

ein ungefähres Maß für die Umsetzung. Bei den relativ tiefen Temperaturen dissoziert nur ein kleiner Teil des durch die Reaktion gebildeten Ammoncarbonats, und man erhält demgemäß zu tiefe Werte. Von den auf diese Weise erhaltenen Versuchsresultaten sei daher nur angegeben, daß eine Erhöhung der relativen Luftfeuchtigkeit größere Ammoniakverluste zur Folge hat<sup>12</sup>.

Es wurde daher in einer Reihe von Versuchen der Gehalt an löslichem Calcium (Calciumnitrat) vor und nach dem Versuche nach folgender Methode bestimmt:

Genau 5,000 g Substanz bzw. feuchtes Produkt nach dem Versuch wurden in einem Becherglas mit 100 cm<sup>3</sup> Wasser übergossen und gut umgerührt, 5 Minuten stehen gelassen, dann in einen Maßkolben von 200 cm<sup>3</sup> filtriert und mit dem Waschwasser des Niederschlags bis zur Marke aufgefüllt. Die Bestimmung des Calciums (Fällung als Oxalat und Titration mit Kaliumpermanganat) erfolgte in einem aliquoten Teil der Mischung und wurde stets doppelt ausgeführt. Es war nötig, diese Vorschrift für alle Proben genau einzuhalten, da sonst Fehler aufraten.

wurden alle Mischungen etwa 48 Stunden bei 65° getrocknet, und, soweit es sich um verspritzte Produkte handelte, diese auf eine gleichmäßige Korngröße ausgesiebt.

#### Zusammenfassung.

An Hand dieser Versuchswerte lassen sich nachfolgende Tatsachen feststellen, die auch mit den Resultaten der Untersuchungen über das Verhalten bei der Herstellung des Kalkammonsalpeters in vollkommenem Einklang stehen.

1. Die Art der Herstellung hat einen deutlichen Einfluß auf den Grad der Umsetzung der beiden vereinigten Komponenten  $\text{CaCO}_3$  und  $\text{NH}_4\text{NO}_3$ . Selbst bei im Prinzip gleicher Arbeitsweise vermag ein verschieden langes Mischen oder die Verwendung verschieden konzentrierter Lösungen Unterschiede zu ergeben.

2. Loses Zusammenmischen in der Kälte gibt, wie vorauszusehen, infolge des weniger innigen Kontakts der beiden Komponenten eine geringere Umsetzung. Durch anschließendes Pressen steigen die Werte an. (Die hohen

Tabelle 3.

Produkt Nr.	Herstellung	Zusätze	Lösl. Ca-Salz in Millimol				Umges. $\text{NH}_4\text{NO}_3$ vor Versuch %	Umges. $\text{NH}_4\text{NO}_3$ nach Versuch %	Aufgen. $\text{H}_2\text{O}$ %
			vor Versuch	nach Versuch	Diff.	umger.*			
1	heiß gem. verspr.	—	0,8	4,4	3,6	2,7	5,2	24,2	62,0
2	heiß gem. verspr.	—	1,2	4,6	3,4	3,4	8,7	33,1	50,1
3	heiß gem. verspr.	—	1,4	3,1	1,7	1,7	10,6	22,5	50,7
4	heiß gem. verspr.	—	0,8	2,8	2,0	2,0	5,5	20,4	53,3
5	kalt gem. gepreßt	—	0,4	3,0	2,6	2,6	3,3	21,5	63,1
6	kalt gemischt	—	0,2	1,7	1,5	1,5	1,4	12,4	50,4
7	kalt gemischt	—	—	2,4	2,4	2,4	—	17,1	59,9
8	heiß gemischt	—	1,2	3,0	1,8	1,8	8,0	21,8	52,0
9	kalt gemischt	5% $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	1,4	3,4	2,0	2,1	—	—	56,6
10	kalt gemischt	20% $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	3,6	5,2	1,6	1,8	—	—	59,6
11	kalt gemischt	5% $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	—	4,2	4,2	4,4	—	—	23,9
12	kalt gemischt	20% $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	—	3,8	3,8	4,4	—	—	39,9
13	kalt gemischt	10% $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 + 10\% (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	1,8	6,2	4,4	5,1	—	—	51,8
14	heiß gemischt	5% $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	2,0	3,7	1,7	1,8	—	—	55,3
15	heiß gemischt	10% $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$	2,2	3,5	1,3	1,4	—	—	57,4
16	heiß gemischt	10% $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 + 10\% (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	3,0	4,8	1,8	2,1	—	—	57,5

\*) Bezogen auf 2,2 g  $\text{NH}_4\text{NO}_3$ .

Untersucht wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Produkte, von denen die ersten 6 aus der Technik stammen, folglich handelsübliche Dünger darstellen. Die übrigen Mischungen wurden selbst hergestellt.

Bei sämtlichen Proben (mit Ausnahme von 1) handelt es sich um Mischungen von 44,3% Ammonnitrat und 55,7% Calciumcarbonat. Bei den eigenen Mischungen wurden überdies noch Zusätze gemacht, um festzustellen, ob sich solche in günstigem Sinne auswirken, d. h. die Reaktion zu bremsen vermögen.

Zur Herstellung der relativen Luftfeuchtigkeit von 80% wurden in kleine Exsikkatoren je 100 cm<sup>3</sup> 24,3%ige Schwefelsäure gegeben. Die Versuchsdauer betrug 914 Stunden. Um möglichst gleiche Versuchsbedingungen zu haben,

<sup>12</sup> Näheres siehe Diss. Schütze, Zürich E. T. H. 1933.

Werte an löslichem Calcium in den Versuchen 1 und 2 röhren davon her, daß für die beiden Produkte  $\text{CaCO}_3$  aus der Ammonsulfatherstellung verwendet wurde, welches etwas Gips enthält.

3. Durch den Zusatz von Ammonsulfat werden die hygrokopischen Eigenschaften des Produktes etwas verbessert, was gleichzeitig besagt, daß die Reaktion  $\text{CaCO}_3 + \text{NH}_4\text{NO}_3 \text{aq}$  in geringem Maße vor sich geht. Der hohe Gehalt an löslichem Calcium ist wiederum verursacht durch die Umsetzung des Calciumcarbonats mit dem zugesetzten Ammonsulfat.

4. Ein Zusatz von Calciumnitrat verlangsamt die Reaktion und reduziert dadurch die damit verbundenen Stickstoffverluste, während die hygrokopischen Eigenschaften nur unwesentlich geändert werden. [A. 117.]

