

I.			
Pb SO ₄	1,20		
Pb S	2,66	(= 0,36 Proc. S)	
Zn S	29,66	(= 9,76 Proc. S + 19,90 Proc. Zn)	
Zn CO ₃	2,28	(= 1,11 - -)	
Zinksilicat	?	17,07	- -
			33,08 Proc. Zn

II.			
Pb SO ₄	1,57		
Pb S	1,52	(= 0,20 Proc. S)	
Zn S	34,20	(= 11,27 Proc. S + 22,93 Proc. Zn)	
Zn CO ₃	4,17	(= 2,18 - -)	
Zinksilicat	?	14,05	- -
			39,16 Proc. Zn

Über die Zusammensetzung dieses Kieselzinks kann näherer Aufschluss nicht gegeben werden mangels eines Verfahrens, die Kieselsäure der Gangart von der an Zu O gebundenen zu trennen, und wäre deren Kenntniss in dieser Frage auch nebensächlich. Handelt es sich doch nur darum darzuthun, dass bei Einführung einheitlicher Untersuchungsmethoden auch solche ungewöhnlichen Rohmaterialien gewürdigt werden müssen. Schliesslich sei noch bemerkt, dass diese silicatischen Blenden auch den Witterungseinflüssen hartnäckig widerstanden hatten, da ungeachtet langjährigen Lagerns auf der Halde Oxydationserscheinungen kaum wahrnehmbar waren.

Künstliche Herstellung kohlenstoffhaltiger Arzneimittel.

Von

H. Ost.

[Fortsetzung v. S. 85.]

II. Künstliche Fiebermittel. Als um die Mitte dieses Jahrhunderts das Dunkel der organischen Chemie sich zu lichten begann, war ein sehnsvoll erstrebtes Ziel, Indigo künstlich herzustellen. Die Untersuchung seines Spaltungsproductes, des Anilins, führte aber zunächst zur überraschenden Entdeckung anderer schöner Farbstoffe, über denen man die Indigosynthese lange vergass, und heute besitzt man künstliche, indigblaue Farbstoffe, welche, abgesehen von ihrem hohen Preise, dem Indigo nahezu ebenbürtig sind.

Als man vor 15 Jahren die Synthese des Chinins in Angriff nahm, wurde man in ähnlicher Weise von dessen Spaltungsproduct, dem Chinolin, gefesselt, welches in überraschender Weise mehrere fieberwidrige Kunsterzeugnisse zu Tage förderte, so dass die Chininsynthese heute wesentlich an Reiz verloren hat. Wie das Anilin die Farben-

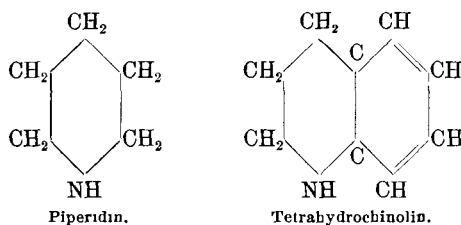
industrie, so hat das Chinolin die neue Industrie künstlicher Heilmittel in's Leben gerufen, deren erste Erzeugnisse freilich, wie die ersten Anilinfarbstoffe, noch mit erheblichen Mängeln behaftet sind.

Nachdem 1880 das Chinolin, die ölige Base C₉H₇N, von 236° Siedepunkt, als Spaltungsproduct des Chinins zum zweiten Male entdeckt war, stellte der Chemiker die iatrochemische Frage, ob die werthvolle „antipyretische“ Eigenschaft des Chinins, d. h. die Eigenschaft, die hohe Fiebertemperatur herabzusetzen, im Chinolin noch erhalten sei. Als die Antwort ermuthigend ausfiel (die antipyretischen Eigenschaften des Chinolins sind nur schwach, so dass diese Base heute nur noch als Antisepticum verwendet wird), unterwarfen der Chemiker O. Fischer und der Physiologe Filehne die Abkömmlinge des Chinolins einer systematischen Untersuchung, namentlich die Hydrochinoline, da man annahm, dass Chinin einen hydrirten Chinolinkern enthalte. Das erste Ergebniss war die Auffindung des Kairins, welches als erstes künstliches Antipyreticum 1881 in den Arzneischatz aufgenommen wurde.

