

Arzneimittelsynthetische Studien II: Beitrag zur Theorie der Laxantia.

Vortrag, gehalten auf der Tagung Deutscher Naturforscher und Ärzte, Düsseldorf, September 1926.

Von Prof. Dr. H. P. KAUFMANN.

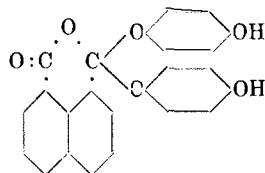
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Jena.

(Eingeg. 29. Okt. 1926.)

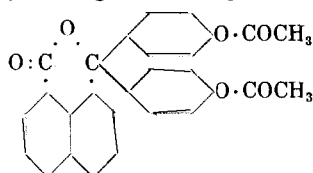
(Fortsetzung u. Schluß v. S. 836.)

IV. Änderung des Benzolkerns der Phthalsäure.

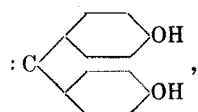
Bereits an dem Beispiel des Tetrabromphenoltetrachlorophthaleins zeigte sich die Chlorierung des Benzolringes der Phthalsäure ohne oder nur von gradueller Bedeutung. Noch deutlicher wird diese Tatsache, wenn man an Stelle des Benzolrestes den Naphthalinrest in Form der Naphthalsäure einführt. Phenolnaphthalein,



wurde von G. J. Jaubert⁵⁰⁾ durch Kondensation von Phenol mit Naphthalsäureanhydrid bei Gegenwart von Aluminiumchlorid zu anderen Zwecken dargestellt. In bezug auf Abführwirkung zeigte es sich bei unseren Versuchen dem Phenolphthalein im Tierversuch beträchtlich überlegen: schon 0,05 g hatten bei der Katze nach oraler Verabreichung dünnbreiige Entleerungen zur Folge, die anscheinend von Tenesmen begleitet waren. Auch hier war durch Acetylierung Milderung zu erzielen:

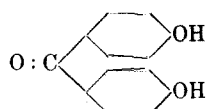


Zusammenfassend sei also festgestellt, daß für den Erfolg wichtig sind: a) das Hydroxyl, b) die zwei Phenolkern, c) deren Bindung an ein Kohlenstoffatom. Alles übrige ist nur von gradueller Bedeutung. Ich glaube daher berechtigt zu sein, als wirksame Gruppe des Phenolphthaleins die Gruppe:



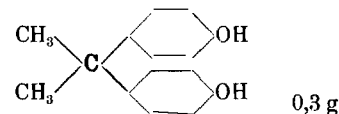
den Bis-(4-oxy-phenyl)-methylen-Rest, zu betrachten. Er kommt in allen als wirksam gefundenen Stoffen vor, und versagt in Acylderivaten nur dann, wenn die Hydroxylgruppen zu fest verschlossen sind.

Zur Bestätigung dieser Ansicht prüfte ich eine Anzahl anderer Stoffe, deren präparative Darstellung bekannt ist. Hierbei erwies sich das Bis-(4-oxy-phenyl)-keton⁵¹⁾ als hochwertiges Abführmittel, da

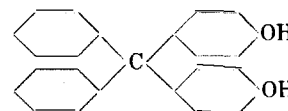


schon 0,05 g eine laxierende Wirkung auslösten (Katze). Von dem Diacetat dieses Stoffes wurden 0,1 g für genügend gefunden. Ersatz der Methylenwasserstoffe der obengenannten laxativen Gruppe durch zwei Methyl- oder zwei Phenylgruppen hatte eine Abschwächung der Wirksamkeit zur Folge. Zur Erreichung dünnen Stuhles

waren vom Bis-(4-oxy-phenyl)-dimethylmethan⁵²⁾



vom Bis-(4-oxy-phenyl)-diphenylmethan⁵³⁾



0,25 g bei der Katze notwendig. Die aromatischen Substituenten scheinen also die Wirkung ein wenig zu verstärken, doch hielt die des aliphatisch substituierten Stoffes mehrere Tage an, wahrscheinlich durch kontinuierliche Rückresorption vom Darm aus verursacht. Vollkommener Verschuß der Hydroxylgruppen durch den o-Phthalsäurerest, z. B. bei dem o-Phthalyl-bis-(4-oxy-phenyl)-keton hob die Wirksamkeit wieder ganz auf.

Damit ist ein weiterer Hinweis dafür erbracht, daß der Bis-(4-oxy-phenyl)-methylen-Rest als laxative Gruppe ausgesprochen werden darf. Die nachfolgende Tabelle, bei der nur die Stammsubstanzen berücksichtigt sind, gestattet einen Überblick:

Bis-(4-oxy-phenyl)-keton	
Bis-(4-oxy-phenyl)-dimethylmethan	
Bis-(4-oxy-phenyl)-diphenylmethan	
Phenolphthalein	
Phenolhomophthalein	
Phenolnaphthalein	
Phenolisatin	

⁵⁰⁾ B. 28, 992 [1895].

⁵¹⁾ A. v. Baeyer u. J. Burkhardt, A. 202, 126 [1880].

⁵²⁾ Th. Zincke u. M. Grueters, A. 343, 85 [1905].

⁵³⁾ J. M. Mackenzie, Soc. 121, 1695-99 [1922].

Die abführende Wirkung tritt eigentümlicherweise ziemlich regelmäßig nach Ablauf von etwa 6—8 Stunden vom Zeitpunkt der Eingabe aus gerechnet ein; eine Wirkung auf den Dünndarm ist nach diesen Ergebnissen nicht anzunehmen, vielmehr muß der Angriffspunkt dieser Stoffe in den ersten Abschnitten des proximalen Colons, beginnend mit dem Übertritt des Chymus durch die Valvula Bauhini in das Coecum gesucht werden. Für das Bis-(oxy-phenyl)-isatin bzw. für dessen Diacetylderivat, das Isacen, dürfte dieser Schluß damit bewiesen sein, daß E. Fuld⁵⁴⁾ in allen Fällen, bei denen mit Sicherheit oder Wahrscheinlichkeit von der Norm abweichende Zustände der Coecalgegend, wie Verwachsungen nach Operationen oder auch chronische Perityphlitis anzunehmen waren, keine oder geringe Beeinflussung bei Obstipationen festgestellt hat. Worauf die selektive Wirkung auf diese Darmabschnitte beruht, ist noch nicht mit Bestimmtheit anzugeben.

