Farbstoffen eine spezifische Affinität auch für die Anfärbung von Mikroben schaffen zu können. Wenn es aber gelänge, Molekeln aufzubauen, die auf die Mikroben und nur auf sie einwirken, dann müsse man imstande sein, durch weitere Veränderungen des Moleküls Substanzen zu erhalten, die befähigt sind, solche gefährliche Parasiten nicht nur in ihrem Schlupfwinkel aufzustöbern, sondern sie dort auch zu töten. Acht

<sup>106</sup>) D.R.P. 364 033 (1922); Frdl. 14, 804; C. 1923, II 1250.

<sup>107</sup>) D.R.P. 364 031 (1922); Frdl. 14, 801; C. 1923, II 1250.

Jahre später hat er mitteilen können, daß mit „Trypanrot“ Mäuse vom „Mal de Cadras“ in ganz wunderbarer Weise geheilt werden. Diese Krankheit ist in Amerika heimisch und das verhältnismäßig große Trypanosom, das sie hervorruft, ließ sich bis dahin mit keinem anderen Mittel sicher abtöten.

Trypanrot (Tafel 25, 1), das als Heilmittel jetzt allerdings nur noch historisches Interesse besitzt, wird aus einer Disulfonsäure des Naphthalins, der sogenannten „Amido-R-Säure“, mit Benzidin-3-sulfonsäure gewonnen. Letztere erhält man, wenn man Benzidinsulfat mit verdünnter Schwefelsäure zur Trockene dampft und die Salzmasse in dünner Schicht während 25 Stunden auf 175° erhitzt. Die gemahlene schwarze Masse wird dann mit Lauge ausgezogen und die Sulfonsäure mit Essigsäure aus der Lösung gefällt<sup>108)</sup>. Man diazotiert und kuppelt mit Amido-R-Säure.

Bald nach den Beobachtungen am Trypanrot prüften Nicolle und Mesnil eine sehr große Anzahl anderer Azofarbstoffe auf ihre Wirkung gegen Trypanosomen. Eine dieser Substanzen, die meist aus den Bayer'schen Farbwerken stammten, wird noch heute bei bestimmten Tierseuchen benutzt, die von den sogenannten Piroplasmosen hervorgerufen werden. Es ist dies das „Trypanblau“ (2), das aber die unangenehme Eigenschaft hat, das Fleisch der behandelten Tiere blau zu färben. Man erhält es durch Diazotieren von o-Tolidin und Kuppeln mit einer anderen Disulfonsäure des Naphthylamins, der 8-Amido- $\alpha$ -naphthol-3,6-disulfonsäure, die unter dem Namen „H-Säure“ bekannt ist.

Die beiden französischen Forscher haben im Verlaufe ihrer weiteren Untersuchungen dann noch einen Stoff aufgefunden, der auch gegen Piroplasmosen wirkt, aber daneben noch gegen eine bestimmte Form der Schlafkrankheit, gegen *Trypanosoma gambiense*, brauchbar erschien. Es ist dies der erste Stoff, in dem man eine neue Verknüpfung der beiden zentralstehenden Benzol-Ringe vorgenommen hat. Im „Afridolviolett“ (3) sind diese beiden Ringe nicht mehr unmittelbar aneinander gebunden, wie im Trypanrot und im Trypanblau, sondern es steht zwischen ihnen eine Harnstoff-Brücke.

Afridolviolett (3) wird aus der H-Säure und p-Nitranilin gewonnen. Es entsteht dabei eine Verbindung, deren Nitro-Gruppe zur Amino-Gruppe reduziert werden kann; behandelt man das entstandene

<sup>108)</sup> D.R.P. 44 779 (1888); Frdl. 2, 405.

Amin mit Phosgen, dann treten zwei Moleküle zu einem komplizierten Harnstoff-Derivat zusammen.

Später ergab sich dann, daß sich in solchen Farbstoffen die auxochromen Azo-Gruppen auch durch säureamid-artige Bindungen ersetzen lassen, ohne daß die Wirksamkeit gegen Trypanosomen abnimmt. Wenn man z. B. p-Nitro-benzoylchlorid auf 1,8-Amino-naphthol-3,6-disulfonsäure einwirken läßt, die Nitro-Gruppe reduziert und zwei Moleküle des entstehenden Amins durch Phosgen aneinander kettet, so erhält man ein Harnstoff-Derivat (4), das zwar keinen Farbstoff-Charakter mehr hat, aber dem Afridolviolett an Wirksamkeit ähnelt<sup>109)</sup>.

### Germanin.

Solche Überlegungen haben in den Bayerischen Farbstoffwerken schließlich durch zielbewußte und mühsame Arbeit zur Synthese des „Germanins“ geführt. Es wurden über 2000 Substanzen hergestellt und auf ihre Wirkung gegen Trypanosomen geprüft, ehe man unter dem Namen Germanin eine Verbindung herausbrachte, die gegen die furchtbare Schlafkrankheit, durch die weite Gebiete Afrikas fast unbewohnbar gemacht werden, eine außerordentlich wirksame Waffe darstellt. Die Formel des Germanins ist zwar aus den in der Einleitung angegebenen Gründen bis heute noch nicht von der herstellenden Fabrik genau angegeben worden; verschiedene Arbeiten, besonders von Fournéau, machen es aber sehr wahrscheinlich, daß das Germanin die auf Tafel 25, 12 angegebene Konstitution besitzt.

Zu seiner Synthese geht man von der 1-Amino-naphthalin-4,6,8-trisulfonsäure (5) aus, die beim Kochen in einer natriumcarbonat- und -acetat-haltigen wässerigen Lösung mit 3-Nitro-4-methyl-benzoylchlorid (6) einen Nitrokörper (7) ergibt, der mit Eisenspänen und Essigsäure zum Amin (8) reduziert wird. Dieses Amin wird in gleicher Weise, wie bei der ersten Stufe der Synthese mit m-Nitro-benzoylchlorid (9) umgesetzt und der entstandene Nitrokörper (10) wieder mit Eisenspänen und Essigsäure reduziert (11). Ebenso wie beim Afridolviolett lassen sich zwei Moleküle dieses Amins mit einem Molekül Phosgen in einen Harnstoff verwandeln, der das erstaunlich hohe Molekulargewicht von 1448 besitzt (12)<sup>110)</sup>.

Die Wirksamkeit des Germanins gegen die verschiedensten Trypanosomen weist außerordentlich große Unterschiede auf. Während

<sup>109)</sup> D.R.P. 278 122 (1913); Frdl. 12, 185; C. 1914, II 964.

<sup>110)</sup> E.P. 224 849 (1925); C. 1925, II 772.

gegen Nagana fast toxische Dosen erforderlich sind, um die Parasiten abzutöten, kommt man bei *Trypanosoma congolense*, der Schlafkrankheit des Congo-Gebietes, mit ganz kleinen Dosen aus. Der außerordentlich günstige chemotherapeutische Index bei der Behandlung von *Trypanosoma brucei*  $\frac{C}{T}$  wie  $\frac{1}{300}$  ist ebenso erstaunlich wie die Tatsache, daß Mäuse, die mit Germanin behandelt werden, einen Monat lang gegen eine neue Ansteckung geschützt sind.

Veränderungen am Germanin-Molekül bedingen häufig einen vollständigen Verlust der Wirksamkeit. Wenn man z. B. die Methyl-Gruppen statt in die zweiten Ringe von der Mitte aus in die beiden mittelsten Benzol-Ringe versetzt, dann ist die Wirkung dieses Körpers vollständig aufgehoben. Es ist auch nicht möglich, die m-Stellung des verknüpfenden Harnstoff-Restes gegenüber den Säureamid-Brücken zu verändern. Benutzt man nämlich p-Amino-benzoesäure statt der m-Verbindung, dann erhält man einen unwirksamen Stoff<sup>111)</sup>.

Mit Hilfe des Germanins ist es möglich, die Schlafkrankheit, diese gefährliche Trypanosomenerkrankung des Menschen, zu heilen. Eine Expedition erprobte auf Einladung des belgischen Generalgouverneurs im südöstlichen Teile des Congostaates das Mittel zwei Jahre lang in großem Maßstabe. In ungefähr 80% aller behandelten Fälle trat Heilung ein und mancher dieser Erfolge war infolge der Schnelligkeit der Besserung verblüffend<sup>112)</sup>. Umso bedauerlicher ist es, daß maßgebende französische Stellen in unwissenschaftlicher Form chemische Versuche mit Germanin durchführen und das Mittel, das deutscher Wissenschaft und Technik zu verdanken ist, zu diskreditieren versuchen<sup>113)</sup>. Denn ebenso wie beim Salvarsan wird es beim Germanin darauf ankommen, daß die Organisation der Behandlung und die Erfassung aller überhaupt zu behandelnden Fälle dabei hilft, die Großtaten der Arzneistoff-Synthese für die ganze Menschheit nutzbar zu machen.

---

<sup>111)</sup> E. Fourneau, J. Tréfouel u. J. Vallée, *Compt. rend. Acad. Sciences* **178**, 675 (1924); *C.* **1924**, I 1832.

<sup>112)</sup> B. Heymann, *Ztschr. angew. Chem.* **37**, 585 (1924); *C.* **1924**, II 1605.

<sup>113)</sup> Steudel, *Münch. med. Wchschr.* **77**, 228 (1930).

---

## Namenregister.

Abderhalden 107, 112

Ackermann 115

Adam 114

Aeschlimann 103

Aloy 107

André 160

Andreocci 36

Angern 36

Ardely 20

Arnold 112

Autenrieth 177

Backeberg 24

Baier 124

Barger 105, 109, 110, 112, 115, 123

Bart 164, 165

Baumann 26, 27

Bausch 168

Baeyer 136

Béchamp 160

Behn 169

Benda 163, 181

Berthelm 161, 165

Berthelot 115

Bertrand 115

Biltz, H. 39

Binz 168

Bittner 157

Blessing 110

Bode 86

Bodfors 77

Bommer 85

Brahm 147

Branch, G. E. R. 151

Branch, H. E. H. 151

Braun, H. 100

Braun, J. v. 82, 110

Brettschneider 141

Browning 181

Buckow 110

Cahn 61

Camp 141

Cartney 112

Chakravarti 111

Chattaway 24

Chen 125

Cheetham 163

Christ 103

Christiansen 167, 168

Claisen 118

Cohen 131

Coles 128

Colman 156

Cordus 9

Dale 105, 115

Decker 131

Daschavsky 107

Davies 182

Davy 10

Dilthey 40, 41

Doebner 77

Dohrn 76

Dressler 74

Duden 50

Duisberg, C. 62

Duisberg, W. 11

Dumas 6

Eberhard 124

Eeckout, v. d. 20

Ehrlich 144, 161, 162, 165, 169, 170  
181, 183

Einhorn 84

Emde 126

Engfeldt 150

Erlenmeyer 54

Feist 55

Fierz-David 134

Filehne 49, 57

Fischer, B. C. 171

Fischer, E. 39, 40, 41, 42, 49, 92, 107,  
133

Flecher 119

Florence 55

Flourens 6

Fourneau 124, 125, 127, 156, 185, 186

Franck 15

Freund 16, 17, 129

Gabriel 150

Gasopoulos 91

Genieser 23

Giesecke 77

Göhring 125

Gottlieb 86

Grandmougin 51



- Graziani 107  
 Grimm 6  
 Guareschi 91  
 Guédras 23  
 Günther 120  
 Guest 110, 120  
 Gump 116  
 Guthzeit 39  
 Guyot 51  
  
 Halsey 4  
 Hanke 117  
 Harington 112  
 Harries 114  
 Havas 51  
 Haworth 111  
 Heffter 6  
 Heidelberger 163  
 Heintz 91  
 Heller 109, 111, 120  
 Hepp 61  
 Hesse, E. 47, 157  
 Hesse, O. 15, 179  
 Heßler 38  
 Hewer 4  
 Hewitt 171  
 Heymann 186  
 Heyn 74  
 Hinsberg 177  
 Hochrein 123  
 Höfer 103  
 Hoesch 40  
 Hopf 5  
  
 Ing 109  
 Ishiwara 120  
  
 Jackson 10  
 Jacobs 163  
 Jawelow 39  
 Joachimoglu 6  
 Joerlander 110  
 Johnson, I. M. 168  
 Johnson, T. B. 107, 110, 128  
 Jowett 123  
 Jurist 167  
  
 Kahn 163  
 Kalischer 117  
 Kanao 125, 128  
 Kast 26  
 Kaufmann 50  
 Keil 128  
 Keller 123  
 Kesting 4  
 Kindler 110  
 King 163, 171  
 Knoevenagel 139  
 Knorr 49, 52, 57, 96  
 Kober 163  
  
 Koch 144, 156, 161  
 Königs 48  
 Koeßler 117  
 Kolbe 69  
 Komppa 137  
 Konrad 39  
 Kuschinsky 123  
 Kutscher 115  
  
 Ladenburg 84, 88  
 Laveran 174  
 Lazarus 136  
 Lederer 121  
 Lieb 164  
 Liebig 6, 24  
 Liebreich 23, 24, 25  
 Loew 127  
 Löwenheim 16  
 Lister 146  
 Lossen 84  
 Luckhardt 4  
  
 Mammeli 164  
 Mannich 16  
 Manske 109, 128  
 Marié 182  
 Markownikoff 46  
 Marquina 152  
 Meerwein 12  
 Menon 141  
 Mering 24, 39, 40, 42  
 Merck 124  
 Merling 84  
 Mesnil 184  
 Meyer, H. 41  
 Meyer, H. H. 20  
 Meyer, J. 99  
 Meyer, K. H. 5  
 Michaelis 161, 169  
 Moles 152  
 Morgenroth 179  
 Morton 10  
 Moureu 160  
 Müller 62  
 Murch 163  
  
 Nagai 124, 128  
 Newbery 168  
 Nicolaier 71  
 Nicolle 184  
 Niemann 83  
 Noyes 31  
  
