

Über einige Anilinderivate und ihre physiologische Wirkung.

Von G. Fuchs.

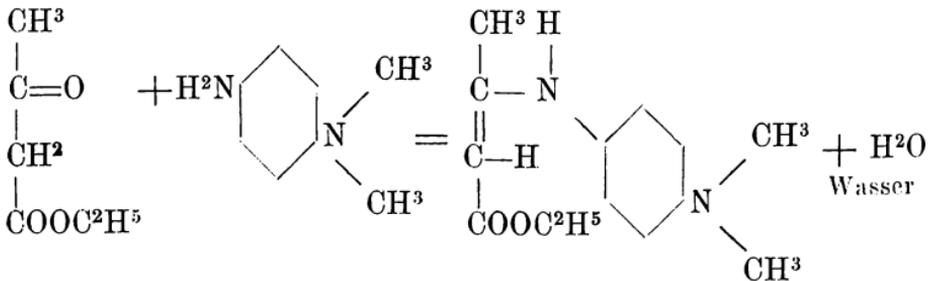
(Vorgetragen in der Sitzung vom 12. Dezember 1896).

Es ist bekannt, dass die antipyretische Wirkung unserer Fiebermittel, an bestimmte Atomgruppen gekettet, vorzugsweise stickstoffhaltigen Verbindungen eigen ist. Die wichtigsten Vertreter dieser Verbindungen sind das Chinin, Antipyrin, Antifebrin, Phenacetin etc. Alle diese Stoffe enthalten den Stickstoff entweder in oder an einen ringförmigen Kohlenstoffatomkomplex gebunden. Trotzdem ist die antipyretische Wirkung des Chinin einerseits, andererseits der Anilinderivate, wie ich kurz die 3 andern genannten Verbindungen bezeichnen will, auf verschiedene physiologische Vorgänge zurückzuführen. Während man nämlich annimmt, dass das Chinin ein Protoplasmagift ist und auf seinem Wege durch die Blutbahn, sowohl die Blutkörperchen in ihrer Lebensthätigkeit hemmt, als besonders spezifische Krankheitserreger wie z. B. die Malariaamöbe vernichtet, schreibt man die Wirkung der Anilinderivate dem Umstand zu, dass sie die Fähigkeit des Blutes, Sauerstoff zu binden, herabsetzen und dadurch die Oxydationsprozesse im Organismus dergestalt abschwächen, dass die Gesamttemperatur des Körpers erniedrigt wird. Da man sich nun aber über die Konstitution des Chinin nicht im Klaren ist, geschweige denn die Veränderungen kennt, die das Chinin in der Blutbahn erleidet, indem dasselbe zum grössten Teil im Harn wieder unverändert abgeschieden wird, so musste ich mich bei meinen Arbeiten an die Erfahrungen halten, die man mit den Anilinderivaten gemacht hat.

Aus diesen Gründen habe ich nun zuerst in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Limpach zwei Verbindungen dargestellt, von denen die eine gewisse Beziehungen zum Antipyrin aufweist, während die andere sich an das Pyrodin anlehnt.

Zur Darstellung des ersten Stoffes liessen wir molekulare Mengen p-Amidodimethylanilin und Acetessigester bei

gewöhnlicher Temperatur auf einander einwirken. Nach kurzer Zeit tritt Erwärmung und Wasserabscheidung ein und nach 24 Stunden ist das Gemisch zu einer festen schwarzen Masse erstarrt. Diese wird abgepresst, und nach mehrmaligem Umkristallisieren aus heissem Alkohol gewinnt man mehrere Zentimeter lange, farblose Nadeln, die rein bei 72° C. schmelzen. Hierbei bildet sich nach der Formel



Acetessigester p-Amidodimethylanilin Dimethylamido-p-phenylamido-
β-crotonsäureäthylester.

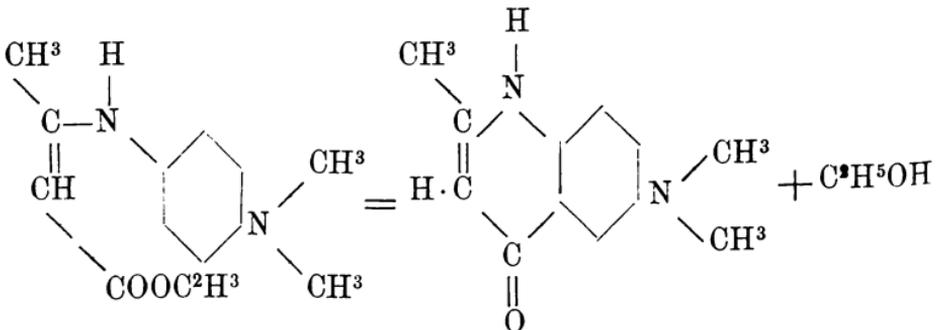
Dimethylamido-p-phenylamido-β-crotonsäureäthylester.

Derselbe ist in Alkohol und Äther leicht löslich, wenig löslich dagegen in Wasser. Beim Kochen mit saurehaltigem Wasser wird Ester unter Spaltung in seine Komponenten in Lösung gebracht.

Die Analyse ergab:

	berechnet	gefunden
C	67,74	67,91
H	8,06	8,15
N	11,29	11,36

Durch die Conrad-Limpachsche Reaktion wird der Dimethylamido-p-phenylamido-β-crotonsäureäthylester in das p-Dimethylamidochinaldon übergeführt nach der Gleichung.



Dimethylamido-p-phenylamido
β-crotonsäureäthylester

p-Dimethylamidochinaldon

Alkohol

Zu diesem Zweck schmilzt man den Ester in einer geräumigen Retorte und erhitzt rasch auf 250° C. Bei dieser Temperatur gerät die geschmolzene gelbe Flüssigkeit in lebhaftes Schäumen, und unter Entwicklung eines äusserst gewürzigen Geruches, destilliert Alkohol ab, während die Flüssigkeit zu einer festen braunen Masse erstarrt. Das Thermometer steigt während der Reaktion auf 280° C. Der erstarrte Rückstand wird mit verdünnter Salzsäure aufgenommen und mit alkoholischer Kalilauge im reichlichen Ueberschuss versetzt. Hierbei scheidet sich ein braunes Harz ab, während das Chinaldon von der alkoholischen Kalilauge gelöst wird. Nach dem Fällen durch Neutralisieren mit verdünnter Salzsäure wird das Chinaldon zur Reinigung mit Natriumcarbonatlösung aufgenommen, wieder durch Neutralisieren mit Salzsäure gefällt und aus Alkohol oder Benzol umkrystallisiert. Das p-Dimethylamido-chinaldon bildet schöne gelbe Nadeln, die in Alkohol, Aether und Benzol leicht löslich, unlöslich aber in Wasser sind. Der Schmelzpunkt ist über 360° gelegen. Die Verbindung wird von Alkalilauge, sowie von Säuren aufgenommen und erteilt den so gewonnenen Lösungen besonders in verdünntem Zustande eine prachtvolle Fluorescenz. Die Analyse bestätigte die angenommene Formel.

	berechnet	gefunden
C	71,28	71,13
H	6,93	7,07
N	14,00	13,84

Die Methylierung gelang nicht.