Einige Bemerkungen und nähere Angaben über die angestellten Tierversuche seien an dieser Stelle eingeschaltet:

Zur Prüfung der Wirkung von Abführmitteln sind verschiedene Methoden in Anwendung gebracht worden. Bei Versuchen am isolierten Darm in Ringerscher Flüssigkeit beobachtet man die Beeinflussung des Tonus und der Peristaltik bei Gegenwart der zu prüfenden Stoffe. Diese Methode hat den Nachteil, daß mit primären Veränderungen auf dem Weg durch den Verdauungskanal nicht gerechnet wird. So würden beispielsweise die Acetylderivate, die erst nach der Verseifung ihre Wirksamkeit entfalten, sich wirkungslos erweisen. Der Versuch am lebenden Tier gestattet viel sicherer Rückschlüsse — unter Beobachtung der Konsistenz der Faeces —, zumal bei dem Vergleich verschiedener Verbindungen mit gleichen physiologischen Angriffspunkten. Doch muß berücksichtigt werden, daß nicht nur die anatomischen, sondern auch die physiologischen Verhältnisse bei den einzelnen Tiergattungen sehr verschieden sind. So hat H. Fühner⁵⁵⁾ an weißen Mäusen mit Rhabarberpulver Abführwirkung festgestellt, und zwar bei einer Dosis von 5 mg, also dem hundertsten Teil etwa der bei dem Menschen wirksamen Menge, während Phenolphthalein keinerlei Erscheinung auslöste⁵⁶⁾. Sehr wertvoll auch zur Erkennung des Angriffspunktes ist die gleichzeitige Untersuchung mit Hilfe der Röntgenstrahlen, sofern nicht die Kontrastmittel die Wirkung beeinflussen, die unter Umständen durch dieselben sogar aufgehoben werden kann^{56a)}. Die Beobachtungen am Dickdarmbauchfenster des lebenden Tieres^{56b)} erfordern leider zahlreiches Tiermaterial.

Bei der Prüfung der beschriebenen Verbindungen wurde ausschließlich der Tierversuch unter genauer Kontrolle der Faeces herangezogen. Nachdem Versuche am Hund nicht befriedigten, benutzte ich die Katze, die außerdem noch die nicht zu unterschätzende Eigenschaft natürlichen Reinlichkeitsbedürfnisses besitzt, und sich an bestimmte Gefäße zur Defäkation gewöhnen läßt. Dadurch, daß das Versuchstier Bewegungsfreiheit hat, wird eine Beeinflussung der Verdauungsvorgänge durch mangelhafte Körperbewegung vermieden. Man stellt zweckmäßig eine Porzellanschale auf, deren Boden flach mit reinem, gewaschenem Sand bestreut ist, so daß die Möglichkeit besteht, sowohl Konsistenz als auch die chemische Zusammensetzung der Fäkalien und des Harnes zu untersuchen. Man gießt in Wasser ein, der Sand setzt sich zu Boden, die Entleerungsprodukte werden nach dem Eindampfen der dekantierten Flüssigkeit untersucht. Gleichmäßige Ernährung ist zur einwandfreien, vergleichswiseigen Beurteilung — die dadurch allerdings sehr empfindlich wird — unbedingtes Erfordernis,

am besten mit frischem, rohem Fleisch und reiner Milch. Beigabe von Kohlehydratnahrung stört die Beobachtung, denn die Abführwirkung ist von dem Milieu des Darminhaltes sehr abhängig. Soweit die Stoffe geschmacklos waren, konnten sie einfach mit gehacktem Fleisch vermischt gegeben werden. Bei der außerordentlich großen Geschmacksempfindlichkeit der Katze bewährte sich dann die Einbettung der Stoffe mit Hilfe von Gelatine kapseln in kleinere, ganze Fleischstücke, die von dem Tier ohne jede Abneigung verschlungen wurden. Diese Handhabung erscheint außerdem zur Verhinderung vorzeitiger Resorption wichtig. Um den Vergleich ganz exakt zu gestalten, bestrebe ich mich, stets das gleiche Versuchstier zu benutzen. Zwischen jedem Versuch wurden dem Tier lange Ruhepausen gelassen, bis die Verdauung wieder vollkommen normal war.

Phenolphthalein: 0,25 und 0,5 g wirkungslos. 1,0 g erzeugten nach 24 Stunden während 2 Tagen breiige Entleerungen. Der Harn zeigte mit Alkali deutliche Rotfärbung, die, noch nach 24 Stunden erkennbar, nach 3 Tagen verschwand^{56c)}.

Fluorescein: Dosen selbst von 1,0 g waren ohne Wirkung. Die alsbald einsetzende Resorption des Stoffes war besonders deutlich an den Augen des Tieres zu erkennen. Der kurz nach der Verabreichung des Präparates entleerte Harn enthielt schon Fluorescein, das am nächsten Tag nicht mehr vorhanden war.

Thiofluorescein: 1,0 g wurden ohne jede Wirkung vertragen. Die Ausscheidung erfolgte auch hierbei teilweise durch den Harn.

Phenolphthaleindisulfid: 2,0 g erzeugten keinerlei Erscheinungen. Der Stoff wurde nur durch den Kot, nicht mit dem Harn, ausgeschieden.

Phenolhomophthalein: 0,05 g bewirkten nach ungefähr 6 Stunden kolikartige Entleerung. 0,025 g zeigten milde Abführwirkung.

Acetyl-phenolhomophthalein: 0,05 g waren ohne Wirkung. Nach 0,1 g zeigte der Kot breiige Beschaffenheit.

Benzoyl-phenolhomophthalein: Gaben bis zu 0,2 g erwiesen sich ohne Wirkung.

Bis-(4-oxy-phenyl)-isatin: 0,05 g erzeugten nach etwa 7 Stunden dünnbreiige Entleerung. Im Harn nicht nachweisbar.