## Spasmolytica vom Papaverintyp.

Von Priv.-Doz. Dr. K. H. SLOTTA und G. HABERLAND.  
(Aus dem Chemischen Institut der Universität Breslau.)

(Eingeg. 6. Oktober 1933.)

Ebenso wie die synthetisch hergestellten Arzneistoffe Hexeton, Cardiazol und Coramin trotz ihrer gänzlich verschiedenen Konstitution mit dem natürlich vorkommenden Camphor ähnlich exzitierende Wirkung gemeinsam haben, so hat man chemisch dem Papaverin (3) gar nicht verwandte Substanzen hergestellt, die doch seine spasmolytische Wirkung zeigen. So soll das Methyl-octenylamin,  $\text{C}_8\text{H}_{15} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$ , das als Tartrat bzw. Hydrochlorid unter dem Namen

„Octin“ im Handel ist, das Papaverin an spasmolytischer Wirkung sogar übertreffen<sup>1</sup>). Auch ein am Stickstoff des Chinuclidin-Ringes mit dem Diäthylaminoäthyl-Rest alkyliertes Chinatoin (1) hat spasmolytische Wirkung<sup>2</sup>). Schließlich sollen auch gewisse Di- und

<sup>1</sup> Süddtsch. Apoth.-Ztg. 73, 64 [1933]; Chem. Ztrbl. 1933, I, 2581.

<sup>2</sup> F. Schönhofer, in „Medizin und Chemie“, S. 211. (Abhandlungen der Med.-chem. Forschungsstätten der I. G. Farbenindustrie A.-G.) Leverkusen 1933.

Tri-(alkoxyphenyläthyl)-amine (2) eine lähmende Wirkung auf die glatte Muskulatur ausüben<sup>3</sup>). Ob allerdings diese Präparate befähigt sein werden, das Papaverin zu verdrängen oder sich wenigstens daneben zu behaupten, kann natürlich erst die weitere Erfahrung lehren.

Das nach vielen, hier nicht geschilderten Irrwegen schließlich voll erreichte Ziel der vorliegenden Arbeit war, einen dem Papaverin ähnlichen Stoff zu finden, der spasmolytisch mindestens so wirksam, möglichst noch weniger giftig, aber dabei viel leichter zugänglich als Papaverin ist.

Der hohe Preis des Papaverins, das nur zu 0,8% im Opium vorkommt und dessen technische Synthese trotz aller neueren Erfahrung immer noch nicht wirtschaftlich wäre<sup>4</sup>), hat bereits stark zu Versuchen in ähnlicher Richtung angeregt. Man ersetzte vor allem die Methoxyle durch andere Alkoxyle (4 u. 6), den Brückenkohlenstoff zwischen dem Isochinolin- und dem Benzol-Ring durch eine Brücke von zwei Kohlenstoffatomen (7 u. 8) oder ließ überhaupt die Brücke weg (10), führte in Stellung 3 des Isochinolin-Ringes noch eine Methylgruppe ein (9 u. 10), oder synthetisierte Substanzen, die statt des Isochinolin- einen Chinolin-Ring besitzen<sup>5</sup>); über die physiologische Wirkung der letzteren Substanzen ist allerdings noch nichts bekanntgeworden.

Aus der Reihe der Substanzen, die statt der Methoxyle des Papaverins andere Alkoxyle enthalten<sup>6</sup>), wurde eingehender ein Dihydro-Papaverin untersucht, in dem eine Methyl- durch eine Benzyl-Gruppe ersetzt ist (4); es ähnelte dem Papaverin in seiner Wirkung außerordentlich<sup>7</sup>). Das gleiche scheint auch noch der Fall zu sein, wenn statt der Dimethoxybenzyl-Gruppe in Stellung 1 nur eine Methylgruppe steht: das 6-Methoxy-7-benzyloxy-1-methyl-isochinolin (5) soll sogar wirksamer und weniger giftig als Papaverin sein<sup>8</sup>). Die wichtigste Substanz dieser Reihe ist aber das Tetraäthoxy-Derivat, das als „Perparin“ (6)<sup>9</sup> im Handel ist, und das dem Papaverin an spasmolytischer Wirkung etwa vierfach überlegen sein soll<sup>10</sup>.

Sehr interessant wäre es, wenn sich die Angabe bestätigen sollte, daß die spasmolytische Wirkung verschwindet<sup>11</sup>), wenn man die Methylenbrücke des Papaverins durch eine —CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>-Kette ersetzt (7)<sup>12</sup>), daß sie aber erhalten bleibt, wenn man an diese Stelle eine —CH=CH-Kette einbaut (8)<sup>13</sup>.

<sup>3</sup>) K. Rosenmund u. F. Küllz, Patentanmeldung v. 29.4.1932.

<sup>4</sup>) F. Konek, Mathem. Naturwiss. Anzeiger Ungar. Akad. Wiss. 47, 788 [1930]; Chem. Ztrbl. 1931, II, 3543.

<sup>5</sup>) F. Konek, Mathem. Naturwiss. Anzeiger Ungar. Akad. Wiss. 47, 779 [1930]; Chem. Ztrbl. 1931, II, 3485.

<sup>6</sup>) a) J. S. Buck, W. H. Perkin jun. u. St. Stevens, Journ. chem. Soc. London 127, 1465 [1925]; Chem. Ztrbl. 1925, II, 1975. b) C. Mannich u. O. Walter, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. 265, 1 [1927]; Chem. Ztrbl. 1927, I, 1479.

<sup>7</sup>) T. Suzuki, Tohoku Journ. exp. Med. 18, 116 [1931]; Chem. Ztrbl. 1932, I, 414.

<sup>8</sup>) D. R. P. 579 227 [1933]; Chem. Ztrbl. 1933, II, 1551.

<sup>9</sup>) Franz. Pat. 719 638 erteilt 8. 2. 1932.

<sup>10</sup>) a) B. v. Issekutz, M. Leininger u. Z. Dirner, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 164, 158 [1932]; Chem. Ztrbl. 1932, I, 2347. b) H. Eschenbrenner, Pharmaz. Ztg. 77, 66 [1932]; Chem. Ztrbl. 1932, I, 2866.

<sup>11</sup>) Winterstein, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 1932, 256.

<sup>12</sup>) K. S. Narang, J. N. Ray u. S. S. Silooja, Journ. chem. Soc. London 1932, 2511.

<sup>13</sup>) Patentanspruch der Firma C. H. Boehringer Sohn A.-G. 27. 2. 1930.

