

Die Giftigkeit des Isostrychnins, verglichen mit der des Strychnins, ist gering. Die tödtliche Gabe beträgt, auf 1 Kilo Körpergewicht berechnet:

bei Kaninchen ca. 0.02 g,

bei Meerschweinchen 0.035—0.04 g.

Nach subcutaner Einspritzung, oder nach Injection in das Blut von Säugthieren, führt das Isostrychnin den Tod durch Athmungslähmung herbei. Je nach der Grösse der angewandten Dosis, und je nach der Art der Einführung des Giftes in den Organismus, ist der Tod des Thieres von mehr oder weniger starken, aber nie fehlenden Krampferscheinungen begleitet, die nicht einzig von der Asphyxie abhängen, sondern theilweise vom Isostrychnin selbst ausgelöst werden. Der Respirationsstillstand ist nicht centralen Ursprungs, sondern durch die curare-artige Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven bedingt.

Bevor diese Lähmung eintritt, bewirkt das Isostrychnin eine Steigerung der Reflexerregbarkeit des Centralnervensystems, die unter Umständen bis zum Tetanus gehen kann.

Ein Einfluss des Isostrychnins auf die sensiblen Nerven scheint nicht vorhanden zu sein.

Die Wirkung nicht tödtlicher Gaben ist ziemlich schnell vorübergehend. Es ist daher anzunehmen, dass das Gift im Organismus rasch zerstört oder ausgeschieden wird.

Es besteht also ein ganz gewaltiger Unterschied zwischen Strychnin und Isostrychnin. Letzteres ist ein dem Curare ähnlich wirkendes Gift. Man kann es viel besser mit dem Brucin als mit dem Strychnin vergleichen.

Strychnin — Brucin — Isostrychnin — Curare bilden eine fortlaufende Reihe, in welcher die krampferregende Wirkung vom ersten zum letzten Gliede abnimmt, während die die motorischen Nervenendigungen lähmende Wirkung in der gleichen Reihenfolge zunimmt.

Genf, Pharm.-chem. Laboratorium der Universität.

#### 494. Alfred Einhorn und Gustav Schupp: Ueber Benzoylirung des Salicylamids.

[Mittheilung aus dem Laborat. der Königl. Akad. der Wissensch. zu München.]

(Eingegangen am 4. August 1905.)

Gerhardt und Chiozza<sup>1)</sup> haben schon im Jahre 1856 durch Erhitzen von Salicylamid mit Benzoylchlorid oder Benzamid das Benzoylsalicylamid vom Schmp. 200° dargestellt. Derselben wurde bisher die Formel  $C_6H_5.CO.O.C_6H_4.CO.NH_2$  zugeschrieben, trotzdem seine Eigenschaften — es löst sich in Lauge und Ammoniak mit gelber

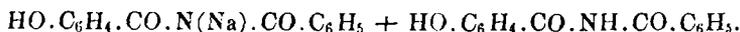
<sup>1)</sup> Jahresbericht 1856, 502; vergl. auch Limpricht, Ann. d. Chem. 99, 249 [1856].

Farbe und scheidet aus ammoniakalischer Lösung auf Zusatz von Blei- und Silber-Salzen gelbe Metallsalze ab — mit dieser Annahme nicht recht übereinstimmen; auch spricht gegen diese die gelbröthliche Färbung, welche, wie wir beobachteten, auf Zusatz von Eisenchlorid zur alkoholischen Lösung des Benzoylsalicylamids entsteht und welche an die gelbrothe bis blutrothe Färbung erinnert, die Disalicylamid nach Schulerud (Journ. für prakt. Chem. [2] 22, 289) unter den gleichen Umständen giebt.

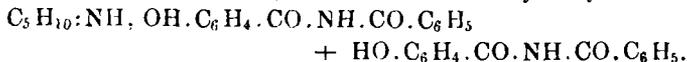
Besonders verdächtig erschien uns jedoch das indifferente Verhalten der Verbindung gegen Formaldehyd, der, wie der Eine von uns in einer ausführlichen Abhandlung demnächst zeigen wird, ein untrügliches Reagens auf Säureamide ist, und sich mit denselben zu *N*-Methylolverbindungen  $R.CO.NH.CH_2.OH$  vereinigt.

Aus allen diesen Gründen haben wir die Verbindung von Gerhardt und Chiozza einer Prüfung unterzogen, die uns dazu geführt hat, sie als das *N*-Benzoylsalicylamid,  $HO.C_6H_4.CO.NH.CO.C_6H_5$ , anzusprechen.

