

## 8. Anilin-jodhydrat und Anissäure.

Diese Versuche hatten den Zweck, ein ungefähres Bild darüber zu geben, wieviel Methyl an dem Stickstoff und wieviel als Jodmethyl entweicht, wenn dieselbe Arbeitsweise wie bei Anilinchlorhydrat eingehalten wird. Eine quantitative Bestimmung im letzteren Fall ist ziemlich schwierig, da  $\text{CH}_3\text{Cl}$ , über erglühendes  $\text{CaO}$  geleitet, nur sehr unvollkommen zersetzt wird. Ein in dieser Richtung angestellter Versuch ergab, indem das entweichende Chlor-methyl durch einen Luftstrom über glühendes  $\text{CaO}$  geleitet wurde, aus 0.4 g Anissäure und 2 g Anilinchlorhydrat 0.1180 g  $\text{AgCl}$ . Die mitgerissene Chlorwasserstoffsäure wurde durch ein System von Natronkalkröhren zurückgehalten.

Weit bequemer war es, mit Anilinjodhydrat zu arbeiten. Hier konnte ein gewöhnlicher Methoxylapparat angewendet werden, dessen Kölbchen in einem Ölbad auf eine Temperatur von  $240-250^\circ$  erhitzt wurde; im Kölbchen selbst befand sich die abgewogene Menge Anissäure und Anilinjodhydrat. Die weitere Arbeitsweise war ganz nach der bekannten Vorschrift zur Methoxylbestimmung einzuschlagen. Qualitativ hat sich gezeigt, daß nach  $\frac{1}{2}$  Stunde bei  $240^\circ$  keine weitere Jodmethyl-Abspaltung mehr erfolgt.

Es gaben angewendet:

	Anissäure	Anilinjodhydrat	% $\text{OCH}_3$
1.	0.4885 g	2.5 g	14.9
2.	0.2128 »	1.5 »	14.5
3.	0.2823 »	0.9 »	15.5
4.	0.2688 »	0.5 »	13.0

Anissäure ber.  $20.4\%$   $\text{OCH}_3$ .

Es ergibt sich somit, daß durchschnittlich etwa  $\frac{1}{3}$  des abgespaltenen Methyls an den Stickstoff wandert.

Wien, I. Chem. Universitätslaboratorium.

## 141. E. Salkowski: Über einige Isäthionsäure-Derivate.

[Aus der Chemischen Abteilung des Patholog. Instituts der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 24. Mai 1916.)

Bis vor kurzem galt der *p*-Aminobenzoesäure-äthylester (Anästhesin) als das einzige stark wirkende, dabei ungiftige resp. indifferente Lokalanästhetikum, dessen Anwendbarkeit aber in manchen Fällen seine Unlöslichkeit in Wasser hindernd im Wege steht. Verschiedene Versuche, die ich in der Absicht angestellt habe, das Anästhesin unter Erhaltung seiner physiologischen Wirkungen in eine in Wasser lösliche Verbindung überzuführen, haben leider nicht zu dem gewünschten Resultate geführt. Bei einem dieser Versuche habe ich aber eine Verbindung erhalten, die mir in chemischer Beziehung nicht ohne Interesse zu sein scheint, namentlich insofern, als die von derselben ausgehende Fortsetzung der Versuche ergeben hat, daß der Isäthionsäure eine größere Reaktionsfähigkeit zukommt, als bisher bekannt war.

Es zeigte sich, daß manche organische Säuren die Fähigkeit haben, den in Rede stehenden Ester zu lösen, in hohem Grade die Isäthionsäure; indessen ist diese Lösung wegen ihrer stark sauren Reaktion therapeutisch nicht anwendbar. Als ich in der Idee, vielleicht eine Verbindung aus diesen beiden Körpern zu erzielen, die Lösung gleicher molekularer Mengen anhaltend auf dem Wasserbad erhitzte, fiel mir auf, daß das vorher in Alkohol klar lösliche Gemisch zum Teil in Alkohol unlöslich geworden war. Die Quantität des Unlöslichen steigerte sich, als das Wasserbad-trockne Gemisch nunmehr längere Zeit im Trockenschrank höher erhitzt wurde. Dies führte mich schließlich zu folgendem Verfahren zur Darstellung der neu entstandenen Verbindung.

