

Pharmakochemische Untersuchungen in der Reihe der aromatischen Sulfamide.

Von der
Eidgenössischen Technischen Hochschule
in Zürich

zur Erlangung der
Würde eines Doktors der Naturwissenschaften

genehmigte

Promotionsarbeit

vorgelegt von



Kat.

Sej

Heinrich Mezger

Apotheker aus Bischofszell.

Referent: Prof. Dr. R. Eder.

Korreferent: Prof. Dr. W. von Gonzenbach.

268.



Druck von Robert Noske, Borna-Leipzig
Großbetrieb für Dissertationsdruck

1921.

Leer - Vide - Empty



Leer - Vide - Empty

Leer - Vide - Empty

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. R. Eder

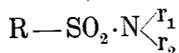
für das rege Interesse, das er meinen Untersuchungen stets entgegenbrachte, sowie die gütige Unterstützung aufrichtig zu danken.

Der Verfasser.

Leer - Vide - Empty

Einleitung.

Die Anregung zu vorliegender Arbeit bildete die im pharmakologischen Institut der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel gemachte Beobachtung, daß Kaninchen nach parenteraler Verabreichung eines o- und p-Toluolsulfodiäthylamidgemisches in einen tiefen, mehrere Stunden anhaltenden Schlaf verfielen. Gestützt auf diese Tatsache stellte ich eine Reihe aromatischer Sulfamide und Alkylsulfamide dar, um sie nach dieser Richtung auf ihre Wirksamkeit am Tier zu prüfen und zu untersuchen, ob die für das Gemisch von o- und p-Toluolsulfodiäthylamid gemachte Feststellung als Einzelercheinung zu betrachten ist, oder ob sie, einer Verallgemeinerung zugänglich, sich im Rahmen einer bestimmten Gesetzmäßigkeit abspielt, die für die homologen aromatischen Sulfamide und Alkylsulfamide vom allgemeinen Typus



R = Arylrest

$\left. \begin{matrix} \text{r}_1 \\ \text{r}_2 \end{matrix} \right\}$ Alkylreste

Geltung hat.

Daneben war die Möglichkeit geboten, an das komplizierte Problem der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung einen Beitrag zu leisten. Denn nur durch das Studium möglichst vieler Körperreihen und der Möglichkeiten, unter denen sie ihre physiologische Wirkung verändern, kann die Erkenntnis dieser Beziehungen gefördert werden.

Daß es nicht in meiner Absicht liegen konnte, eine erschöpfende und abgeschlossene Schilderung der pharmakologischen Wirkung der einzelnen Substanzen zu geben, ist ohne weiteres klar. Es kam mir lediglich darauf an, festzustellen, ob ein Körper narkotisch wirkt oder nicht.

Theoretischer Teil.

Allgemeines über Narkotika¹⁾.

Der Begriff Narkotikum wird verschieden definiert, je nachdem man ihn weiter oder enger faßt. Nach H. Winterstein können wir unter Narkotika chemische Agenzien verstehen, deren Hauptwirkung darin besteht, einen „Zustand allgemeiner Verminderung des Reaktionsvermögens der lebendigen Substanz“ hervorzurufen, den wir als Narkose bezeichnen, und „dessen Intensität innerhalb gewisser Grenzen sich im gleichen Sinne verändert wie die Konzentration der ihn bedingenden Agenzien“.

R. Gottlieb bezeichnet die Narkotika als Stoffe, „welche die Erregbarkeit der Zentren bewußter Empfindung oder willkürlicher Bewegung herabsetzen und endlich zur temporären Ausschaltung des Bewußtseins, zur Narkose führen“.

Eine scharfe Abgrenzung der narkotisch wirkenden Stoffe gegenüber andersartig wirkenden Substanzen erscheint nicht möglich. Man kennt alle Übergänge von den typischen Narkotika (z. B. Chloroform, Äther, einwertige niedere Alkohole und Urethane) zu Stoffen, bei denen die narkotischen Wirkungen sehr in den Hintergrund treten und an Deutlichkeit einbüßen, während andere, für die einzelnen Substanzen spezifische Wirkungen immer mehr das Gesamtbild beherrschen.

In chemischer Hinsicht gehören die Narkotika fast ausschließlich der organischen Chemie an, aber auch in der anorganischen Chemie finden wir einige typische Repräsentanten, z. B. Stickoxydul. Die organischen, narkotisch wirkenden Substanzen entstammen vornehmlich der aliphatischen Reihe, weshalb man auch von den „Narkotika der Fettreihe“ als von der wichtigsten Gruppe der Narkotika, den typischen Narkotika spricht. Gegenüber den Narkotika der Fettreihe mit azyklischer Struktur tritt die Zahl der bisher bekannten narkotisch wir-

¹⁾ Die Zahlen beziehen sich auf das dem Schlusse der Arbeit angefügte Literaturverzeichnis.

kenden karbozyklischen und heterozyklischen Verbindungen weit zurück. Unter letzteren finden wir außer den Barbitursäurederivaten, die hinsichtlich ihrer Wirkungsweise sich ähnlich verhalten wie die narkotisch wirkenden aliphatischen Harnstoffderivate, als besonderen Typus das Morphium.

Die aliphatischen Narkotika zeigen bei höheren Tieren im Prinzip alle den gleichen Wirkungsmodus. Sie lähmen das zentrale Nervensystem abschnittsweise und in bestimmter Reihenfolge. Im ersten Stadium der Narkose wird das Großhirn gelähmt — oft nach vorhergehendem Exzitationsstadium —, was sich am Tier im Aufhören jeder spontanen Bewegung, Bewußtlosigkeit und Schlaf manifestiert. Die Schmerzempfindung bleibt im Gegensatz zur Morphiumnarkose erhalten. Im zweiten Stadium der Narkose wird das Rückenmark von der Lähmung ergriffen, was das Aufhören der Reflexbewegungen zur Folge hat. Weiter fortschreitend ergreift die Lähmung im dritten Stadium das verlängerte Mark, charakterisiert durch Gefäß- und Respirationslähmung. Von diesem schematisch dargestellten Wirkungsbild kommen bei einzelnen Narkotika Übergänge und Abweichungen vor, insofern die verschiedenen Stadien der Lähmung nicht immer scharf voneinander abgegrenzt sind.

Die narkotisch wirkenden Stoffe der aromatischen Reihe zeigen gegenüber den aliphatischen Narkotika keine gemeinsamen Wirkungsunterschiede.

Die Wirkungsweise des Morphiums unterscheidet sich von derjenigen der Narkotika der Fettreihe besonders dadurch, daß das Morphium Schmerzempfindungen dämpft oder unterdrückt in einem Stadium, in welchem das Bewußtsein noch erhalten bleibt, und daß es bei widerstandsfähigeren Tieren neben der narkotischen Wirkung auf das Gehirn noch eine Erhöhung der Reflexerregbarkeit des Rückenmarks erzeugt.

Auch in bezug auf Tiefe und Dauer der Narkose zeigen die Narkotika Unterschiede. Die einen sind flüchtig, werden rasch aufgenommen, erzeugen sehr bald eine Narkose, die so tief sein kann, daß Operationen schmerzlos ausgeführt werden können. Wird die Zufuhr des Narkotikum unterbrochen, so hört die Wirkung bald wieder auf, da die

Stoffe rasch ausgeschieden werden. Derartige Stoffe nennt man auch Inhalationsanästhetika oder Betäubungsmittel. Bei einer andern Gruppe von Stoffen verläuft die Aufnahme und Ausscheidung viel langsamer und die narkotische Wirkung ist eine viel anhaltendere, aber weit weniger tiefe. Stoffe dieser Gruppe nennt man Hypnotika oder Schlafmittel, da viele von ihnen praktisch verwendet werden, um Schlaf, eine leichtere, aber mehrere Stunden anhaltende Narkose zu erzeugen. Prinzipiell ist die Wirkung der Inhalationsanästhetika und der Hypnotika aber die gleiche. So sehr sich das Bild einer tiefen Chloroformnarkose von der mehr sedativen Wirkung einer kleinen Veronalosis unterscheidet, so haben wir es in beiden Fällen doch mit einer wesensgleichen Arzneiwirkung zu tun; wir machen nach R. Gottlieb „nur von verschiedenen Stadien einer und derselben Grundwirkung Gebrauch“.

Im einzelnen unterscheiden sich nach Winterstein alle Narkotika, auch die typischen, durch ihre spezifischen Nebenwirkungen.

2. Über die bisher bekannten Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung in der Gruppe der Narkotika.

Die narkotisch wirkenden Substanzen zeigen in ihrem chemischen Aufbau eine große Mannigfaltigkeit. Versucht man die organischen Narkotika nach chemischen Gesichtspunkten zu klassifizieren, so sind die hauptsächlichsten derselben folgenden chemischen Körperklassen zuzuteilen:

1. Aliphatische Kohlenwasserstoffe (viele gesättigte und ungesättigte Kohlenwasserstoffe).
2. Halogenalkyle und andere aliphatische Halogensubstitutionsprodukte (z. B. Chloroform, Bromäthyl, Chloralhydrat, Trichlorbutylalkohol).
3. Alkohole (z. B. Äthylalkohol, Propylalkohol, Amylalkohole).
4. Äther (z. B. Äthyläther, Äthoxykoffein).

5. Aldehyde und Ketone (z. B. Azetaldehyd, Paraldehyd, Azetale, Azetophenon).
- 6a) Säureamide (z. B. Azetamid, Zimtsäureamid, Benzamid).
- 6b) Aliph. Kreide (z. B. Dipropylazetylharnstoff).
7. Säureanhydride (bez. w. Laktone) z. B. Kumarin).
8. Sulfone (z. B. Sulfonal, Tetronal).
9. Ester (z. B. Urethan).
10. Substituierte Harnstoffe (z. B. Tert. Amylharnstoff, Tert. Butylharnstoff).
11. Heterozyklische Verbindungen (z. B. Barbitursäurederivate, Hydantoine, Alkaloide der Morphinumgruppe).

Ein gemeinsames Konstitutionsmerkmal, das als ausschlaggebendes Moment für die Narkosewirkung in Betracht käme, ist bei Vertretern so verschiedener chemischer Körperklassen nicht zu finden. Fränkel glaubt die Narkosewirkung auf die Anwesenheit einiger weniger Gruppen in den Molekülen zurückführen zu können. Er teilt die Schlafmittel und Inhalationsanästhetika in 3 chemische Gruppen ein:

1. Substanzen, deren Wirkung auf dem Gehalt an Halogen beruht.
2. Substanzen, deren Wirkung auf dem Gehalt an Alkylradikalen, besonders Äthylgruppen beruht.
3. Substanzen, deren Wirkung auf der Gegenwart einer Carbonylgruppe beruht.

Diese Einteilung erscheint etwas stark schematisiert. Die Zurückführung der Narkosewirkung auf die Anwesenheit solcher Gruppen im Molekül gibt keine Erklärung dafür, warum viele halogen-, alkyl- oder karbonylhaltige Substanzen keine narkotische Wirkung auslösen. Ebenso wenig vermag sie in vielen Fällen die Variationen der Wirkungsstärke bei veränderter Konstitution zu begründen.

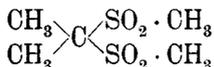
Der Auffassung gegenüber, die die chemische Konstitution in erster Linie als bestimmendes Moment für die narkotische Wirksamkeit betrachtet, ist in vielen neuern Untersuchungen dargelegt worden, daß physikalische Faktoren von ausschlaggebender Bedeutung sind, sowohl als Vorbedingung für eine

Narkosewirkung, wie auch für die verschiedene Wirkungsstärke der Substanzen¹⁴⁾. Nach diesen Forschungen würde eine direkte Beziehung zwischen Konstitution und Narkosewirkung nicht bestehen, sondern es wäre die Konstitution der Substanzen nur das Bedingende für gewisse physikalische Eigenschaften (Wasser- und Fettlöslichkeit, Oberflächenaktivität), die ihrerseits in direkter Beziehung stehen zur narkotischen Wirksamkeit (Giftigkeit der Narkotika). Die große Bedeutung dieser physikalischen Momente soll darin liegen, daß sie das Bedingende sind für die Konzentrationsgrößen des Narkotikums am Wirkungsort, von der die Narkosestärke abhängt. Der Einfluß bestimmter Atomgruppen im Molekül des Narkotikums erscheint nach diesen physikalischen Theorien der Narkosewirkung nur in der Weise denkbar, als durch sie die allgemeinen physikalisch-chemischen Eigenschaften der Substanz bestimmt werden.

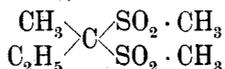
Trotz der oben angedeuteten Unzulänglichkeit der rein chemischen Theorien für eine allgemeine Begründung der Narkosewirkung und Wirkungsstärke haben doch vergleichende Studien über Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und narkotischer Wirkung innerhalb begrenzter Körperklassen zu manchen interessanten Ergebnissen und Gesetzmäßigkeiten geführt. Die wichtigsten derselben seien im nachfolgenden kurz besprochen.

Bereits vor 50 Jahren stellte Richardson²⁾ für Methan und die fetten gesättigten Kohlenwasserstoffe fest, daß sie bei Inhalation Anästhesie und Schlaf hervorrufen, und es gelang ihm, eine der wichtigsten Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkungsstärke zu finden, nämlich die Zunahme der letzteren mit der Zahl der C-Atome innerhalb der homologen Reihen. Dieses „Gesetz der homologen Reihen“, das zuerst für die Alkohole aufgestellt wurde, ist seither in ganz allgemeiner Fassung für eine große Anzahl Substanzen und Körperklassen bestätigt worden und stellt heute eine der allgemeinsten und wichtigsten Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung dar. In seinem „Grundriß der Pharmakologie“ stellt Schmiedeberg³⁾ als erster die Behauptung auf, daß in den Narkotika der Fettreihe die Kohlenwasserstoffe bzw. Alkylreste das wirksame Prinzip darstellen, während Baumann und Kast⁴⁾ in ihren Arbeiten

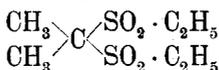
über die Gruppe der Sulfone vornehmlich der Äthylgruppe schlafmachende Eigenschaften zuspochen. Genannte Forscher fanden eine direkte Proportionalität zwischen der narkotischen Wirkungskraft der Disulfone und der Zahl der in ihnen enthaltenen Äthylgruppen. Während Dimethylsulfondimethylmethan



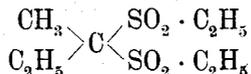
wirkungslos ist, nimmt die Narkosewirkung an Intensität zu von der Verbindung Dimethylsulfonäthylmethylmethan mit einer Äthylgruppe:



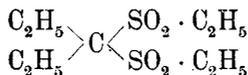
über Sulfonal mit 2 Äthylgruppen



zu Trional, Diäthylsulfonmethyläthylmethan



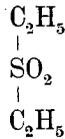
und beim Tetronal mit 4 Äthylgruppen



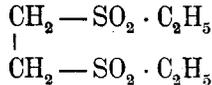
ihren Höhepunkt zu erreichen.