Limpricht<sup>1)</sup> hat bereits ein gelbes Silbersalz des Benzoylsalicylamids von der Formel  $C_{14}H_{10}O_3NAg$  dargestellt und analysirt; uns ist es gelungen, ein analoges, gelbes Piperidinsalz zu gewinnen und ein fast weisses Salz, welches auf zwei Moleküle Amid ein Molekül Piperidin enthält; auch haben wir ein goldgelbes Natriumsalz hergestellt, welches sich ebenfalls als eine Doppelverbindung von Benzoylsalicylamid mit dessen Natriumsalz erwies. Diese Natriumverbindung, welche, wie die anderen erwähnten Salze, in Wasser nahezu unlöslich ist, entsteht aus dem Benzoylsalicylamid nicht nur mit verdünnter Sodalösung, sondern auch, wenn man dasselbe in sehr verdünnter Natronlauge auflöst und dann durch Einleiten von Kohlensäure sofort ausfällt. Wenn auch bei dieser Operation der grösste Theil des Benzoylsalicylamids der Spaltung in die Componenten anheimfällt, so beweist der Versuch doch, dass das Metall in dem Natriumsalz nicht am Phenolhydroxyl, sondern an der sauren Imidgruppe sitzt:



Dementsprechend; wird man für das gelbe Silber- und Piperidinsalz die analoge Constitution  $\begin{matrix} HO.C_6H_4.CO \\ C_6H_5.CO \end{matrix} > N.Ag$  (Piperidin) annehmen dürfen, und es scheint wahrscheinlich, dass in der weissen Doppelverbindung von Benzoylsalicylamid mit dessen Piperidinsalz die Base nicht am Stickstoff, sondern am Phenolhydroxyl sitzt:



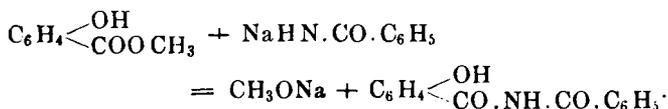
<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 99, 249 [1856].

Um noch einen weiteren Beweis dafür zu erbringen, dass das Benzoylsalicylamid von Gerhardt und Chiozza, welches sich übrigens auch aus Salicylamid sowohl mit Benzoylchlorid als wie mit Benzoësäureanhydrid durch Erwärmen in Pyridialösung<sup>1)</sup> darstellen lässt, das Benzoyl am Stickstoff enthält, haben wir versucht, auch eine zweite Benzoylgruppe in dasselbe einzuführen, was beim Erhitzen mit Benzoësäureanhydrid leicht gelingt; man erhält dann ein Dibenzoylsalicylamid vom Schmp. 126—128°, welches mit Eisenchlorid keine Farbenreaction mehr giebt, woraus hervorgeht, dass das neu eingetretene Benzoyl sich an das Phenolhydroxyl begeben hat:



Dieses Dibenzoylsalicylamid lässt sich nicht nur aus Salicylamid durch Erhitzen mit Benzoësäureanhydrid oder durch Einwirkung von Benzoylchlorid in Pyridin in der Kälte direct herstellen, sondern es entsteht auch in geringer Menge, wenn man das Salicylamid unter Beobachtung gewisser Vorsichtsmaassregeln mit Benzoylchlorid der Schotten-Baumann'schen Reaction unterwirft. Dabei wird aber gleichzeitig und vorwiegend Tribenzoylsalicylamid vom Schmp. 182—184° gebildet:  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{cases} \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CO} \cdot \text{N}(\text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5)_2 \end{cases}$

Titherley<sup>2)</sup> hat ein Verfahren zur Darstellung *N*-acylirter Säureamide durch Einwirkung der Säureester auf die Natriumsalze der Säureamide aufgefunden und auch bereits den Salicylsäureester auf Benzamidnatrium einwirken lassen; er bekam hierbei ein Reactionsproduct vom Schmp. 122°, das in seinen Eigenschaften so vollständig vom *N*-Benzoylsalicylamid abweicht, dass wir uns veranlasst sahen, den Titherley'schen Versuch zu wiederholen; dabei erhielten wir jedoch nicht die Verbindung vom Schmp. 122°, sondern statt derselben in geringer Menge das erwartete *N*-Benzoylsalicylamid vom Schmp. 200—202°, welches hier im Sinne der Interpretation Titherleys geräss folgender Gleichung entstanden ist:



Wie uns Hr. Professor Titherley mittheilte, konnte er bei der Wiederholung des Versuchs unsere Beobachtung bestätigen.

<sup>1)</sup> Vergl. Auwers, diese Berichte 37, 3899 [1904].

<sup>2)</sup> Journ. chem. Soc. 81, 1520.

