

zunächst sympathisch gegenüber, hat jedoch neuerdings seine Ansichten geändert, was in dem 1907 gefaßten Beschuß, von der Festsetzung einer Mindestgrenze für den Fettgehalt abzusehen, zum Ausdruck gelangte. Um den Einfluß dieses Beschlusses auf den Fettgehalt des Handelskakaos kennen zu lernen, hat Beythien im Laufe des Jahres 1908 eine größere Anzahl von Kakaoproben untersucht und gefunden, daß von den 35 Firmen, deren Erzeugnisse zur Untersuchung gelangten, 13 Kakaopulver mit weniger als 20% und 25 solche mit weniger als 25% Fett herstellten.

Mit dem Nachweis der sogenannten Aufschließungsverfahren des Kakaos befaßt sich eine längere Arbeit von K. Farnsteiner<sup>167)</sup>. — R. Reich<sup>168)</sup> berichtete über Farbenreaktionen einiger ätherischer Öle mit Berücksichtigung der Untersuchung der Fette gewürzter Schokoladen. Die Arbeit wurde mit Rücksicht auf die von Gerber<sup>169)</sup> gemachte Beobachtung ausgeführt, daß häufig die Fette reiner, sesamölfreier Schokoladen mit Furfurolsalzsäure und mit Zinnchloridlösung eine Rotfärbung geben, und daß diese Reaktion durch gewisse Würzstoffe, wie Nelken, Zimt, Vanille, Benzoeharz und Perubalsam bedingt wird. Bezuglich der Ergebnisse der Arbeit ist das Original einzusehen.

Nach K. B. Lehmann<sup>170)</sup> gelangen beim Tabakrauchen aus 1 g Zigarre etwa 5 mg Nicotin, 1,2 mg Pyridin und 5 mg Ammoniak in die Mundhöhle. Verf. vertritt die Ansicht, daß das Nicotin der wichtigste und bisher der praktisch einzige in Frage kommende giftige Körper des Tabakrauchers sei; ohne Bedeutung seien für den Raucher Kohlenoxyd, Schwefelwasserstoff, Blausäure und Pyridin. — Nach C. Fleg<sup>171)</sup> sind die im Tabakrauch vorhandenen Mengen Kohlenoxyd so gering, daß bei Tieren und Menschen eine Kohlenoxydvergiftung selbst bei dauerndem Aufenthalt in mit Tabakrauch gefülltem Raum nicht in Frage kommen kann. — Siehe auch: J. Habermann und R. Ehrenfeld, zur Kenntnis des Zigarrenrauches<sup>172)</sup>.

#### Gebrauchsgegenstände.

Nach einem Gutachten des Kaiserlichen Gesundheitsamtes an den Staatssekretär des Innern vom 17. September 1899<sup>173)</sup> betr. Zinngittern fallen Bleisoldaten in bemaltem Zustande im allgemeinen nicht unter die Ziffer 2 des § 12 des Nahrungsmittelgesetzes. Bezuglich der Zusammensetzung der Farben ist der Fabrikant durch das Gesetz, betr. die Verwendung gesundheitsschädlicher Farben, vom 5. Juli 1887

gebunden. — Über bleihaltige Kinderspielwaren ist außerdem in dieser Zeitschrift eine Arbeit von Otto Mezger und Karl Fuchs<sup>174)</sup> erschienen.

Über das Verhalten von metallischem Aluminium in Berührung mit Milch, Wein und einigen Salzlösungen berichtet Franz v. Fillinger<sup>175)</sup>. Die Arbeit führt zu einer Bestätigung der Beobachtung von Plagge und Lebbin<sup>176)</sup>, wonach vom sanitären Standpunkte Bedenken gegen die Verwendung von Trink- und Kochgeschirren aus Aluminium nicht bestehen. Insbesondere wurde festgestellt, daß metallisches Aluminium auch in Berührung mit Milch, selbst dann, wenn diese schon sauer geworden ist, ganz unbedenklich ist.

### Jahresbericht über die Neuerungen und Fortschritte der pharmazeutischen Chemie im Jahre 1908.

Von F. Flury.

(Fortsetzung von S. 827)

#### Verbindungen mit anorganischen Radikalen.

Über das Dimethylat oxyd berichtet A. Michaelis<sup>86)</sup>. Dasselbe, eine p-Dimethylaminophenylarsinsäure,  $(\text{CH}_3)_2\text{N.C}_6\text{H}_4.\text{AsO}(\text{OH})_2$ , ist schon früher von Michaelis und V. Bruder<sup>87)</sup> durch Oxydation von Dimethylanilinarsenoxyd,  $(\text{CH}_3)_2\text{N.C}_6\text{H}_4.\text{AsO}$ , das in Wasser suspendiert war, mit Quecksilberoxyd erhalten worden, bei welcher Darstellung aber nur geringe Mengen gewonnen werden konnten. Eine neue, sehr leichte und bequeme Darstellungsmethode dieser Arsinsäure besteht nach Michaelis in der Oxydation des Dimethylarsenoxyds mit Wasserstoffsuperoxyd bei Gegenwart von Alkali. Die Arsinsäure wird aus dem Reaktionsgemisch durch verd. Essigsäure ausgefällt. Wie Michaelis und Rabenro<sup>88)</sup> gezeigt haben, läßt sich das Dimethylarsenoxyd durch Einwirkung von Arsentrichlorid auf Dimethylanilin darstellen. Die direkte Umwandlung dieser Verbindung in die Arsinsäure ohne vorherige Isolierung läßt sich nach einer vereinfachten Methode in der Weise durchführen, daß man das aus Dimethylanilin und Arsentrichlorid erhaltene Dimethylanilinarsenoxyd in dem Reaktionsgemenge beläßt und die alkalisch gemachte Lösung durch Ausschütteln mit Petroläther von überschüssigem Dimethylanilin befreit, die rückständige alkalische Flüssigkeit mit Wasserstoffsuperoxyd versetzt und

<sup>167)</sup> Z. Unters. Nahr.- u. Genußm. **16**, 625.

<sup>168)</sup> Z. Unters. Nahr.- u. Genußm. **16**, 452.

<sup>169)</sup> Z. Unters. Nahr.- u. Genußm. **13**, 65.

<sup>170)</sup> Münch. Med. Wochenschr. **55**, 723; Chem. Zentralbl. 1908, I, 1640.

