

# Zeitschrift für angewandte Chemie

40. Jahrgang S. 69—104

Inhaltsverzeichnis Anzeigenteil S. 9.

20. Januar 1927, Nr. 3

## Arzneimittelsynthetische Studien. I: Die Bedeutung der Acylreste in acylierten Heilmitteln<sup>1)</sup>

von H. P. KAUFMANN.

Aus dem Pharmazeut. Institut der Universität Jena.

(Eingeg. 19. Okt. 1926.)

Die Acylierung physiologisch wirksamer Stoffe gehört zu den gebräuchlichsten Maßnahmen der Arzneimittelsynthese. Man verschließt z. B. allzu aktive Hydroxyl- oder Aminogruppen durch Acylreste und erreicht damit eine mehr oder weniger weitgehende Entgiftung. Auch die Abwehrkräfte des Organismus schlagen oft den gleichen Weg ein. Als neuestes Beispiel für eine derartige Entgiftung im Tierkörper sei die vor kurzem von C. P. Sherrin<sup>2)</sup> festgestellte Acetylierung der p-Aminophenylsäure und der m- und p-Aminobenzoësäure genannt. Daß eine Acylierung aber unter Umständen den gegenteiligen Effekt haben kann, sieht man bei dem Verschluß der Hydroxyle stickstoffhaltiger Basen; so ist Diacetylmorphin (Heroin) giftiger als die Stammsubstanz. Aber auch in den Fällen, in denen man eine Entgiftung erreicht, muß der Frage nachgegangen werden, ob und in welcher Weise der Acylrest an der Gesamtwirkung des Derivates beteiligt ist. Die Acylierung kann bestimmte toxische Erscheinungen zum Verschwinden bringen, die Wirkung des ursprünglichen Stoffes aber gleichzeitig mehr oder weniger leicht erkennbar modifizieren.

Der Acylrest nimmt an dem therapeutischen Erfolg nicht teil, wenn er im Organismus unter Bildung der indifferenten Säure — Acyle, die bei der Spaltung physiologisch wirksame Säuren liefern, sollen bei dieser Betrachtung ausscheiden — abgespalten wird, ehe der Ort der Wirkung erreicht ist. Zum mindesten ein Teil des Gesamt moleküls muß erhalten werden. Damit gewinnt die Frage nach der Haftfestigkeit des Acyls, vor allem bei Heilmitteln, die per os verabreicht werden, ausschlaggebende Bedeutung. Bei den bisher bekannten acylierten Heilmitteln sind alle Abstufungen der Haftfestigkeit vertreten. Eine außergewöhnlich feste Bindung des Acyls beobachten wir häufig bei Stoffen, die durch Acylierung mit zweibasischen Säuren stabile Verbindungen, mitunter cyclischer Struktur liefern, so z. B. bei Abkömmlingen der Malonsäure. Eine wesentlich lockere Bindung ist z. B. in den Acetylervaten des Anilins und Phenolphthaleins vorhanden. Zwischen diesen Extremen liegen mannigfache Übergänge mit wechselndem Grad der Abspaltbarkeit des Acylrestes. Je fester die Bindung ist, desto eher bietet sich die Möglichkeit, daß der Acylrest selbst an der Wirkung des Gesamt moleküls beteiligt ist. Bei den Barbitursäuren könnte eine schlafmachende Wirkung nicht zu Stande kommen, wenn die Acylreste leicht abspaltbar wären. Umgekehrt ist bei dem acetylierten Phenolphthalein eine Alführwirkung nur dann möglich, wenn der Acylrest abgespalten und das Phenolhydroxyl regeneriert wird. Dazwischen liegen Fälle, die dadurch kompliziert sind, daß neben dem regenerierten Grundstoff das nicht gespaltene Molekül gleichzeitig zur Wirkung kommen kann.

<sup>1)</sup> Vortrag in der Fachgruppe für medizinisch-pharmazeutische Chemie des Vereins deutscher Chemiker, Kiel, am 28. Mai 1926.

<sup>2)</sup> Ber. ges. Physiol. 32, 266 [1925], C. 1926, I, 1596.

Angew. Chemie 1927. Nr. 3.

Welche physiologischen Wirkungen könnte man von Acylresten erwarten? Sie enthalten Carbonyl- und Alkylgruppen. Beide entfalten in geeigneten Fällen narkotische Effekte; sie sind Hypnophore<sup>3)</sup>. Folgerichtig müßte man derartige Effekte nicht nur bei den Acylresten, sondern auch schon bei den Carbonsäuren erwarten können. In der Tat sind narkotische Wirkungen bei aliphatischen und aromatischen Säuren beim Kaltblüter (Frosch) schon beobachtet worden. Beim Warmblüter (Kaninchen) zeigte nur die Zimtsäure eine narkotische Wirkung, während die Salicylsäure höchstens andeutungsweise eine Narkose erkennen ließ<sup>4)</sup>. Daran sind die Löslichkeitsverhältnisse der Säuren schuld, die entweder in Wasser leicht löslich sind oder durch Paarung im Organismus schnell wasserlöslich und damit aus diesem entfernt werden. Verschließen wir die Carboxylgruppe in einer Weise, durch die die Vorbedingungen für die narkotische Wirkung — vor allem des Carbonyls — sich günstiger gestalten, so tritt diese in der Tat ein. Ein solcher Verschluß kann durch die Amidogruppe geschehen; den Säureamiden kommt daher ein deutlicher narkotischer Effekt zu. Somit wird es verständlich, warum in vielen Fällen bei den narkotisch wirksamen Stoffen Ketogruppen (Reste von Carbonsäuren) mit Amino- oder Iminoresten verbunden sind. Der gleiche Verschluß kann mit dem Rest der Carbaminsäure oder des Harnstoffes vollzogen werden, womit auch die Ketogruppe der letzteren im gleichen Sinne sich betätigen kann. Harnstoffabkömmlinge (Adalin, Bromural, Barbitursäurederivate usw.) sind infolgedessen oft brauchbare Hypnotika.

Acylierungen, die genügend fest gebunden sind, um den spaltenden Kräften des Organismus zu widerstehen, könnten also der Stammsubstanz, zu deren Entgiftung sie z. B. eingeführt wurden, bei geeigneten Resorptionsverhältnissen narkotische Wirkungen oder Nebenwirkungen verleihen. Dieser Frage bin ich gemeinsam mit G. Pandit und E. Roßbach<sup>5)</sup> nachgegangen. Als Grundstoffe wählten wir Verbindungen, die antipyretisch wirken, besonders Salicylsäure, daneben Phenetidin und Phenylhydrizin.

Bei bestimmten Antipyretika kann der Einwand gemacht werden, daß sie in gewissem Ausmaß bereits narkotische Effekte zeigen. Dies ist in der Tat der Fall. Wir können die Antipyretika auf Grund ihrer Wirkung in zwei Gruppen einteilen. Die eine bewirkt eine Steigerung der Wärmeabgabe, die andere eine Verminderung der Wärmeproduktion. Für die letztere Gruppe ist die Chininwirkung typisch: Beim Fieberzustand ist die Wärmeproduktion durch einen stärkeren Abbau, z. B. von Eiweiß und Fett, anormal gesteigert und damit das Gleichgewicht des Wärmehaushaltes gestört. Verabreichen wir Chinin, so tritt eine Verminderung der Abbaureaktionen, vor allem der für die Lebensvorgänge bedeutsamen Oxydationen ein. Die Zellatmung wird geringer, die Leukozyten werden stillgelegt und in ihrer Ansammlung behindert, die Epithelzellen der Flimmerepithelien gelähmt. Die Steigerung der Wärmeabgabe erfolgt durch die Beeinflussung der nervösen Zentren, vor allem der Atmung und der Vasomotion. Es findet eine Erweiterung und kräftigere Durchblutung der peripheren Gefäße statt. Damit ist eine stärkere Verdunstung verknüpft. Diese Wirkungen sind nur möglich, wenn das wärmeregulie-

<sup>3)</sup> H. P. Kaufmann, Fortschr. d. Therap. 1925, Aprilheft.

<sup>4)</sup> P. Harras, Dissertation, Jena 1903.

<sup>5)</sup> Dissertation, Jena 1926.

rende Zentrum in seiner Tätigkeit herabgesetzt und unempfindlich gegenüber der Wärmeabgabe gemacht wird. Es darf nicht durch die bei der Entfieberung eintretende vermehrte Wärmeabgabe zur Nachbildung von Wärme gereizt werden.

Aus dieser Betrachtung ersieht man, daß antipyretisch wirkende Stoffe auf das wärmeregulierende Zentrum betäubend wirken müssen. Sie sind also in gewisser Beziehung Narkotika — die Antipyretika der Antipyringruppe bezeichnete man schon als „Fiebernarkotika“ — wie auch umgekehrt indifferente Narkotika (Äthyläther, Chloroform, Chloralhydrat) bei Säugetieren und Vögeln antipyretisch wirken können<sup>6)</sup>. Der narkotische Effekt der Antipyretika tritt teils deutlich, teils weniger klar in Erscheinung. Häufig äußert er sich nur in einer sedativen und analgetischen Wirkung. Die Verminderung der Sensibilität kommt besonders in der Beeinflussung der Hirngefäße zum Ausdruck. Der Kopfschmerz, der in seinen Ursachen bisher wenig erforscht ist, aber in vielen Fällen auf einer Hyperämie des Gehirns beruht, kann daher durch Antipyretika oft mit Erfolg bekämpft werden. Beim Antipyrin ist die schmerzberuhigende Wirkung, z. B. bei Dismenorhoe, oft betont worden. Beim Phenacetin beobachtet man antineurale Wirkungen, begleitet von einer Beeinflussung der Kopfnerven. Man wird nicht fehlgehen, wenn man diese narkotischen Wirkungen der Antipyretika in Beziehung mit den jeweils im Molekül vorhandenen hypnophoren Gruppen bringt: beim Antipyrin mit der Ketogruppe in Stelle 5 und den Alkylen in 2- und 3-Stellung; beim Phenacetin mit der Äthylgruppe des Oxäthylrestes und der Carbonylgruppe des Acyls. Betrachtet man also die Antipyretika unter dem Gesichtspunkt der Betäubung des wärmeregulierenden Zentrums als eine Art spezieller Narkotika, so haben wir als wirksame Gruppen — bisher weiß man nur, daß die Antipyrese mit cyclischer Struktur anscheinend in Zusammenhang steht — nach Hypnophoren zu suchen. Am wenigsten ausgesprochen ist die narkotische Wirkung bei der Salicylsäure. Dies wird nach der obenstehenden Betrachtung über das physiologische Verhalten der freien Säure verständlich. Ihr günstiger Effekt bei dem akuten Gelenkrheumatismus wird wohl nicht mit Unrecht als eine Art innerer Sterilisation aufgefaßt, dahingehend, daß die für den Krankheitszustand verantwortlich zu machenden Streptokokken ungünstigere Wachstumsbedingungen finden. Daß die erkrankten Gelenke die Salicylsäure reichlich aufnehmen, die gesunden aber nicht, ist bekannt.

