

ausschüsse sind nicht endgültig; ihre Entscheidungen unterliegen der Nachprüfung des Vortrags- und Publikationsausschusses, dessen Beschlüsse dann aber definitive sind (vgl. § 6).

13. Autoren endgültig zurückgewiesener Mitteilungen erhalten unverzüglich von der Zurückweisung schriftliche Mitteilung, und soweit es die Kongreßleitung angeht, ist eine solche endgültige Zurückweisung streng geheim und vertraulich.

14. Vorträge ausgesprochen polemischen, reklamhaften oder persönlichen Charakters sind schon deshalb ungeeignet und werden von vornherein zurückgewiesen, unbekümmert um den Wert, den sie sonst haben mögen.

15. Die Kongreßleitung behält sich das Recht vor, nur den ganzen Vortrag oder nur den Auszug oder nur den Titel abzudrucken, in jedem Falle aber mit dem Namen und der Adresse des Autors.

16. Die Kongreßleitung wird nicht etwa eine Liste der zurückgewiesenen Vorträge veröffentlichen, noch überhaupt feststellen, welche Vorträge zurückgewiesen sind; direkt nach der Tagung werden alle Aufzeichnungen betreffend die zurückgewiesenen Vorträge und ähnliche Mitteilungen vernichtet; Protokolle darüber sind für die Mitglieder der Kongreßleitung streng geheim und vertraulich.

17. Die Autoren werden ersucht, auf ihren Manuskripten die Abteilungen zu bezeichnen, in denen sie ihre Vorträge zu halten wünschen; die Kongreßleitung wird diese Wünsche nach Möglichkeit berücksichtigen, behält sich aber das Recht vor, die Vorträge einer anderen Abteilung zuzuweisen, die sie für geeigneter hält; diese Disposition ist endgültig.

18. Die Autoren werden keine Korrekturabzüge ihrer Vorträge oder Auszüge erhalten; auch werden die Vorträge oder Auszüge seitens des amerikanischen Arbeitsausschusses nicht wieder durchgesehen, außer wenn ausdrücklich dazu die schriftliche Ermächtigung des Autors vorliegt, aber auch nur dann, wenn Zeit und Gelegenheit zur Durchsicht vorhanden ist; Autoren der so durchgesehenen Manuskripte verzichten auf jedes Recht zur Beschwerde und Berichtigung.

19. Die für den einzelnen Vortrag erforderliche Zeit darf zehn (10) Minuten nicht überschreiten; längere Vorträge müssen auf dieses Maß verkürzt werden.

20. Jeder, der ein Vortragsmanuskript eines anderen Autors verliest, muß vollständig instruiert und vorbereitet sein, um die Arbeit in der Diskussion verteidigen zu können; andernfalls darf er den Vortrag nicht verlesen; aus dem Anerbieten, einen fremden Vortrag zu verlesen, wird ohne weiteres gefolgert, daß die erforderliche Vorbereitung tatsächlich vorhanden ist.

21. Ist sowohl der Autor wie sein eigens instruierter Stellvertreter abwesend, wird nur der Titel des Vortrages verlesen, und etwa daran anknüpfende Diskussion muß sich auf den gedruckten Bericht gründen. Ausnahmen von dieser Regel sind nur zulässig auf Grund von Vorschritten, die von jedem Arbeitsausschuß angenommen sind.

22. Diskussionen ausgesprochen polemischen, reklamemäßigen und persönlichen Charakters werden vom Vorsitzenden abgeschnitten, und ihr Abdruck im gedruckten Bericht wird nicht zugelassen;

die Entscheidung des Vorsitzenden ist endgültig und keiner Revision oder Berufung unterworfen.

23. Die Diskussionsredner erhalten Gelegenheit, ihren Bericht über ihre Bemerkungen zu redigieren, doch werden sie nicht in allen Fällen Korrekturabzüge erhalten können. [A. 169.]

Synthesen des Hydrastinins und Kotarnins.

Beitrag zur Darstellung bekannter Arzneimittel.

Vortrag,
gehalten auf der Naturforscherversammlung zu Karlsruhe
am 23. September 1911

von

H. DECKER, Hannover.

(Eingeg. 23.9. 1911.)

Die durch den Fortschritt der Chemie gegebene Möglichkeit, eine unbegrenzte Zahl neuer Verbindungen darzustellen, hat eine besondere Richtung der Forschung gedeihen lassen, deren Ziel die Aufindung neuer Arzneimittel ist. Man kann von einem Wiederaufleben der Jatrochemie in den letzten 30 Jahren sprechen.

