

ganischer Natur durch anorganische Hydrogele, daß also vollkommene Wesensgleichheit dieser Vorgänge anzunehmen ist. Man findet für die Verteilung des gelösten Stoffes (Hydrosol oder Farbstoff) zwischen Lösungsmittel und Substrat (Faser oder Hydrogel) das konstante Verhältnis

$$K = \frac{C_1^n}{C_2}$$

wo C_1 die Konzentration des gelösten Stoffes im Substrat, C_2 die Konzentration desselben in der Lösung und n einen Exponenten bedeutet, der größer als 1 und meist eine ganze Zahl ist. Es geht also aus diesem Gesetze hervor, daß aus einer verdünnten Lösung verhältnismäßig mehr des gelösten Stoffes von dem Substrat aufgenommen wird, als aus einer konz. Lösung.

Auch der Agglutinationsvorgang ist nach den gleichen Gesichtspunkten zu betrachten. Es werden die Bakteriensuspensionen durch das ihnen entsprechende Serum, vorausgesetzt daß Elektrolyte zugegen sind, ausgeflockt, jedoch läßt sich meist auch hier ein Fällungsoptimum finden, und die Konzentration des Agglutinins in der Fällung und die in der zurückbleibenden Lösung sind durch dasselbe Verteilungsgesetz bestimmt, welches auch für die gegenseitige Ausfällung von entgegengesetzt geladenen Hydrosolen gilt. Der Gedanke dürfte wohl nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen sein, daß man unter Umständen das im Serum enthaltene wirksame Kolloid durch ein anorganisches Kolloid zwecks Fällung der Bakterienemulsion ersetzen kann. Ob die Wirksamkeit der Metallhydrosole gerade bakteriellen Erkrankungen gegenüber auf Rechnung eines ähnlichen Verhaltens zu setzen ist, darüber liegen noch keine experimentellen Untersuchungen vor, ist aber sehr wahrscheinlich.

Endlich beruhen sämtliche Vorgänge im tierischen und pflanzlichen Leben auf der Wechselwirkung zwischen Kolloiden und Kristalloiden. Es werden organische Kristalloide aufgenommen, diffundieren durch die Zellwände und werden schließlich selbst als Zelle aufgebaut, also in Kolloide umgewandelt. Es spielen sich eine ganze Reihe von chemischen Reaktionen im Körper ab, deren Geschwindigkeiten durch Katalysatoren, die sogenannten Fermente, erhöht werden. Um nur ein Beispiel herauszugreifen: Im tierischen Blute ist ein Ferment die sogenannte Katalase enthalten, welches derartige katalytische Wirkung in ausgesprochenen Weise äußerst, indem es die Sauerstoffabgabe des Oxyhämaglobins an die Gewebe vermittelt. Dieselbe Wirkung übt diese Katalase auf das Wasserstoffsperoxyd aus, indem dessen Zerfall in Wasser und Sauerstoff bedeutend beschleunigt wird. In dieser Reaktion besitzt man ein ausgezeichnetes Mittel, den Katalasegehalt des Blutes und die Einwirkung krankhafter Zustände des Organismus und auch willkürlich zugesetzter Stoffe namentlich sogenannter Blutgifte zu messen. Es ist nun von Adolf Jolles festgestellt worden, daß sowohl gewisse Krankheiten als namentlich derartige Gifte den Katalasegehalt des Blutes vermindern, resp. vernichten oder wenigstens die Wirkung dieses Katalysators beeinträchtigen resp. ganz aufheben, und es sind von ihm diese Einwirkungen zum Teil zahlenmäßig verfolgt worden.

Wenn man nun die katalytischen Wirkungen der Katalase vergleicht mit der Platinenkatalyse des Wasserstoffsperoxydes, welche Bredig durch Verwendung seines Platinhydrosols messen konnte, so findet man auch hier wieder die gleichen Verhältnisse vor: Dieselben Gifte, welche man als Blutgifte kennt, vermindern resp. heben die katalytische Wirkung des Platins ganz auf. In dieselbe Kategorie gehören noch eine ganze Reihe von anderen organischen Stoffen, die man mit dem Sammelbegriffe Fermente umfaßt, es sind dies hydrolytische Fermente wie die Diastase, das Invertin, das Emulsin, autolytische Fermente wie die Zymase in dem Hefepreßsaft, die Gerinnungsenzyme und die Oxydasen, z. B. die Lakkase. Mit größter Berechtigung hat daher Bredig seine kolloidalen Metalle als anorganische Fermente bezeichnet.

Aus dieser gedrängten Übersicht wird wohl dies eine hervor gehen, daß das große und wichtige Gebiet schon von den verschiedensten Gesichtspunkten aus in Angriff genommen worden ist, daß die Arbeit, die an demselben geleistet wurde, von entschiedenem Erfolge für die Wissenschaft und auch die Technik begleitet gewesen ist, daß aber noch gar viele Fragen und namentlich praktische Probleme ihrer entgültigen Lösung harren.

Jahresbericht über die Neuerungen und Fortschritte der pharmazeutischen Chemie im Jahre

1905.

Von F. Flury.

(Schluß von S. 327.)

Die Chemie des Aconitins hat auch in diesem Jahre durch Heinrich Schulze²⁷⁾ einige Bereicherungen erfahren. Derselbe nahm zur Feststellung der Aconitinformel, für welche man zwischen $C_{34}H_{47}NO_{11}$ und $C_{34}H_{45}NO_{11}$ schwankt, die Untersuchung des Aconins zum Ausgang, welches unschwer durch Spaltung des Aconitins zu erhalten ist. Nach Schulzes Erfahrungen ergibt die hydrolytische Zersetzung des Aconitinemoleküls die beste Ausbeute bei Zersetzung von 1 T. Aconitin mit der 20fachen Menge Wasser im Dampftopf bei 6—7 Atmosphären Druck. Auf diese Weise erhält man nämlich je ein Mol. Aconin ($C_{25}H_{40}NO_9$, bzw. $C_{25}H_{42}NO_9$), Benzoesäure und Essigsäure. Das Aconin wurde von Schulze einer näheren Untersuchung unterzogen, desgleichen wurden mehrere Salze hergestellt. Beziiglich der Konstitution konnte er die Versuche von Freud und Beck bestätigen, indem er durch 7stündigem Kochen mit Jodwasserstoff ebenfalls nur 4 Methylgruppen abzuspalten vermochte, jedoch wurde bezüglich einer Methylgruppe, die nach dem Verfahren von Herzog und Meyer eliminiert werden konnte, festgestellt, daß diese an Stickstoff gebunden ist. Da ein Nitrosamin der Base nicht erhalten werden konnte, so muß das Aconitin als eine tertiäre Base aufgefaßt werden, welche eine Methylgruppe am Stickstoff enthält. Beim Behandeln von Aconin-

²⁷⁾ Apothekerztg. 1905, 368.

chlorhydrat mit Acetylchlorid im Rohr entsteht glatt und in guter Ausbeute Tetraacetylaconin. Aus dem Aconitin, welches bereits zwei durch Benzoësäure und Essigsäure veresterte Hydroxylgruppen enthält, läßt sich leicht ein Triacetylaconitin herstellen, wodurch noch drei weitere Hydroxylgruppen im Molekül erwiesen sind, und zwar sind diese, wie aus ihrem Verhalten gegen Methylsulfat hervorgeht, vermutlich alkoholischer Natur. Außer den bereits sicher erkannten vier Methoxylgruppen sind also noch fünf Hydroxylsauerstoffe vorhanden, somit ist die Natur der neun Sauerstoffatome völlig aufgeklärt. Aus dem beständigen Verhalten gegen Oxydationsmittel schließt Schulz nach seiner vorläufigen Mitteilung, daß Doppelbindungen gewöhnlicher Art im Aconin nicht vorhanden sind.