<sup>171)</sup> Compt. r. d. Acad. d. sciences **146**, 776; Chem. Zentralbl. 1908, I, 1901.

<sup>172)</sup> Z. physiol. Chem. **56**, 363.

<sup>173)</sup> Z. Unters. Nahr.- u. Genußm. **16**, 336; siehe auch Z. öff. Chem. 1908, 208.

<sup>174)</sup> Diese Z. **21**, 1556 (1908).

<sup>175)</sup> Z. Unters. Nahr.- u. Genußm. **16**, 232.

<sup>176)</sup> Plagge u. Lebbin, Über Feldflaschen und Kochgeschirre aus Aluminium, Berlin 1893, Verlag von August Hirschwald.

<sup>177)</sup> Berl. Berichte **41**, 1514 (1908) u. D. R. P. 200 065. Diese Z. **21**, 1907 [1908].

<sup>178)</sup> Liebigs Ann. **320**, 295.

<sup>179)</sup> Liebigs Ann. **270**, 139.

die gebildete Arsinsäure nach beendeter Oxydation mit Essigsäure ausfällt. Die Säure läßt sich auch direkt durch Methylierung der aus arsensaurem Anilin nach Béchamps erhaltenen Aminophenylarsinsäure gewinnen. Wenn auch die so erhaltene Dimethylaminophenylarsinsäure nur in sehr geringer Ausbeute zu erhalten ist, so ist ihre Bildung doch von theoretischer Wichtigkeit, da hieraus die Parastellung der methylierten Aminogruppe zu dem Arsinsäurerest hervorgeht, wie sie nach den Untersuchungen von Ehrlich und Bertheim für die Aminophenylarsinsäure ermittelt worden ist. Der schon früher von Michaelis gegebene Hinweis, daß die aromatischen Arsenverbindungen in mancher Beziehung den aromatischen Stickstoffverbindungen ähnlicher sind als die aromatischen Phosphorverbindungen, bestätigt sich auch bei den Bildungsweisen derselben. Die Einführung arsenhaltiger Radikale in aromatische Amidoverbindungen geschieht in ähnlicher Weise wie bei der Nitro- und Nitrosogruppe. Da es bis jetzt aber nicht gelungen war, die Nitrophenylarsinsäure zu reduzieren, ließen sich Amidoderivate der Phenylarsinsäure aus dieser direkt nur sehr schwer darstellen.

Nach einer neueren Mitteilung gelang es jedoch Bertheim<sup>89)</sup>, die Schwierigkeiten, die sich der Reduktion der Nitrophenylarsinsäure bis jetzt entgegenstellten, in der letzten Zeit Herr zu werden. Die Schwierigkeit der Umwandlung der durch Nitrieren von Phenylarsinsäure erhaltenen Nitrophenylarsinsäure in die entsprechende Aminoverbindung besteht darin, daß Reduktionsmittel im allgemeinen auch auf den Arsensäurerest verändernd einwirken. So wird wohl die Nitrogruppe durch Schwefelwasserstoff zur Amidogruppe reduziert, jedoch findet gleichzeitig Schweißelung des Arsensäurerestes statt. Bertheim hob nun diese Nebenwirkung durch eine geeignete Entschweißelung nachträglich wieder auf, und so gelang es ihm, aus Nitrophenylarsinsäure die gesuchte Amidosäure herzustellen. Dieselbe Umformung gelang auch noch auf einem zweiten Wege, indem sich in dem Natriumamalgam ein Reduktionsmittel fand, das den Arsensäurerest unverändert ließ, dagegen die Nitrogruppe zur Amidogruppe reduzierte. Die auf diesem Wege erhaltene Säure ist jedoch nicht identisch mit der früher hergestellten Aminophenylarsinsäure, die als Paraverbindung erkannt worden war; denn sowohl im Schmelzpunkt, wie in den Reaktionen zeigt sie wesentliche Unterschiede, beispielsweise wird beim Erhitzen mit Jodkalium und Schwefelsäure kein Arsen abgespalten, ferner entsteht mit Bromwasser kein Tribromanilin, sondern eine gebromte Aminophenylarsinsäure. Wenn auch die Entscheidung, ob es sich um eine Meta- oder um eine Orthoverbindung handelt, noch nicht endgültig erbracht ist, dürfte es sich doch voraussichtlich um die Metasäure handeln. Die neue Verbindung kuppelt mit Diazobenzol oder Diazosulfanilsäure nicht, wohl aber entsteht mit Paranitrodiazobenzol ein gelber, in Alkali mit roter Farbe löslicher Farbstoff. Die diaziotierte Aminophenylarsinsäure kuppelt hingegen mit sämtlichen Azokomponenten zu Farbstoffen, die infolge Anwesenheit der Arsensäure-

gruppe in Soda leicht löslich sind. Wenn auch diese neue Gruppe von Farbstoffen infolge ihrer wahrscheinlichen Giftigkeit eine technische Verwendbarkeit kaum finden wird, so steht doch zu erwarten, daß sich unter ihnen wichtige Heilmittel zur Verwertung in der modernen Arsentherapie auffinden lassen.

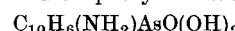
Über die durch die Arbeiten Ehrlichs und seiner Mitarbeiter über das Atoxyl in den Vordergrund des pharmakologischen Interesses gerückten primären aromatischen Arsinsäuren liegen einige Mitteilungen von O. und R. Adler<sup>90)</sup> vor. Michaelis und seine Schüler haben diese Gruppen durch ihre eingehenden Arbeiten zu leicht zugänglichen Verbindungen gemacht. So lassen sie sich durch Zersetzen der aromatischen Arsentetrachloride mit Wasser, durch Oxydation der Chlorarsine oder des Arsenobenzols bei Gegenwart von Wasser erhalten. Endlich läßt sich die Phenylarsinsäure durch Einwirkung von konz. Salpetersäure auf Monophenylarsin darstellen, wie Palmer und Dehn<sup>91)</sup> gezeigt haben. Nachdem durch die Untersuchung von Ehrlich und Bertheim erwiesen ist, daß die von Béchamps durch Erhitzen von arsensaurem Anilin gewonnene Verbindung nicht ein Arsensäureanilid, sondern eine Arsinsäure, die Paroaminophenylarsinsäure, darstellt, war es von Interesse, festzustellen, ob dem Béchampschen Verfahren eine allgemeine Bedeutung für die Synthese von aromatischen Arsinsäuren zukomme. Im Laufe der Adler'schen Untersuchungen stellte sich in der Tat heraus, daß beim Erhitzen homologer Verbindungen gleichfalls Arsinsäuren gebildet wurden. Vorläufig wurde das Verhalten des arsensauren Orthotolidins und des Alphanaphthylamins untersucht. Da die Versuche aus pharmakologischen Erwägungen veranlaßt wurden, so wurde darauf Gewicht gelegt, zu Verbindungen zu gelangen, welche die Salicylsäure und das Naphthol als Grundkomplex enthalten. Aus Orthotolidin und Arsensäure wurde eine 1-Amino-2-tolyl-4-arsinsäure