Während aber zu Paracelsus Zeiten der Arzt in seiner Person den Chemiker und Apotheker vereinigte, wird heute die Aufgabe, ein neues Arzneimittel zu erfinden, zu prüfen, zu fabrizieren und einzuführen in moderner Arbeitsteilung vom Chemiker, vom Pharmakologen, vom Kliniker, vom praktischen Arzte, von der chemischen Fabrik und vom Apotheker besorgt.

Die Rolle, die dabei dem Chemiker zufällt, ist eine verhältnismäßig undankbare, der Erfolg seiner Arbeit vom Zufall im hohen Grade abhängig, denn die Brauchbarkeit und Unschädlichkeit eines neuen Mittels kann nicht vorausgesehen werden und stellt sich endgültig erst nach Jahrzehnten heraus; das Wenige, was über den Zusammenhang zwischen Konstitution und physiologischer Wirkung bekannt ist, genügt kaum in einzelnen Fällen einige, übrigens recht unsichere, Anhaltspunkte für die Arbeitsrichtung zu geben.

Ich glaube daher, daß es für den Chemiker eine würdigere und sicherere Aufgabe ist, die Erforschung der Konstitution und den synthetischen Aufbau der im reinen Zustande isolierten wirksamen Bestandteile der hauptsächlichsten seit Jahrtausenden bekannten Heilmittel unseres Arzneischatzes, wie sie die sog. galenischen Präparate darstellen, durchzuführen.

Allerdings stellt dieser Weg vorläufig noch hohe Anforderungen an die Arbeitskraft, die Ausdauer und das Können des Chemikers, verlangt auch unter Umständen zur Durchführung Opfer an Zeit und Geld.

Zwar sind speziell auf dem Gebiete der Alkaloide große synthetische Erfolge zu verzeichnen, allein, bis jetzt hat das synthetische Coffein, obgleich es im Großen fabriziert wird, das natürliche Produkt nicht verdrängen können. Auch das natürliche Cocain behauptet, trotz gelungener Synthese, und obschon ein Teil technisch aus dem Ego-

nin gewonnen wird, seinen Platz. Die Synthese des Morphins und des Chinins ist noch nicht durchgeführt, wohl aber wird der größte Teil des verbrauchten Kodeins aus dem billigeren Morphin im Großen gewonnen. Es spielte also die technische Synthese vorläufig für die Darstellung der wichtigsten Alkaloide vorläufig nur eine untergeordnete Rolle.

Einen bedeutenden Schritt vorwärts bedeutet die synthetische Fabrikation des Suprarenins, des normalen physiologischen Sekrets der Nebenniere, indem dadurch zuerst ein optisch aktives Alkaloid im Großen dargestellt wird.

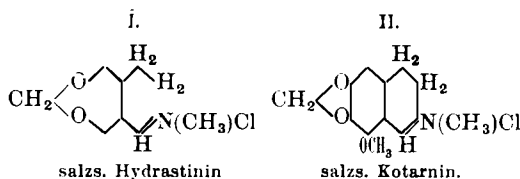
Es will mir scheinen, als werde die Synthese der Arzneimittel denselben Weg einschlagen, welchen die Synthesen der Farbstoffe genommen haben. Hier hat ein halbes Jahrhundert in intensivster Erfinderarbeit die bereits den vorklassischen Kulturvölkern bekannten Farbstoffe Indigo und Alizarin nicht verdrängen können. Im Gegenteil, seitdem man die Methoden der künstlichen Darstellung dieser natürlichen Farbstoffe beherrscht, sind sie zum Ausgangspunkt einer neuen zukunftsreichen Errichtung der Farbenindustrie geworden, die unter dem Namen Echtheitsbewegung bekannt ist.

Zwei Faktoren bedingen die Überlegenheit der alteingeführten Farb-, Riech- und Arzneistoffe gegenüber den neudargestellten. Erstens der Umstand, daß sie in begrenzter Zahl das Endprodukt einer Jahrtausende langen Erfahrung und Kulturselektion aus den unzähligen von der Natur in verschwenderischer Weise hervorgebrachten und dem Menschen zur Verfügung stehender Stoffe darstellen. Ihnen kommen daher in betreff der Echtheit, Schönheit, Wirksamkeit und Unschädlichkeit, allgemein gesagt, Brauchbarkeit, ganz hervorragende Eigenschaften zu, wie sie nur bei sehr wenigen der künstlich dargestellten Stoffe angetroffen werden.

Der zweite Faktor ist die Gewöhnung der Sinne und des Geschmacks an gewisse Produkte oder, richtiger, an bestimmte Wirkungen, die im Laufe der Generationen eingetreten ist, ein Faktor, der bei Farben weit unterschätzt wurde, bei Riechstoffen und Genußmitteln von ausschlaggebender Wichtigkeit ist, bei Arzneien ebenfalls ins Gewicht fallen kann.