Kurz zuvor hatte Skraup eine ergiebige Synthese des Chinolins entdeckt, welches auch im Steinkohlentheer, aber (neben einem isomeren Isochinolin) nur in geringen Mengen, enthalten ist. Chinolin wird jetzt ausschliesslich nach Skraup durch Erhitzen von Anilin mit Glycerin und conc. Schwefelsäure, unter Zusatz von Nitrobenzol, hergestellt:



Aus Chinolin erhält man durch nasc. Wasserstoff leicht ein Tetrahydrochinolin, C₉H₁₁N, eine Imidbase, eine Reduction, welche derjenigen des Pyridins zu Piperidin analog ist:



Ein in üblicher Weise daraus hergestelltes o-Oxytetrahydrochinolin wurde methylirt und gab so das Kairin, C₁₀H₁₅NO.HCl, salzsaures o-Oxytetrahydromethylchinolin. Heute hat Kairin nur noch historisches Interesse; es wirkt bei Fieber viel zu brüsk. Wenn der Organismus des Gesunden, welcher auf die Temperatur von 37 bis 37,5° eingestellt war, im Fieber durch vermehrte Wärmeproduction oder verminderte Wärmeabgabe auf 40 bis 41° normirt wird, so sinkt bei Kairin-

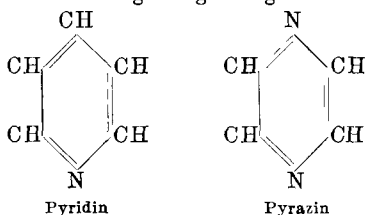
gabe die Temperatur durch Vermehrung der Wärmeabgabe (Schweiss) rapid, worauf aber der auf Fiebertemperatur eingestellte Organismus alsbald unter starker Kälteempfindung, Schüttelfrost, reagirt und die Temperatur ebenso rasch wieder hinauftreibt.

Das Gleiche gilt vom Kairolin (Tetrahydroäthylchinolin) und von Skraup's Thal- lin (Tetrahydro-p-Methoxychinolin), welche kurz darauf vorübergehende Verwendung fanden.

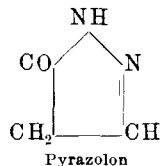
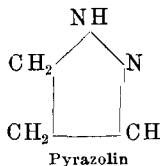
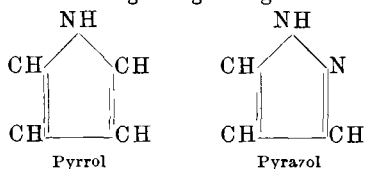
Inzwischen war 1884 von Knorr und Filehne das Antipyrin entdeckt, der erste ernstliche Concurrent des Chinins, welches nach patentirtem Verfahren von den Höchster Farbwerken fabricirt wird. Man gewinnt es aus zwei, früher nur in wissenschaftlichen Laboratorien bekannten Stoffen, aus Acet- essigester, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ und Phenylhydrazin, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{NH}_2$, welche, durch grosse Reactionsfähigkeit ausgezeichnet, sich beim Erwärmen leicht unter Abspaltung von Wasser und Äthylalkohol zu einem kry- stallinischen Condensationsproduct $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ vereinigen. Dieses, von Knorr zunächst als Oxymethylchinizin, als ein Abkömmling des Chinolins aufgefasst, gibt mit Jodmethyl Antipyrin, $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$. 1887 zeigte sich, dass man mit der Aufstellung der Constitu- tionsformel zu voreilig gewesen war; Anti- pyrin ist gar kein Abkömmling des Chinolins, wie man seinen antipyretischen Eigenschaften zu Liebe angenommen, vielmehr betrachtet Knorr dasselbe heute als einen Abkömmling des Pyrazolons.

Dasselbe ist ein Körper mit einem der vielen neuen Kohlenstoff - Stickstoffringe, welche Kekulé's Benzolring gezeugt hat, von denen der sechsgliedrige Pyridin- und der fünfgliedrige Pyrrolring der älteren, der Pyrazin-, Pyrazol-, Pyrazolin-, Pyrazolonring und viele andere der jüngsten Generation angehören.