Neuere Arbeiten über das Aconitin haben die schon früher betonte Vermutung bestärkt, daß die widersprechenden Mitteilungen über die Aconitiformel sich durch geringe Abweichungen in der chemischen Zusammensetzung der aus verschiedenen Aconitumarten gewonnenen Alkaloide erklären lassen. Beiträge zu dieser Frage liefern unter anderen die Untersuchungen von Cash und Dunn²⁸⁾ über die Basen indischer Aconitumarten, aus welchen zwei neue dem Pseudaconitin sehr ähnliche Alkaloide, das Indaconitin und das Bikhaconitin, isoliert wurden. Ausführlichere Mitteilungen über dieselben sind jedoch noch nicht veröffentlicht worden. Nach den Veröffentlichungen von Cash und Henry²⁹⁾ ist das Indaconitin ein Acetylbenzoylpseudaconin, wohingegen das Bikhaconitin ein Acetylveratrylbikhaconin ist. Der Kern aller bekannten Aconitine scheint demnach der gleiche zu sein, als Formel für denselben steht die Entscheidung zwischen $C_{21}H_{36}N$ oder $C_{21}H_{34}N$ noch offen. Nähere Angaben über dessen Struktur hoffen die obenerwähnten Forscher auf Grund des Studiums seiner Oxydationsprodukte, mit denen sie noch beschäftigt sind, zu erfahren. Als Endresultat dieser vorläufigen Mitteilungen läßt sich heute nur der Schluß ziehen, daß das einzige zur Zeit sicher erforschte Aconitin das giftige Alkaloid aus Aconitum Napellus mit der Formel $C_{34}H_{47}NO_{11}$ ³⁰⁾ ist.

Als Ersatzmittel des Atropins wird das Atropinmethylnitrat als unter dem Namen Eumydriin³¹⁾ in den Handel gebracht. Nach D. R. P. erfolgt seine Darstellung durch Methylierung von Atropin und Umsetzung des erhaltenen Atropiniummethyliodids mit Blei- oder Silbernitrat. Die medizinische Anwendung ist die gleiche wie beim Atropin, sowohl innerlich als schweißhemmendes Mittel bei Schwinducht als auch äußerlich in der Augenpraxis. Da es etwa 50 mal weniger giftig als das Atropin ist, kann dessen Maximaldosis auch überschritten werden, doch ist es den direkten Giften beizuzählen.

Bei weiterer Verfolgung früherer Arbeiten über das Scopolin, das Spaltungsprodukt des Sco-

²⁸⁾ Chem. and Drugg. 1905, 1338. Pharm.-Ztg. 1905, Nr. 80.

²⁹⁾ Chem. and Drugg. 1905, 1345. Pharm.-Ztg. 1905, 983.

³⁰⁾ Formel nach Freund.

³¹⁾ Arends, l. c.

polamins, fand E. Schmidt³²⁾ unter den Oxydationsprodukten dieser Base auch einen sauerstofffreien Körper basischer Natur, welcher nach der Analyse seiner Doppelsalze 6 Atome Kohlenstoff enthielt und in seinen Eigenschaften sehr an das Pyridin, bzw. Pyridin methylchlorid erinnerte.

Die Formel des Solanins, des physiologisch wirksamen Prinzips der Kartoffelkeime und einiger Wurzeln und Samen von anderen Solaneen, welches als Analgeticum und nervöses Sedativum bei Tabes dorsalis, Asthma und Neuralgie empfohlen wurde, bestimmte J. Wittmann³³⁾ neuerdings zu $C_{52}H_{61}NO_2$, diejenige des Solanidins zu $C_{40}H_{61}NO_2$. Aus weiteren Untersuchungen geht hervor, daß die Produkte der Hydrolyse des Solanins zunächst Solanidin, dann Galaktose, Rhamnose und andere un wesentliche Stoffe sind, im übrigen wurden die Arbeiten von Lieben und von Fribas bestätigt.

Das Papaveraceenalkaloid Chelidonin, dessen Salze als Ersatz für Opiate bei Krebskrankheiten, Magen- und Darmgeschwüren gegeben werden, wurde von Schlotterbeck und Knapp³⁴⁾ näher untersucht, wobei demselben an Stelle der alten Formel $C_{20}H_{16}NO_5$ die Zusammensetzung $C_{20}H_{16}NO_5 \cdot H_2O$ zugesprochen wurde. Bei der Oxydation wurde eine Säure erhalten, former durch die Darstellung einer Acetyl- und einer Benzoylverbindung die Anwesenheit einer OH-Gruppe bewiesen und endlich beim Schmelzen mit Alkali ein Phenol gewonnen.

Neue Anschauungen über die Natur des Santonins legten Wedekind³⁵⁾ und Koch in einer 5. Mitteilung über Studien in der Santoninreihe nieder. Versuche Andreoccis³⁶⁾, die Isomerisation des Santonins in seine Enolform, in das sogenannte Desmotroposantonin, durch Anlagerung und Wiederabspaltung von Halogensäuren zu erklären, führten zur Isolierung eines merkwürdigen Additionsprodukts von 1 Mol. Santonin und 1 Mol. Salpetersäure. Nach den bahnbrechenden Untersuchungen von Collie und Tickle, von v. Baeyer und Williger u. a. über die basische Natur des Sauerstoffes lag die Vermutung nahe, daß auch stickstoffreie, sauerstoffhaltige Verbindungen Tendenz zur Salzbildung zeigen können, und daß in dem oben genannten Additionsprodukte nichts weiter als ein Oxoniumsalz des Santonins vorliege. Der Beweis, daß hier ein Salz, ein Santoninnitrat, anzunehmen sei, wurde durch eine Reihe von Versuchen mit Ferro-, Ferri-, Kobalticyanwasserstoffsäure, sowie mit Halogenverbindungen des Zirrus und Antimons erbracht, indem wohlcharakterisierte salzartige Verbindungen des Santonins erhalten wurden. Nach A. Rosenheim erklärt sich die Existenzfähigkeit solcher Verbindungen mit nicht basischen sauerstoffhaltigen Substanzen durch die basische bzw. ungesättigte Natur des Sauerstoffes. Nach Wedekind dürfte diese Auffassung auch beim Santonin

³²⁾ Apothekerztg. 1905, 669.

³³⁾ Wiener Monatshefte 1905, 24.

³⁴⁾ Amer. Drugg. 1905, 144. Pharm.-Ztg. 1905, 51.

³⁵⁾ Berl. Berichte 38, 421.