Die Salicylsäure erscheint demnach zum Studium der Mitwirkung eingeführter Acyle am besten geeignet. Acylierte Salicylsäuren müssen, wenn unsere Betrachtungen richtig sind, stärker narkotisch wirken als die Stammsubstanz. Der narkotische Effekt muß steigen mit der Haftfestigkeit des Acyls, vorausgesetzt, daß die für die Narkose notwendigen physikalischen oder physikalisch-chemischen Eigenschaften sich nicht ungünstiger gestalten. Bei den Acylderivaten anderer antipyretischer Grundstoffe wird man je nach der Art des Acyls einen Unterschied in der Intensität der narkotischen Erscheinungen erwarten dürfen.

#### Acylierte Salicylsäuren.

Um der vorliegenden Fragestellung nachzugehen, versuchte man die Haftfestigkeit der Acylreste auf zwei Arten zu vergrößern. Einmal wurde die Größe des Acyls ständig erhöht, zum anderen wurden Acylreste von Dicarbonsäuren zur Untersuchung herangezogen.

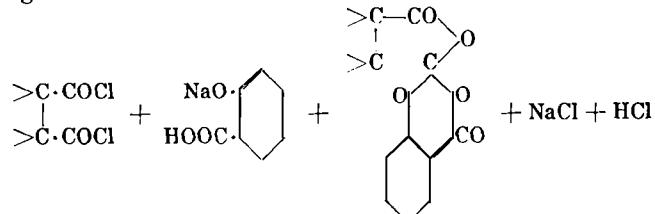
Die Acetyl salicylsäure ist bereits sehr lange bekannt<sup>7)</sup>. Ihre Einführung in die Therapie ist den Farbenfabriken vormals Bayer & Co. zu verdanken. Das Präparat ist so allgemein bekannt, daß es sich erübrigts, darüber Näheres zu sagen. Die Propionyl-

<sup>6)</sup> E. Overton, Studien über Narkose. Jena 1901, Verlag Fischer.

<sup>7)</sup> Ch. Gerhardt, A. 87, 162 [1853]; H. Gilm., A. 112, 181 [1859]; K. Kraut, A. 150, 9 [1869].

salicylsäure und die n-Butyryl salicylsäure sind erst vor kurzem von V. Paolini und S. Seelbauer<sup>8)</sup> beschrieben worden. Die gut kristallisierenden Stoffe vom Schmelzp. 95° bzw. 85° ließen sich aus der berechneten Menge Säurechlorid und Salicylsäure in Pyridin leicht gewinnen. Sie geben weder in alkoholischer noch in wässriger Lösung mit Eisen-3-chlorid eine Farbreaktion. Diese tritt erst nach Spaltung mit Laugen auf. Die Isovaleryl salicylsäure ist in dem englischen Patent Nr. 9153 beschrieben. Nach diesem entsteht sie bei einstündigem Erwärmen von Salicylsäure und Isovalerylchlorid mit Schwefelsäure auf dem Wasserbad. A. Einhorn und L. Rotlauf und R. Säuffer<sup>9)</sup> stellten sie nach der Pyridinmethode als Substanz vom Schmelzp. 95° dar. Die übrigen Glieder der homologen Reihe der Acylsalicylsäuren sind noch nicht beschrieben. Sie lassen sich leicht aus Salicylsäure und dem betreffenden Säurechlorid in Gegenwart basischer Lösungsmittel, wie Pyridin und Dimethylanilin, gewinnen. Zur Entfernung des Pyridins wird 20%ige Salzsäure zugesetzt, wobei der gesuchte Stoff meist ausfällt. Es ist ratsam, einen Überschuß von Salicylsäure zur Anwendung zu bringen, da diese leichter zu entfernen ist als die freie Fettsäure. Zur Reinigung löste man das Rohprodukt in Alkohol und gab ungefähr die gleiche Menge Wasser hinzu. Die freie Salicylsäure bleibt in Lösung, während die gesuchten Verbindungen in den meisten Fällen bereits schön kristallisiert herauskamen. Die Säurechloride wurden durchweg nach der Methode von F. Krafft<sup>10)</sup> gewonnen. Dargestellt wurden in der genannten Weise: Capronyl salicylsäure, Capryl salicylsäure, Lauryl salicylsäure, Myristyl salicylsäure, Palmityl salicylsäure und Stearyl salicylsäure. In bezug auf Einzelheiten der Darstellung und Eigenschaften der neuen Stoffe sei auf den experimentellen Teil verwiesen.

Weitere Versuche gingen dahin, eine größere Haftfestigkeit durch Benutzung der Acylreste von Dicarbonsäuren zu erzielen. Hierbei ließ sich eine Reihe chemisch interessanter Beobachtungen machen. Wider Erwarten bildeten sich bei Benutzung von  $\alpha$ ,  $\beta$ -Dicarbonsäuren nicht die Acyldisalicylsäuren, sondern es fand ein Ringschluß statt, der zur Auffindung des neuen Typus der Salicylsäureätherester führte. Schematisch stellt sich der Reaktionsverlauf wie folgt dar:



Als  $\alpha$ ,  $\beta$ -Dicarbonsäure benutzte ich bei diesen wie auch den später beschriebenen Versuchen mit Vorliebe die Phthalsäure, und zwar deshalb, weil diese bei einer Aufspaltung im Organismus eine eigene physiologische Wirkung kaum entfaltet.

J. Juvalta<sup>11)</sup> und M. Porcher<sup>12)</sup> stellten getrennt voneinander fest, daß Phthalsäure im Organismus des Hundes

<sup>8)</sup> Atti R. Accad. dei Lincei, Roma (5), I, 378—380; C. 1923, I, 651.

<sup>9)</sup> B. 44, 3311 [1911].

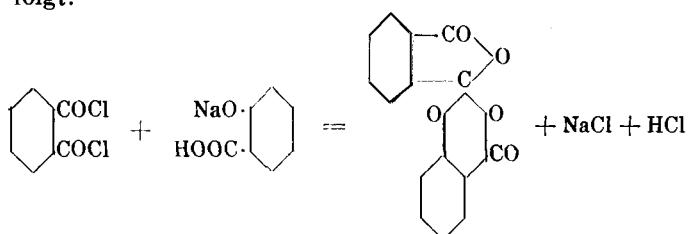
<sup>10)</sup> B. 17, 1378 [1884].

<sup>11)</sup> Hoppe-Seylers, Ztschr. f. phys. Chem. 13, 26 [1889].

<sup>12)</sup> Biochem. Ztschr. 14, 351 [1908].

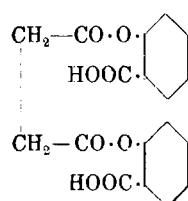
vollständig verbrannt wird. Dagegen fanden E. Pibräm<sup>11)</sup> und J. Pohle<sup>12)</sup>, der eine bei der Katze, der andere beim Hunde, die Phthalsäure in den Stoffwechselprodukten unverändert wieder. Eine schädliche Wirkung wurde auch in größeren Dosen nicht beobachtet<sup>13)</sup>. Im Vergleich mit der Benzoesäure wirkt also der Eintritt einer zweiten Carboxylgruppe in o-Stellung stark entgiftend.

Bei Benutzung des o-Phthalylchlorids gestaltet sich der Reaktionsverlauf unter Bildung des Salicylsäurephthalidenätheresters wie folgt:

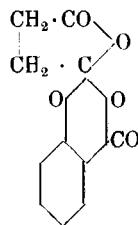


Die bei Verwendung von Chloriden hydrierter und chlorierter Phthalsäuren, der Fumarsäure, der Chinolinsäure usw. sich bildenden Ätherester sind an anderer Stelle eingehend beschrieben worden<sup>14)</sup>. Daß auch eine Substitution der Salicylsäure an dem Reaktionsverlauf nichts ändert, wies ich mit E. Rößbach<sup>15)</sup> nach. Selbst die Thiosalicylsäure ist zur gleichen Reaktion fähig.

Aus Succinylchlorid und Salicylsäure wurde bereits früher<sup>16)</sup> eine Verbindung hergestellt, die man gemäß der Strukturformel



als „Diaspirin“ bezeichnete. Der von uns aus Succinylchlorid und Natriumsalicylat gewonnene Stoff erwies sich als Salicylsäuresuccinidenätherester der Formel



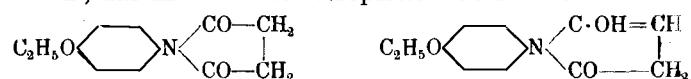
Er existiert in zwei Desmotropisomeren<sup>17)</sup>. Da die Werte der Elementaranalyse des Diaspirins zufällig mit denen unseres Ätheresters übereinstimmen, so sind wir geneigt anzunehmen, daß das Diaspirin mit dem von uns als Ringsystem formulierten Stoff identisch ist. Das Diaspirin wurde früher therapeutisch benutzt, befindet sich aber meines Wissens nicht mehr im Handel.

Die genannten Ätherester zeigen fast durchweg eine größere Haftfestigkeit des Acyls als die niederen Glieder der von den einfachen aliphatischen Carbonsäuren abgeleiteten Acylderivate. So ist der Salicylsäurephthaliden-

ätherester gegen Alkali in der Kälte völlig beständig und wird erst bei andauerndem Kochen, besser mit alkoholischer Natronlauge, gespalten. Man kann also von dieser Verbindung die antithermische Wirkung der Salicylsäure nicht mehr erwarten.

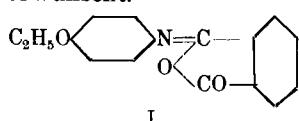
#### Acylderivate des Phenetidins.

Die Phenetidinderivate dürfen in bezug auf antipyretische Wirkung mit der Salicylsäure auf gleiche Stufe gestellt werden. Sie gehen zurück auf die Untersuchung des Anilins, das hohe antipyretische Wirkungen besitzt. Zur Beseitigung seiner toxischen Eigenschaften hat wiederum die Acylierung eine Rolle gespielt. Das früher viel benutzte Antifebrin zeigt aber noch Reste der hämolytischen Wirkung des Anilins. Die bekannten Beobachtungen von O. Schmiedeberg<sup>18)</sup> über das Verhalten des Anilins im Organismus führen zur Anwendung des Amidophenols, dessen toxische Eigenschaften im Phenacetin nahezu beseitigt sind. Sehr zahlreiche Versuche, den Verschluß der Aminogruppe mit Resten anderer Carbonsäuren herbeizuführen, haben keinen Erfolg gehabt. Keiner der neuen Stoffe übertraf das Phenacetin. A. Piutti<sup>19)</sup> machte den Versuch, eine Entgiftung mit Hilfe des Restes der Bernsteinsäure zu erzielen. Das Succinylphenetidin, das in zwei Desmotropisomeren Formen

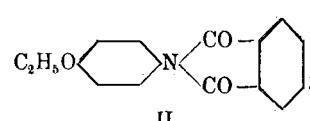


existiert, zeigt in der Tat keine schädigenden Nebenwirkungen auf das Blut<sup>20)</sup>, doch ist die Intensität der antipyretischen Wirkung derart gesunken, daß das Präparat zur praktischen Anwendung nicht geeignet ist. Die Ursache dieser Erscheinung ist lediglich in der zu schweren Spaltbarkeit der Verbindung zu suchen<sup>21)</sup>, denn die Stärke der typisch antipyretischen Wirkung ist — wie bei den acylierten Salicylsäuren — auch hier von der Menge des im Organismus abgespaltenen Grundstoffes abhängig. Falls das Succinylphenetidin (Pyrantin) die für die narkotische Wirkung wichtigen physikalischen Eigenschaften hat, so müßte es stärker narkotisch wirken als das Phenacetin. Dahinzielende Untersuchungen sind nicht ausgeführt worden.