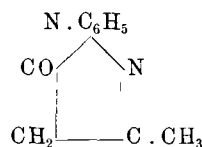
Sechsgliedrige Ringe:



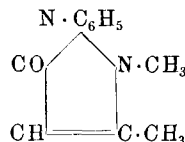
Fünfgliedrige Ringe:



Das Pyrazolon ist erst in diesem Jahre dargestellt, ein Öl von 155° Siedepunkt, von sowohl saurem wie basischem Charakter. Das aus Acetessigester und Phenylhydrazin entstehende Condensationsproduct betrachtet Knorr heute als Methylphenylpyrazolon:



und seinem Methylderivat, dem Antipyrin, legt er die Formel



bei. Wie hieraus ersichtlich ist, soll bei der Aufnahme von Methyl eine Umlagerung des Ringes stattfinden, was wenig wahr- scheinlich ist, sodass auch diese Formel noch nicht die definitive sein wird.

Neuerdings haben Knorr und Duden gefunden, dass man durch Condensation von Phenylhydrazin mit Crotonsäure eine Verbindung bekommt, welche 2 Atome Wasserstoff mehr enthält als Methylphenyl- pyrazolon, welche durch Oxydation in dieses und weiter in Antipyrin umgewandelt werden kann. Andererseits gelangt Lederer nach einem der Firma Boehringer & Söhne patentirten Verfahren durch Condensation von Phenylhydrazin mit β -Brombuttersäure zu einem Isoantipyrin, welches in seinem chemischen und physiologischen Verhalten dem Antipyrin auffallend ähnlich ist. Die Darstellung des Antipyrins selbst ist aber immer noch im Alleinbesitz der Höchster Farbwerke.

Antipyrin bildet farblose Blättchen von 113° Schmelzpunkt, ist in Wasser leicht löslich, reagirt, obwohl Base, neutral, gibt mit Eisenchlorid eine tief rothe und mit salpetriger Säure eine grüne Färbung. Bei langjähriger Anwendung hat es sich als ein ausgezeichnetes Antipyreticum erwiesen; in Einzeldosen von 1 bis 2 g, etwa 3 mal täg- lich innerlich gegeben, auch injicirt, setzt es die Fiebertemperatur um 1,5 bis 3° her- ab, sicherer und nicht so plötzlich als Kairin. Dabei ist es ziemlich frei von giftigen Neben-

wirkungen, wenn auch Cyanose (dunkle Gesichtsfarbe), Schüttelfrost, Schwindel, ähnlich wie beim Chinin, zuweilen vorkommen. Einmal ist eine Gabe von 25 g Antipyrin ohne tödtlichen Ausgang vertragen, andererseits sind 3 Todesfälle durch Antipyringenuss bekannt geworden. Gegen Wechselfieber (Malaria) hilft Antipyrin nicht.

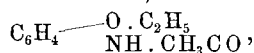
Antipyrin ist ferner ein Specificum gegen Muskel- und Gelenkrheumatismus, ähnlich wie salicylsaures Natron; es mässigt nicht nur das dieselben begleitende Fieber, sondern auch Schmerz und Anschwellung. Bei Neuralgien, Migräne u. s. w. wirkt es nervenberuhigend und schmerzlindernd. Bei den jüngsten Influenza-Epidemien ist es in unglaublichen Mengen genossen worden, was durch den früher freigegebenen Handverkauf sehr begünstigt wurde. Heute dürfen Antipyrin und die anderen ähnlichen Heilmittel, ebenso wie Chinin, nur auf Grund ärztlicher Recepte in den Apotheken verkauft werden. Die Schicksale des Antipyrins im Organismus sind noch unbekannt.

Neben dem gewöhnlichen Antipyrin, der freien Base, ist das salicylsaure Salz desselben, das Salipyrin, officinell, und wird gegen Fieber und Nervenschmerzen wie jenes mit Erfolg verwandt. Nicht minder wird das homologe Tolupyrin von Riedel (1892) gerühmt, welches aus p-Tolylhydrazin hergestellt wird, und sein Salicylat, das Tolysal. Ebenso andere, neuerdings auf den Markt gebrachte Abkömmlinge des Antipyrins.

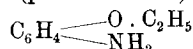
Nachdem man am Antipyrin die Erfahrung gemacht hatte, dass die antipyretischen Eigenschaften keineswegs an die bestimmte Atomgruppierung des Chinolins geknüpft sind, begann ein Suchen nach gleichen Eigenschaften bei alten und neuen chemischen Verbindungen. 1887 wurde durch die Strassburger Klinik das Acetanilid, $C_6H_5 \cdot NH(CH_3CO)$ als Antifebrin eingeführt, welches sich in einfachster Weise durch Kochen von Anilin mit Eisessig und Destillation herstellen lässt und wegen seines niedrigen Preises (1 k 4 M. gegenüber 104 M. für 1 k Antipyrin) als das „Chinin des armen Mannes“ bezeichnet ist. 0,5 g dieses festen, neutralen, in Wasser schwer löslichen Körpers wirken wie 1 g Antipyrin gegen Fieber und Muskelschmerzen aller Art, doch treten störende Nebenwirkungen häufiger ein, namentlich Cyanose, offenbar in Folge von Abspaltung von Anilin im Organismus. Die Verwendung des Acetanilids ist deshalb etwas zurückgegangen.