³⁶⁾ Atti dei Linc. 5, II, 309.

zutreffend sein, namentlich wenn man berücksichtigt, daß Ketone besonders zur Salzbildung neigen, und daß Santonin die Gruppierung $-\text{CH}_2\cdot\text{CO}-$ enthält. Bestätigt wird diese Auffassung noch durch das Verhalten des Desmotroposantonins, welches als Phenolderivat keine Oxoniumsalze liefert. Die Erkenntnis der Oxoniumnatur des Santonins ist auch von pharmakologischem Interesse, da die *toxische Wirkung* des Santonins von der Gruppe $-\text{CH}_2\cdot\text{CO}-$ abzuhängen scheint, denn die Atomgruppe $-\text{CH}_2\cdot\text{C}(\text{OH})-$ im Desmotroposantonin ist unwirksam, wie auch die durch das Carbonyl bedingten basischen Eigenschaften ebenso wie die toxischen beim Übergang in die Enolform verschwinden. Wedekind geht sogar so weit, nunmehr diesen Bitterstoff geradezu als ein *stickstofffreies Alkaloid* zu bezeichnen.

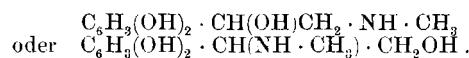
Wegen dieser vielfach alkaloidähnlichen Eigenschaften lag es nahe, diejenigen Veränderungen zu studieren, welche das Santoninmolekül möglicherweise nach Eintritt von Stickstoff zeigen konnte. Durch Reduktion von Santoninoxim wurde von Wedekind³⁷⁾ ein Amin des Santonins erhalten, welches auch wirklich ähnlich den Alkaloiden starke toxische Eigenschaften zeigte. Dagegen erwies sich eine durch Reduktion des von der Enolform des Santonins sich ableitenden Benzolazodesmotroposantonins mit Zinnchlorür und Salzsäure gewonnene Verbindung, die *d-aminodesmotroposantonige Säure* $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ auffallenderweise als total ungiftig. Nach Versuchen von Straub konnte festgestellt werden, daß ebenso wie dem Desmotroposantonin auch der Santonsäure die bekannte wurmtötende Wirkung, wie aus Beobachtungen an Ascariden hervorgeht, völlig mangelt.

Eine mit A. Koch³⁸⁾ ausgeführte Untersuchung über das Verhalten der *Homologe* gegen Santonin bestätigte die neue oben erwähnte Anschauung über die Oxoniumnatur des Santonins. Ein aus dem Santonindibromidacetat dargestelltes Bromsantonin $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{Br}_3$ erwies sich nach seinen Eigenschaften als ein Oxoniumsalz. Im übrigen wurde für einige ältere Beobachtungen neuerdings die Bestätigung erbracht. Chlor wirkt im Gegensatz zu Brom und Jod substituierend auf Santonin ein.

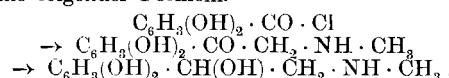
Eine Reihe von Untersuchungen liegt über das Nebennierenpräparat Adrenalin vor, welches seit der Einführung in die therapeutische Praxis eine ganz gewaltige Steigerung im Verbrauch zur medizinischen Verwendung als blutstillendes Mittel erfahren hat. So hat unter anderen Henry Drysdale Dakin³⁹⁾ die Synthese von mehreren dem Adrenalin verwandten Basen durchgeführt. Aus Methylamin und Chloracetylatechol wurde eine kristallinische Base, das Methylaminoacetylatechol, $\text{C}_6\text{H}_8(\text{OH})_2\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_3$, erhalten, welches das dem natürlichen Adrenalin, das meist als sekundärer Alkohol angesehen wird, entsprechende Keton darstellen dürfte, doch scheint das durch elektrolytische Reduktion aus ihr dargestellte basische Produkt nicht mit dem

racemischen Adrenalin identisch zu sein, wenngleich es in seiner physiologischen Wirkung sehr an das selbe erinnert. Im übrigen lassen sich homologe Basen von ähnlichen chemischen und physiologischen Eigenschaften durch elektrolytische Reduktion der Ketonbasen, die aus verschiedenen Aminen mit Chloracetylatechol erhalten werden, nach Analogie des obenerwähnten Produktes herstellen.

Dem Adrenalin, welches zuerst von Tackamine als chemisches Individuum isoliert wurde, hatte Aldrich auf Grund seiner Analysen die Formel $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$ zugeschrieben. Dieselbe wurde neuerdings von F. Stoltz⁴⁰⁾ als richtig bestätigt, welch letzterer einen rationellen Abbau der Verbindung versuchte, um die Konstitution aufzuklären und dann eine Synthese auszuführen. Nach den Angaben von Stoltz sind die wichtigeren Ergebnisse der Untersuchung die folgenden: Beim Methylieren des Adrenalins mit Dimethylsulfat wurde ein Reaktionsprodukt erhalten, welches bei der Oxydation mit Permanganat *Veratrumsäure*, und bei der Spaltung mit Alkali *Trimethylamin* lieferte. Durch Jodmethyl und alkoholisches Natron wurde durch Vermittlung von Bisulfit *Vanillin* isoliert. Durch Erhitzen mit Natronlauge lieferte das Adrenalin in Übereinstimmung mit v. Fürths Angaben *Methylamin*. Die Einwirkung von Chlorbenzoylchlorid in Gegenwart von Natronlauge lieferte ein *Trichlorbenzoyladrinalin* der Zusammensetzung $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_3(\text{CO.C}_6\text{H}_4\text{Cl}_3)_3$. Aus diesen Resultaten schloß Stoltz auf eine der beiden Konstitutionen:



Die ersten Versuche der Synthese von dem Adrenalin analogen Verbindungen bewegten sich auf dem gleichen Wege wie die Arbeiten Dakins, nämlich der Einwirkung von Methylamin auf Chloracetobenzeneatechin und Reduktion des zu gewinnenden Methylaminoacetobenzeneatechins im Sinne folgender Formeln:



Die erhaltenen Produkte zeigten bei der pharmakologischen Untersuchung qualitativ dieselbe physiologische Wirksamkeit wie das synthetisch gesuchte Adrenalin, wodurch der richtige Weg der Konstitutionsermittlung gekennzeichnet war.

Unter den verschiedensten Namen, wie Epidéphrin, Suprarenin, Epirenan, Hemisine, Hämostasin, Adrin, Suprarenaden, Supradin, Adrenalin, sind in den letzten Jahren Nebennierenpräparate in den Handel gekommen, welche mit dem Adrenalin mehr oder weniger gleichwertig zu betrachten sind. Unter dem Namen Eudrenin wird ein eucainhaltiges Adrenalinhydrochlorid verstanden.

Eine Neuerung in Organpräparaten bringt die Chem. Fabrik Rhenania in Aachen, indem sie die bis jetzt bekannten organischen Verbindungen aus dem Tierkörper in der Weise vor der Pepsinsalzsäure des Magens schützt, daß sie dieselben an Tannin bindet. Diese neuen Tannoprä-

³⁷⁾ Z. physiol. Chem. **43**, 240. Chem. Centralbl. 1905, I, 372.

³⁸⁾ Berl. Berichte **38**, 429.

³⁹⁾ Proc. Chem. Soc. **21**, 154. Chem. Centralbl. 1905, II, 57.