Beide Stoffe wurden nun physiologischen Versuchen unterzogen, und es zeigte sich, dass der Dimethylamido-p-phenylamido- β -crotonsäureester sehr stark giftig ist, während sich das p-Dimethylamido-chinaldon gegen den Organismus indifferent verhält.

Physiologische Versuche.

1.

Frosch. Das Herz wird freigelegt. Es ergibt sich als normale Zahl der Herzschläge in einer Minute 24—28.

Der Frosch erhält 0,001 Dimethylamido-p-phenylamido- β -crotonsäureester in wässriger Lösung injiziert.

Nach $\frac{1}{2}$ Stunde in 1 Minute 20—22 Herzschl.

„ 1 Stunde in 1 Minute 12—14 Herzschl.

„ 3 Stunden tritt der Tod ein.

2.

Kaninchen von 1800 g Körpergewicht erhält 0,5 Dimethylamido-p-phenylamido- β -crotonsäureester in Wasser gelöst unter Zusatz von 3—4 Tropfen Salzsäure mittelst Schlundsonde. Nach 4 Stunden stirbt das Tier unter klonischen Krämpfen.

3.

Kaninchen von 2,2 kg Körpergewicht erhält in Gelatine-kapseln:

- am 1. Tag 0,1
- „ 2. Tag 0,2
- „ 3. Tag 0,3
- „ 4. Tag 0,4
- „ 5. Tag 0,5

Dimethylamido-p-phenylamido- β -crotonsäureester, ohne irgendwelche Krankheitssymptome zu zeigen.

4.

Kaninchen von 1900 g Körpergewicht erhält in Gelatine-kapsel 0,75 g Dimethylamido-p-phenylamido- β -crotonsäureester und stirbt nach 8 Stunden.

Sektionsbefund:

Hydrothorax. Lungenoedem. Beide Herzkammern blutgefüllt. Unterleibsorgane hyperämisch.

5.

Lebhafter Hund, 4 Jahre alt, Körpergewicht 6 $\frac{1}{2}$ kg, Atmung normal. Herzschläge 120 in der Minute. Temperatur 38,3; erhält 6 g Dimethylamido-p-phenylamido- β -crotonsäureester mit Milch und Brot.

Kurze Zeit darauf fängt der Hund an häufig durch die Nase zu blasen, als wollte er einen Fremdkörper aus der Nase entfernen. Nach einer halben Stunde wird das Blasen fast beständig. Die Schleimhaut an den Lefzen erscheint violett bis blau gefärbt. Trotzdem bleibt der Hund 1 $\frac{1}{2}$ Stunde vollkommen munter, läuft im Zimmer herum und reagiert auf Anrufen. Von vorgeseztem Wasser trinkt er begierig verschiedene Male. Nach 1 $\frac{1}{2}$ Stunden ändert sich das Bild plötzlich. Der Hund vermag sich nicht mehr auf den Beinen zu halten, setzt sich auf den Boden und fällt auf die Seite. An den Extremitäten stellen sich lebhafte zitternde und schlagende Abwehrbewegungen ein.

Dazu gesellen sich Würge- und Brechbewegungen, sowie Pressbewegungen am Abdomen, die schliesslich das Erbrechen einer grossen Menge breiigen Mageninhalts und Darmentleerung zur Folge haben. Der Hund macht einige vergebliche Versuche sich aufzurichten. Bei den Gehversuchen fällt er sofort wieder auf die Seite. Der Kopf wird mehr und mehr in den Nacken gerissen, die Atmung wird keuchender, das Tier leidet offenbar an Lufthunger. Im weiteren Verlauf einer halben Stunde treten 5—6 schwere, den ganzen Körper ergreifende Krampfanfälle auf, bei denen die hinteren Extremitäten nach hinten, die vorderen nach vorn und der Kopf bei gekrümmtem Rückgrat stark in den Nacken gezogen wird. Die ersten Krampfanfälle, die ungefähr $\frac{1}{2}$ Minute dauern, treten in Intervallen von 10—15 Minuten auf, später werden sie bedeutend häufiger. Nach jedem Krampfanfall tritt ein kurzes Stadium der Ermattung ein, dann aber beginnen sofort wieder die schlagenden Bewegungen, welche mit ausgesprochenem Tetanus enden. Ferner tritt profuse Absonderung eines schaumigen bläulich violettgefärbten Speichels ein. Die Pupille ist stark erweitert. Das Herz arbeitet ausserordentlich schnell. Die Temperatur im Rektum beträgt $37,7^{\circ}$ C. Nach 5 Stunden tritt der Tod ein.

Die Sektion ergab durchaus gesunde innere Organe. Die Magenschleimhaut zeigt im Fundus zahlreiche erbsengrosse blaue Flecken. Wir müssen also annehmen, dass vornehmlich an diesen Stellen das eingeführte Präparat von der Schleimhaut aufgenommen und hier sogleich eine Zerlegung durch die Magensäure erlitten hat. Doch ist die Schleimhaut an diesen Stellen weder angeätzt noch irgend wie verletzt. Beide Herzkammern sind reichlich mit tiefdunklem Blut gefüllt, die Blutkörperchen sind unverändert.

6.

Hund, gesund und lebhaft, Körpergewicht $12\frac{1}{2}$ kg.

Temperatur $38,6^{\circ}$ C.

140 Herzschläge in der Minute;

erhält 4 g Dimethylamido p-phenylamido β -crotonsäureester.

Nach $\frac{1}{2}$ Stunde beginnt das Blasen durch die Nase, welches mit der Zeit die Respiration unausgesetzt begleitet und so stark ruckartig stossend wird, dass der Kopf dabei heftig gegen den Fussboden schlägt. Im übrigen bleibt der Hund munter und reagiert auf Anrufen. Die Herzfrequenz nimmt zu und steigt

auf 200 in der Minute. Nach $\frac{5}{4}$ Stunden lässt das Blasen durch die Nase nach, der Hund wird matt und müde, legt sich gegen seine Gewohnheit vielfach auf die Erde, wobei die Hinterbeine nach hinten gestreckt sind. Schliesslich tritt völlige Abgeschlagenheit ein, der Hund reagiert zwar noch auf Anrufen durch Wedeln mit dem Schwanz, kann aber nicht aufstehen. Während der Nacht stirbt der Hund. Der Kadaver zeigte keine Krampfstellung der Extremitäten.

Die Sektion ergibt normale kräftige Organe. Die Magenschleimhaut des Fundus und des Darmes durchaus diffus violett gefärbt, ohne angeätzt zu sein.

7.