Manche anderen Anilide und Säureamide

sind physiologisch wirkungslos oder geradezu giftig. Einige Substitutionsproducte des Acetanilids aber haben sich als werthvolle Arzneimittel erwiesen, weniger als Mittel gegen Fieber als gegen Neuralgien. Von Frankreich aus ist empfohlen das methylierte Acetanilid $C_6H_5 \cdot N(CH_3)(CH_3CO)$, das Ex-algin. Dem Antipyrin ebenbürtig ist ein oxyäthylirtes Acetanilid, das Phenacetin,



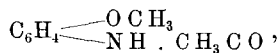
welches von Kast und Hinsberg 1887 entdeckt und als Heilmittel eingeführt wurde. Zur Darstellung geht man z. B. vom p-Nitrophenol aus, welches in p-Amidophenetol (p-Phenetidin)



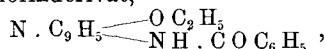
umgewandelt wird; dieses, mit Eisessig gekocht, liefert Phenacetin. Phenacetin krystallisiert in farblosen Blättchen von 135° Schmelzpunkt, ist in Wasser schwer löslich, neutral, fast geschmacklos, erkennbar an einer intensiven Rothfärbung, welche das durch vorsichtiges Erhitzen mit concentrirter Salzsäure daraus abgespaltene Amidophenol mit Chromsäurelösung gibt.

Die Entfieberung gelingt mit $\frac{1}{2}$ bis 1 g Phenacetin sicher, die Nebenwirkungen scheinen noch geringer zu sein als beim Antipyrin. Nicht minder ist Phenacetin wirksam gegen Gelenkrheumatismus, Neuralgien, Katzenjammer und andere Schmerzen. 1 k kostet 38 M.; der Verbrauch nimmt zu.

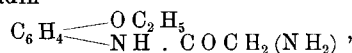
Nahe Verwandte des Phenacetins sind das Methacetin, d. i. oxymethylirtes Acetanilid,



1889 von Mahnert empfohlen; das Analgen, ein Chinolinderivat,



und das Phenocoll, d. i. Glycocoll-p-Phenetidin



der Schering'schen Fabrik patentirt. Phenocoll wird dargestellt durch Behandlung von p-Phenetidin mit Chloracetylchlorid und Behandeln des resultirenden gechlorten Phenacetins mit Ammoniak. Das neutral reagirende Handelspräparat ist das salzsaure Salz dieser Amidoverbindung und hat den Vorzug vor dem Phenacetin, in Wasser leicht löslich zu sein.

Soviel über die künstlichen Antipyretica. Wenn man dieselben jetzt, nachdem die erste Begeisterung einer nüchterneren Be-

trachtung gewichen ist, mit dem altbewährten Chinin vergleicht, so ergibt sich, wie Filehne ausführt (Cloëtta-Filehne, Arzneimittellehre 1893), dass keins derselben genau dem Chinin gleichkommt. Chinin ist ursprünglich als typisches Mittel gegen Malaria und das mit dieser Bakterienkrankheit verbundene Fieber angewendet, es beseitigt die Ursache dieser Krankheit durch Tödtung der Malariaplasmodien oder durch Beseitigung ihrer giftigen Erzeugnisse. Erst seit 30 Jahren ist Chinin mit Erfolg auch gegen andere Fieber, z. B. Typhusfieber verwendet worden. Die künstlichen Antipyretica wirken nur bei den letzteren Fieberarten, nicht bei Malaria (wenn man von der noch nicht genügend bewiesenen Malaria-wirkung des Phenocolls und des Methylenblaus absieht), und zwar setzen sie nur die Fiebertemperatur herab, ohne das Wesen der Krankheit zu treffen, welche ihren natürlichen Verlauf nimmt und nehmen soll. Wenn nun auch oft mit der Beseitigung der hohen Temperatur allein schon viel gewonnen ist, so wird doch mit Recht vor einer zu häufigen und reichlichen Anwendung solcher rein symptomatischen Mittel gewarnt, namentlich vor denjenigen, welche zu stürmisch und gleichzeitig durch Nebenwirkungen den natürlichen Krankheitsverlauf unterbrechen. Gleich stürmisch wie Kairin wirken auch die drei Dioxybenzole antipyretisch, nächst dem Thallin und die im Übrigen giftige Carbolsäure; dann folgen Antifebrin, Antipyrin und Phenacetin, auch Salicylsäure. Die mildeste Wirkung übt das Chinin aus, welches in Folge dessen wieder mehr zu Ehren kommt.

