

14. A. Piutti: Ueber die Einwirkung der Bernsteinsäure auf das *p*-Amidophenol und dessen Aether¹⁾.

(Eingeg. am 2. Januar; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. L. Spiegel.)

Vorliegende Untersuchung kann als eine Fortsetzung meiner früheren Arbeiten »über die Einwirkung des Phtalsäureanhydrids auf Amide und Amidophenole«²⁾ betrachtet werden; der Hauptzweck derselben ist jedoch nicht, den Verlauf der Reaction zu studiren, sondern die Herstellung von Substanzen, welche in der Praxis mit Vortheil jene Derivate des *p*-Amidophenetols und des *p*-Amidophenmethols (Phenacetin, Methacetin) ersetzen könnten und nicht die für letzteren beklagten Uebelstände zeigten (Unlöslichkeit in Wasser, Unmöglichkeit der Salzbildung, und besonders die tiefgreifende Wirkung auf das Hämoglobin des Blutes.

In der That, unter den in dieser Abhandlung beschriebenen Substanzen befinden sich zwei, das *p*-Aethoxyphenylsuccinimid (Pyrantin) und das Natriumsalz der *p*-Aethoxyphenylsuccinaminsäure (lösliches Pyrantin), welche auf Grund der eingehenden physiologischen Untersuchung den Voraussetzungen entsprechen.

p-Oxyphenylsuccinimid, $C_2H_4(CO)_2N \cdot C_6H_4 \cdot OH$.

Es wird durch Schmelzen des *p*-Amidophenols mit der äquivalenten Menge von Bernsteinsäure dargestellt. Die bei 150° völlig geschmolzene Masse erstarrt krystallinisch bei 170°. Die Substanz wird mit Thierkohle gereinigt und aus Essigsäure umkrystallisirt. Sie bildet glänzende, farblose bis aschgraue, bei 275–276° schmelzende Prismen; sie ist in Wasser und Aether unlöslich, löslich in Alkohol und Essigsäure.

p-Oxyphenylsuccinaminsäure, $HO \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot C_2H_4 \cdot COOH$, wird aus der obigen Verbindung durch Erhitzen mit Kalilauge und Zersetzen des gebildeten Kalisalzes durch Salzsäure erhalten. Aus Wasser umkrystallisirt ist sie gewöhnlich stark braun gefärbt. Sie ist in Wasser, Alkohol und Essigsäure löslich, schmilzt bei 171 bis 172°. Die Alkalisalze und das Baryumsalz sind in Wasser leicht löslich. Blei- und Silbersalz werden von heissem Wasser aufgenommen und krystallisiren daraus, das eine in glänzenden Blättchen, das andere in Prismen. Das Kupfersalz ist in Wasser unlöslich.

p-Methoxyphenylsuccinimid, $C_2H_4 \cdot (CO)_2 \cdot N \cdot C_6H_4 \cdot OCH_3$.

Zur Darstellung dieser Verbindung erhitzt man 159.5 Th. salzsaures *p*-Amidophenmethol mit 118 Th. Bernsteinsäure auf 190°. Die erhaltene

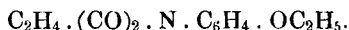
¹⁾ Vorläufige Mittheilung in den Rndet. Acc. di Napoli **32** (1893) 89.

²⁾ Gazz. chim. Italiana **16** (1886) 251.

Schmelze wird aus Alkohol umkrystallisirt. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Man erzielt auch eine nahezu theoretische Ausbeute, wenn man 165 Th. Methacetin mit 118 Th. Bernsteinsäure auf 240° erhitzt, bis keine Essigsäure mehr entweicht. Der Körper stellt farblose prismatische Nadeln vom Schmp. $162\text{--}163^{\circ}$ dar. Er ist in der Hitze in Alkohol und Essigsäure leicht löslich, fast unlöslich in Wasser und Aether.

Die *p*-Methoxyphenylsuccinaminsäure wird in analoger Weise wie das entsprechende Derivat des *p*-Amidophenols gewonnen. Aus heissem Wasser wird sie in farblosen oder schwach gelb gefärbten Krystallen vom Schmp. $156\text{--}157^{\circ}$ erhalten. Löslich in Alkohol und Essigsäure.

p-Aethoxyphenylsuccinimid (Pyrantin),



Es wird analog der obigen Verbindung entweder aus *p*-Amidophenetolchlorhydrat und Bernsteinsäure oder aus Phenacetin und Bernsteinsäure dargestellt. In beiden Fällen werden die zu condensirenden Substanzen zusammengeschmolzen, bis die Entweichung der Salzsäure und des Wassers in einem Fall, der Essigsäure in dem anderen aufgehört hat. Die Schmelzen werden mit siedendem Alkohol ausgezogen. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ.