Das Gemisch gleicher molekularer Mengen resp. die unter Anwendung von etwas Wasser erhaltene Lösung des Esters in Isäthionsäure — es kamen in der Regel 3.3 g Ester und 5–5.1 g der käuflichen, ca. 50-prozentigen Isäthionsäure zur Anwendung — wurde zuerst in einem Schälchen durch mehrstündiges Erhitzen auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht, dann 3–3½ Stunden auf 140–143° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Erkalten gepulvert und zur Entfernung von nicht in die Reaktion eingetretenem *p*-Aminobenzoesäureester und Isäthionsäure mit 100–150 ccm Alkohol absolutus erhitzt, filtriert, mit Alkohol und einmal mit Äther gewaschen. Das an der Luft oder im Exsiccator getrocknete Produkt stellte nun ein grauweißes, mitunter fast weißes, in heißem Wasser mit stark saurer Reaktion lösliches Pulver dar.

Dasselbe wurde anfangs im Kolben mit ca. 300–400 ccm Wasser gekocht, wobei es so gut wie vollständig in Lösung ging, heiß filtriert. Aus dem Filtrat schied sich sofort die Säure in Blättchen, bei absichtlich verzögerter Ausscheidung in kleinen, wohl ausgebildeten rhombischen Tafeln aus. Bei der großen Schwerlöslichkeit der Säure bin ich später etwas anders zu Werke gegangen. Das oben erwähnte, mit Alkohol und Äther extrahierte Pulver wurde mit einer eben ausreichenden Quantität Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat in etwa 80 ccm Wasser heiß gelöst, filtriert<sup>1)</sup>; bei Zusatz von Salzsäure erstarrte die Lösung zu einem Krystallbrei, der abgesaugt, mit Wasser und zur Entfernung etwa noch vorhandener *p*-Aminobenzoesäure mit Alkohol und einmal mit Äther gewaschen wurde. So dargestellt, erschien die Säure auf dem Filter als zusammenhängende, seiden glänzende, kaum gefärbte oder leicht rötlich gefärbte Masse, die bei

<sup>1)</sup> Behandlung mit Kohle wurde in der Regel unterlassen, da sie wenig nützte.

260° noch nicht schmolz. Sie ergab sich nach einmaligem Umkrystallisieren aus heißem Wasser als aschefrei, stickstoffhaltig und stark schwefelhaltig.

0.1615 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.2625 g CO<sub>2</sub>, 0.0676 g H<sub>2</sub>O. — 0.1694 g Sbst.: 8.6 ccm N (14°, 748 mm)<sup>1)</sup>. — 0.5591 g Sbst.: nach dem Schmelzen mit Soda-Salpetergemisch 0.5275 g BaSO<sub>4</sub><sup>2)</sup>. — 0.3161 g Sbst.: 0.2948 g BaSO<sub>4</sub> (in diesem Falle das BaSO<sub>4</sub> noch einmal mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> umgeschmolzen).

Danach hat die Säure die summarische Zusammensetzung:

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NSO<sub>5</sub>. Ber. C 44.08, H 4.49, N 5.71, S 13.06.

Gef. » 44.33, » 4.65, » 5.89, » 12.97, 12.82.

Die Säure ist einbasisch.

1. 0.8944 g Sbst. brauchten zur Herstellung neutraler Reaktion 36.9 ccm n<sub>10</sub>-Natronlauge = 0.0849 g Na = 9.49 % der Säure, gegenüber der theoretisch bei Annahme der Einbasigkeit erforderten 9.38 %.

2. Das Silbersalz wurde durch Fällung einer schwach sauren Lösung des Ammoniumsalzes mit Silbernitratlösung in geringem Überschuß, Auswaschen mit kaltem Wasser usw. als krystallinischer Niederschlag erhalten, bei 110° getrocknet.

0.6480 g Sbst. hinterließen nach heftigem Glühen 0.1973 g Silber.

Ber. Ag 30.68. Gef. Ag 30.45.

Natriumsalz. Die heiß gesättigte Lösung erstarrt beim Erkalten zu einem Krystallbrei.

0.5328 g des gut abgepreßten Salzes verloren bei 110° 0.0350 g H<sub>2</sub>O und gaben 0.1272 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Demnach ist die Zusammensetzung:

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>NaNSO<sub>5</sub>. Ber. H<sub>2</sub>O 6.32, Na 8.07.

Gef. » 6.57, » 7.74.

Aus einer weniger konzentrierten Lösung krystallisierte ein Teil des Salzes in bis 1 3/4 cm langen, 0.5 cm breiten, sehr dünnen, sechsseitigen Tafeln aus, die beim Liegen an der Luft, augenscheinlich unter Verlust von Krystallwasser, milchweiß wurden, während ein anderer Teil sich am Rande der Lösung in wellenitartigen Massen ausschied.