 Oldenberg 15  
 Opotzky 6  
 Ott 119  
 Overton 20  
  
 Pasteur 144  
 Pechmann 117

- Perkin, jun. 111, 141  
Petrenko-Kritschenko 6  
Petrowa 68, 69  
Pffannenstiehl 86  
Pfeiffer 36  
Pfitzinger 77, 79  
Phelps 31  
Philipps 168  
Pinner 25  
Prout 4  
Pschorr 110  
Pummerer 116  
Puyal 125  
Pyman 115, 117
- Rabaut 107  
Radziszewski 116  
Raiziss 171  
Read 39  
Reynold 4  
Richard 99  
Rischbieth 116  
Robinson 87, 141  
Rolf 163  
Rosenmund 111, 122  
Roßner 112
- Sadtler 7  
Salway 130  
Sarre 17  
Schaumann 125  
Schindler 16  
Schmiedeberg 62  
Schmidt, C. F. 125  
Schmidt, E. 126  
Schmidt, H. 172  
Schmidt, I. H. 163  
Schmidt, K. F. 141  
Schmidt, R. 12, 70  
Schmidt, R. E. 134  
Schnitzer 67  
Seidel 157  
Sertürner 13  
Simpson 6  
Skita 15, 128  
Skraup 48  
Slotta 39, 74, 109, 112, 120  
Sobel 109  
Späth 109, 111, 124, 125, 126, 141
- Speyer 16, 17, 112  
Stephen 112  
Studel 186  
Stolz 119  
Suszko 180
- Takamine 119  
Teruuchi 107  
Thomae 25  
Thorne 40  
Tiffeneau 20  
Tijmstra 70  
Tillotson, jun. 31  
Traube 133  
Tréfoval 186  
Tschesche 74
- Ullmann 94, 103, 182  
Urnschat 168  
Utzbachian 94
- Vallée 186  
Vila 156  
Vogt 115, 116  
Voegtlin 168
- Wagner, A. 121  
Wagner, C. 182  
Walden 121  
Walpole 110  
Warren 10  
Waser 108  
Wehsarg 117  
Werner 34  
Wieland 5, 11  
Will 129  
Willgerodt 23, 112  
Williamson 10  
Willstätter 11, 84, 85, 86  
Windaus 115, 116  
Wingler 11  
Winterstein 164  
Wischnegradsky 21  
Wöhler 129  
Wolff 116  
Wolfes 110
- Zobel 110

## Register der Deutschen Reichspatente.

Seite	Seite	Seite	Seite
426 69	75 830 72	155 133 133	199 148 99
24 151 42, 176	77 174 55	155 632 120	205 449 164, 165
26 429 49	81 539 66	156 384 42	205 616 164
29 939 70	84 142 52	156 385 42	206 456 165
35 130 151	85 865 72	157 123 134	207 156 137
35 216 152	85 988 65	157 300 120	209 962 121
38 423 151	88 270 89	158 220 31	211 403 72
38 742 70	90 069 92	162 822 122	214 044 72, 73
38 973 72	90 245 92	164 833 109	216 640 121
39 887 14	90 959 58	165 727 122	218 466 74
40 377 56	91 121 91	166 358 122	220 355 120
44 779 184	91 122 91	166 359 31	222 451 120
47 602 85	91 370 175	167 211 67	223 839 120
48 356 69	93 110 154	168 553 42	224 953 164, 165
48 543 65	95 620 92	168 941 100	225 710 32, 33
49 073 27	95 621 92	169 746 99	229 815 79
49 366 27	95 622 92	169 787 99	230 043 111
49 739 152	95 623 92	169 819 99	230 412 182
52 129 146	95 853 88	170 629 31	231 969 163
52 982 5	96 539 92	172 568 96	232 879 163
53 834 54	97 334 93	173 610 100	233 069 108
53 937 182	97 672 92	173 631 100	233 118 148
55 280 68	104 361 102	175 080 98	233 551 111
58 129 68	105 102 79, 81	175 585 31	234 137 179
59 121 66	105 666 176	177 290 137	234 795 109
59 874 66	105 866 156	177 291 138	234 850 131
60 547 75	110 370 154	179 212 130	235 141 164
60 716 68	111 724 58	179 627 95	240 353 33
61 794 169	111 932 93	180 291 96	241 136 130
62 006 55	115 517 89	180 292 96	243 085 182
62 276 72	118 352 175	182 943 138	243 233 33
62 533 73	121 224 133	184 850 59	244 321 122
64 444 56	123 748 175	185 598 121	245 095 131
65 131 70	128 212 133	185 962 35	245 523 130
67 255 137	134 308 176	186 739 31	245 536 165
67 893 70	135 310 73	187 209 98	245 756 167
68 960 9	137 585 73	187 943 147	247 180 14
69 006 65	138 443 88	188 506 68	247 817 122
69 289 73	138 444 133	189 335 96	247 952 45
69 708 9	144 393 58	189 483 121	248 046 130
69 833 54	145 603 59	190 688 98	248 385 110
69 888 53	146 496 41	191 386 35	249 906 34
70 250 66	146 715 133	191 547 28	249 939 119
71 253 55	148 208 133	193 632 59	250 264 163, 164
71 261 57	150 799 25	193 634 123	250 743 138
71 312 119	151 545 23	194 748 95, 96	252 136 179
72 824 52	152 824 120	195 814 122	252 157 28
74 628 75	153 924 137	197 607 135	

Seite	Seite	Seite	Seite
252 158	29	271 894	165
252 872	115	275 200	35
252 873	115	275 215	33
252 874	115	277 540	121
253 159	34	278 122	185
254 092	164	280 740	5
254 421	173	282 097	33
254 438	121	283 105	34
254 711	60	286 431	17
254 712	180	286 432	165
254 860	130	286 760	34
254 861	130	287 001	34
256 116	115	287 304	79
257 641	160	289 342	148
258 059	164	289 454	165
259 503	60	289 910	148
260 233	15	290 522	95
260 235	167	291 541	152
261 229	154	291 922	152
262 048	34	293 467	81
263 460	167	296 915	160
264 014	167	296 916	17
264 246	137	300 672	86
264 267	154	302 401	86
268 158	43	306 939	179
268 172	164	307 807	179
269 544	119	309 508	38
270 253	168	310 426	38
271 157	138	310 427	39
271 682	33	313 320	169
271 737	37	327 129	34
		332 204	102
		335 993	39
		335 994	39
		339 914	8
		346 949	179
		347 460	8
		347 608	33
		347 609	34
		351 085	142
		352 381	87
		354 950	87
		358 125	36
		360 423	60
		360 688	39
		360 961	135
		362 539	82
		364 031	183
		364 033	183
		365 683	16
		375 717	168
		377 914	157
		380 919	16
		386 486	139
		388 534	120
		389 359	87
		389 881	107
		390 658	150
		401 870	138
		403 083	4
		403 507	5
		404 589	159
		406 210	136
		406 215	87
		406 636	4
		406 715	87
		406 768	138
		408 869	87
		408 870	16
		412 169	118
		416 014	8
		417 170	5
		422 076	150
		433 182	118
		442 719	37
		451 730	177
		462 090	4
		463 576	74
		467 627	61
		467 639	113
		468 305	127
		468 758	163
		469 285	60
		469 782	127
		472 466	127
		476 643	61
		479 348	60
		481 436	128
		495 534	127
		500 521	60
		501 607	109

## Sachregister.

(Die Bearbeitung der Register verdanke ich Herrn Dr. K. R. Jacobi.)

- Abasin 34  
Acetaldehyd 8, 27, 55, 77, 92  
p-Acetamino-benzoesäure 94  
p-Acetamino-phenol 65  
p-Acetamino-phenoläther 102  
Acetanilid 61, 62, 64, 160  
Acetessigester 49, 50 ff., 139, 169  
Aceton 7, 23, 91, 99  
Aceton-amin 91  
Aceto-naphthon 80  
aceton-dicarbonsaures Calcium 87  
Aceton-dicarbonsäure 86, 116  
Aceton-dicarbonsäure-ester 87  
Acetophenon 25, 79  
Acetophenon-ammoniak 25  
Aceto-salicylsäure 80, 81  
Aceto-tetrahydro-naphthalin 80  
p-Acetyl-amino-allyl-phenoläther 102  
3-Acetyl-amino-4-oxy-anilin 171  
3-Acetyl-amino-4-oxy-phenyl-arsin-  
säuren 170  
Acetyl-p-amino-phenol 73  
p-Acetyl-amino-phenyl-stibinsäure 172  
Acetyl-harnstoff 42  
Acetylen 4, 8  
Acetylin 71  
Acetyl-isatin 103  
Acetyl-m-kresotinsäure 71  
*β*, *β*-Acetyl-methyl-trimethylen-tetra-  
methyl-diamin 97  
Acetyl-nirvanol 39  
*β*-Acetyl-propyl-dimethylamin 97  
Acetyl-salicylsäure 71  
Acoïn 101  
Acridine 180  
Acriflavin 181  
Acrolein 54, 77, 147  
Activin 150  
acylierte Harnstoffe als Schlafmittel 32  
Acylosal 71  
Adalin 20, 32, 43  
Adamon 29  
Adrenalin 84, 103, 106, 107, 111, 119,  
120, 121, 122, 123, 125  
l-Adrenalin-d-bitartrat 120  
Adrenalin-Synthesen 122  
Adrenalon 120  
Äthanolamine 119  
Äther 7, 9  
Äther-Darstellung 10  
Äther-Narkose 9  
Äther-peroxyd 11  
p-Äthoxy-acetanilid 63, 66  
Äthoxy-essigsäure 28  
2-Äthoxy-6,9-diamino-acridin 182  
Äthoxy-phenyl-methyl-pyrazol 52  
2-Äthoxy-6-nitro-acridon 183  
2-Äthoxy-6-nitro-9-chlor-acridin 183  
2-Äthoxy-6-nitro-9-chlor-acridon 183  
Äthyl-äther 9  
Äthyl-alkohol 9  
Äthyl-amine 107  
Äthyl-barbitursäure 44  
Äthyl-bromid 5  
Äthylen-bromid 74, 75, 118  
Äthylen-chlorhydrin 95, 96, 109  
Äthylen-oxyd 109  
Äthyl-chlorid 5  
p-Äthyl-dioxy-azobenzol 65  
Äthylen 3, 5  
Äthylen-oxyd 99  
Äthylhalogenide 5  
Äthyl-merkaptan 26, 27  
Äthyl-phenyl-keton 127, 128  
Äthyl-propyl-barbitursäure 42  
Äthyl-valerinat 20  
Afridolviolett 184, 185  
Agurin 133  
Aktivkohle zur Acetylen-Reinigung 4  
Aldehyde als Schlafmittel 20  
Aldehydo-salicylsäure 81  
Aleudrin 37  
aliphatische Arsenverbindungen 158  
Alizarin 134  
Alkohol 8, 10  
Alkohole als Schlafmittel 20, 21  
Alkohol zur Chloroform-Darstellung 7  
p-Alkoxy-phenyl-propionsäure-amide  
111  
Allantoin 75  
Allional 44  
Allophansäure-ester 42  
Allyl-alkohol 102  
Allyl-bromid 43, 44, 45, 102, 118

- Allyl-isopropyl-acetylarnstoff 34  
 Allyl-isopropyl-barbitursäure 44  
 6-Allyl-2-methoxy-phenol 118  
 Aluminium-äthylat 11  
 Aluminium-alkoholat 22  
 Aluminium-chlorid 12, 22 34  
 Alypin 100  
 Amatin 71  
 Amide als Schlafmittel 21, 27, 29  
 8-Amido- $\alpha$ -naphthol-3,6-disulfonsäure 184  
 Amido-R-säure 184  
 Amino-aceto-veratrol 121  
 $\beta$ -Amino-äthylbromid 109  
 p-Amino-allyl-phenoläther 102  
 Amino-antipyrin 58, 59, 60, 168  
 amino-antipyrin-sulfonsaures Natrium 59  
 o-Amino-anisol 67  
 p-Amino-benzoesäure 95, 96, 98, 186  
 p-Amino-benzoesäure-äthylester 94  
 Amino-benzoesäure-alkylester 93  
 p-Amino-benzoyl-chlor-äthanol 96  
 o-Amino-benzaldehyd 77, 79  
 p-Amino-diphenylmethan 181  
 4-Amino-2-mercapto-benzol-1-carbonsäure 157  
 1-Amino-naphthalin-4,6,8-trisulfonsäure 185  
 1,8-Amino-naphthol-3,6-disulfonsäure 185  
 3-Amino-4-oxy-arsinoxyd 166  
 p-Amino-m-oxy-benzoesäure-methylester 93  
 3-Amino-4-oxy-1-nitrobenzol 165, 171  
 o-Amino-phenol 147  
 3-Amino-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure 167, 171  
 p-Amino-phenyl-arsinsäure 161, 163  
 p-Amino-phenol 62, 63, 65, 66  
 p-Amino-phenoläther 101  
 Amino-phenyl-arsinsäure 170  
 3-Amino-phenyl-arsinsäure 165  
 p-Amino-phenyl-äthyl-dimethylamin 110  
 p-Amino-phenyl-stibinsäure 173  
 p-Amino-toluol 94  
 Amylenhydrat 21, 24, 27, 37  
 n-Amyl-propionsäure 160  
 Analgetica 46  
 Anästhesin 94  
 Anhydro-formaldehyd-anilin 182  
 Anilin 64, 65, 75, 77, 79, 81, 101, 161, 163  
 Anis-aldehyd 108, 110  
 Anisidin 101  
 Anisol 108, 109  
 Antiarthritica 46  
 Antifebrin 51, 61, 62  
 Antimon-Verbindungen 158  
 antimonyl-brenzkatechin-disulfonsaures Natrium 172  
 Antimosan vet. 172  
 Antineuralgica 46  
 Antipyretica 46  
 Antipyrin 25, 44, 48, 50, 64, 131, 168, 169  
 Antipyrin-arsinsäure 169  
 Antipyrin-Methylierung 51  
 Antisepsis 146  
 Antiseptica 143  
 Antithermin 50  
 1,8-Antirachinon-disulfonsäure 134  
 1,5-Antirachinon-sulfonsäure 134  
 Apochinin 179  
 Apolysin 66  
 Aponal 37  
 Apothecin 98  
 Aristochin 175, 176  
 Aristol 151  
 aromatische Äther 101  
     "    Arsenverbindungen 160  
 Arrhenal 159  
 Arsacetin 162  
 Arsansäure 161, 163, 164, 169  
 arsansäures Natrium 170  
 Arsenik 158  
 4-Arseno-di(1-phenyl-2,3-dimethyl-4-amino-5-pyrazolon) 169  
 Arseno-phenyl-glycin 162  
 Arsen-oxyde 162  
 Arsensäure 161, 163  
 Arsensäure-anilid 160, 161  
 Arseno-Verbindungen 162  
 Arsen-Verbindungen 158  
 Arsin-oxyd 166, 167  
 Arsinsäuren 162, 169  
 4-Arsinsäure-phenyl-dimethyl-pyrazolon 169  
 Arterenol 121  
 Arterenol-Synthesen 122  
 Asepsis 146  
 Aspirin 71, 131  
 Atochinol 80  
 Atophan 47, 75, 77, 82  
 Atophan-allylester 80  
 Atophan-amid 81  
 Atophan-methylester 80  
 Atophanyl-chlorid 81  
 Atoxyl 166  
 Atropin 88, 89  
 Atropin-Gruppe 88  
 Atoxyl 160, 161, 162  
 Auro-thioglukose 158  
 Avertin 11, 22  
 Baldrianwurzel-Extrakt 27  
 Balnoclorina 150

