

**DIE**  
**ARZNEIMITTEL-SYNTHESE**

**AUF GRUNDLAGE DER BEZIEHUNGEN ZWISCHEN**  
**CHEMISCHEM AUFBAU UND WIRKUNG**

**FÜR ÄRZTE**  
**CHEMIKER UND PHARMAZEUTEN**

VON

**DR. SIGMUND FRÄNKEL**  
A. O. PROFESSOR FÜR MEDIZINISCHE CHEMIE  
AN DER WIENER UNIVERSITÄT

SECHSTE UMGEARBEITETE AUFLAGE



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1927

ISBN 978-3-642-89692-7

ISBN 978-3-642-91549-9 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-642-91549-9

Alle Rechte, insbesondere das

der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.

Copyright 1921 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg

Ursprünglich erschienen bei Julius Springer in Berlin 1921

Softcover reprint of the hardcover 6th edition 1921

## Vorwort zur sechsten Auflage.

Als vor ungefähr einem Vierteljahrhundert die erste Auflage dieses Werkes erschien, standen in der Pharmakologie sowie bei der Erzeugung synthetischer Arzneimittel wesentlich andere Probleme im Vordergrund des Interesses als heute. Man sieht so recht, wenn man die verschiedenen Auflagen dieses Buches durchblättert, schon an der Zunahme der einzelnen Abschnitte den raschen Wandel im Laufe der Zeit, der nur eine geringfügige Unterbrechung während des Weltkrieges erfahren hat.

Schon die immer stärkere und stärkere Betonung des chemo-therapeutischen Standpunktes, der rasche Wechsel und das ebenso rasche Verbrauchsein von Theorien, die den Tatsachen vorausseilen wollten, war kennzeichnend für die Art und Weise der Arbeiten auf diesen Gebieten. Die größere Zielstrebigkeit in der Arzneimittel-Synthese beruht doch, zum Teil wenigstens, nicht nur auf der besseren Erkenntnis der zu lösenden Probleme, sondern auch auf der in einzelnen Ländern so innigen Zusammenarbeit zwischen Forschung und Industrie und teilweisen Verlegung der Forschungsarbeiten in die Industrie selbst. Daher erfordert ein Buch, welches kritisch die Bestrebungen auf dem Gebiete der Arzneimittel-Synthese sichtet, eine stete Umarbeitung und eine stete Anpassung an die eben währende Zeit, ohne daß die historische Darstellung des Entstehens und Vergehens der Richtungen Abbruch erleiden darf.

In der 6. Auflage erschien es mir daher dringend notwendig, vieles was heute nur mehr historischen Charakter hat, viel kürzer zu fassen, um das Gegenwärtige viel besser herausarbeiten zu können. Um die Zeit der Abfassung der 1. Auflage spielten die Antipyretica, die Antiseptica sowie die sympathomimetischen Mittel eine überaus große Rolle; gegenwärtig wendet sich die Aufmerksamkeit immer mehr und mehr den spezifisch wirkenden Mitteln gegen Infektionskrankheiten zu und augenblicklich beherrscht die chemotherapeutische Richtung das Arbeitsfeld. Neben ihr spielt eine immer größere Rolle die künstliche Erzeugung der Inkrete oder ihnen verwandter Verbindungen, wenn die in der Natur vorkommenden selbst noch nicht genügend erforscht sind.

Ich habe es daher in der 6. Auflage unternommen, das Buch einer neuen vollständigen Durcharbeitung und Änderung zu unterziehen. Man wird sowohl in der Anordnung des Materials sowie in den einzelnen Kapiteln die wesentliche Veränderung dieses Werkes erkennen, ohne daß der Zweck als Lehrbuch und Nachschlagebuch irgendwie geändert worden wäre. Es sind also wesentliche Kürzungen in der Darstellung der schon erledigten Materie, wesentliche Bereicherungen in der Darstellung des Neuen, dem Leser sofort ersichtlich.

Hoffentlich erwirbt sich die 6. Auflage ebenso viel Freunde wie die früheren Auflagen. An die Fachgenossen wiederhole ich die Bitte, mich durch Korrekturen und durch Aufmerksammachen auf Arbeiten, welche in der medizinischen Literatur häufig sehr zerstreut erscheinen, für die kommenden Auflagen zu unterstützen.

Wien, Anfang Februar 1927.

Sigmund Fränkel.