## Experimenteller Theil.

*N*-Benzoyl-salicylamid,  $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ .

Wir haben diese Verbindung in der Regel nach der Vorschrift von Gerhardt und Chiozza dargestellt, die eine nahezu quantitative Ausbeute gewährt; man erhält sie jedoch auch bei der Einwirkung von Benzoylchlorid oder Benzoësäureanhydrid auf Salicylamid in Pyridinlösung.

Trägt man z. B. 4.1 g Benzoylchlorid allmählich in eine mit Eis gekühlte Lösung von 4 g Salicylamid in 20 g Pyridin ein, erwärmt noch einige Stunden auf dem Wasserbade und giesst die Flüssigkeit dann auf Eis, so scheidet sich das *N*-Benzoylsalicylamid zunächst harzig ab, es wird jedoch bald fest (Ausbeute 6.7 g).

Erwärmt man eine Lösung von 1 g Salicylamid und 0.8 g Benzoësäureanhydrid in 10 g Pyridin 2 Stunden auf dem Wasserbade und trägt sie dann in Eiswasser ein, so erhält man 0.9 g Benzoylsalicylamid.

Nach dem Titherley'schen Verfahren ist es ebenfalls gelungen, das *N*-Benzoylsalicylamid darzustellen. Giebt man 1.6 g Salicylsäuremethylester zu 1 g Bensamidnatrium, so erwärmt sich die Masse, die man im Oelbade auf 170° erhitzt, und es tritt innerhalb 1/2 Stunde vollständige Lösung ein. Man lässt dann erkalten und digerirt die entstandene harzige Masse mit Wasser, wobei ein Theil in Lösung geht: säuert man die zuvor filtrirte, alkalische Flüssigkeit jetzt an, so erhält man eine ölige Ausscheidung, die allmählich fest wird. Das Rohproduct, dessen Menge nur 0.3 g beträgt, besteht aus mit Salicylsäure verunreinigtem *N*-Benzoylsalicylamid und lässt sich durch Umkrystallisiren aus Xylol oder Sprit unschwer reinigen.

Das *N*-Benzoylsalicylamid ist sehr schwer löslich, jedoch lässt es sich aus viel Alkohol, Holzgeist, Aceton, Eisessig oder Xylol umkrystallisiren und wird dabei in sternförmig angeordneten Nadelchen erhalten; es schmilzt bei 200—202°. Die Spritlösung färbt sich auf Zusatz von Eisenchlorid gelblich-roth. Mit Soda liefert das *N*-Benzoylsalicylamid ein anomales, gelbes Salz; mit Natronlauge färbt es sich ebenfalls gelb, dieselbe spaltet aber die Verbindung schon in der Kälte in die Componenten.

Das Molekulargewicht haben wir ebullioskopisch in alkoholischer Lösung bestimmt.

0.1567 g Sbst. in 15.8 g absolutem Alkohol ergaben eine Siedepunkterhöhung von 0.045°. — 0.1241 g Sbst. in 15.7 g absolutem Alkohol ergaben eine Siedepunkterhöhung von 0.035°.

Ber. M 241. Gef. M 253.5, 259.7.

Doppelverbindung von *N*-Benzoyl-salicylamidnatrium  
und *N*-Benzoyl-salicylamid,

$\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{N}(\text{Na}) \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 + \text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ .

Digerirt man *N*-Benzoylsalicylamid einige Stunden mit verdünnter Sodalösung, wobei sich die Masse intensiv gelb färbt, so entsteht die

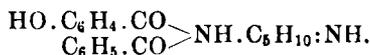
Doppelverbindung, welche man abfiltrirt, mit Wasser, in welchem sie kaum löslich ist, auswäscht und aus Sprit oder Holzgeist umkrystallisirt. Sie bildet goldgelbe Nadelchen und liefert mit verdünnter Salzsäure das *N*-Benzoylsalicylamid zurück.

0.2456 g Stbst.: 0.0324 g  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . — 0.2818 g Stbst.: 0.0366 g  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .  
 $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}_2\text{Na}$ . Ber. Na 4.56. Gef. Na 4.27, 4.21.

Dieses anomale Salz scheidet sich auch ab, wenn man das *N*-Benzoylsalicylamid in sehr verdünnter Natronlauge auflöst und in die gelbgrün gefärbte Flüssigkeit sofort Kohlensäure einleitet. Die Ausbeute ist in diesem Fall jedoch gering, weil die Hauptmenge des *N*-Benzoylsalicylamids in die Componenten gespalten wird.

