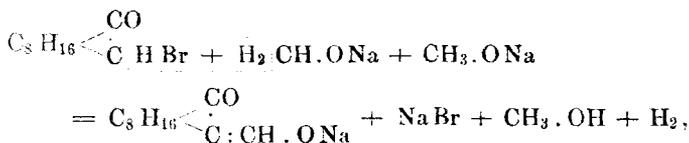


an feuchter Luft Bromwasserstoff entwickelndes und sich trübendes Oel. Für sich ist es, wie schon erwähnt, auch in vacuo nicht ohne theilweise Zersetzung, mit Wasserdampf ist es aber unverändert destillirbar. Beim Erwärmen einer Lösung in indifferenten Medien mit activirtem Natrium-methylat wird, wie ich schon bei anderer Gelegenheit mitgetheilt habe <sup>1)</sup>, Oxymethylenmenthon regenerirt:



was eine weitere Stütze für die angenommene Constitution bildet.

Es ist nicht unwahrscheinlich, dass es gelingen wird, dieses Brommenthon,  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{BrO}$ , durch Bromwasserstoff-Abspaltung in  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ , also in ein Isomeres des Camphers überzuführen, dessen Constitution, bei normaler Abspaltung, fixirt sein würde.

Bei den vorstehenden Arbeiten hat mir namentlich Dr. M. Rüdiger mit grossem experimentellen Geschick assistirt, ausserdem haben sich auch noch Dr. G. van Oordt und Dr. C. Jaeger an einzelnen Versuchen betheiliget. Wie diesen Herren, so bin ich auch wieder der Firma E. Merck in Darmstadt für viele werthvolle Hülfe zu lebhaftem Danke verpflichtet.

Heidelberg, Mai 1904.

### 327. J. W. Brühl: Ueber das physiologische Verhalten einiger Campherderivate.

(Eingegangen am 24. Mai 1904.)

Inhalt: Oxymethylenecampher. — Oxyäthyliden- und Oxypropyliden-Campher. — *o*-Jodcampher und *o,o*-Dijodcampher.

Ueber den Zusammenhang der merkwürdigen und therapeutisch so werthvollen physiologischen Eigenschaften des Camphers mit seiner chemischen Natur ist bisher sehr wenig bekannt. Die einzige Möglichkeit, hier zu einem Einblick zu gelangen, besteht in einer systematischen Untersuchung der Derivate und Verwandten. Sicherlich wird man auf diesem Wege mit der Zeit auch zu praktisch wichtigen Resultaten gelangen.

<sup>1)</sup> J. W. Brühl, diese Berichte 37, 2078 [1904].

Eines der Probleme, welches schon viele Chemiker wie mich interessiert hat, war, den im Blute und anderen Organosäften unlöslichen und aus diesem Grunde in der Anwendung schwierigen, ja gefährlichen Campher chemisch so zu verändern, dass er wasserlöslich würde. Ich hatte in dieser Beziehung seiner Zeit Hoffnungen auf die Camphocarbonsäure und ihre Ester gesetzt, welche ganz einfache Abkömmlinge des Camphers darstellen und zum Theil in Wasser lösliche Salze bilden. Allein diese Hoffnung hat sich nicht erfüllt. Denn die physiologische Prüfung, welche auf meine Bitte von Hrn. Prof. R. Kobert und von Hrn. Prof. R. Gottlieb ausgeführt worden war, hatte bei der Camphocarbonsäure völlige Unwirksamkeit ergeben; bei den Estern kamen die Campherwirkungen dagegen zum Theil wieder zum Vorschein, und zwar, was mir besonders auffiel, in umgekehrter Stärke zu ihrer Wasser- resp. Alkali-Löslichkeit, aber immerhin nicht in einer Weise, welche die Wirkungen des Camphers selbst erreichten oder Vorzüge gegenüber demselben boten<sup>1)</sup>. — Auch die von anderen Seiten dargestellten, löslichen Campherderivate haben sich bisher meines Wissens nicht bewährt und in der Therapie eingebürgert.