Eine noch geringere antipyretische Wirkung ist von dem Phthalylphenetidin zu erwarten, das wir aus Phenetidin und o-Phthalylchlorid in Äther darstellten. Aus Pyridin oder Chloroform umkristallisiert, wird es in Form schöner Nadeln vom Schmelzp. 189° erhalten. Die Ergebnisse der Analyse zeigen, daß je ein Molekül miteinander reagiert hat. Ist dabei die bekannte Umlagerung des Phthalylchlorids in die asymmetrische Form eingetreten, so wäre der neue Stoff nach Formel I als N-Phthalylidenphenetidin zu bezeichnen. Wahrscheinlicher ist es, daß das der Formel II entsprechende N-[p-Athoxyphenyl]-phthalimid entstanden ist. Verseifung mit Natronlauge findet nur sehr langsam statt. Ein pharmakologischer Vergleich mit der Wirkung des Phenacetins wäre erwünscht.



I.



II.

<sup>11)</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 51, 379 [1904].

<sup>12)</sup> Biochem. Ztschr. 16, 68 [1909].

<sup>13)</sup> Siehe auch Goodhart, Brit. med. Journ. 1, 129 [1880]; Abelius, Med. Times 41 [1877].

<sup>14)</sup> B. 55, 282 [1922]; B. 56, 2508 [1923]; Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 33, 120 [1923].

<sup>15)</sup> B. 58, 1556 [1925].

<sup>16)</sup> D. R. P. 196 634 der Farbenfabriken vorm. Bayer & Co.

<sup>17)</sup> H. P. Kaufmann u. H. Voß, B. 56, 2510 [1923].

<sup>18)</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 8, 1.

<sup>19)</sup> Zit. nach S. Fränkel, Die Arzneimittelsynthese, Berlin 1921, Verlag J. Springer.

<sup>20)</sup> C. Giuffredi, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 60, 559 [1898].

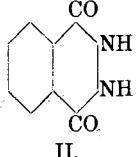
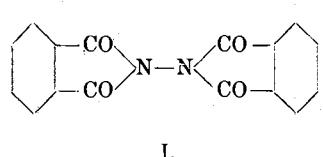
<sup>21)</sup> O. Hinsberg u. G. Treupel, Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. 33, 216 [1899].

## Phenylhydrazin-Derivate.

Im Phenylhydrazin sind in bezug auf die pharmakodynamische Wirkung die Eigenschaften der Ursubstanz, des Hydrazins, erhalten. Die große chemische Reaktionsfähigkeit bedingt eine starke Giftwirkung, die sich vor allem gegenüber dem Blutfarbstoff<sup>22)</sup> äußert. Der Ersatz von Wasserstoffatomen im Hydrazinmolekül durch Alkyle vermag die physiologische Wirkung nicht wesentlich zu beeinflussen<sup>23)</sup>. Die beliebte Methode, die Intensität der Giftwirkung durch Acylierung herabzudrücken, hat auch beim Phenylhydrazin zu einem gewissen Erfolg geführt. Die Acetylverbindung ist weniger toxisch und war zeitweise als Antipyretikum im Handel (Pyrodin). Mit E. Rößbach<sup>24)</sup> habe ich zunächst einige orientierende Versuche mit Hydrazin angestellt und dann weiterhin Acylderivate, vor allem der Phthalsäure und Bernsteinsäure, mit substituierten Phenylhydrazinen synthetisiert.

## Hydrazin und Phthalylchlorid.

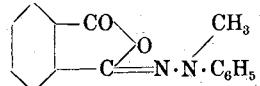
Aus symmetrischem o-Phthalylchlorid und Hydrazin bildet sich in einer Lösung von Dimethylanilin ein gut kristallisierender Stoff, der sich durch große Beständigkeit auszeichnet. Wir erwarteten eine Verbindung der Konstitution I



doch wies die Analyse darauf hin, daß je ein Molekül der Komponenten unter Bildung eines Phthalylhydrazins der Formel II reagiert hatte.

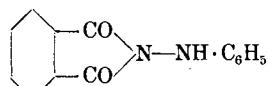
## Methylphenylhydrazin und Phthalylchlorid.

In der Absicht, sämtliche Wasserstoffatome des Phenylhydrazins zu substituieren, wurde das asymmetrische Methylphenylhydrazin mit symmetrischem o-Phthalylchlorid in Dimethylanilin umgesetzt. Das Reaktionsprodukt kristallisiert aus Ligroin in schönen gelben Nadeln vom Schmelzp. 167°. Auf Grund der Analysenergebnisse und der Farbe schreiben wir dem Phthalylmethylphenylhydrazin folgende Formel zu:



## Symmetrische Acylphenylhydrazine und symmetrisches o-Phthalylchlorid.

M. Freund<sup>25)</sup> erhielt aus Phthalylchlorid mit Formylphenylhydrazin und Acetylphenylhydrazin in Benzollösung unter Abspaltung der Acylreste als Reaktionsprodukt das Phthalylphenylhydrazin der Formel:



Succinylchlorid dagegen wirkte auf die oben genannten Hydrazine weiter substituierend ein und er-

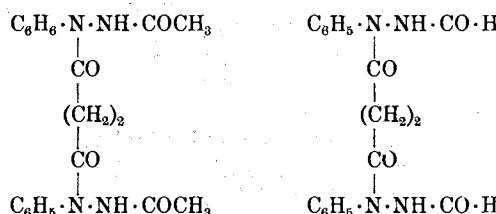
<sup>22)</sup> O. Loew, B. 23, 3203 [1890].

<sup>23)</sup> Zit. nach A. Oswald, Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung, S. 655. Berlin 1924, Verlag Gebr. Borntraeger. 1924.

<sup>24)</sup> Dissertation, Jena 1926.

<sup>25)</sup> B. 26, 2496 [1893].

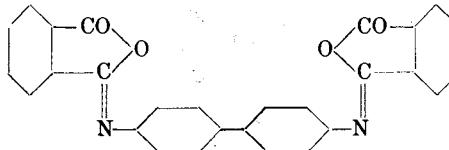
zeugte Derivate, denen M. Freund nachstehende Konfiguration zuschrieb:



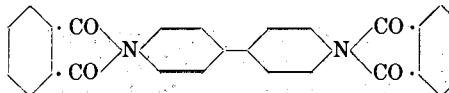
Da die Abspaltung der Acylreste bei den Phthalylverbindungen durch den entstandenen Chlorwasserstoff verursacht wird, setzten wir Formylphenylhydrazin und Acetylphenylhydrazin bei Gegenwart von Dimethylanilin mit Phthalylchlorid um. Der Ersatz der beiden Wasserstoffatome der Hydazinderivate gelang nicht, aber die Abspaltung der Acyle wurde verhindert. So entstanden die den obenangeführten Succinylverbindungen analogen Stoffe: Phthalylformylphenylhydrazin (Schmelzp. 214°) und Phthalyl-diacylphenylhydrazin (Schmelzp. 257°).

## Symmetrische Dialkylhydrazine und symmetrisches o-Phthalylchlorid.

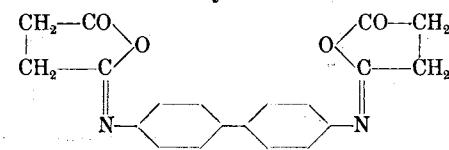
Eine vollständige Substitution der Wasserstoffatome durch den Phthalylrest gelang jedoch mit Phenylhydrazinen, die durch Alkylgruppen substituiert sind, wie Hydrazobenzol, Hydrazotoluol und Dibenzylhydrazin. Vom Hydrazobenzol ist in bezug auf die physiologische Wirkung nur bekannt, daß es sich mit Glucuronsäure paart. Die Giftwirkung des Phenylhydrazins dürfte also zum mindesten noch teilweise vorhanden sein. Da Hydrazobenzol sich leicht umlagert und bei der Kuppelung Benzidinderivate liefert, haben wir zunächst, um letztere kennenzulernen, Phthalylchlorid auf Benzidin in ätherischer Lösung einwirken lassen. Das Reaktionsprodukt stellt nach dem Umkristallisieren aus Phenol schöne gelbe Blättchen, schwer schmelzbar, vor. Seine Eigenschaften stimmen mit dem von S. Gabriel<sup>26)</sup> aus Phthalsäureanhydrid und Benzidin erhaltenen Di-o-phthalylbenzidin überein:



oder



Wie wir erwarteten, bildet sich dieser Stoff auch aus Hydrazobenzol und Phthalylchlorid, worauf Beobachtungen von E. Bandrowski<sup>27)</sup> und E. Simonyi<sup>28)</sup>, die Phthalsäureanhydrid benutzten, hinwiesen. Analog verliefen die Versuche unter Benutzung von Succinylchlorid. Auch hier entstand durch Umlagerung des Hydrazobenzols ein Derivat des Benzidins, nämlich das Disuccinylbenzidin:

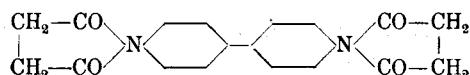


oder

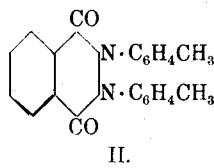
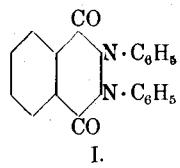
<sup>26)</sup> B. 11, 2262 [1878].

<sup>27)</sup> B. 17, 1181 [1884].

<sup>28)</sup> B. 47, 2657 [1914].



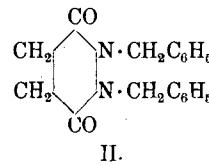
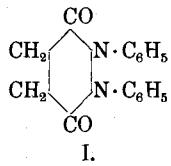
Einen ganz anderen Verlauf nimmt die Reaktion aber, wenn man sie in Dimethylanilin als Lösungsmittel vornimmt. Aus dem roten Reaktionsprodukt erhält man nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol schwach gelbe Blättchen des *o*-Phthalylhydrazobenzols vom Schmelzp.  $174^\circ$ . Auf Grund der Analyse und Molekulargewichtsbestimmung ist dem neuen Stoff die Konstitution I



I.  
II.

zuzuschreiben. Ganz analog verlief der Versuch unter Benutzung von Hydrazotoluol. Das gleichfalls in gelben Blättchen kristallisierende Phthalylhydrazotoluol der obenstehenden Formel II schmilzt merkwürdigerweise wie das Derivat des Hydrazobenzols bei  $174^\circ$ . Ein Mischschmelzpunkt der beiden Stoffe ergab eine starke Depression. Es zeigt sich hier eine Analogie zu Hydrazobenzol und Hydrazotoluol, die auch den gleichen Schmelzpunkt haben.

