Amylalkohol bestehen, entferne man durch einen Luftstrom, welchen man über die Oeffnung (nicht ins Innere) des Kölbchens führt, während das letztere im Wasserbade steht. Das Kölbchen wird dann ca. 2 Stunden lang bei 135—140° getrocknet und gewogen.

Zur Prüfung dieser Methode wurden bestimmte Mengen chemisch reinen Strychnins angewendet. Hingegen wurde das ebenfalls chemisch reine Brucin nicht gewogen, sondern aus einem kleinen Wägeröhrchen, welches ungefähr 0,1—0,2 g fasste, zugesetzt.

Gefunden:	Strychnin, angewendet:
1. 0,1330	0,1325
2. 0,1141	0,1406
3. 0,1010	0,1009
4. 0,1201	0,1199.

Das in dieser Methode erhaltene Strychnin ist sehr rein und kann auch durch Titration mit $\frac{n}{40}$ Normalsäure unter Anwendung von Hämatoxilin als Indikator bestimmt werden. Doch wird man dadurch nicht an Genauigkeit gewinnen, obwohl man sich dann das Trocknen ersparen könnte.

Mitteilung aus dem chemischen Laboratorium der
Königlichen Akademie der Wissenschaften zu München.

Ueber substituierte Glykokollester des Menthols und Borneols.

Von Alfred Einhorn und Stephan Jahn.

(Eingegangen den 21. X. 1902.)

Unter den zahlreichen Derivaten des Menthols, welche in den letzten Jahren dargestellt und pharmakologisch und klinisch auf ihre Verwendbarkeit als Arzneimittel geprüft worden sind, fehlen bisher wasserlösliche Abkömmlinge desselben. Wir haben daher versucht, Glycinester des Menthols herzustellen und fanden z. B. in dem Diäthylglykokollmenthylester auch eine Verbindung auf, die den gestellten Anforderungen, nämlich ein leicht lösliches salzsaures Salz zu bilden und im Organismus Menthol abzuspalten, entspricht.

Gleichzeitig haben wir auch den Kamphorylglykokollmenthylester, dessen Chlorhydrat sich in Wasser unlöslich erwies und die Salze der entsprechenden beiden Ester des Borneols dargestellt, welche analoge Löslichkeitsverhältnisse zeigen. Die pharmakologische Prüfung dieser Substanzen, deren Resultate weiter unten angeführt sind, ergab jedoch, dass die Verbindungen für medizinische Zwecke nicht brauchbar sind.

Bei unseren Versuchen gingen wir von den Chloressigestern des Menthols und Borneols aus, welche mit Diäthylamin und Amidokampher unter Austritt von HCl die erwähnten Verbindungen liefern, z. B.:

Experimenteller Teil.

Chloressigsäurementhylester:

Erwärmt man 50 g Menthol, 31 g Chloressigsäure und 5 g konzentrierte Schwefelsäure 6 Stunden im Wasserbade, trägt die Masse dann in kaltes Wasser ein und fügt Soda bis zur alkalischen Reaktion hinzu, so geht beim Extrahieren mit Aether der Chloressigsäurementhylester in Lösung, welcher mit Natriumsulfat getrocknet und dann destilliert wird, wobei er zwischen 240—270° übergeht und beim Erkalten erstarrt.

In guter Ausbeute entsteht der Ester auch, wenn man 20 g Menthol mit 15 g Chloracetylchlorid in einer Lösung von 100 g Chloroform unter Rückfluss ca. 3 Stunden kocht, bis die Salzsäureentwicklung beendet ist, die Flüssigkeit dann eindunstet und den Rückstand auf die soeben angegebene Weise verarbeitet.

Aus Alkohol krystallisiert der Ester in farblosen Nadeln vom Schmp. 38°.

0,216 g Substanz gaben 0,1345 g AgCl.

Gefunden: Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Cl}$:
 Cl 15,4 15,27.

Diäthylglykokollmenthylester:

Eine Mischung von drei Teilen Monochloressigsäurementhylester und zwei Teilen Diäthylamin lässt man etwa 12 Stunden auf einander einwirken und fügt dann unter guter Kühlung verdünnte Salzsäure hinzu und extrahiert mit Aether. Macht man die saure Flüssigkeit nun durch Zusatz von Soda alkalisch, so scheidet sich der Diäthylglykokollmenthylester ab, den man in Aether aufnimmt und in der

Lösung mit Pottasche trocknet. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels wird derselbe im Vakuum destilliert, wobei er unter 20 mm Druck zwischen 160—162° als farb- und geruchloses basisches Oel übergeht, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte und sich an der Luft allmählich gelb färbt, wobei es einen lauchartigen Geruch annimmt.

0,163 g Substanz gaben 0,4264 g CO₂ und 0,172 g H₂O.