Bekanntlich hat Chininsulfat seit Juli 1880 einen ungeheuern Preissturz von 400 M. bis 120 M. im November 1884 und bis 24 M. heute erlitten! Die Ursache war die Anlage ausgedehnter Chininbaumculturen auf Ceylon und Java, auch in britt. Ostindien, deren Erträge seit 1881 den Markt überflutheten, während früher fast nur Bolivia Chinarinden lieferte. Die heutigen niedrigen Preise haben viele Anpflanzungen unrentabel gemacht, namentlich sind die alkaloidarmen Ceylonbäume bereits wieder von 20 Mill. auf 12 Mill. Stück zurückgegangen und durch Theepflanzungen ersetzt (Gehe & Co.). Dafür nimmt aber der Export von Javarinde mit etwa 4 Proc. Chiningehalt (gegenüber 2 Proc. in der Ceylonrinde) noch fortwährend zu, so dass die Preise möglicherweise noch weiter sinken können; insonderheit können die Taxpreise der Apotheken noch erheblich herabgesetzt werden, welche jetzt 1 g Chininsulfat mit

15 Pfg., das viermal so theuere und halb so wirksame Antipyrin mit 25 Pfg. verkaufen.

Ob bei dem niedrigen Preise eine synthetische Darstellung des Chinins lohnend sein wird, ist sehr fraglich, wie ja auch die Synthese des Indigblaus bis jetzt technisch bedeutungslos geblieben ist, weil zu theuer. Man ist inzwischen der Synthese des Chinins bedeutend näher gekommen; Königs hat dasselbe als einen Abkömmling des Chinolinphenols, $C_9H_6N \cdot C_6H_4 \cdot OH$, erkannt; die frühere Ansicht, dass ein Hydrochinolin darin enthalten sei, ist widerlegt worden.

Als Gegenstück der Antipyretica mag das Thermin erwähnt werden, Tetrahydro- β -Naphthylamin, $C_{10}H_{11} \cdot NH_2$, welches nach Filehne die Körpertemperatur beträchtlich erhöht und ausserdem mydriatisch wirkt, wie Atropin.

[Schluss folgt.]

Berichtigung.

Von

H. Schreib.

In dem Artikel „Die Reinigung des Dampfkesselspeisewassers“ S. 75 d. Z. sagt Herr Dr. Jones, dass ich in meiner Veröffentlichung d. Z. 1892 S. 516 den durch tägliches partielles Abblasen verursachten Mehrverbrauch an Kohlen für den von Jones benutzten Dampfkessel zu 10 Ctr. berechnet habe. Herr Dr. Jones meint, dass es ihm unerfindlich sei, wie ich diese Rechnung ausgeführt habe, da die mitgetheilten Daten dazu keine Unterlagen bieten. Ich bemerke, dass es auch mich auf's Höchste überraschen würde, wenn Jemand eine solche Rechnung aufgestellt hätte, und ich finde es etwas hart von Herrn Dr. Jones, mir eine derartige, sagen wir — leichtfertige Combination — zuzutrauen. Ich bitte Herrn Dr. Jones, die betreffende Stelle noch einmal zu lesen, und er wird finden, dass die Angabe von 500 k Kohlen sich auf die von mir beschriebene Anlage von 9 grossen Kesseln bezieht. Bei derselben würde bestimmt ein derartiger Wärmeverlust eintreten.

Verschiedenes.

Der Entwurf eines Preussischen Wassergesetzes ist soeben sammt Begründung erschienen. Es ist die Ausarbeitung einer Ministerial-Commission, welche i. J. 1890 auf Veranlassung des K. Preussischen Staatsministeriums mit dem Auftrage berufen wurde, die gesetzliche