# Inhaltsverzeichnis.

Seite

Einleitung . . . . .	1
----------------------	---

## Allgemeiner Teil.

1. Kapitel. Theorie der Wirkungen anorganischer Körper . . . . .	10
2. Kapitel. Theorie der Wirkungen organischer Verbindungen . . . . .	28
a) Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkungen . . . . .	28
b) Beziehung der Wirksamkeit zur Veränderung im Organismus . . . . .	42
3. Kapitel. Bedeutung der einzelnen Atom-Gruppen für die Wirkung . . . . .	50
1. Wirkungen der Kohlenwasserstoffe . . . . .	50
2. Über die Bedeutung der Hydroxyle . . . . .	54
3. Bedeutung der Alkylgruppen . . . . .	64
4. Bedeutung des Eintrittes von Halogen in die organischen Verbindungen . . . . .	70
5. Bedeutung der basischen stickstoffhaltigen Reste . . . . .	76
6. Bedeutung der Nitro- und Nitrosogruppe . . . . .	92
Nitro- oder Nitrosogruppen an Sauerstoff gebunden . . . . .	92
Nitro- und Nitrosogruppen am Kohlenstoff . . . . .	94
1. Aliphatische Nitro-C-Verbindungen . . . . .	94
2. Cyclische Nitro-C-Verbindungen . . . . .	95
7. Die Cyangruppe . . . . .	98
Nitrile gesättigter Fettsäuren . . . . .	99
8. Wirkungen der Puringruppe . . . . .	104
9. Bedeutung der Carbonylgruppe . . . . .	110
A. Aldehydgruppe . . . . .	110
B. Ketone . . . . .	111
10. Bedeutung des Eintrittes von Säuregruppen . . . . .	113
11. Bedeutung des Eintrittes von nicht oxydiertem Schwefel . . . . .	121
12. Bedeutung der doppelten und dreifachen Bindung . . . . .	124
13. Unterschiede in der Wirkung bedingt durch Stellungsisomeren . . . . .	132
14. Stereochemisch bedingte Wirkungsdifferenzen . . . . .	136
15. Beziehungen zwischen Wirkung und Molekulargröße. Wirkungen homologer Reihen . . . . .	147
16. Beziehungen zwischen Geschmack und Konstitution . . . . .	148
4. Kapitel. Veränderungen der organischen Substanzen im Organismus . . . . .	172
Oxydationen . . . . .	173
Desaminierung und Aminierung . . . . .	197
Reduktionen . . . . .	198
Synthesen im Organismus . . . . .	200
Paarung im Organismus (Entgiftung durch Paarung) . . . . .	200
Acetylierungen . . . . .	204
Methylierungen . . . . .	205
Uraminosäurensynthese . . . . .	213
Verhalten verschiedener Aminderivate . . . . .	214
Halogen- und schwefelhaltige Verbindungen . . . . .	215
Verhalten der Phthaleine, Tannine, Harze und Glykoside . . . . .	216

## Spezieller Teil.

1. Kapitel. Allgemeine Methoden, um aus bekannten wirksamen Verbindungen Verbindungen mit gleicher physiologischer Wirkung aufzubauen, denen aber bestimmte Nebenwirkungen fehlen. . . . .	219
I. Das Salol-Prinzip . . . . .	219
II. Ätzwirkung . . . . .	220