⁴⁰⁾ Berl. Berichte **37**, 4149.

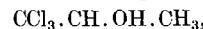
parate finden dieselbe Anwendung wie die ursprünglichen Produkte. Aus Ovarien wird auf diese Weise das Ovaron, aus Stierhoden das Teston, aus der Pankreasdrüse das Pankreon, aus der Rindsleber das Heparon, aus Rindsmuskeln das Musculon, aus Schilddrüsen das Thyron, aus der Milz das Splenon erhalten. Alle diese neuen Arzneimittel, die gegen Diabetes, Frauenleiden, Impotenz usw. Anwendung gefunden haben, werden im Magen nicht zerlegt, sondern gelangen erst in dem Darmkanal zur Resorption und zu voller Arzneiwirkung.

Die Gruppe der Schlaftabletten im engeren Sinne hat auch in der letzten Zeit eine Zunahme um einige Glieder erfahren. In der Unterabteilung, zu welcher die Alkylgruppen als wirksame Bestandteile enthaltenden Äthyl- und Methylpräparate Sulfonyl, Trional, Tetronal gehören, hat das in letzter Zeit allseitig anerkannte Veronal, eine Diäthylbarbitursäure bzw. ein Diäthylmalonylharnstoff, Einreichung gefunden, und es werden bereits einige analog zusammengesetzte Produkte, wie das Malonal, dessen Zusammensetzung noch nicht feststeht, als Ersatz empfohlen. Das lange bekannte Aldol, welches durch die Aldolkondensation aus Äthylaldehyd und verdünnter Salzsäure erhalten wird, wurde durch Camurri⁴¹⁾ mit Erfolg als brauchbares Schlafmittel in die ärztliche Praxis eingeführt. Es stellt eine dicke Flüssigkeit dar, welche leicht zu kristallisierbarem Paradol polymerisierbar ist.

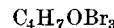
Arbeiten von Posner⁴²⁾ über Sulfonalelderivate saurer oder basischer Natur haben, auch vom pharmakologischen Standpunkt aus, sehr interessante Resultate gezeitigt. Derselbe untersuchte die charakteristischen Veränderungen, welche die Ketosäuren beim Ersatz ihres Carbonylsauerstoffes durch 2 Alkylsulfongruppen erleiden. Die Einführung geschieht ganz analog wie bei der Sulfonylderstellung aus dem Aceton. Ohne Schwierigkeit gelingt nach Posner die Überführung des Brenztraubensäureäthylesters in den entsprechenden Disulfoncarbonsäureester, welcher eine sehr beständige Verbindung darstellt. Jedoch war es nicht möglich, durch Verseifung die entsprechende freie Säure zu erhalten, da sich auch bei größter Vorsicht stets durch Kohlensäureabspaltung das Äthylidendisulfon bildete. Auch aus dem Acetessigester und den alkylierten Acetessigestern lassen sich, wie Autenrieth bereits früher dargelegt hat, nicht die freien Carbonsäuren des Sulfonals, sondern immer nur die entsprechenden Isocrotonsäuren, Körper von sehr labilen Eigenschaften, erhalten. Hingegen gelang es Posner, aus dialkylierten Acetessigestern, in denen beide H-Atome der α-ständigen Methylengruppe substituiert waren, mit Sicherheit die zugehörigen Dialkylsulfonalecarbonsäuren zu erhalten. Diese Produkte wurden bei dem großen Interesse des Sulfonals und seiner Homologen Trional und Tetronal in therapeutischer Hinsicht einer eingehenden pharmakologischen Prüfung unterzogen, wobei auch das von Posner hergestellte Amidosulfonal, also ein basisches Sulfonylderivat, untersucht wurde. Die gewonnenen Resultate bestätigten die Hans-

Meyersche Theorie der Narkose, daß nämlich nur chemisch indifferenten Körper, welche für Fett und ähnliche Verbindungen unlöslich sind, narkotische Wirkung zeigen können. So besaß z. B. die Diäthylsulfonvaleriansäure, das Disulfon der Lävulinsäure, in ihrem Natriumsalz keine giftigen oder narkotischen Eigenschaften. Nur beim Phenetid und Piperidid konnte sehr geringe narkotische Wirkung wahrgenommen werden. Ebenso war die Trionalwirkung bei einer der Trionalcarbonsäure entsprechenden Verbindungen aufgehoben, ebenso wie die Sulfonylwirkung bei Einführung der salzbildenden Amidogruppe in das Molekül völlig paralytiert wurde. Eine weitere Verfolgung der sauren oder basischen Sulfonylderivate in physiologischer Hinsicht scheint demnach aussichtslos zu sein.

Zu denjenigen Schlafmitteln, welche ihre Wirksamkeit dem Gehalt an Halogenen verdanken, ist in der jüngst verflossenen Zeit außer dem Isopral, dem Trichlorisopropylalkohol



der trotz der bedeutend geringeren Giftigkeit etwa zweimal so wirksam wie das Chloralhydrat ist, noch das Brometon hinzugekommen, unter welcher Bezeichnung der tertiäre Tribrombutylalkohol



verstanden wird. Derselbe, ein kampferartig riechendes und schmeckendes Produkt, hat sich bei Schlaflosigkeit von Epileptikern und Nervenkranken gut bewährt.

Ein neues Lokalanästheticum wird von den Farbenfabriken vorm. Fr. Bayer & Cie. in Elberfeld unter dem Namen Alypin⁴³⁾ in den Handel gebracht. Dasselbe stellt das von Impens und Hofmann zuerst gewonnene salzaure Salz des Benzoyltetramethylaminooäthyldimethylcarbinols vor. Da es große Resorbierbarkeit durch die Schleimhäute aufweist, soll es imstande sein, das Cocain vollständig zuersetzen zumal es außerdem bedeutend weniger giftig als jenes ist und keine von dessen unangenehmen Nebenwirkungen, wie Mydriase, Gefäßverengerungen und Akkommodationsstörungen der Augen, zeigt.

Zum gleichen Zwecke wurde eine andere Base von ähnlicher chemischer Zusammensetzung, ein p-Aminobenzoyldiäthylaminooäthanol unter dem Namen Novocain in den Arzneischatz eingeführt, welcher nach den bis jetzt gemachten therapeutischen Erfahrungen eine große Zukunft vorausgesagt werden muß.

Ein drittes hierhergehöriges Präparat ist das unter dem Namen Stovain⁴³⁾ in den Handel gebrachte salzaure Salz des Dimethylaminobenzoyldimethyläthylcarbinols, welches in seinem Verhalten sehr an die Alkalioide erinnert. Nach Versuchen von Sonnenburg wird durch subkutane Injektion von Stovainlösungen weitverbreite Anästhesie erzeugt, unter welcher die verschiedensten Operationen ausgeführt werden können. Es wird von der A.-G. J. D. Riedel in Berlin hergestellt.

Die Basen der Angosturarinde fanden eine neue Bearbeitung durch Beckurts und

⁴¹⁾ Pharm.-Ztg. 1905, 729.

⁴²⁾ Chem.-Ztg. 1905, 1107.

⁴³⁾ G. Arends, Neue Arzneimittel und Spezialitäten, Berlin 1905 bei Jul. Springer.