erhalten, die sich ganz analog wie die Aminophenylarsinsäure durch Essigsäureanhydrid acetylieren ließ. Durch Oxydation dieser Acetylaminotolylarsinsäure entsteht die Acetylanthranilarsinsäure der Formel  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH.CO.CH}_3)\text{COOH} \cdot \text{AsO}(\text{OH})_2$ , aus der die Acetylgruppe durch Verseifung mit Natronlauge leicht entfernt werden konnte. Die Salicylsäure von der Formel



wurde durch Diazotierung der vorgenannten Säure ohne Schwierigkeiten gewonnen. Alphanaphthylamin lieferte beim Erhitzen mit arsensaurem Naphthylamin die Aminonaphthylarsinsäure der Formel



die bei der Diazotierung in eine Oxynaphthylarsinsäure überging. Die Herstellung der arsensauren Salze läßt sich nach den gemachten Erfahrungen ersparen, wenn man die Aminbasen, wie das Tolidin oder Naphthylamin, in entsprechendem Überschuß direkt mit Arsensäure zusammen-

<sup>89)</sup> Berl. Berichte 41, 1655 (1908) u. D. R. P. 206 344 (diese Z. 21, 450 [1908]).

<sup>90)</sup> Berl. Berichte 41, 931 (1908).

<sup>91)</sup> Berl. Berichte 34, 3599 (1901).

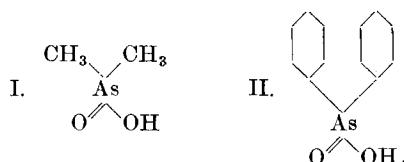
schmilzt, wodurch die Versuche zweckmäßig vereinfacht werden.

Auf dem Wege über die Diazoarsinsäure lassen sich bei Ausführung der normalen Diazospaltung ganze Reihen neuer Verbindungen voraussehen und gewinnen, so daß sich die Darstellung vieler Derivate, die bisher nur schwer erhältlich waren, zu einer außerordentlich einfachen gestaltet hat. In Benutzung dieser fruchtbaren Methode vermochte B e r t h e i m <sup>92)</sup> einerseits die Phenylarsinsäure selbst, andererseits p-substituierte Phenylarsinsäure wie die bereits bekannte p-Carboxy- und p-Äthoxyphenylarsinsäure auf leichte Art und in beliebiger Menge zu gewinnen. Neu dargestellt wurden zunächst p-Oxy- und p-Chlorphenylarsinsäure. Wie die Phenylarsinsäure eine p-Oxyphenylarsinsäure

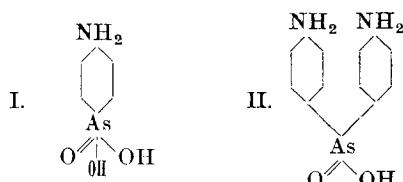


ist, so entspricht der p-Carboxyphenylarsinsäure der Name Benzarsinsäure:  $\text{COOH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{AsO}(\text{OH})_2$ .

Das aromatische Analogon der Kakodylsäure I ist die zuerst von M i c h a e l i s dargestellte Diphenylarsinsäure (II):



Auch hier gelang es früher nicht, von der entsprechenden Nitroverbindung zu der Diaminodiphenylarsinsäure zu kommen. Bei der auf Veranlassung von v. W e i n b e r g unternommenen eingehenden Prüfung der B e c h a m p s e n Reaktion erhielt L. B e n d a <sup>93)</sup> bei Einwirkung von überschüssigem Anilin auf Arsenäure zwei Produkte, nämlich die primäre Aminophenylarsinsäure (I) und die bisher unbekannte sekundäre p,p-Diaminodiphenylarsinsäure (II):

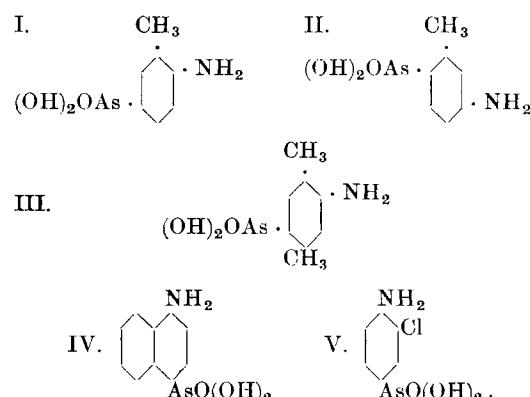


Die Reaktion ist so zu erklären, daß zwei Hydroxyle der dreibasischen Orthoarsensäure mit je einem Kernwasserstoff zweier Anilinmoleküle als Wasser austreten. Versuche, auch das dritte Hydroxyl der Arsenäure durch Arylamin zu ersetzen und damit die tertiären Verbindungen, die Triaminotriarylarsinoxyde zu erhalten, sind im Gange. Die außerordentliche Variabilität in der Herstellung von Derivaten erhellt einerseits daraus, daß man statt des Anilins Homologe verwenden kann, andererseits aus dem Umstand, daß zwei Aminogruppen im Molekül vorhanden sind, die nach den bekannten Methoden umgeformt werden können. Nach den Erfahrungen E h r l i c h s sind jedoch die Azofarbstoffe aus Diaminodiphenylarsinsäuren therapeutisch wertlos.

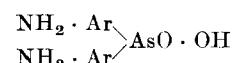
<sup>92)</sup> Berl. Berichte 41, 1853 (1908).

<sup>93)</sup> Berl. Berichte 41, 2367 (1908).