So einfach scheinen jedoch die Verhältnisse nicht zu liegen. Diehl⁵⁾ fand zwar in Übereinstimmung mit Baumann und Kast eine Zunahme der Wirksamkeit mit der Zahl der Äthylgruppen, die angegebene Proportionalität konnte er jedoch nicht bestätigen; zudem erwiesen sich auch Substanzen, die nur Methylgruppen enthielten, als wirksam. Jedenfalls sind die Erklärungsversuche von Baumann und Kast nicht eindeutig, indem sie außer dem Gehalt an C₂H₅-Gruppen dem Abbau der Substanzen im Organismus und der Art und Weise der Sulfonbindung Bedeutung beimessen. So sind nach genannten Autoren nur diejenigen Disulfone wirksam, welche die SO₂-Gruppen an ein und demselben C-Atom gebunden enthalten und die im Organismus eine Zersetzung erleiden. Mit derartigen Hilfs-

hypothesen suchen sie die Unwirksamkeit des Diäthylsulfons



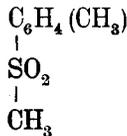
des Athylendiäthylsulfons u. a.



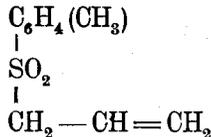
zu erklären.

Kobert⁶⁾ verneint ganz allgemein die Frage, daß zwischen Wirkungsstärke einer Substanz und deren chemischer Veränderung im Organismus eine Abhängigkeit besteht. „Die Stärke der Wirkung einer Substanz ist der Stärke der Umwandlung, welche sie in chemischer Hinsicht im Organismus erfährt, nicht nur nicht proportional, sondern sie steht damit in gar keinem Zusammenhang, d. h. sehr stark wirkende Mittel wie Strychnin und Atropin durchwandern den Organismus ganz unzersetzt, während z. B. Tyrosin eine vollständige Verbrennung zu Harnstoff, CO_2 und Wasser erleidet, dabei aber ungemein schwach wirkt.“

Ich habe ebenfalls 2 Sulfone dargestellt, das Tolylmethylsulfon



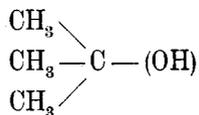
und das Tolyllallylsulfon



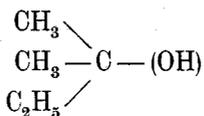
die sich beide in Dosen von 0,5—1 g pro kg Körpergewicht bei Kaninchen und Meerschweinchen als durchaus wirksam erwiesen; der Allylkörper war von größerer Giftigkeit, indem Dosen von 1,5 g pro kg zum Tode des Versuchstieres führten,

während die gleiche Gabe der Methylverbindung vertragen wurde. Im Harn konnte kein unverändertes Sulfon nachgewiesen werden. Wir haben hier 2 Sulfone vor uns, die ausgesprochene alkoholartige Narkosewirkung zeigen, trotzdem sie äthylfrei sind (und die SO₂-Gruppe an verschiedenen C-Atomen gebunden ist).

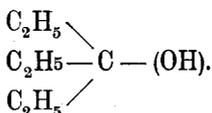
Eine ähnliche Gesetzmäßigkeit, wie sie von Baumann und Kast für die Sulfone aufgestellt wurde, fanden v. Mering und Schneegans ⁷⁾ in ihren Untersuchungen über tertiäre Alkohole. Bei diesen steigt die narkotische Wirksamkeit mit der Zahl der mit dem tertiären C-Atom verbundenen Äthylgruppen. Trimethylkarbinol



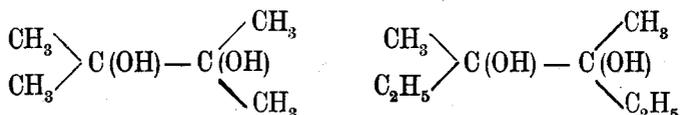
ist erst in Dosen von 4 g pro kg Körpergewicht der Versuchstiere wirksam, während Dimethyläthylkarbinol (Amylenhydrat)



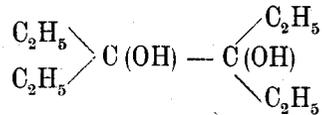
bereits in Dosen von 2 g am Kaninchen schlafferregend wirkt. Die stärkste Wirksamkeit zeigt das Triäthylkarbinol, das Kaninchen in Dosen von 1 g narkotisiert



Das gleiche Resultat erhielten die beiden Forscher für die mit einem tertiären Alkoholradikal verbundenen substituierten Harnstoffe und für die Pinakone. Methylpinakon wirkt schwach narkotisch. Methyläthylpinakon wirkt stärker



Äthylpinakon zeigt noch stärkere Narkosewirkung.



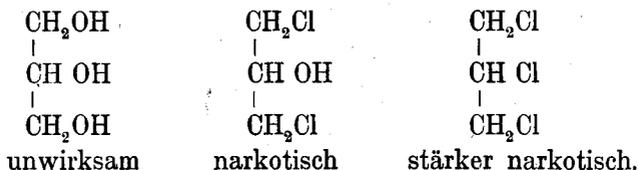
Im allgemeinen sind die Verbindungen der Alkylgruppen mit tertiär oder quaternär gebundenen C-Atomen stärker wirksam als die analogen Verbindungen mit primären oder sekundären Kohlenstoffatomen; deshalb wirken die primären Alkohole weniger narkotisch als die sekundären und letztere weniger als die tertiären. Diese Regel von Schneegans und Mering scheint jedoch keine allgemeine Gültigkeit zu haben; im Widerspruch zu ihr steht die Feststellung von Efron, daß bei isomeren Alkoholen die narkotische Wirkung bei Stoffen mit verzweigter C-Kette geringer ist als bei solchen mit unverzweigter Kette. So wirkt tertiärer Amylalkohol schwächer narkotisch als Gärungsamylalkohol.

Binz⁹⁾ schrieb den Halogenen an sich narkotische Wirkung zu, und er begründete auch diejenige der Halogensubstitutionsprodukte der fetten Kohlenwasserstoffe, speziell diejenige der Chlorsubstitutionsprodukte mit der Anwesenheit von Halogenatom, indem er das Anwachsen der narkotischen Kraft der Chlorsubstitutionsprodukte des Methans mit der Zahl der in das Molekül eintretenden Cl-Atome anführt.

CH ₄	(Sumpfgas)	wirkungslos,
CH ₃ Cl	(Methylchlorid)	narkotisch,
CH ₂ Cl ₂	(Methylenchlorid)	„
CHCl ₃	(Chloroform)	„
CCl ₄	(Tetrachlorkohlenstoff)	narkotisch.

Ähnlich wie die Reihe des gechlorten Methans verhalten sich nach Binz die des Äthans und des Äthylens. Der Übergang von Azetaldehyd zum Trichlorazetaldehyd (Chloral) ist mit einer Zunahme der narkotischen Wirkung verbunden; ebenso wirkt Chloräthylen stärker narkotisch als Äthylen. In Übereinstimmung mit den Resultaten von Binz hatte Buchholz⁹⁾ bei den Chlorhydrinen ein gleichzeitiges Anwachsen der narkotischen Wirkung mit dem Gehalt an Chloratomen nach-

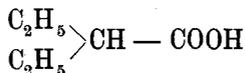
gewiesen. Auch Marshall und Heath¹⁰⁾ kamen für die Chlorderivate des Glycerins zu ähnlichen Ergebnissen:



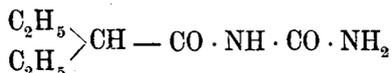
Bei diesen Körpern haben jedoch spätere Untersuchungen das Bestehen einer allgemeinen Gesetzmäßigkeit in Frage gestellt. Kionka¹¹⁾ hat nachgewiesen, daß der Azetaldehyd gewichtsprozentisch bedeutend stärker wirkt als Chloralhydrat und unter den Chlorsubstitutionsprodukten des Methans Chloroform nicht nur stärker wirkt als Methylchlorid, sondern auch stärker als Tetrachlorkohlenstoff. Ferner wird das Chloroform während der Narkose fast vollständig unverändert durch die Exspirationsluft ausgeschieden, ein weiterer Beweis, daß eine Cl-Abspaltung als Träger der Narkosewirkung nicht in Betracht fällt.

Eine Gruppe von Schlafmitteln, die eine außerordentliche Verbreitung gefunden haben, sind die Barbitursäurederivate, deren Wirksamkeit ebenfalls an die Anwesenheit gewisser Kohlenwasserstoffreste gebunden ist.

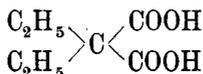
Während Diäthyllessigsäure wirkungslos ist,



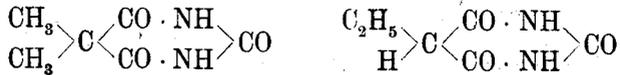
zeigt dessen Kondensationsprodukt mit Harnstoff, der Diäthylazetylharnstoff



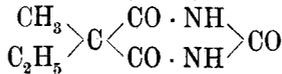
eine narkotische Wirkung. Viel kräftiger ist die Wirksamkeit bei der zyklischen Anordnung der Harnstoffgruppe, wie das in den Derivaten der Alkylbarbitursäuren der Fall ist. Diäthylmalonsäure



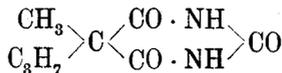
ist wirkungslos; ebenso die Harnstoffderivate der Dimethylmalon-
säure und der Monoäthylmalonsäure



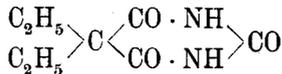
Methyläthylmalonylharnstoff



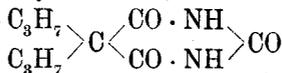
und Methylpropylmalonylharnstoff



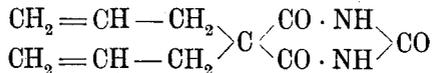
wirken schwach narkotisch. Die Wirkung steigt über die Di-
äthylverbindung, die im Jahre 1903 von Emil Fischer und
von Mering¹²⁾ unter dem Namen Veronal in die Therapie
eingeführt wurde,



bis zum Dipropylmalonylharnstoff,



um bei den höheren Kohlenwasserstoffradikalen wieder an Inten-
sität abzunehmen. Noch stärker als die Barbitursäurederivate
mit gesättigten Alkylen wirkt die Diallylbarbitursäure,



die unter dem Namen Dial therapeutische Verwendung findet.
Die Natur der Alkyle ist demnach bei den Schlafmitteln der
Barbitursäurereihe von ausschlaggebender Bedeutung.

3. Ergebnisse meiner Untersuchung über die Beziehungen zwischen Konstitution und narkotischer Wirkung in der Gruppe der aromatischen Sulfamide.

Die zur Prüfung herangezogenen Substanzen wurden einer
Auswahl unterworfen, wie aus der Tabelle hervorgeht. Infolge
der Schwerlöslichkeit der meisten Verbindungen in Wasser war
der allgemeine Applikationsmodus festgelegt, indem für diese

Substanzen nur die orale Verabreichung in Betracht kam. Dieser Umstand beeinflusste die Ergebnisse insofern ungünstig, als gewisse Substanzen durch den Magen-Darmkanal nur langsam resorbiert werden, so daß eine genügende Konzentration im Blute, um die pharmakologische Wirkung hervortreten zu lassen, nur schwer zu erreichen ist. Dies mag z. B. der Grund sein für die spät eintretende und schwache Wirkung des Xylolsulfodiäthylamids und des p-Toluolsulfodiäthylamids.

A. In erster Linie habe ich, in Anlehnung an die für das Gemisch von o- und p-Toluolsulfodiäthylamid festgestellte Narkosewirkung, Derivate der Toluolsulfosäuren untersucht. Dabei konnte ich folgende Resultate feststellen:

o- und p-Toluolsulfamid sowie die am Amidwasserstoff mono- oder dialkylierten Verbindungen besitzen eine alkoholartige Narkosewirkung. Als Beispiele führe ich an: p-Toluolsulfamid, p-Toluolsulfodiäthylamid und p-Toluolsulfodiallylamid. Andere p-Toluolsulfamidderivate, bei denen Amidwasserstoff durch andere Reste zyklischer oder kettenförmiger Anordnung substituiert ist, teilen diese Eigenschaft nicht, wie die Unwirksamkeit des Toluolsulfopiperidids, des Ditoluolsulfopiperazids, des Toluolsulfodiäthanolamids und des -morpholids, des Toluolsulfonyl-p-Phenylendiamins und des Ditoluolsulfoharnstoffs beweist. Bemerkenswert ist die Beobachtung, daß die Alkylsulfamide, im besonderen die äthylierten und allylierten Verbindungen, keine Vertiefung des narkotischen Effektes hervorrufen. Die Intensität der Narkosewirkung der Toluolsulfodiäthyl und Diallylamide ist im Vergleich mit den nicht alkylierten Sulfamiden nicht gesteigert, für die Allylderivate läßt sich eine Erhöhung der Toxizität feststellen, die nach Löw allen Verbindungen ungesättigten Charakters eigen ist. Der Grund dieses eigentümlichen Verhaltens ist wohl in der verschiedenen Löslichkeit und der dadurch bedingten ungleichen Resorption zu suchen. Während die Toluolsulfamide in der alkalischen Darmflüssigkeit rasch gelöst werden, ist dies bei den alkylierten Verbindungen, bei denen die Wasserstoffatome der Amidogruppe substituiert sind, nicht der Fall. Während beim o- und p-Toluolsulfamid kein Unterschied in der narkotischen Wirksamkeit festzustellen war,

konnte ich bei den Toluolsulfodialkylamiden gesättigten und ungesättigten Charakters eine Differenz in der Wirksamkeit der ortho-Verbindungen von den in p-Stellung substituierten Körpern konstatieren. Die o-Verbindungen erwiesen sich als bedeutend wirksamer und toxischer als die p-Derivate; auch diese Substanzen machen also (neben vielen andern) eine Ausnahme von der von Bokorny aufgestellten Regel, wonach die Wirksamkeit und Toxizität stellungsisomerer Verbindungen von der ortho- zur para-Stellung eine Steigerung erfährt.