- Barbitursäure 21, 43, 150  
 Barbitursäuren als Schlafmittel 37  
 barbitursaures Natrium 154  
 Benzaldehyd 77, 78, 128  
 Benzidin 11  
 Benzidin-sulfat 184  
 Benzidin-3-sulfonsäure 184  
 Benzo-azurine 62  
 Benzoesäure-ester von Alkaminen 98  
 Benzol 109, 127  
 p-Benzol-oxy- $\omega$ -brom-acetophenon 123  
 Benzol-sulfonsäure 135  
 Benzonitril 113  
 Benzosol 67, 68  
 Benzoyl-tropein 88  
 Benzyl-alkohol 101  
 Benzyl-bromid 110  
 Benzyl-cyanid 38  
 Benzyliden-amino-phenol 65  
 Benzyl-magnesium-bromid 130  
 Berberin 130  
 Biguanide 74  
 Bilsenkraut 13  
 Bis-brom-diäthyl-acetyl-harnstoff 33  
 Bis-[dimethyl-arsen]-oxyd 159  
 Bismogenol 173, 174  
 Bis-phenyl-methyl-pyrazolon 51  
 Biuret 42  
 Boessigsäure-anhydrid 138  
 Borneol 138  
 Borneol-ester 138  
 Bornyl-chlorid 137, 138  
 Bortrioxyd 138  
 Brechnuß 140  
 Brechweinstein 171, 172  
 Brenzkatechin 119  
 brenzkatechin-disulfonsaures Natrium 172  
 Brenzkatechin-monochlor-acetat 119  
 Brenzkatechin-monomethyläther 67  
 Brenztraubensäure 77, 78, 81  
 Brom-acetamid 29  
 Brom-acetylbromid 123  
 Brom-äthylamin 104  
 p-Brom-anisol 109  
 Brom-antipyrin 58  
 Brom-benzol 109  
 d- $\alpha$ -Brom-campher- $\beta$ -sulfonsäure 87, 120  
 Brom-diäthyl-acetylbromid 32  
 Brom-diäthyl-acetyl-carbaminsäure-phenyl-ester 33  
 Brom-diäthyl-essigsäure 20  
 Brom-essigsäure 66  
 Brom-isovaleriansäure-bromid 35  
 $\alpha$ -Brom-isovaleryl-bromid 35  
 Bromkodeinon 17  
 $\alpha$ -Brom-propionsäure-bromid 127  
 $\alpha$ -Brom-propionyl-acetanilid 127  
 $\alpha$ -Brom-propionyl-chlorid 127  
 Bromural 20, 35  
 $\alpha$ -Brom-valeriansäure 20  
 4-Brom-veratrol 109  
 Brucein 140  
 Bürgisches Prinzip 37, 45  
 $\alpha$ -Butoxy-cinchoninsäure-diäthyl-äthyl-  
 len-diamin 103  
 Butyl-aldehyd 25  
 4-Butyl-amino-benzoyl-dimethyl-amino-  
 äthanol 98  
 sek. Butyl-barbitursäure 45  
 sek. Butyl-brom-propenyl-barbitur-  
 säure 44  
 Butyl-chloralhydrat 25, 60  
 Cadetsche Flüssigkeit 159  
 Calciumcarbid 4  
 Camphen 137, 138  
 Campher 136, 137, 138, 139, 142  
 Campher-Ersatzpräparate 98  
 Campher-Gruppe 136  
 Campherrotöl 130  
 Carbaminsäure-chlorid 34  
 Carbaminsäure-ester 36  
 8-Carboxy-methyl-p-methoxy-anilin 178  
 Cardiazol 139, 141  
 Caspis 173, 174  
 Chemotherapeutica 143  
 chemotherapeutischer Index 162, 186  
 Chinarine 48, 175, 179  
 Chinidinsulfat 175  
 Chinin 48, 50, 102, 104, 144, 174, 176,  
 177, 178, 179, 180  
 Chinin-Gewinnung 175  
 Chinin-isoamyl-äther 103  
 Chinin-kohlensäureester 176  
 Chinin-monosulfat 175  
 Chinolin 102, 107, 142  
 Chinolin-äther 102, 104  
 Chinolin-carbonsäure 105  
 Chinolin-Derivate 174  
 Chinolin-Synthesen 77  
 2-Chinolon-4-carbonsäure 103  
 Chinosol 147  
 Chinuclidinkern 179  
 Chlor 7  
 Chlor zur Acetylen-Reinigung 4  
 Chlor-acetamid 170  
 Chlor-aceto-brenzkatechin 119  
 Chlor-äthyl-diäthylamin 96  
 Chloral 11, 22, 23  
 Chloralhydrat 23, 79  
 $\alpha$ -Chloralose 24  
 Chloral-Synthese 24  
 Chloramin-T 149  
 o-Chlorbenzoesäure 138  
 Chlorbenzol 64, 65  
 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure 104  
 Chlor-crotonsäure 55  
 Chlor-essigester 170

- Chlor-essigsäure 8, 28, 30, 58, 66, 153  
 Chloroton 23  
 $\beta$ -Chlor-hydrin 54  
 Chlorkalk 7, 149  
 Chlor-kohlensäure-ester 34, 62, 68, 81  
 p-Chlor-m-kresol 147  
 1,3,6-Chlor-kresol 148  
 $\beta$ -Chlor-milchsäure 54  
 $\beta$ -Chlor-milchsäure-ester 53  
 o-Chlor-p-nitrobenzoesäure 182  
 o-Chlor-p-nitrotoluol 182  
 Chloroform 6, 23  
 Chloroform Anschutz 9  
 Chloroform medicinale Pictet 9  
 Chloroform-Synthese 8  
 Chlor-phenol 154  
 o-Chlor-phenol 145  
 p-Chlor-phenyl-ar-säure 165  
 o-Chlor-phenoxy-essigsäure 154  
 $\beta$ -Chlor-propion-aldehyd 54  
 $\beta$ -Chlor-propionsäure 54  
 p-Chlor-xylol 147  
 Chryszin 134  
 Cinchonidin-sulfat 175  
 Cinchoninsäure 79  
 Cinchoninsäure-chlorid 103  
 Cinchonin-sulfat 175  
 Citronensäure 86  
 Chlorina 150  
 Cocain 83, 86, 92, 97, 103, 177  
 Cocain-Gruppe 83  
 Cocain-Synthese 86  
 Coffein 131, 132, 136, 142  
 Coffeylin 131  
 Compral 36  
 Coramin 139, 141, 142  
 Coryfin 28  
 Cotarnin 129, 130  
 Cotarnin-chlorid 131  
 Crotonsäure 53, 55  
 Cuprein 103, 179  
 Curral 43  
 Curtius'scher Abbau 116  
 Cyan-acetyl-dimethylharnstoff 133  
 Cyan-essigsäure 30, 42, 132  
 Cyan-essigester 31  
 Cyansäure 34  
 Cyan-methylamino-antipyrin 59  
 Cyclo-hexanon 141  
 Cyclo-hexenyl-äthyl-diimino-barbitur-  
 säure 46  
 1,2-Cyclohexenyl-bromid 46  
 1,2-Cyclohexenyl-cyan-essigester 46  
 $\alpha$ ,  $\beta$ -Cyclo-pentamethylen-tetrazol 141  
  
 Dekamethylen-biguanid 74  
 Dekamethylen-diamin 74  
 Dekamethylen-dibiguanid 74  
 Desinfektion 146  
 Diaceton-alkohol 91  
 Diaceton-amin 91, 92  
 p-Diäthoxy-azobenzol 65  
 Diäthyl-acetonitril 31  
 Diäthyl-acetyl-chlorid 33  
 Diäthyl-acetyl-harnstoff 33  
 Diäthyl-acetyl-isocyanat 33  
 Diäthyl-äther 9, 10  
 Diäthyl-allyl-acetamid 30  
 Diäthylamin 95, 96, 104, 118  
 Diäthylamino-äthanol 95, 96  
 Diäthylamino-äthylchlorid 118  
 N-Diäthylamino-isopentyl-8-amino-6-  
 methoxy-chinolin 177  
 Diäthylamino-propyl-methyl-ke-ton 178  
 Diethyl-barbitursäure 39, 40, 41, 42, 43  
 Diäthyl-barbitursäure-chlorid 40  
 Diäthyl-brom-acetamid 29, 34  
 Diäthylbrom-acetylbromid 33, 35  
 Diäthyl-brom-acetyl-carbaminsäure-  
 halogenid 34  
 Diäthyl-brom-acetyl-cyanamid 33  
 Diäthyl-brom-acetyl-isocyanat 34  
 Diäthyl-bromessigsäure 31, 32, 34  
 Diäthyl-cyan-acetylharnstoff 42  
 Diäthyl-cyan-essigester 31, 41, 42  
 Diäthyl-essigsäure 31  
 Diäthyl-essigsäure-urecid 40  
 5,5-Diäthyl-hydantoin 38  
 Diäthyl-imino-barbitursäure 42  
 Diäthyl-malonamid 42  
 Diäthyl-malonester 30, 41  
 Diäthyl-malonsäure 31, 40  
 Diäthyl-malonsäure-diäthylester 40  
 Diäthyl-malonsäure-halbechlorid 45  
 Diäthyl-malonyl-amid 42  
 Diäthyl-malonyl-chlorid 40, 41  
 Diäthyl-malonyl-thioharnstoff 43  
 Diäthyl-malonursäure 34  
 Dial 43  
 Diallyl-acetyl-isovaleranyl-harnstoff 35  
 Diallyl-barbitursäure 43  
 Diallyl-hydantoin 38  
 1,3-Diamino-aceton 117  
 Diamino-acridin 182  
 3,6-Diamino-acridin-chlormethylat 181  
 Diamino-dihydro-acridin 182  
 4,5-Diamino-2,6-dioxy-pyrimidin 133  
 Diamino-diphenyl-arsinsäure 163  
 p, p'-Diamino-diphenyl-urethan 182  
 3,6-Diamino-10-methyl-acridin 182  
 o-Dianisidin 62  
 Diaspirin 72  
 Diazobenzol-sulfosäure 93, 164  
 Dibenzyl-barbitursäure 42  
 Dibrom-acetaldehyd 12  
 Dibromin 150  
 $\beta$ ,  $\delta$ -Dibrom-lävulinsäure 116  
 1,2-Dibrom-1-methoxy-propan 126  
 1,2-Dibrom-2,3-propylen 45  
 Dibrom-zimtsäure 29



- Dibutyl-barbitursäure 42  
 3,4-Dicarbäthoxy-dioxy- $\omega$ -nitro-styrol  
 122  
 sym. Dichlor-aceton 100  
 $\alpha$ -Dichlor-hydrin 37, 100  
 Dichlor-methan 6  
 Dicodid 15  
 Dicyan-diamid 42  
 Dicyan-diamidin 42  
 Dihydro-atophan 78  
 Dihydro-cuprein 179  
 Dihydro-isochinolin 129  
 Dihydro-codein 15  
 Dihydro-codeinon 16  
 Dihydro-morphin 15  
 Dihydro-morphinon 16  
 Dihydro-thebain 16  
 Di-isonitroso-aceton 117  
 $\beta$ -3,5-Dijod-4-[3',5'-dijod-4'-oxy-phen-  
 oxy]-phenyl- $\alpha$ -amino-propionsäure  
 113  
 3,5-Dijod-4-[4'-methoxy-phenoxy]-ni-  
 trobenzol 112  
 Dijod-4-nitranilin 112  
 3,5-Dijod-tyrosin 112  
 Dilaudid 15  
 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolin  
 114  
 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-iso-  
 chinolinium-hydroxyd 114  
 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3,4-dihydro-iso-  
 chinolinium-chlorid 114  
 Dimethyl-amin 97, 99  
 Dimethyl-amino-antipyrin 57, 59  
 1,3-Dimethyl-4-amino-2,6-dioxy-pyri-  
 midin 133  
 Dimethyl-amino-diphenyl-methan 181  
 Dimethyl-amino-isopentyl-alkohol 97  
 Dimethyl-arsinsäure 159  
 Dimethyl-barbitursäure 40, 42  
 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-2,6-dioxy-py-  
 rimidin 133  
 $\alpha$ ,  $\beta$ -Dimethyl- $\gamma$ -dimethylamino-propyl-  
 alkohol 96  
 Dimethyl-diphenyl-disulfid 153  
 Dimethyl-harnstoff 132  
 Dimethyl-quecksilber 155  
 Dinatrium-phosphat 41  
 Dinitro-arsanilsäure 164  
 Diocain 102  
 Dionin 14  
 1,8-Dioxy-anthrachinon 135  
 Dioxy-benzoesäure-monomethyläther  
 174  
 p,p'-Dioxy-m,m'-diamino-arseno-benzol  
 162  
 Diphenol-isatin 136  
 Diphenyl-amin 107, 181  
 Diphenyl-amin-carbonsäure 183  
 Diphenyl-carbonat 42, 176  
 Diphenyl-dinitroso-piperazin 75  
 Diphenyl-methan 107  
 Diphenyl-quecksilber 155  
 Diplosal 71  
 Dipropyl-barbitursäure 42  
 Dipropyl-malonyl-guanidin 43  
 Disulfone als Schlafmittel 20, 25  
 Diuretica 132  
 Diuretin 133  
 Dormalgin 44  
 Dormen 35  
 Dormiol 24  
 Dulcin 66  
 Duotal 67  
 Ecgonin 84, 85, 93  
 Ecgonin-methylester 87, 89  
 Edelmetall-Katalysator 60, 86, 120, 121,  
 127, 128, 179  
 Ehrlich-Hata 606 102  
 Elarson 159, 160  
 Elityran 113  
 Ephedralin 125  
 Ephedra vulgaris 124  
 Ephedrin 18, 107, 119, 124, 126, 127,  
 128  
 $\psi$ -Ephedrin 126  
 Ephedrin-Racemat 128  
 Ephetonin 107, 126  
 Epinin 107, 113  
 Erlenmeyersche Aminosäure-Synthese  
 113  
 Erucasäure 159  
 Ester als Schlafmittel 20, 27  
 Eucain 90, 92  
 Eucain A 90, 91  
 Eucain B 90, 91, 92  
 Euchinin 174, 175  
 Eucodal 17  
 Eucupin 102, 104, 180  
 Eugenol 122  
 Eucodal 15  
 Eumydrin 88  
 Eupaverin 17  
 Euphtalmin 91, 92  
 Excitantia 131  
 Fällungsmethode zur Acetylenreini-  
 gung 4  
 Fantan 80  
 Farbstoffe 183  
 Fluoren 108  
 Formaldehyd 97, 115, 116, 148  
 Formaldehyd-bisulfit-natrium 158  
 Formaldehyd-sulfoxylat 61, 167, 169  
 Formaldehyd-Verbindungen 146, 148  
 Formamin 148  
 Friedel-Craftsche Reaktion 25, 109, 127  
 Fuadin 172  
 Fuselöl-amylen 21