Die vielleicht wertvollsten Versuche zur Schaffung papaverin-ähnlicher, leicht zugänglicher Substanzen führten zur Herstellung der beiden Spasmolytika „Eupaverin“ (9) und „Neupaverin“ (10), von denen das erstere im Handel ist. In diesen Stoffen sind die Methoxyle durch Methylenedioxy-Gruppen ersetzt, da Safrol bzw. Piperonal als Ausgangsmaterial wohlfeiler als Eugenol bzw. Vanillin ist. Beide Substanzen enthalten in Stellung 3 des Isochinolin-Kernes eine Methyl-Gruppe; denn aus Safrol läßt sich verhältnismäßig leicht durch Bromwasserstoff-Anlagerung und Ersatz des Broms durch die Amino-Gruppe (3,4-Methylenedioxy-phenyl)-β-aminopropan<sup>14</sup>) erhalten, das man zur Darstellung des „Eupaverins“ mit Homopiperonylsäure<sup>15</sup>) und zur Gewinnung des „Neupaverins“ (10) nur mit Piperonylsäure<sup>16</sup>) zu kondensieren braucht. Da die Homopiperonylsäure viel schwerer zugänglich ist als Piperonylsäure, wäre „Neupaverin“ erheblich billiger als „Eupaverin“ herzustellen; deshalb war es von größtem Interesse, als sich anfänglich eine Überlegenheit des Neupaverins gegenüber dem Eupaverin zu ergeben schien<sup>17</sup>). Diese Hoffnungen haben sich wohl nicht erfüllt; jedenfalls erwies sich ein im Verlauf der vorliegenden Untersuchung hergestelltes, um die Methylgruppe in Stellung 3 ärmeres „Neupaverin“ als giftiger und weniger wirksam als Papaverin (Versuch III, 2).

Nach den Erfahrungen mit „Neupaverin“ schien es also nicht möglich zu sein, gute Spasmolytika vom Phenyl-isochinolin-Typ zu erhalten; wir führten deshalb zunächst eine große Zahl von Versuchen durch, um Benzyl-isochinolin-Derivate auf einfacherem Wege zu gewinnen. Die Kondensationsprodukte von Alkoxy-mandeläsuren bzw. ihrer Acetyl- und Methyl-Derivate<sup>18</sup>) konnten wir zwar mit Phosphoroxychlorid in Isochinolin-Derivate überführen; die Ausbeuten sind dabei aber ziemlich gering. Auch weitere Versuche mit den verhältnismäßig leicht zugänglichen<sup>19</sup>) komplizierten Diamiden von der Formel 12 führten auf keine Weise zu den gewünschten Benzyl-isochinolinen.

Die einzige brauchbare Synthese für die Benzyl- und auch Phenyl-isochinoline bleibt die Kondensation eines β-Aryl-äthylamins mit einem Säurechlorid und der Ringschluß des so entstandenen Amids zum Isochinolin-Derivat. Die Herstellung der β-Aryl-äthylamine bietet keine Schwierigkeit, sie gelingt nach unseren Erfahrungen am besten durch elektrolytische Reduktion der entsprechenden α-Nitro-styrole. Läßt man annähernd molare Mengen des entsprechenden Benzaldehyds und Nitromethan mit einer Spur Methylamin in alkoholischer Lösung bei Zimmertemperatur stehen, so scheidet sich im Laufe von einigen Tagen das Nitro-styrol gut kristallisiert in fast quantitativer Ausbeute ab<sup>20</sup>) (Versuch I, 1). Dieses elegante Verfahren, das aber nicht allgemein anwendbar ist<sup>21</sup>), liefert sofort reine Produkte<sup>22</sup>). Die

<sup>14</sup>) D.R.P. 274 350 [1914]; Frdl. 12, 768; Chem. Ztrbl. 1914, I, 2079.

<sup>15</sup>) Brit. Pat. 384 956 [1931]; Chem. Ztrbl. 1931, II, 1196.

<sup>16</sup>) D. R. P. 549 967 [1932]; Chem. Ztrbl. 1932, II, 568.

<sup>17</sup>) E. Merckes Jahresbericht 1931, 138.

<sup>18</sup>) K. H. Slotta u. G. Haberland, Journ. prakt. Chem. (2) im Druck [1933].

<sup>19</sup>) W. Kropp u. H. Decker, Ber. Dtsch. chem. Ges. 42, 1184 [1909].

<sup>20</sup>) E. Knoevenagel u. L. Walter, ebenda 37, 4502 [1904].

<sup>21</sup>) K. H. Slotta u. G. Szyszka, Journ. prakt. Chem. (2) 137, 339; Chem. Ztrbl. 1933, II, 2823.

<sup>22</sup>) M. G. S. Rao, C. Srikantia u. M. S. Jyengar, Helv. chim. Acta 12, 581 [1929]; Chem. Ztrbl. 1929, II, 1185.

elektrolytische Reduktion solcher Nitro-styrole wurde erstmalig schon vor 20 Jahren in der Literatur erwähnt<sup>22a</sup>), geriet aber dann vollkommen in Vergessenheit, bis sie in neuerer Zeit zuerst von Japanern wieder öfters verwandt wurde<sup>23b-d</sup>). Bei sachgemäßer Ausführung erhält man ohne weiteres zwei Drittel der theoretischen Ausbeute (Versuch I, 2) an  $\beta$ -Aryl-äthylaminen. Bei dieser Reduktion ist die völlige Reinheit des als Kathodenmaterial verwandten Bleis von ausschlaggebender Wichtigkeit<sup>24</sup>). Wesentlich ist auch die Temperatur; da die hier angewandten Nitro-styrole, das 3,4-Methylenedioxy-, 3,4-Dimethoxy- und 3,4-Diäthoxy- $\omega$ -nitro-styrol in allen Lösungsmitteln in der Kälte ziemlich schwer löslich sind, empfiehlt es sich, die Reduktion bei 30—40° auszuführen.