B. Durch Substitution der Tolygruppe durch andere aromatische Reste habe ich festgestellt, daß die narkotische Wirkung der Toluolsulfamide keine Einzelercheinung in der Reihe der aromatischen Sulfamide darstellt, sondern daß diese Eigenschaft einer großen Anzahl anderer aromatischer Sulfamide und Alkylsulfamide zukommt. So besitzen Benzol-, Xylol-, Äthylbenzol-, Cymol- und Naphthalinsulfamid narkotischen Charakter. Eine gewisse Abhängigkeit von dem am Aufbau des Moleküls beteiligten aromatischen Rest läßt sich in dem Sinne feststellen, als nicht alle Derivate im gleichen Maße wirksam sind. Nicht nur im Grad, sondern auch in der Art der Wirkung ist der Einfluß des aromatischen Restes nicht zu verkennen; so treten beim Benzolsulfamid die narkotischen Effekte stark zurück, um einer ausgesprochenen Krampfwirkung Platz zu machen. — Die Verlängerung der Alkylseitenkette des Benzolkerns, wie wir sie im Äthylbenzol vor uns haben, hat gegenüber den analogen Toluolderivaten eine geringe Abschwächung der narkotischen Wirkung zur Folge. Diese Feststellung fällt um so mehr auf, als wir eher eine Verstärkung der Narkosewirkung erwarten sollten. Auch die Einführung mehrerer aliphatischer Kohlenwasserstoffreste in den Benzolkern, wie dies beim Xylol- und Cymolsulfamid der Fall ist, setzt die narkotische Wirksamkeit herab; besonders beim Xylolsulfamid treten diese graduellen Wirkungsdifferenzen im Vergleich mit Toluolsulfamid stark in Erscheinung, während sie beim Cymolsulfamid nur gering sind. In Übereinstimmung mit der bei den Toluolsulfodialkylamiden gemachten Beobachtung konnte ich auch für die Alkylamide der Benzol-, Xylol- und Naphthalinsulfosäuren zeigen, daß sie, verglichen mit den

am N. nicht alkylierten Verbindungen, keine verstärkte narkotische Wirkung aufweisen. Naphthalinsulfosäurediäthylamid war unwirksam, was wohl auf seine schwere Löslichkeit zurückzuführen ist; es gelang, im Kote der Versuchstiere die Hälfte des verfütterten Sulfamids aufzufinden.

C. Während in den bis dahin besprochenen und als wirksam befundenen Substanzen ausschließlich Kohlenwasserstoffreste als Substituenten am Benzolkern figurieren, haben wir im Guajakolsulfamid, im Sulfanilsäureamid und im Salizylsäuresulfodiäthylamid Verbindungen vor uns, die andere aliphatische Radikale als Kernsubstituenten aufweisen, wie Hydroxyl-, Amido- und Karboxylgruppen. Bei diesen Verbindungen und ihren Derivaten (siehe Tabelle) trat keine Narkose auf. Wohl konnte ich beim Guajakolsulfamid, beim Sulfanilsäureamid und beim Sulfanilsäurediäthylamid eine beruhigende Wirkung feststellen; jener Zustand, den wir als Narkose bezeichnen, trat dagegen auch bei großen Dosen nicht auf.

Eine prompte narkotische Wirkung besitzen auch das Allylsacharin und die zwei von mir geprüften Sulfone:

Methyltolylsulfon und Allyltolylsulfon. Letztere stellen eine Variation innerhalb der Gruppe $\text{SO}_2 \cdot \text{NH}_2$ dar und gehören streng genommen nicht mehr zu meiner Untersuchungsreihe der aromatischen Sulfamide.

Zusammenfassend stelle ich daher fest, daß Benzolsulfamid und diejenigen von mir untersuchten aromatischen Sulfamide, sowie ihre am N alkylierten Derivate, die nur Kohlenwasserstoffreste als Kernsubstituenten tragen, narkotische Wirkung besitzen, während der Eintritt von freien OH, NH_2 und COOH-Gruppen in den Benzolkern des Sulfamids die Narkosewirkung aufhebt oder höchstens noch eine sedative Wirkung zum Ausdruck bringt.

Das Allylsacharin, das sich, wie oben bemerkt, durch Narkosewirkung auszeichnet, unterscheidet sich hinsichtlich seiner Konstitution von den besprochenen aromatischen Sulfamiden; wir haben ein Molekül vor uns, das neben der Sulfonyl- eine Carbonylgruppe besitzt, welche beide imidartig miteinander verbunden sind.

Suchen wir nach Analogien der als wirksam befundenen aromatischen Sulfamide, so stehen diesen Substanzen die von Nebelthau¹³⁾ untersuchten aromatischen Karbonsäureamide am nächsten. So besitzen nach Nebelthau Benzamid, Toluylsäureamid und viele andere aromatischen Säureamide narkotische Wirksamkeit. Diese Säureamide unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Konstitution von den von mir untersuchten Sulfamiden wie Benzolsulfamid, Toluolsulfamid nur dadurch, daß sie in ihren Molekülen an Stelle der Sulfonyl- eine CO-Gruppe aufweisen, auf welche letztere Fränkel die Narkosewirkung zurückführt. Krampfwirkungen, wie sie von Nebelthau bei allen am N alkylierten Säureamiden, z. B. Diäthylbenzamid, beobachtet wurden, und welche er mit der Abspaltung von Alkylamiden begründete, konnte ich in meiner Untersuchungsserie keineswegs als ein für die alkylierten Derivate charakteristisches Wirkungsmerkmal feststellen. Im Gegenteil zeichneten sich zwei nichtalkylierte Verbindungen, das Benzolsulfamid und Cymolsulfamid, durch Krampfwirkungen aus, jedoch erst in größeren Dosen.

Wenn wir uns fragen, welches im Molekül des aromatischen Sulfamids die wirkungsbestimmenden Faktoren sind, so möchte ich keineswegs einzelne Gruppen für die Narkosewirkung verantwortlich machen (z. B. die NH_2 , SO_2 - oder Arylgruppe), sondern ich schreibe letztere dem Gesamtmolekül der wirksamen Sulfamide zu, deren ganzer physiko-chemischer Grundcharakter für die narkotische Wirksamkeit wohl bestimmend ist.

Tabellarische Zusammenstellung der untersuchten Substanzen.

Substanz	Formel	Wirkung am Kaninchen	physikalische Eigenschaften
I. Toluolsulfosäurederivate.			
o- und p-Toluolsulfamid	$C_6H_4 \begin{cases} CH_3 \\ SO_2NH_2 \end{cases}$	nark. W.	l' l. i. Äther, Alkohol, Benzol, schwerl. in Wasser, o u. p krist.
o- u. p-Toluolsulfodiäthylamid	$C_6H_4 \begin{cases} CH_3 \\ SO_2N(C_2H_5)_2 \end{cases}$	nark. W.	l' l. i. Äther, Alkohol, Azeton, schwl. in Wasser, o flüssig, p krist.
o- u. p-Toluolsulfodiallylamid	$C_6H_4 \begin{cases} CH_3 \\ SO_2N(C_3H_5)_2 \end{cases}$	nark. W.	l' l. i. organ. Lösungsmitteln, schwl. in Wasser, o u. p flüssig
p-Toluolsulfo- piperidid	$C_6H_4 \begin{cases} CH_3 \\ SO_2N(CH_2)_5 \end{cases}$	keine nark. W.	l' l. i. Alkohol, Azeton, ziempl. lösl. in Äther, unlöslich in Wasser, fest
p-Ditoluolsulfo- piperazid	$C_6H_4 \begin{cases} CH_3 \\ SO_2N(CH_2)_4N-SO_2 \end{cases} C_6H_4 \begin{cases} H_3C \\ \end{cases}$	keine nark. W.	schw. in Äther, Alkohol, Azeton, Wasser, fest
p-Toluolsulfonyl- p-Phenyl- endiamin	$C_6H_4 \begin{cases} CH_3 \\ SO_2NH-C_6H_4-NH_2 \end{cases}$	keine nark. W.	l' l. i. Alkohol, Azeton, schwl. in Äther und Wasser, fest
p-Ditoluolsulfo- harnstoff	$C_6H_4 \begin{cases} CH_3 \\ SO_2NH-CO-NH-SO_2 \end{cases} C_6H_4 \begin{cases} H_3C \\ \end{cases}$	keine nark. W.	l' l. i. Alkohol, Azeton, schwl. i. Äther, unl. in Wasser, fest
p-Toluolsulfo- diäthanolamid	$C_6H_4 \begin{cases} CH_3 \\ SO_2N \begin{cases} CH_2-CH_2OH \\ CH_2-CH_2OH \end{cases} \end{cases}$	keine nark. W.	l' l. i. Wasser, unl. in Äther, l' l. i. Alkohol, krist.
p-Toluolsulfo- morpholid	$C_6H_4 \begin{cases} CH_3 \\ SO_2N \begin{cases} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{cases} O \end{cases}$	keine nark. W.	unl. i. Wasser, ziempl. schwl. in Äther, l' l. in Alkohol u. Azeton, krist.
II. Benzolsulfosäurederivate.			
Benzolsulfamid	$C_6H_5SO_2NH_2$	nark. W.	l' l. i. Alkohol, Äther, Azeton, mäßig lösl. in Wasser, krist.
Benzolsulfo- methylamid	$C_6H_5SO_2NH(CH_3)$	nark. W.	l' l. i. Alkohol, Äther, Azeton, schwl. in Wasser, krist.

Substanz	Formel	Wirkung am Kaninchen	physikal. Eigenschaften
Benzolsulfo-dimethylamid	$C_6H_5SO_2N(CH_3)_2$	nark. W.	l' l. in Alkohol, Äther, Azeton, schwl. in Wasser, krist.
Benzolsulfo-diäthylamid	$C_6H_5SO_2N(C_2H_5)_2$	nark. W.	l' l. in Alkohol, Äther, Azeton, schwl. in Wasser, krist.
m-Benzoldisulfo-diäthylamid	$C_6H_4 \begin{cases} SO_2N(C_2H_5)_2 \\ SO_2N(C_2H_5)_2 \end{cases}$	keine nark. W.	schwl. in Wasser, mäßig lösl. in Äther, l' l. in Alkohol, krist.

III. Xylolsulfosäurederivate.

o-Xylosulfamid	$C_6H_3 \begin{cases} CH_3 \\ CH_3 \\ SO_2NH_2 \end{cases}$	nark. W.	schwl. in Wasser, l' l. in Alkohol und Äther, krist.
o-Xylolsulfo-diäthylamid	$C_6H_3 \begin{cases} CH_3 \\ CH_3 \\ SO_2N(C_2H_5)_2 \end{cases}$	nark. W.	schwl. in Wasser, l' l. in Alkohol, Äther, Azeton, krist.

IV. Äthylbenzolsulfosäurederivate.

p-Äthylbenzolsulfamid	$C_6H_4 \begin{cases} C_2H_5 \\ SO_2NH_2 \end{cases}$	nark. W.	schwl. in Wasser, gut löslich in Alkohol und Äther
-----------------------	---	----------	--

V. Cymolsulfosäurederivate.

p-Cymolsulfamid	$C_6H_3 \begin{cases} CH_3 \\ SO_2NH_2 \\ CH(CH_3)_2 \end{cases}$	nark. W.	schwl. in Wasser, l' l. in Alkohol u. Äther, krist.
-----------------	---	----------	---

VI. Naphthalinsulfosäurederivate.

α -Naphthalinsulfamid	$C_{10}H_7 - SO_2NH_2$	nark. W.	schwl. in Wasser, gut lösl. in Alkohol, zieml. gut lösl. in Äther
β -Naphthalinsulfamid	$C_{10}H_7 - SO_2NH_2$	nark. W.	schwl. in Wasser, gut lösl. in Alkohol, zieml. gut lösl. in Äther
β -Naphthalinsulfo-diäthylamid	$C_{10}H_7 - SO_2N(C_2H_5)_2$	keine nark. W.	schwl. in Wasser, l' l. in Alkohol, zieml. l' l. in Äther

VII. Guajakolsulfosäurederivate.

Guajakolsulfamid	$C_6H_3 \begin{cases} OH \\ OCH_3 \\ SO_2NH_2 \end{cases}$	nur sedative W.	zieml. lösl. in Wasser, zieml. l' l. in Alkohol und Äther
Guajakolsulfo-diäthylamid	$C_6H_3 \begin{cases} OH \\ OCH_3 \\ SO_2N(C_2H_5)_2 \end{cases}$	keine nark. W.	schwl. in Wasser, mäßig lösl. in Äther, l' l. in Alkohol und Azeton

Substanz	Formel	Wirkung am Kaninchen	physikal. Eigen- schaften
Azetylguanajakol- sulfodiäthylamid	$\text{C}_6\text{H}_5 \begin{cases} \text{O}(\text{COCH}_3) \\ \text{—OCH}_3 \\ \text{SO}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{cases}$	keine nark. W.	schwl. in Wasser, l'l. in Azeton, zieml. l'l. in Alkohol und Äther
VIII. Sulfanilsäurederivate.			
Sulfanilsäureamid	$\text{C}_6\text{H}_4 \begin{cases} \text{NH}_2 \\ \text{SO}_2\text{NH}_2 \end{cases}$	leichte sedat. W.	mäßig lösl. in Wasser, l'l. in Alkohol, Azeton, Äther
Sulfanilsäure- diäthylamid	$\text{C}_6\text{H}_4 \begin{cases} \text{NH}_2 \\ \text{SO}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{cases}$	leichte sedat. W.	schwl. in Wasser, mäßig lösl. in Äther, l'l. in Alkohol und Azeton
Azetylsulfanilsäure- diäthylamid	$\text{C}_6\text{H}_4 \begin{cases} \text{NH}(\text{COCH}_3) \\ \text{SO}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{cases}$	keine nark. W. Temper- Herabsetz.	unl. in Wasser, schwl. in Äther, l'l. in Alkohol und Azeton
IX. Sulfosalizylsäurederivate.			
Salizylsäuresulfo- diäthylamid	$\text{C}_6\text{H}_3 \begin{cases} \text{OH} \\ \text{—COOH} \\ \text{SO}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{cases}$	keine nark. W. Temper- Herabsetz.	schwl. in Wasser, l'l. in Alkohol und Azeton
X. Allylsacharin.			
Allylsacharin	$\text{C}_6\text{H}_4 \begin{cases} \text{CO} \\ \text{SO}_2 \end{cases} \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	nark. W.	unl. in Wasser, l'l. in Äther, Alkohol und Chloroform
XI. Tolylsulfone.			
p-Methyltolylsulfon	$\text{C}_6\text{H}_4 \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{SO}_2\text{CH}_3 \end{cases}$	nark. W.	unl. in Wasser, l'l. in Äther und Alkohol
p-Allyltolylsulfon	$\text{C}_6\text{H}_4 \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{SO}_2\text{C}_3\text{H}_5 \end{cases}$	nark. W.	unl. in Wasser, l'l. in Alkohol und Äther

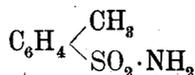
Experimenteller Teil.