- Gardan 60, 61  
 Gärungs-amylalkohol 21, 27  
 Germanin 145, 183, 185, 186  
 Glukose 24  
 Glucuronsäure 22, 24, 62, 136  
 Glycerin 25, 37, 102, 147  
 Glykokoll 62  
 Glykokoll-ester 66  
 Glyoxal 115  
 Glyoxalin 115  
 Glyoxyl-propionsäure 116  
 Gold-Verbindungen 156  
 Gravitol 117  
 Gravitol-Synthese 118  
 Grignardsche Verbindungen 22  
 Guajakol 67, 68, 71, 118, 147  
 Guajakol-Gruppe 67  
 o-Guajakol-sulfonsäure 68  
 Guanidin 42, 101  
 Guanidin-sulfat 46  
 Guano 133  
 Guanyl-thioharnstoff 74  
 Gynäclorina 150  
 Gynoal 28  
  
*β*-Halogen-crotonsäure-ester 56  
 halogenhaltige Desinfektionsmittel 149  
 Halogenide als Narcotica 5  
*β*-Halogen-propionsäure-ester 53  
 Halogen-Verbindungen 146  
 Harnsäure 75, 133  
 harnsaurer Lithium 75  
 Harnstoffe, acylierte als Schlafmittel 27  
 Heconal 37  
 Heliotropin 121  
 Helon 131  
 Heptin 160  
 Heptin-chlor-arsenoxyd 160  
 Heptin-chlor-arsinsäure 160  
 heptin-chlor-arsinsaures Ammonium 160  
 Heroin 15  
 Hexamethylen-tetramin 148  
 Hexeton 139, 141  
 Hexeton-dicarbonensäure-ester 139  
 Hexophan 81  
 Hippursäure-chlorid 121  
 Histamin 107, 108, 115, 116, 117  
 Histidin 115  
 Höllestein 156  
 Hofmannscher Abbau 38, 111, 130, 178  
 Holocain 101, 102  
 Homatropin 88, 90  
 Homoflavin 181  
 Homo-piperonyl-amin 130, 131  
 Homoveratrum-aldehyd 114  
 Hordenin 106, 107, 108, 109, 110, 111  
 H-Säure 184  
 Hydantoine 21  
 Hydantoine als Schlafmittel 37  
  
 Hydrastin 129  
 Hydrastinin 129, 130  
 Hydrastinin-chlorid 131  
 Hydrastis canadensis 129  
 Hydrochinin 180  
 Hydrocuprein 179, 180  
 Hydrosept 150  
 Hydro-zimtsäure 130  
 Hypnal 25  
 Hypnon 25  
 Hypnotica 18  
  
 Ichthyol 152  
 Imidazol 116  
*β*-Imidazol-äthylamin 115  
*β*-Imidazol-propionsäure 116  
 4-Imino-methylen-natriumsulfid-2-mercapto-benzol-1-sulfonsäure 158  
 Indigo 79  
 Indigo-Darstellung 8  
 Indophenol-Reaktion 62  
 Indoxyl-Schmelze 79  
 Inhalations-Anästhetica 3  
 Insulin 74  
 Isacen 135, 136  
 Isatin 79, 81, 82, 103, 136  
 Isatinsäure 79  
 Isoborneol 137  
 Isoborneol-essigester 138  
 Isobornyl-formiat 137  
 Isobutyl-aldehyd 139  
 Isobutyliden-diacetessigester 139  
 Isochinolin 129  
 Isoeugenol 122  
 Isomyristicin 130  
 Isopral 22  
 Isopren 97  
 Isopropyl-barbitursäure 44, 45  
 Isopropyl-brompropenyl-barbitursäure 44  
 Isosafrol 121, 130  
 Isovaleriansäure-borneolester 28  
 Isovaleriansäure-diäthylamid 29  
 Isovaleriansäure-isoamylester 27  
 Isovaleriansäure-isoborneolester 28  
 Istizin 134  
  
 Jod-acetophenon 80  
 Jod- $\alpha$ -dioxy-propan 152  
 Jodoform 150  
 Jodol 151  
 Jothion 152  
 Jodtinktur 151  
  
 Kairin 48  
 Kakodylsäure 159  
 Kalium-hydrosulfid 26  
 Ketone als Schlafmittel 20  
 Kharsivan 166  
 Kodein 13, 15, 16, 17

- Kodeinon 16, 17  
 Kohlenwasserstoffe als Narcotica 3  
 Kresol 137  
 m-Kresol 71, 146, 148  
 p-Kresol 93, 148  
 m-Kresotinsäure 71  
 Krysolgan 157  
 Krystalläther 11  
  
 Lachgas 4, 10  
 Laktophenin 66  
 Laudanosin 114  
 Lävulinsäure 116  
 Lävulinsäure-phenylhydrazon 50  
 Laxantia 134  
 Laxin 135  
 $\epsilon$ -Leucin-laktam 141  
 Lokalanästhetica 83  
 Luminal 45  
 Luminal-natrium 45  
 Lysidin 75  
 Lysol 146, 148  
  
 Malonester 43, 150  
 Malonsäure 30, 55, 103, 111  
 Malonsäure-diäthylester 30  
 Mandelsäure 88  
 Medinal 41  
 Meerträubchen 124  
 Mekonsäure 13  
 Melubrin 60, 168  
 Menthol 28  
 Merkuro-cyanat 35  
 Merkurosal 153  
 Mesityloxyd 91  
 Mesotal 73  
 Mesurol 173, 174  
 p-Methoxy-acetanilid 177  
 6-Methoxy-8-amino-chinolin 177, 178  
 p-Methoxy-chlor-acetophenon 109  
 o-Methoxy-chlor-acetophenon 110  
 p-Methoxy-o-nitranilid 177  
 p-Methoxy-o-nitro-acetanilid 177  
 6-Methoxy-8-nitro-chinolin 177  
 p-Methoxy-phenyl-äthylalkohol 109  
 p-Methoxy-phenyl-magnesium-bromid 109  
 p-Methoxy-toluol 108  
 $\beta$ -Methyl-amino-äthylchlorid 109  
 Methyl-arsinsäure 159  
 Methyl-äthyl-äther 9  
 Methyl-äthyl-barbitursäure 42  
 Methyl-äthyl-essigsäure 20  
 Methyl-äthyl-keton 27, 97, 112  
 Methyl-benzylamin 127  
 Methyl-ecgonin-methylester 85  
 Methylen-chlorid 6  
 Methylen-amino-antipyrin 59  
 Methylenblau 178, 183  
 $\alpha$ -Methyl-indol 49  
  
 3-Methyl-5-isopropyl- $\Delta^2$ -keto-R-hexen 139  
 Methyl-phenyl-pyrazolidon 55  
 Methyl-phenyl-pyrazolon 50, 51, 52, 54, 55  
 Methyl-propyl-äther 9  
 Methyl-propyl-carbinol 37  
 Methyl-pyrrol-diessigester 86  
 N-Methyl-pyrrolidin-diessigester 86  
 Methyl-thioharnstoff 74  
 8-Methyl-xanthin 133  
 Miamin 150  
 Mitigal 152  
 Molekül-Verbindungen 36, 60  
 Monoacetyl-p-phenylen-diamin 173  
 Monoäthyl-harnstoff 43  
 Monochlor-aceton 99  
 Monochlor-methan 6  
 Monochlor-methyläther 73  
 Monoglykol-ester 73  
 Morgenrothsche Basen 179  
 Morphin 12, 13, 15, 17  
 Morphin-Alkylierung 14  
 Morphinium 12  
 Muskatblütenöl 150  
 Myosalvarsan 167  
 Myristizin 130  
 Myristizin-aldehyd 130  
  
 Naphthalin 83  
 Naphthol 147  
 Narcein 13  
 Narcoform 5  
 Narkose-Chloroform 8  
 Narcotica 3  
 Narcotin 129  
 Narcylen 4  
 Narcylen-Narkose 5  
 Natrium-acetessigester 178  
 Natrium-cyanessigester 46  
 Natrium-kakodylat 159  
 Natrium-salicylat 74, 133, 139  
 Neo-antimosan 172  
 Neo-bornyval 28  
 Neo-salvarsan 167, 168  
 Neo-silbersalvarsan 168  
 Neo-stibosan 172, 173  
 Neo-synthalin 74  
 Neuronal 29, 32, 34  
 Neuronal-Darstellung 31  
 Neuronal-Synthese 41  
 nichtflüchtige Narcotica 12  
 Nickel-Katalysator 60, 127  
 Nikotin 106, 142  
 Nikotinsäure 142  
 Nikotinsäure-amide 143  
 Nikotinsäure-chlorid 142  
 Nikotinsäure-diäthylamid 142, 143  
 Nikotinsäure-diallylamid 143  
 Nikotinsäure-diisobutylamid 143

Nikotinsäure-dimethylamid 143  
 Nikotinsäure-dipropylamid 143  
 Nirvanol-Synthese 38  
 o-Nitranilin 163  
 p-Nitranilin 64, 65, 112, 184  
 o- und p-Nitro-acetanilid 62, 64  
 ω-Nitro-aceto-piperon 122  
 Nitro-athan 128  
 4-Nitro-2-amino-1-carbonsäure 157  
 3-Nitro-4-amino-phenylarsinsäure 163  
 o-Nitro-anisol 67  
 3-Nitro-arsamilsäure 164  
 p-Nitro-benzoessäure 94, 95  
 p-Nitro-benzoessäure-diäthylamino-  
 äthylester 95  
 Nitrobenzol 65  
 p-Nitro-benzoyl-chloräthanol 95, 96  
 m-Nitro-benzoyl-chlorid 185  
 p-Nitro-benzoyl-chlorid 95, 97, 185  
 p-Nitro-benzoyl-urethan 95  
 p-Nitro-benzyl-cyanid 110  
 o- und p-Nitro-chlorbenzol 64, 65  
 Nitro-methan 110, 130  
 3-Nitro-4-methyl-benzoylchlorid 185  
 3-Nitro-4-oxy-anilin 164  
 3-Nitro-4-oxy-arsanilsäure 164  
 3-Nitro-4-oxy-diazobenzol-sulfonsäure  
 164  
 3-Nitro-4-oxy-phenyl-1-arsinsäure 164,  
 165, 167, 171  
 p-Nitro-phenethol 164  
 o-Nitro-phenol 63, 64, 67, 147  
 p-Nitro-phenol 62, 65, 73  
 p-Nitro-phenolkalium 102  
 p-Nitro-phenyl-arsinsäure 163  
 p-Nitro-phenyl-essigsäure 110  
 p-Nitro-salol 73  
 Nitroso-antipyrin 57, 58, 59, 60  
 Nitroso-dimethylamin 58  
 ω-Nitro-styrol 111, 122, 130  
 p-Nitro-toluol 94, 95  
 Noctal 44  
 Norcocaine 90  
 Nor-Verbindungen 131  
 Novalgin 60, 61  
 Novarsan 166  
 Novaspirin 72  
 Novasurol 132, 154  
 Novatophan 80  
 Novocain 95, 97, 98, 104, 117, 177  
 Novonal 30, 32, 35  
  
 Opiansäure 129  
 Opium 13, 16, 129  
 Optochin 180  
 Orthoform 93, 94  
 Orthoform neu 93  
 Oxal-essigester 53  
 Oxal-essigsäure 78  
 Oxalsäure 138

Oxalyl-chlorid 33  
 Oxy-acetophenon 80  
 Oxy-amino-benzoessäure 93  
 p-Oxy-m-amino-benzoessäure-methyl-  
 ester 93  
 Oxy-anthrachinon 134  
 Oxy-benzoessäure 70  
 m-Oxy-benzoessäure 178  
 o-Oxy-benzoessäure 69  
 p-Oxy-benzoessäure 93  
 p-Oxy-benzoessäure-methylester 93  
 8-Oxy-chinolin 48, 75, 147  
 ε-Oxy-α, δ-diketo-aldehyd 116  
 Oxy-kodeinon 17  
 Oxy-kodeinon-oxim 17  
 γ-Oxy-lävulin-aldehyd 116  
 Oxy-maleinsäure 78  
 Oxy-mercuri-o-chlor-phenoxy-essig-  
 säure 154  
 Oxy-mercuri-salicylessigsäure 154  
 p-Oxy-methylamino-acetophenon 123  
 Oxy-methyl-chinizin 49  
 α-Oxy-methyl-furfuro 116  
 Oxy-methyl-glyoxalin 117  
 o-Oxy-m-nitro-phenyl-arsinsäure 165  
 p-Oxy-phenyl-arsinsäure 165  
 p-Oxy-phenyl-äthylamin 107  
 8-Oxy-2-phenyl-cinchoninsäure 76  
 Oxy-piperidin-benzoessäure-ester 90  
 γ-Oxy-piperidin-carbonsäure 91  
 Oxy-γ-pyron-dicarbonssäure 13  
  
 Palladium als Katalysator 15  
 Palladium-Tierkohle 17  
 Panflavin 181  
 Pantocain 98  
 Pantopon 13  
 Papaverin 13, 17, 18, 114  
 Paracodin 15  
 Paraform-aldehyd 148  
 Paralaudin 15  
 Paraldehyd 25, 92  
 Paranoval 41  
 Pentan 3  
 Percain 103, 104, 117  
 Perkinsche Synthese 111  
 Pernocton 44  
 Peronin 14  
 Petrolagar 135  
 Phanodorm 45  
 Phenacetin 62, 63, 66, 69, 101, 102, 131,  
 174, 177  
 Phenacetin-Gruppe 47, 61  
 Phenetidin 64, 65, 66, 101, 182  
 Phenokoll 66  
 Phenol 63, 65, 69, 72, 135, 137, 146,  
 163, 164  
 Phenol-arsinsäure 164  
 Phenol-kalium 93  
 phenol-kohlensaures Natrium 70