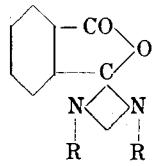
Die Bedeutung des basischen Lösungsmittels zeigte sich in gleicher Weise bei der Umsetzung von Hydrazobenzol mit Succinylchlorid. Bei Gegenwart von Dimethylanilin entsteht das aus Eisessig in Prismen vom Schmelzp.  $247^\circ$  schmelzende Succinylhydrazobenzol der Konstitution I



I.  
II.

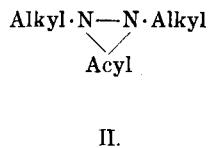
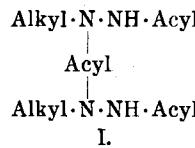
Das nach E. Fischer<sup>29)</sup> aus Benzalazin durch Reduktion mit Natriumamalgam gewonnene Dibenzylhydrazin liefert bei analoger Umsetzung in Dimethylanilin das bei  $137^\circ$  schmelzende Dibenzylphthalylhydrazin (II).

Legt man die asymmetrische Form des Phthalylchlorids zugrunde, so wären die letztgenannten Derivate nach dem Schema



zu formulieren.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß je nach der Art der Substitution des Phenylhydrazins die Umsetzung mit den genannten Säurechloriden in Dimethylanilin auf zwei deutlich voneinander verschiedene Arten verlaufen kann:



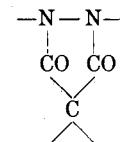
Symmetrische Acylphenylhydrazine liefern Disubstitutionsprodukte gemäß Schema I, symmetrische Alkylphenylhydrazine Monosubstitutionsprodukte gemäß II.

Die Acylgruppe verhindert die Substitution des Wasserstoffes der ihr benachbarten Imidogruppe, der Alkylrest dagegen nicht. Damit ist gleichzeitig der Beweis dafür erbracht, daß die Substitution im ersten Falle an der von uns angenommenen Imidogruppe stattgefunden hat.

#### Synthese von Diketopyrazolidinen.

Im Zusammenhang mit vorstehenden Versuchen seien einige Synthesen beschrieben, bei denen das Säurechlorid der Diäthylmalonsäure zur Anwendung kam. Dies geschah in der Absicht, eine unter Umständen eintretende narkotische Wirkung der Carbonylgruppe durch Diäthylgruppen der Dicarbonsäure zu erhöhen. Daneben interessierte in chemischer Beziehung die Feststellung, ob auch bei *a*-*a*-Dicarbonsäurechloriden der Acylrest die Substitution der Wasserstoffatome der Hydrazine verhindert. Dies war nicht der Fall, erkärllich durch die größere Tendenz zur Fünfringbildung.

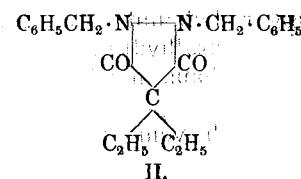
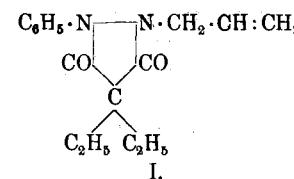
Als Ausgangsmaterialien wurden benutzt: Symmetrisches Phenylallylhydrazin, Di-benzylhydrazin, Acetylphenylhydrazin, Formylphenylhydrazin. Als säureabspaltendes Mittel kam stets Dimethylanilin zur Anwendung. Die Reaktionsprodukte sind Abkömmlinge des 3,5-Diketopyrazolidins:



Auf anderem Wege sind von R. v. Rothenburg<sup>30)</sup> Abkömmlinge dieses Ringsystems, das von diesem Forscher als Pyrazolilidon bezeichnet wurde, gewonnen worden. Die Tatsache, daß ein Ringsystem mit zunehmender Sättigung eine Abnahme der Stabilität zeigt, ist auch hier zu erkennen. Durch starke Alkalien werden die Diketopyrazolidine in das symmetrische Hydrazin und die freie Säure gespalten. Kocht man daher mit Fehlingscher Lösung, so scheidet sich nach einiger Zeit langsam rotes Kupferoxydul ab. Dies geschieht in dem Maße, in dem das regenerierte Hydrazin abgespalten wird; die freien symmetrischen Hydrazine für sich reduzieren Fehlingsche Lösung schon in der Kälte oder bei gelindem Erwärmen.

#### 1-Phenyl-2-allyl-4-diäthyl-3,5-diketopyrazolidin (I) und 1,2-Dibenzyl-4-diäthyl-3,5-diketopyrazolidin (II),

Das erstgenannte Präparat entstand aus symmetrischem Phenylallylhydrazin<sup>31)</sup> und Diäthylmalonylchlorid in Dimethylanilin, das Dibenzyllderivat in analoger Weise. Beide konnten bisher nur als gelb gefärbte Öle gefaßt werden, unlöslich in Säuren, mit Wasserdämpfen nicht flüchtig, durch Fehlingsche Lösung erst nach dem Erwärmen gespalten. Mit überhitzen Wasserdampf oder alkoholischer Kalilauge tritt Aufspaltung ein. Die Konstitution entspricht folgenden Formeln:

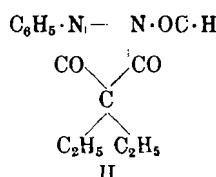
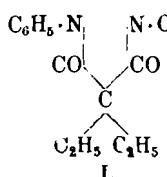


<sup>29)</sup> Journ. prakt. Chem. 51, 76 [1895].

<sup>31)</sup> E. Fischer, A. 239, 204 [1887].

1 - Phenyl - 2 - acetyl - 4 - diäthyl - 3,5 - diketopyrazolidin (I) und 1-Phenyl-2-formyl-4-diäthyl-3,5-diketopyrazolidin (II).

Aus den symmetrischen Phenylacylhydrazinen entstehen mit Diäthylmalonylchlorid in Dimethylanilin die bei 94° bzw. 110° schmelzenden, Fehling'sche Lösung erst bei lange andauerndem Kochen reduzierenden Verbindungen I und II:



### Orientierende Versuche über die physiologische Wirkung der Acylsalicylsäuren.

Von den eingangs beschriebenen Derivaten der Salicylsäure ist nur die Acetylsalicylsäure pharmakologisch eingehender geprüft worden. Ihre Anwendung geht von dem Gedanken aus, die Reizwirkung der phenolischen Hydroxylgruppe durch den Verschluß mit Hilfe des Acylrestes zu beseitigen oder herabzusetzen. Dies gelingt in der Tat, und die Verbindung wird infolgedessen zu einem brauchbaren Antipyretikum. Die außerordentliche Verbreitung und Beliebtheit des Präparates ist aber zurückzuführen auf schwach narkotische Eigenschaften, die sich in einer analgetischen und sedativen Wirkung äußern. Diese hat erst in jüngster Zeit gebührende Beachtung gefunden.

Zur Erklärung derselben und Würdigung der Rolle des Acyls ist es nötig, der Veränderung des Heilmittels im Organismus nachzugehen. Dreser<sup>32)</sup>, der die Wirkung der Acetylsalicylsäure zuerst pharmakologisch prüfte, stellte fest, daß unmittelbar nach erfolgter Einnahme Salicylsäure im Harn nachweisbar ist, und daß sich das Präparat im Darm sehr schnell und völlig spaltet. Wäre dies der Fall, so läge eine protrahierte Salicylsäurewirkung und der damit verbundene antithermische Effekt vor. Nun wiesen jedoch S. Bondi und H. Katz<sup>33)</sup> kürzlich nach, daß Acetylsalicylsäure sich im Darm weit langsamer zersetzt als Dreser annahm. Da weiterhin nach Pitin<sup>34)</sup> etwa 20% der eingegebenen Menge als Acetylsalicylsäure und nur der Rest als abgespaltene Salicylsäure im Harn erscheinen, so folgt daraus, daß das Präparat zum Teil als ganzes Molekül resorbiert wird und andere Wirkungen entfalten kann. Man wird nicht fehlgehen, wenn man diesen nicht gespaltenen und resorbierten Anteil der Acetylsalicylsäure im besonderen für eine narkotische Wirkung verantwortlich macht. Bei Verabreichung per os gelangt daher sowohl freie Salicylsäure — als Antipyretikum — als auch das intakt gebliebene Molekül — als Narkotikum — zur Wirkung. Als Endeffekt kann die schmerzstillende Wirkung im Vordergrund stehen. Denn bei gleichzeitiger Anwendung antipyretischer und narkotischer Heilmittel resultiert eine analgetische und sedative Wirkung (Veramon, Compral usw.), eine Tatsache, die schon länger bekannt ist. (Ein Beispiel: Vereinigung des Butylchloralhydrats mit Pyramidon zum Trigemin.) Es ist durchaus möglich, daß hier Parallelen vorhanden sind.

Auch vom Phenacetin ist ein narkotischer Effekt

festgestellt worden<sup>34a)</sup>. A. Jodlbauer<sup>34b)</sup> bestätigte diese Tatsache durch einen Tierversuch. Anderseits ist bekannt<sup>34c)</sup>, daß das Phenacetin nur zum Teil im Organismus in Amidophenol übergeht. Für die narkotische Wirkung von größerer Bedeutung ist ohne Zweifel der ungespaltene Anteil.

Die für den therapeutischen Effekt nach vorstehenden Gedankengängen maßgebende Spaltbarkeit im Organismus kann bei Präparaten gleicher chemischer Zusammensetzung, aber verschiedener Herstellung unterschiedlich sein. Denn chemisch identische Präparate sind in ihren physikalischen Eigenschaften häufig verschieden, wie H. Valentini und A. Lieber<sup>34d)</sup> für die Acetylsalicylsäure in bezug auf Kristallform, Benetzungsbereit, Art der Verteilung und Löslichkeit vor kurzem nachwiesen. Damit im Zusammenhang stand ein Unterschied in der Zersetzung durch Wasser oder salzsäurehaltiges Pepsin. Die physikalischen Eigenschaften beeinflussen also den Grad der Aufspaltung im Organismus und verändern bei der Resorption das Verhältnis von abgespaltener Salicylsäure und unverändert resorbierter Acetylsalicylsäure. Ein leichter spaltbares Präparat besitzt in geringerem Maße die wertvollen analgetischen und sedativen Eigenschaften als ein anderes, das zwar chemisch völlig identisch ist, aber auf Grund physikalischer Eigenschaften den spaltenden Kräften im Organismus größeren Widerstand entgegensezett. Diese Überlegungen dürften zur Klärung der Auseinandersetzung über Aspirin und seine Ersatzpräparate beitragen.

Wenn bei den höheren Gliedern der acylierten Salicylsäuren die Haftfestigkeit des Acyls tatsächlich eine größere ist, so war es möglich, daß der narkotische Effekt deutlicher zutage trat, vorausgesetzt, daß die sonstigen Bedingungen für die pharmakologische Wirkung nicht ungünstiger waren. Es mußte daher zunächst die Spaltbarkeit und die Geschwindigkeit der Ausscheidung aus dem Organismus geprüft werden. Über die Haftfestigkeit des Acyls kann das Verhalten gegenüber verdünntem Alkali die Verhältnisse im alkalischen Darmsaft wiedergeben. Äquivalente Mengen der verschiedenen Stoffe, die man in wenig Alkohol löste, mit Wasser fällte und so in gleichmäßiger Verteilung erhielt, wurden mit einem Überschuß einer  $\frac{1}{10}$ n-Kalilauge versetzt und der Überschuß nach ungefähr 12 Stunden mit  $\frac{1}{10}$ n-Salzsäure und Phenolphthalein als Indicator zurücktitriert. Für die relative Spaltbarkeit ergab sich folgendes Bild:

Relative Spaltbarkeit acylierter Salicylsäuren.