Hund von 8 kg Körpergewicht, normal, Atmung 20, Herzschläge 110 in der Minute, Temperatur $38,9^{\circ}$ C., erhält 2 Uhr 45 Minuten 0,3 Dimethylamido-p-phenylamido- β -crotonsäureester. Es treten genau dieselben Erscheinungen auf wie bei dem unter 6 beschriebenen Tier.

4 Uhr 30 Minuten Temperatur $37,5^{\circ}$ C.

Atmung oberflächlich und beschleunigt; Abgeschlagenheit und Apathie. Während der Nacht erfolgt der Tod.

Sektionsbefund:

In der Brusthöhle finden sich circa 30 ccm heller, seröser Flüssigkeit. Lungenoedem. In den Unterleibsorganen starke venöse Stauung. Beide Herzkammern reichlich mit tief dunklem Blut gefüllt. Der Magen ist im Fundus wenig violett gefärbt.

8.

Kaninchen von 1500 g Körpergewicht erhält 0,05 p-Amidodimethylanilin und stirbt während der Nacht.

Sektionsbefund:

Hydrothorax. Lungenoedem. Beide Herzkammern blutgefüllt. Unterleibsorgane hyperämisch.

Aus den beschriebenen Versuchen ist zu schliessen, dass die giftige Wirkung des Dimethylamido-p-phenylamido- β -crotonsäureester bei den Hunden durch eine Spaltung des Esters in seine Komponenten p-Amidodimethylanilin und Acetessigester bedingt wird, indem das freiwerdende p-Amidodimethylanilin das Blut derart verändert, dass die Tiere an Sauerstoffmangel zu

Grunde gehen. Das Blasen durch die Nase bei den Hunden deutet auf nervöse Reizung hin; eine bestimmtere Erklärung dieses Symptoms lässt sich vorläufig nicht geben.

Dagegen scheint der Ester den Verdauungsapparat des Kaninchens fast unzersetzt und deshalb wirkungslos zu passieren. Diese Annahme wird durch Versuch 2 und 8 bestätigt. In Versuch 2 erhält das Kaninchen 0,5 des Esters in Wasser unter Zusatz einiger Tropfen Salzsäure gelöst d. h. in seine Komponenten gespalten, in Versuch 8 als reines p-Amidodimethylanilin. In beiden Fällen sterben die Tiere, und die Sektion ergibt übereinstimmend Hydrothorax, Lungenoedem und Hyperämie der Unterleibsorgane, ein Sektionsbefund, der dem bei den Hunden aufgenommenen, im Wesentlichen gleicht.

Versuche mit p-Dimethylamidochinaldon.

1.

Hund von 4 kg Körpergewicht, Temperatur 38,4° C., 130 Herzschläge in der Minute, erhält in 3 Tagen hintereinander 1, 2 und 3 g p-Dimethylamidochinaldon zwischen gehacktes Fleisch, ohne irgend welche Veränderungen zu zeigen.

2.

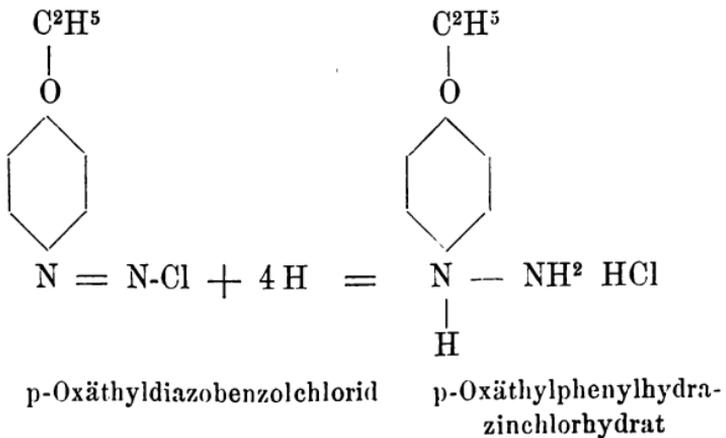
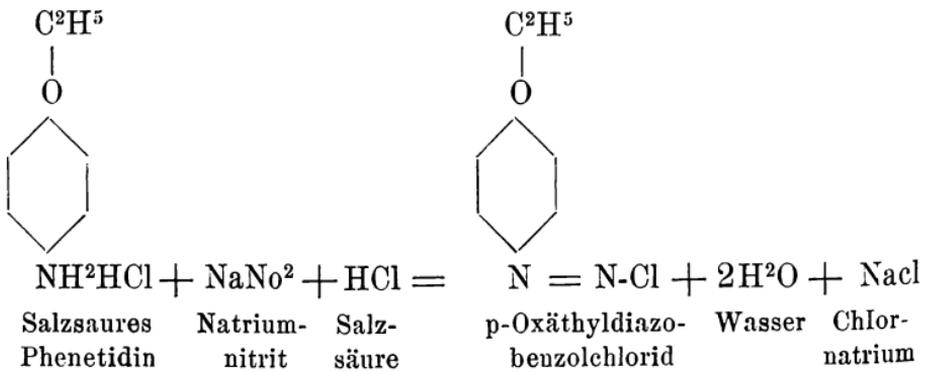
Kaninchen von 1700 g Körpergewicht, Temperatur 39,3° C., wird durch Anlegung eines eiternden Abscesses fiebrig gemacht. Die Temperatur von 40,4° C. wird durch wiederholte Gaben von p-Dimethylamidochinaldon, welches in salzsäurehaltigem Wasser gelöst und mittelst Schlundsonde eingefösst wurde, nicht beeinflusst.

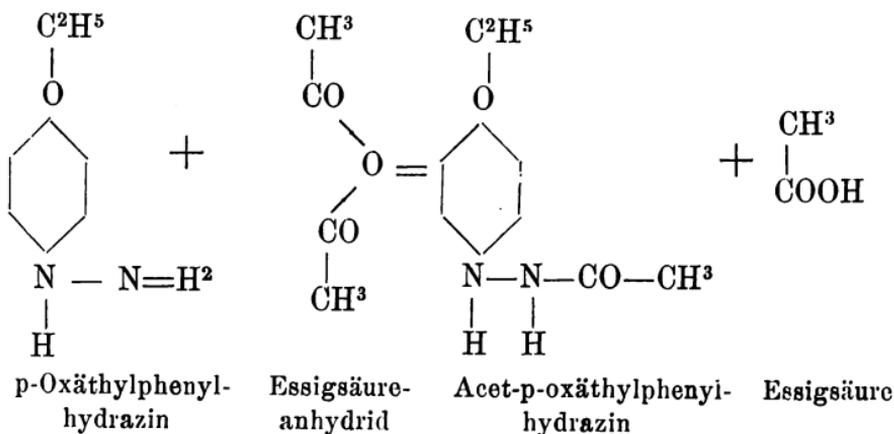
Das zweite Präparat, welches ich gemeinschaftlich mit Herrn Limpach darstellte, ist das Acet-p-oxäthylphenylhydrazin, ein naher Verwandter des Pyrodins oder Acetphenylhydrazins. Letzteres wurde im Jahre 1889 von Dr. Dreschfeld als starkes Antipyretikum empfohlen, bald darauf aber wieder wegen seiner giftigen Eigenschaften fallen gelassen. Wir gingen nun von der Ansicht aus, dass eine Belastung des Moleküls durch die Äthoxylgruppe die giftigen Eigenschaften des Acetphenylhydrazins beseitigen möchte, ohne jedoch die antipyretischen Eigenschaften zu beeinträchtigen.