Diacetyl-bis-(4-oxy-phenyl)-isatin: 0,05 g bewirkten dünnen Stuhl. Im Harn nicht nachweisbar. Kleinere Dosen zeigten keine Wirkung.

o-Phthalyl-bis-(4-oxy-phenyl)-isatin: 0,1 g wurden ohne jede Erscheinung vertragen. Im Kot war freies Bis-(oxy-phenyl)-isatin mittelst Kaliumferricyanid-Lösung nicht zu beobachten, erst nach dem Aufkochen mit Natronlauge trat die tiefe Rotfärbung auf. Die Verbindung war demnach als solche ungespalten durch den Organismus gewandert.

Phenolnaphthalein: 0,05 g bewirkten nach etwa 6 Stunden mehrere dünne Darmentleerungen, anscheinend unter kolikartigen Erscheinungen. Die Verbindung war auf Zusatz von Alkali weder im Harn noch im Kot zu erkennen.

Diacetyl-phenolnaphthalein: 0,05 g wirkungslos. 0,1 g zeigten milde Abführwirkung.

o-Phthalyl-phenolnaphthalein: Auf 0,2 g war keine Erscheinung zu beobachten.

Bis-(4-oxy-phenyl)-keton: Auf 0,05 g erfolgte nach etwa 8 Std. Entleerung breiigen Kots.

Diacetyl-bis-(4-oxy-phenyl)-keton: 0,1 g bewirkten nach etwa 6 Std. Durchfall, der mehrere Tage anhielt.

o-Phthalyl-bis-(4-oxy-phenyl)-keton: Auf 0,15 g war die Kotkonsistenz noch normal.

Bis-(4-oxy-phenyl)-dimethyl-methan: 0,3 g erzeugten nach etwa 8 Std. mehrere Tage andauernden Durchfall.

⁵⁴⁾ Klin. Wchschr. 4, 2182 [1925].

⁵⁵⁾ Münch. med. Wchschr. 73, 400 [1926].

⁵⁶⁾ Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 105, 249 [1925].

^{56a)} Klin. Wchschr. 4, 2182 [1925].

^{56b)} Schweiz. med. Wchschr. 1923, Nr. 38, 887.

^{56c)} Vgl. die Versuche von vander Willigen. Pflügers Arch. Physiol. 186, 193 [1921], der bei der Katze 0,5—1 g, mehrere Tage gegeben, zur Erzielung leichter Abführwirkung brauchte.

Bis-(4-oxy-phenyl)-diphenyl-methan: 0,25 g hatten mildabführende Wirkung zur Folge.

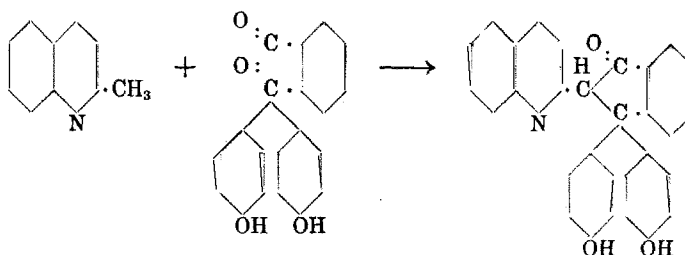
Zu den Versuchen mit weißen Mäusen wurden je 0,0025 g Phenolphthalein und 0,0025 g Phenolphthalein mit 1,0 g Weizenmehl, 0,05 g Zucker, einer Spur Saccharin und etwas Hühnereiweiß zu je 10 Pillen verarbeitet, so daß jede Pille 0,00025 g = $\frac{1}{4}$ mg des zu prüfenden Stoffes enthielt. Die Pillen wurden nach dem Trocknen von den Mäusen gern verzehrt, aber selbst nach Verabreichung von 4 Pillen auf einmal = 0,001 g wurden keine bemerkenswerten Erscheinungen beobachtet.

Die beschriebenen Tierversuche wurden angestellt, um zu rein wissenschaftlichen Versuchen die nötigen Hinweise zu geben. Pharmakologisch sind sie als Vorversuche zu werten. Die Dosierung schwankt je nach der Empfindlichkeit und der Ernährung des Tieres. Eine zweite Katze sprach weder auf 2 g Phenolphthalein noch auf 0,1 g Diphenolisatin an. Die Prüfung über Anwendbarkeit zu therapeutischen Zwecken wird noch andere Rücksichten zu nehmen haben, z. B. auf die verschiedene Empfindlichkeit je nach dem Vorwiegen sympathischer oder parasympathischer Innervation. In einigen Vorversuchen ergab sich beim Menschen: Succinylphenolphthalein (von dem ein Hund im Gewicht von 12 kg eine Dosis von 2 g symptomlos vertrug) wirkte bei 0,3 g laxierend. Diphenolisatin erzeugte bei 0,1 g Leibschmerzen, die bei dem Diacetylderivat nicht zu beobachten waren. Von letzterem waren 0,01 g zur milden Wirkung ausreichend. Diphenolhomophthalein (in Kapsel) zeigte in einem Fall bei 0,1 g Abführwirkung; eine andere Versuchsperson benötigt 0,3 g zur prompten Wirkung, die aber von unangenehmen Reizerscheinungen begleitet war (noch 1 Std. Leibschmerzen, später Ausschlag in der Mundhöhle und Ekzem an den Beinen). p-p'-Dioxybenzophenon wirkte bei 0,5 g abführend. Die Acetylderivate können unter Umständen geeigneter sein. Die beschriebenen Versuche bestätigen die Abführwirkung der betreffenden Stoffe, lassen aber in bezug auf die Dosierung eine Analogie mit dem Tierversuch nicht erkennen.