Substanz	Mol.-Gew.	Verbrauchte $\frac{1}{10}$ n KOH in ccm	Gespaltener Anteil Proz.
Acetylsalicylsäure . . .	180,0	10,9	97,92
Propionylsalicylsäure . .	194,0	9,4	91,02
Capronylsalicylsäure . .	236,1	6,9	81,26
Caprylylsalicylsäure . . .	264,2	6,2	81,71
Laurinylsalicylsäure . .	320,8	4,9	78,29
Myristylsalicylsäure . .	348,3	3,1	53,87
Palmitylsalicylsäure . .	376,3	2,4	45,05
Stearylsalicylsäure . . .	404,3	2,2	36,31

<sup>34a)</sup> Hinsberg u. Kast, Zentralbl. f. med. Wissenschaft 9, 145 [1887].

<sup>34b)</sup> Arch. internat. de Pharmac. et de Therap. 233 [1923].

<sup>34c)</sup> A. Heffter, Handbuch d. experim. Pharmakologie, S. 1072. Berlin 1923, Verlag Julius Springer.

<sup>34d)</sup> Apotheker-Ztg. 40, 575 [1925], siehe auch K. Seiler, Schweizer Apotheker-Ztg. 62, 50.

<sup>32)</sup> Pflügers Arch. 76, 306 [1899].

<sup>33)</sup> Ztschr. f. Klin. Med. 72, 177.

<sup>34)</sup> Arch. f. Pharmacol. experim. 29, 113 [1920].

Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß die Haftfestigkeit des Acetylrestes der acylierten Salicylsäuren von der Acetylsalicylsäure bis zur Stearyl salicylsäure ansteigt. Die hochmolekularen Glieder der Reihe werden sich also gegenüber einer Spaltung im Darm am widerstandsfähigsten verhalten. Darin werden sie noch übertroffen von dem Phthalsäurephthalidenätherester, der im alkalischen Darmsaft nicht angegriffen wird.

Ein weiterer Umstand, der für die physiologische Wirkung von Bedeutung ist, muß in der Geschwindigkeit der Ausscheidung aus dem Organismus erblickt werden. Auf die Bedeutung dieses Faktors wies vor kurzem W. Schöller<sup>35)</sup> hin. Bei der Untersuchung von Quecksilbersalzen verschiedener aromatischer Oxsäuren zeigte es sich, daß bei größerer Ausscheidungsgeschwindigkeit und geringerer Zersetzung die Giftwirkung geringer war als in umgekehrten Fällen. Sie ist abhängig von der Interferenz der Faktoren Zersetzung : Ausscheidungsgeschwindigkeit, in unserem Falle also Haftfestigkeit : Ausscheidungsgeschwindigkeit. Um die Ausscheidungsgeschwindigkeit der acylierten Salicylsäuren zu prüfen, wurde bei einer Versuchsperson<sup>36)</sup> der Harn laufend untersucht. Es wurden 0,5 g Acetylsalicylsäure und die äquivalenten Mengen der homologen Acylderivate unter möglichst gleichmäßigen Bedingungen eingenommen. Die Prüfung des Harns geschah zunächst qualitativ mit der empfindlichen Kupfersulfatprobe. Um einen annähernden quantitativen Vergleich zu haben, wurde die gleiche Menge des ausgeschiedenen Harns nach bestimmten Zeiten mit Hilfe der Eisen-3-chlorid-Reaktion geprüft. Am exaktesten verfährt man derart, daß man den Harn mit Alkali kocht, dann ansäuert und mit Äther extrahiert. Der Rückstand der ätherischen Lösung wurde nach der Neutralisation mit Eisenchlorid bis zum Eintritt der größten Farbintensität versetzt. Unter Verzicht auf eine genauere colorimetrische Bestimmung — es wurden die absoluten Mengen des Harns nicht berücksichtigt — erhält man ein genügend genaues Bild, wenn man die erhaltene Färbung mit vorrätig gehaltenen Standardlösungen vergleicht. Die Intensität der Farbe ist in der nachstehenden Tabelle durch Kreuze angegeben. Ein Kreuz bedeutet sehr schwache Färbung, das andere Extrem wird durch fünf Kreuze angegeben. Die dazwischen liegenden Abstufungen sind entsprechend bezeichnet. Versuche, bei denen die Salicylsäure nicht nachzuweisen war, sind durch einen Strich gekennzeichnet.

#### Ausscheidung acylierter Salicylsäuren.

Std.	Acetyl	Propionyl	Iso-valeryl	Capryl	Lauryl	Myristyl	Stearyl
1	+	+	+	—	—	—	—
3	++	++	++	+	+	+	—
5	++++	+++	+++	++	++	++	+
7	+++++	++++	+++	+++	+++	++	++
9	++	++	++	+++	+++	++	++
12	++	+	+	++	+	+	+
16	—	+	+	+	+	+	+
20	—	—	—	+	+	+	+
26	—	—	—	—	—	+	+
30	—	—	—	—	—	—	+

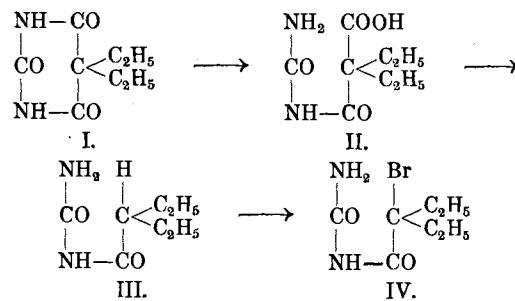
Aus dieser Tabelle läßt sich ohne Schwierigkeiten das Verhalten der acylierten Salicylsäuren erkennen. Die Acetylsalicylsäure liefert bereits nach 1 Stunde die Salicylsäurereaktion. Ihre Intensität steigt nach

<sup>35)</sup> Ztschr. angew. Chem. 36, 239 [1923].

<sup>36)</sup> Die Versuche stellte mein Mitarbeiter G. Pandit an.

6—7 Stunden zu einem Maximum an, das zu einer Eisenchloridreaktion führt, die intensiver ist als bei allen anderen Stoffen. Dafür ist sie aber nach 14 Stunden bis zu einem Minimum gesunken und nach 16 Stunden nicht mehr nachzuweisen. Bei den folgenden Salicylsäuren nimmt die Geschwindigkeit der Ausscheidung ab, die Speicherung im Organismus zu. Die Stearyl salicylsäure z. B. läßt erst nach 4 Stunden den Beginn der Salicylsäureausscheidung im Harn erkennen, und diese dauert noch nach 24 Stunden an. Bei diesen Versuchen spielt naturgemäß auch die Geschwindigkeit der Resorption eine Rolle.

Für eine unter Umständen vorhandene narkotische Wirkung der acylierten Salicylsäure ist nach der bekannten Theorie von E. Overton und H. H. Meyer das Verhältnis der Wasserlöslichkeit zur Fettlöslichkeit von großer Bedeutung. Diese Theorie der Narkose ist von anderer Seite bestritten oder modifiziert worden. Ich verweise auf die von J. Traube<sup>37)</sup> aufgestellte Haftdrucktheorie, die der Oberflächenaktivität eine besondere Rolle zuschreibt und auf die Theorie von Warburg. Wie auch die theoretische Deutung sei, die Löslichkeitsverhältnisse spielen für den narkotischen Effekt eine besondere Rolle und ihre Prüfung ist bei Stoffen, bei denen eine narkotische Wirkung vermutet wird, angezeigt. Besitzt ein Stoff eine bessere Lipoidlöslichkeit als Wasserlöslichkeit, so kann er als Narkotikum geeignet sein, und zwar um so mehr, je indifferent er chemisch ist. An dem Beispiel des Veronal und Adalin hat W. Schöller<sup>38)</sup> diese Verhältnisse treffend geschildert.



Veronal (I) ist weil löslicher in Lipoiden als der Stoff II, der durch Hydrolyse aus Veronal entsteht. Der Teilungskoeffizient  $\frac{C_f}{C_w}$  von Veronal ist höher als der des Stoffes II — der im Carboxyl ein Hydratationszentrum besitzt —, infolgedessen tritt die narkotische Wirkung des letzteren zurück. Wenn man durch weitere Abspaltung von Kohlendioxyd den Stoff III erhält, dessen  $\frac{C_f}{C_w}$ -Wert größer ist, so findet man in ihm auch erhöhte narkotische Wirkung. Weiterer Ersatz des Wasserstoffes durch Brom führt zu dem Adalin (IV) mit noch höherem Wert für  $\frac{C_f}{C_w}$  und infolgedessen ausgeprägten narkotischen Effekt, der allerdings infolge der freien Aminogruppe (Hydratationszentrum) schwächer ist als der des Veronals.

Einen Anhaltspunkt für die Lipoid- und Wasserlöslichkeit erhält man durch Bestimmung der Löslichkeit der Substanz in Olivenöl und Wasser, die zum Vergleich der vorliegenden Salicylsäurederivate bei gleicher Temperatur vorgenommen werden muß. Man löste den betreffenden Stoff in 50 ccm sorgfältig gereinigtem Olivenöl und schüttelte längere Zeit mit dem gleichen Volumen

<sup>37)</sup> J. Traube, Biochem. Ztschr. 54, 3., 7., 4. Heft [1923]; Pflugers Arch., Theorie der Narkose 153, [1913]; S. Löwe, Biochem. Ztschr. 42, 2., 7., 3. Heft [1913]; 57, 3., 7., 4. Heft [1913].

<sup>38)</sup> Ztschr. angew. Chem. 36, 237 [1923].

Wasser. Nach sorgfältigem Absitzenlassen trennte man die Flüssigkeiten im Scheidetrichter, filtrierte die wässrige Lösung einige Male und bestimmte ihren Gehalt an Acylsalicylsäure durch Ausäthern. War der Stoff leichter löslich in Wasser als in Öl, so verfuhr man bei der Auflösung umgekehrt. Bei der Acetylsalicylsäure mußten die Manipulationen möglichst schnell, innerhalb 3 Stunden, ausgeführt werden, um die hydrolytische Spaltung zu vermeiden.

**Salicylsäure:** 0,1 g Säure löste man in 50 ccm Wasser und schüttelte die wässrige Lösung mit 50 ccm Olivenöl (reinst) 3 Stunden bei 19°. Nach dem Absitzenlassen und Trennen wurde der Gehalt an Salicylsäure in der wässrigen Lösung durch Titration mit Phenolphthalein als Indicator ermittelt. 10 ccm der wässrigen Lösung verbrauchten im Mittel 2,36 ccm  $\frac{1}{100}$  n-Kalilauge. Die Konzentration nach dem Schütteln in Wasser betrug also 0,0163 g in 50 ccm Wasser und im Öl 0,0837 g in 50 ccm Öl. Teilungskoeffizient  $\frac{C_f}{C_w} = 5,1$ .

**Acetylsalicylsäure:** 0,1 g Acetylsalicylsäure wurden in 75 ccm Wasser gelöst; die Lösung schüttelte man mit 75 ccm Olivenöl  $1\frac{1}{2}$  Stunde kräftig bei 19°. Nach 1 Stunde wurde die wässrige Lösung abgetrennt und 30 ccm der Lösung wurden ausgeäthert. Rückstand: 0,0184 g Acetylsalicylsäure; d. h. 0,046 g waren in 75 ccm Wasser vorhanden und 0,054 g gingen in Öl über. Teilungskoeffizient  $\frac{C_f}{C_w} = 1,17$ .