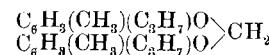
G. F r e i c h s⁴⁴⁾). Zunächst konnten frühere Angaben über die bereits bekannten Basen Cusparin, Cusparidin, sowie Gallipin und Gallipidin bestätigt werden, ferner wurden von den Verfassern leicht auszuführende Trennungsmethoden der aus der Rinde erhaltenen Gemische von kristallisierten und amorphen Basen ausgearbeitet. Dieselben gründen sich auf das verschiedene Verhalten derselben gegen stärkere Mineralsäuren und einige organische Säuren, wie Essig- oder Weinsäure. Eine neue Base der Formel $C_{34}H_{38}N_2O_5$, das C u s p a r e i n , welche schön kristallisierende Nadeln bildet, konnte isoliert werden; dieselbe ist nach den bis jetzt gemachten Beobachtungen nicht mehr imstande, Salze zu bilden. Ebenso wenig ließen sich bis jetzt von den amorphen Basen, die dünne Öle bilden, Salze gewinnen. Von den kristallisierenden Basen wurde eine Reihe von Salzen hergestellt und beschrieben.

Unter den antiseptisch und desinfizierend wirkenden Arzneimitteln, welche im verflossenen Jahre zur Einführung gelangt sind, nehmen die zahlreichen Formaldehydpräparate wohl die erste Stelle ein. Insbesondere ist die Verwendung von Formaldehyd für innere Erkrankungen in steter Zunahme begriffen, nachdem die scheinbare toxische Wirkung desselben bei innerlicher Verabreichung heute nur als eine Reizwirkung erkannt worden ist. Diese läßt sich aber unschwer durch Bindung des Formaldehydes an andere Substanzen verhindern, wodurch dasselbe erst im Organismus durch langsame Abspaltung zur Wirkung kommt. Auf solche Verbindungen mit Tannin, Harnstoff, Urethanen usw. sind Patente genommen worden, da die so erhaltenen Verbindungen wertvolle Arzneimittel abgeben, die den Magen unzersetzt passieren, um erst im alkalischen Darm zur Wirksamkeit zu gelangen.

In dieser Weise erklärt sich zum Beispiel die therapeutische Wirkung des Salicylsäuremethyleneacetates, welches als I n d o f o r m von der Chem. Fabr. von Fr. Schulz in Leipzig als Heilmittel bei Gicht, Rheumatismus, Nerven- und Nierenleiden hergestellt wird. Dasselbe wird im alkalischen Dünndarm verseift, wobei zunächst Methylenglykol gebildet wird, aus welchem dann allmählich das Formaldehyd in Freiheit gesetzt wird. Die Darstellung des Indoforms erfolgt durch Einwirkung von Formaldehyd auf Acetylsalicylsäure. Das Gleiche gilt von dem durch die Firma Kalle & Cie. in Biebrich hergestellten F o r m i c i n , welches ein Kondensationsprodukt des Formaldehyds mit Acetamid ist und als sirupartige Flüssigkeit in den Handel kommt, deren wässrige Lösung schon bei 30° unter Abspaltung von Formaldehyd zerlegt wird. Da dieselbe im Gegensatz zu Formaldehyd Metalle nicht angreift, wird sie mit Vorteil zur Desinfektion von Instrumenten benutzt, jedoch wird sie auch in der internen Therapie erfolgreich verwendet.

Ein Kondensationsprodukt mit Thymol ist das Thymoform, welches als sehr wirksames Antisepticum bei eiternden Wunden an Stelle von Jodoform und Dermatol dient. In demselben ist der Formaldehyd dem Anschein nach acetalartig gebunden, da das Thymoform beim Kochen

mit Schwefelsäure leicht Formaldehyd abspaltet, ohne jedoch in Alkali löslich zu sein. Demselben kommt vermutlich die Formel



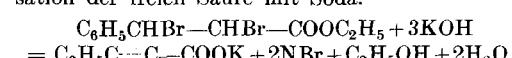
zu.

Ein anderes neues Desinfektionsmittel, welches eine flüssige Glycerinkaliumseife mit 10—25% Formalingehalt darstellt, kommt als F o r m y s o l als wirksames Produkt bei gewissen Hautkrankheiten zur Verwendung. Ähnliche Präparate sind das M e l i o f o r m und das M ü g l i t z o l , von denen letzteres nach den Analysen von Z e r n i k noch essigsaurer Tonerde, letzteres ichthyolartige Stoffe enthält.

Auch die unter den verschiedensten Namen erschienenen K r e s o l p r ä p a r a t e , wie M e t a k a l i n , ein festes Kresolseifenpräparat, oder die C r e l u t i o n und C r e m u l s i o n genannten flüssigen Produkte, haben eine stetige Steigerung ihres Verbrauches zu verzeichnen. Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der drei isomeren Kresole von W e s e n b e r g⁴⁵⁾ haben gezeigt, daß das wirksamste Desinfiziens das Metakresol ist, während das Orthokresol fast gar keine Wirkung aufweist. Die Orthoverbindung steht in der Mitte bezüglich der Giftigkeit, die Metaverbindung ist trotz ihrer hohen Wirksamkeit am wenigsten giftig, weshalb ihr auch von den drei Isomeren der höchste Handelswert zukommt.

Sowohl als inneres Antisepticum als auch für äußerliche Zwecke zur Herstellung von Verbandsstoffen, Seifen, Pflastern usw. soll das von der Firma Nördlinger in Flörsheim aus Buchenholztee gewonnene F a g a c i d Verwendung finden. Es ist eine schwarze pechähnliche Masse, die sich leicht im Mundspeichel löst, ihrer chemischen Natur nach scheint sie keine einheitliche Zusammensetzung zu besitzen. Nach Analysen von A u f r e c h t⁴⁶⁾ besteht sie aus etwa 74% C, 8,7% H, 6,7% O + N und 10% Asche. Eine 2%ige Lösung des Fagacids entspricht in ihrer entwicklungs hemmenden Energie einer 5%igen Cabolsäurelösung.

Starke bakterizide Eigenschaften besitzt auch die Phenylpropionsäure, deren Natriumsalz in 25%iger wässriger Lösung als T h e r m i o l⁴⁷⁾ zu Inhalationen bei Kehlkopf- und Lungentuberkulose Anwendung gefunden hat. Man wendet es in eigens hierzu konstruierten Apparaten in allmählich steigender Dosis von 1/2—3%iger Lösung an. Die Darstellung der Phenylpropionsäure erfolgt durch mehrstündigiges Erhitzen von Zimtsäureäthylester dibromid mit alkoholischer Kalilauge und Neutralisation der freien Säure mit Soda:



Das Natriumsalz bildet ein leichtlösliches, weißes Pulver von etwas scharfem Geschmack, seine wässrige Lösung wird beim Kochen zersetzt und rötet dann Phenolphthalein. Vom Organismus wird das Salz sehr schnell resorbiert und läßt sich später im Harn nachweisen. Fabrikant ist Th. Schuchardt in Görlitz.

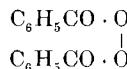
⁴⁵⁾ Pharm.-Ztg. 1905, Nr. 27.