Die Darstellung des p-Oxäthylphenylhydrazins geschieht in der Weise, dass 1 Molekül salzsaures Phenetidid mit der 4 bis 5fachen Menge Wassers angerieben wird. Nach Zugabe von

etwas mehr als 1 Molekül Salzsäure lässt man die berechnete Menge Natriumnitritlösung unter Umschütteln zufließen. Sobald Lösung eingetreten ist, ist die Nitrierung beendet, und die erhaltene Diazolösung wird wie bei der Darstellung des Phenylhydrazins reduziert.

Das entstandene salzsaure p-Oxäthylphenylhydrazin ist weiss, in Wasser löslich und reduziert alkalische Kupferlösung. Durch Zugabe von Natronlauge wird es zersetzt, und das abgeschiedene p-Oxäthylphenylhydrazin wird durch Umkrystallisieren aus trockenem Äther gereinigt. Es bildet weisse Schuppen, die im reinen Zustand bei 70° C. schmelzen, sich sehr leicht oxydieren und hygroskopisch sind. Durch Erhitzen desselben mit Essigsäureanhydrid gewinnt man das Acet-p-oxäthylphenylhydrazin, welches nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus siedendem Wasser bei 142° C. schmilzt. Der Vorgang entspricht folgenden Formeln:





Die Analyse des Acet-p-oxäthylphenylhydrazin ergab:

	berechnet	gefunden
C	61,85	61,74
H	7,21	7,39
N	13,43	14,61

Physiologische Versuche.

1.

Hund vom Körpergewicht $3\frac{1}{2}$ kg, Temperatur $38,4^\circ$ C., 120–130 Herzschläge in der Minute, erhält morgens 9 Uhr 0,5 Acet-p-oxäthylphenylhydrazin in Fleischkügelchen und, da er mittags 12 Uhr noch keine Veränderungen zeigt, noch 1 g.

Nach 1 Stunde treten Würge- und Brechbewegungen ein, die nach $1\frac{1}{2}$ Stunden zu anhaltendem Erbrechen führen. Das Erbrochene ist eine zähe gelbe Flüssigkeit, doch ohne Gallebestandteile. Der Harn ist blutig gefärbt. Eine aus dem Ohr entnommene Blutprobe weist sternförmig veränderte Blutkörperchen auf.

3 Uhr 20 Min.	Temperatur	$37,7^\circ$ C.
4 " 30 "	"	$36,9^\circ$ C.
5 " — "	"	$34,0^\circ$ C.
5 " 30 "	tritt der Tod ein.	

2.

Kaninchen von 2 kg Körpergewicht. Temperatur $38,3$ wird durch Anlegung eines Abscesses auf dem Rücken fiebrig gemacht. Temperatur $40,6^\circ$ C.

3 Uhr 55 Temperatur 40,60 erhält das Kaninchen mittelst Schlundsonde 0,1 Acet-p-oxäthylphenylhydrazin in wässriger Lösung.

4 Uhr 15 Min.	Temperatur	40,3° C.
4 " 30 "	"	40,1° C.
4 " 45 "	"	40,2° C.
6 " 45 "	"	39,1° C.

2. Dose Acet-p-oxäthylphenylhydrazin

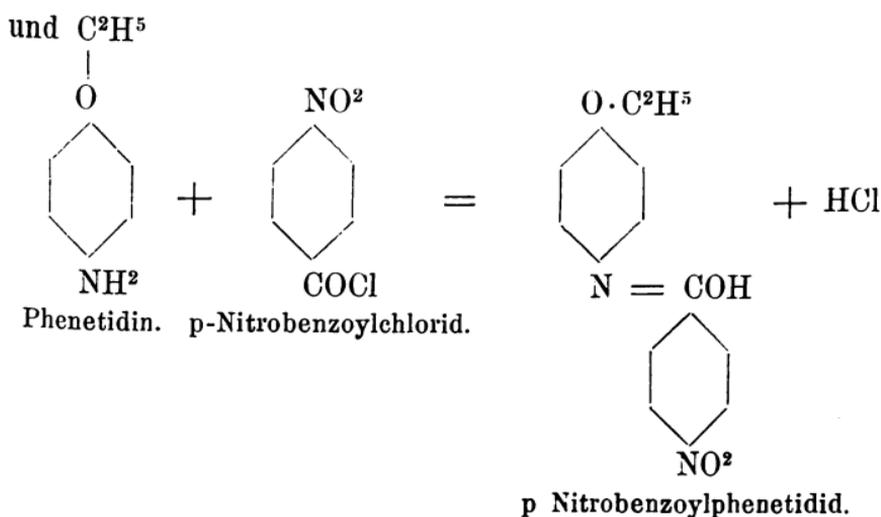
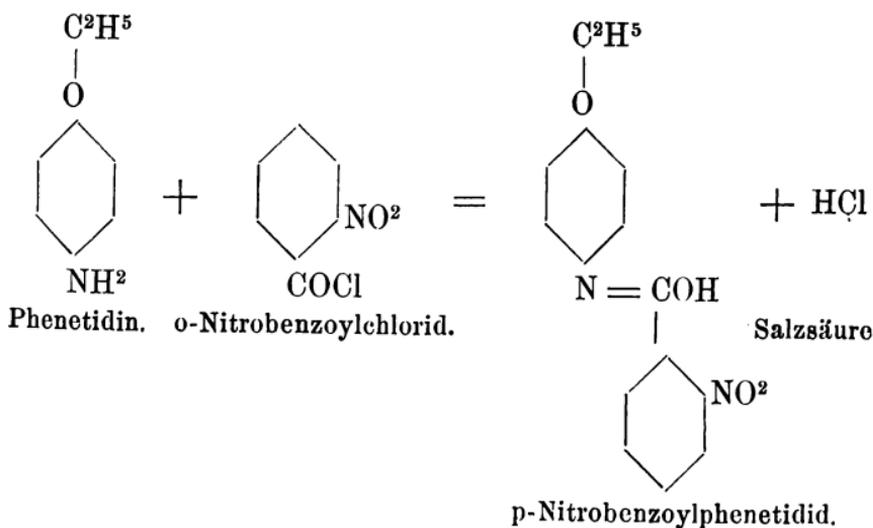
8 Uhr — Min.	Temperatur	38,6° C.
8 " 40 "	"	38,6° C.
9 " 15 "	"	39,4° C.