Das Pyrantin stellt farblose, prismatische Nadeln dar. Sie schmelzen bei ca. 155° , sind in Aether unlöslich, bei 17° in 1317 Th. Wasser, bei 100° dagegen in 83.6 Th. Wasser löslich.

Die Reactionen des Pyrantins sind folgende:

1) Beim Erhitzen mit Salzsäure spaltet es sich in Bernsteinsäure und Phenetidin.

2) Dieselbe Spaltung kann man auch durch Schmelzen mit Kaliumbisulfat erzielen.

3) Von conc. Salpetersäure wird es mit Gelbfärbung unter Bildung von Nitroderivaten aufgenommen.

4) Wenn man 0.05 g Pyrantin in 2—3 ccm Salzsäure in der Hitze auflöst und darauf mit Wasser verdünnt, so entsteht beim Zusatz eines Tropfens 3 procentiger Chromsäurelösung eine rubinrothe Färbung.

5) Schmilzt man die Substanz mit Aetzkali und fügt zu der wässrigen Lösung der Schmelze Calciumhypochlorit hinzu, so tritt eine Rothfärbung auf, welche mit der Zeit zunimmt.

6) Chlorwasser und Ammoniak färben eine wässrige Pyrantinlösung strohgelb; setzt man dann ein Chininsalz hinzu, so nimmt die Fluorescenz des letzteren merklich ab, und bei erneutem Zusatz der obigen Reagentien tritt eine sehr beständige blaugrüne Färbung auf.

Die *p*-Aethoxyphenylsuccinaminsäure, $C_2H_5O \cdot C_6H_4 \cdot NH \cdot CO \cdot C_2H_4 \cdot COOH$, wird wie die analogen Derivate erhalten. Sie krystallisirt aus heissem Wasser in schönen, perlmutterglänzenden Blättchen vom Schmp. 160—161°. Sie ist in Alkohol und Essigsäure löslich. Mit Chlorwasser färbt sie sich violett, mit Chlorwasser und Ammoniak gelb und verhindert bei Gegenwart von Chininsulfat die Reaction des Thallochinins.

Das Natriumsalz dieser Säure stellt das lösliche Pyrantin dar. Es bildet kleine weisse Krystalle, welche in Wasser spielend leicht löslich sind.

Die biologische Wirkung des *p*-Aethoxyphenylsuccinimids und des Natriumsalzes der entsprechenden Säure ist sehr eingehend untersucht worden sowohl in den Universitätskliniken von Prof. De Renzi in Neapel und von Prof. De Giovanni in Padua, wie auch in den pharmakologischen Laboratorien der Universität Pavia von Prof. Baldi und an der hiesigen Universität von Prof. Dr. Gioffredi und Dr. Carrescie.

Das Resultat dieser Untersuchungen kann man kurz so zusammenfassen. Das Pyrantin und namentlich das lösliche Pyridin ist ein gutes Antipyreticum und Analgeticum bei Fieberkranken. Es zeigt nicht die Nachteile der anderen Antipyretica. Man beobachtet nur einen leichten Schweiss während der Defervescenz. Verdauungsstörungen, Schauer bei Wiederkehren des Fiebers, Erschöpfung, erhebliche Veränderungen der Herz- und Lungenthätigkeit haben sich nicht ergeben. Die Dosen, welche zur Herabsetzung der Körpertemperatur dienen, sind 1—3 g pro Tag. Das lösliche Pyrantin kann auch zu hypodermischen Injectionen angewandt werden. Auch in grösseren Dosen sind die beiden Pyrantine ganz unschädlich. Für die Praxis ist von grosser Wichtigkeit das Fehlen irgend welcher Wirkung auf das Blut, das Herz oder die Athmung. Das mit conc. Lösungen der zwei Pyrantine gemischte Blut zeigt nicht das Absorptionsspectrum des Methämoglobins, im Gegensatz zum Phenacetin.

Aus den übereinstimmenden Resultaten der oben erwähnten Herren scheint hervorzugehen, dass das Pyrantin in beiden Formen ein wahres physiologisches Antidotum des Fieberprocesses ist, indem es die organische Oxydation durch eine directe Wirkung auf die Zellen und Gewebe vermindert.

Sowohl das Pyrantin als das lösliche Pyrantin werden von den Farbwerken Meister, Lucius & Brüning in Höchst a/M. dargestellt und in den Handel gebracht.

Ausführliche Mittheilungen über diesen Gegenstand werden an anderen Orts veröffentlicht.

Neapel. Istituto di chimica farmaceutica e tossicologica.