Die Annahme des Bis-(4-oxy-phenyl)-methylen-Restes als einer laxativen Gruppe liefert eine Arbeitshypothese bei Versuchen zur Darstellung synthetischer Abführmittel. Die Aussichten, daß hier die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung richtig erkannt sind, gestalten sich deshalb günstig, weil wir es hier nicht oder nur in geringem Maße mit resorptiven Wirkungen zu tun haben. Bei der Synthese von Arzneimitteln, die durch Diffusion und durch die Blutbahn auf einem schwierigen Weg, der mannigfaltige Veränderungen bei der Wechselwirkung mit den Zellbestandteilen ermöglichen kann, zu dem Ort der Wirkung hingenommen werden müssen, liegen die Verhältnisse viel ungünstiger. Als Beispiel für diese Fälle sei die Synthese von narkotisch oder antipyretisch wirkenden Stoffen oder innerer Desinfektionsmittel genannt. Bei den Abführmitteln sind die Möglichkeiten der Veränderung viel geringer. Die Präparate passieren den Verdauungstraktus und gehen im Darm direkt Reaktionen mit den Lipiden der die Darmbewegung regulierenden Nervenapparate ein. Dafür, daß sie im Magen nicht verändert, oder dort und in den oberen Darmabschnitt nicht resorbiert werden, kann durch die in bezug auf die Löslichkeit zu treffende Auswahl gesorgt werden. In vielen Fällen wird eine leicht im Organismus rückläufig werdende Acylierung den Grad der Löslichkeit und eine protrahierende Wirkung in gewünschter Weise regeln können. Umgekehrt ist es einleuchtend, daß extrem schwer lösliche Stoffe, trotzdem die laxative Gruppe vorhanden ist, infolge der zu geringen absoluten Menge der pharmakologisch wirksamen Anteile ungenügende Abführwirkung haben können.

Die Möglichkeit der Synthese abführender Stoffe mit Hilfe der erwähnten laxativen Gruppe kann auch inso-

fern erfolgreich ausgewertet werden, als man hoffen kann, Abführmittel zu synthetisieren, die gleichzeitig andere pharmakologische Eigenschaften besitzen. So kann die Einführung des Benzylrestes in Erwartung gleichzeitig eintretender Beseitigung von Darmspasmen erwünscht sein. Derartige Versuche sind in meinem Laboratorium durchgeführt worden. Man darf aber auch hoffen, durch die Einführung der Bis-(4-oxy-phenyl)-methylen-Gruppe in andere Grundstoffe bekannter Wirkung einmal diese derart zu beeinflussen, daß sie eine von therapeutischen Gesichtspunkten aus erwünschte laxierende Nebenwirkung haben, zum anderen — wenn die Abführwirkung im Vordergrund stehen soll — diese zu kombinieren mit Wirkungen, die unterstützend eingreifen. Als Beispiel für den letztgenannten Fall möchte ich die Vereinigung laxativer mit baktericider Wirkung nennen. Man könnte z. B. den Bis-(4-oxy-phenyl)-methylen-Rest in Farbstoffe einführen, deren Desinfektionswirkung bekannt ist, z. B. in Acridinderivate. Derartige Versuche sind in Angriff genommen, so die Synthese eines Chinolingelbs, das die genannte laxative Gruppe enthält:



Über diese Synthese und andere nach den beschriebenen Gesichtspunkten aufgebaute Verbindungen wird in einer späteren Mitteilung ausführlich berichtet werden.

Experimenteller Teil.

Succinyl-phenolphthalein.

$\frac{1}{100}$ Mol. = 3,2 g Phenolphthalein (D. A. B. V., bei 120° im Trockenschrank 2 Stunden und dann im Vakuum über Phosphorsäureanhydrid getrocknet) wurden mit $\frac{3}{100}$ Mol. = 4,6 g Succinylchlorid (zur Analyse, Kahlbaum) in einem Kölbchen mit Chlorcalciumaufsatz angeschüttelt und dann im Ölbad von 120° erwärmt. Die Reaktion verläuft langsam unter leichtem Aufschäumen, hervorgerufen durch Chlorwasserstoffentwicklung. Nach etwa 2 Stunden ist eine durchsichtige, honiggelbe, zähflüssige Masse entstanden, die zur Vervollständigung der Reaktion noch ungefähr 3 Stunden im Ölbad blieb. Beim Anreiben mit trockenem Äther wurde das Kondensationsprodukt fest. Man löste es nach öfterem Auswaschen mit trockenem Äther in absolutem Chloroform, filtrierte und fällte mit Äther um. Das Succinylphenolphthalein fiel als feinflockiger Niederschlag aus, den man auf einem Filter sammelte, mit Äther nachwusch, bei 110° 2 Stunden und dann im Vakuum über Schwefelsäure trocknete. Es schmilzt nach vorheriger Sinterung unscharf bei etwa 170°, ist schwer löslich in Äther, Tetrachlorkohlenstoff und Alkohol, leicht löslich in Chloroform und Pyridin. Alkalilauge oder Alkalicarbonatlösung bewirkt bei Zimmertemperatur langsame Verseifung, erkennbar am Auftreten der fuchsinroten Färbung. Beim Erwärmen geht die Verseifung schnell vor sich. Ausbeute fast quantitativ.

0,1853 g Sbst.: 0,4866 g CO₂, 0,0722 H₂O
C₂₄H₁₆O₈ Ber. C 72,00, H 4,03
Gef. C 71,64, H 4,36.

Phthalyl-phenolphthalein.

Während die Darstellung der Acetylverbindungen der zu untersuchenden Stoffe mit guten Ausbeuten meist auch mit den Rohprodukten der Ausgangsmaterialien gelingt, sind zur Erzielung analysenreiner Phthalsäureester reines Ausgangsmaterial erforderlich und anhydridfreies o-Phthalylchlorid, welches letzteres sich in besonders guter Beschaffenheit nach der von H. P. Kaufmann und H. Voß⁵⁷⁾ modifizierten Methode von A. Claus und R. Hoch⁵⁸⁾ gewinnen läßt.