0.3236 g auf diesem Wege hergestellte Substanz gaben 0.0438 g  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .  
 $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}_2\text{Na}$ . Ber. Na 4.56. Gef. Na 4.38.

*N*-Benzoyl-salicylamidpiperidin,

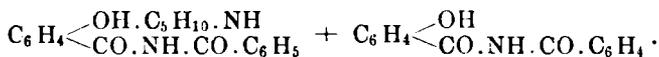


Giebt man zu einer Suspension von 1 g *N*-Benzoylsalicylamid in 10 ccm absolutem Alkohol 0.5 g Piperidin, so findet Erwärmung statt, und es erfolgt unter intensiver Gelbfärbung völlige Lösung. Verdunstet man dann den Alkohol im Vacuum, so hinterbleibt eine mit Krystallen durchsetzte, verschmierte Reactionsmasse, die beim Digeriren mit Aether das Piperidinsalz in Form eines gelben Pulvers liefert. Dasselbe krystallisirt aus Sprit in gelben Nadeln; es schmilzt bei 145–147° und ist in kaltem Wasser kaum löslich.

0.1239 g Stbst.: 0.314 g  $\text{CO}_2$ , 0.0788 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1862 g Stbst.: 0.4774 g  $\text{CO}_2$ , 0.114 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1239 g Stbst.: 9.4 ccm N (15°, 733 mm).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$ . Ber. C 69.94, H 6.75, N 8.59.  
 Gef. » 69.12, 69.92, » 7.07, 6.80, » 8.57.

Doppelverbindung von *N*-Benzoyl-salicylamidpiperidin und *N*-Benzoyl-salicylamid,



Fügt man nur 0.25 g Piperidin zu 1 g Monobenzoylsalicylamid, welches in 10 ccm Alkohol aufgeschlämmt ist, so erwärmt sich die Flüssigkeit ebenfalls; es findet unter Gelbfärbung Lösung statt, und beim vorsichtigen Eindunsten hinterbleiben winzige sternförmige Krystalle, die in einer Harzmasse eingebettet sind. Man reinigt die Substanz mit Aether und krystallisirt sie dann aus Sprit um, aus dem sich die Doppelverbindung in fast weissen Nadelchen abscheidet; sie schmilzt bei 153–155° und ist in kaltem Wasser nicht löslich.

0.2128 g Sbst.: 0.5409 g CO<sub>2</sub>, 0.1147 g H<sub>2</sub>O. — 0.1531 g Sbst.: 10.2 ccm N (14°, 733 mm).

C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>O<sub>6</sub>H<sub>3</sub>. Ber. C 69.84, H 5.82, N 7.11.

Gef. » 68.32, » 5.99, » 7.55.

Dibenzoyl-salicylamid, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> <  $\begin{matrix} \text{O.CO.C}_6\text{H}_5 \\ \text{CO.NH.CO.C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$

Zur Darstellung der Verbindung haben wir uns in der Regel des folgenden Verfahrens bedient.

5 g Salicylamid werden in 30 g Pyridin gelöst und unter Eiskühlung 15 g Benzoylchlorid hinzugegeben, wobei sich die Flüssigkeit roth färbt. Nach ca. 24 Stunden giesst man sie auf Eis; es scheidet sich dann das Dibenzoylsalicylamid (10 g) zunächst als Harz ab, welches allmählich erstarrt.

Weicht man von dieser Vorschrift ab und erwärmt eine Pyridinlösung, welche Salicylamid und einen Ueberschuss von Benzoylchlorid enthält, einige Stunden auf dem Wasserbade, so resultirt nur *N*-Benzoylsalicylamid.

Wir haben beobachtet, dass das Dibenzoylsalicylamid auch entsteht, wenn man Salicylamid oder *N*-Monobenzoylsalicylamid mit der doppelten Gewichtsmenge Benzoësäureanhydrid 10—12 Stunden auf ca. 110° erhitzt. Zur Isolirung desselben behandelt man die Reactionsmasse mit Aether, der nur die Verunreinigungen fortnimmt, das Dibenzoylsalicylamid aber nicht auflöst.

Das Dibenzoylsalicylamid ist, mit Ausnahme von Aether, in den meisten organischen Solventien löslich und krystallisirt aus Sprit in kleinen Nadeln vom Schmp. 126—128°; mit Eisenchlorid giebt es keine Farbenreaction, in verdünnter Salzsäure ist es unlöslich, gegen Sodalösung beständig. Hingegen wird es von Alkalilauge unter Abspaltung beider Benzoylgruppen zersetzt. Erwärmt man das Dibenzoylsalicylamid mit Pyridin 6 Stunden auf dem Wasserbade, so verändert es sich nicht, fügt man aber der Pyridinlösung vor dem Erwärmen die molekulare Menge Benzoylchlorid hinzu, so wird die *O*-Benzoylgruppe abgespalten, und es resultirt *N*-Monobenzoylsalicylamid.

