

## 374. C. Liebermann: Ueber Derivate des Isonarcotins.

(Vorgetragen in der Sitzung vom Verfasser.)

Die Leichtigkeit, mit der Opiansäure sich durch (73 procentige) Schwefelsäure mit Hydrocotarnin zu dem mit Narcotin isomeren Alkaloid »Isonarcotin« condensirt<sup>1)</sup>, liess mich vermuthen, dass diese Reaction einer grösseren Ausdehnung fähig sein möchte, sowohl indem man Substitutionsproducte der Opiansäure bezw. auch aromatische Aldehyde oder Ketone, als auch andere Basen in Anwendung brächte.

Diese Erwartung ist nach der ersten Richtung, wie das Folgende zeigt, zum Theil in Erfüllung gegangen. Das Variieren der Basen ist mir aber bisher nicht gelungen. Für die primären und secundären Basen, welche mit der Opiansäure ja so leicht durch Stickstoffbindung zusammenentreten (s. meine vorhergehende Abhandlung), kam mir dies Verhalten nicht unerwartet, da ich schon früher beobachtet hatte, dass diese Opiansäureverbindungen durch concentrirte Schwefelsäure nach vorübergehender Bildung orangefarbener Sulfate bei einem Stehen quantitativ in ihre Componenten zerfallen, ohne dass die Spaltstücke sich nach anderer Richtung wieder condensirten.

Ebensowenig reagiren aber auch die gebräuchlicheren tertiären Basen, wie Chinolin<sup>2)</sup> u. A. Da auch bei den dem Hydrocotarnin im Bau näher stehenden Basen, wie *n*-Methylpiperidin, Kärolin,  $\psi$ -Tropin, Hygrin eine entsprechende Reaction mit Opiansäure ausbleibt, wie meine dahin gerichteten Versuche zeigten, so muss die Reaction mit dem speciellen Bau des Hydrocotarnins auf's Innigste zusammenhängen. Auffallen muss es dabei, dass auch das Hydrohydrastinin, welchem ganz derselbe Bau wie dem Hydrocotarniu (nur eine OCH<sub>3</sub>-Gruppe durch H ersetzt) zugeschrieben wird, sich insofern abweichend verhält, als es zwar ein neues Alkaloid giebt, dieses aber vom Isonarcotin und vom Hydrastin durchaus abweicht. Bisher konnte dasselbe, da es noch nicht rein erhalten wurde, nicht genauer festgelegt werden.

Im Folgenden ist namentlich die Einwirkung substituirter und entmethylirter Opiansäuren auf Hydrocotarnin beschrieben.

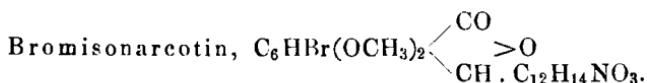
Diese Versuche bezweckten, durch Veränderungen im Opiansäure-rest möglicherweise eine Aenderung des Angriffspunktes im Hydro-

<sup>1)</sup> Liebermann, diese Berichte 29, 184.

<sup>2)</sup> Eine Verstärkung der Reaction durch concentrirtere Schwefelsäure oder mässige Temperaturenerhöhung darf jedenfalls nur sehr vorsichtig (siehe auch weiter unten) angewendet werden wegen der dadurch bedingten Veränderung der Opiansäure bezw. Bildung von Sulfosäuren. Bisweilen, z. B. für die Isonarcotindarstellung lässt sich die Condensation statt mit 73 procentiger Schwefelsäure mit Eisessig und Chlorzink bewerkstelligen.

tarnin herbeizuführen, um so synthetisch zu Derivaten nicht des Isonarcotins, sondern des Narcotins zu gelangen. In dieser Hinsicht beachtenswerth war namentlich die Bromopiansäure, bei der die einfache Resubstitution des Broms im Condensationsproduct entscheiden konnte, welcher der beiden Formen die Verbindng angehört, bzw. zum Narcotin führen konnte.

Die Versuche mit Bromopiansäure und Methylnoropiansäure haben nun gezeigt, dass die entstehenden Verbindungen die entsprechend variirten Isonarcotin-, nicht Narcotinverbindungen sind. Für das Nitroopiansäurederivat wird man wohl aus Analogierücksichten das Gleiche annehmen können.