Gefunden:	Berechnet für C ₁₆ H ₃₁ O ₂ N:
C 71,36	71,37
H 11,74	11,52.

Salzsaures Salz: C₁₀H₁₉O · CO · CH₂ · N(C₂H₅)₂ · HCl. Giebt man zur ätherischen Lösung des Diäthylglycinmenthylesters ätherische Salzsäure, so fällt das salzsaure Salz aus, welches man zuvor auf dem Wasserbad gut trocknet, bevor es aus Essigäther umkrystallisiert wird. Aus demselben scheidet es sich in weissen Blättchen ab, die bei 108° schmelzen und in Wasser leicht, mit schwach saurer Reaktion löslich sind.

0,2243 g Substanz gaben 0,1063 g AgCl
0,111 " " " 4,5 ccm N (15° C., 724 mm).

Gefunden:	Berechnet für C ₁₆ H ₃₁ O ₂ N · HCl:
Cl 11,72	11,62
N 4,65	4,57.

Aus dem pharmakologischen Bericht über die Verbindung sei folgendes erwähnt: 0,75 g per os verabreichtes Salz verlangsamen etwas die Atmung und vertiefen sie deutlich. Bei subkutaner Injektion sind die Wirkungen des Salzes auf die Gefässe und das Herz keine eklatanten, bei intravenöser Injektion wird das Herz direkt geschädigt, ferner ist die Verbindung ein Nierengift. 1—2 g vermögen den Tod nach 4—6 Tagen herbeizuführen; man findet die Nieren der Versuchstiere dann stark entzündet.

Jodmethylat: C₁₀H₁₉O · CO · CH₂ · N(C₂H₅)₂ · CH₃J. Werden 5 g Ester mit der gleichen Menge Jodmethyl 1 Stunde unter Rückfluss erwärmt, so hinterbleibt beim Verdunsten des überschüssigen Alkyljodids das Jodmethylat; es krystallisiert aus Essigäther in farblosen Blättchen vom Schmp. 157° und ist in Wasser schwer löslich.

0,213 g Substanz gaben 0,1222 g AgJ.

Gefunden:	Berechnet für C ₁₇ H ₃₄ O ₂ N · J:
J 31,0	30,9.

Chlormethylat: $C_{10}H_{19}O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2 \cdot CH_3Cl + H_2O$.
Schüttelt man eine verdünnte alkoholische Lösung des Jodmethylats mit frisch gefälltem Chlorsilber und dunstet das Filtrat ein, so hinterbleibt das Chlormethylat, welches aus Essigäther in Blättchen vom Schmp. 185° krystallisiert. Dasselbe ist in Alkohol und Wasser sehr leicht, und auch in Benzol löslich. Das zur Analyse benutzte Salz war lufttrocken und enthielt 1 Mol. Krystallwasser.

0,2424 g Salz gaben 0,1031 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_{17}H_{34}O_2NCl + H_2O$:
Cl 10,52	10,52.

Kamphorylglykokollmenthylester:

Werden 14 g Amidokampher mit 10 g Chloressigsäurementhyl-ester etwa 1 Stunde auf $80^\circ C$. erhitzt, so erstarrt die ursprünglich klare Lösung zu einer mit Krystallen durchsetzten konsistenteren Masse, die man nach dem Erkalten mit sehr verdünnter Salzsäure digeriert, wobei das salzsaure Salz des Kamphorylglykokollmenthylesters entsteht, das man abfiltriert. Aus dem Filtrat lässt sich durch Zusatz von Alkali noch eine Base abscheiden, die nach dem Umkrystallisieren aus Aceton bei $115^\circ C$. schmilzt und sich mit dem von Duden und Pritzkow¹⁾ aus dem Amidokampher dargestelltem Dihydrodikamphenpyrazin identifizieren lässt.

Das salzsaure Salz des Kamphorylglykokollmenthylesters wird zur Reinigung mit Wasser gewaschen und mehrmals aus Alkohol und Essigäther umkrystallisiert, wobei es in schönen, seideglänzenden Nadeln erhalten wird, die bei 208° schmelzen, sich leicht in Alkohol lösen, hingegen in Wasser fast und in Aether vollständig unlöslich sind.

¹⁾ Ann. 307, 209, (1899).

0,1366 g Salz gaben 0,322 g CO_2 und 0,1174 g H_2O .
 0,1267 " " " 4,2 ccm N (22,5° C., 723 mm).
 0,304 " " " 0,1116 g AgCl.

Gefunden: Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$:

C	66,3	66,08
H	9,61	9,51
N	3,57	3,5
Cl	9,08	8,89.

Giebt man Alkali zum salzsauren Salz, so scheidet sich der Ester als gelbe zähe Masse ab, die nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

Bei der physiologischen Untersuchung erwies sich das Salz als starkes Blutgift, es bewirkt keine Steigerung des Blutdruckes.