0.2120 g Sbst.: 0.5677 g CO<sub>2</sub>, 0.0884 g H<sub>2</sub>O. — 0.1259 g Sbst.: 5 ccm N (20°, 720.5 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 73.04, H 4.35, N 4.06.

Gef. » 73.03, » 4.63, » 4.30.

Tribenzoyl-salicylamid, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> <  $\begin{matrix} \text{O.CO.C}_6\text{H}_5 \\ \text{CO.N(CO.C}_6\text{H}_5)_2 \end{matrix}$

Das Tribenzoylsalicylamid lässt sich neben geringen Mengen Dibenzoylsalicylamid vom Schmp. 126—128° gewinnen, wenn man Salicylamid vorsichtig nach Schotten-Baumann benzoylirt.

Zu dem Zwecke löst man 7 g Salicylamid in 77 g concentrirter 12-procentiger Natronlauge auf und fügt unter Eiskühlung in kleinen Portionen

21 g Benzoylchlorid hinzu; es scheidet sich hierbei ein Harz ab, welches nach einigen Tagen fest wird, wenn man während dieser Zeit für gute Kühlung sorgt. Das Rohproduct, dessen Menge ca. 19 g beträgt, ist indessen noch sehr unrein; es wird mit Aether digerirt, wobei nur 7 g des Gemenges der Di und Tri Benzoylverbindung zurückbleiben. Dasselbe wird nun mit wenig absolutem Alkohol erwärmt, der die darin leichter lösliche Dibenzoylverbindung aufnimmt, die Tribenzoylverbindung (ca. 6 g) jedoch ungelöst zurücklässt.

Aus der filtrirten alkoholischen Flüssigkeit krystallisirt beim Erkalten ca. 1 g der Dibenzoylverbindung aus.

Das Tribenzoylsalicylamid ist in Aether unlöslich und schwer löslich in Benzol. Man krystallisirt es am besten aus viel absolutem Alkohol oder Xylol um, wobei man prismatische Nadeln erhält, die bei 182—184° schmelzen. Die Verbindung giebt mit Eisenchlorid keine Farbenreaction; sie ist unlöslich in verdünnter Salzsäure und Soda. Von Alkalilauge wird sie in Benzoësäure und Salicylamid gespalten und beim 4-stündigen Erhitzen mit Pyridin auf dem Wasserbade in Benzoësäure und *N*-Monobenzoylsalicylamid zerlegt.

0.1002 g Sbst.: 0.276 g CO<sub>2</sub>, 0.042 g H<sub>2</sub>O. — 0.0645 g Sbst.: 1.9 ccm N (22°, 721 mm). — 0.1807 g Sbst.: 5.8 ccm N (24°, 718.5 mm).

C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>N. Ber. C 74.83, H 4.23, N 3.12.

Gef. » 75.12, » 4.65, » 3.16, 3.39.

#### 495. H. Riesenfeld und F. Taurke: Ueber Cellulose.

(Eingegangen am 4. August 1905.)

Als bestes Lösungsmittel für Cellulose gilt das sogenannte Schweizer'sche Reagens, eine Auflösung von Kupferoxyd in Ammoniak. Die von uns zu den folgenden Versuchen benutzte Holzcellulose war trotz wochenlanger Einwirkung in diesem Reagens unlöslich, obwohl sie als sehr rein anzusehen ist, denn bei der Verbrennung lieferte sie einen Rückstand von nur 0.9 pCt. Dagegen erwies sich als gutes Lösungsmittel für die Cellulose eine Auflösung von Kupfercarbonat in Ammoniak. Zur Darstellung der letzteren Verbindung wurde eine wässrige Lösung von Kupfersulfat mit der berechneten Menge Natriumcarbonat versetzt, der entstandene grüne Niederschlag abfiltrirt, gut ausgewaschen und in concentrirtem Ammoniak gelöst. Zu je 100 ccm dieser tiefblauen Flüssigkeit wurden wechselnde Mengen von Cellulose gebracht und nach mehr oder weniger langer Einwirkung eine Lösung der Cellulose erreicht. Aehnlich wie bei der Kupferoxyd-Ammoniaklösung, wird auch hier die Cellulose durch Salze, Säuren, Wasser, Alkohol u. s. w. ausgefällt. Von Metallen fällten Zink, Cadmium,