Die Schwierigkeit für eine praktisch brauchbare Synthese von 1-Benzyl-isochinolin-Derivaten liegt darin, daß sich die Aryl-essigsäuren, der andere Reaktionspartner, bisher nur umständlich gewinnen ließen. Wir verwandten zwar große Mühe auf die Ausarbeitung einer einfachen Arylessigsäure-Synthese und machten dabei interessante Erfahrungen, ohne das Ziel vorläufig ganz erreichen zu können<sup>18</sup>). Hier half uns nun eine Beobachtung ganz anderer Art weiter, die bei den dem Novocain ähnlichen Lokalanästhetics und bei den Camphor-Ersatzpräparaten gemacht wurde. Am wirksamsten sind von allen den chemisch sehr verschiedenen Substanzen immer die, die eine ähnliche Molekellgröße haben<sup>25</sup>). Es scheint also mitunter eine viel engere Beziehung zwischen solchen physikalischen Eigenschaften wie Molekulgewicht, Löslichkeit usw. und der physiologischen Wirkung zu bestehen, als Chemiker und Mediziner gewöhnlich annehmen. Auf den vorliegenden Fall angewandt, würde das aber bedeuten, daß man vielleicht statt der schwerer zugänglichen Benzyl-isochinoline auch mit Phenyl-isochinolinen eine ähnliche Wirkung erreicht, wenn man in diesen Substanzen die fehlende Methylenbrücke durch eine geringe, aber unschädliche Vergrößerung der Molekeln in anderer Weise ausgleicht.

Es lag also nahe, Versuche mit solchen Phenyl-isochinolinen anzustellen, in denen mehr als vier Methoxy- oder Alkoxy-Gruppen mit größerem Alkyl vorhanden sind. Um sie zu gewinnen, war nur nötig, in ähnlicher Weise wie bei den Synthesen der Benzyl-isochinoline zu verfahren. Als Ausgangsstoffe standen dabei die leicht zugänglichen Alkoxy-benzoësäuren zur Verfügung, die zum Teil aus den entsprechenden Aldehyden durch Oxydation mit Natriumhypochlorit<sup>26</sup>) (Versuch II) oder im Falle der Trimethoxybenzoësäure durch Me-

<sup>22a)</sup> a) D. R. P. 254 861; Frdl. 11, 1006; Chem. Ztrbl. 1913, I, 353. b) R. Takamoto, Journ. pharmac. Soc. Japan 48, 22 [1927]; Chem. Ztrbl. 1928, I, 2399. c) H. Kondo, Journ. pharmac. Soc. Japan 48, 56 [1927]; Chem. Ztrbl. 1928, II, 55. d) Y. Tanaka u. T. Midzuno, Journ. pharmac. Soc. Japan 49, 47 [1928]; Chem. Ztrbl. 1929, I, 2978. e) R. Robinson u. S. Sugawara, Journ. chem. Soc. London 1931, 3169. f) M. P. J. M. Jansen, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 50, 291 [1931]; Chem. Ztrbl. 1931, I, 2614. g) G. Barger u. J. u. L. Eisenbrand u. E. Schlüller, Ber. Dtsch. chem. Ges. 66, 451. h) K. H. Slotta u. G. Szyszka, Journ. prakt. Chem. (2) 137, 339 [1933]; Chem. Ztrbl. 1933, II, 2823.

<sup>24)</sup> J. Tafel, Ber. Dtsch. chem. Ges. 33, 2209 [1900].

<sup>25)</sup> K. H. Slotta, Grundriß der modernen Arzneistoff-Synthese. Enke, Stuttgart 1931. S. 98 u. 139.

<sup>26)</sup> St. v. Kostanecki u. I. Tambor, Ber. Dtsch. chem. Ges. 39, 4022 [1906].

thylierung der billigen Gallussäure<sup>21)</sup> leicht zu erhalten waren.

Man behandelte also ein aus  $\beta$ -Aryl-äthylamin und Alkoxy-benzoylchlorid gewonnenes N-(Alkoxybenzoyl)- $\beta$ -aryl-äthylamin in siedendem Benzol mit wenig mehr als der berechneten Menge (!) Phosphoroxychlorid<sup>27)</sup>). Die so entstandene Dihydro-isochinolin-Base wurde mit Palladium-Schwarz<sup>28)</sup> über den Schmelzpunkt erhitzt oder besser in siedendem Xylo behandelt und dadurch glatt in die Isochinolin-Base übergeführt (Versuch III).

Bei der pharmakologischen Prüfung der so dargestellten 1-Phenyl-isochinoline ergab sich zunächst, daß die Anzahl und die Größe der im Molekül vorhandenen Alkoxy-Gruppen von ausschlaggebender Bedeutung ist. Enthält das 1-Phenyl-isochinolin fünf Methoxy-Gruppen, so wirkt es bereits in atoxischer Dosis lähmend auf die glatte Muskulatur; durch Einführung von zwei Äthoxy- und drei Methoxy-Gruppen steigt die Wirksamkeit sehr stark, um wieder abzusinken, wenn fünf Äthoxy-Gruppen vorhanden sind, und bei einer Substitution mit sechs Methoxyle fast ganz zu verschwinden.

Die wirksamste bisher dargestellte Substanz ist das 1-(3',4',5'-Trimethoxy-phenyl)-6,7-diäthoxy-isochinolin (11), das im Vergleich mit Papaverin und Atropin genauer untersucht wurde. Dazu wurde die tödliche Dosis der Substanzen bestimmt und außerdem festgestellt, in welcher Dosis sie das Bewegungsvermögen von Magen, Dünndarm und Dickdarm deutlich hemmen. Der Quotient aus der Dosis letalis und dieser Dosis efficax für die Motilitäts-Hemmung am ganzen Tiere ist die Wirkungsbreite der Substanz, die im Vergleich zur klinischen Wirkung ein brauchbares Maß für die Wirkung der Spasmolytica am Menschen darstellt.