I. Toluolsulfosäurederivate.

Es wurden folgende Substanzen dargestellt und auf die schlafmachenden Eigenschaften geprüft:

1. o- und p-Toluolsulfamid $C_6H_4 \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{SO}_2 \cdot \text{NH}_2 \end{matrix}$
2. o- und p-Toluolsulfodiäthylamid $C_6H_4 \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{SO}_2 \cdot \text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \end{matrix}$
3. o- und p-Toluolsulfodiallylamid $C_6H_4 \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{SO}_2 \cdot \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH} = \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH} = \text{CH}_2 \end{matrix} \end{matrix}$
4. p-Toluolsulfopiperidid $C_6H_4 \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{SO}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_2)_5 \end{matrix}$
5. p-Ditoluolsulfopiperazid $C_6H_4 \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{SO}_2 \end{matrix} \cdot \text{N}(\text{CH}_2)_4 \text{N} \begin{matrix} (\text{CH}_3) \\ \text{SO}_2 \end{matrix} C_6H_4$
6. p-Toluolsulfonyl-p-Phenylendiamin $C_6H_4 \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{SO}_2 \end{matrix} \cdot \text{NH} \cdot C_6H_4 \text{NH}_2$
7. p-Ditoluolsulfoharnstoff $C_6H_4 \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{SO}_2 \end{matrix} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \begin{matrix} (\text{CH}_3) \\ \text{SO}_2 \end{matrix} C_6H_4$
8. p-Toluolsulfodiethanolamid $C_6H_4 \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{SO}_2 \end{matrix} \cdot \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$
9. p-Toluolsulfomorpholid $C_6H_4 \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{SO}_2 \end{matrix} \cdot \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \end{matrix} \text{O}$

1. o- und p-Toluolsulfamid.



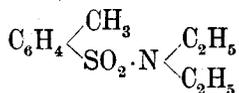
Die beiden Körper wurden erhalten durch Umsetzung der entsprechenden Toluolsulfochloride mit Ammoniak in wäßriger Lösung. Sie sind schwerlöslich in Wasser, leichtlöslich in Alkohol, Äther, Benzol und Alkalien. Meine pharmakologischen Versuche begannen damit, die narkotische Wirksamkeit des p-Toluolsulfamides an Fröschen, Meerschweinchen und Kaninchen festzustellen. Beim Frosch genügen 0,01—0,02 g, d. h. 1—2 ccm einer 1 % wäßrigen, schwach alkalischen Lösung, um nach etwa 10 Minuten vollständige Lähmung hervorzurufen. Die Injektion wurde in den Rückenlymphsack gemacht. Die Atmung ist anfangs beschleunigt, um jedoch rasch zur Norm zurückzukehren. Am bloßgelegten Herzen ist bei genannten Dosen keine Veränderung in der Herzaktion zu erkennen. Am Meerschweinchen und Kaninchen wurde nach innerlicher Darreichung von 0,4 g Toluolsulfamid pro Kilogramm Tier nach etwa 5 Minuten eine deutliche narkotische Wirkung beobachtet, die mit zunehmenden Dosen sich vertiefte. Das Präparat wurde in Form einer Emulsion mittelst Schlundsonde verabfolgt. 0,2 und 0,3 g pro Kilogramm Tier zeigten eine betäubende Wirkung, wobei die spontane Bewegung aufgehoben war. Bei 0,4 g ließen sich die Tiere in jeder Lage fixieren. Die Narkose war eine nicht gerade langanhaltende, sie betrug bei den höchsten zulässigen Dosen von 0,6 g pro Kilogramm etwa 6 Stunden. 0,7 g pro Kilogramm erwiesen sich als tödlich. Bei therapeutischen Dosen waren die Reflexe nur teilweise aufgehoben; der Kornealreflex war erhalten. Nach subkutaner Injektion in Form einer Emulsion mit Gummiarabikum trat die Wirkung nur langsam ein, während sie nach einer Injektion von 0,2 g Toluolsulfamid in schwach alkalischer Lösung in die Ohrvene rasch zu beobachten war. Das Toluolsulfamid scheint vom Blute rasch ausgeschieden zu werden, da die Narkose nach intravenöser Injektion von 30 ccm einer 1 %-igen Lösung sich rasch verflüchtigte (1/2 Stunde). 0,05 g Toluolsulfamid in die vena jugularis injiziert, verursachen leichte Sen-

kung des Blutdruckes, der jedoch rasch wieder normal wird. Die Atmung wird nicht beeinflusst. Im eingeeigneten und mit Äther ausgeschüttelten Harn konnte unverändertes Sulfamid nachgewiesen werden (ca. 40 % der verfütterten Menge).

Das o-Toluolsulfamid wurde in analoger Weise geprüft. Es zeigte sich in gleicher Richtung und in ungefähr gleichen Dosen wirksam wie das p-Derivat. Ein Unterschied in der Wirkung der beiden insomeren Verbindungen war nicht zu konstatieren.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Toluolsulfamid eine alkoholartige narkotische Wirkung äußert am Frosch, Meer-schweinchen und Kaninchen, die sich in einer Abnahme der Sensibilität und Reflexerregbarkeit und dem Verluste der Fähigkeit zur willkürlichen Bewegung manifestiert und bis zur vollständigen zentralen Lähmung fortschreiten kann.

2. o- und p-Toluolsulfodiäthylamid.



Die beiden Körper wurden dargestellt nach dem von Markwald (Ber. d. d. chem. Ges. Nr. 31 S. 3262) für p-Toluolsulfodiäthylamid beschriebenen Verfahren. 171 g (1 Mol.) reines Toluolsulfamid werden in ungefähr 1 Liter Alkohol (95 %) gelöst und unter Zugabe von 100 g Ätznatron, gelöst in 100 ccm Wasser, mit 218 g (2 Mol.) Bromäthyl versetzt. Hierauf wird im Autoklav während 24 Stunden auf 120° erhitzt. Der Druck steigt auf 10 Atm. Nach dem Erkalten wird vom ausgefallenen Bromnatrium abfiltriert und der Alkohol im Vakuum verjagt. Der Rückstand wird zur Entfernung des überschüssigen Alkalis dreimal mit Wasser ausgelaugt und getrocknet. Das o-Derivat bleibt als braungelbes Öl zurück, das in Äther aufgenommen und fraktioniert wird. Dickflüssiges Öl, schwerlöslich in Wasser, leichtlöslich in Alkohol, Azeton, Äther. Ausbeute 90 %. Siedepunkt 250°/20 mm.

Analyse: N-Bestimmung nach Kjeldahl.

0,2855 g Substanz brauchen 12,4 ccm n/10 H₂SO₄ = 0,0173 g N.

Berechnet auf C₁₁H₁₇O₂NS (M. G. 227, 2) = 6,16 % N.

Gefunden: 6,06 % N.

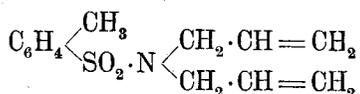
Das p-Toluolsulfodiäthylamid wird ebenfalls als braunes Öl erhalten, das beim Anreiben mit Wasser kristallinisch erstarrt. Schmelzpunkt 60°. Löst sich in Alkohol, Azeton, Äther, Chloroform. Kristallisiert aus siedendem Äther in großen Kristallen, aus Tetrachlorkohlenstoff in weißen Blättchen. Ausbeute quantitativ.

Den beiden isomeren Derivaten kommen narkotische Eigenschaften zu. Sie zeigen sich jedoch in ihren Wirkungen verschieden in dem Sinne, als dem o-Toluolsulfodiäthylamid eine intensivere Wirksamkeit zukommt. Die in ortho-Stellung substituierte Substanz wirkt am Frosch in Dosen von 0,1 und 0,2 ccm lähmend. Die Injektionen des öligen Körpers erfolgten in die beiden Schenkellymphsäcke. Am isolierten Herzen gibt sich die Wirkung in einer beschleunigten Herzaktion zu erkennen, die rasch normal wird. Die Atmung ist anfangs beschleunigt. Dem Kaninchen wurde die Substanz in Form einer Emulsion mit der Sonde in den Magen eingeführt als auch subkutan gespritzt. Dosen von 0,2 und 0,3 ccm pro kg Tier per os ließen keine besondere Wirkung erkennen, während 0,5 ccm bereits nach 5 Minuten Erscheinungen hervortreten ließen, die sich zuerst in unsicheren Gehbewegungen bemerkbar machten, um sich nach einer halben Stunde bis zur tiefen Betäubung und Schlaf zu steigern. Die Reflexerregbarkeit ist herabgesetzt, Lidreflex erhalten; der Schlaf dauerte etwa 8 Stunden; die Tiere erholten sich ziemlich rasch. 0,75 ccm zeigten ungefähr das gleiche Bild, nur daß die Wirkung bedeutend schneller eintrat und längere Zeit dauerte. Nach 10 Minuten ließen sich die Tiere auf den Rücken legen. 1 und 1,25 ccm rufen nach kurzer Zeit tiefe Narkose hervor. Reflexe sind vollständig aufgehoben. Bei Dosen von 1 ccm erholen sich die Tiere nur schwer, während 1,25 ccm nach 10—15 Stunden letal wirkten. Atmung ad exitum nur schwach. Respirations-

lähmung. Subkutan bewirken Dosen von 0,3 ccm nur leichte Betäubung, während 0,5 ccm einen zehnstündigen Schlaf hervorrufen, wobei die Reflexe erhalten bleiben. 1 ccm wirkt durchwegs letal. Die Reflexerregbarkeit ist bereits nach 1 Stunde aufgehoben. Ein gradueller Unterschied in der Wirkung bei oraler oder subkutaner Verabreichung ist nach den gemachten Beobachtungen kaum festzustellen. Die Resorptionsverhältnisse scheinen in beiden Fällen ungefähr dieselben zu sein.

Das p-Toluolsulfodiäthylamid ist am Kaninchen in Dosen von 0,5 und 0,75 g pro kg Tier wirkungslos. Gaben von 1 g bewirken Beruhigung und Aufhören der spontanen Gehbewegungen, das Tier legt sich auf die Seite; nach einer halben Stunde verträgt es Rückenlage. Nach 2 Stunden hat sich das Tier erholt. Die letale Dosis konnte nicht festgestellt werden. Das Präparat scheint vom Darm aus nur sehr langsam resorbiert zu werden, infolge seiner Schwerlöslichkeit, was die relative Ungiftigkeit erklärt.

3. o- und p-Toluolsulfodiallylamid.



Diese beiden Verbindungen, die in der Literatur nicht beschrieben sind, wurden analog dem beim o- und p-Toluolsulfodiäthylamid beschriebenen Verfahren dargestellt. 171 g (1 Mol.) Toluolsulfamid werden in 1 Liter Alkohol gelöst und 100 g Ätznatron, in 100 ccm Wasser gelöst, zugegeben. Die alkoholische Lösung wird mit 242 g (2 Mol.) Allylbromid während 24 Stunden im Autoklav auf 120° erhitzt. Der Versuch wurde auch am Rückflußkühler auf dem Wasserbade ausgeführt, wobei es sich jedoch zeigte, daß die Umsetzung sehr träge verläuft. Nach Beendigung der Reaktion wird vom ausgefallenen Bromnatrium abfiltriert und der Alkohol abdestilliert. Eine kleine Probe des Rückstandes wurde im Reagensglas mit Natronlauge behandelt, wobei ein Teil in Lösung ging, ein Beweis, daß unzersetztes Toluolsulfamid oder Monoderivat vorhanden ist. Der ölige

Rückstand wird daher mit 30 % Natronlauge zweimal durchgerührt und hierauf das Toluolsulfodiallylamid ausgeäthert und fraktioniert.

o-Toluolsulfodiallylamid ist ein gelbes, dickflüssiges Öl, Siedepunkt 190°/12 mm. Ausbeute 65 %.

p-Toluolsulfodiallylamid ist ein gelbes Öl vom Siedepunkt 206°/15 mm. Ausbeute 78 %.

Beide Derivate sind schwer löslich in Wasser, leichtlöslich in Alkohol, Äther, Azeton.

N-Bestimmung nach Kjeldahl.

0,1438 g Substanz brauchen 5,7 ccm n/10 H₂SO₄ = 0,0079 g N.
Berechnet auf C₁₃H₁₇O₂NS (M. G. 251,2) = 5,57 % N.

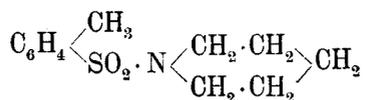
Gefunden: 5,5 %.

Die beiden Präparate wurden am Frosch, Meerschweinchen und Kaninchen auf die schlafmachenden und narkotischen Eigenschaften geprüft, wobei sich sowohl bei Kalt- als auch bei Warmblütern eine ausgesprochen narkotische Wirkung zeigte. Am Frosch rufen Dosen von 0,1 ccm, 0,3 ccm, 0,5 ccm, in den Bauchlymphsack injiziert, sofort vollständige Lähmung hervor; Reflexerregbarkeit ist aufgehoben; die Atmung und Herzaktion ist verlangsamt. Die genannten Dosen wirken sämtlich nach einer halben Stunde, nach 10 Minuten bzw. 2 Minuten letal. o- und p-Verbindungen erwiesen sich am Frosch in gleicher Weise wirksam. Am Meerschweinchen und Kaninchen wurden die beiden Substanzen in Form einer Emulsion mit der Sonde in den Magen eingeführt, als auch unter die Haut gespritzt. Bei subkutaner Verabreichung war die Resorption bedeutend verlangsamt. o-Toluolsulfodiallylamid macht in einer Dosis von 0,4 ccm pro kg Tier 6 Stunden Schlaf, wobei die Reflexe erhalten bleiben. 0,5 ccm pro kg Tier rufen nach 10 Minuten tiefe Narkose hervor, die etwa 8 Stunden dauert. Die Reflexerregbarkeit ist dabei vollständig aufgehoben. Eines der Versuchstiere ging bei genannter Dosis nach 12 Stunden ein. 0,75 ccm und 1 ccm pro kg Tier wirken letal. Tod erfolgt durch Respirationslähmung nach 12—15 Stunden. Subkutan konnte bei Dosen von 0,3 g pro kg Tier eine leicht-

gradige Beruhigung beobachtet werden, die sich in schwerfälligen Bewegungen und kurzer Seitenlage äußerte. Die Reflexe waren erhalten. 0,5 ccm verursachen nach einer halben Stunde tiefen Schlaf; Reflexe werden zum Teil aufgehoben. Die Tiere gehen bei dieser Dosis zum Teil ein. 0,75 ccm und 1 ccm führen nach 15—20 Stunden den Tod herbei.

