

116. Paul Cohn und Siegfr. Tauss: Ueber Acetessigsäurementhylester.

[Aus dem III. chem. Universitätslaboratorium des Prof. Dr. Ed. Lippmann in Wien.]

(Eingegangen am 28. Februar.)

Wie der Eine von uns vor Kurzem in einer vorläufigen Mittheilung berichtete¹⁾, reagirt Menthol (Schmp. 42°) auf Acetessigsäureäthylester unter Alkoholaustritt beim Erhitzen beider Körper auf 140—150° während 4 Stunden. Das in weissen Nadeln krystallisirende Product vom Schmp. 30—32° und Sdp. 145° bei 9 mm wurde durch eine Verbrennung als der Menthylester der Acetessigsäure erkannt: $\text{CH}_3 \cdot \text{C}(\text{OH}) : \text{CH} \cdot \text{COO} \cdot \text{M}$ (M=Menthylrest).

Gegenstand unserer vorliegenden Untersuchung war das Verhalten dieses Körpers gegen die den Acetessigsäureäthylester genau charakterisirenden Reagentien. Das in der genannten Arbeit schon analysirte und kurz erwähnte Hydrazid, Schmp. 81—83°, das in glatter Reaction und in ergiebiger Ausbeute erhalten wurde, fesselte vor Allem unsere Aufmerksamkeit, da wir vermuthen durften, dass der Eintritt der physiologisch so bedeutsamen Componente, des Menthols, in die Muttersubstanz des Antipyrins, dieser eine vielleicht erhöhte physiologische Wirkung verleihen würde. Eine der Arbeit Nef's²⁾ entnommene Modification der Darstellung des — wie Nef

überzeugend nachweist — Hydrazids, $\text{CH}_3 \cdot \text{C} : \text{CH} \cdot \text{COO} \cdot \text{M}$
 $\text{NH} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, führte

zu dem analogen Körper. Wir erhielten so das Hydrazid als weissen, krystallinischen Niederschlag. Aus Weingeist umkrystallisirt, gab er schöne monokline Krystalle (Schmp. 82—83°). Das Hydrazid wird, namentlich in Lösung, an der Luft durch Oxydation bald gelb gefärbt. Auch in festem Zustande ist es ziemlich unbeständig; man kann es daher kaum länger als 4—5 Tage unzersetzt aufbewahren. Nach dieser Zeit ist meist totale Rothfärbung eingetreten, und im Verlaufe von 8—10 Tagen hat es sich ganz in ein rothbraunes Oel verwandelt, dessen Gegenwart schon bei der Darstellung von uns beobachtet wurde. Dieser Umstand hinderte auch die Bestimmung und Messung der Krystalle zum Theil, worüber Hr. Hofrath Prof. V. v. Lang uns Folgendes berichtet:

»Die tafelförmigen Krystalle sind Combinationen eines Prismas mit der Endfläche, ohne dass weitere Flächen daran constatirt werden konnten. Da sie in das monoklinische System gehören, wofür auch das optische Verhalten

¹⁾ Wiener Monatshefte, Februar 1900.

²⁾ Ann. d. Chem. 266, 76 ff.

spricht, so bieten sie zu wenig Winkel zur vollkommenen Ermittlung der Elemente. Es konnte daher nur bestimmt werden $a:b = 0.9456:1$, $a:c = 84^{\circ}51'$.

Physiologisches Verhalten.

Hr. Dr. Alois Kreidl, Assistent am physiologischen Institute des Hrn. Prof. Sigm. Exner, hatte die Freundlichkeit, eine Reihe von Versuchen mit dem Menthyylester sowie dem Hydrazid anzustellen, über deren Ergebnisse er uns Folgendes mittheilt:

»Das Präparat (Acetessigsäurementhyylester) wirkt in Dosen von ca. 0.005 g Subst. auf 1 g Körper-Substanz bei Kaltblütern letal. Es hat eine ausgesprochene lähmende Wirkung; die Erregbarkeit nimmt sehr ab, der Tod tritt unter der Erscheinung der Respirationslähmung ein; das Herz schlägt noch viele Stunden fort, nachdem die Athmung bereits aufgehört hat.

Die Erregbarkeit der peripheren Nerven für elektrische Reize ist im Vergleich zu normalen Thieren herabgesetzt. Der Angriffspunkt des Giftes ist das Centralnervensystem, wahrscheinlich das Athmungscentrum im verlängerten Mark; grosshirnlose Frösche erliegen dem Gifte etwas schneller.