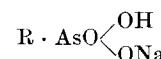
Durch die Veröffentlichung der A d l e r s e n Arbeiten veranlaßt, und um sich und den übrigen Mitarbeitern des G e o r g - S p e y e r - Hauses, d. h. den Schülern E h r l i c h s das Gebiet der Arsin-säuren zu sichern, berichten L u d w i g B e n d a und R o b e r t K a h n <sup>94)</sup> in vorläufigen Veröffentlichungen über das bisher erschlossene Gebiet und die bei der Bearbeitung desselben gewonnenen Resultate. Außer den auch von O. und R. A d l e r beschriebenen o-Toluidinarsäure (I) und der  $\alpha$ -Naphthylaminarsäure (IV) stellten dieselben analoge Verbindungen aus m-Toluidin (II), p-Xylylidin (III) und o-Chloranilin (V) dar:



Nicht nur die Homologen des Anilins, sondern auch andere Anilinderivate lassen sich demnach in substituierte Arsanilsäure überführen, die in ihrem chemischen Verhalten sich der Muttersubstanz eng anschließen. Es erwies sich hierbei, daß alle untersuchten Anilinhomologen mit unbesetzter Parastellung der Reaktion in gleichem Sinne zugänglich sind. Mit p-Toluidin wurde eine vom physiologischen Standpunkt sehr interessante Verbindung erhalten, die nach ihrer chemischen Konstitution wahrscheinlich der Stilbenreihe angehört. Neben den angeführten primären Arsin-säuren wurden auch Nebenprodukte erhalten, die sich bei der Reinigung der rohen Arsanilsäuren aus den Mutterlaugen der Natriumsalze isolieren ließen. Nach ihrer Konstitution stellen sie sekundäre Arsin-säuren dar, also aromatische Kakodylsäuren (Diaminodiphenylarsinsäuren) von der allgemeinen Formel:



Den Natriumverbindungen der primären Arsin-säuren kommt, wie dem arsanilsauren Natrium die Konstitution primärer Salze

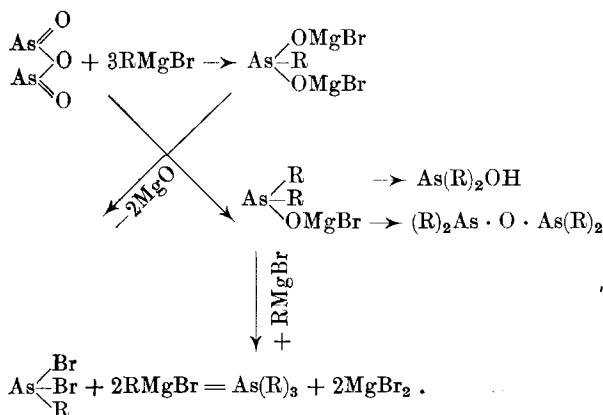


zu. Die neuen Verbindungen gleichen ihrer chemischen Natur nach der Arsanilsäure in ihren Salzen und in der Funktion der freien Aminogruppe, sie lassen sich acylieren und diazotieren, ihre Diazoverbindungen geben Farbstoffe, Phenole und Halogenderivate, die Methylhomologen lassen sich zu Carbonsäuren oxydieren usw. Eine Reihe solcher

<sup>94)</sup> Berl. Berichte 41, 1672 (1908); diese Z. 21, 2103 (1908).

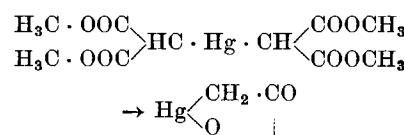
Carbonsäuren wird von K a h n und B e n d a<sup>95</sup> beschrieben, wobei es sich zunächst um die Derivate vom o- und m-Toluidin handelt, deren Acetylprodukte in Carboxyacetarsanilsäuren übergeführt wurden.

Die Einwirkung magnesiumorganischer Verbindungen auf arsenige Säure wurde von Franz Sachs und H. Kantorowicz<sup>96)</sup> untersucht. Wenn auch hierbei keine neuen Verbindungen hergestellt wurden, so bieten doch ihre Beobachtungen bei dem hohen Interesse der organischen Arsenverbindungen für die Heilkunde viel Interessantes. So wurde die Beobachtung gemacht, daß, trotzdem die arsenige Säure in Äther praktisch unlöslich ist, beim Eintragen der fein gepulverten Säure in Grignard-sche Lösungen sofort starke Reaktion unter Erwärmen und Verschwinden der Säure erfolgt. Bei der Reaktion, die nicht einheitlich verläuft, sondern je nach der metallorganischen Komponente verschiedene Endprodukte liefert, wurden beispielsweise Diphenylarsenoxyd und Triphenylarsin unter Verwendung von Phenylmagnesiumbromid und Tritiylarsin mit Tolylmagnesiumbromid erhalten usw. Die Entstehung der Körper wird durch folgendes Schema erklärt:



Die hohe Bedeutung der Aminosäuren, die wohl in erster Linie der glücklichen Kombination von Carboxyl und Aminogruppe in  $\alpha$ -Stellung benachbart entspringt, veranlaßte W. Schrauth und W. Schöller<sup>97)</sup> zur Anstellung von Versuchen, andere basische Radikale an die Stelle der Aminogruppe zu setzen, um auf diese Weise zu analog zusammengesetzten Verbindungen zu gelangen, die chemisch den Aminosäuren sehr ähnlich sein müßten und vom physiologischen Standpunkte aus je nach der spez. Wirkung der eingeführten Base interessante Eigenschaften erhoffen ließen. Vor dem Studium der gering-basischen Phosphor- und Arsenwasserstoffverbindungen wurde die Einführung des stark basischen Quecksilbers versucht, dessen große Affinität zum Kohlenstoff bereits erwiesen ist. Man hoffte so zu Fettsäuren zu gelangen, die an Stelle der Aminogruppe die  $Hg(OH)$ -Gruppe enthalten. Das von E. Fischer eingeschlagene Verfahren der Behandlung von  $\beta$ -