Das p-Derivat erwies sich am Kaninchen weniger wirksam und weniger toxisch. Dosen von 0,3 bis 0,5 ccm zeigten per os eine leichte Beruhigung, schwankenden Gang und kurze Seitenlage. 0,75 ccm pro kg Tier bringen rasch narkotische Erscheinungen hervor. Bereits nach 10 Minuten lassen sich die Tiere in jeder Lage fixieren. Reflexerregbarkeit ist stark herabgesetzt; Lidreflex bleibt erhalten. Dauer der Narkose 7 Stunden. Dosen von 1 bis 1,5 ccm wirken prompt narkotisch. Die Versuchstiere gingen jedoch stets bei genannten Dosen nach 1 bis 2 Tagen ein, nachdem sie sich scheinbar wieder erholt hatten. Diese letalen Schädigungen dürfen selbstverständlich nicht als Kriterium der narkotischen Wirkungskraft der Substanz dienen, da sie mit der direkten Wirkung der Narkose nichts zu tun haben, sondern auf Erscheinungen sekundärer Art beruhen. Subkutan machten Dosen von 0,3, 0,5 und 0,75 ccm keine Erscheinungen, während 1 ccm pro kg Tier eine zweistündige Narkose hervorrufft, von der sich die Tiere rasch erholen. 1,5 ccm wirken letal.

4. p-Toluolsulfopiperidid.



Es wurde analog dem für Benzolsulfopiperidid von Ginzberg (Ber. d. d. chem. Ges. 36, 2706) beschriebenen Verfahren dargestellt. 47,7 g ($\frac{1}{4}$ Mol.) p-Toluolsulfochlorid werden in 300 ccm Äther gelöst und unter Rührung und Eiskühlung langsam eine Lösung von 44 g (ca. $\frac{1}{2}$ Mol.) Piperidin in 100 ccm Äther zugegeben. Das Rühren wird während einer Stunde fortgesetzt und nachher kurz auf dem Wasserbade erwärmt. Die eine

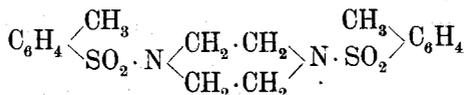
Hälfte tritt mit dem Sulfochlorid in Reaktion, während die andere Hälfte des Piperidins als Chlorhydrat ausfällt. Nach Beendigung der Reaktion wird abgenutscht und das Filtrat zur Entfernung des überschüssigen Piperidins mit 20 ccm n/HCl geschüttelt. Die getrocknete ätherische Lösung wird hierauf eingengt und das ausgefallene Piperidid aus Äther umkristallisiert. Große Prismen vom Schmelzpunkt 99°. Unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, Azeton; mäßig löslich in Äther.

N-Bestimmung nach Kjeldahl.

0,3675 g Substanz brauchen 15,2 ccm n/10 H₂SO₄ = 0,0219 g N.
 Berechnet auf C₁₂H₁₇O₂NS (M. G. 239,2) = 5,85 % N.
 Gefunden: 5,79 % N.

p-Toluolsulfopiperidid wurde als wasserunlösliche Substanz Kaninchen per os in feiner Anreibung mit Gummiarabikum verabfolgt. Dosen von 0,5, 1,0 und 3 g pro Kilogramm Tier zeigten keine narkotischen Erscheinungen. Die Tiere waren in jeder Beziehung vollständig normal. Aus dem eingedampften Harn konnte kein Piperidid gewonnen werden, dagegen gelang es, aus dem Kote ungefähr 1/2 g unverändertes Piperidid durch Ausschütteln mit Alkohol zu isolieren. Das Präparat scheint infolge seiner Schwerlöslichkeit in Wasser überhaupt nicht resorbiert zu werden; sowohl verdünnten Säuren als auch Alkalien gegenüber ist es in vitro sehr resistent. Eine Spaltung im Magen oder Darm ist demnach kaum zu erwarten.

5. p-Ditoluolsulfopiperazid.



Die im D.R.P. Nr. 70 056 als Zwischenprodukt bei der Piperazindarstellung erwähnte Substanz, die in der Literatur nicht näher beschrieben ist, wurde folgendermaßen hergestellt: 17,2 g (1/5 Mol.) Piperazin werden in 200 ccm Wasser gelöst unter Zugabe von 16 g reinem Ätznatron. Hierauf wird auf ca. 70° erwärmt und portionenweise unter Rühren 76,2 g

($\frac{2}{5}$ Mol.) p-Toluolsulfochlorid hinzugefügt. Das Piperazid fällt als schmutzig weißer Körper aus. Nach einer Stunde ist die Reaktion zu Ende. Das Piperazid wird von der wäßrigen Flüssigkeit getrennt und 3 mal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es wird aus Essigester umkristallisiert. F. P. 191°. Schwerlöslich in Alkohol, Äther, Azeton. Unlöslich in Wasser.

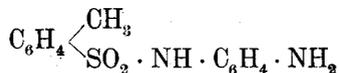
N-Bestimmung nach Kjeldahl.

0,2465 g Substanz brauchen 12,0 ccm n/10 H₂SO₄ = 0,0168 g N. Berechnet auf C₁₈H₂₂O₄N₂S₂ (M. G. 394,33).

Berechnet: 7,1% N. Gefunden: 6,82% N.

p-Ditoluolsulfopiperazid wurde als wasserunlösliches Präparat Kaninchen und Meerschweinchen mit der Sonde in Form einer Emulsion in den Magen gegeben. Dosen von 0,5, 1,0 und 2 g pro Kilogramm Tier erwiesen sich als unwirksam. Im eingengten Harn ließ sich durch Ausschütteln mit Essigester kein Piperazid nachweisen.

6. p-Toluolsulfonyl-p-Phenylendiamin.



Der Körper wurde dargestellt nach dem im Journal of chem. Soc. 87, 1302 beschriebenen Verfahren durch Kondensation von p-Nitroanilin mit p-Toluolsulfochlorid und nachfolgender Reduktion des erhaltenen Amins. 69 g ($\frac{1}{2}$ Mol.) p-Nitranilin werden in ca. 200 ccm trockenem Toluol gelöst und 45,2 g ($\frac{1}{4}$ Mol.) p-Toluolsulfochlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 3 Stunden auf 80° erhitzt, wobei das p-Nitroanilinchlorhydrat ausfällt. Das Filtrat wird am Vakuum eingengt und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Prismatische Kristalle vom F. P. 190°. Ausbeute an Nitrokörpern 70%.

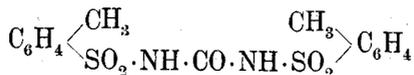
Der Nitrokörper wird mit Eisenfeile und Essigsäure in alkoholischer Lösung reduziert und das Amid aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Feine glänzende Nadeln vom F. P. 186°. Ausbeute 65%.

Eine narkotische Wirkung fehlte der Substanz vollkommen, dagegen wurde eine mäßige Temperaturherabsetzung am nicht

fiebernden Tier konstatiert, wie sie in folgender Tabelle ausgedrückt ist. Die Toxizität ist gering.

Dosis (pro Kilogramm)	0,5 g	1,0 g	1,5 g	2,0 g	let. Dosis
Temperaturherabsetzung . . .	0,3°	0,7°	0,9°	1,7°	2 g

7. p-Ditoluolsulfoharnstoff.



19,1 g ($\frac{1}{10}$ Mol.) fein pulverisiertes p-Toluolsulfochlorid werden mit 3 g ($\frac{1}{20}$ Mol.) pulverisiertem Harnstoff in einer Reibschale innig gemischt und in einem weithalsigen Rundkölbchen im Ölbad erhitzt. Die bei 60° weich gewordene Reaktionsmasse schäumt bei 120° leicht auf unter Salzsäureabspaltung. Die Schmelze wurde während 1 Stunde auf 130° erhitzt, wobei sie wieder festere Konsistenz annahm. Nach dem Erkalten wird die Masse pulverisiert und 3 mal mit 100 ccm warmem Wasser ausgelaugt, zur Entfernung von unverändertem Harnstoff. Eine Probe wird im Reagenzglas mit Äther ausgeschüttelt und das Filtrat mit Diäthylamin auf Anwesenheit von unverändertem Toluolsulfochlorid geprüft. Es entsteht kein Niederschlag von Diäthylaminchlorhydrat. Nach dem Trocknen wird das schmutzigweiße Rohprodukt in heißem Alkohol gelöst, dem ich nach dem Erkalten Äther zufügte (2 : 1). Der Körper kristallisiert aus einer Kältemischung in kleinen Nadeln. Der Schmelzpunkt liegt über 250°. Unlöslich in Wasser, schwerlöslich in Äther. Leichtlöslich in Alkohol, Azeton. Ausbeute quantitativ.

Analyse.

0,1784 g Substanz gaben: 0,3191 g CO₂ und 0,1355 g H₂O.

Berechnet auf C₁₅H₁₆O₅N₂S₂ (M. G. 368,28).

Berechnet: 48,87% C.

Gefunden: 48,79% C.

„ 4,34% H.

„ 4,22% H.

N-Bestimmung.

0,1706 g Substanz gaben: 11,7 ccm N bei 20° 733 mm = 0,0132 g N.

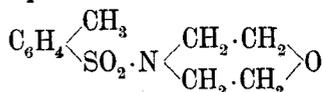
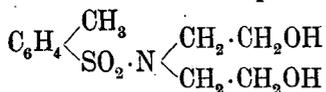
Berechnet: 7,6% N.

Gefunden: 7,73% N.

Es wurde versucht, die Umsetzung von 1 Mol. Harnstoff mit 1 Mol. Toluolsulfochlorid vorzunehmen zwecks Herstellung des Monosubstitutionsproduktes. Es bildete sich aber stets Disubstitutionsprodukt. Auch mit Urethan gelang die Kondensation mit Toluolsulfochlorid nicht.

Ditoluolsulfoharnstoff wurde am Kaninchen auf seine narkotische Wirkung geprüft. Als wasserunlösliches Präparat wurde es in feiner Anreibung mit Gummiarabikum mit der Schlundsonde in den Magen eingeführt, wobei sich Dosen von 0,5, 0,7, 1,0, 2,0 und 3 g pro Kilogramm Tier als durchaus unwirksam erwiesen. Irgendwelche Erscheinungen waren nicht zu beobachten. Die Substanz scheint infolge ihrer Unlöslichkeit den Organismus unzersetzt zu passieren, was der Nachweis beträchtlicher Mengen im Kot zeigte; im Harn war kein Ditoluolsulfoharnstoff nachzuweisen.

8. p-Toluolsulfodiäthanolamid und
9. p-Toluolsulfomorpholid.



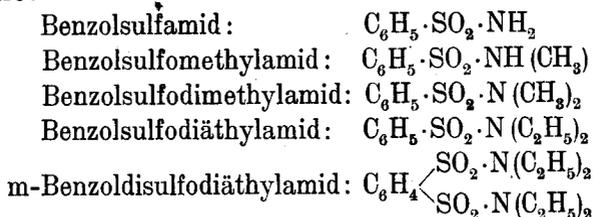
34,8 g ($\frac{1}{5}$ Mol.) p-Toluolsulfamid werden in ca. 200 ccm Alkohol gelöst und unter Zugabe von 16 g ($\frac{1}{5}$ Mol.) Glykolchlorhydrin und 8 g Ätznatron während 5 Stunden im Autoklav auf 120° erhitzt. Dann werden dieser Reaktionsmasse weitere 16 g Glykolchlorhydrin und 8 g Ätznatron in alkoholischer Lösung zugefügt und weitere 8 Stunden auf 120° erhitzt. Nach Beendigung der Umsetzung wird vom ausgefallenen Chlornatrium abfiltriert und die Lösung eingeengt, worauf Diäthanolamid ausfällt. Waschen mit Wasser. Lösen in Essigäther und fällen mit Äther. Kristallisiert nur schwer. Schmelzpunkt 99°. Ziemlich leicht löslich in Wasser. Unlöslich in Äther. Löslich in Alkohol.

Beim Erhitzen des Diäthanolamids auf ca. 200° im Vakuum wird Wasser abgespalten, es bleibt das p-Toluolsulfomorpholid zurück, das beim Erkalten erstarrt. Umkristallisieren aus Alkohol. Schmelzpunkt 146—147°, was mit dem in der Literatur angegebenen Schmelzpunkt übereinstimmt und so die Identität des Diäthanolamids beweist.

Beide Präparate waren am Kaninchen absolut unwirksam. Selbst bei Dosen von 2 g pro kg Tier waren keine narkotischen Erscheinungen zu beobachten.

II. Benzolsulfosäurederivate.

Zur Untersuchung gelangten folgende Derivate der Benzolsulfosäure:



Sämtliche Präparate sind in der chemischen Literatur beschrieben. Sie wurden dargestellt durch Umsetzung der entsprechenden Sulfochloride mit Ammoniak oder substituierten Aminen in wässriger Lösung. Wie Hinsberg und andere (Ber. d. d. chem. Ges. XXIII, 2962) gezeigt haben, tritt Benzolsulfochlorid leicht in Wechselwirkung mit primären und sekundären Aminen und anderen Derivaten des hydrierten Stickstoffes unter Bildung substituierter Amide der Benzolsulfosäure. Die Sulfochloride erhielt ich aus den Alkalisalzen der Sulfosäuren durch Behandeln mit Phosphorpentachlorid. Benzolsulfamid und die alkylierten Derivate lösen sich leicht in Alkohol, Äther, Azeton, während ihre Wasserlöslichkeit gering ist; sie beträgt bei Benzolsulfamid ungefähr 0,3 %.

Meine pharmakologischen Prüfungen der genannten Derivate begannen mit einer genauen Feststellung der Benzolsulfamidwirkung an Fröschen, Meerschweinchen und Kaninchen, wie das bereits beim p-Toluolsulfamid geschehen war. Die Untersuchungen förderten insofern interessante Resultate zutage, als die Wirkung des Benzolsulfamids von derjenigen der homologen Toluolsulfamide beträchtliche Unterschiede aufwies. Auch hier war, wie übrigens auch bei den am N alkylierten Derivaten, die narkotische Wirksamkeit festzustellen, sowohl an Warm- wie Kaltblütern. Bei großen Dosen trat jedoch letztere mehr

und mehr zurück und war durchkreuzt oder ganz verdeckt von Krampferscheinungen, eine Beobachtung, die bei Toluolsulfamid und dessen Abkömmlingen nicht gemacht werden konnte. Die Toxizität scheint etwas geringer zu sein als beim p-Toluolsulfamid. Beim Frosch genügen 2 ccm einer einprozentigen Lösung, die zur Erhöhung der Löslichkeit des Sulfamids ganz schwach alkalisch gemacht wurde, in den Bauchlymphsack injiziert, um vollständige Lähmung hervorzurufen; das Tier reagiert auf Hautreize nicht mehr. Vereinzelt konnten bei 0,04 g kurzdauernde Muskelkontraktionen und Zuckungen beobachtet werden. Am bloßgelegten Herzen war bei dieser Dosis eine Verlangsamung der Herzstätigkeit festzustellen. Beim Meerschweinchen und Kaninchen genügen per os 0,5 g pro kg Tier, um mehrstündigen Schlaf hervorzurufen, wobei die Reaktion auf äußere Reize zum Teil stark abgeschwächt, zum Teil ganz aufgehoben war. Die Toxizitätsgrenze scheint bei 0,8 g pro kg Tier zu liegen. Bei einem 250 g schweren Meerschweinchen erzeugten 0,5 g Benzolsulfamid in ca. 100 ccm Wasser gelöst (schwach alkalisch) subkutan nach vorhergehender Erschlaffung und Somnolenz eine Spannung in den hinteren Extremitäten und mehrere Stunden andauernde Krämpfe der Kaumuskulatur. Am Kaninchen waren die Krampferscheinungen bei Dosen von 1 bis 1,5 g pro kg Tier sowohl bei oraler wie bei subkutaner Verabreichung festzustellen. Bei 1,5 g waren die narkotischen Effekte fast ganz aufgehoben; in den Vordergrund traten neben Spannungserscheinungen in den Extremitäten schwere Streckkrämpfe, die sich teils spontan, teils auf äußern Reiz auslösten; daneben waren tonische Krämpfe der Kaumuskulatur zu beobachten. Genannte Dosen führen stets den Tod herbei. Der Blutdruck wird durch intravenöse Injektion von Benzolsulfamidlösung nicht merklich beeinflusst.