Nach dem Mischen äquivalenter Mengen Phthalsäureanhydrid (Kahlbaum) und Phosphorpentachlorid in einem Rundkolben wurde ein Luftkühler mit Glasschliff aufgesetzt und der Kolben im Schwefelsäurebad 4 Stunden auf 120–130° gehalten, worauf jede weitere Stunde die Temperatur um 10° bis auf etwa 180° erhöht und dann innerhalb einer halben Stunde auf 210–220° gesteigert wurde. Sobald diese Temperatur erreicht war, ließ man das Reaktionsgemisch erkalten. Zur Entfernung der mehr oder weniger beträchtlichen Mengen von Anhydrid, die das so dargestellte Phthalylchlorid erfahrungsgemäß immer enthält und die bei der Vakuumdestillation durch Verstopfen des Ableitungsrohres zu unliebsamen Störungen Anlaß geben können, wurde nach dem Verjagen des Phosphoroxychlorids im Vakuum der Kolbeninhalt zunächst durch Einstellen in Kältemischung vollständig zum Erstarren gebracht. Dann wurde bei Zimmertemperatur auftauen lassen und vom ausgeschiedenen Phthalsäureanhydrid in peinlichst von Wasser durch Destillation über Natrium befreites Ligroin von niedrigem Siedepunkt abdekantiert. Die letzten Reste des in Ligroin nur sehr schwer löslichen Anhydrids fielen hierdurch aus, so daß Filtrieren über Glaswolle und darauf folgende Vakuumdestillation aus sorgfältig getrockneter Apparatur unter Vorschaltung eines Chlorcalciumrohres vor die Capillare und eines ebensolchen zwischen Spinne und Sicherheitsflasche zu einem einwandfreien Phthalylchlorid führten. Sobald das Ligroin abgedunstet war, stieg das Thermometer sehr schnell an, und bei konstantem Druck ging das Säurechlorid genau innerhalb eines Grades über, und zwar:

Bei mm Druck:	Temperatur:
13	147°
14	148,5°
15	150,5°
21	153–154°
26	156–157°

Während anhydridhaltiges Phthalylchlorid schon nach wenigen Monaten gelbe bis dunkelbraune Farbtöne annimmt, hält sich dieses Präparat mit der den Säurechloriden eigentümlichen starken Lichtbrechung in zugeschmolzenen Gefäßen jahrelang farblos und blank.

Zur Darstellung des Phthalyl-phenolphthaleins wurden 2 g Phenolphthalein mit 8 g o-Phthalylchlorid im Ölbad auf 120–130° erhitzt, bis die Salzsäureentwicklung aufhörte, was nach etwa 2 Stunden erreicht war. Die entstandene zähe Masse laugte man nach dem Erkalten mit Alkohol aus, wobei das überschüssige Phthalylchlorid in Lösung ging und der Ester in Form eines flockigen, weißen Niederschlags zurückblieb. Er wurde durch Lösen in Pyridin und Fällern mit Alkohol gereinigt. Ausbeute 2,6 g (Theorie 2,8). Der Stoff schmilzt unscharf unter Zersetzung oberhalb 250°.

Mol.-Gew.-Bestimmung:

0,0955 g Subst.: in 15,5040 g Phenol:

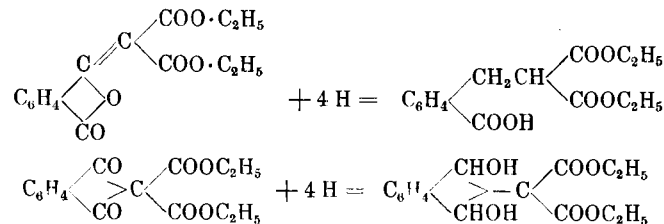
Depression 0,10°.

C₂₈H₁₆O₃. Ber. Mol.-Gew. 448.

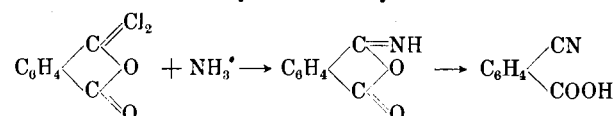
Gef. Mol.-Gew. 443,5.

⁵⁷⁾ Diss. Jena 1923. ⁵⁸⁾ Ber. Dtsch. chem. Ges. 19, 1187 [1886].

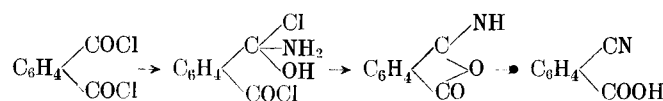
Ob den o-Phthalsäureestern die asymmetrische oder die symmetrische Konfiguration zuzuschreiben ist, kann nicht mit Sicherheit angegeben werden. Wislicenus⁵⁹⁾ gibt dem von ihm entdeckten Phthalylmalonsäureester die asymmetrische Form, weil der Ester durch Reduktion mit naszierendem Wasserstoff in eine einbasische Säure übergeht und symmetrische Konfiguration einen zweiwertigen Alkohol erwarten läßt.



Da ferner nach Angaben von Kuhara⁶⁰⁾ bei Einwirkung von Ammoniak auf o-Phthalylchlorid o-Cyanbenzoesäure entsteht:



kommt V. Auger⁶¹⁾ zur gleichen Auffassung. Wenn sich nun auch Vorländer⁶²⁾ und Hesse⁶³⁾, der letztere auf Grund des Überganges des Chlorids in Phthalalkohol, ebenso wie Scheiber⁶⁴⁾, der das experimentell als Zwischenprodukt wahrscheinlich gemachte Isoimid⁶⁵⁾ auch von der symmetrischen Form ableitet,



für die symmetrische Form aussprechen, so scheint doch durch die spektrochemischen Untersuchungen des Phthalylmalonsäureesters von K. v. Auwers und E. Aufferberg⁶⁶⁾ die Laktonformel eine Berechtigung zu haben. Auch die Arbeiten von H. P. Kaufmann und W. Kaufmann⁶⁷⁾ und Tegtmeyer⁶⁸⁾ sprechen für die asymmetrische Formulierung der Reaktionsprodukte.

Bis-phthaliden-hydrochinon-äther.

Das nach Br. Pawlewsky⁶⁹⁾ aus o-Phthalylchlorid und Hydrochinon dargestellte Derivat erwies sich durch die Molekulargewichtsbestimmung als bimolekular.

0,0554 g Subst.: in 9,8648 g Phenol: Depression 0,08°.
Ber. Mol.-Gew. 480 Gef. Mol.-Gew. 505.

β-Chlor-isocumarin.

Erhitzt man 1 Mol. Homophthalsäure mit 2 Mol. Phosphor-pentachlorid in sorgfältig getrockneter Apparatur vorsichtig auf dem Wasserbad, so tritt unter Chlorwasserstoffentwicklung und allmählicher Rotfärbung des Gemisches eine Reaktion ein. Wird das Reaktionsprodukt der Vakuumdestillation unterworfen, so geht nach dem Verjagen des Phosphoroxychlorids bei 12 mm Druck eine kleine Fraktion zwischen 160–165° über, die in dem Ansatzrohr sofort erstarrt. Das gleiche Produkt wird erhalten, wenn man äquivalente Mengen Homophthalsäureanhydrid und Phosphorpentachlorid

⁵⁹⁾ Liebigs Ann. 242, 23 [1887].

