

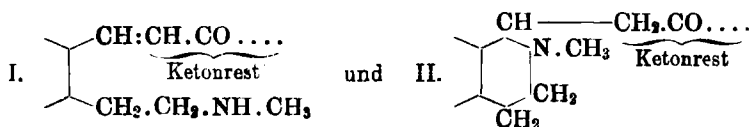
410. C. Liebermann und A. Glawe: Ueber die Condensation des Cotarnins und Hydrastinins mit Ketonen. (Fortsetzung.)

(Eingegangen am 27. Juni 1904.)

Die hier folgende Fortsetzung der Arbeit von C. Liebermann und F. Kropf<sup>1)</sup> bezweckte, gemeinsam mit der hier anschliessenden des Hrn. Kropf, die Ausdehnung der in der Ueberschrift genannten Reaction und die Zerfallsrichtungen der neuen Substanzen kennen zu lernen. Die Versuche haben ergeben, dass Cotarnin und Hydrastinin sich nicht nur mit Methylketonen und den meisten Verbindungen, welche zwischen Carbonylen Methylenkohlenstoffe enthalten, condensiren, sondern auch noch vielfach darüber hinaus z. B. mit Cumaron, Resorcin, Hydrochinon u. A. Dagegen gelang es uns in keiner Weise, die beiden Basen behufs Umwandlung in Narcotin und Hydrastin mit Mekonin zu vereinigen. Die zahlreichen Condensationsproducte erwiesen sich sehr verschieden beständig. Manche, z. B. die Malon-esterverbindungen des Cotarnins und Hydrastinins, zerfallen so leicht in ihre Componenten, dass man Letztere statt ihrer schon bei den einfachsten Umsetzungen erhält; bei anderen muss man zu energischeren Hilfsmitteln wie Stehenlassen oder Kochen mit starken Mineralsäuren greifen, um eine Spaltung in grösserer oder geringerer Menge zu erreichen. Die Spaltung erfolgt, soweit erforscht, stets in der Richtung der Componenten.

Für einige der beschriebenen Condensationsproducte erwies sich Piperidin als ein geeigneteres Condensationsmittel als Soda.

Was die Constitution dieser Verbindungen anbetrifft, so sind in der Abhandlung von Liebermann und Kropf zwei Möglichkeiten der Condensation von Cotarnin (bezw. Hydrastinin) mit den Ketonen offen gelassen, nämlich:



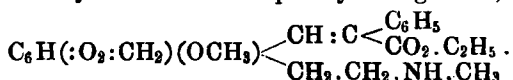
Zwischen beiden Formlirungen lässt sich die Entscheidung in verschiedener Weise suchen. Vor allem durch den Nachweis eines am Stickstoff befindlichen Wasserstoffs durch Methyliren und Acylyren.

Dahin gehende Versuche finden sich in dieser wie in der folgenden Abhandlung des Hrn. Kropf. Sie ergeben für einige der Verbindungen bestimmt die Formel I. Indessen ist eine Erweiterung dieses Schlusses auf die Gesamtheit der hier vorgeführten Verbindungen nicht zu-

<sup>1)</sup> Diese Berichte 37, 211 [1904].

lössig. Schon die Methylierung spricht bei einigen der Verbindungen für Formel I, bei anderen für die Formel II, welche den geschlossenen Ring und keinen Wasserstoff am Stickstoff annimmt. Für die Cumaron- und Resorcin-Verbindungen wird man sich wohl kaum zu der Formulierung nach I entschliessen. Am wahrscheinlichsten ist es, dass Cotarnin und Hydrastinin je nach der Substanz, mit der sie die Combination unter Wasseraustritt eingehen, bald nach der einen, bald nach der anderen ihrer beiden tautomeren Formeln reagieren. Für die Verbindungen mit Methylenkohlenstoffen scheint Formel I die berechtigtere zu sein, welche daher im Folgenden auch in Fällen, wo sie noch nicht strikt bewiesen ist, gesetzt werden soll.

Anhydro-Cotarnin-phenylessigester,



3 g Cotarnin und 2 g Phenylessigester werden, in 18 ccm Alkohol gelöst und mit 6 ccm gesättigter Sodalösung versetzt, 24 Stunden stehen gelassen. Das dann als Krystallbrei reichlich ausgeschiedene Condensationsproduct wird abfiltrirt, auf Thon abgesaugt und zur Reinigung in wenig Salzsäure gelöst. Diese Lösung äthert man zur Entfernung nicht in Reaction getretenen Phenylessigäthers wiederholt aus und fällt dann die neue Verbindung aus der salzsauren Lösung durch Soda. Schliesslich krystallisirt man aus Alkohol um. Farblose Prismen. Schmp. 91—92°.

0.1720 g Sbst.: 0.4337 g CO<sub>2</sub>, 0.1007 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N. Ber. C 68.93, H 6.53.