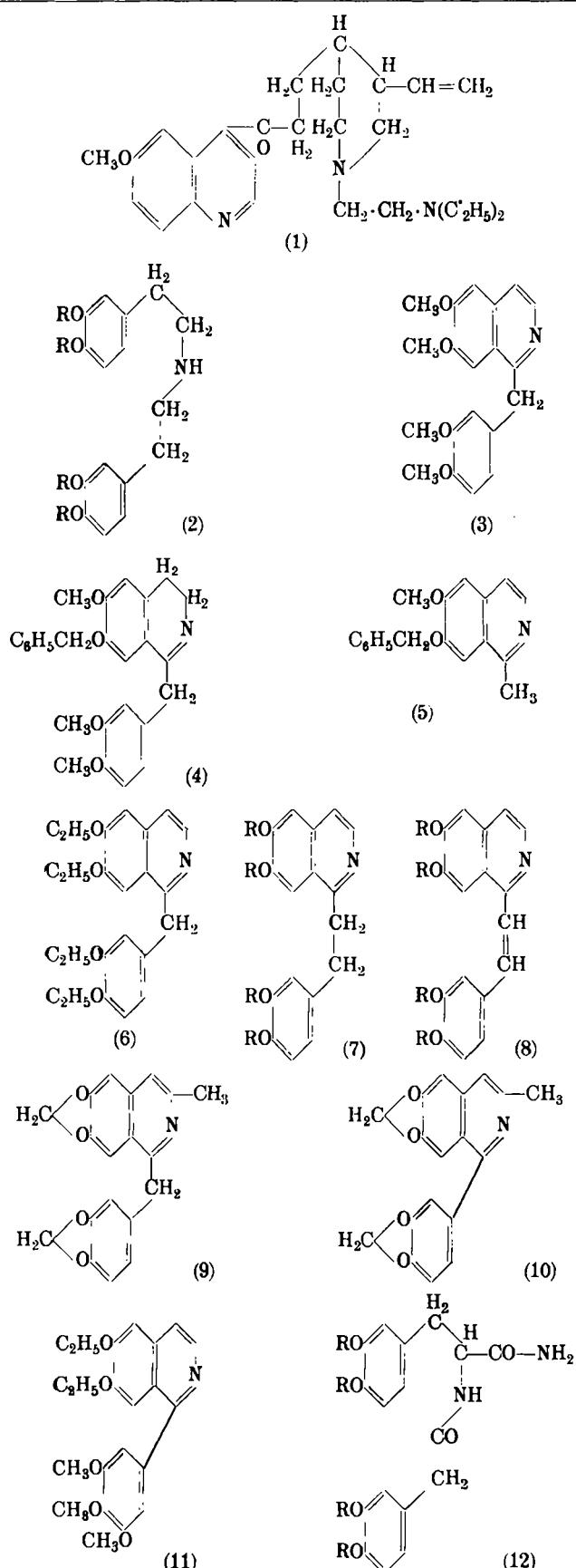
Die Wirkungsbreite für Papaverin und die Substanz (11) ist am Dünnd- und Dickdarm ungefähr gleich, für den Magen beträgt sie 1,5 für Papaverin, für Substanz (11) ist sie sogar viel größer, nämlich 3,0. Außerdem besitzt die Substanz (11) eine allerdings schwache analgetische Wirkung, die dem Papaverin gänzlich fehlt. Über die neuen Prüfungsmethoden, mit denen diese exakten Feststellungen gemacht wurden, und die Unterlagen für das gesamte pharmakologische Versuchsmaterial wird Herr Prof. Dr. E. Hesse, dem für diese Untersuchungen auch an dieser Stelle bestens gedankt sei, in der Klinischen Wochenschrift berichten.

Die Ausgangsmaterialien zur Synthese des genannten Phenyl-isochinolins (11) sind leicht zugänglich: Trimethoxy-benzoësäure läßt sich bequem durch Methylierung von Gallussäure<sup>21)</sup>, Diäthoxy-phenyläthylamin (Vers. I, 2 b) über das entsprechende Nitrostyrol aus dem 3,4-Diäthoxy-benzaldehyd gewinnen, der bei der Fabrikation des höheren Homologen des Vanillins, des Vaniroins, ständig abfällt. Da die zum Isochinolin-Derivat führenden Reaktionen glatt und mit guten Ausbeuten verlaufen (Vers. III, 1), so ist das Trimethoxy-phenyl-diäthoxy-isochinolin wesentlich leichter zugänglich als Papaverin, womit die im Anfang aufgestellten Forderungen erfüllt sind<sup>29)</sup>.

<sup>27)</sup> H. Decker, Kropp, Hoyer u. Becker, LIEBIGS Ann. 395, 300 [1913].

<sup>28)</sup> E. Späth, F. Berger u. W. Kuntara, Ber. Dtsch. chem. Ges. 63, 135 [1930].

<sup>29)</sup> Siehe auch unsere Patentanmeldung C. 47 730, IVa, 12p vom 5. 4. 1933.



## Beschreibung der Versuche.

I. Herstellung der  $\beta$ -Aryl-äthylamine.1. Nitrostyrole<sup>20).</sup>a) 3,4-Methylendioxy- $\omega$ -nitrostyrol.

Eine Lösung von 100 g Piperonal und 40 g Nitromethan in 200 cm<sup>3</sup> Äthanol wurde mit 1,0 g Methylammoniumchlorid und 0,5 g wasserfreiem Natriumcarbonat unter gelegentlichem Schütteln 5–10 Tage

stehengelassen, bis der ganze Kolbeninhalt zu einem gelben Kristallbrei erstarrt war. Das mit Methanol und Wasser gewaschene, dann mit essigsäurehaltigem Wasser ausgekochte und bei 100° getrocknete Methylendioxy-nitrostyrol wog 120 g (93,54% d. Th.).

b) 3,4-Diäthoxy- $\omega$ -nitrostyrol.

10 g Diäthoxy-benzaldehyd, 4 g Nitromethan, 0,5 g Methylammoniumchlorid und 0,1 g Natriumcarbonat wurden in 20 cm<sup>3</sup> Äthanol 10 Tage stehengelassen.

Ausb. 11,5 g (94% d. Th.). Aus Eisessig: Gelbe, unregelmäßig ausgebildete, glänzende Tafeln. Schmp. 144°.

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N. Ber.: C 60,77; H 6,3; N 5,9.  
Gef.: C 60,6; H 6,4; N 6,2.

c) 3,4-Dimethoxy- $\omega$ -nitrostyrol.

Aus 30 g Dimethoxy-benzaldehyd, 13 g Nitromethan, 0,5 g Methylammoniumchlorid und 0,5 g Natriumcarbonat in 50 cm<sup>3</sup> Äthanol wurden 31,5 g (83% d. Th.) Nitrostyrol erhalten.

2. Elektrolytische Reduktion der Nitrostyrole zu Aryl-äthylaminen<sup>21).</sup>

Als Elektrolyse-Zelle diente ein Filterstutzen von 500 cm<sup>3</sup> Inhalt. Die Kathode bestand aus einem zylindrisch zusammengerollten Bleiblech (2 × 100 × 200 mm). Ein Gemisch von 50 cm<sup>3</sup> Äthanol, 175 cm<sup>3</sup> Eisessig und 40 cm<sup>3</sup> konz. reiner Salzsäure bildete die Kathodenflüssigkeit; von ihr durch eine poröse Porzellan-Zelle getrennt, stand in 25–30%iger Schwefelsäure die Anode, ein schmaler Streifen Bleiblech. Der Widerstand des ganzen Systems betrug bei 35° etwa 1,5 Ohm.