⁶⁰⁾ Am. 3, 26 [1881].

⁶¹⁾ Ber. Dtsch. chem. Ges. 21, 4, 610 [1881]; u. ebenda 24, 1, 319 [1891].

⁶²⁾ Ebenda 30, 2268 [1897]. ⁶³⁾ Ebenda 12, 646 [1879].

⁶⁴⁾ Ebenda 45, 2253 [1912].

⁶⁵⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas 12, 21 [1893].

⁶⁶⁾ Ber. Dtsch. chem. Ges. 46, 457 [1913].

⁶⁷⁾ Ebenda 55, 282 [1922].

⁶⁸⁾ Diss. Jena 1922.

⁶⁹⁾ Ber. Dtsch. chem. Ges. 28, 108 u. 2360 [1895].

im Einschlußrohr bei 105–110° 4 Stunden lang erhitzt. Höhere Temperaturen hatten Verkohlung des Rohrinhaltes zur Folge. Die Substanz läßt sich durch Wasserdampfdestillation rein erhalten, kristallisiert aus Wasser in Form farbloser, asbestartiger Nadelchen vom Schmelzpunkt 96–97° (unkorr.). Alkalilauge löst mit gelber Farbe, Natriumcarbonatlösung erst bei Siedehitze. Beim Ansäuern kristallisiert nach dem Erkaltenlassen Homophthalsäure aus. Mit Wasserdämpfen ist die Substanz flüchtig und erzeugt auf der Haut, namentlich im Gesicht, einen äußerst unangenehmen Juckreiz. Auch die Augenschleimhäute werden stark angegriffen.

0,1310 g Sbst.: 0,2882 g CO₂, 0,0336 g H₂O; 0,1700 g Sbst.
0,3734 g CO₂, 0,0482 g H₂O; 0,1614 g Sbst.: 0,1294 g AgCl
C₉H₆O₂Cl. Ber. C 59,83, H 2,79, Cl 19,65
Gef. C 60,00, 59,90, H 2,87, 3,17, Cl 19,83.

Die Darstellung des Phenolhomophthaleins wurde daher in anderer Weise durchgeführt. 9,6 g Homophthalsäureanhydrid (Mol.-Gew. 162) erhitzte man mit 8,4 g gepulverten, frisch geschmolzenen Chlorzinks und 12,0 g Phenol (Mol.-Gew. 94) in einem Kölbchen 8 Stunden lang unter öfterem Umrühren im Ölbad von 125°. Dann wurde durch Behandlung mit kaltem, schwach salzsäurehaltigem Wasser das Zinkchlorid in Lösung gebracht, der Rückstand auf einem Filter gesammelt und mehrmals mit Äther gewaschen, um das überschüssige Phenol zu entfernen. Die erhaltene Substanz ist schwach gelblich, schwer löslich in Äther, umkristallisierbar aus Aceton oder besser aus Eisessig und schmilzt bei 227° (unkorr.). Die Ausbeute an Rohprodukt betrug mit etwa 5,5 g rund 30 % der Theorie. Die reine Substanz löst sich in Alkali mit gelber Farbe, ein Hinweis auf die Unmöglichkeit zu einer chinoiden Umlagerung — entsprechend der Mononatriumverbindung des Phenolphthaleins —, die eine Farbvertiefung zur Folge haben würde. Die gelbe Farbe ist den Alkalisalzen des β-Oxyisocumarins (der Enolform des Homophthalsäureanhydrids) eigentümlich. So scheint die Annahme berechtigt, daß das Phenol mit der dem Kern benachbarten Ketogruppe reagiert hat und daß die der Methylengruppe benachbarte Ketogruppe noch enolisieren kann⁷⁰⁾.

0,1500 g Sbst.: 0,4184 g CO₂ und 0,0626 g H₂O
C₂₁H₁₆O₄. Ber. C 75,87, H 4,86
Gef. C 76,07, H 4,67.

Acetyl-Phenolhomophthalein.

1,0 g Phenolhomophthalein wurden mit 5,0 g Essigsäureanhydrid am Rückflußkühler 4 Stunden lang im Ölbad auf 150° erhitzt und darauf mit wenig Äther versetzt. Das ausfallende Acetylierungsprodukt kristallisierte man aus Eisessig um. Schmelzpunkt 161° (unkorr.). In guter Ausbeute erhielt ich den Stoff bei Verwendung von Acetylchlorid und Pyridin.

0,1442 g Sbst.: 0,3936 g CO₂ und 0,0668 g H₂O
0,1417 g Sbst.: 0,3851 g CO₂ und 0,0644 g H₂O
C₂₃H₁₄O₅. Ber. C 73,77, H 4,85
Gef. C 74,44, H 5,18; C 74,12, H 5,09.

Eine Diacetylverbindung C₂₅H₂₀O₆ verlangte C 72,09, H 4,84, eine Triacetylverbindung C₂₇H₂₂O₇: C 70,71, H 4,84.

Tribenzoyl-Phenolhomophthalein.

0,7 g Phenolhomophthalein und 1,0 g Benzoylchlorid wurden in einem Reagensglas angeschüttelt und tropfenweise mit Pyridin versetzt. Unter Erwärmung vollzog sich die Reaktion, die durch Kühlen unter der Wasser-

leitung gemäßigt wurde. Darauf erwärmte man noch etwa $\frac{1}{4}$ Stunde im Wasserbad und behandelte nach der Abkühlung zur Entfernung von überschüssigem Pyridin und Benzoylchlorid mit Äther. Das entstandene Reaktionsgemisch wurde darauf mit Wasser gewaschen, um das Pyridinchlorhydrat herauszulösen, abgepreßt und aus Methylalkohol umkristallisiert. Farblose Kristallfasern von seidigem Glanz, Schmelzpunkt 185° (unkorr.). Ausbeute nahezu quantitativ.