Ich habe nach diesen Erfahrungen den Eindruck gewonnen, als wenn gerade die chemische Neutralität und die Unlöslichkeit des Camphers in den Organosäften für seine physiologische Wirkung von einem gewissen, mitbestimmenden Einfluss sein könnte. Die Möglichkeit einer Prüfung dieses Gedankens bot sich in der vor kurzem beschriebenen Reihe homologer Oxyalkyliden-campher (Acylcampher)<sup>2)</sup>. Diese einfachen Diorthoderivate des Camphers, von der all-

gemeinen Form  $C_8H_{14} \begin{matrix} \text{C:CR.OH} \\ \swarrow \\ \text{CO} \end{matrix}$ , in welcher R Wasserstoff oder

Alkyle bezeichnet — in ihrem gewürzhaften Geruch und Geschmack noch an Campher und Menthon erinnernd — zeigen die Eigenschaft der Säuren: der Wasser- resp. Alkali-Löslichkeit. Während aber das

Anfangsglied der Reihe, der Oxymethylencampher,  $C_8H_{14} \begin{matrix} \text{C:CH.OH} \\ \swarrow \\ \text{CO} \end{matrix}$ , in der genau molaren Menge Alkali leicht löslich ist, ist dies bei dem näch-

sten Homologen, dem Oxyäthylidencampher,  $C_9H_{14} \begin{matrix} \text{C:C(CH}_3\text{).OH} \\ \swarrow \\ \text{CO} \end{matrix}$ ,

nicht mehr in gleicher Weise der Fall: die Normallösung ist schon zum grossen Theil (ca. 18—19 pCt.) hydrolytisch gespalten, und mit wachsendem R nimmt die Alkalilöslichkeit schnell ab, sodass der

Oxyamylidencampher,  $C_9H_{14} \begin{matrix} \text{C:C(C}_4\text{H}_9\text{).OH} \\ \swarrow \\ \text{CO} \end{matrix}$ , selbst in concentrirte-

<sup>1)</sup> J. W. Brühl, diese Berichte 35, 3517 [1902].

<sup>2)</sup> J. W. Brühl, diese Berichte 37, 746 ff. und 761 ff. [1904].

ster Kalilauge schwer löslich ist. — Es war daher nach den vorstehenden Erfahrungen nicht unwahrscheinlich, dass der Oxymethylen-campher sich physiologisch der Camphocarbonsäure an die Seite stellen, also gar keine Campherwirkungen mehr zeigen würde, während bei den höheren Gliedern der Reihe, wie bei den homologen Estern der Camphocarbonsäure, sich die Campherwirkungen wieder einstellen würden. Die Versuche haben dies in der That bestätigt.

Der Oxymethylen-campher ist auf meine Bitte zunächst von Hrn. Prof. R. Kobert pharmakologisch untersucht worden, und zwar mit dem eben erwähnten Resultate. — Bactericide Eigenschaften dieses Körpers sind, nach der Prüfung seitens des Hrn. Prof. E. Levy, zwar vorhanden, aber wenig entwickelt.

Der Oxyäthyliden-campher dagegen zeigt nach der Untersuchung des Hrn. Prof. R. Gottlieb verschiedene Campherwirkungen und ebenso auch der Oxypropyliden-campher.

Ausser über diese Verbindungen schien es mir wünschenswerth, einiges über die kürzlich erhaltenen Jodderivate des Camphers<sup>1)</sup> zu erfahren, namentlich auch über ihre antiseptischen und toxischen Wirkungen. Die Prüfung derselben ist auf meine Bitte durch die Firma E. Merck veranlasst worden.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, allen den Genannten für ihre freundliche Mitwirkung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

#### Oxymethylen-campher.

Hr. Prof. R. Kobert in Rostock untersuchte das Verhalten des Natriumsalzes und prüfte die Wirkungen desselben zunächst an Blut. Das neutrale Salz verursacht, wie er mir mittheilt, weder Auflösung der Blutkörperchen, noch Umwandlung des Blutfarbstoffs in Methämoglobin oder andere Derivate. Das Mittel ist also sicher kein Blutgift. — Hunde von 7—10 kg vertrugen die innerliche Darreichung von 0.5—1.0 g (in Fleisch gewickelt), falls sie nur einmal erfolgte, gut. Bei zu rascher Wiederholung oder Steigerung der Dose auf 1.3—1.4 g erfolgte Erbrechen und Abgeschlagenheit. — Kaninchen von 1.5—1.6 kg ertrugen die Einspritzung von 0.1—0.5 g unter die Haut, ohne schwer zu erkranken; bei Einspritzung von 1.0 g erfolgte der Tod erst nach 5 Tagen; bei Einspritzung von 1.3 g binnen 24 Stunden. Die Symptome bestanden niemals in Aufregungserscheinungen, sondern stets nur in Trägheit, Fressunlust, Mattigkeit der Hinterbeine und starker Oedembildung in weitem Umkreise um die Einstichstellen. Ja selbst die den Einstichstellen unter die Haut benachbarten inneren Organe zeigten ebenfalls lebhaftere Reizungs-

<sup>1)</sup> Siehe die beiden voranstehenden Abhandlungen.