⁴⁶⁾ Pharm.-Ztg. 1905, Nr. 40.

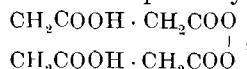
⁴⁷⁾ Z e r n i k , Apothekerztg. 1905, 382.

Das Trinitrophenolsilber wird als P i k r a t o l wegen seiner stark desinfizierenden Kraft in der Hautpraxis in Form von Vaginalkugeln und Urethraltäbchen verwendet. Es enthält 30% Silber. Eine Silbereiweißverbindung N o v a r g a n , welche von Heyden in Radebeul bei Dresden in den Handel gebracht wird, soll vor ähnlichen Präparaten wie Protargol, Collargol u. a., eine Reihe von Vorzügen besitzen. In denselben ist wie in den analogen Produkten das Silberion durch die gewöhnlichen Reagenzien nicht nachweisbar. Eine Analyse von A u f - r e c h t⁴⁸⁾ ergab 75,2% Proteinstoffe, 15,18% Asche, in welcher noch 9,87% Silber gefunden wurden. Der hohe Silbergehalt bedingt eine große bakterientötende Wirkung, in welcher es viele silberorganische Verbindungen übertrifft; nach den angestellten Versuchen ist es etwas schwächer als Ichthargan.

Schließlich gebürt noch den verschiedenen S u p e r o x y d e n in ihrer Eigenschaft als Desinfizienten kurze Erwähnung. Dem Wasserstoffsperoxyd „Perhydrol“ sind die Superoxyde des Magnesiums, Natriums, Zinks in dem Verbrauch als Arzneimittel gefolgt, und in der letzten Zeit kamen noch eine Anzahl von organischen Präparaten, die ebenfalls ihre Arzneiwirkung der leichten Abgabe von Sauerstoff in statu nascendi verdanken, hinzu, so zum Beispiel das B e n z o y l s u p e r o x y d



welches aus Natriumsperoxyd und Benzoylchlorid dargestellt wird, oder die durch Behandeln intramolekularer Anhydride zweibasischer Säuren mit Wasserstoffsperoxyd erhältlichen Verbindungen, wie das B e r n s t e i n s ä u r e s u p e r o x y d



welches durch Hydrolyse in die ebenfalls stark antiseptische B e r n s t e i n m o n o p e r s ä u r e , $\text{CH}_2\text{COOH} \cdot \text{CH}_2\text{COOOH}$, übergeht.

Wie alle R a d i u m p r ä p a r a t e therapeutisches Interesse gewonnen haben, so wurde auch das T h o r n i t r a t wegen seiner antiseptischen und antifermentativen Wirkung mit Erfolg bei Tuberkulose und bei Hautkrankheiten in Anwendung gebracht, ferner ähnlich wie das radioaktive Wasser und das radioaktive Wismutnitrat ein weiteres Radiumpräparat unter dem Namen R a d i o p h o r , das in jeder Form zur Anwendung gelangt, sowohl in Substanz als auch in Form von Überzügen auf Pflastern. Es soll den Vorzug der Billigkeit und der Haltbarkeit besitzen, doch stehen nähere Angaben, ob es sich um eine Radiumverbindung oder lediglich um einen Träger der Radiumemanation handelt, zurzeit noch aus.

Auf dem Gebiete der S t ä r k u n g s m i t t e l ist auch im verflossenen Berichtsjahr eine größere Anzahl neuer Präparate erschienen, die mit den zahlreich vorhandenen Produkten aus tierischem und pflanzlichem Eiweiß, sowie den Eisen- und Hämoglobinpräparaten mannigfachster Natur in Wettbewerb treten sollen. Im Vordergrunde stehen zurzeit die L e c i t h i n p r ä p a r a t e , bei denen das der modernen Heilmittellehre zugrunde liegende

Prinzip, aus den Rohstoffen nur die wirksamen Bestandteile in möglichst genau dosierbarer Form zu isolieren und therapeutisch zu verwerten, unverkennbar zutage tritt. Zum Teil als reine Lecithine aus Hirnsubstanz, Knochenmark, Eidotter oder in Kombinationen mit anderen Arzneistoffen, existiert heute im Handel eine lange Reihe von solchen Präparaten, die ähnlich den eisenhaltigen Arzneimitteln von tonischer Wirkung angewendet werden. Hierher gehören die Produkte⁴⁹⁾ L e c i n , L e c i t h a n , L e c i t h c e r e b r i n , L e c i t h m e d u l l i n , O v o l e c i t h i n , L e c i t h i n - A l b u m i n a t , - K a k a o , - L e b e r t r a n , - M a l z e x t r a k t , - P e r d y n a m i n , L e c i t h i n e r v i n , L e c i t h i n o g e n , L e c i t h o g e n , L e c i t h o l , die B r o m - u n d J o d - l e c i t h i n e und andere mehr. Wertvolle Arbeiten zur Charakterisierung und Gehaltsbestimmung der einzelnen Sorten mit umfangreichem analytischem Material lieferte F e n d l e r⁵⁰⁾, indem er die Lecithine des Handels einer eingehenden Prüfung unterwarf. Als zuverlässiges Mittel zur Wertbestimmung erscheint immer noch die Bestimmung des Gehaltes an Lecithinphosphorsäure. Auf Grund seiner Versuche empfiehlt F e n d l e r , daß der Gehalt der Präparate an Reinlecithin deklariert werden soll, um eine einheitliche und gleichmäßige Dosierung zu ermöglichen. Als reizloses Eiweißnährpräparat wird das Kaseinprodukt B i o s o n , welches 0,24—0,34% Eisen und etwa 1,5% Lecithin enthält, als Zusatz zur täglichen Nahrung empfohlen. B i o f e r r i n ist ein flüssiges Hämoglobinpräparat aus sterilem Ochsenblut, welches nach dem Defibrinieren und nach Entfernung der ätherlöslichen Stoffe durch Zusatz von Glycerin und aromatischen Substanzen zum Serum als blutrote Flüssigkeit von nicht unangenehmem Geruch und Geschmack gewonnen wird. Außerdem wurde der Arzneischatz durch einige Fleischextrakte und Peptone bereichert. Billigen Ersatz der letzteren sollen die neuerdings dargestellten H e f e e x t r a k t e bilden, die unter verschiedenen Namen, wie M y k o - d e r m i n , T r y g a s e , Z y m i n , als diätetische oder blutreinigende Mittel Verwendung finden; dieselben werden meistens durch Reinigung und Extraktion von Bierhefe erhalten.

Die K o l l o i d e d e r M e t a l l e , welche zum Teil schon seit langer Zeit, wie die Eisenpräparate verschiedener Art, in therapeutischer Verwendung stehen, sind durch die Arbeiten von P a a l , V a n n i n o , G u t b i e r und anderen im vergangenen Jahre wieder um eine Reihe von neuen Verbindungen bereichert worden. Die physiologische Chemie hat die auffallend große Beeinflussung des Verlaufes vieler chemischer Reaktionen durch die Kolloide auf gewisse Vorgänge im menschlichen Körper übertragen, und in der Tat haben die theoretischen Betrachtungen zur Einführung einer ganzen Anzahl neuer wirksamer Arzneimittel geführt. Zu den kolloidalen Wismut-, Silber-, Eisen-, Arsen-, Quecksilber-, Calcium-, Kupfer-, Mangan-Arzneimitteln ist als neuestes das K o l l a u r i n , A u r u m k o l l o i d a l e , eine Goldlösung vom Typus der „reinen“ Kolloide, hinzugekommen. Dieselbe wird durch

⁴⁸⁾ A rends , I. c.