Auch bei Warmblütern wirkt das Gift in der gleichen Weise; 0.5 g per Kilogr. Körpergewicht intravenös eingebracht, bewirkt nach einigen Stunden den Tod des Thieres; derselbe tritt ebenfalls unter den Zeichen der Lähmung des Athemcentrums ein. Auch hier ist die elektrische Erregbarkeit der peripheren Nerven etwas herabgesetzt. Die Athmung wird erst für kurze Zeit beschleunigt, um dann immer mehr und mehr sich zu verlangsamen, bis sie schliesslich gänzlich sistirt, während das Herz noch weiter schlägt. Der Blutdruck wird bei der intravenösen Injection herabgesetzt, wohl weniger als Ausdruck einer directen Wirkung auf das Gefässnervencentrum, als indirecte Folge der Einwirkung auf die Athmung. In alkoholischer Lösung bewirkt das Präparat eine geringe Herabsetzung der Körpertemperatur, doch dürfte dieselbe mehr auf Rechnung des Lösungsmittels zu setzen sein.

Das Hydrazid des Acetessigsäurementhyylesters hat im Grossen und Ganzen die gleichen Eigenschaften wie das vorstehende Präparat, doch sind die Wirkungen wegen der hohen Schmelztemperatur und der Unlöslichkeit in Wasser und stark verdünntem Weingeist noch schwerer zu überblicken. Beide Präparate wirken ähnlich wie Menthol.«

Bacteriologisches Verhalten.

Hr. Dr. Grassberger, Assistent am hygienischen Institute der k. k. Universität Wien, macht hierüber die nachfolgenden Mittheilungen:

»Die beiden zur Untersuchung gelangten Substanzen A = Acetessigsäurementhyylester, B = Hydrazid des Acetessigsäurementhyylesters zeigen folgendes Verhalten:

α) Eine nennenswerthe keimtödtende oder entwicklungshemmende Wirkung der flüchtigen Antheile konnte bei Versuchen, in welchen Bacterien-culturen in geschlossenen Gefässen diesen andauernd ausgesetzt waren, nicht festgestellt werden.

β) Wurden dagegen Bacterienreinculturen mit den durch Erwärmen verflüssigten und auf 37° abgekühlten Substanzen durch Zusammenmischen in innigen Contact gebracht, so zeigten die aus der Masse bereits nach 5 Minuten angelegten Culturen kein Wachstum, wenn beispielsweise Culturen von *Staphylococcus pyogenes aureus* zur Anwendung gelangten und Substanz A.

Substanz B und *Staph. pyog. aur.* in der gleichen Weise behandelt, zeigten noch nach 1/4 Stunde Entwicklung des *st. p. aureus* Bac. megather. wurde von beiden Substanzen bereits nach kurzer Zeit bei der angegebenen Versuchsanordnung abgetödtet. *Bac. proteus vulgaris* zeigte dagegen noch nach 1/2-stündiger Einwirkung unvermindertes Wachstum (bei Verwendung von Subst. A und Subst. B). Berücksichtigt man insbesondere das unter α angegebene Verhalten, ferner den Umstand, dass auch bei der unter β geschilderten Versuchsanordnung trotz inniger Berührung mit den concentrirten Substanzen eine Keimtödtung nicht in allen Fällen in kurzer Zeit erfolgte, so lässt sich annehmen, dass beide Substanzen nur bei directem Contacte bacterientödtend wirken, B weniger als A, wenn auch eine genaue quantitative Feststellung bei dem physikalischen Verhalten (Weingeist-Schwerlöslichkeit, resp. Wasser-Unlöslichkeit, verhältnissmässig hoher Schmelzpunkt) auf grosse Schwierigkeiten stösst.«

Aus dem genannten, dem Acetessigsäureäthylester entsprechenden Hydrazid erhielt Nef durch Behandlung mit concentrirter Schwefelsäure einen α-Methyl-Indolcarbonsäureester, indem ein Molekül Ammoniak abgespalten wird.

Alle Versuche, auf dieselbe Art zu dem α-Methyl-Indolcarbonsäurementhylester zu gelangen, schlugen fehl, obgleich durch die Fichtenspahnreaction die Entstehung eines Indols nachgewiesen wurde. Der aus Wasser sich ausscheidende Niederschlag des in Schwefelsäure gelösten Hydrazids verfärbte sich jedoch und gab kein einheitliches Product.