erscheinungen. Das — wohl durch theilweise Ausscheidung — stets am meisten beeinträchtigte Organ ist der Magen, wo es ausnahmslos zu Blutaustritten und Geschwürsbildung (haemorrhagische Ulcera) kommt. — Die Lunge zeigte in zwei Fällen eitrigen Katarrh der Luftwege. — Bei Meerschweinchen waren Symptome und Sectionsbefunde dieselben wie bei Kaninchen. 0.2 g wurden von einem Thiere von 0.55 kg, unter die Haut eingespritzt, ertragen; ein anderes von 0.60 kg, welches 0.4 g erhielt, starb nach 10 Stunden. Bei kräftigen Fröschen (Esculenten) wirkten vom Unterhautlymphsack aus 0.1 g binnen 2 Stunden und 0.05 g binnen 4 Stunden tödtlich. Curarewirkung trat nicht ein, sondern centrale Nervenlähmung und gleichzeitig Herzlähmung. Die Dose von 0.02 g wurde von kräftigen Thieren überstanden, während milder kräftige ihr nach 12 — 24 Stunden erlagen. Die Erscheinungen bestanden wieder lediglich in Trägheit. — In Bezug auf das physiologisch-chemische Verhalten ergab sich, dass nach grossen Dosen der Harn aller Thiere eine gepaarte Glykuronsäure enthält, sowie die unveränderte Substanz. — Das Gesamtresultat ist also, dass der Oxymethylencampher keine Campherwirkung hat. —

Ueber das bacteriologische Verhalten des Natriumsalzes des Oxymethylencamphers theilt mir Hr. Prof. E. Levy in Strassburg das Folgende mit: Aus einer 4-tägigen Milzbrandcultur wurde eine dichte Emulsion angefertigt und steril filtriert. Das Filtrat enthielt zahlreiche Sporen und Wuchsformen. Zur Eliminirung der Letzteren wurde das Filtrat 10 Min. auf 65° erhitzt, mit steriler Pipette 0.1 g des Sporenmateriäls in 4 ccm der  $\frac{1}{4}$ -Normallösung gebracht und nach 10 Min. mit 1.9 Milligramm der Sporen-Natriumsalz-Mischung eine Agarplatte gegossen. — Nach 6 Stunden ist eine deutliche Abnahme der Sporen zu constatiren, allein die resistentesten unter diesen Gebilden halten selbst eine 4-tägige Einwirkung aus; auf einer nach 4 Tagen gegossenen 1.9 Milligr.-Platte wuchsen noch 30 Milzbrandcolonien. — In ähnlicher Weise wurde mit den Staphylococcen operirt. Dieselben besaßen keine Sporen, man hatte es also mit reinen Wuchsformen zu thun. Für Staphylococcen erfolgte Abtödtung zwischen 8 und 18 Minuten. Die Agarplatten von 8 Min. zeigten noch erhebliches Wachsthum. Von 18 Min. ab und weiter blieben die Platten steril bei 4 Tage langem Aufenthalt im Brütöfen.

#### Oxyäthyliden- und Oxypropyliden-Campher.

Hr. Prof. R. Gottlieb in Heidelberg theilt mir über diese beiden, ihm von mir zur Untersuchung übergebenen Präparate mit, dass sie beide die typischen Krampfwirkungen des Laurineencamphers in toxischen Dosen zeigen. Die Krämpfe beginnen in der Gesichtsmuskulatur, ergreifen weiter die Rückenmuskeln, Nackenmuskeln und

die Extremitäten, sodass Laufbewegungen etc. wie beim Campher entstehen. Doch scheint insofern die Wirkung der beiden Verbindungen von der des Camphers abzuweichen, als offenbar weit rascher als beim Campher die anfängliche Erregung der motorischen Centren in Lähmung umschlägt und sich an die Krämpfe rascher Collaps und Tod anschliessen. — Angewandt wurden beide Präparate in Form der subcutanen Injection, direct und ohne jede Verdünnung. — Der Oxyäthyliden-campher hat sich als stärker wirksam und höher toxisch erwiesen. Die letale Dosis desselben liegt beim Kaninchen zwischen 0.5 und 1.0 g pro Kilo. Oxypropyliden-campher wirkt hingegen erst zwischen 2.0 und 2.5 g pro Kilo letal. Ob diese Unterschiede aber auf der stärkeren Wirksamkeit des einen Moleküls im Vergleich zum anderen beruhen, oder auf Verschiedenheit der Resorptionsgeschwindigkeit — der Oxypropylidencampher ist ja die in Alkali schwerer lösliche Verbindung —, das ist nicht zu sagen. Jedenfalls sind beide Verbindungen Nervengifte und zwar wie der Laurineencampher typische Krampfgifte.