## a) Homo-piperonylamin.

Zur Reduktion wurden in der Kathodenflüssigkeit 20 g fein gepulvertes 3,4-Methylendioxy-nitrostyrol verrührt. Anfangs wurde mit einer Stromstärke von 8–9 A gearbeitet (0,04–0,045 A/cm<sup>2</sup>), und wenn stärkere Entwicklung von Wasserstoff auftrat, wurde die Stromstärke auf etwa 5–6 A herabgesetzt. Die Temperatur der Lösung betrug 30–40°. Nach 6–7 h war meist das gesamte Nitrostyrol in Lösung gegangen. Dann wurde noch 2 h ein Strom von 4 A durch die Apparatur geschickt, darauf die Kathode und Porzellan-Zelle mit heißem Wasser abgespült und die reduzierte Lösung bei Unterdruck verdampft. Der Rückstand wurde in 100 cm<sup>3</sup> Wasser aufgenommen, die filtrierte, saure Lösung mit Essigester und dann mit Äther ausgeschüttelt und wieder bei Unterdruck eingedampft. Der Rückstand wurde nun aus verd. Salzsäure umgelöst.

Ausb. 14,2 g (67% d. Th.). Farblose Blättchen. Schmp. 212° (Lit. <sup>22d</sup>) = 208°, Lit. <sup>23</sup>) = 210–211°).

## b) 3,4-Diäthoxy-phenyläthylamin.

Die Mischung von 350 cm<sup>3</sup> Eisessig, 100 cm<sup>3</sup> Äthanol, 80 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und 80 g 3,4-Diäthoxy- $\omega$ -nitrostyrol wurde auf zwei hintereinander geschaltete Elektrolysezellen von 500 cm<sup>3</sup> Inhalt verteilt und anfangs mit einer Stromstärke von 10 A reduziert. Gegen Ende der Reduktion wurde die Stromstärke etwas vermindert und zur Reduktionslösung 20 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure zugesetzt. Nach 12 h wurde das unumgesetzte Nitrostyrol abgesogen (12 g) und die Lösung mit 250 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt. Nachdem schmierige Nebenprodukte durch Ausschütteln mit Benzol entfernt worden waren, wurde die weißlich trübe Lösung bei Unterdruck eingedampft. Ihr Rückstand erstarrte nach einigen Stun-

<sup>20)</sup> K. Kindler u. W. Peschke, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. 269, 70 [1931]; Chem. Ztrbl. 1931, I, 2747.

den völlig. Er wurde mit Essigester in der Reibschale verrieben, abgesogen und mit Essigester und Äther gewaschen. So wurden 35 g rein weißes Hydrochlorid erhalten.

Aus dem eingeengten Filtrat ließen sich durch Zusatz von starker Kalilauge und Destillation des abgeschiedenen Öles noch 6,5 g Base als farbloses, schwach hellblau fluoreszierendes Öl gewinnen.  $\text{Sdp.}_{20}^{\circ}$ : 177°. Die Base zieht an der Luft begierig Kohlensäure an. Gesamtausbeute: 60,5% d. Th.

**Salzs.** 3,4-Diäthoxy-phenyläthylamin kristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol und Äther (1:2) in farblosen, schimmernden Blättchen aus. Schmp. 200° (nach Sintern von 108° an!).

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{NCl}$ . Ber.: N 5,7. Gef.: N 5,8.

**Pikrat.** Aus der benzolischen Lösung des 3,4-Diäthoxy-phenyläthylamins mit benzolischer Pikrinsäure-Lösung. Es wurde in 10 Teilen Benzol suspendiert und in der Siedehitze tropfenweise mit Methanol bis eben zur Lösung versetzt. Stark glänzende, rote Tafeln. Schmp. 145°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_4$ . Ber.: N 12,8. Gef.: N 12,8.

c) **3,4-Dimethoxy-phenyläthylamin**

wurde in gleicher Weise wie die Diäthoxyverbindung gewonnen.

**II. Herstellung der Alkoxy-benzoesäuren.**

a) **Piperonylsäure.**

16,5 g Piperonal wurden in einer Hypobromitlösung, die auf 300 cm<sup>3</sup> Wasser 42 g Kaliumhydroxyd und 30 g Brom enthielt, 24 h in der Kälte geschüttelt. Die filtrierte Lösung wurde mit 20 cm<sup>3</sup> Bisulfitlauge versetzt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Die Piperonylsäure schied sich als fein kristalliner Niederschlag fast quantitativ ab. Ausb. 18 g (98,5% d. Th.).

b) **3,4-Dimethoxy- und 3,4-Diäthoxy-benzoesäure**

wurden durch Umsetzung der betreffenden Aldehyde mit Hypobromit in der Wärme<sup>26</sup>) ebenfalls in guten Ausbeuten erhalten.

**III. Synthese der 1-Phenyl-isochinoline.**

1. 1-(3',4',5'-Trimethoxy-phenyl)-6,7-diäthoxy-isochinolin (11).

a) **3,4-Diäthoxy-phenyläthyl-3',4',5'-trimethoxy-benzamid.**

Das Gemisch zweier Lösungen von 21 g 3,4-Diäthoxy-phenyläthylamin (= 0,1 Mol) in 80 cm<sup>3</sup> Benzol und 26 g 3,4,5-Trimethoxy-benzoylchlorid in 125 cm<sup>3</sup> Benzol wurde auf etwa 40° erwärmt. Die klare Lösung wurde nach und nach mit 10 g Calciumoxyd versetzt und unter gelegentlichem Umschütteln 1 h lang auf 75° erhitzt. Beim Erkalten kristallisierte das Amid in schneeweissen Nadelchen aus, die abgesogen und mit verdünnter Lauge, Salzsäure und Wasser gewaschen wurden. Schmp. 132°. Ausbeute 38,2 g (95,3% d. Th.).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}$ . Ber.: N 3,48. Gef.: N 3,56.

b) **1-(3',4',5'-Trimethoxy-phenyl)-6,7-diäthoxy-3,4-dihydro-isochinolin.**

53 g Amid in 500 cm<sup>3</sup> Benzol wurden mit 21 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Phosphor-oxychlorid<sup>27)</sup> 4 h zum Sieden erhitzt; nach kurzem Abkühlen wurde die hellgelbe, meist etwas trübe Lösung in eine Mischung von 500 cm<sup>3</sup> Wasser, 20 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure und 500 g Eis gegossen. Das salzaure Dihydro-isochinolin, das sich sofort in gelblichgrünen Schuppen abschied, wurde abgesogen.