Was die Löslichkeitsverhältnisse der Säure betrifft, so geht aus der Darstellung hervor, daß sie in heißem Wasser, wenn auch schwer, löslich ist, sehr schwer in kaltem. Sie ergab sich ferner fast ganz unlöslich in Alkohol, so gut wie unlöslich in Äther. Die heiße, wäßrige Lösung bläut Kongopapier intensiv.

Die Säure ist ziemlich widerstandsfähig gegen Salzsäure, dagegen leicht zersetzlich durch Alkalien. Dampft man eine mit etwas überschüssigem Natriumcarbonat versetzte Lösung des Natriumsalzes auf

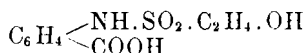
<sup>1)</sup> Die C-, H- und N-Bestimmungen sind von dem Präparator des hiesigen Chemischen Instituts der Universität, Hrn. Wetzels, ausgeführt.

<sup>2)</sup> Die Schwefelbestimmungen fallen leicht etwas zu niedrig aus, da sich lokale Verpuffungen schwer ganz vermeiden lassen.

dem Wasserbad ein, so fällt beim Ansäuern mit Salzsäure nichts oder nur wenig der ursprünglichen Säure aus, dagegen krystallisiert bis zum nächsten Tage salzsaure *p*-Aminobenzoesäure in großen Blättern aus, die sich spielend leicht in Wasser lösen und beim Neutralisieren mit Natriumcarbonat und Ansäuern mit Essigsäure *p*-Aminobenzoesäure vom Schmp. 186° liefern.

Bezüglich des Verhaltens zu Metallsalzen sei noch erwähnt, daß die neutrale, 2 % der Säure enthaltende Lösung des Natriumsalzes durch Ferrichlorid, Mercuriacetat und ammoniakalische Bleiacetat-lösung gefällt wird, durch andere Metallsalze nicht.

Was die Bildung der Säure betrifft, so ist wohl nicht daran zu zweifeln, daß sie durch Abspaltung von Alkohol und Eintritt des Isäthionsäurerestes entsteht, ihre Konstitutionsformel also wahrscheinlich



ist.

Hr. Prof. Gottlieb (Heidelberg), dem ich auch an dieser Stelle verbindlichst danke, hat die Freundlichkeit gehabt, das Kaliumsalz auf etwaige anästhesierende Wirkung zu untersuchen. Das Resultat war ein gänzlich negatives. Nach der Zusammensetzung der Säure ist eine anästhesierende Wirkung auch kaum zu erwarten, die Prüfung ist zu einer Zeit ausgeführt, als die Zusammensetzung der Säure noch nicht sicher feststand.

Wenn die oben angegebene Ansicht über die Bildung und Zusammensetzung der Säure, die Isäthionyl-*p*-aminobenzoesäure genannt werden mag, richtig ist, so war es wahrscheinlich, daß man dieselbe Säure bei gleicher Behandlung der *p*-Aminobenzoesäure erhalten müsse. Das ist in der Tat der Fall. Die beim Erhitzen äquimolekularer Mengen von *p*-Aminobenzoesäure und Isäthionsäure erhaltene Säure hat ganz dieselben Eigenschaften. Zur Darstellung genügt es, die Reaktionsmasse in Alkalicarbonat unter Vermeidung eines zu großen Überschusses zu lösen und mit Salzsäure zu versetzen; die nicht in die Reaktion eingetretene *p*-Aminobenzoesäure bleibt ebenso wie etwa vorhandene Isäthionsäure in der Salzsäure gelöst.

0.1727 g Sbst.: 0.2820 g CO<sub>2</sub>, 0.0719 g H<sub>2</sub>O. — 0.1528 g Sbst.: 7.7 ccm N (16°, 744 mm). — 0.4208 g Sbst.: 0.38.58 g BaSO<sub>4</sub>.

Ber. C 44.08, H 4.49, N 5.71, S 13.06.

Gef. » 44.53, » 4.63, » 5.75, » 12.60.

0.3611 g des Ag-Salzes lieferten 0.1119 g Ag = 30.99 %, ber. 30.68.

Die Bildung der Isäthionylverbindung ist nun nicht auf *p*-Aminobenzoesäure beschränkt, sie gelingt ebenso auch bei *ortho*- und *meta*-Säure. Die entsprechende *ortho*-Säure erhielt ich auf genau dem-

selbem Wege; sie ist etwas leichter löslich in Wasser, als die entsprechende *para*-Verbindung, schmilzt bei  $262^{\circ}$  unter Zersetzung (Gasentwicklung).

0.1585 g Sbst.: 0.2592 g  $\text{CO}_2$ , 0.0683 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1589 g Sbst.: 7.8 ccm N ( $15^{\circ}$ , 745 mm). — 0.3020 g Sbst.: 0.2868 g  $\text{BaSO}_4$ .