Die Salicylsäure übertrifft also, trotzdem sie weniger narkotisch wirkt, die Acetylsalicylsäure in bezug auf Lipoidlöslichkeit um etwa das Fünffache, eine Folge der die Lipoidlöslichkeit allgemein begünstigenden Wirkung der phenolischen Hydroxylgruppe. Das umgekehrte Verhältnis sehen wir in den bereits bekannten Zahlen der Wasserlöslichkeit (Salicylsäure 1:500, Acetylsalicylsäure 1:100). Bei anderen Stoffen kann man die Ansicht vertreten, daß die freie Säure infolge größerer Wasserlöslichkeit weniger narkotisch wirken kann als geeignete Derivate geringerer Wasserlöslichkeit und höherer Lipoidlöslichkeit; bei der Salicylsäure und Acetylsalicylsäure versagt diese Argumentation. Nach den rein physikalischen Grundsätzen der Lipoidtheorie betrachtet, müßte auf Grund des Verhältnisses  $C_f : C_w$  die Salicylsäure die größere narkotische Wirkung haben. Will man die Lipoidlöslichkeit — der übrigens vor kurzem Winterstein<sup>38a)</sup> jede Bedeutung absprach und die auch bei den Alkaloiden keine Rolle spielt — in Betracht ziehen, so muß unter rein chemischer Betrachtung der Konstitution der in Frage stehenden Stoffe der Schluß gezogen werden, daß die Acetylsalicylsäure, trotzdem sie weniger lipoidlöslich ist, infolge der bei der Acylierung erfolgten Einführung eines Hypnophors stärker narkotisch wirkt. Zur Narkose genügt also eine weit geringere, mit den Lipoidsubstanzen in Wechselwirkung tretende Substanzmenge, als bei der Salicylsäure. Es erscheint übrigens strittig, ob die Lipoidtheorie im vorliegenden Fall herangezogen werden darf. Sie gilt in erster Linie für chemisch indifferenten Narkotika, z. B. Stoffe der Alkohol- und Chloroformgruppe. Die Salicylsäure kann aber nicht als indifferent angesprochen werden, eher die Acetylsalicylsäure. In ersterer haben wir nicht den reinen Wirkungstypus der Lipoidlöslichkeit, vielmehr spielen bei der narkotischen Wirkung phenolischer Hydroxyle andere, nicht kontrollierbare Affinitäten zu dem Stoffgemenge der Nervenzelle (Eiweiß!) eine Rolle.

Bei den höher molekularen Gliedern, von der Caprylsalicylsäure ab, ließ sich nach dem Auflösen und Schütteln in der wässrigen Schicht auch bei längerer Versuchsdauer das Salicylsäurederivat nicht nachweisen. Bei diesen Stoffen liegt also die Löslichkeit extrem zugunsten der Fettlöslichkeit verschoben und der Teilungskoeffizient  $\frac{C_f}{C_w}$  wäre demnach experimentell  $= \infty$  ermittelt. Die außerordentlich geringe Wasserlöslichkeit bedeutet eine Erschwerung der Resorption. Ein ganz ähnliches Verhalten beobachtete E. Overton bei dem Studium von Estern einwertiger Säuren. Hier

wuchs mit der Größe des Molekulargewichts die relative Löslichkeit in Öl. Es kann infolgedessen der Fall eintreten, daß die narkotische Kraft nur bis zu einem bestimmten Grad zunimmt, dann aber wieder abnimmt. Der geringe Betrag der absoluten Wasserlöslichkeit hat dann zur Folge, daß nur sehr kleine Mengen des Stoffes in die wässrigen Bestandteile des Blutes bzw. des Plasmas übergehen. Infolgedessen werden die Gehirnlipoide das Narkotikum nur in Spuren und sehr langsam aufnehmen können. Bei derartigen Fällen kann man sich von der Anwendung löslicher Salze unter Umständen einen Erfolg versprechen. Deren Kation muß verhältnismäßig indifferent sein, so daß z. B. Natrium-, Calcium- und Magnesiumsalze den Vorzug verdienen.

#### Vorversuche mit Versuchstieren.

Die Prüfung der narkotisch wirkenden Stoffe bietet besondere Schwierigkeiten. Tierversuche dürfen nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden, denn der Schlaf des Versuchstieres (Hund, Katze, Kaninchen) ist nicht mit dem des Menschen identisch. So kommt es vor, daß manche Stoffe, die in Tierexperimenten sich sehr wirksam zeigen, z. B. Urethane, beim Menschen versagen. Trotzdem kann man zur ersten Orientierung die pharmakologische Prüfung nicht entbehren. Sie wird in allen Fällen, wo es sich nur um mehr theoretische Aufklärung handelt, geeignet sein. In unserem Falle handelt es sich vorerst nur um die Entscheidung, ob im Tierversuch Acetylsalicylsäure und die höheren Glieder einen stärkeren narkotischen Effekt zeigen als die freie Säure. Dieser Unterschied der Wirkung muß im Tierversuch erkennbar sein, und zwar um so leichter, je empfindlicher das Versuchstier gegenüber narkotisch wirkenden Stoffen ist.

Zur Prüfung des Teilungskoeffizienten auf physiologischem Wege und des Schwellenwertes für den Eintritt der Narkose benutzt man in wässriger Flüssigkeit schwimmende Tiere, vor allem Froschlarven oder kleine Fische. In den Lipoiden und wasserhaltigen Zellbestandteilen löst sich das Narkotikum bis zu einem Verhältnis, das dem Teilungskoeffizienten entspricht. Die wässrigen Bestandteile haben dabei die gleiche Konzentration, wie die zur Prüfung hergestellte Flüssigkeit. Bei einer bestimmten Konzentration tritt die narkotische Wirkung zutage; so zeigt sich bei Kaulquappen in einer Lösung von 1,5 % Äthylalkohol in wenigen Minuten ein narkotischer Zustand, während die 1 %ige Lösung auch bei langer Versuchsdauer keine Wirkung aufweist. H. Fühner<sup>39)</sup> benutzte etwa 5 cm lange Ellritzen (*Phoxinus laevis*). Sie müssen vor allem frisch gefangen und in strömendem Wasser aufbewahrt werden. Bei Eintritt der Narkose zeigen die Fische Seiten- oder Rückenlage. Weiterhin hat H. Fühner<sup>40)</sup> das isolierte Froschherz nach W. Straub als Narkoseobjekt benutzt. Es wird in eine sauerstoffhaltige, feuchte Kammer gebracht und die zu prüfende Substanz in Ringerlösung eingeführt. Nach der „Auswaschmethode“ läßt sich die Herznarkose wieder beseitigen.

Für meine Versuche erschienen die von E. Overton benutzten Kaulquappen besonders geeignet, da sie auch in starker Verdünnung (1:100 000 in Wasser) die Wirkung der narkotischen Stoffe erkennen lassen. Sie waren jedoch, da diese Versuche im Winter vorgenommen wurden, nicht zugänglich. Wenig geeignet erwiesen sich die als „Goldfische“ bezeichneten Fische der Gattung *Carassius auratus* L. Sie sind für die Prüfung der vor-

<sup>38a)</sup> Ztschr. Biol. 57, 465 [1912].

<sup>39)</sup> Biochem. Ztschr. 120, 143 [1921].

liegenden Salicylsäurederivate zu wenig empfindlich. Das gleiche gilt für die Benutzung von Fröschen (*Rana temporaria*). Diese erwiesen sich beim Einsetzen in Lösungen von einer Konzentration von  $\frac{1}{6}$  Normalität lange Zeit widerstandsfähig.

Zur vergleichsweisen Prüfung der narkotischen Wirkung unter ganz analogen Versuchsbedingungen erwies sich die Anwendung von Blutegeln (*Hirudo medicinalis*) als sehr geeignet. Diese sind bisher zu derartigen Prüfungen meines Wissens nicht benutzt worden, doch versprachen die Leichtigkeit der Diffusion durch die weiche Epidermis und die höhere Empfindlichkeit einen Erfolg. Man brachte sie in Lösungen bestimmter Normalität und gleicher Temperatur und beobachtete den Eintritt der Narkose im Vergleich von Salicylsäure und Acetylsalicylsäure, sowie salicylsaurem Natrium und caprylsalicylsaurem Natrium.

#### Vergleich von Salicylsäure und Acetylsalicylsäure.

1. Salicylsäure: a) Konzentration  $\frac{1}{100}$  n. Temperatur 20°.

25. 1. 1926: Beginn des Versuches 11.59 Uhr, Blutegel von 1,5 g. Dieser zeigte sofort lebhafte Bewegungen, die nach 2 Minuten in krampfartige Zuckungen übergingen. Um 12.03 Uhr wurde das nahezu bewegungslose Versuchstier herausgenommen und in frisches Wasser gesetzt. Es erholtete sich nicht wieder. An dem Ergebnis dieses Versuches ist die Einwirkung der Salicylsäure auf das Epithel mit verantwortlich. Darauf deutete die Beobachtung hin, daß die Oberfläche des Tieres mit einer blutig-schleimigen Hülle überzogen war. Es läßt sich also durch diesen Blutegelversuch die bekannte Anwendung der Salicylsäure zur Auflösung verhornten Epithels sehr gut demonstrieren.

b) Konzentration  $\frac{1}{200}$  n. Temperatur 20°.

25. 1. 1926: Beginn des Versuches 3.30 Uhr, Blutegel von 1,8 g. Die anfangs lebhaften Bewegungen nahmen in kurzer Zeit krampfartige Natur an. Um 3.44 Uhr Eintritt einer Bewegungslosigkeit. In reines Wasser übergeführt, zeigte das Versuchstier um 3.50 Uhr geringe krampfartige Zuckungen und verendete unter den bei Versuch a) beobachteten Erscheinungen.

c) Konzentration  $\frac{1}{300}$  n. Temperatur 20°.

25. 1. 1926: Beginn des Versuches 4.53 Uhr, Blutegel von 2,2 g. Um 5.30 Uhr keine Veränderung. Auch um 6 Uhr war der Zustand der gleiche, doch ließ sich die ätzende Wirkung der Salicylsäure erkennen.

2. Acetylsalicylsäure: a) Konzentration  $\frac{1}{100}$  n. Temperatur 20°.

26. 1. 1926: Beginn des Versuches 12.06 Uhr, Blutegel von 1,5 g. Um 12.16 Uhr nach krampfartigen Bewegungen narkotischer Zustand. Sofort in frisches Wasser übergeführt. Um 12.20 Uhr Auftreten der krankhaftartigen Bewegungen, die nach und nach träge wurden und 12.45 ganz aufhörten. Das Tier erholtete sich nicht wieder.

b) Konzentration  $\frac{1}{200}$  n. Temperatur 20°.

26. 1. 1926: Beginn des Versuches 3.37 Uhr, Blutegel von 1,8 g. Um 3.45 Uhr noch in Bewegung; um 3.50 Uhr bewegungslos. Nach dem Übertragen in Wasser erholtete sich das Tier allmählich wieder.

c) Konzentration  $\frac{1}{300}$  n. Temperatur 20°.