- Phenol-natrium 42, 69, 70, 176  
 Phenol-natrium-o-carbonsäure 70  
 Phenol-phthalein 135  
 Phenyl-äthyl-alkohol 109  
 Phenyl-äthylamin 106, 108, 110, 130  
 Phenyl-äthanolamin 107  
 Phenyl-äthylamino-acetamid 39  
 Phenyl-äthylamino-acetonitril 39  
 Phenyl-äthylamino-essigester 39  
 Phenyl-äthyl-barbitursäure 45  
 Phenyl-äthyl-dimethylamin 109  
 5-Phenyl-5-äthyl-hydantoin 38  
 Phenyl-äthyl-bromid 109  
 Phenyl-äthyl-keton 38, 39  
 Phenyl-äthyl-malonamid 38  
 Phenyl-äthyl-malonsäure 38  
 Phenyl-äthyl-ureido-acetonitril 39  
 Phenyl-arsinsäure 169, 170  
 1-(Phenyl-4'-arsinsäure)-3-methyl-5-chlor-pyrazol 169  
 Phenyl-barbitursäure 45  
 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure 76  
 2-Phenyl-cinchoninsäure 76  
 Phenyl-cyan-acetamid 38  
 Phenyl-cyanessigsäure-äthylester 38  
 Phenylglycin-amid-arsinsäure 169  
 Phenyl-hydrazin 49, 50, 55  
 Phenyl-hydrazin-arsinsäure 169  
 Phenyl-hydroxylamin 65  
 Phenyl-malonester 45  
 1-Phenyl-1-methoxy-2-brom-propan 126  
 1-Phenyl-1-methoxy-2-methylaminopropan 126  
 Phenyl-methyl-äthoxy-pyrazol 52  
 1-Phenyl-2-methyl-hydrazin 56  
 Phenyl-methyl-pyrazolon 169  
 1-Phenyl-1-oxo-2-brom-propan 127  
 1-Phenyl-1,2-propandion 128  
 Phenyl-propionsäure-amid 111  
 Phenyl-pyrazolidon 54  
 Phenyl-pyrazolon 54, 55  
 Phenyl-quecksilber-chlorid 155  
 Phenyl-quecksilber-sulfid 155  
 Phoron 91  
 Phosgen 8  
 Phthalamido-aceto-veratrol 121  
 Phthal-glycyl-chlorid 121  
 Phthalimid-kalium 109  
 Phthalsäure-anhydrid 135  
 phthalsäures Cotarnin 129  
 Pinen 137, 138  
 Pinen-hydrochlorid 137  
 Piperazin 75  
 Piperonal 121, 122, 123, 130  
 Plasmochin 145, 177, 178, 179  
 Plasmochincompositum 179  
 Platinmetalle 123  
 Platinmohr 16, 17  
 Propionsäure-bromid 127  
 Propional 43  
 Propyl-aldehyd 126  
 Propyl-butyl-barbitursäure 42  
 Propylen 4  
 Protargol 156  
 Protokatechu-aldehyd 122, 123  
 Psicain 85, 86, 87  
 Purgatin 134  
 Purgen 135  
 Purin-Derivate 131  
 Pyramidon 25, 36, 37, 44, 57, 61, 174  
 Pyrazolon-carbonsäure-ester 53  
 Pyridin-2,3-dicarbonsäure-anhydrid 143  
 Pyrogallol 147  
 Pyrrol 87  
 Quecksilber-chlorid 153  
 Quecksilber-dipropionsäure 155  
 Quecksilberoxyd als Katalysator 8  
 Rivanol 182  
 Rohacetylen 4  
 Rohcocain 85  
 Rüböl 159  
 Saccharin 41, 149  
 Safrol 130  
 Sagrotan 147  
 Salicyl-aldehyd 69  
 Salicyl-metaphosphorsäure 72  
 Salicyl-essigsäure 154  
 Salicylsäure 57, 69, 71, 72, 73, 81, 138, 144, 153  
 Salicylsäure-Gruppe 47, 69  
 Salipyrin 57  
 Salol 72  
 Salophen 66, 73  
 Salvarsan 153, 162, 166, 167, 168, 178  
 Salvarsan-natrium 164  
 Salyrgan 132, 155  
 Sandmeyersche Reaktion 113, 164  
 Sassafrasöl 130  
 Schwefel-Verbindungen 146  
 Schwermetall-Verbindungen 146, 153  
 Schiffsche Basen 78, 81  
 Sedativa 18  
 Sedormid 35  
 Silber-Eiweiß-Verbindungen 156  
 Silbersalvarsan 168  
 Silber-Verbindungen 156  
 Skopolamin 12  
 Skraupsche Chinolin-Synthese 77, 147, 177, 178  
 Soamin 161  
 Solästhin 6  
 Solarson 159, 160  
 Solganal 158  
 Solganal B 158  
 Somnifen 44  
 Somnoform 5  
 Spirocid 165, 170

- Spirosal 73  
 Spiritus-Gesetz 7  
 Sputamin 150  
 Stibenyl 172  
 Stibosan 172  
 Stickoxydul 4, 10  
 Stovain 98  
 Stovarsol 170  
 Strychnin-Gruppe 140  
 Stypticin 129  
 Styptol 129  
 Sublimat 153  
 Succin-dialdehyd 87  
 Succinyl-diessigester 86  
 Succinyl-dioxim 87  
 Sulfanilsäure 161  
 Sulfonal 26  
 Sulfoxyl-salvarsan 168  
 Suprarenin 84, 107, 119, 121  
 Sympathol 123  
 Sympathomimetica 105  
 Synephrin 107, 119, 123  
 Synthalin 74  
  
 Teilungskoeffizient Wasser zu Öl 20  
 Tenosin 108, 115  
 Terpentinöl 137  
 Tetrachlorkohlenstoff 6, 8  
 Tetrachlormethan 6  
 Tetrahydro-atophan 77, 78  
 Tetrahydro-oxychinolin 48  
 Tetrahydro-papaverin 114  
 Tetrajod-pyrrol 151  
 Tetralin 110  
 Tetramino-diphenyl-methan 182  
 $\alpha$ -Tetralon 83  
 Tetramethyl-xanthin 133  
 Tetra-salicylid 9  
 Tetrolsäure-ester 53, 55  
 Tetronal 26  
 Trophan 82  
 Thebain 13, 15, 16, 17  
 Theobromin 132, 133  
 Theocin-natr. acetic. 134  
 Theophyllin 132, 133  
 Theophyllin-natriumsalicylat 134  
 Thiobismol 174  
 Thiocol 68  
 thioglykolsaures Natrium 174  
 Thioglyoxalin-Derivate 116  
 Thioharnstoff 42  
 Thiol-aminomethyl-glyoxalin 117  
 Thoroxyd als Katalysator 25  
 Thymol-Lösung 152  
 Tollkirsche 88  
 o-Toluidin 184  
 p-Toluidin 181  
 Toluol 110  
 p-Toluol-sulfo-methylamid-kalium 127  
 p-Toluol-sulfo- $\alpha$ -methylamido-propio-phenon 127  
 p-Toluol-sulfo-methylamido-aceto-veratrol 121  
 o- und p-Toluol-sulfonsäure 149  
 p-Toluol-sulfonsäure-amid 150  
 p-Toluol-sulfonsäure-chlorid 149, 150, 178  
 p-Toluol-sulfonsäure-methylester 182  
 Triaceton-amin 91  
 Tribismutyl-weinsäure 174  
 Tribrom-acetaldehyd 11  
 Tribrom-äthylalkohol 11, 22  
 Tribrom-propan 45  
 Trichlor-acetaldehyd 7  
 Trichlor-aceton 7  
 Trichlor-äthylalkohol 12, 22, 36  
 Trichlor-essigsäure 8  
 Trichlor-isopropyl-alkohol 23  
 Trichlormethan 6  
 Trichlor-tertiär-butylalkohol 23  
 Trigemin 25, 60  
 1,2,3-Trijod-5-nitrobenzol 112  
 Trimethyl-äthylmethan 3  
 Trimethylen-chlorhydrin 54  
 Trimethylen-glykol 54  
 Trimethyl- $\gamma$ -piperidon 92  
 Trimethyl- $\gamma$ -piperidyl-alkohol 92  
 Trimethyl-xanthin 132  
 Trional 26, 27, 29  
 Trioxy-anthrachinon 134  
 Trioxy-methylen 73, 148  
 Tropacocain 88  
 Tropasäure-ester 89  
 Tropin 84, 85, 88, 92  
 $\psi$ -Tropin 85, 89, 92  
 Tropin-benzoesäure-ester 88  
 Tropin-mandelsäure-ester 88  
 Tropinon 86, 87, 89  
 Tropinon-carbonsäure 87  
 Tropinonsäure-carbonsäureester 86, 87  
 Tropinon-dicarbonensäure 87  
 Tropinon-dicarbonsäureester 87  
 Tropin-tropasäure-ester 88  
 Trypaflavin 181, 182, 183  
 Trypanblau 184  
 Trypanrot 184  
 Tryparsamid 169  
 Tutocain 96, 98, 99  
 Tyramin 106, 107, 109, 110, 111  
 Tyrosin 107  
 Tyroxin 111  
  
 Undekamethylen-biguanid 74  
 Urethan 36, 43, 81  
 Urethane als Schlafmittel 27, 35  
 Urochloralsäure 22, 24  
 Urotropin 148

Valamin 27  
n-Valeriansäure 20  
Validol 27  
Valyl 29  
Vanillin 121, 122  
Vanillin-methyläther 121  
Veratrol 121  
Veratrum-aldehyd 114, 121, 122, 123  
Veronal 29, 40, 41, 42, 49  
Voluntal 22, 36, 37  
Vuzin 180

Weinöl 10  
Weinsäure 78  
Wismut-hydrat 173  
Wismut-salicylat 174  
Wismut-thio-glykolsäure 174  
Wismut-Verbindungen 158  
  
Xanthin-Derivate 131  
  
Zimtsäure 29, 98, 111, 130

---

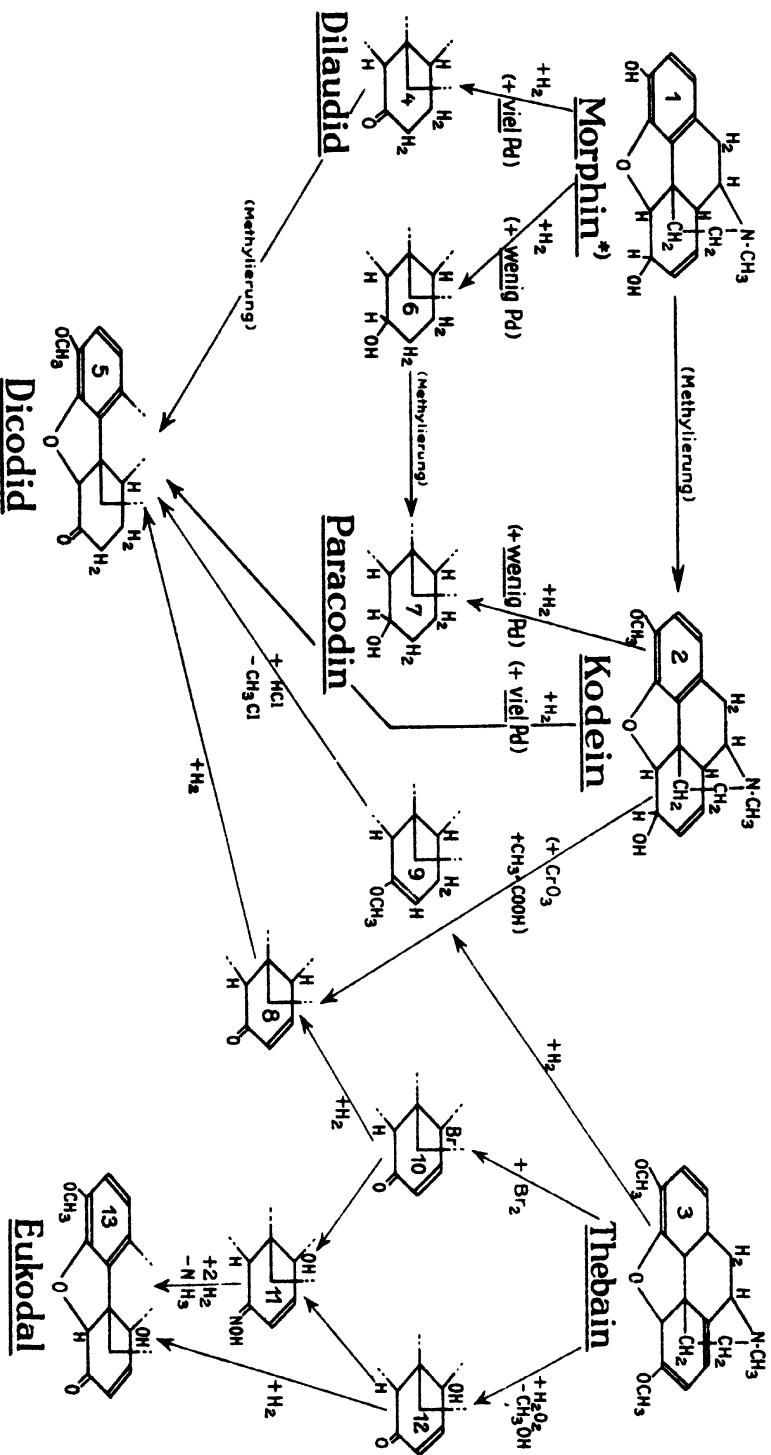






# Synthesen in der Morphin-Reihe

Tafel 2  
(zu Seite 75-78)