Halogenfettsäureestern mit Natriumamalgam, wo bei Oxyquecksilberfettsäuren erhalten werden können, ließ sich nicht auf die  $\alpha$ -Halogenfettsäureester anwenden, so daß ein planmäßiger Aufbau von  $\alpha$ -quecksilbersubstituierten Fettsäuren nicht durchführbar war. Hingegen gelang der Ersatz eines Methylenwasserstoffatoms überraschend leicht bei den Malonsäuremethylestern, durch Schütteln der in Wasser suspendierten Ester mit frisch gefälltem Quecksilberoxyd. Als erstes Glied der Reihe wurde so der Quecksilberdimalonsäuremethylester erhalten, der bei der Verseifung das Metall nicht abspaltete, sondern in radikaler Weise das letztmögliche Spaltprodukt, das Anhydrid der Oxyquecksilberessigsäure lieferte, ohne daß Zwischenprodukte, wie etwa eine Quecksilberdimalonsäure oder eine Quecksilberdiessigsäure, zu fassen waren. Der Abbau vollzieht sich also nach folgendem Schema:



In physiologischer Hinsicht kommen dem Natrium- und dem Calciumsalz in bezug auf Hefe gute desinfizierende Eigenschaften zu, ebenso lösen sie die bekannten Giftwirkungen der Quecksilbersalze in starkem Maße aus.

C. P a a l und G. K ü h n<sup>28)</sup> berichten in weiteren Mitteilungen über die O r g a n o s o l e von A l k a l i h a l o g e n i d e n , welche als Adsorptionsverbindungen mit organischen Alkalisanzen in naher Beziehung zu den in den letzten Jahren von P a a l und seinen Mitarbeitern dargestellten f e s t e n H y d r o s o l e n von Elementen, O x y - den und Salzen, welche protalbinsaures und lysalbin-saures Natrium als Schutzkolloid enthalten, in naher Beziehung stehen. Einige dieser interessanten Körper haben bekanntlich pharmazeutische und technische Bedeutung erlangt. Bei der Umsetzung von Natriummalonsäureestern mit organischen Halogenverbindungen in ätherischer oder benzolischer Lösung, beispielsweise mit Chloressig-ester, Chloraceton, Chloracetophenon entstehen Produkte, die sich durch Petroläther ausfällen lassen und neben mehr oder weniger organischer Substanz das C h l o r n a t r i u m i n k o l l o i - d a l e r F o r m enthalten. In analoger Anwendung obigen Prinzips der Umsetzung auf Brom- und Jod-verbindungen ließ sich auch die Herstellung von k o l l o i d a l e m J o d - u n d B r o m n a t r i u m durchführen, jedoch zeigen diese in ihrem Verhalten gegen Benzol und Äther durch den leichten Übergang in das unlösliche Gel gegenüber dem Chlorid eine viel geringere Stabilität der Sole.

Unter dem Namen Sulfo und Sulfidal werden Arzneimittel in den Handel gebracht, die aus dem bereits im vorjährigen Bericht erwähnten kolloidalen Schwefel bestehen. Beständige wässrige Lösungen von kolloidalem Schwefel werden nach Raaffo<sup>99) in der Weise hergestellt, daß man eine konz. Lösung von Thiosulfat in kalter,</sup>

<sup>95)</sup> Berl. Berichte **41**, 3859 (1908).

96) Berl. Berichte 41, 2767 (1908).

97) Berl. Berichte 41, 2087 (1908).

<sup>98</sup>) Berl. Berichte **41**, 51, 58 (1908).

99) Pharm. Ztg. 1908, 702

Schwefelsäure vom spez. Gew. 1,84 eintröpfeln läßt. Hierbei läßt sich die Bildung des kolloidalen Schwefels entweder durch Zersetzung der Thioschwefelsäure oder durch die Reaktion von Schwefel-dioxyd mit Schwefelwasserstoff erklären. Die Beständigkeit solcher Lösungen ist jedoch an die Gegenwart von Natriumsulfat gebunden.

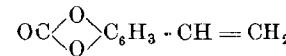
Kolloidale Arsenpräparate<sup>100)</sup> stellen die durch Fällung alkalischer Arsenverbindungen mit Reduktionsmitteln erhaltenen Produkte dar, die als milde wirkende Arsenverbindungen arzneiliche Verwendung finden sollen; in ihnen ist das Arsen in kolloidale Stoffe, wie Eiweiß und eiweißartige Substanzen und Spaltungsstoffe dieser Verbindungen eingehüllt.

Physiologisch und pharmakologisch sehr interessante Untersuchungen über jodbindende Systeme in Eiweißspaltungskörpern, die eine sehr beachtenswerte Anbahnung einer besseren Erforschung der Chemie der Schilddrüse bedeuten, führten Hermann Pauly und Karl Gundemann<sup>101)</sup> aus. Trotz der Entdeckungen von Baumann, Drechsel, Wheeler und Jamieson sind unsere Kenntnisse über die Art der Jodbindung in der Schilddrüsensubstanz und anderen organischen Verbindungen noch als sehr mangelhaft zu bezeichnen. Eine der wichtigsten Tatsachen auf diesem Gebiete ist der von Wheeler und Jamieson erbrachte Nachweis, daß die aus einer Korallenart isolierte Jodgorgosäure ihrer chemischen Konstitution nach ein 3,5-Dijodtyrosin ist. Bei der Schilddrüse wurde neuerdings die Rolle des Jodträgers dem Tryptophan zugewiesen, wenngleich der exakte Beweis hierfür bis jetzt nicht erbracht worden ist. Bei der durch Pauly und Gundemann unternommenen Prüfung des Verhaltens von Jod gegen Eiweißspaltkörper zeigte ein Vorversuch, daß die Aminogruppe bei der Berührung mit alkalischem Jod nicht immer intakt bleibt, weshalb vorläufig von einer Prüfung der Aminosäuren selbst abgesehen wurde. Da bei der Jodierung in erster Linie die Seitenketten wirksam schienen, wie im Falle des Tyrosins der Kresylrest, so wurde zunächst die Untersuchung der letzteren in Angriff genommen. Unter Anpassung an die natürlichen Bedingungen wurde jedoch nur in verd. wässriger Lösung, bei mäßiger Temperatur und in Gegenwart oder Abwesenheit jodwasserstoffbindender Basen gearbeitet. Außerdem wurde angestrebt, das Jod in Kernbindung eintreten zu lassen, da anderweitig gebundenes Jod bei weitem nicht die Haftfestigkeit des natürlich gebundenen zeigt. Die Verf. schlagen vor, Gruppen, die unter den genannten, den natürlichen möglichst angepaßten Bedingungen jodierbar sind, als „jodophore“ Gruppen zu bezeichnen. Nach Überwindung erheblicher Schwierigkeiten gelang es, der oben entwickelten Vorstellung über natürliche Jodierung folgend, beim Arbeiten in sehr hoher wässriger Verdünnung und bei gewöhnlicher Temperatur zu analysenreinen krystallisierten Jodverbindungen des Indols zu kommen. Als eine Reaktion von überraschender Eleganz erwies sich die Jodierung der Imidazole, die