Chloressigsäurebornylester:

Derselbe wird durch Erhitzen molekularer Mengen Chloressigsäure und Borneol mit konzentrierter Schwefelsäure, von welcher der zehnte Teil des Gewichtes des Alkohols erforderlich ist, in derselben Weise dargestellt und isoliert, wie der entsprechende Mentholester und zur Reinigung schliesslich im Vakuum destilliert. Bei einem Drucke von 30 mm geht der Chloressigsäurebornylester bei 147° als gelbliches, pfefferminzartig riechendes, nicht krystallisationsfähiges Oel über.

0,195 g Salz gaben 0,1204 g AgCl.

Gefunden: Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Cl}$:
 Cl 15,27 15,4.

Verfährt man genau nach den beim Mentholchloracetat gegebenen Vorschriften, so erhält man aus dem Borneolchloracetat mit Diäthylamin und Amidokampher, indem die dort beschriebenen Vorgänge sich in völlig analoger Weise wiederholen, den Diäthyl- und Kamphoryl-glykokollbornylester. Ersterer liefert in genau derselben Weise wie die entsprechende Mentholverbindung ein Jodmethylat, das sich mit Chlorsilber in das Chlormethylat überführen lässt.

Diäthylglykokollbornylester:

Die Verbindung destilliert unter 20 mm Druck bei 160° und bildet dann ein farbloses, geruchloses basisches Oel, das nicht zum Erstarren gebracht werden konnte.

0,3787 g Salz gaben 0,9993 g CO₂ und 0,3744 g H₂O.

Gefunden:	Berechnet für C ₁₆ H ₂₉ O ₂ N:
C 71,98	71,91
H 11,06	10,86.

Den Ester haben wir in das salzsaure Salz übergeführt, welches in Wasser leicht löslich ist und aus Essigäther in verfilzten Nadelchen krystallisiert.

Dasselbe krystallisiert aus Alkohol in Blättchen und schmilzt bei 146°; es ist in Wasser ziemlich schwer löslich und reagiert sauer.

0,1825 g Salz gaben 5,1 ccm N (8°C. und 720 mm).

Gefunden:	Berechnet für C ₂₂ H ₃₇ O ₉ N:
N 3,19	3,05.

Die pharmakologische Prüfung der Salze ergab, dass sie ungiftig und nicht wie Kampher, sondern eher umgekehrt wirken, indem sie die Atmung und den Herzschlag verlangsamen und den Blutdruck, nur mässig und vorübergehend, steigern.

Jodmethylat: C₈H₁₄ $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH} \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} (C_2H_5)_2 \cdot \text{CH}_3\text{J} \end{array}$. Die Verbindung krystallisiert aus Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmp. 194° und ist in Wasser schwer und in Benzol unlöslich.

0,2183 g Salz gaben 0,1262 g AgJ.

Gefunden:	Berechnet für C ₁₇ H ₃₃ O ₂ NJ:
J 31,24	31,05.

Chlormethylat: C_8H_{14} $\begin{array}{c} \diagup CH_2 \\ | \\ CH \cdot O \cdot CO \cdot CH_2 N(C_2H_5)_2 CH_3 Cl \end{array} + H_2O$. Dasselbe scheidet sich aus Essigäther in Blättchen ab, die ein Molekül Krystallwasser enthalten und sich bei 130° zersetzen. In Wasser ist das Chormethylat sehr, in Alkohol weniger leicht löslich.

0,1293 g Salz gaben 0,0541 g AgCl.

Gefunden: Berechnet für $C_{17}H_{31}O_2NCl + H_2O$:
Cl 10,35 10,58.

Kamphorylglykokollbornylester:

Das salzsaure Salz dieses Esters krystallisiert aus Alkohol in seideglänzenden Nadeln, die bei 237° schmelzen und in Essigester leicht, aber in Wasser kaum löslich sind. Mit Alkalien lässt sich aus dem Salz der Ester als honigartige Masse abscheiden, die nicht in den festen Zustand übergeführt werden konnte.

0,1821 g Salz gaben 0,4415 g CO_2 und 0,1513 g H_2O .

0,1797 " " " 6 ccm N ($14^\circ C$., 717 mm).

0,202 " " " 0,0752 g AgCl.

Gefunden: Berechnet für $C_{23}H_{35}O_3N \cdot HCl$:

C	66,14	66,41
H	9,29	9,06
N	3,74	3,53
Cl	9,21	8,93.

Physiologisch erwies sich das salzsaure Salz so gut wie unwirksam.

Das Nitrat krystallisiert aus einem Gemische von Alkohol und Essigäther in Blättchen vom Schmelzpunkt 186° , das Sulfat aus einer Mischung von Essigäther und Aether in bei 142° schmelzenden Blättchen. Beide Salze sind in Wasser fast unlöslich.