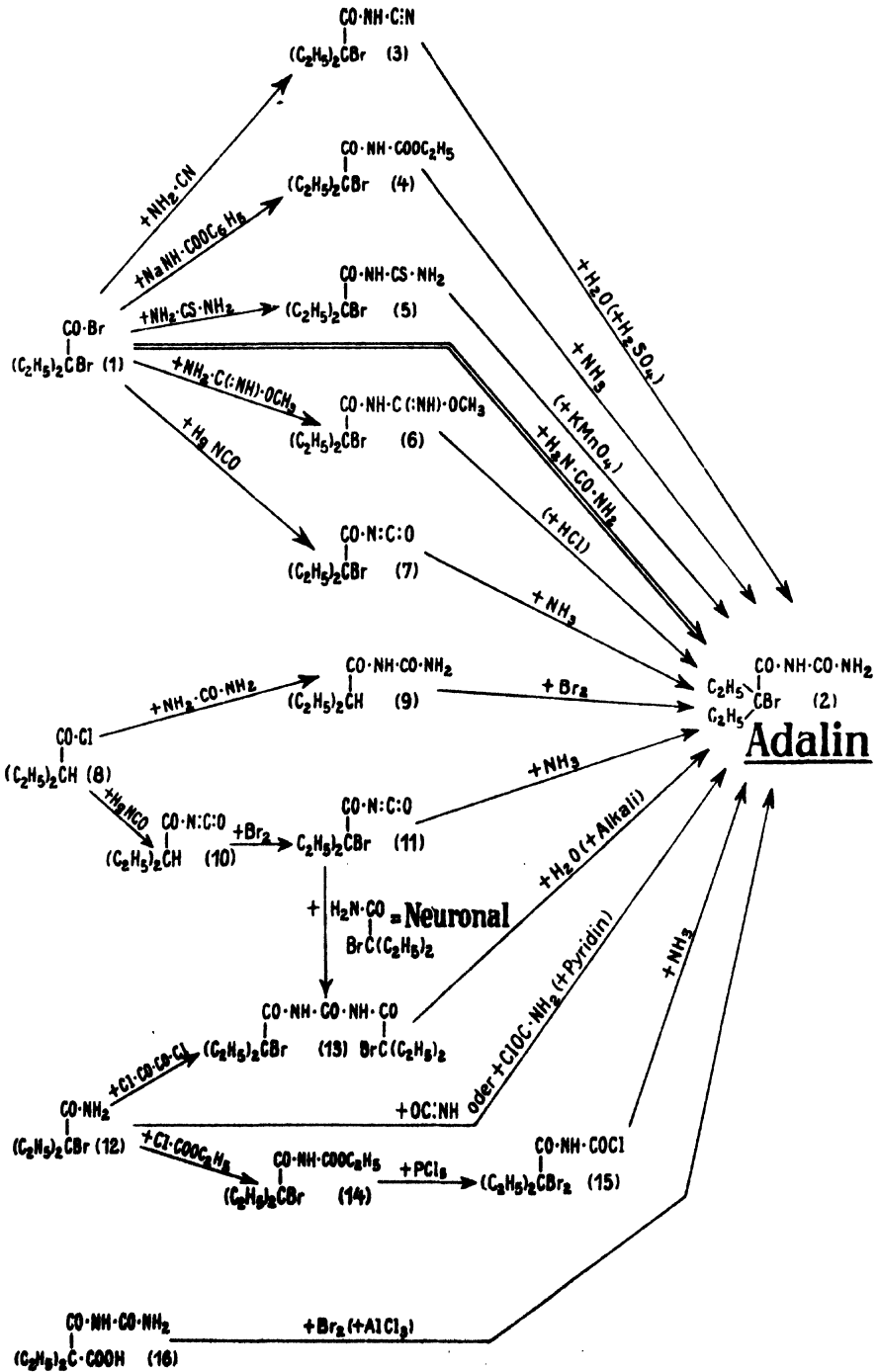


\*) Zur Morphin-Formulierung siehe J.M. Gullaud u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London **123**, 890 (1923); C. **1924**, I.50. C. Schoepf, t. **452**, 220 (1927); C. **1927**, I.2740.



# Adalin-Synthesen.

Tafel 4  
(zu Seite 32-33)

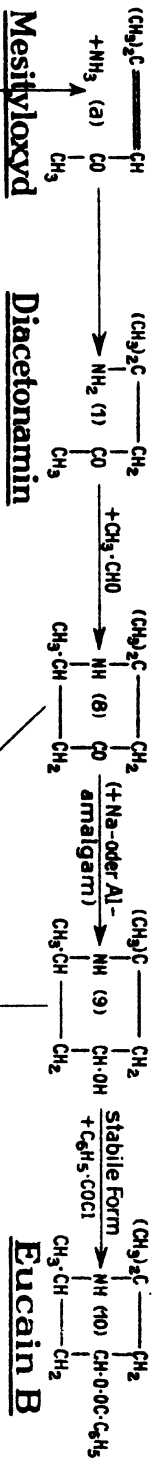








# Eucaine.

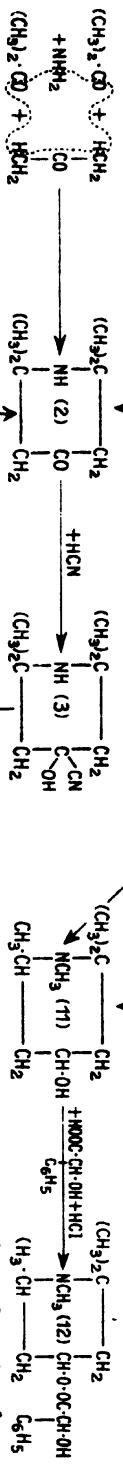


## Diacetonnamin

## Eucain B

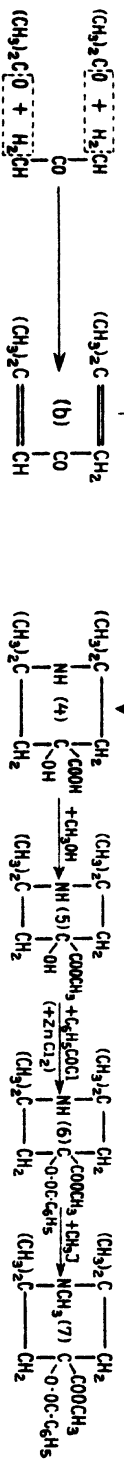
(elektrolytische Reduktion gibt nur labile Form)

labile Form  $+ \text{CH}_3\text{J}$



## Triacetonnamin

## Euphtalmin



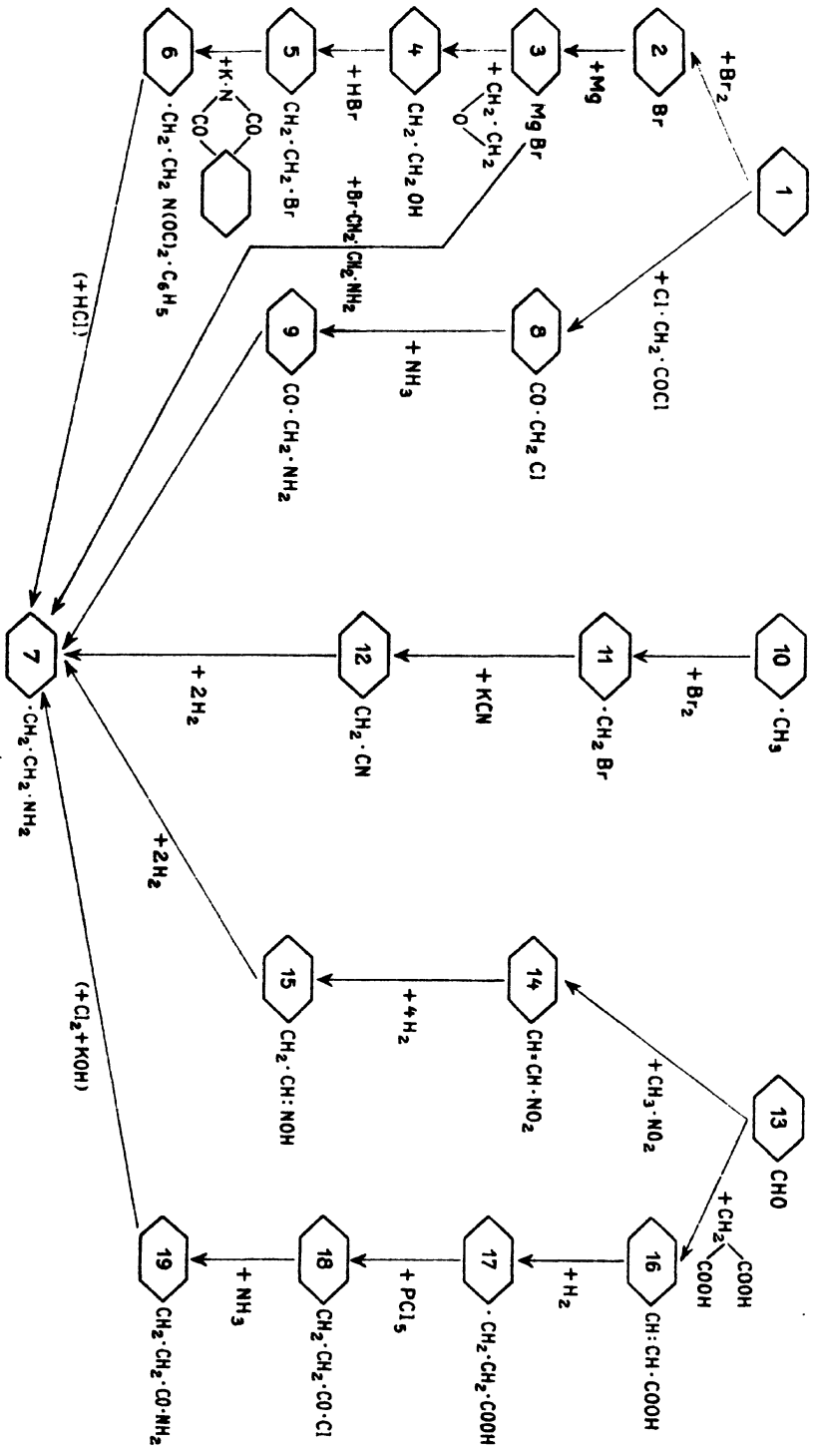
## Phoron

## Eucain A



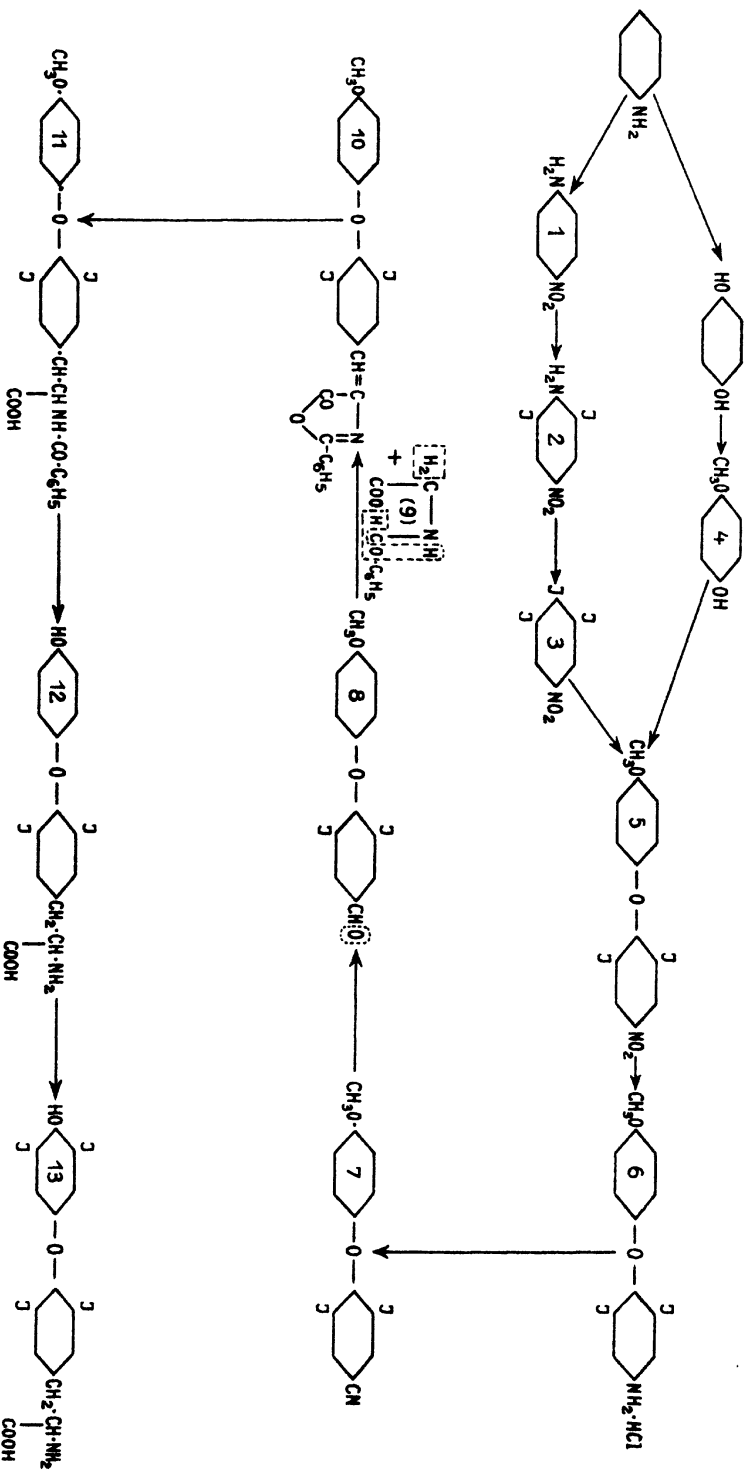


# Hauptwege zu den Aryl-äthyl-aminen.



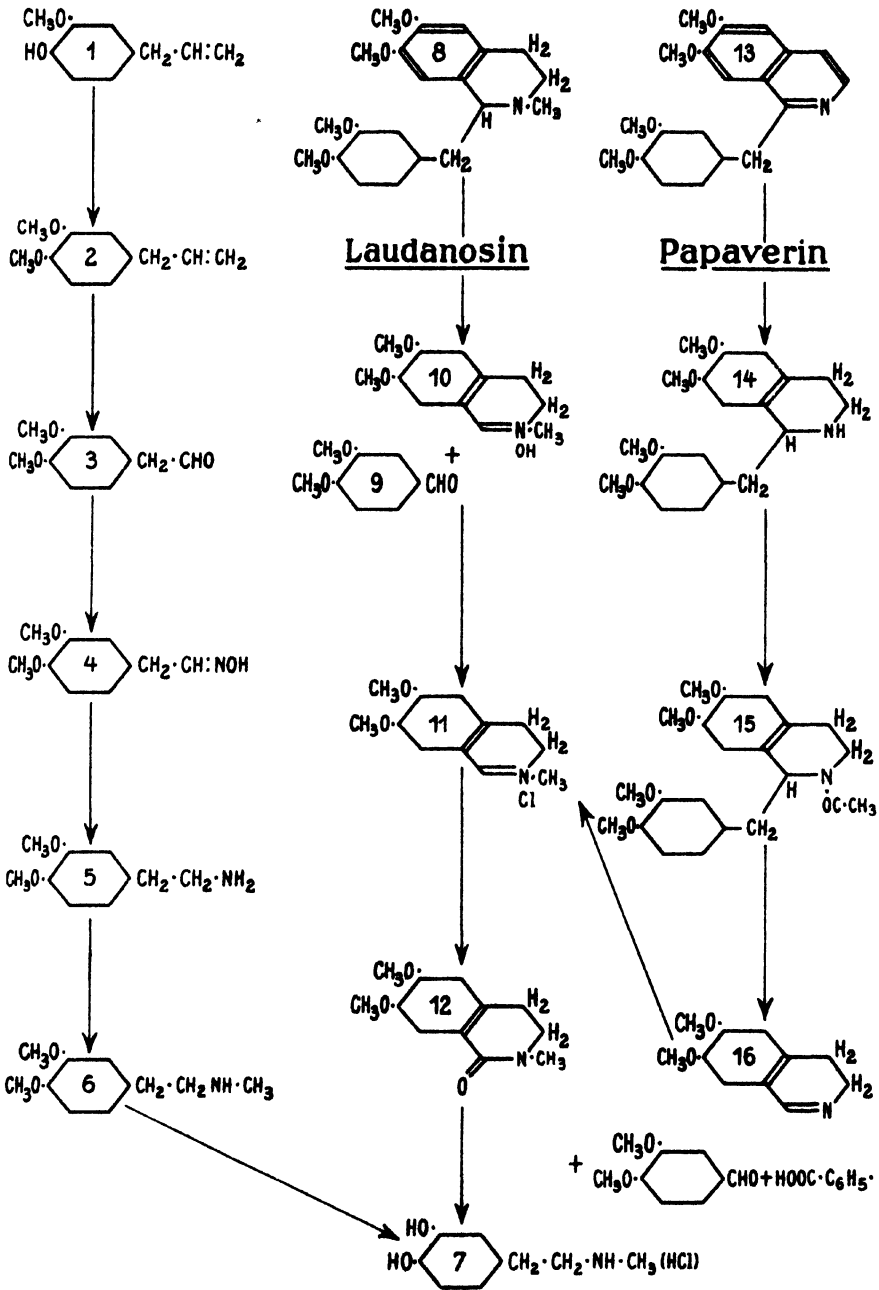
# Thyroxin - Synthese

Tafel 12  
(zu Seite 111-113)