⁴⁹⁾ A rends , I. c.

⁵⁰⁾ Apothekerztg. 1905, 3.

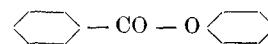
Reduktion von Goldlösungen mit Formaldehyd und nachfolgende Reinigung durch Dialyse gewonnenen, und findet innnerliche Anwendung bei Syphilis, Krebs und Skrophulose. Einem anderen neuen Arzneimittel kolloider Art, dem *kolloidalem Baryumcarbonat*, welches aus Baryum-methylat und Kohlensäure als gelatinöse Verbindung $\text{BaCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, auch als Polycarbonat, erhalten werden kann, wird von Neuberg eine Zukunft vorausgesagt, da die Baryumsalze digitalisähnlich wirken, während die kolloidale Natur die toxischen Eigenschaften der kristallisierten Baryumverbindungen stark abschwächt. Eine ähnliche Verminderung der schädlichen Nebenwirkung des Baryums wird bei einem neuen Diruretikum, dem *Barutin*⁵¹⁾, einem Doppelsalz von Baryumchlorid und Theobrominnatriumsalicylat, bewirkt. In demselben ist die diuretische Wirkung des Theobromins mit der blutdrucksteigernden Wirkung des Baryums vereinigt, während die gefäßverengernde Wirkung des Chlorbaryums durch das Theobromin erheblich reduziert erscheint, weshalb es mit Vorteil bei Erkrankungen der Nieren gegeben wird.

Neben dem Barutin mögen als neue Diureтика noch Erwähnung finden das *Uro-citrat*, ein Theobromin-Natriumcitrat, das *Solutrol*, eine Nukleotinphosphorsäure oder Thyminsäure $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{15} \cdot 2\text{P}_2\text{O}_5$, und endlich die Formalinpräparate *Uropurgol* (methylencitronensaurer Urotropin) und *Uristannin* (Hexamethylen-Lithiumbenzoat), von denen ersteres vermutlich identisch ist mit dem Neu-Urotropin und dem Helmitol.

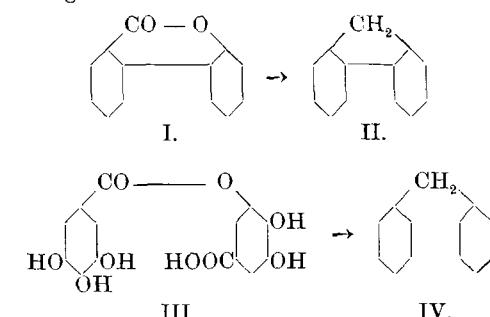
Von großer praktischer Bedeutung für die verschiedensten pharmazeutischen Arbeiten ist eine Reihe von Beobachtungen, die zum Teil schon vor längerer Zeit von E. Schaefer⁵²⁾ über den Einfluß alkalischer Substanzen auf gewisse Vorgänge der spontanen Oxydation gemacht worden sind. Meist lassen sich diese Veränderungen durch Autoxydation in der pharmazeutischen Praxis schon äußerlich in sehr charakteristischer Weise an der Färbung von Pflanzenauszügen usw. erkennen. Die aus Drogen hergestellten Flüssigkeiten enthalten meist erhebliche Mengen von Verbindungen aus der Gruppe der Gerbstoffe, der höheren und niederen Phenole, der Chromogene usw., welche unter gewissen Bedingungen durch besonders auffallende spontane Oxydation und damit verbundene Farbänderungen sich auszeichnen. Unter Hinweis auf die Arbeiten von Schönbein, Engeler, Manchot und anderen zeigt Schaefer, daß der die Oxydation befördernde Einfluß keineswegs an die Gegenwart stärkerer Alkalien oder an konz. Lösungen alkalischer Stoffe gebunden ist, sondern daß er sich auf ein ungeahnt weites Gebiet der heterogensten Substanzen alkalischer Reaktion erstreckt, wie er sich auch in großen Verdünnungen gelöster Stoffe alkalischen Charakters konstatieren läßt. An einer Anzahl organischer Substanzen, wie Gallusgerbsäure, Pyrogallol, Chinon, Aloin, Chrysarobin, Brasilin, wurde der mächtige Einfluß der minimalsten Men-

gen von alkalischen Stoffen (Pflanzenbasen, Ammoniakderivaten, Salzen) auf die Oxydation dieser Vertreter der in der Pflanzenwelt weitverbreiteten phenol- oder chinonartigen Benzol-, Anthracen- und Pyronderivate nachgewiesen.

Nach den Untersuchungen von M. Nierenstein⁵³⁾ über die Spaltungsprodukte der Gerbstoffe scheint allen Gerbstoffen der Pyrogallol- und Brenzcatechinreihe die gleiche Muttersubstanz, das Tannin,



zugrunde zu liegen. Nach dieser Anschauung lassen sich unter Annahme der neuen Formeln die Gerbstoffe als Oxytannonsäuren auffassen, die Kerne stellen je nach der Art der Verbindung einen Gallussäure-, Protocatechusäure-, Kaffeesäure-, Zimtsäure-, Salicylsäurerest vor. Derselbe Forscher⁵⁴⁾ findet eine Bestätigung seiner Anschauung in einer Reaktion, die er in letzter Zeit ausführen konnte, indem es ihm gelang, aus dem Tannin durch Zinkstaubdestillation Diphenylmethan zu erhalten. Von der Erwägung ausgehend, daß verschiedene Verbindungen der Konstitution I bei der Zinkstaubdestillation Fluoran II geben, erwartete er, daß das Tannin als Digallussäure III in Diphenylmethan IV übergeführt werden könnte, welche Annahme auch durch das Experiment bestätigt wurde.



Nach Nierenstein sprechen für die Auffassung des Tannins als Digallussäure:

1. der Zerfall des Tannins in Gallussäure.
2. der Zerfall des Herzog-Tschernetschen Methylotannins in Dimethyl- und Trimethyläther der Gallussäure.
3. das Auftreten von Diphenylmethan bei der Zinkstaubdestillation.

Gegen die Auffassung als Digallussäure wird das hohe Molekulargewicht und Drehungsvermögen angeführt. Das Zurückgehen des Drehungsvermögens bei der Methylierung führte nun zur Vermutung, daß dem Tannin hartnäckig anhaftende Zuckerarten eine Erklärung dieses merkwürdigen Verhaltens ermöglichten. Nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnis der natürlichen Gerbstoffe muß die Frage heute noch als eine offene bezeichnet werden. Die bereits früher beobachtete Bildung von Zucker bei der Spaltung von natürlichem Tannin wurde in der letzten Zeit durch Versuche von Utz⁵⁵⁾ bestätigt, der bei der Behandlung von Tannin mit starker Salz-

⁵³⁾ Chem.-Ztg. 1905, Rep.-Nr. 7.