Durch Oxydation des Hydrazids mit gelbem Quecksilberoxyd erhielten wir ein rothes, amorphes Product, welches wahrscheinlich den

entsprechenden Azokörper,
$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \cdot \text{C} \cdot \text{N} : \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CH} \cdot \text{COO} \cdot \text{M} \end{array}$$
, darstellt. Doch ge-

lang es uns nicht, den Körper analysenrein zu erhalten, obwohl genau die Vorschrift Nef's befolgt wurde. Das durch den Menthylrest beschwerte Molekül scheint eher Gleichgewichtsstörungen zu erleiden und demnach zersetzlicher zu sein als der Aethylester.

Die Anlagerung von nascirender Blausäure führte dagegen zu einem gut charakterisirten Cyanhydrin. Mit der ätherischen Lösung von 5 g Acetessigsäuremethylester wurde die auf ein Molekül berechnete Menge gepulverten reinen Cyankaliums überschichtet. Unter guter Kühlung wurde hierauf die genau gewogene Menge stark rauchender Salzsäure mittels Tropftrichter langsam und unter stetigem Rühren zufließen gelassen. Nach beendeter Reaction wurde die ätherische Lösung von dem breiigen Niederschlag abgessogen und 2 Tage über

Chlorcalcium stehen gelassen, vom Aether abdestillirt und über Schwefelsäure im Vacuum getrocknet. Nach einigen Tagen schieden sich aus dem farblosen Oel weisse, glänzende Nadelchen aus, die am Thoneller von anhaftender Flüssigkeit befreit und aus weingeistiger Lösung mit wenig Wasser ausgespritzt wurden. Die so erhaltenen, verfilzten, weissen Nadelchen zeigten keinen scharfen Schmelzpunkt. Bei 73° beginnen sie zu schmelzen, bei 76° sind sie ganz verflüssigt, indem eine weisse Trübung auftritt. Dass diese Trübung vom Krystallwasser¹⁾ herrührt, bestätigt uns die Analyse.

0.1492 g Sbst.: 0.3583 g CO₂, 0.1174 g H₂O. — 0.2143 g Sbst.: 0.5161 g CO₂, 0.1781 g H₂O.

2[C₁₁H₂₅NO₃] + H₂O. Ber. C 65.21, H 9.42.

Gef. » 65.49, 65.65, » 8.7, 9.23.

Der Körper ist in allen Lösungsmitteln leicht löslich; durch Säuren oder Alkalien wird die zugehörige Carbonsäure nicht erhalten, da eine Verseifung des Esters selbst zunächst vor sich geht. An der Luft hält er sich in absolut reinem Zustande unverändert.

Das Natriumsalz des Esters wurde sehr leicht nach allen jenen Methoden erhalten, die für die Darstellung des gewöhnlichen Natrium-Acetessigesters angegeben sind. In trockenem Zustande bildet es rein weisse, öfter gelblichweise Krystallklumpen, die an der Luft oder durch Wasser sofort zerfliessen und theils den Ester, theils weitere Zersetzungsproducte liefern. In Benzol und Aether sehr wenig löslich, in Chloroform leichter löslich, doch färbt sich die Chloroformlösung sehr bald röthlich, wahrscheinlich unter Bildung der Oxyvitinsäure wie dies beim Natracetessigsäureäthylester beobachtet wurde.

Die Einwirkung von Jodalkylen (wie Aethyljodid), Benzoyl- und Acetyl-Chlorid konnte wohl bei gewöhnlicher Temperatur auf trocknen Natracetmenthylester unter Austritt von Halogen-natrium beobachtet werden, doch hinderten anhaftende geringe Oelmengen die Krystallisation der Producte. Da eine Reindarstellung dieser Körper grossen Schwierigkeiten begegnete, die eben abgeschlossene physiologische Untersuchung zugleich ergab, dass wegen der geringen physiologischen Wirkung der untersuchten Substanzen deren Verwendung in grösserem Maassstabe nicht zu erwarten steht, schlossen wir die Versuche ab, umsomehr, als selbst die sonst so glatte Einwirkung von Jod auf unseren Natracetmenthylester nicht das gewünschte Resultat (Diacetbernsteinsäureester) erbrachte.

Wien, 27. Februar 1900.

¹⁾ Durch Einwirkung wasserfreier (nicht nascirender) Blausäure gelang es uns nicht, ein krystallwasserfreies Cyanhydrin zu erhalten.