Ber. C 44.08, H 4.49, N 5.71, S 13.06.

Gef. » 44.60, » 4.79, » 5.51, » 13.06.

Bei der *meta*-Säure zeigten sich einige Abweichungen, welche die Darstellung beeinflussen. Abweichend von dem Verhalten der beiden anderen Säuren schmilzt die Mischung beim Erhitzen auf  $140$ – $143^{\circ}$  und stellt nach dem Erkalten eine steinharte Masse dar, die sich nicht aus dem Schälchen herausbringen ließ und in Alkohol sich nicht löst, dagegen in Wasser. Die filtrierte, wäßrige Lösung wurde zum Sirup eingedampft und mit Alkohol gemischt: es bildete sich kein Niederschlag. Der Alkohol wurde daher wieder fortgedampft und die sirupöse Masse sich selbst überlassen. Am nächsten Tage hatten sich vereinzelte kleine Krystallwarzen ausgeschieden. Die Durchknetung mit absolutem Alkohol gab nunmehr einen weißen, allmählich erhärtenden Niederschlag, der gründlich mit Alkohol durchgerieben, abfiltriert, mit Alkohol gewaschen, dann aus Wasser umkrystallisiert wurde.

Zur Identifizierung der bei etwa  $252^{\circ}$  unter Zersetzung (Gasentwicklung) schmelzenden Säure schien mir in diesem Falle neben dem qualitativen Nachweis von Stickstoff die Schwefelbestimmung ausreichend, die allerdings etwas zu niedrig ausfiel.

0.2604 g Sbst.: 0.257 g  $\text{BaSO}_4 = 12.51$  S.

Versuche, den Äthylester der Isäthionyl-*p*-aminobenzoesäure darzustellen, verliefen anfangs ganz negativ. Beim Einleiten von Salzsäuregas in Alkohol, in dem die Säure suspendiert war, gab sich eine Einwirkung nicht zu erkennen, beim Erhitzen mit Schwefelsäure und Alkohol am Rückflußkühler wurde nicht der gewünschte Ester erhalten, sondern der Ester der *p*-Aminobenzoesäure, die Schwefelsäure hatte also entweder auf die Isäthionyl-*p*-aminobenzoesäure selbst oder auf den Ester derselben spaltend gewirkt. Nicht ganz negativ und in mancher Beziehung bemerkenswert verlief die Einwirkung von Jodäthyl auf das bei  $100^{\circ}$  getrocknete Silbersalz. Die Mischung wurde zunächst, wie üblich, in einem zugeschmolzenen Rohr eingeschlossen, einige Stunden in siedendem Wasser erhitzt, der Inhalt der Röhre mit Äther ausgespült, vom Silberniederschlag abfiltriert, der ätherische Auszug verdunstet und zur Vertreibung von etwa anhaftendem Jodäthyl einige Zeit auf dem Wasserbade erhitzt: es blieb nur ein sehr geringer sirupöser, nach angestellten Proben in Wasser unlöslicher Rückstand.

Nach dieser Sachlage hätte man annehmen können, daß die Umsetzung unvollständig verlaufen sei. Dem ist jedoch nicht so. Die rückständige Silberverbindung mit Äther ausgewaschen, gab an heiße Salpetersäure so gut wie nichts von Silber ab, während das Silbersalz der Isäthionyl-*p*-amiobenzoessäure in Salpetersäure äusserst leicht löslich ist, andererseits bestand er auch nicht ausschließlich aus Jodsilber. Dies ergab sich beim Auskochen des in Äther Unlöslichen mit Wasser: aus dem Filtrat schied sich reichlich unveränderte Isäthionyl-*p*-aminobenzoessäure ab, die sich durch Schmelzen mit Salpetermischung als völlig jodfrei erwies. Der Sicherheit wegen wurde der mit heißem Wasser behandelte Rückstand noch mit Alkohol ausgekocht: derselbe nahm so gut wie nichts auf. Endlich wurde der nun gebliebene Rückstand noch mit Natriumcarbonat erwärmt. Diese nahm noch einen Rest unveränderter Säure auf, die sich beim Ansäuern mit Salzsäure ausschied. Da die Säure in Wasser, auch heißem, schwer löslich ist, so ist dieses Verhalten verständlich.