Es ist also zu erwarten, daß erst, nachdem wir die große Aufgabe der synthetischen Darstellung unserer gebräuchlichen Arzneimittel gelöst haben werden, eine Zeit kommen wird, welche den Ersatz derselben durch wirksamere und unschädlichere bringen wird. Vorläufig hat die Arzneimittelsynthese noch sehr viel von der Natur zu lernen, während in der Farbenchemie diese Periode in bezug auf die Produkte als überwunden betrachtet werden kann; was die Methoden anbetrifft, stecken allerdings unsere, im Vergleich zu den von der Natur benutzten synthetischen Methoden noch in den Kinderschuhen.

Im Sinne dieser Ausführungen habe ich mich vor einigen Jahren in Gemeinschaft mit den Herren Kropf, Zöllner, Hoyer und Becker mit den Synthesen zweier Hämostatica unseres Arzneischatzes, die bis jetzt aus Pflanzenalkaloiden gewonnen wurden, beschäftigt: dem Hydrastinin (I) und dem Kotarnin (II).



Das Hydrastinin, welches als Hydrastininum hydrochloricum der Pharmakopöen zur Verwendung kommt, ist gegenwärtig wohl unser bestes Mittel gegen Blutungen innerer Organe. Seines sehr hohen Preises wegen hatte es bis jetzt nicht die Verbreitung finden können, die ihm seinen Eigenschaften nach gebührt. Es wurde bis jetzt aus dem Hydrastin, einem in der Wurzel der in Canada wachsenden Sumpfpflanze Hydrastis canadensis vorkommenden Alkaloid gewonnen.

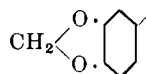
Das Hydrastin ist der wirksame Bestandteil des gebräuchlichen Hydrastinextraktes. Über seine Wirkung im Vergleiche mit derjenigen des Hydrastinins fassen Winterstein und Trier in ihrem Buche: „Die Alkaloide“, das Bekannte wie folgt zusammen: „Für die praktische Verwendung ist das Hydrastin wenig geeignet seiner lähmenden und strychninartig tanisierenden Eigenschaften wegen. Dagegen ist das Hydrastinin ein geschätztes Präparat, da es nicht Tetanus erzeugt, auch kein Herzgift ist, dabei aber gefäßverengend und dadurch blutstillend wirkt, weshalb es besonders bei Uterusblutungen Anwendung findet. Es steht in dieser Beziehung den Mutterkornpräparaten am nächsten.“

Das synthetische Hydrastinin wird jetzt von den Farbenfabriken vorm. Fr. Bayer & Co. dargestellt. Nach den Mitteilungen des Herrn Dr. Hofmann gebührt das Verdienst der Übertragung ins Große den Herren Dr. Grüttefin und Dr. Berendes. Der Preis des Produktes ist infolge unserer Synthese bereits unter die Hälfte des früheren gesunken.

Das Kotarnin ist etwa vor 70 Jahren von Wöhler aus dem Narkotin, einem Nebenalkaloid des Opiums, erhalten worden. Erst später ist aber seine Bedeutung als Hämostaticum erkannt worden. Es kommt in Form seiner Salze als Styptol und Stypticin in den Handel und hat sich hauptsächlich infolge seines niedrigen Preises ein Anwendungsgebiet erobert, obgleich es in seiner Wirksamkeit dem wertvolleren Hydrastinin nachsteht.

Mit W. Kropf habe ich früher gezeigt, daß sich mittels des Kondensationsproduktes von Piperonal mit Hippursäure die Piperonylbrenztraubensäure darstellen läßt, welche durch Einwirkung von Ammoniak in ein Homopiperonylpiperonylalanin: $\text{Py} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{COOH}) \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \text{Py}$ übergeht.

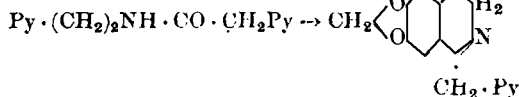
(Die im folgenden öfters wiederkehrende Gruppe



ist mit „Py“ bezeichnet.)

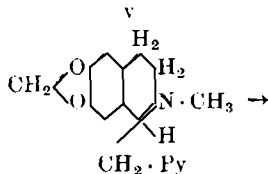
Das um ein Kohlensäuremolekül ärmere Homopiperonylhomopiperonylamin III geht nach einer mit Kropf gefundenen Methode in ein substituiertes Dihydroisochinolininderivat IV über

III.

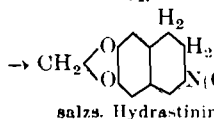


IV.

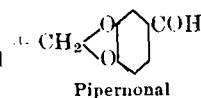
Durch Methylierung am Stickstoff gelangt man zu einem Tetrahydroisochinolinderivat V, welches unter Abspaltung von Piperonal VII Hydrastinin VI liefert. Das Piperonal kann wiederum für eine neue Portion benutzt werden.