3 Th. Bromopiansäure und 2 Th. Hydrocotarnin werden lose durcheinander geschaufelt und die Mischung unter Eiskühlung im Laufe  $\frac{1}{4}$  Std. in 15 Th. 73 prozentiger Schwefelsäure eingetragen. Nachdem die Mischung  $\frac{1}{2}$  Stunde im Eis gestanden hat, lässt man unter Kühlung 20 Tb. reiner englischer Schwefelsäure zutropfen. Die Mischung bleibt noch etwa  $\frac{1}{4}$  Stunde im Eis stehen und wird dann in Wasser gegossen, in dem sich meist ein Niederschlag abscheidet, der aber durch mehr Wasser wieder in Lösung geht. Letztere Lösung wird mit stark überschüssiger Soda gefällt, wobei die neue Base sich als kreidiger Niederschlag abscheiden muss. Die Ausbeute an Base beträgt ungefähr 60—70 pCt. der theoretischen. Die Verbindung ist in Alkohol leicht löslich und krystallisiert bei vorsichtigem Zusatz von Wasser zu dieser Lösung gut aus. Sie schmilzt bei  $175^{\circ}$ . Beim Verbrennen auf dem Platinblech hinterlässt sie, wie auch das Isonarcotin, eine grosse Menge voluminös aufgeblähter Kohle. Das salzaure und das schwefelsaure Salz sind in der Kälte in Wasser schwer löslich. Zum Unterschied von Isonarcotin, dem das Bromisonarcotin äusserlich sehr gleicht, löst es sich in conc. Schwefelsäure nicht mit Purpurfarbe, sondern verleiht dieser nur eine ganz schwach gelbliche Färbung.

Die Analyse der Base ergab:

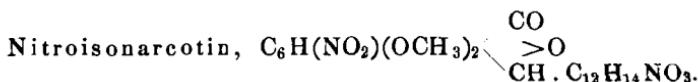
Berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrNO}_7$

Procente: C 53.66, H 4.47, Br 16.26.

Gef.      »      » 53.78, » 4.73, » 16.12.

Das Platin- und das Golddoppelsalz bilden gelbe flockige Niederschläge. Um zu erfahren, ob die Verbindung vom Narcotin oder Isonarcotin abstamme, wurde sie in verdünnter Essigsäure mit etwas Salzsäure und Zinkstaub 24 Stunden stehen gelassen und dann mit überschüssigem Ammoniak bis zur Wiederauflösung des Zinkhydroxyds ausgefällt. Aus der noch zinkhaltigen Fällung extrahirt man die Base mit Chloroform, und krystallisiert sie dann aus verdünntem Alkohol um. Die so nahezu brom-

frei erhaltene Base zeigt die Eigenschaften des Isonarcotins, namentlich auch dessen prächtige, rothe Schwefelsäurereaction. Es liegt also in der Bromverbindung Bromisonarcotin vor. Wie Isonarcotin wird auch die Bromverbindung durch Kali gefällt, ohne vom Ueherschusse desselben gelöst zu werden, daher ist auch hier im Sinne der obigen Formel eine freie Carboxylgruppe nicht vorhanden.

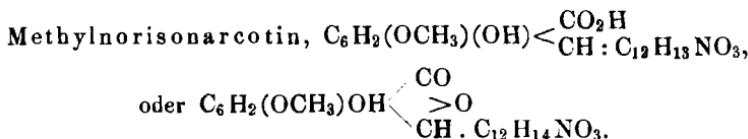


Für die Gewinnung dieser Verbindung wurden in einer grossen durch Eis gekühlten Achatreibschale 5 Th. Nitroopiansäure mit 4 Th. Hydrocotarnin und 25 Th. 73 procentiger Schwefelsäure verrieben, dann 25 Th. conc. Schwefelsäure zugefügt und das Reiben mit dem Pistill so lange fortgesetzt, bis alles in Lösung gegangen war. Hierauf lässt man 3 Stunden am kühlen Ort stehen, und trägt die Mischung in Wasser ein, in dem sie sich bis auf eine schwache Trübung löst, von der durch ein Nassfilter getrennt wird. Die Base wird dann mit Soda gefällt und aus Alkohol, in dem sie leicht löslich ist, durch Wasserzusatz auskrystallisiert. Man erhält ca. 50 pCt. Ausbeute. Die Base krystallisiert in gelben Nadeln, die bei 205° (u. Z.) schmelzen. Statt des obigen Zusatzes von conc. Schwefelsäure kann man auch die Mischung mit 73 prozentiger Säure auf dem Drahtnetz vorsichtig so lange erhitzen, bis Lösung eingetreten ist.

Die Base löst sich leicht in Salzsäure; die Lösung in conc. Schwefelsäure ist gelb.

Analyse: Ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}(\text{NO}_2)\text{NO}_7$ .

Procente: C 57.64, H 4.80.  
Gef.      »      » 57.76, » 4.89.