Die beschriebenen Versuche ergaben, dass das Acet-p-oxäthylphenylhydrazin zwar antipyretisch wirkt, aber als Blutgift und wegen seiner Wirkung auf die Niere, indem es Haematurie erzeugt, als Arzneimittel nicht verwendbar ist.*)

Meine weiteren Arbeiten gründen sich nun auf die Erfahrung, dass die genannten Anilinderivate, das Antipyrin, Antifebrin und Phenacetin, im Organismus p-Amidophenol abspalten, welches sich im Harn durch die Indophenolreaktion nachweisen lässt. Ich ging deshalb von dem Gedanken aus, Derivate des p-Amidophenols darzustellen, die wie die oben genannten Verbindungen nach dem Kochen mit Salzsäure und Verdünnen mit Wasser die Indophenolreaktion geben. Zu diesem Zwecke führte ich in das Phenetidid statt des Essigsäurerestes wie beim Phenacetin, die stickstoffhaltigen Radikale der ortho- und p-Amidobenzoesäure ein, indem ich von der Annahme ausging, dass die in den Säureresten enthaltenen Amidgruppen von ganz besonders günstigem Einfluss auf die erwartete physiologische Wirkung der Präparate sich erweisen würden.

Die Darstellung des ortho- und p-Amidobenzoylphenetidids geschieht nun in der Weise, dass o-Nitrobenzoesäure nach Claisen und Shadwell Ber. 12, 351 und p-Nitrobenzoesäure nach Gevekoht A. 221, 335 mittelst Phosphorpentachlorid in die zugehörigen Chloride überführt werden. Die Chloride werden in Äther gelöst und portionsweise in eine Lösung der berechneten Menge Phenetidid in Benzol unter sorgfältiger Kühlung eingetragen. Unter lebhafter Reaktion und Salzsäureentwicklung scheiden sich hierbei die nach dem Schema gebildeten

*) J. Riedel, Berlin hat sich das Präparat inzwischen zu therapeutischen Zwecken patentieren lassen.

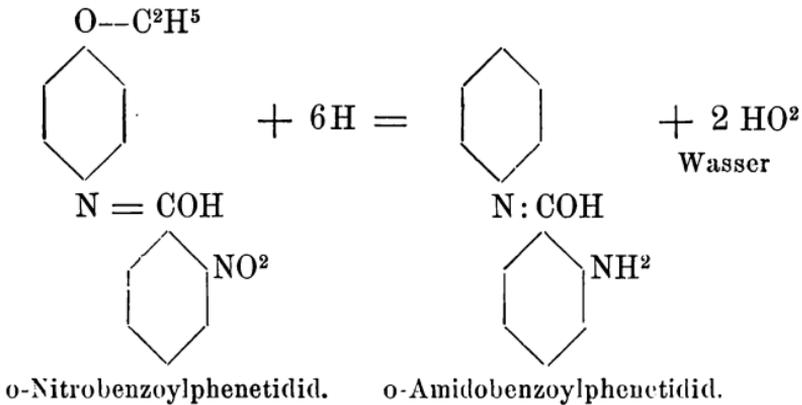


o- und p-Nitrobenzoylphenetidid ab.

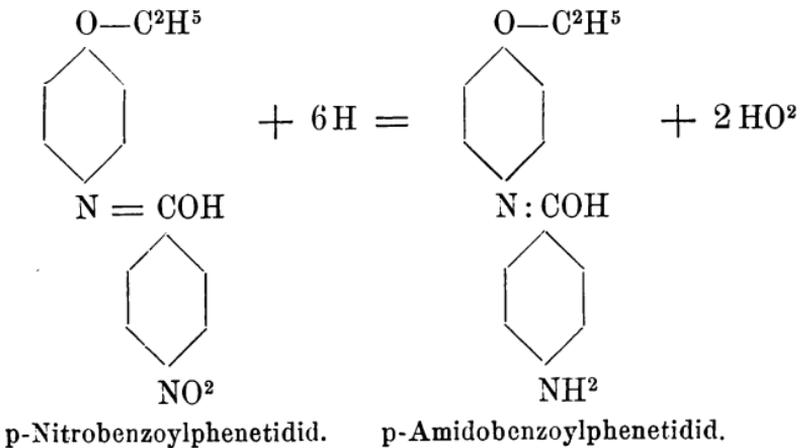
Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bildet das o-Nitrobenzoylphenetidid farblose Nadeln, die bei 166° C. schmelzen und an der Luft sich sehr schnell braun färben, während das p-Nitrobenzoylphenetidid bei 188° C. schmilzt und schön gelb gefärbte Nadeln bildet, die an der Luft beständig sind.

Zur Reduktion wurden die Nitroverbindungen solange mit Salzsäure und Zinnchlorür erhitzt, bis die Reaktion eintrat. Die entstandenen Lösungen wurden mit Wasser verdünnt und nach Zusatz von Natronlauge im Überschuss ausgeäthert.

Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bilden beide Amidverbindungen schöne Nadeln, von denen die des p-Amidobenzoylphenetidids büschelige Konglomerate bilden. Der Vorgang entspricht folgenden Formeln:



und



Das o-Amidobenzoylphenetidid schmilzt bei 127° C. Die Analyse ergab die Zahlen:

	Berechn.	Gefund.
C	70,31	70,21
H	6,25	6,43
N	10,93	11,06

Das p-Amidobenzoylphenetidid ergab als Schmelzpunkt 163° C. und die Analyse führte zu folgendem Resultat:

	Berechn.	Gefund.
C	70,31	70,18
H	6,25	6,40
N	10,93	10,99

Die Ausbeute des letzteren war jedoch so gering, dass ich von physiologischen Versuchen mit diesem Präparate Abstand nahm und nur das o-Amidobenzoyl- oder Anthranilphenetidid Tierversuchen unterzog.

Physiologische Versuche.

1.

Hund von 7 kg Körpergewicht erhält 1 g Anthranilphenetidid, ohne irgendwelche Veränderungen zu zeigen. Der Harn giebt die Indophenolreaktion.

2.

Kaninchen vom Körpergewicht 1900 g wird durch Infektion mit tuberkulösem Sputum in die Bauchhöhle fiebrig gemacht. Die Temperatur des Tieres beträgt 40,5°.

Das Tier erhält 0,1 g Anthranilphenetidid mittelst Schlundsonde.

4 Uhr 20 Min. Temperatur 40,5° C.

4 " 50 " " 40,4° C.

5 " 20 " " 40,4° C.

hierauf erhält das Tier weitere 0,2 g in derselben Weise.

5 Uhr 50 Min. Temperatur 40,3° C.

6 " 30 " " 40,5° C.

7 " 20 " " 40,7° C.