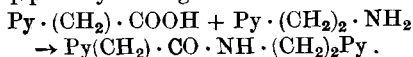
VI.



VII.

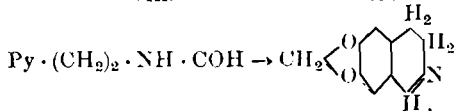


Homopiperonylhomopiperonylamin läßt sich auch durch Kombination von Homopiperonylamin mit Homopiperonylsäure gewinnen.



Ebenso ist das Benzoylderivat, das Phenacetyl-, das Acetyl-, das Formyl- und das Oxalylderivat dargestellt worden, die ebenfalls für die Synthese Verwendung finden können. Das Formylhomopiperonylamin VIII sollte bei der Kondensation ein Norhydrastinin IX geben, welches durch Methylieren

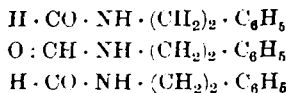
VIII.



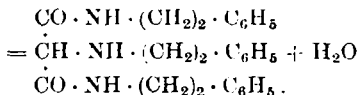
IX.

in Hydrastinin übergeht; leider verläuft die Reaktion zum größeren Teil in einer anderen Richtung, indem, wie ich mit Herrn Becker im Falle des Formylphenyläthylamins¹⁾ X nachgewiesen habe, 3 Moleküle zu einem substituierten Aminomalonyldiamid sich kondensieren

X.



XI.



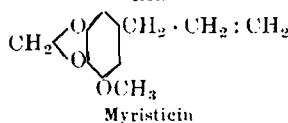
Schließlich haben wir auch noch, an eine ältere von P. Fritsch stammende Synthese anknüpfend, das Hydrohydrastinin, welches in Hydrastinin verwandelt werden kann, in einfacher Weise dargestellt.

Für die Darstellung des Ausgangsproduktes aller dieser Synthesen, das Homopiperonylamin gibt es eine ganze Anzahl teilweise bekannter

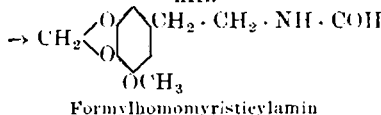
Methoden. Entweder dient das Piperonal, auch Heliotropin genannt, jener von Tiemann aus Safrol synthetisch gewonnener Riechstoff der Heliotropblüte, welcher heute im Großen fabriziert wird, als Ausgangspunkt, oder aber dient das Safrol selbst, das als wertloses Nebenprodukt bei der Gewinnung des natürlichen Camphers abfällt, zu diesem Zwecke. Auf das Safrol gehen also sämtliche Synthesen des Hydrastinins zurück.

Wie aus dem Safrol Hydrastinin gewonnen werden kann, so liefert das Myristicin XII, ein Bestandteil des Dill-, Petersilien- und Muskatnußöles, das Kotarnin XIV, das wir über das Formylmyristicylamin XIII synthetisiert haben

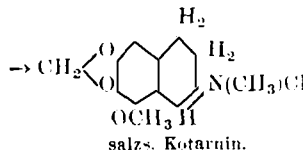
XII.



XIII.



XIV.



Das Ausgangsmaterial für letztere Synthese verdanke ich dem freundlichen Entgegenkommen der Firma Haarmann & Reimer, während Fr. Bayer & Co. mich mit anderen Präparaten wiederholt unterstützt hatten. Beiden sage ich auch hier meinen verbindlichsten Dank. [A. 170.]

Die Viscosität der Celluloselösungen.

Von H. Ost.

(Eingeg. d. 24.8. 1911.)

Für die großen Verschiedenheiten der Cellulosen fehlt es bisher an einfachen Prüfungsmethoden. Die Vorbehandlung der Baumwolle durch Laugen und Bleichmittel bewirkt gewisse physikalische, vielleicht auch chemische Veränderungen, so daß sie sich dann leichter in Kupferoxydammoniak auflöst und dünnflüssigere Lösungen bildet, und beim Nitrieren Cellulosenitrate liefert, welche ebenfalls in Alkoholäther und Aceton leichter und dünner löslich sind, als ohne diese Vorbehandlung; schon längeres Erhitzen auf 100° wirkt in gleicher Richtung¹⁾. Durch Mercerisieren wird Cellulose aufnahmefähiger für Wasser, Jod und Farbstoffe,

¹⁾ Berl und Innes, Diese Z. **23**, 987 (1910). — Berl und Klaye, Z. f. d. ges. Schieß- u. Sprengstoffwesen 1907, 381; 1909, 81. — D. R. P. 199 885. — Piest, Diese Z. **22**, 1215 (1909).