⁵⁴⁾ Berl. Berichte 38, 3641.

⁵⁵⁾ Chem.-Ztg. 1905, 31.

säure neben Furfurol und Lävulinsäure auch Glykose unter den Spaltungsprodukten nachweisen konnte. Trotz zahlreichen Arbeiten auf diesem Gebiete ist es bis heute noch nicht gelungen, eine vollkommene Trennungsmethode der Tannine von den aus den Gerbstoffen stammenden Zwischenprodukten (vermutlich glykosidischer Natur) aufzufinden. Vielleicht bringt der lebhafte Meinungsaustausch über einige strittige Fragen der Gerbstoffforschung, der zur Zeit in der pharmazeutischen Fachliteratur⁵⁶⁾ stattfindet, das für mehrere Zweige der angewandten Chemie so wichtige Problem seiner endgültigen Lösung näher.

Über die Darstellung von Salicylsäure aus Orthokresol und ein neues Verfahren zur Herstellung von Aurin.

Von Dr. Chr. RUDOLPH.

(Eingeg. d. 10.1. 1906.)

Vor längerer Zeit, in den Jahren 1888 und 1889, habe ich einige Versuche angestellt, die die technische Verwertung der im Steinkohlenteer vorhandenen Kresole bezwecken. Diese Arbeiten haben zu einem Verfahren geführt, mit dessen Hilfe das Orthokresol glatt in Salicylsäure übergeführt werden kann. Zurzeit, als ich meine Versuche begann, war bereits bekannt, daß die Kresole beim Erhitzen mit überschüssigem Ätzkali unter Wasserstoffentwicklung geringe Mengen von Oxybenzoësäuren liefern¹⁾. Es war ferner bekannt, daß die oxydierende Wirkung schmelzender Alkalien auf organische Verbindungen durch die Anwesenheit von chlor- oder salpetersauren Salzen erheblich gefördert wird, wie es z. B. bei der technischen Darstellung von Alizarin aus anthrachinonsulfosaurem Natrium der Fall ist²⁾.

Gestützt auf diese Tatsachen, konnte man leicht auf die Idee kommen, durch Zugabe von Oxydationsmitteln zur Alkalischmelze der Kresole die Ausbeute an Oxybenzoësäuren zu erhöhen; und tatsächlich ergaben auch schon die ersten Versuche, die mit chlorsaurem Kalium als Oxydationsmittel angestellt wurden, sehr günstige Resultate.

Bei der Ausführung einer solchen Oxydationsschmelze wurde die berechnete Menge des feingepulverten Chlorats in kleinen Mengen und unter gutem Umrühren in die auf ca. 220° erhitzte Lösung von Orthokresol in hochkonzentrierter Kalilauge eingetragen; als guter Sauerstoffüberträger erwies sich hierbei das Kupfer.

Außer mit Chlorat wurden auch mit neutralem chromsauren Alkali als Oxydationsmittel gute Resultate erhalten, und zwar beispielsweise unter folgenden Bedingungen. Man erhitzt ein Gemenge

⁵⁶⁾ Thoms, Ber. d. pharm. Ges. 15, 303. Virchow, Ber. d. pharm. Ges. 15, 348. Glücksmann, Pharm. Prax. 1905, 300.

¹⁾ Barth, Liebigs Ann. 154, 359—361.

²⁾ Friedländer, Fortschritte der Teerfarbenfabr. I, 302.

von 1 T. Orthokresol mit 4—5 T. Ätzkali und 2,4 bis 2,5 T. Natriumchromat (Na_2CrO_4) unter Zusatz von etwas Wasser so lange auf 210—240°, bis das Chromat reduziert ist, und fällt dann aus der in Wasser gelösten und filtrierten Schmelze die gebildete Salicylsäure mit Salzsäure.

Große Ähnlichkeit mit dem beschriebenen Verfahren hat das von P. Friedländer und Löw-Beer zum Patent angemeldete Verfahren zur Darstellung von Oxybenzoësäuren aus den entsprechenden Kresolen (P. A. F. 20 269 aus Kl. 12g, ausgel. am 18. Dez. 1905). Die Anmelder nehmen die Oxydation der Kresole ebenfalls in Gegenwart überschüssiger Ätzalkalien vor und benutzen Metalloxyde bzw. Superoxyde als Oxydationsmittel.

Das von mir ausgearbeitete Verfahren zur Darstellung von Salicylsäure aus Orthokresol gelangte nicht zur Ausführung im Großen, da eine erfolgreiche Konkurrenz mit dem alten Kolbeschen Verfahren zweifelhaft erschien.

Im Laufe der eben geschilderten Arbeiten wurde nun noch eine Beobachtung gemacht, die ich kurz erwähnen möchte, indem ich mir ausführlichere Angaben für eine spätere Abhandlung vorbehalte. Als nämlich versucht wurde, die Oxydation des Orthokresols zu Salicylsäure mit neutralem Chromat in konz., natronalkalischer Lösung unter Druck bei 170—190° auszuführen, wurde unter Reduktion des Chromats zu Chromoxyd eine intensiv rot gefärbte Flüssigkeit erhalten, die lebhaft an eine alkalische Rosolsäurelösung erinnerte und auch ähnliche Reaktionen zeigte. Infolgedessen vermutete ich folgenden Verlauf der beobachteten Farbstoffbildung. Zunächst war aus einem Teile des Orthokresols durch Oxydation Salicylsäurealdehyd gebildet worden; dieser Aldehyd hatte sich dann mit 2 Molekülen Orthokresol unter Wasseraustritt zu einem Trioxytriphenylmethan vereinigt, und schließlich war diese Leukoverbindung durch die oxydierende Wirkung des Chromats in den mit dem Aurin isomeren Farbstoff übergeführt³⁾

Wenn diese Auffassung richtig war, durfte man erwarten, daß bei der Oxydation eines Gemenges von 1 Mol. Parakresol mit 2 Mol. Phenol Aurin entstehen würde; die angestellten Versuche entschieden in bejahendem Sinne. Nach einigen Vorversuchen wurde unter folgenden Bedingungen eine gute Ausbeute an Aurin erhalten. Ein Gemenge von 108 g Parakresol mit 188 g Phenol wird in 400 g 32% Natronlauge gelöst und mit einer Lö-

³⁾ Von älteren Arbeiten über die Bildung von Aurin oder Rosolsäure, usw. durch Oxydation von Gemischen aus Phenol und Kresolen seien hier erwähnt: Caro, Z. f. Chemie 1866, 511 und 563. Zulkowsky, Ber. Berichte 1877, 1201 (Oxydation von 2 Mol. Kresol und 1 Mol. Phenol in Schwefelsäure mit Arsensäure.)

Ich verweise ferner noch auf die Abhandlungen:

1. von Liebermann und Schawarz: Über die Kondensation von Salicylaldehyd mit Phenol bei Gegenwart von Schwefelsäure. Ber. Berichte 1876, 800 und
2. von Remeyer und Tieemann: Über die Bildung von Rosolsäure bei der Einwirkung von Chloroform auf eine alkalische Phenolösung. Ber. Berichte 1876, 824 und 1268. Diese Reaktion wurde von Guarechi zuerst beobachtet. Ber. Berichte 1872, 1055.