Aus den Versuchen geht hervor, dass das Anthranilphenetidid vollständig ungiftig ist und auch die erwartete Spaltung im Organismus in p-Aminophenol erleidet, jedoch keine antipyretischen Eigenschaften besitzt. Das Fehlen dieser Wirkung ist wohl darauf zurückzuführen, dass die Belastung des Anilinrestes mit einem so grossen Atomkomplex, wie der der Anthranilsäure die reduzierende Wirkung der Amidogruppe aufhebt und dadurch auch die antipyretische Wirkung des Präparates verschwindet.

Diese Überlegung führte mich zu dem Entschluss von einem Ersatz der Acetylgruppe im Anilinrest des p-Amidophenols abzu- sehen und das H-atom der Hydroxylgruppe in geeigneter Weise zu substituieren. Als Ausgangsmaterial für diese Arbeiten diente mir die von Fritsche Journ. pr. 2. 20. 290 beschriebene p-

Nitrophenoxylessigsäure Schmelzpunkt 183° C. Aus dieser lässt sich, wie Fritsche in derselben Abhandlung darthut, die p-Amidophenylxylessigsäure im freien Zustande wegen ihrer hygroskopischen Eigenschaften nicht gewinnen, und ich führte deshalb die p-Nitrophenoxylessigsäure nach den bekannten Methoden in den Methyl-, Äthyl- und Propylester über.

a) 2 Teile p-Nitrophenoxylessigsäure werden in einem Gemisch von 2 Teilen Schwefelsäure mit 6 Teilen Methyl-, Äthyl- oder Propylalkohol gelöst und 20—30 Minuten am Rückflusskühler gekocht. Die erhaltene alkoholische Lösung wird heiss in die 5—6fache Menge kalten Wassers unter Umrühren eingegossen, wobei sich der betreffende Ester abscheidet, der abgesaugt und aus Alkohol umkrystallisiert wird.

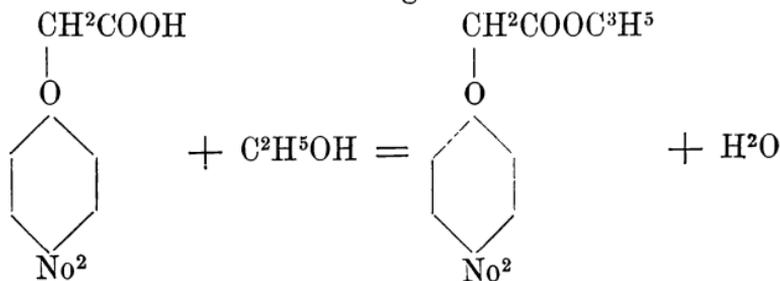
b) Man löst die p-Nitrophenoxylessigsäure in heissem Alkohol und leitet in die heisse Lösung bis zur Sättigung gasförmige Salzsäure ein. Die überschüssige Salzsäure wird verjagt und die alkoholische Lösung wie unter a behandelt.

p-Nitrophenoxylessigsäuremethylester Schmelzpunkt 100—101° C.

p-Nitrophenoxylessigsäureäthylester „ 72—74° C.

p-Nitrophenoxylessigsäurepropylester „ 75—76° C.

Der chemische Prozess erfolgt nach der Formel:



p-Nitrophenoxylessigsäure

Alkohol

p-Nitrophenoxylessigsäureäthylester

Wasser

Die Analyse des Äthylesters lieferte die Zahlen:

	berechnet	gefunden
C	48,00	47,82
H	4,83	5,04
N	6,22	6,35

Alle 3 Ester gehen beim Schütteln mit 25—30% wässrigem Ammoniak in das zugehörige Amid vom Schmelzpunkt 158—160° C. über. Die Stickstoffbestimmung ergab:

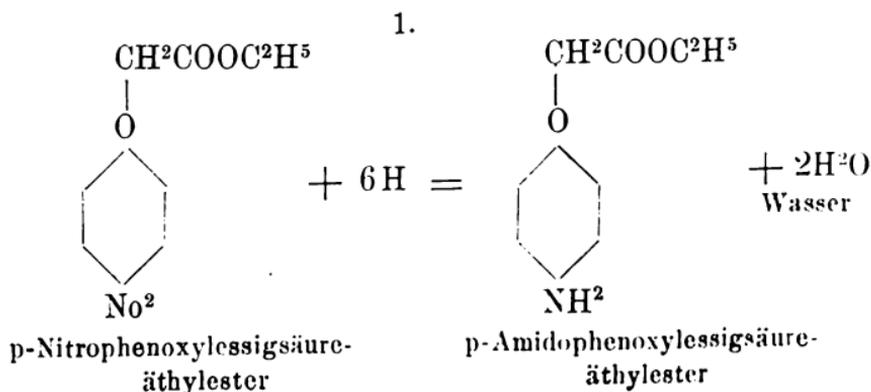
berechnet 14,28 gefunden 14,40% N.

Die 3 Ester wie auch das Amid bilden schöne quadratische und oblonge Plättchen, die voluminös und schwach gelblich gefärbt sind.

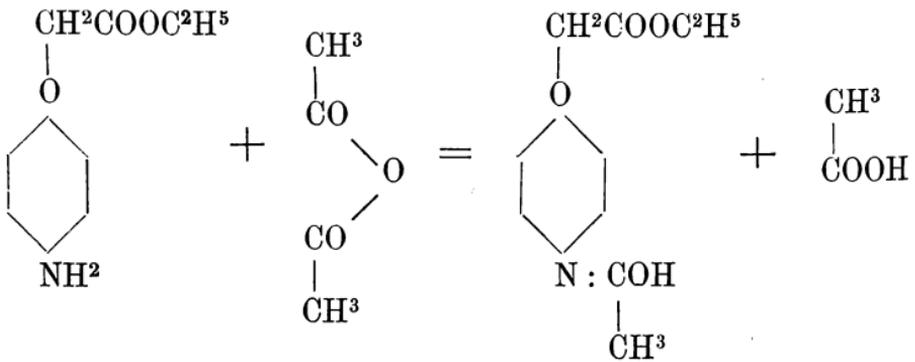
Die Reduktion der Ester war mit experimentellen Schwierigkeiten verbunden und gelang mit Zinn und Zink in salzsaurer Lösung nicht. Auch die Wohl'sche Methode führte nicht zum Ziel. Schliesslich glückte die Reduktion mit Zinn und Eisessig. Zu diesem Behufe werden die p-Nitrophenoxylessigsäureester in der 5 bis 6fachen Gewichtsmenge Eisessig gelöst, die berechnete Menge granuliertes Zinn zugegeben und in einem geräumigen Kolben solange erwärmt, bis die Reaktion eintritt. Sobald dieselbe beendet ist, wird das Reaktionsgemisch 6 bis 8 Stunden am Rückflusskühler gekocht und alsdann der bei weitem grösste Teil des Eisessigs abdestilliert. Der Rückstand wird in viel siedendes Wasser gegossen und die Lösung von dem abgeschiedenen Zinnhydroxyd durch Filtrieren im Heisswassertrichter getrennt. Wendet man 5 Teile Eisessig und 1 Teil Essigsäureanhydrid an, so kann man direkt nach Beendigung der Reaktion den Eisessig abdestillieren und den Rückstand in siedendes Wasser giessen. Die Ester werden mit Natriumacetat ausgesalzen oder die Lösung mit Pottasche neutralisiert zum Sieden erhitzt, und im Heisswassertrichter filtriert. Der aus dem Filtrat erhaltene Niederschlag wird aus siedendem Wasser umkrystalliert.