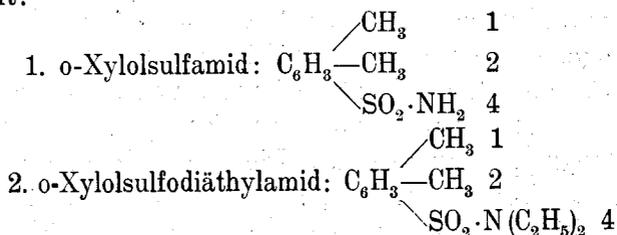
Prinzipiell gleich war die Wirkung bei Verabreichung von alkylierten Benzolsulfamiden. Die Erwartung eines energischeren Effektes der am Stickstoff alkylierten Verbindungen war ebensowenig wie bei den alkylierten Toluolsulfamiden zu konstatieren. Auch konnte ein Unterschied in der Wirkungsweise der in der Amidogruppe methylierten oder äthylierten Körper

nicht beobachtet werden. Beim Benzolsulfodiäthylamid äußerte sich die Wirkung am Kaninchen zuerst in Erschlaffung mit vorübergehender Dyspnoe und Schläfrigkeit, dann trat Spannung in den Extremitäten ein, der sich heftige klonische Krämpfe hinzugesellten. Dosen von 0,5 g pro kg Tier waren von schwacher narkotischer Wirkung, Krampferscheinungen wurden nicht beobachtet. Bei Dosen von 1 bis 1,5 g pro kg Tier war die Narkose nur im Anfangsstadium rein; nach ungefähr 2 Stunden stellt sich regelmäßig spastische Lähmung ein, die letal endigte. Bei Fröschen wurde nach Injektion von 20 ccm einer gesättigten Lösung von Benzolsulfodiäthylamid (ca. 0,1 %) nur Lähmung beobachtet. Ganz ähnlich gestaltete sich das Bild sowohl in qualitativer wie quantitativer Hinsicht bei Monomethylamid und Dimethylamid; von Benzolsulfomethylamid wurde das Natriumsalz isoliert und in wäßriger Lösung, die alkalisch reagierte, Kaninchen subkutan gegeben; dabei führten 0,5 g pro kg Tier unter Auslösung heftiger Streckkrämpfe den Tod herbei. Die stark alkalische Lösung wirkt hämolytisch.

Im Gegensatz zu diesen monosulfurierten Benzolderivaten war das Diäthylamid der m-Benzoldisulfosäure ohne jede pharmakologische Wirksamkeit; das Präparat ist wenig toxisch, indem Dosen von 1,0, 2,0 und 3,0 g keine Erscheinungen zeigten. Aus dem Kote konnten beträchtliche Mengen (ca. 50 %) isoliert werden durch Ausschütteln mit Alkohol, was für eine mangelhafte Resorption infolge der schweren Wasserlöslichkeit sprechen würde.

III. o-Xylolsulfosäurederivate.

Es wurden dargestellt und auf ihre narkotische Wirksamkeit geprüft:



In der chemischen Literatur ist das Amid und Dimethylamid beschrieben, während ich über das Diäthylamid keine Angaben vorfand.

208 g trockenes o-xyloisulfosaures Natrium werden in einem Rundkolben mit 300 g Phosphorpentachlorid behandelt und nach Beendigung der heftigen Reaktion die gallertige Masse in Eiswasser gegossen. Das zuerst ölige Sulfochlorid erstarrt nach nochmaligem Waschen kristallinisch. Es wird aus Äther umkristallisiert. Kurze Nadeln vom Schmelzpunkt 51° . Ausbeute 65% .

Zur Darstellung des Amids wird das Sulfochlorid mit konzentriertem wäßrigen Ammoniak umgesetzt und aus Alkohol kristallisiert. F.P. 144° .

Um das o-Xyloisulfodiäthylamid zu erhalten, löse ich 102,5 g Sulfochlorid ($\frac{1}{2}$ Mol.) in 300 ccm Äther und versetze unter Rühren und Eiskühlen langsam mit einer Lösung von 73 g (1 Mol.) Diäthylamin in 100 ccm Äther. Es fällt eine weiße Masse von Diäthylaminchlorhydrat aus, die abgenutscht wird. Nach dem Trocknen des ätherischen Filtrates wird es im Vakuum eingeengt und das zurückbleibende braune Öl mit Wasser angerieben, wobei es kristallinisch erstarrt. Umkristallisieren aus Methylalkohol. F.P. 66° . Unlöslich in Wasser, leichtlöslich in Alkohol, Äther, Azeton. Ausbeute 75% .

N-Bestimmung nach Kjeldahl.

0,3120 g Substanz brauchen 12,5 ccm $n/10$ $H_2SO_4 = 0,0175$ g N.

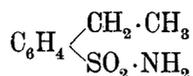
Berechnet auf $C_{12}H_{19}O_2NS$. Mol. G. 241,2.

Berechnet $5,8\%$ N. Gefunden $5,6\%$ N.

Beiden Substanzen kommt in ihrer Wirkung auf den Tierorganismus ein narkotischer Grundcharakter zu, wenngleich sich die narkotischen Effekte nicht in dem Maße manifestieren wie bei den homologen Benzol- und Toluolderivaten. Die geringere Wirksamkeit und Toxizität ist wohl dem „dystherapeutischen Effekt“ (Ehrlich) der zweiten in den Benzolkern eingetretenen Methylgruppe zuzuschreiben. Die Xyloisulfamidwirkung äußerte sich am Frosch in einer schlaffen Lähmung; es wurden Dosen von 0,02 und 0,04 g in schwach alkalischer wäßriger Lösung

in die Schenkellymphsäcke injiziert. Am Meerschweinchen genügten Dosen von 2 g pro kg Tier per os, um schleppende Gehbewegungen und Schläfrigkeit nach 1 Stunde hervorzurufen; geringere Dosen waren unwirksam; 4,5 g pro kg Tier zeigten schon nach einer halben Stunde Betäubung und Somnolenz, die Reflexerregbarkeit war erhalten. Das Xylolsulfodiäthylamid machte am Meerschweinchen erst in Dosen von 3 g pro kg Tier, mit der Schlundsonde verabreicht, narkotische Effekte, die qualitativ von denjenigen des Amids nicht verschieden waren. Ähnliche Erscheinungen waren mit beiden Präparaten am Kaninchen zu beobachten, die sich auch hier als wenig toxisch erwiesen. Dosen unter 2 g pro kg Tier in Emulsion mit der Sonde gegeben waren ohne Wirkung, während letztere Menge Beruhigung und unsichere Gehbewegungen erzeugte, die nach etwa 1½ Stunden aufgehoben waren. Mit steigenden Dosen vertieften sich die schlafmachenden Erscheinungen, die beim Xylolsulfamid nach Gaben von 4 g pro kg zu einem einstündigen Schlaf führten. Die Reflexerregbarkeit war erhalten. Die Toxizitätsgrenze war wegen der außerordentlich geringen Giftigkeit der beiden Substanzen nicht zu ermitteln.

IV. p-Äthylbenzolsulfamid.

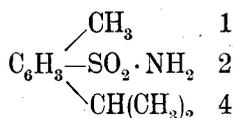


Die Verbindung wird dargestellt nach Sempotowski, Ber. d. d. chem. Ges. XXII, 2663. Äthylbenzol (50 ccm) wird zum Sieden erhitzt und unter Rühren ein gleiches Volumen konzentriertes H_2SO_4 langsam zugegeben. Die gebildete p-Äthylbenzolsulfosäure wird mit Phosphorpentachlorid umgesetzt und das Äthylbenzolsulfochlorid mit konzentrierten Ammoniak in der Hitze in das Sulfamid übergeführt. p-Äthylbenzolsulfamid ist schwerlöslich in Wasser, leichtlöslich in Alkohol und Äther. Kristallisiert aus verdünntem Alkohol in glänzenden Nadeln. F. P. 109°.

p-Äthylbenzolsulfamid wurde am Kaninchen auf seine narkotische Wirksamkeit geprüft. Als in Wasser schwerlöslicher Körper wurde die Verbindung in Form einer Emulsion mittels

Schlundsonde in den Magen eingeführt. Dosen von 0,5 g pro Kilogramm Tier verursachten Beruhigung, ließen jedoch keine Narkose erkennen; auch 0,75 g pro Kilogramm Tier bewirkten keine Narkose. 1 g pro Kilogramm Tier verursachte ausgesprochene narkotische Erscheinungen. Kurze Zeit (10 Minuten) nach der Eingabe machten die Tiere unsichere Gehbewegungen und legten sich auf die Seite. Nach einer halben Stunde ließen sich die Tiere in jeder Stellung fixieren. Reflexerregbarkeit ist herabgesetzt, Kornealreflex ist erhalten. Die Narkose dauerte ca. 2 Stunden. Die Tiere erholten sich rasch. Bei Gaben von 1,5 g pro Kilogramm Tier waren die gleichen Erscheinungen zu konstatieren. Die Narkose dauerte ca. 4 Stunden. 2 g pro Kilogramm Tier wirkten bereits stark toxisch. Die Tiere gingen bei dieser Dosis zum Teil ein nach etwa 10 Stunden.

V. p-Cymolsulfamid.



Beim Lösen von Cymol in konzent. H_2SO_4 von 100° entsteht nur α -Sulfosäure (Kelbe, Ber. d. d. chem. Ges. XXI, 1059). Diese wurde auf bekannte Weise mit Phosphorpentachlorid behandelt und das gebildete Cymolsulfochlorid mit konzent. Ammoniak in das Amid übergeführt. Kristallisiert aus heißem Wasser in glänzenden Blättchen. p-Cymolsulfamid ist schwerlöslich in Wasser, leichtlöslich in Alkohol und Äther. F. P. 115° .

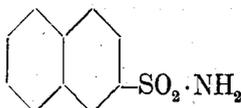
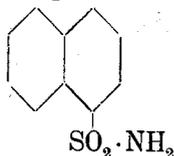
p-Cymolsulfamid, das Kaninchen in Form einer Emulsion mit der Schlundsonde gegeben wurde, verursachte in Dosen von 1 g pro Kilogramm Tier leichte narkotische Erscheinungen. Nach einstündiger Seitenlage erholten sich die Tiere rasch. Gaben von 0,5 g und 0,75 g pro Kilogramm Tier waren ohne sichtbare Wirkung. 1,5 g pro Kilogramm Tier wirkte prompt narkotisch. Die Tiere ließen sich bereits nach $\frac{1}{4}$ Stunde auf den Rücken legen. Reflexerregbarkeit war stark herabgesetzt. Kornealreflex erhalten. Die Narkose dauerte ca. 4 Stunden. Die Tiere erholten sich nur langsam. Bei Dosen von 2 g pro Kilogramm

Tier stellten sich schwere Streckkrämpfe ein; genannte Gaben führten nach ca. 10 Stunden stets den Tod des Versuchstieres herbei.

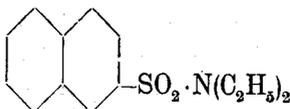
VI. Naphthalinsulfosäurederivate.

Zur Prüfung gelangten folgende Substanzen:

α - und β -Naphthalinsulfamid:



β -Naphthalinsulfodiäthylamid:



Die Naphthalinsulfamide sind in der Literatur beschrieben, über β -Naphthalinsulfodiäthylamid fand ich keine Angaben (Schey, Rev. des trav. chim. XVI, 181).

Amid und Diäthylamid wurden durch Umsetzung des Naphthalinsulfchlorids, das aus Sulfosäure und Pentachlorid erhalten wurde, mit wäßrigem Ammoniak bezw. Diäthylamin erhalten, analog dem Verfahren, das bei vorherigen Körpern beschrieben wurde. β -Naphthalinsulfodiäthylamid wird als braunes Öl erhalten, das beim Anreiben mit Wasser kristallinisch erstarrt. Löslich in Alkohol und Äther. Sehr schwer löslich in Wasser. Kristallisiert aus Äther in schönen prismatischen Nadeln vom Schmelzpunkt 99°.

N-Bestimmung nach Kjeldahl.

0,3368 Substanz brauchen 12,5 ccm n/10 H_2SO_4 = 0,0175 g N. Berechnet auf $C_{14}H_{17}O_2NS$ (M. G. 263,2).

Berechnet: 5,32% N. Gefunden: 5,19% N.

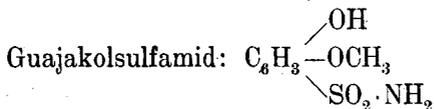
α - und β -Naphthalinsulfamid und β -Naphthalinsulfodiäthylamid wurden am Frosch, Meerschweinchen und Kaninchen geprüft. Narkotische Wirkung zeigte nur das Amid, während die am Stickstoff zweifach äthylierte Substanz auch in Dosen von 3 g pro kg Tier wirkungslos war. Am Frosch äußerte sich die

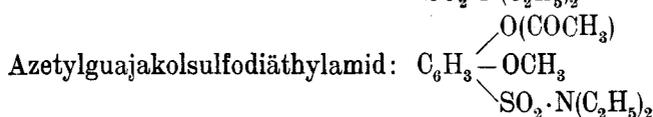
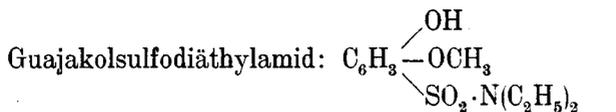
Naphthalinsulfamidwirkung bei Injektion von 5 ccm einer 0,5 % Lösung, die zur Erhöhung der Löslichkeit schwach alkalisch gemacht wurde, in vollständiger zentraler Lähmung. Die Tiere ließen sich in jeder Stellung fixieren. Veränderungen in der Atmungs- oder Herzfrequenz waren nicht zu konstatieren. Meer-schweinchen und Kaninchen wurde die Substanz in Form einer Emulsion in den Magen eingeführt. Dosen von 0,5 g pro kg Tier erwiesen sich als wenig wirksam; immerhin waren deutliche Symptome leichtgradiger Lähmung wahrzunehmen. Die Tiere verharrten meist in Ruhelage, Gehbewegungen waren unsicher und schleppend, Kopf gesenkt. Die Tiere erholten sich rasch. Bei Verabreichung von 1 g pro kg Tier traten die narkotischen Erscheinungen deutlich hervor; außer den bereits bei kleinen Dosen gemachten Beobachtungen war einstündige Seitenlage zu konstatieren. Reflexerregbarkeit war erhalten. Mit steigenden Dosen vertiefte sich die Narkose. Bei 2 g pro kg Gewicht verharrten die Tiere bereits nach $\frac{1}{4}$ Stunde in Rückenlage und reagierten nicht mehr auf Hautreize. Die Narkose dauerte bei genannter Gabe etwa 8 Stunden; die Tiere erholten sich nur schwer. Krämpfe wurden nicht beobachtet. Die Grenzdosis liegt zwischen 2,5 und 3 g, da bei letzteren Gaben die Tiere meist eingingen.