#### *o*-Jod-campher und *o,o*-Dijod-campher.

Die Prüfung dieser beiden Verbindungen war in mehrfachem Betracht von Interesse, sowohl hinsichtlich etwa noch vorhandener Campherwirkungen, als auch von Jodwirkungen. Namentlich der dem Jodoform in seinem Aeusseren zum Verwechseln ähnliche, aber völlig geruchlose Dijodcampher forderte zu einer Untersuchung etwaiger Analogie im antiseptischen Verhalten heraus. Die Firma E. Merck in Darmstadt, welche die Ausführung dieser Versuche übernommen hat, theilt mir darüber das Folgende mit:

Monojod-campher und Dijod-campher stellen ziemlich stark reizende Körper dar. Monojod-campher reizt aber nur an empfindlichen Schleimbäuten, z. B. der Conjunctiva des Auges, dagegen nicht an den Schleimbäuten des Magens und Darmes. Monojodcampher hat nicht sehr starke antiseptische Eigenschaften. Versetzt man je 10 ccm Nährbouillon mit 0.1 pCt., 1 pCt., 10 pCt. Jodcampher und impft mit *Staphylococcus pyogenes aureus* oder *Bacillus pyocyaneus*, so tritt selbst bei 10 pCt. Jodcamphergehalt Bacterienwachsthum ein. Stellt man dagegen den Versuch so an, dass man 10 ccm verflüssigten Nähragar mit 1 g Jodcampher innig vermennt, reichlich mit *Pyocyaneus*-bacillen impft, gut durchschüttelt und (rasch erstarrende) Platten aus dem Agar giesst (sodass derselbe überall gleichmässig dicht mit Jodcampher gemischt ist), so tritt kein Bacterienwachsthum ein. Jodcampher ist nicht giftig; 1 g innerlich ist für ein Kaninchen unschädlich; auch Camphersymptome erscheinen nicht (offenbar wegen der Schwer-

löslichkeit der Verbindung). Im Harn erscheint innerhalb 1 Std. kein Jodalkali, wohl aber (in geringen Mengen) am nächsten Tage.

Dijodcampher vermag in Nährbouillon bei 0.1 pCt., 1 pCt. und 10 pCt. Zusatz Bacterienwachsthum nicht zu hemmen, d. h. an den Stellen nicht, wo der Dijodcampher (wegen seiner Schwerlöslichkeit) nicht hingelangt. Bei ioniger Mischung mit Nähragar tritt Bacterienwachsthum nicht ein. Bei 37° ist die Jod-Abspaltung so stark, dass nach 48 Stunden reichlich Jod sublimirt ist. Dijodcampher wirkt stärker reizend als Jodcampher. Am Auge wirkt er nicht ätzend (offenbar weil er rasch fortgeschwemmt wird), aber heftig reizend. An der Magenschleimhaut erzeugt er heftige haemorrhagische Entzündung. Auf blossgelegte Hautstellen in Form von Dauerverband gebracht, reizt, bezw. ätzt der Dijodcampher. Diese Wirkungen sind durch die leichten Jodabspaltungen zu erklären. Der Dijodcampher dürfte daher nicht auf Wundflächen oder Geschwüre, bei denen man Reizung vermeiden muss, gebracht werden. Dagegen dürfte er eventl. (vielleicht!) brauchbar sein, wenn man gerade reizend, und nebenbei resorbirend, wirken will, also bei allen chronischen Ekzemen und Aehnlichem. Auf der unverletzten Haut wirkt 1-proc. Salbe nicht reizend, stärker concentrirte wurde nicht probirt.

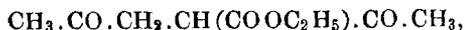
Heidelberg, Mai 1904.

### 328. G. Korschun: Die Einwirkung von Hydrazin auf Diaceto-propionsäureester.

[Mittheilung aus dem pharm.-chem. Institut der Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 21. Mai 1904.)

Die Einwirkung von Hydrazinen auf  $\gamma$ -Diketone war bereits Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, die gezeigt haben, dass dabei nicht nur normale Hydrazine, sondern auch heterocyklische Verbindungen entstehen können. Die Untersuchungen über die Einwirkung von Hydrazinen auf  $\alpha, \beta$ -Diacylpropionsäureester fehlten jedoch noch. Es schien daher von Interesse zu sein, die Einwirkung der Hydrazine auf einen von den Diacylpropionsäureestern, nämlich auf  $\alpha, \beta$ -Diacetopropionsäureester (Acetonyl-acetessigester),



zu untersuchen.

Als meine Arbeit schon dem Schlusse nahe war, erschien die interessante Abhandlung der HHrn. Borsche und Spannagel