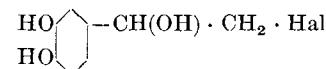
sehr glatt von statthen geht. Besonders in Hinblick auf das Histidin, das ein Imidazylmethylglykokoll darstellt, und seine komplizierteren Verwandten im tierischen Organismus, ferner die chemisch nahestehenden Purinkörper eröffnet diese Erfahrung weitgehende Aussichten auf praktisch wichtige Synthesen.

### Adrenalin.

Von neueren Arbeiten im Adrenalingebiet sind es insbesondere die Untersuchungen von H. Pauly und K. Neukam<sup>102)</sup>, die speziell pharmazeutisches Interesse verdienen. Zum Zwecke der synthetischen Erschließung des Adrenalingebietes wurde eine ansehnliche Reihe neuer Verbindungen dargestellt, wobei die von Tiffeneau<sup>103)</sup> und Fourneau<sup>104)</sup> angegebenen Methoden zur Gewinnung gemischt aromatischer Halogenhydrine und Alkamine benutzt wurden. Die eine Art beruht auf der Anlagerung von Hypohalogeniten an Styrole, die andere auf der Umsetzung der so erhaltenen Halogenhydrine mit Aminen zu Alkaminen. Unter anderen wurden Derivate des 3,4-Dioxystyrols, des Vinylbrenzcatechins, gewonnen, so der Methylenäther, direkt aus Piperonal nach der Klageschen Methode durch Einwirkung von Methylmagnesiumjodid auf Piperonal, ferner sein Dibromid und Tribromid. Durch trockne Destillation von Dioxobenzalmalonsäurecarbonat im Vakuum wurde das cyclische Carbonat



gewonnen, das in zwei Formen existiert, die bei der Destillation dasselbe Styrol liefern. Das von beiden Autoren dargestellte freie Vinylbrenzcatechin erscheint als ein dickflüssiges Öl von tiefgelber Farbe, das sich sehr leicht polymerisiert und in rauchender Salzsäure mit prachtvoller rosenroter Farbe löst. Beim Verdünnen mit Wasser verschwindet diese Farbe wieder im Gegensatz zu der Reaktion mit konz. Schwefelsäure, durch welche das Phenol erst gelbrot gelöst wird, während sich beim Verdünnen mit Wasser ein rosenroter Niederschlag bildet. Die früher im Hinblick auf die gelbe Farbe des ungesättigten Phenols und der sich ihm sehr ähnlich verhaltenden Kaffeesäure geäußerte Meinung, daß hier chinoide Formen vorlägen, wird jedoch auf Grund neuerlicher am Protocatechualdehyd und an der Kaffeesäure gemachten Erfahrungen nur mehr mit größter Reserve festgehalten. Weiter wurden Methylenäther und cyclische Carbonate oder ihre Halogenhydrine gewonnen von 3,4-Dioxophenylhalogenäthanolen, die aus den entsprechenden Styrolen erhältlich sind. Die freien Phenole dieser Gruppe vom Typus



zersetzen sich besonders beim Erhitzen außerordentlich leicht unter Bildung von Beizenfarbstoffen.

<sup>102)</sup> Berl. Berichte **41**, 4151 (1908).

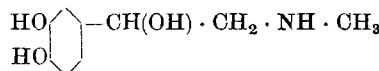
<sup>103)</sup> Compt. r. d. Acad. d. sciences **134**, 774.

<sup>104)</sup> Journ. Pharm. Chem. **20**, 481.

<sup>100)</sup> D. R. P. 202 561; diese Z. **21**, 2321 (1908).

<sup>101)</sup> Berl. Berichte **41**, 3999 (1908).

Auch die Halogenhydrine dieser Reihe mit beweglicherer Brenzcatechingruppe sind Verbindungen von hoher Labilität. An Empfindlichkeit wird das Adrenalin von diesen seinen Verwandten noch ganz wesentlich übertroffen. Die Gewinnung von Derivaten der 3,4-Dioxyphenylmethylaminoäthanole vom Typus



bot größere Schwierigkeiten, interessant erscheint unter den Arbeiten über diese Körperklasse die Auffindung einer amorphen Base, die weitgehende Ähnlichkeit in ihrem äußeren Habitus mit dem von J. J. A b e l s beschriebenen E p i n e p h r i n aufweist. Sie wurde aus dem Carbonat des Chlorhydrins mit Methylamin erhalten und gibt ein mit Alkohol in weißen Flocken ausfallendes Sulfat und fast sämtliche Reaktionen des Epinephrins mit Alkaloidreagenzien. Nach den Mitteilungen der Verff. erscheinen jedoch die Halogenhydrine für die synthetische Darstellung von dem Typus des Adrenalinis zugehörigen Basen wegen ihrer schweren Zugänglichkeit und großen Unbeständigkeit wenig geeignet. Ein weiter bedauerlicher Umstand ist die große Trägheit, mit der sie im Vergleich zu ihrer Empfindlichkeit mit den Aminen reagieren.

Eine spezifische Reaktion für Adrenalin ist von C o m e s a t i<sup>105</sup>) angegeben worden. Sie besteht darin, daß sehr verd. Lösungen von Adrenalin auf Zusatz weniger Tropfen einer 1—2%igen Sublimatlösung bei geringem Umschütteln nach kurzer Zeit eine rötliche Färbung annehmen, die mehrere Stunden lang andauert. Die Färbung beruht vielleicht auf der Bildung eines Oxydationsprodukts, das sich auch bei längerem Stehen von Adrenalinlösungen an der Luft bilden soll. Nach den Beobachtungen C o m e s a t i s soll die Reaktion äußerst empfindlich sein.