Die 3 Ester bilden ebenfalls tafelförmige Plättchen, die in Alkohol leicht löslich sind, ebenso löslich in siedendem Wasser, dagegen unlöslich in Äther und Benzol.

Der Vorgang zerfällt in 2 Phasen, welche durch die folgenden Formeln veranschaulicht werden.



2.



p-Amidophenoxy-
essigsäureäthylester

Essigsäurean-
hydrid

p-Acetamidophenoxy-
essigsäureäthylester

Essig-
säure

Die Schmelzpunkte der 3 Ester zeigen eine gewisse Regelmässigkeit indem dieselben mit der Zunahme um CH^2 um circa 30°C . sinken.

p-Acetamidophenoxylessigsäuremethylester Schmelzpunkt 130°C .

p-Acetamidophenoxylessigsäureäthylester „ 104°C .

p-Acetamidophenoxylessigsäurepropylester „ 68°C .

Die 3 Ester geben nach dem Kochen mit Salzsäure und Verdünnen mit Wasser die Indophenolreaktion.

Die Analyse des Äthylesters bestätigte die angenommene Formel:

	berechnet	gefunden
C	60,76	60,34
H	6,32	6,55
N	5,90	6,02

Physiologische Versuche.

1.

Hund von $3\frac{1}{2}$ kg Körpergewicht, normal, erhält in Milch 1 g p-Acetamidophenoxylessigsäureäthylester. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde tritt mehrmaliges Erbrechen ein. Das Tier bleibt sonst munter, läuft herum und reagiert auf Anrufen.

Diener D. fühlt sich unwohl und klagt über Schmerzen im Rücken.

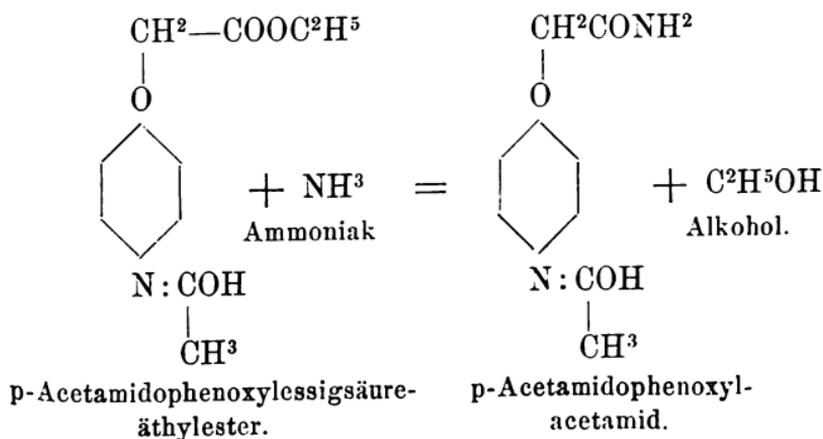
Temperatur $39,6^\circ \text{C}$. 4 Uhr nachmittags.

Derselbe erhält 1 g p-Acetamidophenoxylessigsäureäthylester. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde tritt zunächst starke Übelkeit auf, die zum Erbrechen führt. Die Temperatur sinkt auf 38°C .

Arbeiter A, Phthisiker, 40,8° C., erhält 1 g p-Acetamidophenoxylessigsäureäthylester. Nach 1/2 Stunde starke Übelkeit und anhaltendss Erbrechen. Die Temperatur sinkt auf 39° C.

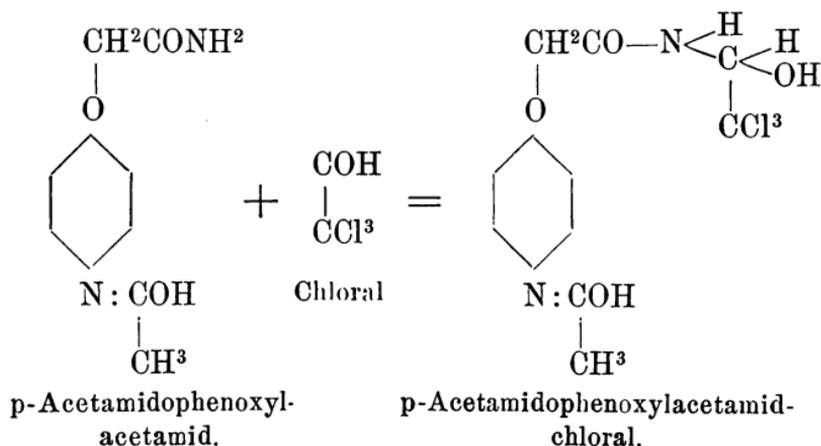
Während ich angenommen hatte, dass die Ester der p-Acetamidophenoxylessigsäure wegen ihrer nahen Beziehungen zum Phenacetin vollständig ungiftig sein und wie dieses im Organismus die Spaltung in p-Aminophenol erleiden würden und deshalb, da dieselben ausserdem in Wasser lösliche Verbindungen sind, hervorragend antipyretische Eigenschaften besitzen möchten, so ergaben die Versuche, dass zwar die erwartete Spaltung im Organismus stattfand und dementsprechend sich auch antipyretische Eigenschaften zeigten, dass zugleich aber toxische Nebenwirkungen auftraten, die die Anwendung der Ester unmöglich machten. Die Ursache dieser toxischen Wirkungen konnte nun weder der acetylierten Amidogruppe noch dem Aethylrest zugeschrieben werden und war meiner Ansicht deshalb nur auf die Anhäufung des Sauerstoffs —O—CH²COO— im Molekül zurückzuführen.