0,1255 g Sbst.: 0,3602 g CO₂, 0,0510 g H₂O
Tribenzoat: C₄₈H₂₆O₇. Ber. C 78,23, H 4,38
Gef. C 78,27, H 4,55.

Bis-(4-oxy-phenyl)isatin.

Die Kondensation von Phenolen mit Isatin verläuft nach A. v. Baeyer und M. J. Lazarus⁷¹⁾ außerordentlich leicht. Doch scheint die Einhaltung bestimmter Temperaturen von wesentlichem Einfluß auf die Ausbeute zu sein. Als günstigste Verhältnisse habe ich die folgenden gefunden:

Man löst in einem Becherglas 15 g Isatin in 50 g Phenol unter Umrühren auf dem Wasserbad bei etwa 75° (Thermometer im Becherglas) und gibt dann langsam konzentrierte Schwefelsäure zu. Die Temperatur steigt schnell auf 140°, und die rotgelbe Farbe des Isatins verschwindet allmählich bei einem Verbrauch von etwa 50 g konzentrierter Schwefelsäure. Das dunkelgelbe sirupöse Reaktionsgemisch wird noch etwa 15 Minuten auf das Wasserbad gestellt und dann in dünnem Strahl in etwa 1 l kaltes Wasser unter Rühren einfließen lassen. Das in Form weißer, wasserunlöslicher Flocken abgeschiedene Kondensationsprodukt wird mit reichlich Wasser gewaschen. Dann löste man in Ammoniak und schied das Bis-(4-oxy-phenyl)-isatin nach dem Kochen mit Tierkohle durch Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure ab. Es wird mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank bei 110° getrocknet. Die Acetonlösung dieses Stoffes wurde dann mit Chloroform bis zur eben nicht mehr verschwindenden Trübung versetzt, worauf sich nach etwa 24 Stunden derbe Kristalle der Chloroformverbindung^{71a)} abschieden. Diese wurden gesammelt und durch Erwärmen im Trockenschrank auf 120–130° vom Kristallchloroform befreit. Die Ausbeute an rohem Produkt ist fast quantitativ.

o-Phthalyl-bis-(4-oxy-phenyl)isatin.

3,2 g über die Chloroformverbindung gereinigtes Bis-(4-oxy-phenyl)-isatin (= $\frac{1}{100}$ Mol.) wurden mit 10,0 g o-Phthalylchlorid (= $\frac{5}{100}$ Mol.) im Ölbad auf 125° unter öfterem Umrühren erhitzt. Die Reaktion verläuft zuerst außerordentlich träge, dann setzt allmählich unter Schäumen eine mäßige Chlorwasserstoffentwicklung ein, und das Gemisch nimmt sirupöse Konsistenz und honiggelbe Farbe an. Nachdem zur Vollendung der Reaktion noch 2 Stunden im Ölbad bei etwa 120° gelassen worden war, wurde der Inhalt nach dem Erkalten mit trockenem Äther behandelt, in dem das Kuppelungsprodukt unlöslich ist. Durch Nachwaschen mit trockenem Äther wurde das überschüssige Säurechlorid möglichst entfernt und das Rohprodukt dann in Pyridin gelöst. Die filtrierte Pyridinlösung goß man darauf unter Umrühren in trocknen Äther, wobei der o-Phthalsäureester des Bis-(4-oxy-phenyl)-isatins in Form weißer amorpher Flocken ausfiel; sie wurden mit Äther nachgewaschen und im Vakuum über Phosphorsäureanhydrid getrocknet. Der

⁷⁰⁾ Die Isomerie-Erscheinungen dieser Verbindung werde ich im Rahmen meiner Studien auf dem Gebiet der Keto-Enol-Desmotropie genauer untersuchen.

⁷¹⁾ Ber. Dtsch. chem. Ges. 18, 2641 [1885].

^{71a)} Ebenda 40, 3592 [1907].

Ester ist in den meisten organischen Lösungsmitteln und in Wasser unlöslich, gut löslich in Chloroform und Pyridin, und aus beiden Lösungsmitteln durch Zugabe von Äther fällbar. Der Schmelzpunkt liegt unscharf um 280°. Natronlauge löst erst beim Erhitzen unter Verseifung, wonach das freie Bis-(4-oxy-phenyl)-isatin durch die Rotfärbung auf Zusatz von Kaliumferricyanidlösung sich zu erkennen gibt. Ausbeute fast quantitativ:

0,1755 g Subst.: 0,4856 g CO₂, 0,0607 g H₂O
C₂₈H₁₇O₅N. Ber. C 75,14, H 3,83
Gef. C 75,46, H 3,87.

Diacetyl-phenolnaphthalein.

Phenolnaphthalein ist nach G. F. J a u b e r t ⁷²⁾ durch Kondensation von 20 g Naphthalsäureanhydrid mit 80 g Phenol bei Gegenwart von Aluminiumchlorid im Ölbad leicht zu erhalten. Nach siebenstündiger Reaktionsdauer wird die noch heiße Schmelze in Wasser gegossen, das überschüssige Phenol mit Wasserdampf verjagt. Die Reinigung erfolgt durch Fällen der Alkalilösung mit verdünnter Salzlösung, Trocknen und Extraktion des amorphen Produktes mit Äther. Auch hierbei haben sich die Schottischen Soxhletapparate mit eingeschmolzenem Glasfilter gut bewährt. Nach dem Verdunsten des Äthers bleibt das Phenolnaphthalein in Form amorpher Krusten zurück.

3,7 g Phenolnaphthalein (= 1/100 Mol.) wurden mit 5,0 g Essigsäureanhydrid im Ölbad von 150° unter Rückfluß 2 Stunden erhitzt. Nach etwa 8 Tagen hatte sich das Acetylprodukt abgeschieden, das aus heißem Alkohol in farblosen Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 198° (unkorr.) kristallisierte.

Der gleiche Stoff entstand beim Eintropfen von Acetylchlorid in die Pyridinlösung des Phenolnaphthaleins, Waschen mit verdünnter Salzsäure und Umkristallisieren des Rohproduktes aus Alkohol. Die Ausbeute hierbei war fast quantitativ.

⁷²⁾ Ber. Dtsch. chem. Ges. 28, 992 [1895].