Aus Methylnopiansäure und Hydrocotarnin genau wie für Isonarcotin (loc. cit. S. 184) angegeben dargestellt, wobei die Reaction schon nach zweistündigem Stehen in der Kälte beendet ist, sodass beim Eingießen in Eiswasser sich alles klar löst. Beim Eintragen der Lösung in stark überschüssige Soda fällt ein dicker flockiger Niederschlag in recht guter Ausbeute, welcher sich aber vom Isonarcotin darin auffallend unterschied, dass er beim Auswaschen mit Wasser allmählich in Lösung ging, und in siedendem Wasser löslich war, ohne sich beim Erkalten daraus wieder abzuscheiden. Die nähere Untersuchung ergab, dass hier ein Natriumsalz vorlag, aus dem die freie Base in folgender Weise dargestellt wird: Die Natrium-

verbindung wird mit einem starken Ueberschuss von Salzsäure (aus 1 Mol. reiner Salzsäure und 2 Mol. Wasser) angeschlemmt. Nach kurzem Stehen ist sie dann in das schwer lösliche Chlorhydrat des Methylnorisonarcotins umgewandelt. Letzteres wird auf Porzellanthon getrocknet, sein Gewicht bestimmt und die dem Salzsäuregehalt entsprechende Menge Soda für sich abgewogen. Dann wird das Salz in siedendem Wasser gelöst und nach schnellem Abkühlen mit der Lösung der abgewogenen Sodamenge kalt gefällt. Es fällt dabei aber nicht nur reine Base, sondern zugleich noch wieder ein Theil sowohl des Natriumsalzes, als des salzauren Methylnorisonarcotins. Indem man fleissig röhrt, tritt aber auch zwischen den beiden letzteren nach etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde vollständige Umsetzung zur freien Base ein, die dann statt der früheren flockigen Form als schweres weisses Pulver am Boden liegt. Letzteres wäscht man schliesslich mit heissem Wasser nach und erhält so die Base im analysenreinen Zustande. Sie scheint so ein Molekül Wasser zu enthalten, das sie im Exsiccator nur äusserst langsam, schneller beim Trocknen, am besten der im Exsiccator schon vorgetrockneten Substanz, auf 75—80° verliert. In siedendem Wasser ist die Base nur sehr wenig mit schwach alkalischer Reaction löslich. In Alkohol ist sie ziemlich leicht löslich. Aus siedendem Benzol krystallisiert sie beim Erkalten recht schön, wie sich aber später zeigte, mit Krystallbenzol. Die Base wurde daher ohne weiteres Umkrystallisiren, wie oben dargestellt, analysirt.

Analyse: Ber. für  $C_{21}H_{21}NO_7$ .

Procente: C 63.15, H 5.26.

Gef.      »      » 63.20, » 5.34.

Die Benzolverbindung besitzt die Formel  $C_{21}H_{21}NO_7 + \frac{1}{2}C_6H_6$ .

Analyse: Ber. Procente: C 65.75, H 5.48.

Gef.      »      » 66.12, » 5.82.

Die Benzolverbindung ist gegen das Trocknen bei höherer Temperatur ziemlich empfindlich, und wird z. B. beim längeren Verweilen auf 105° stark gelb. Es war daher nöthig, das Benzol bei niederer Temperatur abzuspalten. Dies geschah im Exsiccator über Paraffin, aber allerdings nur sehr langsam. Nach 12 Tagen war die Substanz gewichtsconstant, hatte aber so noch 2 pCt. Benzol weniger verloren, als dem angenommenen  $\frac{1}{2}$  Mol. Benzol entsprach; offenbar dadurch, dass die unteren Lagen der Substanz ihr Benzol nicht ganz abgeben konnten. Diese Substanz ergab bei der Analyse:

Ber. für  $C_{21}H_{21}NO_7$ .

Procente: C 63.15, H 5.26.

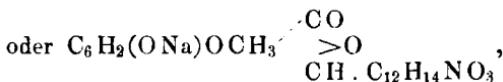
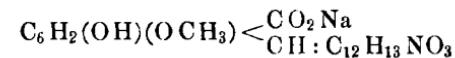
Gef.      »      » 63.51, » 5.41.

Auch die Analyse, welche übrigens gut genug stimmt, deutet an, dass die Substanz noch etwa 2 pCt. Benzol enthielt.

Methylnorisonarcotin, wie oben, ohne umzukristallisieren gefällt und vorsichtig gut getrocknet, schmilzt dann bei  $209^{\circ}$  (u. Z.); die Benzolverbindung schmilzt frisch bei  $149-151^{\circ}$ , mit der theilweisen Abgabe des Benzols wird der Schmelzpunkt ganz schwankend, zwischen  $130-150^{\circ}$ , aber selbst die nur noch 2 pCt. Benzol enthaltende analysirte Verbindung schmolz bei  $148-156^{\circ}$  (u. Z.). Erst als ihr die letzte Spur Benzol durch Trocknen bei  $75-80^{\circ}$  entzogen wurde, stellte sich auch hier der Schmelzpunkt wieder bei  $208^{\circ}$  (u. Z.) ein.