26. 1. 1926: Beginn des Versuches 4.28 Uhr, Blutegel von 1,2 g. Um 4.45 Uhr noch lebhafte Bewegungen. Um 4.48 Uhr narkotischer Zustand, ohne vorhergehende krampfartige Zuckungen. Bei Eintragen in Wasser erholtete sich das Tier sofort und zeigte lebhafteste Bewegungen und völlige Erholung.

#### Vergleich von salicylsaurem Natrium und caprylsalicylsaurem Natrium.

A. Natriumsalicylat: Konzentration  $\frac{1}{100}$  n. Temperatur 19°.

27. 1. 1926: Beginn des Versuches 3.42 Uhr, Blutegel von 1,2 g. Auch nach 2 Stunden ließ sich keine Veränderung feststellen, und das Tier bewegte sich lebhaft.

B. Caprylsalicylsäures Natrium. Zur Darstellung der Lösung versetzte ich 0,661 g der Säure mit der zur

Neutralisation nötigen Menge Natriumcarbonat in 100 ccm Wasser und schüttelte, bis eine klare Lösung entstanden war. Diese wurde zu 250 ccm verdünnt, filtriert und zeigte nach Ablauf mehrerer Stunden keine Abspaltung von Salicylsäure, wie durch Eisen-3-chlorid leicht nachzuweisen war.

1. Konzentration  $\frac{1}{100}$  n. Temperatur 19°.

27. 1. 1926: Beginn des Versuches 4.10 Uhr, Blutegel von 1,1 g. Um 4.15 Uhr gut beweglich. Um 4.20 Uhr Eintritt der Narkose. Sofort in Wasser eingeführt, traten erneut Bewegungen auf, die jedoch träge waren, als vor dem Versuch. Erst im Verlauf mehrerer Tage trat eine völlige Erholung ein.

2. Konzentration  $\frac{1}{200}$  n. Temperatur 19°.

27. 1. 1926: Beginn des Versuches 4.30 Uhr, Blutegel von 1,4 g. Um 4.37 Uhr noch lebhafte Bewegungen. Um 4.45 Uhr träge, bewegte sich erst bei der Berührung mit dem Glasstab. Um 5.10 Uhr narkotischer Zustand und völlig unbeweglich. Sofort in Wasser übergeführt. Um 5.15 Uhr wieder lebhafte Bewegungen. Das Tier erholtete sich völlig.

Aus diesen Versuchen geht bei dem Vergleich der Salicylsäure und Acetylsalicylsäure zunächst einmal klar hervor, daß die Reizwirkung der ersteren viel größer ist. Die bei Verabreichung von Salicylsäure häufig beobachtete Reizung der Schleimhäute, besonders des Magens, wird leicht verständlich. Der Verschluß der Hydroxylgruppe durch den Acetylrest hat zu einem Stoff geführt, dem diese Nebenwirkungen fehlen. Aber auch in bezug auf narkotische Wirkung ist ein Unterschied zu erkennen. Bei einer Verdünnung von  $\frac{1}{100}$  und  $\frac{1}{200}$  Normalität der Salicylsäurelösung ging das Tier unter deutlicher Zellschädigung zugrunde, die auch noch bei  $\frac{1}{300}$  Normallösung erkennbar war. Ein narkotischer Zustand war nicht zu beobachten. Bei der Acetylsalicylsäure wirkte die Konzentration von  $\frac{1}{100}$  Normalität toxisch, wenn auch in wesentlich längerer Zeit, als bei der gleichen Konzentration der Salicylsäure. Bei Anwendung von einer Konzentration von  $\frac{1}{200}$  und  $\frac{1}{300}$  Normalität ließ sich einwandfrei ein narkotischer Zustand beobachten, dem eine völlige Erholung folgte.

Noch deutlicher wird der Unterschied bei dem Vergleich von Natriumsalicylat und Natriumcaprylsalicylat. Die Anwendung des Natriumsalzes verhinderte die toxischen Eigenschaften der freien Salicylsäure. Zellschädigungen waren nicht zu erkennen. Ein narkotischer Zustand war aber selbst in der stärkeren Konzentration von  $\frac{1}{100}$  Normalität nicht zu beobachten. Die Lösung gleicher Konzentration des caprylsalicylsauren Natriums bewirkte nach 10 Minuten den Eintritt der Narkose. Dieser ist auch bei der  $\frac{1}{200}$  n-Lösung deutlich zu erkennen, allerdings ist die Zeitspanne bis zum Eintritt der Narkose erheblich verschoben und beträgt 30 Minuten. Diese Versuche zeigen klar, daß die Natriumsalze der untersuchten acylierten Salicylsäure in einer Verdünnung narkotisch wirken, bei der das Natriumsalz der Salicylsäure auch nach längerer Zeit sichtbare Veränderung überhaupt nicht erkennen läßt.

#### Experimenteller Teil.

Zur Darstellung der höheren Acylderivate der Salicylsäure wurden die betreffenden Säurechloride, dargestellt nach den Angaben von F. Krafft<sup>41)</sup>, mit einem Überschuß von Salicylsäure in Pyridin unter Kühlung allmählich zusammengegeben. Nach Beendigung der Reaktion setzte man Äther zu und schüttelte die Flüssigkeit zur Beseitigung des Pyridins öfters mit gutgekühlter Salzsäure durch. In den meisten Fällen erwies sich der Zusatz von Äther als überflüssig, das Rohprodukt der gesuchten Substanz fiel schon auf Wasserzusatz aus. Wird Äther angewendet, so kann die ätherische Lösung ent-

<sup>41)</sup> B. 17, 1378 [1884]; 23, 2384 [1890].

weder mit Natriumcarbonatlösung behandelt und das gebildete Natriumsalz durch Zugabe von Eisessig zur wässerigen Lösung zersetzt oder der Äther abgedunstet werden. Zur Reinigung löste man die acylierten Salicylsäuren zunächst in Alkohol, füllte darauf mit einer gerade ausreichenden Menge Wasser — wobei die überschüssige Salicylsäure in der Mutterlauge bleibt — und kristallisierte aus geeigneten Lösungsmitteln um. Mit Eisenchlorid geben die reinen Verbindungen keine Färbung. Gegen Natriumcarbonatlösung sind sie in der Kälte beständig, in der Wärme nimmt die Spaltbarkeit mit steigender Größe des Acylrestes ab.

**Capronylsalicylsäure.** 5 g Säurechlorid, 5,2 g Salicylsäure in Pyridin. Reaktionsprodukt in der beschriebenen Weise aufgearbeitet. Aus Benzol oder Alkohol Nadeln oder Schuppen vom Schmelzp. 70°. Ausbeute 74 % d. Th. Schwer löslich in Wasser, leicht in organischen Lösungsmitteln. Geschmack scharf.

0,1690 g Subst.: 0,4090 g CO<sub>2</sub>, 0,1042 g H<sub>2</sub>O.  
C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 66,20; H 6,78.  
Gef. C 66,00; H 6,89.

**Caprylsalicylsäure.** 8,6 g Salicylsäure in Pyridin, 10 g Säurechlorid. Aufarbeitung wie oben. Aus Alkohol schöne Kristalle vom Schmelzp. 81°. Ausbeute 70 % d. Th. Schmeckt scharf, reizt die Schleimhäute.

0,2192 g Subst.: 0,5472 g CO<sub>2</sub>, 0,1560 g H<sub>2</sub>O  
C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 68,19; H 7,58.  
Gef. C 68,10; H 7,83.

**Laurinsalicylsäure.** 3,2 g Salicylsäure in Pyridin, 5 g Säurechlorid. Weißer Niederschlag. Aufarbeitung wie oben. Aus Alkohol weiße Nadeln vom Schmelzp. 77,5°. Ausbeute 80 % d. Th. Nahezu geschmacklos.

0,2216 g Subst.: 0,5774 g CO<sub>2</sub>, 0,1784 g H<sub>2</sub>O  
C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 71,20; H 8,82.  
Gef. C 71,05; H 8,93.

**Myristylsalicylsäure.** 3,6 g Salicylsäure in Pyridin, 6 g Säurechlorid. Das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbad gelinde erwärmt. Aufarbeitung wie beschrieben. Aus Alkohol Kristalle vom Schmelzp. 70°. Ausbeute 70 % d. Th. Geschmacklos.

0,1698 g Subst.: 0,4496 g CO<sub>2</sub>, 0,1424 g H<sub>2</sub>O  
C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 72,42; H 9,19.  
Gef. C 72,36; H 9,40.

**Palmitylsalicylsäure.** 2,6 g Salicylsäure in Pyridin, 5 g Säurechlorid. In der Kälte weiße Fällung. Aufarbeitung wie oben. Aus Alkohol mikroskopische Kristalle vom Schmelzp. 73—74°. Ausbeute 80 % d. Th. Geschmacklos.

0,1702 g Subst.: 0,4567 g CO<sub>2</sub>, 0,1498 g H<sub>2</sub>O  
C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 73,35; H 9,65.  
Gef. C 73,25; H 9,77.

**Stearylsalicylsäure.** 2,3 g Salicylsäure in Pyridin, 5 g Stearinsäurechlorid. Aufarbeitung wie oben. Aus Schwefelkohlenstoff mikroskopisch kleine Kristalle vom Schmelzp. 88°. Ausbeute 80 % d. Th.

0,2136 g Subst.: 0,5802 g CO<sub>2</sub>, 0,1928 g H<sub>2</sub>O  
C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 74,20; H 9,97.  
Gef. C 74,06; H 10,20.

#### **o-Phthalyl-p-phenetidin.**

2,7 g p-Phenetidin, gelöst in 20 ccm trockenem Äther, 2 g symm. o-Phthalylchlorid allmählich zugegeben. Ausscheidung von chlorwasserstoffsaurem Phenetidin. Mäßigung der Reaktion durch Kühlung mit Wasser. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels Auswaschen des Rückstandes mit salzsäurehaltigem Wasser. Aus Pyridin oder Chloroform umkristallisiert. Nadeln vom Schmelzp. 189°. Ausbeute 95 % d. Th.

0,2793 g Subst.: 13,40 ccm N (20,5°, 786 mm)  
0,1371 g Subst.: 0,3613 g CO<sub>2</sub>; 0,0614 g H<sub>2</sub>O  
C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 71,88 H 4,91 N 5,24  
Gef. C 71,98 H 5,01 N 5,49.

Molekulargewichts-Bestimmung: 0,1785 g Subst., 15,42 g Phenol, △ 0,328°. Mol.-Gew.: Ber. 267,1, Gef. 257,6.

#### **o-Phthalylhydrazin.**

5 g Hydrazinhydrat in 10 ccm Dimethylanilin. 2 g symm. o-Phthalylchlorid unter starker Abkühlung eingetropft. Der weiße Niederschlag mit salzsäurehaltigem Wasser durchgeschüttelt. Aus Eisessig Nadeln, die beim Siedepunkt der Schwefelsäure noch nicht schmolzen.

0,2426 g Subst.: 18,10 ccm N (20,5°, 741 mm)  
C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 17,29  
Gef. N 17,34.