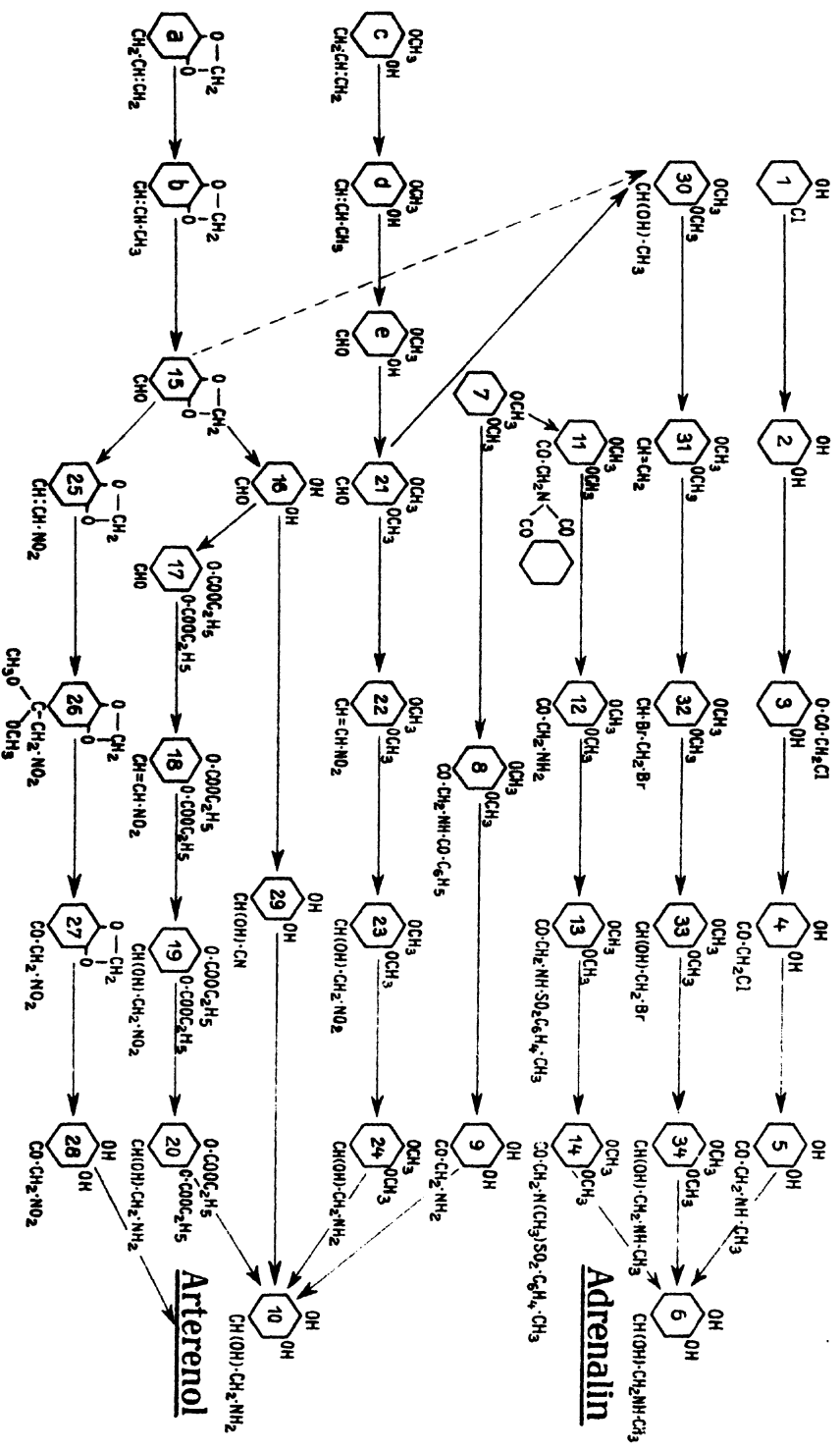
# Epinin-Synthesen.

Tafel 13  
(zu Seite 114)



## Epinin

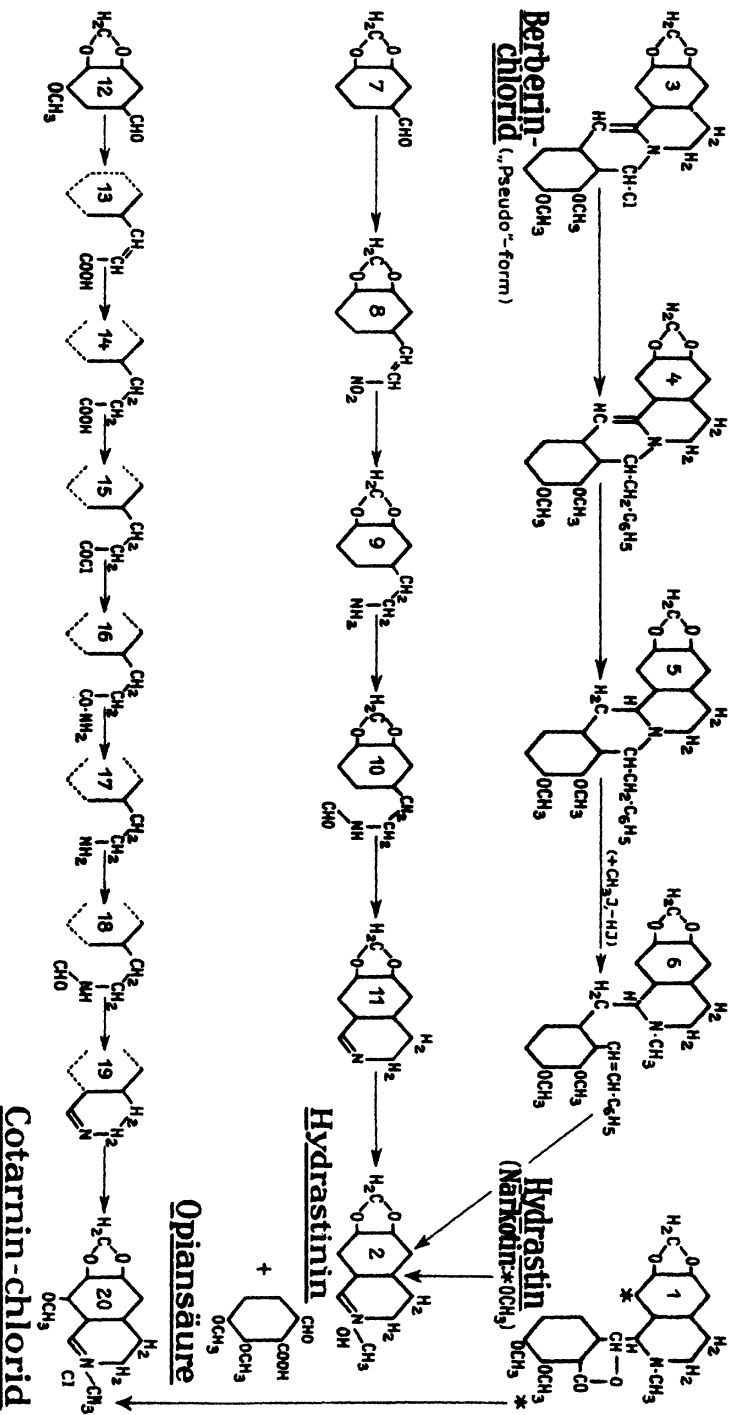
# Adrenalin- bzw. Arterenol-Synthesen.



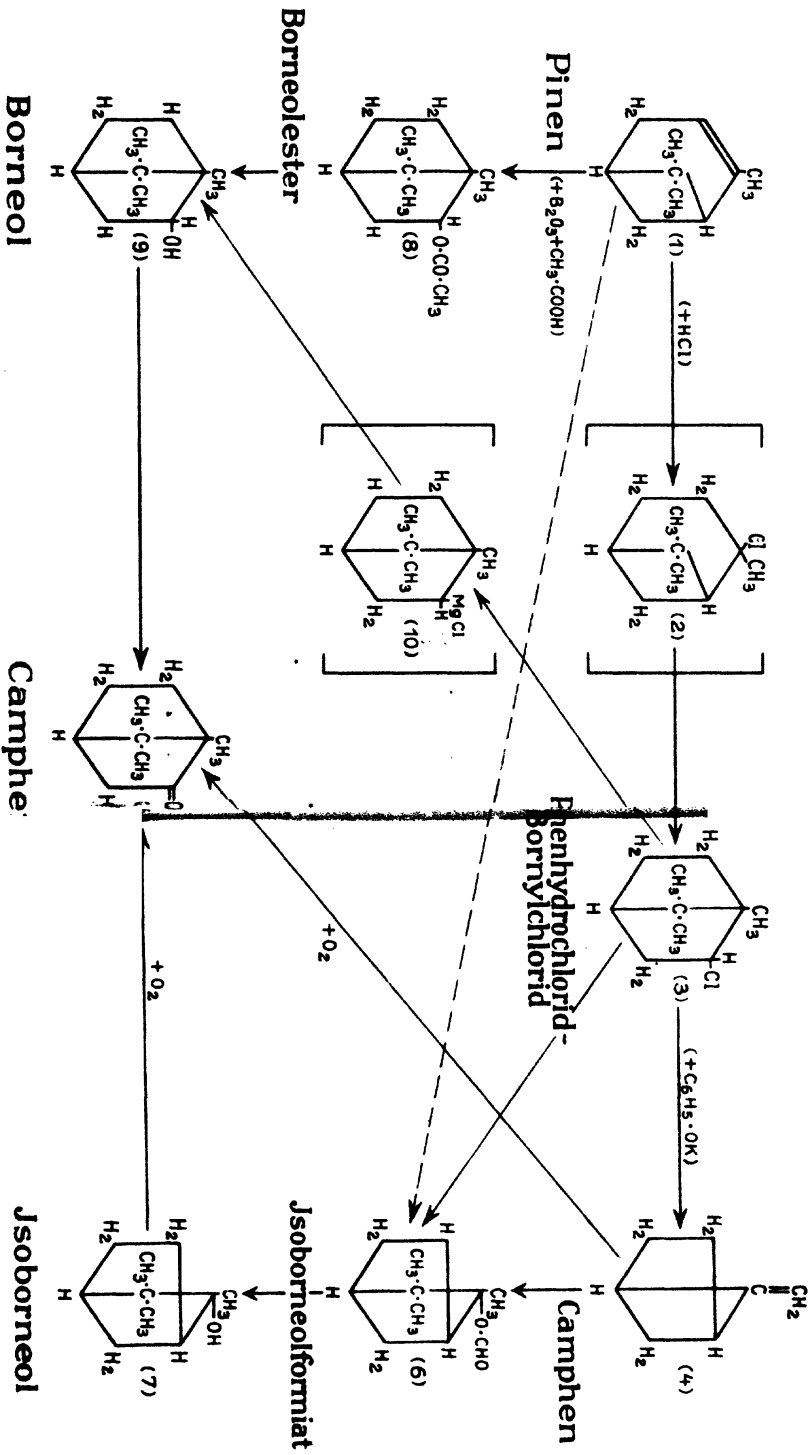


# Hydrastinin- und Cotarnin-Synthesen.

Tafel 17  
(zu Seite 129-131)