Nachdem im Filtrat das Benzol abgetrennt und der im Wasser gelöste und suspendierte Benzolrest durch kurzes Erhitzen bei Unterdruck vertrieben worden war, wurde die restliche Base mit Natronlauge ausgefällt und dann aus Methanol umgelöst. Das salzaure Dihydro-isochinolin wurde in 500 cm<sup>3</sup> siedendem Wasser gelöst und bei etwa 60° mit Natronlauge versetzt. Die Base fiel dabei sofort kristallin und farblos aus. Gesamtausbeute: 44 g (87% d. Th.). Schmp. 168°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}$ . Ber.: N 3,6. Gef.: N 3,74.

**Hydrochlorid:** 0,5 g Base wurden in 10 cm<sup>3</sup> warmer, verdünnter Salzsäure gelöst. Beim Erkalten der gelblichgrünen Lösung kristallisierten 0,5 g Hydrochlorid in gelben Blättchen aus. Schmp. 208°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{NCl}$ . Ber.: N 3,3. Gef.: N 3,3.

c) **1-(3',4',5'-Trimethoxy-phenyl)-6,7-diäthoxy-isochinolin.**

15 g Dihydrobase wurden mit 2 g Palladiummohr in 100 cm<sup>3</sup> Xylol 2 h zum Sieden erhitzt. Die klare Lösung wurde dann mit 150 cm<sup>3</sup> Wasser und 5 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure aufgekocht. Durch Umlösen aus schwach salzsäurehaltigem Wasser wurde das salzaure Isochinolin vom Palladium getrennt. Ausbeute: 13 g (79% d. Th.). Schmp. 212°.

Das salzaure Isochinolin kristallisiert mit 1 Mol Kristallwasser in hellgrünen Blättchen. Wasserfrei ist es fast farblos und so hygrokopisch, daß es bereits auf der Waage merklich Wasser anzieht, wobei auch die grüne Farbe wiederkehrt.

3,497 mg Sbst.: 0,100 cm<sup>3</sup> N (20°, 748 mm). 0,3486 g Sbst. verlieren bei 0,5 mm Druck und 80° 13,4 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N} \cdot \text{HCl} + \text{H}_2\text{O}$ . Ber.: N 3,2;  $\text{H}_2\text{O}$  4,1. Gef.: N 3,28;  $\text{H}_2\text{O}$  3,84.

Sinngemäß nach den eben beschriebenen Methoden wurden die folgenden Stoffe synthetisiert. Die aus den Aryl-äthylaminen und Alkoxy-benzoylchloriden in etwa 90% Ausbeute entstehenden

**Benzamide**

sind farblose Stoffe, die in Alkohol oder Benzol leicht und in Chloroform spielend löslich sind. Sie kristallisieren aus sehr viel Wasser oder aus einem Gemisch von Benzol und Petroläther in feinen, glitzernden Blättchen aus. Die aus ihnen in 70—80% Ausbeute entstehenden

**Dihydro-isochinolin-basen**

sind in Wasser kaum, in Alkohol, Äther, Chloroform mäßig leicht löslich. Sie kristallisieren aus Äthanol oder aus 50%igem Methanol in gut ausgebildeten Balken. Sie sind farblos, lösen sich aber in Säuren mit gelber Farbe auf. Ihre

**Hydrochloride**

sind in Wasser ziemlich schwer löslich. Sie kristallisieren meist in gelben Blättchen, seltener in Nadeln. Bemerkenswert ist ihre leichte Löslichkeit in kaltem Chloroform. Bei langsamem Erhitzen im Schmelzpunktrohr sintern sie meist unscharf bei einer gewissen Temperatur zusammen oder schmelzen auch ganz durch; sie werden aber wenige Grade oberhalb dieser Temperatur wieder fest und zeigen dann bei weiterem Erhitzen einen zweiten, scharfen Schmelzpunkt. Die

**Niträte**

sind in Wasser fast unlöslich. Man erhält sie aus wässrigen Lösungen der Chlorhydrate mit verd. Salpetersäure als kristalline, manchmal aber auch als gelatinöse Niederschläge. Die

**Pikrate**

sind zur Abscheidung der Basen ungeeignet. Sie sind in Benzol, Alkohol und Äther sehr leicht löslich. Man

kann sie aus wäßrigen, salzauren Lösungen der Basen durch Versetzen mit wäßriger, warmer Pikrinsäurelösung gewinnen; sie lassen sich aber nur schwer kristallisiert und rein erhalten. Die durch Dehydrierung aus den Dihydrobasen in 70—80%iger Ausbeute erhältlichen

### Isochinolinbasen

und ihre Salze haben ähnliche physikalische Eigenschaften wie die nicht dehydrierten Stoffe.

#### 2. 1-(3',4'-Methylenedioxy-phenyl)-6,7-methylenedioxy-isochinolin.

*Amid*:  $C_{17}H_{18}O_5N$ . Schmp. 127°. Ber.: N 4,5. Gef.: N 4,6.

#### Dihydro-isochinolin:

Base:  $C_{17}H_{18}O_5N$ . Schmp. 179°. Ber.: N 4,75. Gef.: N 4,83.

Hydrochlorid:  $C_{17}H_{18}O_5N \cdot HCl$ . Schmp. 236°.

Ber.: N 4,2. Gef.: N 4,1.

Pikrat:  $C_{33}H_{18}O_{12}N_4$ . Schmp. 192°. Ber.: N 10,7. Gef.: N 10,76.

#### Isochinolin:

Hydrochlorid:  $C_{17}H_{18}O_5N \cdot HCl$ . Schmp. 236°.

#### 3. 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin.

*Amid*:  $C_{19}H_{22}O_5N$ . Schmp. 142°. Ber.: N 4,06. Gef.: N 4,15.

#### Dihydro-isochinolin:

Base:  $C_{19}H_{22}O_5N + H_2O$ . Schmp. 171°.

Ber.: C 66,1; H 6,7; N 4,06.

Gef.: C 66,2; H 6,8; N 4,17.

Hydrochlorid:  $C_{19}H_{22}O_5N \cdot HCl + 2H_2O$ . Schmp. 156°, 219°.

Ber.: N 3,5. Gef.: N 3,9.

#### Isochinolin:

Hydrochlorid:  $C_{19}H_{22}O_5N \cdot HCl + H_2O$ . Schmp. 214°.

Ber.: C 60,1; H 5,85; N 3,7; Cl 9,4;  $H_2O$  4,75.

Gef.: C 59,9; H 5,8; N 4,0; Cl 9,1;  $H_2O$  4,54.