Molekulargewichts-Bestimmung: 0,1212 g Subst., 14,34 g Phenol, △ 0,385°. Mol.-Gew.: Ber. 162; Gef. 160.

#### **o-Phthalymethylphenylhydrazin.**

3 g asymmetrisches Methylphenylhydrazin in 5 ccm Dimethylanilin. Dazu allmählich 5 g symmetrisches o-Phthalylchlorid. Der unter Wärmeentwicklung gebildete gelbe Kristallbrei kristallisiert aus siedendem Ligroin in langen gelben Nadeln vom Schmelzp. 162°. Ausbeute 90 % d. Th.

0,1717 g Subst.: 17,20 ccm N (21°, 736 mm)  
0,1918 g Subst.: 0,5028 g CO<sub>2</sub>; 0,0979 g H<sub>2</sub>O.  
C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 71,40 H 5,59 N 11,11  
Gef. C 71,52 H 5,71 N 11,28.

Molekulargewichts-Bestimmung: 0,5268 g Subst., 24,96 g Phenol, △ 0,313°. Mol.-Gew.: Ber. 252; Gef. 240.

#### **o-Phthalylacetylphenylhydrazin.**

Berechnete Mengen von Acetylphenylhydrazin und o-Phthalylchlorid in wenig Dimethylanilin 3 Stunden im Ölbad auf 120° erwärmt. Nach Zusatz von Salzsäure rote klebrige Masse, die durch Verreiben mit verdünnter Salzsäure fest wird. Nach öfterem Umkristallisieren aus heißem Alkohol Nadeln vom Schmelzp. 247°. Ausbeute 60 % d. Th.

0,1994 g Subst.: 22,60 ccm N (21°, 741 mm)  
C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>. Ber. N 13,03; Gef. N 12,81.

#### **o-Phthalylidiformylphenylhydrazin.**

Diese Verbindung wurde auf gleiche Weise wie die vorige erhalten. Nadeln vom Schmelzp. 214°. Ausbeute 50 % d. Th.

0,2322 g Subst.: 13,96 ccm N (20°, 749 mm)  
C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>. Ber. N 13,93; Gef. N 13,96.

#### **Di-o-phthalylbenzidin.**

a) 3,6 g Benzidin in Äther mit 2 g Säurechlorid im gleichen Lösungsmittel langsam versetzt. Unter stürmischer Reaktion gelbbrauner Niederschlag. Mit heißem, salzsäurehaltigem Wasser ausgewaschen, bis das Filtrat mit Kaliumbichromat keine Blaufärbung mehr gibt. Aus Phenol gelbe Blättchen, deren Eigenschaften mit dem von S. Gabriele<sup>42)</sup> beschriebenen Di-o-phthalylbenzidin übereinstimmen.

b) 2 g frisch bereitetes Hydrazobenzol, 6 g symmetrisches o-Phthalylchlorid und etwas Benzol auf dem Wasserbad bis zum Verschwinden des Säurechlorids erhitzt. Der schmutziggrüne Rückstand fein zerrieben und mit heißem Pyridin ausgewaschen. Aus Phenol gelbe Blättchen, identisch mit a).

**Disuccinylbenzidin**  
wird in gleicher Weise gewonnen.

#### **o-Phthalylhydrazobenzol.**

1,8 g Hydrazobenzol in Dimethylanilin, dazu 2 g sym-

<sup>42)</sup> B. 11, 2262 [1878].

metrisches o-Phthalylchlorid. Starke Wärmeentwicklung. Mit verdünnter Salzsäure angesäuert, die entstandene rote Masse aus Alkohol mehrfach umkristallisiert. Blättchen vom Schmelzp. 174°. Ausbeute 40 % d. Th.

0,1380 g Subst.: 0,3870 g CO<sub>2</sub>, 0,0590 g H<sub>2</sub>O  
0,3296 g Subst.: 26,21 ccm N (21,5°, 741 mm)  
C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 76,39 H 4,49 N 8,92  
Gef. C 76,50 H 4,78 N 8,98.

Molekulargewichts-Bestimmung: 0,1833 g Subst., 14,75 g Phenol, △ 0,297°. Mol.-Gew.: Ber. 314; Gef. 305.

#### *o-Phthalylhydrazotoluol.*

Wie die vorige Verbindung erhalten. Blättchen vom Schmelzp. 174°.

0,2978 g Subst.: 22,32 ccm N (22°, 736 mm)  
C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 8,18; Gef. N 8,39.

#### *Succinylhydrazobenzol.*

1,8 g Hydrazobenzol und 1,5 g Succinylchlorid in Dimethylanilin. Nach Ansäuern mit verdünnter Salzsäure schwarzbrauner Niederschlag, der aus Eisessig oder Phenol in mikroskopisch kleinen Nadeln vom Schmelzp. 245° kristallisiert. Beim Schmelzen Schwarzfärbung.

0,2350 g Subst.: 22,45 ccm N (21°, 739 mm)  
C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 10,53; Gef. N 10,78.

#### *Dibenzyl-o-phthalylhydrazin.*

5 g Dibenzylhydrazinchlorhydrat und 4 g symmetrisches o-Phthalylchlorid in Dimethylanilin. Auflösung des ersten unter starker Wärmeentwicklung. Im Ölbad 2 Stunden auf 120° erhitzt. Beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure klebrige Masse, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol Nadeln vom Schmelzpunkt 137° ergibt.

0,2268 g Subst.: 17,03 ccm N (22°, 736 mm)  
C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 8,19; Gef. N 8,40.

#### *1-Phenyl-2-allyl-4-diethyl-3-5-diketopyrazolidin.*

2 g Diäthylmalonylchlorid, 2 g symmetrisches Phenylallylhydrazin, 10 ccm Dimethylanilin einige Stunden im Ölbad auf 130° erwärmt. Mit Salzsäure durchgeschüttelt und ausgeätherth. Die ätherische Schicht von der braunen wässerigen Flüssigkeit getrennt. Mit Chlorcalcium getrocknet, im Vakuum destilliert. Gelbes Öl, das bei 19 mm unscharf zwischen 190 und 200° übergeht und möglicherweise nicht ganz rein ist.

0,3548 g Subst.: 34,10 ccm N (20,5°, 741 mm)  
C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ber. N 10,19; Gef. N 10,97.

#### *1-2-Dibenzyl-4-diethyl-3-5-diketopyrazolidin.*

2 g Diäthylmalonylchlorid, 2,5 g chlorwasserstoffsaures Dibenzylhydrazin, 10 ccm Dimethylanilin im Ölbad auf 150° erhitzt. Aufarbeitung wie vorher beschrieben. Gelbes Öl, das aus Mangel an Material nicht weiter gereinigt werden konnte.

0,2017 g Subst.: 13,50 ccm N (21°, 749 mm)  
C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 8,30; Gef. N 7,69.

#### *1-Phenyl-2-acetyl-4-diethyl-3-5-diketopyrazolidin.*

Acetylphenylhydrazin und Diäthylmalonylchlorid in äquimolekularen Mengen 5 Stunden im Ölbad auf 130° erhitzt. Ansäuern der Reaktionsmasse mit Salzsäure. Gelbes Öl, das bald erstarrt und aus verdünntem Alkohol in Nadeln vom Schmelzp. 96° kristallisiert. Ausbeute 60 % d. Th.

0,2660 g Subst.: 24,15 ccm N (21°, 741 mm)  
C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ber. N 10,28; Gef. N 10,22.

Molekulargewichts-Bestimmung: 0,3212 g Subst., 15,05 g Phenol, △ 0,589°. Mol.-Gew. Ber. 274; Gef. 264,5.

#### *1-Phenyl-2-formyl-4-diethyl-3-5-diketopyrazolidin.*

Darstellung wie bei der vorigen Verbindung. Temperatur nicht über 110°. Scheidet sich ölig ab und wird nach einiger Zeit fest. Aus Ligroin oder Alkohol Nadeln vom Schmelzp. 110°.

0,2689 g Subst.: 25,79 ccm N (21°, 750 mm)  
C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 10,77; Gef. N 10,99.

[A. 299.]

## Über die Einwirkung von Säuren und Alkalien auf Bleicherden

von Dr. F. WELDES, München\*).  
(Eingeg. 3. Sept. 1926.)

### I.

Bleicherden werden bekanntlich mit Säuren behandelt, um ihre Bleichkraft Fetten und Ölen gegenüber zu steigern; man bezeichnet diesen Arbeitsvorgang mit „Aktivierung“ der Bleicherde. Dabei wurde angenommen, daß es lediglich darauf ankommt, einen Teil der Kieselsäure natürlicher Silicate durch genügend starke Salzsäure ganz oder teilweise in Kieselsäurehydrat überzuführen. Die nachfolgenden Ausführungen zeigen, daß die hierbei stattfindenden Vorgänge nicht ganz so einfacher Art sind, wie vielleicht anfänglich vermutet werden konnte.

Eckart<sup>1)</sup> stellte an Hand eingehender Untersuchungen fest, daß es bei dem Aktivierungsprozeß gleichgültig ist, ob konzentrierte oder verdünnte Salzsäure angewendet wird. Wesentlich ist nur, daß die zur Erzielung der höchsten Wirkung notwendige Menge Mineralsäure vorhanden ist. Durch Steigerung der Säuremenge über ein bestimmtes Maß hinaus läßt sich keine bessere Entfärbungswirkung mehr erzielen; es ist dann im Gegenteil eine Abnahme der Bleichwirkung zu beobachten und bei ganz großem Säureüberschuß sinkt diese sogar bis auf den Wert Null.

Aus diesen Ergebnissen schlossen schon Eckart und Wirz Müller, daß bei der Aktivierung nicht vornehmlich Kieselsäurehydrat gebildet wird. Müßte doch durch Verwendung erhöhter Mengen Mineralsäure die Erdsubstanz (vorwiegend Ton) in vermehrtem Maße zerstört, d. h. SiO<sub>2</sub> gelöst werden und damit, nach der eingangs erwähnten Auffassung die bleichende Wirkung noch mehr gesteigert werden können. Frisch gebildetes Kieselsäurehydrat ist ferner in Mineralsäure ganz erheblich löslich, also müßte es sich in den vom Aufschlußprozeß abfallenden Säurelösungen zum Teil wenigstens gelöst befinden. Es hat sich aber sowohl bei Laboratoriumsversuchen wie im Großbetrieb in den Abfallsäuren nie Kieselsäure gezeigt. Wurde jedoch der Aufschluß absichtlich so geleitet, daß sich wesentliche Kieselsäurehydratmengen in den Abläufen nachweisen ließen, dann ergab sich stets Bleicherde von ganz schlechter Wirksamkeit.

Es ist äußerst schwierig, durch Analysen genauen Einblick in die sogenannten Aktivierungserscheinungen bei Aufschluß verschiedener Bleicherden zu bekommen, da die Zusammensetzung bei mehreren Versuchen mit gleichartigen Bedingungen, doch innerhalb recht weiter Grenzen, schwankt. Auch von den zur Aktivierung geeigneten Tonen lassen sich schwer Analysen mit einiger-

\*) Unter Verwendung von Versuchen, welche mit Dr. O. Eckart, München, an der Techn. Hochschule, München ausgeführt wurden.

<sup>1)</sup> Eckart und Wirz Müller, Die Bleicherde. Braunschweig 1925.