In der jüngsten Zeit kommen auch Adrenalintabletten als Ersatz der bis jetzt ausschließlich verwendeten wässerigen Lösung in den Handel. Eine Tablette soll zur Herstellung der Lösung in 1 ccm Wasser gelöst werden. Der Gehalt an wirksamer Substanz ist nicht deklariert, jedenfalls sind nur sehr geringe Mengen Adrenalin, gemischt mit Milchzucker und Kochsalz, in denselben enthalten.

Dem Adrenalin sehr nahe steht ferner das H o m o r e n o n<sup>106</sup>), ein Äthylaminoacetobrenzcatechin,  $\text{C}_8\text{H}_9(\text{OH})_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{HCl}$ , das durch Einwirkung von Monochloressigsäure auf Brenzcatechin und Umsetzung des gebildeten Chloracetobrenzcatechins mit Ammoniak und primären Aminen gewonnen wird. Es bildet ein in Wasser leicht lösliches salzaures Salz und ein schwerlösliches Sulfat. Das Homorenonchlorhydrat wirkt qualitativ wie das Suprarenin, soll aber 50mal weniger giftig sein als die wirksame Substanz der Nebenniere und keinen schädlichen Einfluß auf das Herz ausüben. Nach den gemachten Beobachtungen wird dasselbe von Personen, die gegen Nebennierenpräparate sehr empfindlich sind, sehr gut ver-

tragen. Dargestellt wird das Produkt von den Höchster Farbwerken. Für die Bezeichnung des wirksamen Prinzips der Nebenniere wird zur Vermeidung der zahlreichen Namen, wie Adrenalin, Adrenin, Epinephrin, Epirenan, Hemisin die Bezeichnung S u p r a r e n i n vorgeschlagen. Im Handel kommt eine große Menge von Nebennierenpräparaten unter allen möglichen Phantasienamen vor, die zum Teil keine oder nur geringe Spuren von wirksamer Substanz enthalten, so daß sich für die ärztliche Verwendung nur die wenigen bekannten einwandfreien Marken empfehlen. Zur Identitätsprüfung wird die Reaktion mit eisenhaltiger Ölsäure oder die Behandlung des ätherischen Auszugs mit Natronlauge empfohlen. Im ersten Fall tritt eine Rottfärbung auf, im zweiten entwickelt sich der charakteristische Geruch nach Phosphorwasserstoff. Ein S c h i l d r ü s e n p r ä p a r a t enthalten die T h y r o i d s genannten Tabletten. Von H e f e - und K e f i r p r ä p a r a t e n werden neue Kefirtabletten empfohlen, außerdem verschiedene Zubereitungen, wie Eisenkefir, der einen Zusatz von milchsaurem Eisen enthält, Pepsinkefir, Papayotin-kefir, Präparate zur Darstellung der Maya Yoghurt, die aber sämtlich keine bemerkenswerten Neuerungen bieten. Ein Verfahren zur Herstellung von Kefir und Kefirtabletten wurde patentamtlich geschützt. Die mit den Gärungserregern versetzten Milchzubereitungen, die Kakao-, Butter-, Milch-, Rohrzuckerzusatz erhalten können, werden im Vakuum bei niedriger Temperatur zur Trockne eingedampft und schließlich in Tafelform gepreßt. Über die therapeutische Verwendung der Hefe, besonders des H e f e f e t t e s berichtet F. F r e u d e n b e r g<sup>107</sup>). Das von der Firma C. F. Boehringer in Mannheim als C e r o l i n in den Handel gebrachte Fett der Hefe soll bei einer Anzahl von Krankheiten der Haut und der Unterleibsorgane sowohl bei innerlichem Gebrauch als leicht dosierbares mildes Abführmittel, als auch äußerlich in Form von Kugeln oder Stäbchen aus Kakao-butter besonders in der Frauenpraxis gute Dienste leisten.

Bei der Darstellung des synthetischen Suprarenins gelangten die Höchster Farbwerke zu ketonartigen Körpern, deren chemische und pharmakologische Eigenschaften dem wirksamen Prinzip der Nebennieren analog sind. Bei der Reduktion solcher Ketone gelangte man zu Alkoholen, von denen sich besonders zwei, das Methylaminoäthanolbrenzcatechin (Suprarenin) und das Aminoäthanolbrenzcatechin, welches den Namen A r t e r e n o l erhielt, als wertvoll für die Medizin erwiesen. Es bildet ein salzaures krystallinisches, luftbeständiges und leicht lösliches Salz, das von außerordentlich großer physiologischer Wirksamkeit ist. Selbst Dosen von 0,000 001 g Arterenol rufen bei intravenöser Einspritzung noch eine Steigerung des Blutdruckes hervor, und durch Lösungen von 1 : 500 000 wird noch deutliche Pupillenerweiterung verursacht. Das Arterenol ist etwa 2—3mal weniger giftig als das Suprarenin. Über letzteres siehe die Angabe in dieser Zeitschrift (21, 361 [1908]).

Entgegen der Behauptung von D i x o n<sup>108</sup>),

<sup>107)</sup> Fol. therapeutic. 1908, Nr. 2; durch Apothekerztg.

<sup>108)</sup> Pharmaceutical J. 26, 513.

<sup>105)</sup> Münch. med. Wochenschr. 1908, 37.

<sup>106)</sup> Apothekerztg. 1908, 391.

daß das synthetisch hergestellte Suprarenin nur halb so wirksam sei, als das auf natürlichem Wege aus der tierischen Drüse gewonnene, konnte B i b e r - f e l d<sup>109</sup>) durch exakte Tierversuche den Nachweis erbringen, daß die Steigerung des Blutdruckes bei den beiden Produkten zum mindesten die gleiche ist. Des ferneren konnte durch die Versuche von S t o l z und F l ä c h e r<sup>110</sup>) der Einwand, der Unterschied in der optischen Drehung bedinge auch eine Verschiedenheit in der physiologischen Wirkung, experimentell widerlegt werden. Nach den gemachten Erfahrungen dürfte die Überlegenheit des synthetischen Präparates nicht nur bezüglich der Wirkung, sondern auch in der Haltbarkeit sicher festgestellt sein. Die Versuche der Verff. haben gezeigt, daß es zur Erhaltung zuverlässiger Resultate unbedingt nötig ist, das Suprarenin vor Licht, Luft und Wärme zu schützen, daß weiter freies Alkali aus den Glasgefäßen, wie auch Röntgenstrahlen zersetzend einwirken. Die Beobachtung von C u s h n y<sup>111</sup>) über die verschiedene Wirkung des natürlichen linksdrehenden Adrenalins und des synthetischen inaktiven Präparates bedürfen noch der Bestätigung. Nach seiner Auffassung kommt nur der linksdrehenden Komponente des synthetischen racemischen Produkts eine Wirkung auf den Blutdruck zu.