Wirkungsunterschiede der beiden isomeren Sulfamide wurden nicht festgestellt. Es gelang, im eingeengten und mit Äther ausgeschüttelten Harn geringe Mengen unverändertes Sulfamid nachzuweisen. Die Unwirksamkeit des Diäthylamids ist wahrscheinlich auf seine Unlöslichkeit zurückzuführen; während die Amide in der alkalischen Darmflüssigkeit gelöst werden, scheint ersteres den Organismus unzersetzt zu passieren. Ich konnte im Kot etwa die Hälfte des verabreichten Diäthylamids wiederfinden durch Ausschütteln mit Äther.

VII. Derivate der 1, 2, 4-Guajakolsulfosäure.

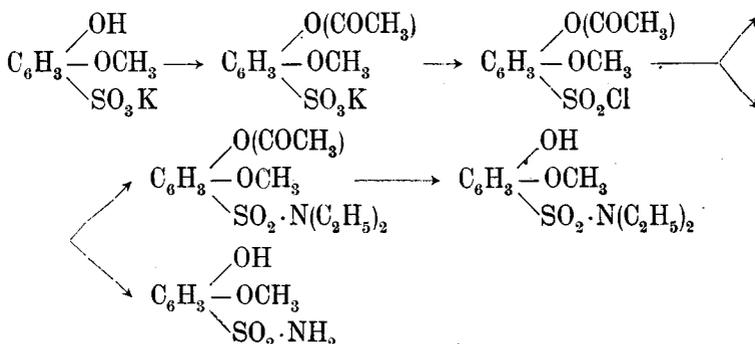
Es handelt sich um folgende Substanzen:





Als Ausgangssubstanz diente das Kaliumsalz der 1, 2, 4-Guajakolsulfosäure. Dieses wurde, indem ich die phenolische Hydroxylgruppe durch Azetylierung schützte, mit Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid in das Sulfochlorid übergeführt, welches durch Behandeln mit Ammoniumcarbonat oder Diäthylamin die entsprechenden Azetylguajakolsulfoderivate lieferte. Der Essigsäurerest wurde mit alkoholischer Kalilauge verseift.

Formulierung:



726 g guajakolsulfosaures Kalium werden bei 120° getrocknet und am Rückflußkühler im Ölbad während 8 Stunden mit ungefähr 500 g Essigsäureanhydrid auf 140° erhitzt. Es entsteht eine klare sirupöse Lösung, die nach Beendigung der Reaktion in einem Mörser angestoßen und mit kaltem Alkohol tüchtig durchgerieben wird, worauf sie kristallinisch erstarrt. Nach dem Abnutschen wird mit Alkohol von 0° zwecks Entfernung des Anhydrids mehrmals gewaschen und mit Äther nachgespült. Weiße kristallinische Masse, die im Vakuum getrocknet wird. Leichtlöslich in Wasser, schwerlöslich in kaltem Alkohol und Azeton. Kristallisiert aus Äther in Nadeln. Ausbeute 90%.

284 g Azetylkörper werden in einem geräumigen Rundkolben mit 350 g Phosphorpentachlorid behandelt. Nach Ablassen der stürmischen Reaktion wird noch 2 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Es entsteht eine gelbbraune Gallerte, die nach dem Erkalten in viel Eiswasser eingetragen wird, wobei sich ein braunes Öl abscheidet, das nur schwer kristallinisch erstarrt. Mehrmaliges Erneuern des Waschwassers und tüchtiges Reiben bringen das Öl zum Erstarren. Zur vollständigen Entfernung von POCl_3 wird auf der Nutsche gut ausgewaschen, getrocknet im Vakuum mit Phosphorpenoxyd und aus Äther umkristallisiert: Lange Nadeln vom F.P. 132° . Ausbeute 65%.

Das Azetylguajakolsulfochlorid ist leicht löslich in Toluol, Benzol, Xylol, schwerer löslich in Äther; durch warmen Alkohol wird es verseift. (Geruch nach Essigester.)

Chlorbestimmung: 0,2 g Substanz werden mit chlorfreier Lauge gekocht, salpetersauer gemacht und mit Eisenammoniakalaun eiskalt nach Volhard titriert.

25,0 ccm n/10 AgNO_3

17,35 „ n/10 KCNS

7,65 „ n/10 AgNO_3 = 0,02712 g Cl.

Berechnet für $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_5\text{SCl}$. M. G. 264,6. 13,4% Cl.

Gefunden: 13,56 Cl.

Die Darstellung des Sulfochlorids kann mit Vorteil mit Thionylchlorid ausgeführt werden. 284 g Azetylkörper werden am Rückflußkühler mit 200 g Thionylchlorid während 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Äther aufgenommen und umkristallisiert. Ausbeute 75%.

Es wurde auch versucht, das Sulfochlorid darzustellen durch Behandeln von Guajakol mit Chlorsulfonsäure in der Kälte. 500 g Chlorsulfonsäure befinden sich in einem mit Rührwerk und Eintropfvorrichtung versehenen Kolben. Sobald sich die Temperatur der Säure unter 0° gesenkt hat, wird mit dem langsamen Eintropfen von 120 g Guajakol begonnen. Temperatur steigt nicht über 2° . Rühren während 8 Stunden. Nach Be-

endigung der Reaktion wird in Eiswasser eingegossen, wobei jedoch nur wenig Sulfochlorid (5 g) erhalten wurde, da sich der größte Teil der Reaktionsmasse zu Sulfosäure verseifte. Während bei der Salizylsäure die gleiche Versuchsanordnung zum Ziele führt, scheint es hier nicht ohne weiteres möglich zu sein, das primär gebildete Sulfochlorid in guter Ausbeute zu isolieren.

Das nach den beschriebenen Methoden erhaltene Azetylguajakolsulfochlorid wurde nun einerseits in Guajakolsulfamid, andererseits in Azetylguajakolsulfodiäthylamid und Guajakolsulfodiäthylamid übergeführt.

50 g Azetylguajakolsulfochlorid werden im Mörser mit einem Überschuß von Ammoniumkarbonat fein verrieben und auf dem Wasserbad bis zum Nachlassen der CO_2 -Entwicklung erwärmt. Dann übergießt man die halbfeste rötliche Masse mit siedendem Wasser, wobei das Amid und Ammoniumchlorid in Lösung geht. Dann wird der Azetylkörper in der Hitze mit KOH verseift (Zugabe von KOH, bis Lösung phenolphthalein-alkalisch reagiert). Nach dem Erkalten wird mit HCl schwach angesäuert und die schmutziggelbe Masse aus heißem Wasser umkristallisiert. Das Guajakolsulfamid bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 171°. Schwerlöslich im kalten Wasser, mäßiglöslich in Äther, leichtlöslich in Alkohol und Azeton.

132 g ($\frac{1}{2}$ Mol.) Azetylguajakolsulfochlorid werden portionenweise in eine Lösung von 73 g (1 Mol.) Diäthylamin in 300 ccm Äther unter Rühren und Eiskühlen eingetragen. Neben Diäthylaminchlorhydrat scheidet sich ein Teil des Azetylguajakolsulfodiäthylamids aus. Die Azetylgruppe wird durch das Diäthylamin nicht verseift (unlöslich in Alkalien). Zur Entfernung des Diäthylaminchlorhydrates aus dem Niederschlage wird auf der Nutsche mit Wasser gewaschen und das Azetylguajakolsulfodiäthylamid aus Alkohol oder Äther umkristallisiert. Das ätherische Filtrat wird getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das zurückbleibende braune Öl erstarrt beim Anreiben mit Wasser. Umkristallisieren aus Alkohol. Die Substanz kristallisiert aus Alkohol in langen prismatischen Nadeln und in filzigen Nadeln aus Äther. Schwerlöslich in Wasser. F.P. 118°. Ausbeute 85 g.

N-Bestimmung.

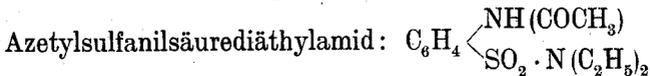
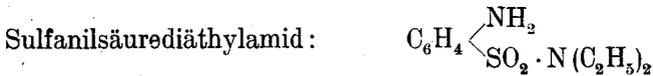
0,1040 g Substanz gaben 4,2 ccm N (22,5 °/719 m).

Berechnet: 4,65 % N. Gefunden: 4,43 % N.

Die 3 Guajakolsulfosäurederivate wurden am Meerschweinchen und Kaninchen auf ihre narkotische Wirkung geprüft, und zwar wurden das Diäthylamid und dessen Azetylkörper als schwerlösliche Substanzen in Emulsion per os verabfolgt in Dosen bis zu 2 g pro kg Tier. Dabei war irgendeine Wirkung nicht zu beobachten. Am fiebernden Tier riefen genannte Substanzen keine Temperaturherabsetzung hervor. Guajakolsulfamid wurde in Dosen von 0,5, 1,0 und 1,5 g subkutan gegeben. Narkose wurde dabei nie konstatiert, dagegen schienen Gaben von 1 g und 1,5 g eine geringgradige Beruhigung zu verursachen, indem die Tiere sich nur schwerfällig fortbewegten oder ruhig in einer Ecke des Käfigs sitzen blieben.

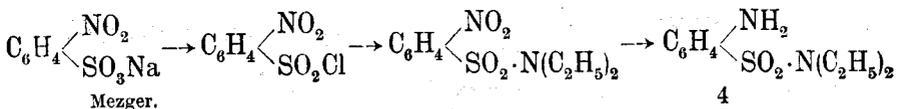
VIII. Derivate der Sulfanilsäure.

Es kommen folgende Derivate in Betracht:

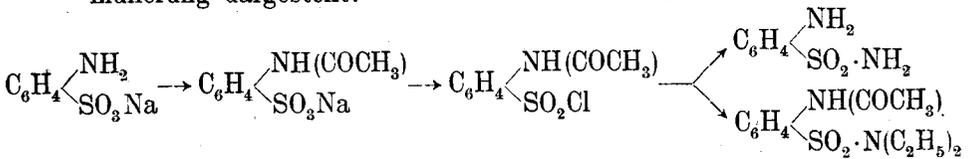


Von diesen 3 Substanzen ist in der Literatur das Sulfanilsäureamid beschrieben (Gelmo, Jahrb. f. pr. Ch. 77, 369). Als Ausgangsmaterial diente für 2 Substanzen sulfanilsaures Na, während ich zur Darstellung von Sulfanilsäurediäthylamid von p-Nitrobenzolsulfosäure ausging, die ich über das Chlorid in das Diäthylamid überführte und dann reduzierte.

I.



II. Die beiden andern Körper wurden nach folgender Formulierung dargestellt:



Ad I. p-nitrobenzolsulfosaures Natrium wird nach Wohlfahrt (Jahrb. f. pr. Ch. 66, 553) dargestellt. 300 g kristallisiertes Natriumsulfid werden in der Wärme in 1500 ccm Alkohol gelöst und 48 g feinzerriebener Schwefel zugegeben, der rasch in Lösung geht. Die alkoholische Lösung von Natriumdisulfid wird langsam in eine Lösung von 320 g p-Nitrochlorbenzol in 500 ccm Alkohol gegossen und 2 Stunden gekocht. Es fällt p-Dinitrodiphenylsulfid aus, das nach dem Erkalten abgesogen und zur Entfernung des Kochsalzes mit Wasser ausgewaschen wird. 270 g Disulfid werden mit 840 ccm rauchender HNO_3 zu Sulfon oxydiert, das nach dem Verdünnen des Reaktionsproduktes mit Wasser als Sulfosäure in Lösung geht. Diese wird soda-alkalisch gemacht und eingedampft. Das Natriumsalz kristallisiert aus. Ausbeute 60 %.

100 g p-nitrobenzolsulfosaures Natrium werden mit 80 g pulverisiertem Pentachlorid innig gemischt und nach Beendigung der heftigen Reaktion und einstündigem Erwärmen auf dem Wasserbade die gelatinöse Masse in Eiswasser eingetragen. Das sich abscheidende gelbe Öl erstarrt rasch kristallinisch. Nach dem Trocknen im Vakuum wird das Sulfochlorid aus Ligroin umkristallisiert. Schöne Nadeln vom F. P. 81°. Ausbeute 55 g. Ekbohm (Ber. d. d. chem. Ges. 35, 653) gibt den Schmelzpunkt des p-Nitrobenzolsulfochlorids bei 79,5—80,5° an, während Limpricht (A. 177 pag. 74) es als Öl deklariert; es dürfte sich beim letzteren um unreines Produkt gehandelt haben.

Chlorbestimmung nach Volhard.

0,2 g Substanz brauchen 25 ccm n/10 AgNO_3 } = 9 ccm n/10 AgNO_3
 16 ccm n/10 KCNS }
 Berechnet: 16,04 % Cl. Gefunden: 15,95 % Cl.

55 g ($\frac{1}{4}$ Mol.) p-Nitrobenzolsulfochlorid werden in 300 ccm Äther gelöst und unter Eiskühlung und Rühren portionenweise eine Lösung von 36,5 g ($\frac{1}{2}$ Mol.) Diäthylamin in 100 ccm Äther zugegeben. Neben Diäthylaminchlorhydrat fällt ein Teil des p-Nitrobenzolsulfodiäthylamids aus, das in Äther mäßig löslich ist. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und das zurückbleibende Diäthylamid getrocknet. Das ätherische Filtrat wird nach Verjagen des Äthers im Vakuum ebenfalls auf p-Nitrobenzolsulfodiäthylamid aufgearbeitet. Löslich in Alkohol, heißen Ligroin, mäßig löslich in Äther. Schöne Nadeln aus Ligroin. F. P. 105°. Ausbeute 56%.