	Seite
III. Reaktionen mit Formaldehyd . . . . .	220
IV. Einführung von Säureradikalen für Imid-, Amid- oder Amino-Wasserstoffatome . . . . .	220
V. Einführung von Aldehydresten . . . . .	221
VI. Einführung von Alkylresten in die Wasserstoffatome der Aminogruppe	221
VII. Einführung von Säureradikalen in die Hydrolyse von Basen . . . . .	221
VIII. Einführung von Alkylresten in die Wasserstoffe der Hydroxylgruppen	222
IX. Wasserlöslichmachen von Arzneimitteln . . . . .	222
X. Einführung von Halogen oder Schwefel . . . . .	223
XI. Darstellungen von verschiedenen Salzen wirksamer Säuren oder wirksamer Basen, insbesondere von Metallen . . . . .	223
XII. Kombination zweier wirksamer Substanzen. . . . .	223
<b>2. Kapitel. Antipyretica . . . . .</b>	<b>225</b>
Chinin und Chinolinderivate . . . . .	225
Antipyrin . . . . .	233
Indolinone . . . . .	235
Phenylhydrazinderivate. . . . .	236
Semicarbazidderivate. . . . .	239
Salze des Antipyrins und Pyramidons . . . . .	240
Verschiedene Pyrazolonderivate . . . . .	242
Chinin . . . . .	253
Chinin und seine Derivate . . . . .	270
Anilinderivate . . . . .	275
Bedeutung des Ringsystems für die Antipyretica . . . . .	278
p-Aminophenolderivate . . . . .	282
Allgemeine Betrachtungen über die Antipyretica . . . . .	300
<b>3. Kapitel. Alkaloide . . . . .</b>	<b>305</b>
Einfluß der Hydrierung der Basen . . . . .	306
Physiologische Bedeutung der Umwandlung der tertiären Alkaloide in quaternäre Ammoniumbasen . . . . .	308
Bedeutung der cyclischen Struktur der Alkaloide . . . . .	314
Bedeutung der Stellungen der Seitenketten . . . . .	314
Bedeutung der Seitenketten . . . . .	324
Norverbindungen . . . . .	330
Bedeutung der Hydroxyle . . . . .	330
Bedeutung der Carboxalkylgruppe. . . . .	331
Doppelte Bindung . . . . .	332
Bedeutung der Substitution von Säureradikalen für Hydroxylwasserstoff . . . . .	333
Differenzen in der Wirkung optischer Antipoden . . . . .	335
Cholin-Muscaringruppe . . . . .	336
Cocain und die Lokalanaesthetica . . . . .	347
Die Tropinverbindungen . . . . .	357
Tropacocain, Homotropacocain, $\alpha$ -Cocain, Homotropeine, Ekkain . . . . .	366
Cocainersatzmittel . . . . .	372
A. Cyclische Alkamine . . . . .	372
B. Fette Alkamine . . . . .	379
C. Phenylurethanderivate . . . . .	395
D. Anaesthetica aus verschiedenen chemischen Gruppen . . . . .	397
Phenol- und Phenylalkoholderivate . . . . .	397
Die Orthoformgruppe: Ester aromatischer Säuren. . . . .	403
Mydriatica und Myotica . . . . .	409
Morphin . . . . .	410
Apomorphin. . . . .	429
Narcein. . . . .	430
Hydrastis . . . . .	431
Ergotin, Adrenalin und die aromatischen Basen aus Eiweiß . . . . .	449
Imidazolderivate. . . . .	461
Tyraminsynthesen . . . . .	466
Darstellung des Adrenalins . . . . .	468
Nicotin . . . . .	473
Pilocarpin. . . . .	475
Strychnin. . . . .	477
Emetin . . . . .	480

	Seite
4. Kapitel. Schlafmittel und Inhalationsanaesthetica . . . . .	482
Allgemeines . . . . .	482
1. Gruppe:	
Halogenhaltige Schlafmittel . . . . .	483
Chlorverbindungen . . . . .	483
Bromverbindungen . . . . .	497
Jodverbindungen . . . . .	503
2. Gruppe:	
Schlafmittel, deren Wirkung auf der Gegenwart von Alkyl beruht . . . . .	503
Pyrimidin- bzw. Barbitursäurederivate . . . . .	508
Barbitursäuren, welche mit zwei verschiedenen Alkyl- oder Arylresten substituiert sind . . . . .	517
Verbindungen, bestehend aus Dialkylbarbitursäure und anderen wirk- samen Komponenten . . . . .	519
Hydantoine . . . . .	520
Oxime und Amide . . . . .	520
Urethane . . . . .	523
Sulfonalgruppe . . . . .	526
3. Gruppe:	
Schlafmittel, deren Wirkung auf der Gegenwart von Carbonyl (Aldehyd oder Keton) beruht . . . . .	531
5. Kapitel. Antiseptica und Adstringentia . . . . .	539
Aromatische Antiseptica . . . . .	548
Phenole . . . . .	548
Salicylsäure . . . . .	556
Acylierte Salicylsäuren . . . . .	558
Salole . . . . .	565
Kreosot und Guajacol . . . . .	575
Guajacolpräparate, in denen Hydroxylwasserstoff durch eine Acylgruppe ersetzt ist . . . . .	576
Kreosot- und Guajacolpräparate, deren Hydroxylwasserstoff durch Alkyl- radikale substituiert ist . . . . .	582
Weitere wasserlösliche Guajacolderivate . . . . .	583
Guajacolpräparate, aus denen Guajacol nicht regeneriert wird . . . . .	584
Zimtsäure . . . . .	587
Antiseptica der Chinolinreihe . . . . .	588
Jodoform und seine Ersatzmittel . . . . .	589
Jodverbindungen . . . . .	601
Jodierte Fettsäuren und Fette . . . . .	602
Jodglycerinderivate . . . . .	605
Jodierte Basen und Aminosäuren . . . . .	606
Chlor- und Bromderivate . . . . .	609
Fluorverbindungen . . . . .	616
Schwefelverbindungen . . . . .	617
Ichthyol und ähnliche geschwefelte Verbindungen . . . . .	619
Selen- und Tellurderivate . . . . .	625
Siliciumverbindungen . . . . .	629
Calcium . . . . .	631
Die organischen Farbstoffe . . . . .	632
Formaldehyd . . . . .	646
Hexamethylenetetramin . . . . .	651
Tannin, Gallussäure und deren Derivate . . . . .	654
Wismut . . . . .	659
Quecksilberverbindungen . . . . .	666
Mercurierte Aminosäuren . . . . .	668
Mercurierte aromatische Verbindungen . . . . .	669
Mercurierte ungesättigte Säuren . . . . .	678
Cyanmercuriverbindungen . . . . .	679
Mercuriverbindungen von aromatischen Aminoverbindungen . . . . .	679
Verschiedene mercurierte Verbindungen . . . . .	681
Silber . . . . .	688
Eisen . . . . .	694
Arsenverbindungen . . . . .	698
Aromatische N-freie As-Verbindungen . . . . .	704