#### 4. 1-(3',4'-Diäthoxyphenyl)-6,7-diäthoxy-isochinolin.

*Amid*:  $C_{23}H_{31}O_5N$ . Schmp. 145°. Ber.: N 3,49. Gef.: N 3,58.

#### Dihydro-isochinolin:

Die Base kristallisiert nicht.

Hydrochlorid:  $C_{23}H_{29}O_5N \cdot HCl$ . Schmp. 140—145, 180°.

Ber.: N 3,34;  $C_2H_5$  27,7<sup>31</sup>).

Gef.: N 3,44;  $C_2H_5$  27,9.

#### Isochinolin:

Hydrochlorid:  $C_{23}H_{29}O_5N \cdot HCl + H_2O$ . Schmp. 203° nach Sinteru bei 200°.

Ber.: N 3,2;  $C_2H_5$  26,6<sup>31</sup>);  $H_2O$  4,13.

Gef.: N 3,4;  $C_2H_5$  27,0;  $H_2O$  4,36.

#### 5. 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7,8-trimethoxy-isochinolin.

*Amid*:  $C_{23}H_{27}O_5N$ . Schmp. 179°. Ber.: N 3,46. Gef.: N 3,56.

#### Dihydro-isochinolin:

Base:  $C_{21}H_{25}O_6N + H_2O$ . Schmp. 122°.

Ber.: N 3,46. Gef.: N 3,58.

Hydrochlorid:  $C_{21}H_{25}O_6N \cdot HCl$ . Schmp. 108°.

Ber.: N 3,3. Gef.: N 3,58.

#### Isochinolin:

Hydrochlorid:  $C_{21}H_{23}O_6N \cdot HCl$ . Schmp. 188°.

Ber.: N 3,3;  $CH_3$  21,4<sup>31</sup>).

Gef.: N 3,4;  $CH_3$  21,4.

#### 6. 1-(3',4',5'-Trimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-isochinolin.

*Amid*:  $C_{29}H_{28}O_6N$ . Schmp. 130°. Ber.: N 3,74. Gef.: N 3,8.

#### Dihydro-isochinolin:

Base:  $C_{20}H_{28}O_5N + H_2O$ . Schmp. 160°.

Ber.: C 64,0; H 6,67; N 3,7.

Gef.: C 64,4; H 6,88; N 3,8.

Hydrochlorid:  $C_{20}H_{28}O_5N \cdot HCl$ . Schmp. 215°.

Ber.: N 3,6. Gef.: N 3,7.

Pikrat:  $C_{26}H_{28}O_{12}N_4$ . Schmp. 182°. Ber.: N 10,4. Gef.: N 10,5.

#### Isochinolin:

Base: Schmp. 160°. Der Mischschmelzpunkt mit der Dihydrobase liegt bei 148°.

Hydrochlorid:  $C_{20}H_{28}O_5N \cdot HCl$ . Schmp. 218°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Hydrochlorid der Dihydrobase liegt bei 208°.

Ber.: N 3,5;  $CH_3$  19,1<sup>31</sup>).

Gef.: N 3,58;  $CH_3$  18,95.

#### 7. 1-(3',4',5'-Triäthoxyphenyl)-6,7-diäthoxy-isochinolin.

*Amid*:  $C_{25}H_{35}O_5N$ . Schmp. 88°. Ber.: N 3,14. Gef.: N 3,28.

#### Dihydro-isochinolin:

Base:  $C_{25}H_{33}O_6N$ . Schmp. 103°.

Ber.: C 70,25; H 7,77; N 3,28.

Gef.: C 70,33; H 7,82; N 3,36.

Hydrochlorid:  $C_{25}H_{33}O_5N \cdot HCl + \frac{1}{2}H_2O$ . Schmp. 218°.

Ber.: C 61,2; H 7,6; N 2,9.

Gef.: C 61,1; H 7,9; N 3,2.

#### Isochinolin:

Hydrochlorid:  $C_{25}H_{31}O_5N \cdot HCl + \frac{1}{2}H_2O$ . Schmp. 160—167, 196°.

Ber.: N 3,04;  $H_2O$  1,9.

Gef.: N 3,02;  $H_2O$  2,4.

Wir danken der **Notgemeinschaft** der Deutschen Wissenschaft ergebenst für die Unterstützung mit Apparaten und Ausgangsmaterialien, durch die die Arbeit wesentlich gefördert wurde. [A. 106.]

<sup>31</sup>) K. H. Stolla u. G. Haberland, Ber. Dtsch. chem. Ges. **65**, 127 [1932]; Chem. Ztrbl. 1932, I, 845.

## Über den Stil in den deutschen chemischen Zeitschriften des Jahres 1932 XII.

Von Prof. Dr. EDMUND O. von LIPPmann, Halle a. d. S.

(Eingeg. 3. Januar 1933.)

Die Klagen über schlechte, fehlerhafte und unverständliche Schreibweise dauerten auch 1932 aus vielen Kreisen fort und betreffen insbesondere auch Schriftstücke von Behörden, Handelskammern usw. Ein juristischer Sachverständiger begegnete in solchen u. a. folgenden Worten und Wendungen: Rechtleransicht, Vertragstextler, Konzernblöcker, Rückfallsbetrüger, Offenbarungseidler, Einkindschaft; Profilaxische Maßregel, Meinungsextremitäten (= Extreme), Devisenthesaurier; Krisentief der Wirtschaft, Aufschrieb (= Niederschrift), Besserung der Stickstoffhindernisse, geringer Überhang der Neubauten (= wenig Aufträge); „dieser Stand des politischen Barometers versetzte der Wirtschaft einen argen elektrischen Schlag“; „lebhafter Verkehr besteht

nur da, wo er tatsächlich stattfindet“. — Diese Beispiele der Sprachverderbnis mögen genügen.

Aus der engeren chemischen Literatur liegen auch diesmal über 250 Belege vor, für die den z. T. sehr fleißigen Einsendern bester Dank gebührt, die aber des Raumangels halber hier nur zum kleinsten Teile wiedergegeben werden können; betreffs ihrer Herkunft sei auf das im Vorjahr Gesagte verwiesen. Die Abkürzungen blieben die nämlichen<sup>1)</sup>.

Die sog. „Wortungetüme“ wurden diesmal aus besonderen Gründen weggelassen.

<sup>1)</sup> Häufigste Abkürzungen: C. = Chem. Zentralblatt, b. = das zweite Semester. Chz. = Chemiker-Zeitung, R. = Referate. Nat. = Naturwissenschaften. Z. A. = Angewandte Chemie. Z. Ph. = Ztschr. f. physik. Chemie.