50 g Nitrobenzolsulfodiäthylamid werden in 400 ccm Alkohol gelöst und unter Zugabe von 15 ccm verdünntem HCl + 200 g Eisenpulver reduziert. Kochen während 4 Stunden am Rückflußkühler. Nachher wird vom Oxyd abgegossen, ausgewaschen und der Alkohol abdestilliert. Zurück bleibt ein rotbraunes Öl, das beim Erhitzen mit Wasser und schwachem Ansäuern in Lösung geht. Kochen mit Tierkohle. Beim Alkalischemachen fällt das p-Amidobenzolsulfodiäthylamid aus. Das Chlorhydrat kristallisiert aus der wäßrigen Lösung in langen Nadeln.

Sulfanilsäurediäthylamid ist mäßig löslich in Äther, leichtlöslich in Alkohol, schwerlöslich in Wasser. Aus Alkohol schöne prismatische Kristalle. F. P. 108°.

Analyse.

0,1234 g Substanz gaben 0,2371 g CO₂ und 0,0794 g H₂O.
Berechnet auf C₁₀H₁₆O₂N₂S (M. G. 228,2) C = 52,58%, H = 7,06%;
Gefunden: C = 52,35%, H = 7,2%.

0,2145 g Substanz gaben 23,3 ccm N (733 mm 20°).
Berechnet auf C₁₀H₁₆O₂N₂ 12,27% N. Gefunden: 12,25% N.

Ad II. 1 kg technische Sulfanilsäure wird durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigt und die noch heiße Lösung mit Soda neutralisiert und zur Kristallisation eingedampft. Das Natriumsalz kristallisiert in glänzenden Blättchen. 250 g trockenes und feinpulverisiertes Salz werden nach Schröter (Ber. d. d. chem. Ges. 39, 1559) azetyliert durch Zugabe von 400 g Essigsäureanhydrid. Es tritt spontan Wärmeentwicklung ein, die sich bis zum Siede-

punkt des Anhydrids steigert. Die Azetylierung ist nach 2 Stunden zu Ende, ohne daß man das Reaktionsgemisch zu erwärmen braucht. Nach dem Erkalten wird abgenutscht und mit Äther tüchtig ausgewaschen, im Vakuum bei 100° getrocknet, da das Anhydrid hartnäckig zurückgehalten wird. Zur Darstellung des Azetylsulfanilsäurechlorids werden 237 g (1 Mol.) des oben beschriebenen Azetylkörpers mit 350 g Phosphorpentachlorid behandelt und die verflüssigte Reaktionsmasse auf dem Wasserbade während 2 Stunden erwärmt. Nach dem Erkalten wird die braun gelbe Gallerte in Eiswasser eingetragen, wobei sich beim Reiben ein gelblichweißes Pulver abscheidet, das wasserbeständig ist. Leichtlöslich in Alkohol, Äther, Azeton. Umkristallisieren aus Äther. F. P. 150°.

Schröter gibt den Schmelzpunkt bei 149° an. Ausbeute 85,5% (200 g).

Zur Darstellung des Sulfanilsäureamids werden 20 g Azetylkörper mit Ammoniak in der Wärme behandelt und nach eingetretener Lösung das überschüssige Ammoniak durch Kochen verjagt. Die Azetylgruppe wird dabei verseift. Die erkaltete Lösung wird mit verdünntem HCl versetzt, worauf das Amid ausfällt. Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol. F. P. 163° Löslich in heißem Wasser, Alkohol, Azeton, Äther (Gelmo, J. f. pr. Ch. 77, 369).

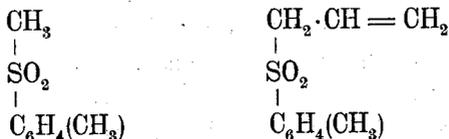
118 g ($\frac{1}{2}$ Mol.) Azetylsulfanilsäurechlorid werden in 400 ccm Äther gelöst und unter Rühren und Eiskühlen allmählich mit 73 g (1 Mol.) Diäthylamin, gelöst in 100 ccm Äther, versetzt. Der sich bildende weiße Niederschlag besteht zum Teil aus Diäthylamid, zum Teil aus Diäthylaminchlorhydrat, das durch Waschen mit Wasser entfernt wird. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet. Das ätherische Filtrat wird eingeengt und ebenfalls auf Diäthylamid aufgearbeitet.

Azetylsulfanilsäurediäthylamid ist sehr leicht löslich in Alkohol, Azeton, schwerer löslich in Äther, Toluol, Benzol und Wasser. Es wird aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. F. P. 71°. Ausbeute 77%. Durch Verseifung der Azetylgruppe mit verdünnter HCl erhalte ich das bei 108° schmelzende, bereits beschriebene Diäthylamid der Sulfanilsäure.

Die drei Substanzen wurden am Kaninchen auf ihre narkotische Wirksamkeit geprüft. Dabei zeigten sich in Dosen von 0,5 g pro kg Tier keine Erscheinungen. Sulfanilsäureamid und Sulfanilsäurediäthylamid riefen in Gaben von 1 g und 1,5 g pro kg Tier eine geringgradige Beruhigung hervor. Eine Nar-kose dagegen trat nicht auf. Die Tiere verhielten sich ruhig; die Gehbewegungen waren schleppend. Azetylsulfanilsäure-diäthylamid bewirkte am fiebernden Tier eine mäßige Temperaturherabsetzung, d. h. bei Dosen von 1 g um 1,7°.

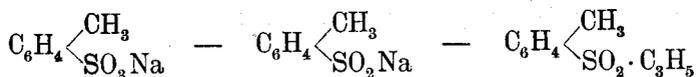
Alle drei Verbindungen sind wenig giftig. Die Toxizitätsgrenze liegt über 2 g pro kg Tier.

IX. p-Methyltolylsulfon und p-Allyltolylsulfon.



Methyltolylsulfon ist ein bekannter Körper, weshalb ich über seine Darstellung auf die Literatur verweise (Ber. d. d. chem. Ges. XVIII, 156). Erwähnen will ich, daß die in der Literatur nicht beschriebene Darstellungsweise durch Methylierung des p-toluolsulfinsauren Natriums am Rückflußkühler nur geringe Ausbeute lieferte, während die Umsetzung mit Jodmethyl im Autoklav fast quantitativ verläuft. F. P. 88°. Leichtlöslich in Alkohol und Äther. Schwerlöslich in Wasser.

Die Darstellung des Allyltolylsulfons geschah nach folgender Formulierung:



89 g ($\frac{1}{2}$ Mol.) p-toluolsulfinsaures Natrium, das nach Gattermann (S. 269) hergestellt wurde, werden in 300 ccm Alkohol gelöst und mit 60,5 g ($\frac{1}{2}$ Mol.) Allylbromid während 10 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Es scheidet sich Bromnatrium aus. Nach dem Erkalten wird vom ausgefallenen Salz abfiltriert und die braune alkoholische Lösung im Vakuum auf dem Wasserbade eingengt, wobei sich wieder Salz ausscheidet. Wenn aller

Alkohol und Allylbromid vertrieben ist, wird mit Wasser durchgerührt; dabei fällt ein braunes Öl aus, das in einer Kältemischung kristallinisch erstarrt. Kristallisiert aus heißem Toluol in kleinen Nadeln. Schmelzpunkt 54°. Schwerlöslich in Wasser und kaltem Ligroin. Leichtlöslich in Äther und Alkohol. Ausbeute 65 %.

Schwefelbestimmung nach Carius.

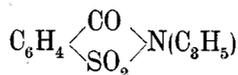
0,5653 g Substanz gaben 0,6896 g BaSO₄.

Berechnet auf C₁₀H₁₂O₂S (M. G. 196, 16) 16,34 % S.

Gefunden: 16,75 % S.

Die beiden Präparate wurden am Kaninchen auf ihre narkotische Wirksamkeit geprüft. Als wasserunlösliche Substanzen wurden sie in einer Emulsion mit der Schlundsonde verabfolgt. Sowohl Methyl- wie Allyltolylsulfon rufen narkotische Erscheinungen hervor, wobei sich jedoch die ungesättigte Verbindung bedeutend toxischer zeigte. 0,5 g Allyltolylsulfon machen leichtgradige Narkose; das Tier ist beruhigt, macht nach 1/4 Stunde unsichere Gehbewegungen und legt sich auf die Seite; nach 2 Stunden erholt es sich. Bei Eingabe von 1 g verträgt das Tier bereits nach 10 Minuten Rückenlage. Kornealreflex erhalten. Reagiert nicht auf Hautreize. Die Tiere erholen sich schwer nach 6—8 Stunden. Dosen von 1,5 und 2 g führen stets den Tod herbei. Atemlähmung. Beim Methyltolylsulfon liegt die Toxizitätsgrenze bei 1,5 g pro kg Tier. Bei Dosen von 2 g, die stets letal endigen, werden leichte Zuckungen beobachtet. Im eingengteten und mit Äther ausgeschüttelten Harn konnte kein unverändertes Sulfon nachgewiesen werden. Methyltolylsulfon hatte eine leichte antipyretische Wirkung.

X. Allylsacharin.

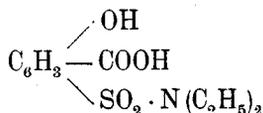


61,5 g Sacharinnatrium werden gut getrocknet mit 500 ccm Alkohol und 50 g Allylbromid während 12 Stunden im Autoklav erhitzt auf 120°. Druck steigt auf etwa 6 Atm. Nach Be-

endigung der Reaktion wird zur Entfernung von Bromnatrium mit Wasser versetzt und der Alkohol abdestilliert. Hierauf äthert man aus und entfernt nach dem Trocknen des Äthers das überschüssige Allylbromid und den Äther im Vakuum. Die zurückbleibende ölige Masse wird mit wenig Wasser angerieben; sie erstarrt nach Hinzufügen von wenig Methylalkohol kristallinisch. Umkristallisieren aus Methylalkohol. Weiße Blättchen. Schmelzpunkt 89°—90°. Leichtlöslich in Alkohol, Äther, Chloroform. Unlöslich in Wasser. Geschmacklos.

Allysacharin zeigt am Kaninchen ausgesprochen narkotische Wirkung, die sich bereits in Dosen von 0,2 g pro kg Tier äußert; bei 0,3 g pro kg Tier ertragen die Versuchstiere den ganzen Tag Rückenlage und erholen sich nur schwer. 0,5 und 0,75 g pro kg verursachen eine tiefe, mehrstündige Narkose und führen, nachdem sich die Tiere scheinbar wieder leicht erholt haben, nach 10—20 Stunden den Tod herbei. Die tödliche Wirkung scheint demnach nicht eine direkte Folge der Narkose zu sein, sondern vielmehr auf einer Nebenerscheinung (Abbauprodukten) zu beruhen.

XI. Salizylsäuresulfodiäthylamid.



Die Verbindung wurde mir zur Prüfung übergeben. Sie zeigte keine narkotische Wirkung, dagegen war am fiebernden Tier eine Temperaturherabsetzung festzustellen, die folgende Werte aufwies:

pro kg Tier	0,5 g	1,0 g	1,5 g	3,0 g
Temperaturherabsetzung	1,5°	1,5°	1,8°	2,5°

Das Präparat ist außerordentlich wenig toxisch, indem Gaben von 3 g pro kg Tier noch gut vertragen werden.

Literaturverzeichnis.

1. Winterstein, Die Narkose. 1919.
Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie.
Fränkel, Arzneimittelsynthese. 1919.
Poulson, Lehrbuch der Pharmakologie. 1919.
2. Richardson, Physiological research on alcohols. *Medical Times & Gazette*. 1889. II, 703.
3. Schmiedeberg, Grundriß der Arzneimittellehre. 1895.
4. Baumann und Kast, Über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung bei einigen Sulfonen. *Zeitschrift für physiolog. Chemie* 14, 52. 1880.
5. Diehl, Vergleichende Experimentaluntersuchungen über die Stärke der narkotischen Wirkung. Diss. Marburg 1894.
6. Kobert, Pharmakotherapie. Stuttgart 1897.
7. Schneegans und v. Mering, Über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und hypnotischer Wirkung. *Therapeutische Monatshefte* 6, 327.
8. Binz, Zur Wirkungsweise schlafmachender Stoffe.
Binz, Narkotische Wirkung von Cl, Br, J.
Binz, Aphorismen und Versuche über schlafmachende Stoffe. *Archiv f. exp. Path. u. Pharm.* 6, 310; 13, 139; 13, 157.
9. Buchholz, Beiträge zur Theorie der Alkoholwirkung. Diss. Marburg 1895.
10. Marshall and Heath, The pharmacology of the Chlorhydrins. *Journ. of Physiolog.* 22, 38.
11. Kionka, Zur Theorie der Narkose. *Arch. intern. de Pharm. et Ther.* 7, 475.
12. E. Fischer und v. Mering, Therapie der Gegenwart. Märzheft 1903.
13. Nebelthau, Über die Wirkungsweise einiger aromatischer Amide und ihre Beeinflussung durch Einführen der Methyl- oder Äthylgruppe. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 36, 451.
14. Meyer, H. H., Zur Theorie der Alkoholnarkose. I. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 52, 109.
Meyer und Baum, Zur Theorie der Alkoholnarkose. II. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 42, 119.
Meyer, H. H., Über die Beziehungen zwischen den Lipoiden und pharmakologischen Wirkung. *Münchner medicin. Wochenschrift* 56, 1577.

Curriculum vitae.

Ich, Heinrich Mezger aus Bischofszell, geboren den 23. Dezember 1890 in Schaffhausen als Sohn des Andreas Mezger und der Maria Mezger geb. Meister, beide aus Schaffhausen und Bischofszell, besuchte die Primar- und Sekundarschule in Bischofszell, um nachher das Gymnasium der Thurg. Kantonsschule in Frauenfeld zu absolvieren, wo ich im Frühling 1910 die Maturitätsprüfung bestand. Während drei Semestern widmete ich mich in Genf und Zürich naturwissenschaftlichen Studien; nachher trat ich als Praktikant in die Apotheke von Herrn F. Münzel in Baden ein, in der ich von Frühling 1912 bis 1914 tätig war. Im April 1914 bestand ich in Zürich das Assistentenexamen. Hierauf war ich während eines Jahres als Assistent in Baden und Genf in Stellung. Meine fachwissenschaftlichen Studien begann ich im Frühling 1915 an der pharm. Abteilung der E. T. H. und schloß sie im Herbst 1916 mit dem Staatsexamen ab. Nachher trat ich als Apotheker in die pharm. Abteilung der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel ein. — Vorliegende Promotionsarbeit wurde in den Jahren 1918 bis 1920 ausgeführt.