(Fortsetzung folgt.)

## Bemerkungen betreffs elektrolytischer Bleichlaugen.

Von F. FOERSTER.

(Eingeg. 25./3. 1909.)

In Heft 1 des laufenden Jahrganges dieser Zeitschrift hat Francis J. G. Beltzer die Herstellung elektrolytischer Bleichflüssigkeiten mit dem Apparat der Electrolytic Bleaching Co., Ltd., besprochen. Seine Ausführungen zeigen nicht, worin die Vorteile dieser Arbeitsweise gegenüber den bekannten, in der Praxis verbreiteten Apparaten bestehen; sie bringen im wesentlichen Rechnungen auf sehr optimistischer, zum Teil selbst auf irrtümlicher Grundlage und zeigen, daß Beltzer die von der Elektrochemie betr. der Herstellung von Bleichlaugen gemachten Erfahrungen sich noch kaum zu eigen gemacht hat. Unter diesen Umständen konnte man diesen Aufsatz wohl auf sich beruhen lassen.

Jüngst hat nun aber R. H a s s e in Heft 12 dieses Jahrganges eine Kritik der Beltzerschen Ausführungen veröffentlicht, welche, abgesehen von der Richtigstellung einiger Verwechslungen von Arbeits- und Leistungsgrößen, von Ungenauigkeiten in der Angabe von Widerständen usw., keine größere Literaturkenntnis zeigt als die Beltzersche Mitteilung und deshalb als Kritik nicht unwidersprochen bleiben darf. R. H a s s e befaßt sich im wesentlichen mit der Frage nach dem Kraftbedarf bei der elektrolytischen Herstellung von Bleichchlor. Anstatt nun aber

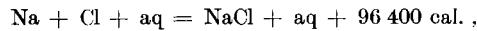
<sup>109</sup>) Pharmaceutical J. 26, 626.

<sup>110</sup>) Pharmaceutical J. 26, 627; durch Chem. Zentralbl.

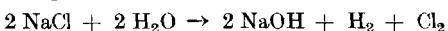
<sup>111</sup>) Journ. Physiolog. 37, 130.

B e l t z e r entgegenzuhalten, daß diese Angelegenheit schon ganz eingehend behandelt ist in theoretischer und technischer Hinsicht (z. B. von V. E n g e l h a r d t, Hypochlorite und elektrische Bleiche, Halle, bei W. Knapp; ebenda E. A b e l, dasselbe Thema vom theoretischen Standpunkte), läßt auch H a s s e die bisherigen Erfahrungen auf diesem Gebiete ganz unberücksichtigt.

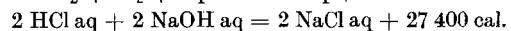
Obgleich die Zersetzungsspannung einer Kochsalzlösung von nicht allzu geringer Konzentration längst<sup>1)</sup> zu etwa 2,2 Volt festgestellt ist, berechnet sie H a s s e aus der Wärmetönung. Er benutzt dabei freilich gegenüber B e l t z e r etwas genauere Daten der herangezogenen Wärmetönung, macht aber, ganz wie B e l t z e r, im übrigen einen so großen Fehler, daß diese kleine Genauigkeitssteigerung dagegen verschwindet, indem er nämlich die Wärmetönung eines ganz anderen Vorgangs als des vom Strome auszuführenden seiner Berechnung zugrunde legt. H a s s e geht nämlich für die Wärmetönung von der Gleichung aus:



während für die Berechnung der Zersetzungsspannung von Kochsalzlösungen der Vorgang



maßgebend wäre, für welchen nach



die Wärmetönung 106 000 cal. einzusetzen ist. Hiernach ergibt sich, wenn man nur die T h o m - s o n s c h e Regel heranzieht, die fragliche Zersetzungsspannung in Annäherung an die Erfahrung zu etwa 2,3 Volt, der von B e l t z e r wie von H a s s e benutzte Wert von etwa 4,2 Volt ist also falsch. Die zur Erzeugung von 1 kg Chlor bei Annahme von 2,2 Volt als Zersetzungsspannung theoretisch erforderliche Energiemenge beträgt also 1,66 KW-Stunden.

Die Technik braucht mit dem älteren K e l l - n e r s c h e n<sup>2)</sup> oder dem H a s s - O e t t e l s c h e n Apparat, je nach dem angestrebten Gehalt des Elektrolyten an Bleichchlor, 3,3 bis 6,0 KW-Stunden für 1 kg bleichendes Chlor<sup>3)</sup>. Die Gründe dieses Mehrbedarfs an Energie sind theoretisch klar gestellt<sup>4)</sup>, es braucht hier nicht mehr darauf eingegangen zu werden. Aber man sieht, daß die von B e l t z e r angenommene Energieausbeute von 1 kg Chlor auf 7 KW-Stunden gewiß keine zu günstige ist. H a s s e hätte sich also aus der Literatur leicht überzeugen können, daß die elektrolytische Herstellung von 1 kg Chlor mit 7 KW-Stunden „nicht außerhalb der theoretischen Möglichkeit“ liegt. Bei einem Literaturstudium

<sup>1)</sup> F. O e t t e l, Chem.-Ztg. 1894, 69; R. L e r - r e n z, Z. f. Elektrochem. 4, 247 (1898).

<sup>2)</sup> Über die Betriebsergebnisse des neueren Apparats (D. R. P. 165 486) liegen noch keine näheren Erfahrungen vor.

<sup>3)</sup> Vgl. V. E n g e l h a r d t, a. a. O., u. Z. f. Elektrochem. 7, 390 (1900); F. O e t t e l, ebenda 7, 315 (1900).

<sup>4)</sup> F. Foerster u. E. Müller, Z. f. Elektrochem. 8, 10 (1902); F. Foerster, Elektrochemie wässriger Lösungen S. 381.