Diacetyl-phenolnaphthalein wird von Alkalilauge oder Alkalicarbonatlösung schon bei Zimmertemperatur verseift, leichter in der Wärme, kenntlich am Auftreten der fuchsinroten Farbe des Phenolnaphthalein-Alkalisalzes.

0,1649 g Subst.: 0,4514 g CO₂, 0,0698 g H₂O
C₂₈H₂₀O₆. Ber. C 74,31, H 4,46
Gef. C 74,66, H 4,74.

o-Phthalyl-phenolnaphthalein.

1,8 g mit Tierkohle gereinigtes Phenolnaphthalein (= 1/200 Mol.) wurden mit 6,0 g (= 1/200 Mol.) symmetrischem o-Phthalylchlorid im Ölbad von 120° 2 Stunden lang erhitzt, bis die Chlorwasserstoffentwicklung aufgehört hatte. Dann wurde die Reaktionsmasse in trockenem Chloroform aufgenommen und der Phthalsäureester durch Äther gefällt. Zweimalige Umfällung lieferte den Stoff in analysenreiner Form. Er schmilzt unscharf um etwa 175° unter Zersetzung. Natronlauge verseift beim Erhitzen, siedende Natriumcarbonatlösung erst bei längerer Einwirkung.

0,1538 g Subst.: 0,4324 g CO₂, 0,0476 g H₂O
C₂₉H₁₈O₆. Ber. C 77,08, H 3,64
Gef. C 76,68, H 3,46.

o-Phthalyl-bis(4-oxy-phenyl)-keton.

2,1 g reines Bis-(4-oxy-phenyl)-keton (= 1/100 Mol.) wurden mit 10,0 g symmetrischem o-Phthalylchlorid im Ölbad von 120° 3 Stunden lang erhitzt, bis die Chlorwasserstoffentwicklung aufgehört hatte und eine klare Schmelze entstanden war. Dann wurde das überschüssige Phthalylchlorid durch Behandeln mit trockenem Äther entfernt und das Reaktionsprodukt durch zweimaliges Umfällen aus Äthylchlorid mit Äther gereinigt. In allen übrigen Lösungsmitteln ist es fast unlöslich. Der Schmelzpunkt liegt unscharf bei etwa 125° unter Zersetzung.

0,2031 g Subst.: 0,5433 g CO₂, 0,0675 g H₂O
C₂₁H₁₂O₅. Ber. C 73,24, H 3,52
Gef. C 72,96, H 3,72.

[A. 310.]

Über die Ausbildung der Chemiker.

Von Studienrat Dr. JOHN, Berlin-Zehlendorf.

(Vgl. Ztschr. angew. Chem. 39, 1336 [1926].)

(Eingeg. 9. Dezember 1926.)

In seinen Ausführungen zu diesem Thema gedenkt Dr. Liebknecht auch des Schulunterrichtes, es seien daher hierzu einige Bemerkungen gestattet. Das Ziel aller Schulen soll sein: Erziehung, eine gewisse Vorbildung für den späteren Beruf, und vor allen Dingen Vermittlung einer allgemeinen Bildung. Bis Mitte des vergangenen Jahrhunderts konnte das humanistische Gymnasium, wenn auch durchaus nicht unbestritten, der Übermittlung einer allgemeinen Bildung genügen, in dem Maße aber, wie Mathematik, Naturwissenschaften und Technik richtunggebend und wertschaffend für Volkswirtschaft und Kultur wurden, mußte eine allgemeine Bildung auch ein Wissen von diesen Dingen umfassen; damit war die Alleinherrschaft des klassischen Gymnasiums gebrochen.

Wie von jeder Wissenschaft aus, gestatten auch Mathematik, Naturwissenschaften, Technik, einen Unterricht auf allgemeinsten Grundlage, darüber hinaus wohnen ihnen aber noch Bildungs- und Erziehungswerte inne, die sie den kulturkundlichen Fächern gegenüber überlegen sein lassen, worauf Prof. R a s s o w gelegentlich des pädagogischen Kongresses zu Weimar namens des Vereins deutscher Chemiker, und des Deutschen Ausschusses für Erziehung und Unterricht — „Damnu“ — noch einmal hinwies. Es erwies sich aber als undurchführbar, alle Elemente unserer Kultur in einem Schülergehirn unterzubringen, und so entstanden die verschiedenen Schularten.

Die Konsequenz dieser Entwicklung zog das preußische Unterrichtsministerium, als es in seiner Schulreform vom Jahre 1925 das Bildungsgut der Nation auf vier scharf von einander

getrennte Schultypen verteilte. Jetzt vermittelt das Gymnasium allgemeine Bildung auf der Grundlage des klassischen Altertums, das Realgymnasium auf Grund des Europäismus, die Oberrealschule auf Grund der Mathematik und der Naturwissenschaften und die deutsche Oberschule auf Grund des Deutschtums.

Das Bedenkliche dieser Reform besteht darin, daß damit vier Arten Allgemein-Gebildeter geschaffen werden, die der-einst in den Fragen der Kultur noch mehr als jetzt schon aneinander vorbeireden werden. Noch bedenklicher ist aber die Tendenz der Reform, die das technische Zeitalter für beendet erklärt und daher eine Verstärkung der ästhetisch-ethischen der sogenannten Gesinnungsfächer auf Kosten der Mathematik und Naturwissenschaften, der realen, der Arbeitsfächer vorgenommen hat, wogegen sich neuerdings noch einmal die Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte und der Deutsche Ausschuß für Mathematik und Naturwissenschaften — Damnu — ausgesprochen haben.

Die Psychologie zeigt, daß lustvolles Arbeiten und geistiger Gewinn nur auf den Gebieten erreicht wird, die der psychischen Konstitution adäquat sind, es ist also ein weiterer Nachteil der preußischen Reform, den reiferen Schüler in den unabänderlichen Zwang eines Unterrichtsschemas einzuzwängen. Die Atomisierung der Bildung und die Beengung der reiferen Individualität schon durch die Schule hatte zu bemerkenswerten Versuchen geführt, die geeignet schienen, diese Schwierigkeiten zu umgehen, die auch vom „Damnu“ gutgeheißen wurden. Man hatte den Unterricht auf der Unter- und Mittelstufe