Weiterhin wurde ein Gemisch von 2 g des Silbersalzes mit überschüssigem Jodäthyl 24 Stunden sich selbst überlassen, dann ebenso verarbeitet. Der Erfolg war derselbe: die Umsetzung war vollständig erfolgt, die Ausbeute an der als Ester anzusprechenden Substanz wohl etwas größer, die Hauptquantität der dem Silbersalz zugrunde liegenden Säure war unverändert als solche dem Jodsilber beigemischt.

Endlich wurden nochmals 2.5 g des Silbersalzes mit überschüssigem Jodäthyl in der Reibschale unter Zuhilfenahme von etwas Äther zum Herunterspülen des an den Wänden der Reibschale Haftenden öfters durchgerieben. Nach einer Stunde, vom Beginn des Versuches an gerechnet, wurde die inzwischen ziemlich hart gewordene Masse mit Äther durchgearbeitet, abfiltriert und mit Äther nachgewaschen. Proben des auf dem Filter gebliebenen Rückstandes gaben an heiße Salpetersäure nur Spuren von Silber ab, die durch Auskochen mit Wasser erhaltene Säure enthielt dementsprechend ein wenig des angewendeten Silbersalzes beigemischt. Schon die kurze Zeit von einer Stunde hatte also, noch dazu bei einer Temperatur, die infolge der Verdunstung des angewendeten Äthers weit unter Zimmertemperatur lag, genügt, um fast alles Silbersalz in Silberjodid überzuführen. Die Ausbeute an der als Ester anzusprechenden Substanz war wiederum sehr gering, nämlich nur 0.38 g. Die aus den drei Versuchen erhaltene Ausbeute wurde zur Reinigung in Äther gelöst, in dem sich die Substanz nicht ganz klar löst, die Ätherlösung mit Wasser durchgeschüttelt, die dabei klar gewordene Ätherlösung wurde abgetrennt und verdunstet. Die so erhaltene Substanz erwies sich als schwefelhaltig und jodfrei. Es gelang nicht, sie zur Krystallisation zu bringen. Dieser

Umstand und die geringe Ausbeute bewogen mich, von weiteren Versuchen über etwaige Esterbildung abzusehen.

Es fragte sich nun noch, ob die beschriebene Reaktion auf die Aminobenzoesäure bzw. andere Aminosäuren der aromatischen Reihe beschränkt ist oder eine weitere Ausdehnung hat, ob sie auch für die Aminosäuren der aliphatischen Reihe gilt und ob sie auch für andere substituierte Benzoessäuren gilt. Beide Fragen sind zu bejahen: man erhält auf demselben oder ein wenig abgeändertem Wege mit Leichtigkeit aus Glykokoll und Isäthionsäure eine schwefelhaltige Säure in glasglänzenden Krystallen, die in Wasser leicht löslich ist, blaues Lackmuspapier stark rötet, dagegen bemerkenswerterweise Kongopapier nicht bläut. Andererseits liefert auch *p*-Oxy-benzoessäure eine schwefelhaltige Säure, die vermutlich der Isäthionylaminobenzoesäure analog zusammengesetzt ist.

Hierüber hoffe ich bald weitere Mitteilungen machen zu können. Auch aus Benzoessäure selbst erhielt ich durch Einwirkung von Isäthionsäure in geringer Ausbeute eine mikrokrySTALLISCHE, schwefelhaltige Verbindung, die noch nicht näher untersucht ist.

Versuche über das Verhalten der Isäthionyl-*p* aminobenzoesäure im Tierkörper, das nicht ohne Interesse ist, habe ich schon vor einiger Zeit begonnen, sie jedoch der Zeitverhältnisse wegen einstellen aufgeben müssen.

Die Versuche zur Überführung des Anästhesins in eine lösliche Verbindung werden fortgesetzt. Andererseits gedenke ich die Versuche auf die beiden schwefelhaltigen Säuren auszudehnen, deren Verhalten im Organismus ich neben dem der Isäthionsäure vor längerer Zeit untersucht habe<sup>1)</sup>, nämlich die Äthylsulfonsäure und die Diäthylensulfonsäure.

#### 142. August Albert:

##### Über Cyanhydrine und Säureamide.

[Aus dem Chem.-techn. Laborat. der Kgl. Techn. Hochschule in München.]

(Eingegangen am 23. Mai 1916.)

Die Veröffentlichung der HHrn. J. Aloy und Ch. Rabaut<sup>2)</sup> über Verseifung der benzylierten Cyanhydrine durch Essigsäure in Gegenwart von Metallsalzen zwingt mich, darauf hinzuweisen, daß die

<sup>1)</sup> Virchows Archiv 66, 315.

<sup>2)</sup> Bl. 19. Mir stand im Augenblick nur das Referat im C. 1916, I, 883 und 884 zur Verfügung.