Die Base löst sich in concentrirter Schwefelsäure mit derselben prächtig rothen Farbe, wie das Isonarcotin, gehört also schon hier-nach ebenfalls der Iso-, nicht der Narcotinformel an. Dieselbe Zu-gehörigkeit folgt ferner auch aus einem auf meine Veranlassung von Hrn. Cand. Bandow ausgeführten Versuch, wobei Isonarcotin beim Entmethyliren mit starker Salzsäure dasselbe Methylnorisonarcotin ergab. Alkoholische Lösungen der Base geben zum Zeichen der freien Hydroxylgruppe im Methylnorisonarcotin mit Eisenchloridlösung schöne Blaufärbung. Noch besser wird diese Färbung auf Zusatz von Eisen-chlorid zur wässrigen Lösung des Natriumsalzes des Methylnoris-narcotins erhalten.

*Methylnorisonarcotinnatrium,*



in Wasser mit schwach alkalischer Reaction löslich, unlöslich in Alkohol, krystallisiert gut aus siedendem Amylalkohol. Für die Analyse wurde es aus der wässrigen Lösung des salzauren Salzes durch über-schüssige Sodalösung gefällt, abfiltrirt und auf verglühtem Porzellan abgesaugt. Bei  $80^{\circ}$  getrocknet.

Analyse: Ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NaNO}_7$ .

Procente: Na 5.46.

Gef.     »     » 5.99.

In ammoniakalischem Wasser ist Methylnorisonarcotin schwierig erst beim Erwärmen löslich. Aus der Lösung fällt Chlorcalcium das Calcium, Silbernitrat das Silbersalz des Alkaloids in weissen Flocken.

In der Bildung dieser Salze, durch welche sich das Methylnoris-narcotin vom Isonarcotin unterscheidet, erkennt man denselben Ein-fluss der Normethylopiansäure im Vergleich zur Opiansäure, wie in meiner voranstehenden Abhandlung. Daher soll auch hier wie dort zunächst unentschieden bleiben, welche der beiden beigefügten Formeln die richtige ist.

Methylnorisonarcotin bildet mit Salz-, Salpeter-, Schwefel- und Pikrinsäure in kaltem Wasser schwer lösliche Salze, die sich meist nach vorübergehender Lösung der Base schnell ausscheiden. Das salzaure Salz ist sehr schwer und sehr viel schwerer als das des Isonarcotins löslich.

**Salzaures Methylnorisonarcotin,**  $C_{21}H_{21}NO_7 \cdot HCl$ . Kleine weisse Blättchen.

Analyse: Ber. Procente: Cl 8.15.  
Gef. » » 8.33.

**Salzaures Methylnorisonarcotinplatinchlorid,**  $(C_{21}H_{21}NO_7 \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4$ . Gelber Niederschlag.

Analyse: Ber. Procente: Pt 16.09.  
Gef. » » 15.82.

Die Reaction der *o*-Aldehydsäure gegen Hydrocotarnin veranlasste den Versuch, auch Aldehyde auf Hydrocotarnin wirken zu lassen. Der Versuch wurde mit Benzaldehyd unter den für Isonarcotin benutzten Reactionsbedingungen ausgeführt.

**Oxybenzylhydrocotarnin,**  $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot C_{12}H_{14}NO_3$ . Vor der Fällung der Base durch Soda wird eine kleine Menge nicht in Reaction getretenen Benzaldehyds durch Ausschütteln der sauren Lösung mit Aether entfernt. Durch Soda fällt die Verbindung harzig; sie wird aus Alkohol, in dem sie leicht löslich ist, durch Ausspritzen mit Wasser krystallisiert. Sie schmilzt bei  $240^{\circ}$  (u. Z.) und löst sich in conc. Schwefelsäure mit schwach gelblicher Färbung.

Analyse: Ber. für  $C_{15}H_{21}NO_4$ .  
Procente: C 69.72, H 6.42, N 4.28.  
Gef. » » 69.82, 69.55, » 6.60, 6.40, » 4.75.

Die Base reagirt schwach alkalisch. Das salzaure Salz ist zerflüsslich. Mit Platin- und Goldchlorid entstehen hellgelbe amorphe Fällungen. Beim Behandeln mit Phosphoroxychlorid zum Zweck der Wasserabspaltung blieb die Base unverändert. Zimmtaldehyd reagirt in ähnlicher Richtung auf Hydrocotarnin.

Organisches Laboratorium der Technischen Hochschule zu Berlin.