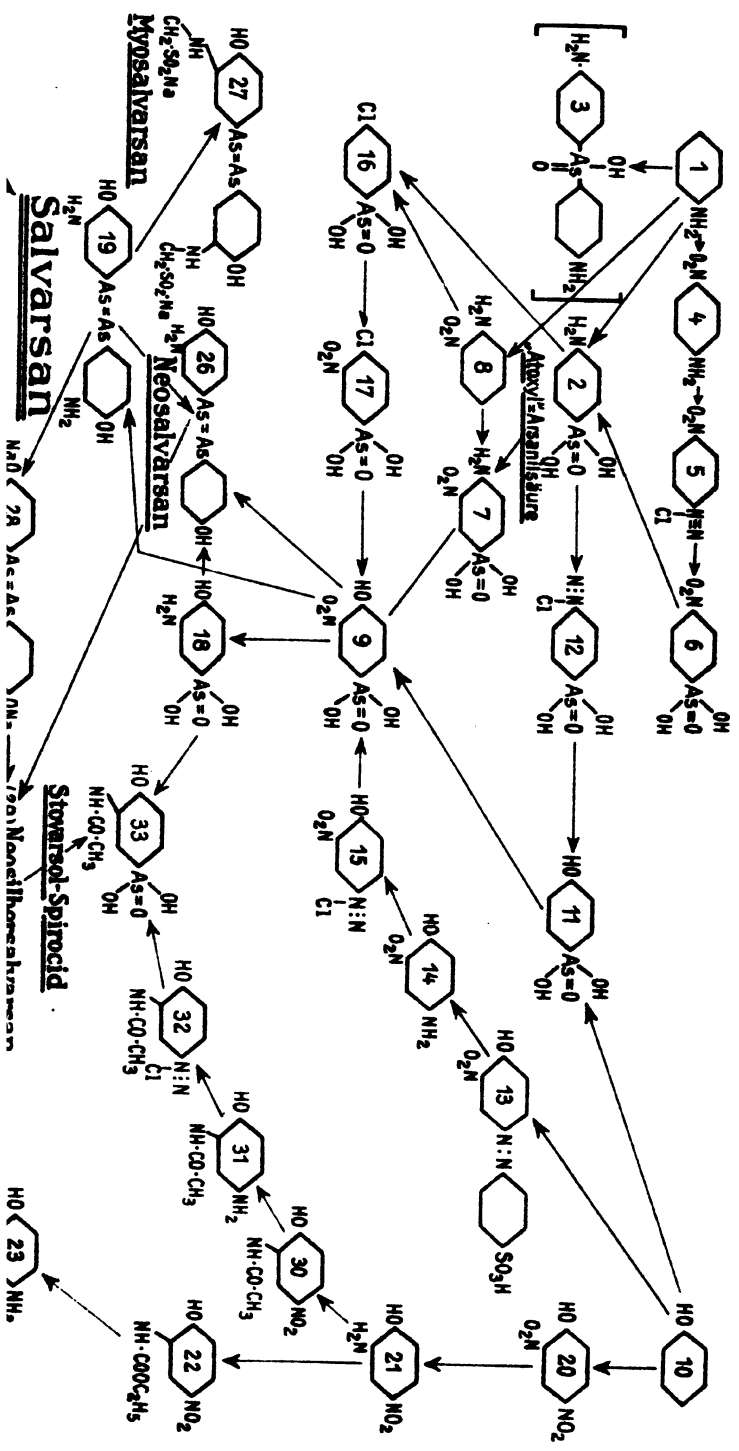
# Campher-Synthesen





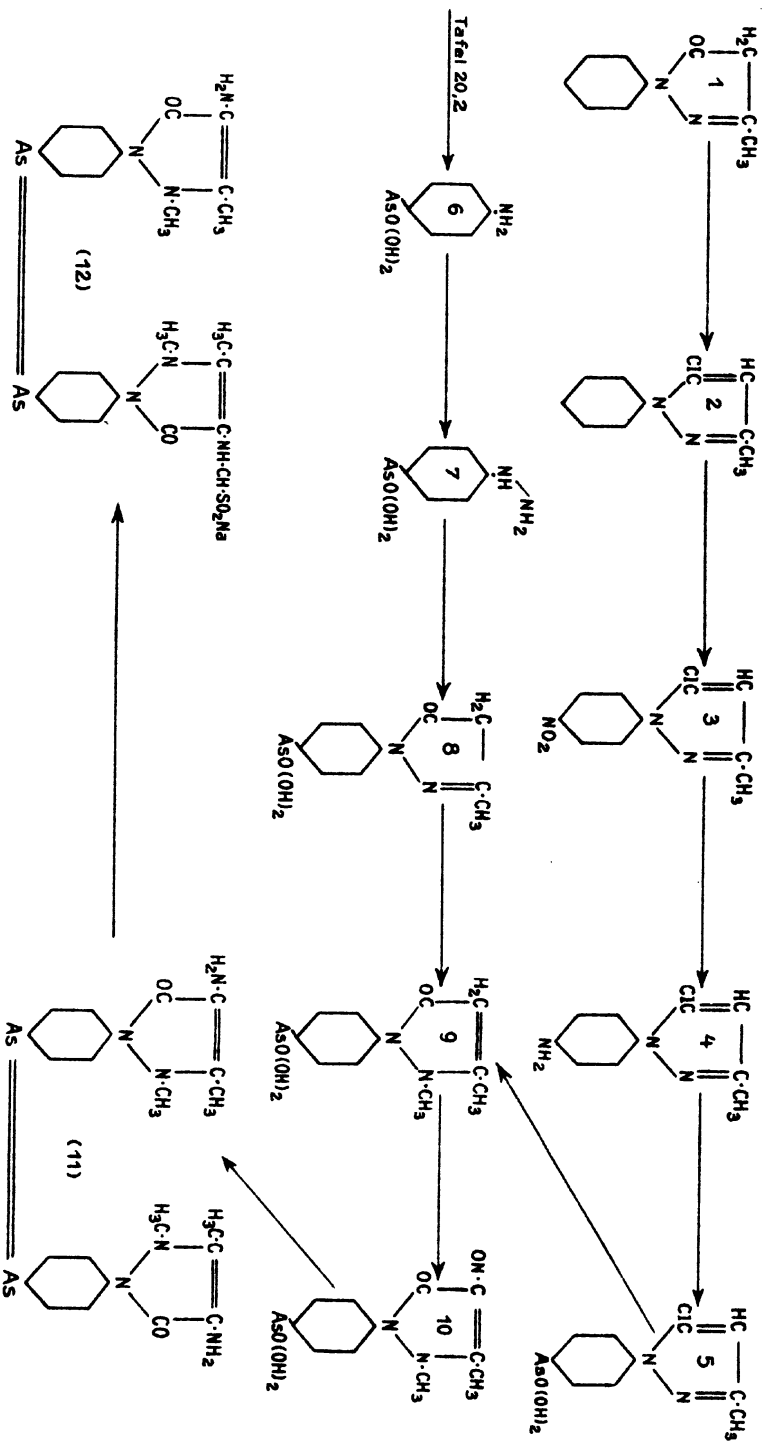
# Salvarsan-Synthesen.

Tafel 20  
(zu Seite 163-171)



# Synthese des Sulfoxyyl-salvarsans.

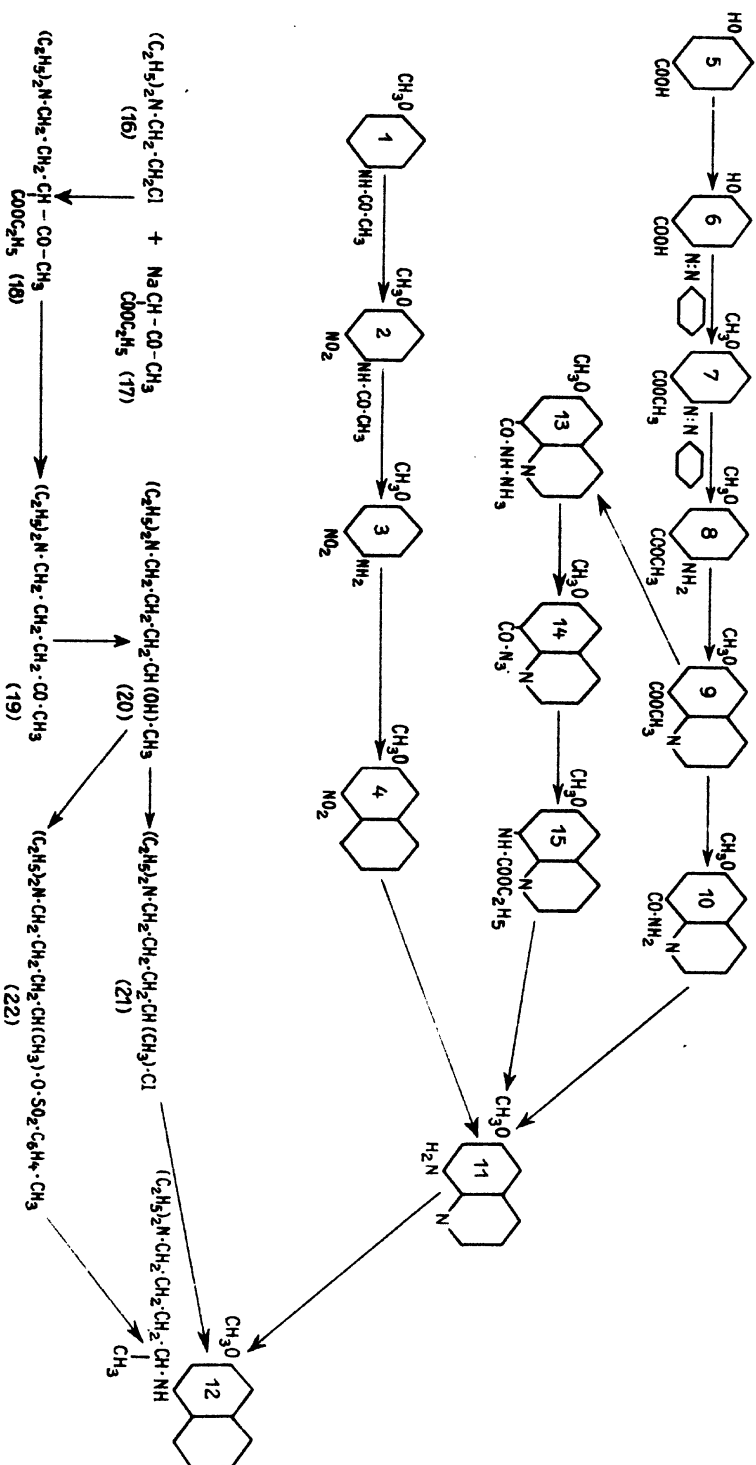
Tafel 21  
(zu Seite 166-169)



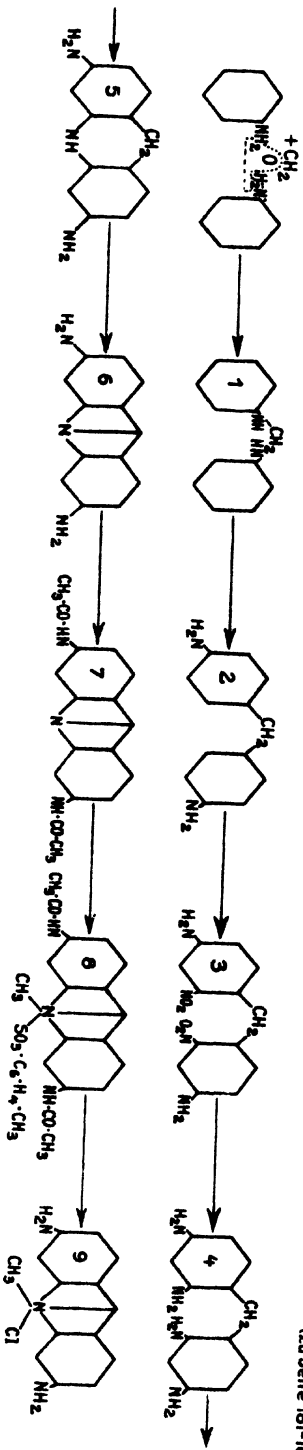
## Sulfoxyyl-salvarsan

# Plasmochin-Synthesen

Tafel 22  
(zu Seite 177-178)

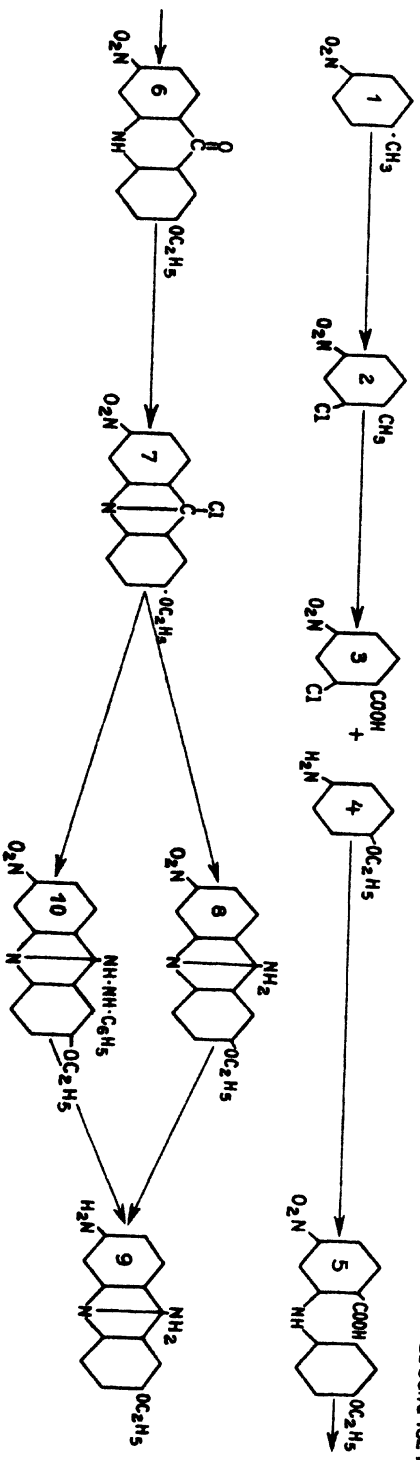


# Trypaflavin-Synthese



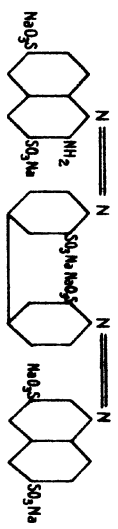
**Tafel 23**  
(zu Seite 161-162)

# Rivanol-Synthese:

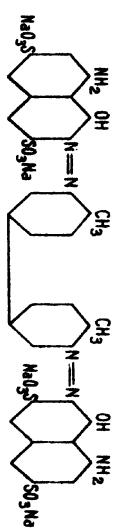


**Tafel 24**  
(zu Seite 162-163)

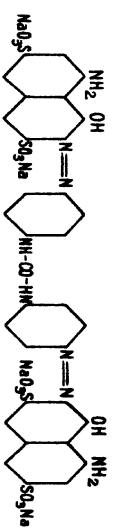
# Der Weg zum Germanin.



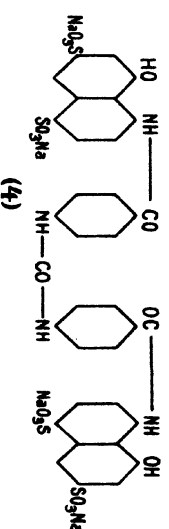
(1) Trypanrot



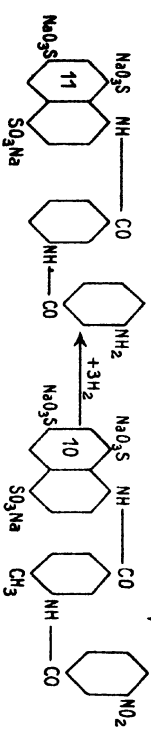
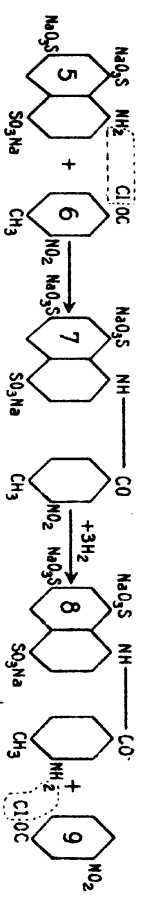
(2) Trypanblau



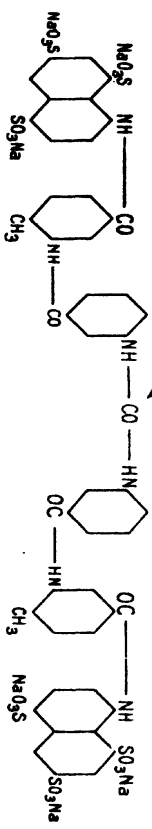
(3) Afidolviolett



(4)



+ COCl<sub>2</sub>



(12) Germanin

## DATE OF ISSUE

This book must be returned within 3/7/14 days of its issue. A fine of ONE ANNA per day will be charged if the book is overdue.

---

--	--	--	--	--	--