	Seite
Atoxyl . . . . .	707
Halogenierte aromatische As-Verbindungen . . . . .	712
Acylierte Arsenderivate . . . . .	714
Verschiedene Arsanilsäurederivate . . . . .	716
Arsen-Derivate von Campher, Menthol . . . . .	719
Darstellung verschiedener aromatischer Arsenderivate . . . . .	719
Salvarsan . . . . .	721
Wasserlösliche Salvarsanderivate . . . . .	729
Verschiedene cyclische Arsenderivate. . . . .	733
Arsenderivate der Farbstoffe. . . . .	735
Arsen-Schwefelverbindungen . . . . .	739
Arsen- und Antimon-Schwermetallverbindungen . . . . .	739
Arsen-Antimon- und Arsen-Wismutverbindungen . . . . .	744
Antimonverbindungen . . . . .	747
Vanadium . . . . .	752
Wismut, Cadmium, Gold, Titan, Kupfer, Cer . . . . .	752
Aluminium. . . . .	759
6. Kapitel. Abführmittel . . . . .	761
Aloin. . . . .	762
Chinone. . . . .	764
Ekkoprotica aus verschiedenen chemischen Gruppen . . . . .	765
Arecolin und ähnlich wirkende Verbindungen. . . . .	769
Cotoin . . . . .	770
Magensafttreibende Mittel . . . . .	772
7. Kapitel. Antihelminthica . . . . .	775
8. Kapitel. Campher und Terpene . . . . .	784
Santal, Copaiva und Perubalsam . . . . .	797
Isovaleriansäurepräparate. . . . .	799
9. Kapitel. Glykoside . . . . .	801
10. Kapitel. Reduzierende Hautmittel . . . . .	807
11. Kapitel. Glycerophosphate . . . . .	812
12. Kapitel. Diuretica . . . . .	817
13. Kapitel. Gichtmittel. . . . .	826
14. Kapitel. Benzyllderivate. . . . .	843
15. Kapitel. Derivate der Gallensäuren . . . . .	846
16. Kapitel. Wasserstoffsuperoxyd . . . . .	848
Nachträge . . . . .	850
Patentverzeichnis . . . . .	859
Namenverzeichnis . . . . .	868
Sachverzeichnis . . . . .	879

## Druckfehlerberichtigung.

S. 84	Z. 3	v. u.	statt:	Reschert	lies:	Reichert
„ 183	„ 27	v. u.	„	Benzolessäure	„	Benzoessäure
„ 199	„ 25	v. o.	„	Nitrophenylpropionsäure	„	Nitrophenylpropionsäure
„ 241	„ 11	v. o.	„	Grundsubstanz	„	Grundsubstanz
„ 244	„ 3	v. o.	„	1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylaminomethyl-5-pyrazolon	„	1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon
„ 317	„ 12	v. o.	„	H. Hildebrandt	„	W. Hildebrandt
„ 330	„ 13	v. u.	„	Methylpentanon	„	Methylpentanon
„ 443	„ 27	v. u.	„	Homopiperonalamin	„	Homopiperonylamin
„ 444	„ 8	v. u.	„	methanol-3-Methyl . .	„	methanol, 3-Methyl . .
„ 521	„ 2	v. o.	„	den	„	dem
„ 527	„ 11	v. u.	„	. . . sulfomethan	„	. . . sulfonmethan
„ 577	„ 15	v. u.	„	Gaultherialöl	„	Gaultheriaöl
„ 578	„ 15	v. o.	„	Brenzcatechinamylcarbonat	„	Brenzcatechincinnamylcarbonat
„ 645	„ 18	v. o.	„	De	„	Die
„ 672	„ 5	v. o.	„	Dicyndiamid	„	Dicyandiamid
„ 695	„ 7	v. o.	„	g	„	%
„ 731	„ 12	v. u.	„	FP	„	AP
„ 735	„ 6	v. u.	„	FP 553302	„	FP 553301
„ 742	„ 14	v. u.	„	Goldchlorid	„	Goldchlorid