War diese Annahme richtig, so mussten durch Einführung positiver Gruppe wie z. B. des Ammoniakrestes —NH² die toxischen Nebenwirkungen beseitigt werden können. Aus dieser Veranlassung führte ich die Ester der p-Acetamidophenoxylessigsäure nach folgender Formel in das zugehörige Amid über:



Zur Darstellung schüttelt man die Ester mit der 4—5fachen Gewichtsmenge 25—30% wässrigen Ammoniaks, bis die Masse zu einem steifen Brei erstarrt, und lässt zur Vervollkommnung der Reaktion noch eine Stunde stehen, saugt ab und krystallisiert aus siedendem Wasser um. Man erhält alsdann schöne, rein

weisse Nadeln, von bitterlichem Geschmack und dem Schmelzpunkt 204° C. Das p-Acetamidophenoxyacetamid ist wenig in kaltem, leicht in siedendem Wasser löslich. Ebenso löst es sich leicht in kaltem und heissem Alkohol, ist dagegen unlöslich in Äther und Benzol. Nach dem Kochen mit Salzsäure und Verdünnen mit Wasser giebt es die Indophenolreaktion. Ferner besitzt das Amid die Eigenschaft, Chloral zu addieren nach der Formel:



Die Analyse des p-Acetamidophenoxyacetamids ergab die Zahlen:

	Berechn.	Gefund.
C	57,69	57,87
H	5,76	5,82
N	13,46	13,30

Das Chloralderivat wird in der Weise dargestellt, dass molekulare Mengen p-Acetamidophenoxyacetamid und Chloral in einem Mörser zusammengerieben werden. Unter starker Erwärmung verflüssigt sich zuerst das Reaktionsgemisch, um alsdann zu einer harten porzellanartigen Masse zu erstarren. Dieselbe wird zerrieben, mit Benzol und Äther gewaschen, abgesaugt und auf Thontellern an der Luft getrocknet. Die Analyse lieferte folgende Zahlen:

	Berechn.	Gefund.
N	8,14	8,06
Cl	30,06	30,07

Das p-Acetamidophenoxyacetamidchloral bildet ein rein weisses Pulver, welches bei 197° C. schmilzt. Dasselbe riecht schwach nach Chloral und hat einen schwach brennend bitterlichen Geschmack. Es löst sich wenig in kaltem Wasser und kaltem Alkohol und wird beim Kochen mit beiden Lösungsmitteln in seine Komponenten gespalten. In Benzol und Äther ist es nahezu unlöslich. Nach dem Kochen mit Wasser reduziert das p-Acetamidophenoxyacetamidchloral alkalische Silberlösung, was reines p-Acetamidophenoxyacetamid nicht vermag. Nach dem Kochen mit Salzsäure und Verdünnen mit Wasser giebt es die Indophenolreaktion.

Physiologische Versuche.

1.

Hund von 7 kg Körpergewicht, normal, erhält am 1. Tag 1 g, am 2. Tag 2 g p-Acetamidophenoxyacetamid zwischen gehacktes Fleisch, ohne irgend welche Veränderungen zu zeigen. Der Harn giebt die Indophenolreaktion.

2.

Kaninchen von 2 kg Körpergewicht, Temperatur 39,50° C., wird durch Injektion von tuberkulösem Sputum in die Bauchhöhle fiebrig gemacht

Am anderen Morgen

9 Uhr Temperatur 41,0° C.

Das Tier erhält 0,1 g p-Acetamidophenoxyacetamid in Wasser gelöst mittelst Schlundsonde.

9 Uhr	20 Min.	Temperatur	40,0° C.
9 "	30 "	"	39,7° C.
9 "	45 "	"	39,6° C.
10 "	— "	"	39,6° C.
10 "	30 "	"	40,0° C.
11 "	30 "	"	40,4° C.
12 "	— "	"	40,9° C.

Weitere Gabe von 0,1 g in derselben Weise wie vorher.

12 Uhr	30 Minuten	39,7° C.
1 "	00 "	39,7° C.
2 "	30 "	39,9° C.
4 "	00 "	40,8° C.

Dritte Gabe von 0,1 g wie zuvor.

4 Uhr 30 Minuten 39,6° C.

4 „ 50 „ 39,5° C.

5 „ 30 „ 39,9° C.

5 „ 00 „ 40,0° C.

Am anderen Morgen ist das Tier tot, die Sektion ergibt allgemeine Sepsis. Aus den angeführten Versuchen geht hervor, dass das p-Acetamidophenoxyacetamid vollkommen ungiftig ist und prompt antipyretisch wirkt. Es besitzt vor dem Phenacetin den Vorzug in Wasser löslich und höchst wahrscheinlich noch weniger schädlich zu sein.

Auch das Chloralderivat des p-Acetamidophenoxyacetamid wurde physiologischen Versuchen unterzogen und, nachdem durch Verfüttern desselben an Hunde zunächst die Ungiftigkeit konstatiert worden war, um die schlafbringende Wirkung im Vergleich zum Chloralhydrat festzustellen, in folgender Weise verfahren.

Zwei Kaninchen erhielten, auf das Körpergewicht berechnet, dieselbe Menge Choral, das eine als Chloralhydrat, das andere als p-Acetamidophenoxyacetamidochloral in Wasser gelöst subkutan injiziert: ein Kaninchen von 2200 g Körpergewicht 0,6 Choralhydrat und ein Kaninchen von 1700 g Körpergewicht 1,5 g p-Acetamidophenoxyacetamidochloral. Die Temperatur des grösseren Kaninchens betrug vor der Injektion 39,6° C. und ging auf 39,4° C. zurück, die Temperatur des 2. Kaninchens dagegen betrug vor der Injektion 39,8° C. und ging binnen $\frac{1}{2}$ Stunde auf 37,4° C. Während das 1. Kaninchen schläfrig und träge wurde, stellten sich bei dem 2. Kaninchen binnen 3—5 Minuten alle Zeichen tiefen Schlafes ein. Der Muskeltonus war stark verringert, die Extremitäten verharreten in der Lage, die ich ihnen erteilte, und der Liedreflex war erloschen. Am andern Morgen war das Tier wieder vollständig munter.

Dasselbe Tier erhielt einige Tage später 0,5 p-Acetamidophenoxyacetamidochloral in gleicher Weise und zeigte genau wie vorher das erste Kaninchen bei Injektion von Chloralhydrat Schläfrigkeit und Abgeschlagenheit. Aus den Versuchen lässt sich unzweifelhaft erkennen, dass das p-Acetamidophenoxyacetamid im p-Acetamidophenoxyacetamidochloral die schlafbringende Wirkung des Chorals bedeutend erhöht und dass beide Verbindungen vollständig ungiftig sind.

Herr Professor Dr. v. Strümpell hat die Liebenswürdigkeit gehabt mit beiden Präparaten Versuche in den Kliniken anzustellen, über die, falls ihr Resultat von grösserem Interesse sein sollte, später an anderer Stelle berichtet werden wird.

Im Anschluss an die beobachtete Wirkung des p-Acetamidophenoxyacetamids bin ich damit beschäftigt noch p-Acetamidophenoxyacet-anilid, -phenetidid und -p-dimethylamidoanilid darzustellen, doch sind die Versuche noch nicht abgeschlossen.

Zum Schluss ergreife ich an dieser Stelle gern die Gelegenheit Herrn Dr. Schulz für die liebenswürdige Anleitung und stets hilfreiche Unterstützung bei Ausführung der physiologischen Versuche meinen herzlichsten Dank auszusprechen.



ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinischen Sozietät zu Erlangen](#)

Jahr/Year: 1895-1897

Band/Volume: [28](#)

Autor(en)/Author(s): Fuchs G.

Artikel/Article: [Über einige Anilinderivate und ihre physiologische Wirkung. 61-81](#)