Gef. » 68.78, » 6.51.

Das Platinsalz fällt in gelben, amorphen Flocken.

0.0758 g Sbst.: 0.0122 g Pt.

(C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>.HCl)<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub>. Ber. Pt 16.58. Gef. Pt 16.1.

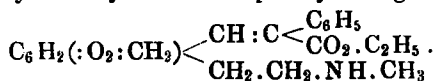
Beim Versetzen der salzsauren Lösung des Anhydrocotarninphenylessigesters mit Salpetersäure fällt das Nitrat in Form feiner, schwer löslicher Nadeln aus. Im Vacuum über Natronkalk getrocknet.

0.1880 g Sbst.: 10.1 ccm N (20°, 767 mm).

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N.HNO<sub>3</sub>. Ber. N 6.28. Gef. N 6.23.

Beim Erwärmen mit Salzsäure trübt sich die Lösung durch Abscheidung und unter Geruch nach Phenylessigester.

Anhydro-Hydrastinin-phenylessigester,



Darstellung und Reinigung wie bei der Cotarninverbindung. Schmp. 85—86°.

0.2031 g Sbst.: 0.5338 g CO<sub>2</sub>, 0.1243 g H<sub>2</sub>O. — 0.1822 g Sbst.: 7.3 ccm N (20°, 765 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 71.39, H 6.52, N 3.98.

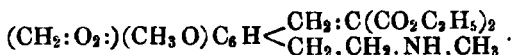
Gef. » 71.69, » 6.8, » 4.63.

Die Substanz bildet kein schwer lösliches Nitrat. Das Platinsalz ergab:

0.1307 g Sbst.: 0.0232 g Pt.

(C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N.HCl)<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub>. Ber. Pt 17.46. Gef. Pt 17.75.

#### Anhydro-Cotarnin-malonester,



Die Verbindung wurde Anfangs bei Gegenwart von Soda dargestellt und entsteht auch schon ohne jegliches Condensationsmittel.

Da sie aber in neutraler oder saurer Lösung äusserst unbeständig ist, erweist sich die Anwendung eines stärker alkalischen Reagens, am besten Piperidin, als vortheilhaft.

5 g feingepulvertes Cotarnin und 3.8 g Malonester werden in 5 ccm Alkohol durch ganz schwaches Anwärmen unter Umrühren gelöst und mit 10 Tropfen Piperidin versetzt. Nach 24 stündigem Stehen wird der ausgeschiedene Krystallbrei abgesaugt und mit wenig Alkohol, dann mit Wasser ausgewaschen. Ausbeute: 6 g.

Beim Umkrystallisiren ist Vorsicht nöthig, da sich durch Spaltung und Verseifung leicht malonsaures Cotarnin bildet. Am besten verfährt man so, dass man in wenig absolutem Alkohol durch gelindes Erwärmen löst und unter Kühlung vorsichtig mit Wasser fällt. Weisses Krystallpulver vom Schmp. 73°. In den üblichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

Für die Analyse wurde die Substanz im Vacuum getrocknet.

0.2044 g Sbst.: 0.4508 g CO<sub>2</sub>, 0.1266 g H<sub>2</sub>O. — 0.2112 g Sbst.: 0.4638 g CO<sub>2</sub>, 0.1275 g H<sub>2</sub>O. — 0.1818 g Sbst.: 6.9 ccm N (21°, 765 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub>. Ber. C 60.16, H 6.60, N 3.69.

Gef. » 60.15, 59.90, » 6.88, 6.71, » 4.35.

Höchst auffallend waren, ehe wir die leichte Zersetzlichkeit dieser Substanz kannten, die Analysenzahlen des Platindoppelsalzes, welche mit denen des Cotarninplatinchlorids nahezu oder ganz übereinstimmten. Hierdurch wurden wir auf den ganz unerwartet leichten Zerfall unserer Verbindung, welcher in vollem Gegensatz zu der relativen Beständigkeit des Anhydrocotarnin-(Anhydrohydrastinin-)Acetons und -Acetophenons<sup>1)</sup> steht (s. vorige Abhandlung), aufmerksam.

<sup>1)</sup> Anhydrocotarnin- (und Hydrastinin-)Aceton und -Acetophenon zerfallen beim Kochen mit Salz- oder verdünnter Schwefelsäure, wobei das Keton in die Vorlage übergeht.

sam. Selbst wenn man den in Wasser aufgeschlammten Anhydrocotarninmalonester ganz vorsichtig mit der berechneten Menge Normal-Salzsäure löst und mit einem geringen Ueberschuss von Platinchlorid fällt, erhält man Cotarninplatinchlorid:

0.1699 g Sbst.: 0.0394 g Pt.

$(C_{12}H_{13}NO_3.HCl)_2PtCl_4$ . Ber. Pt 22.99. Gef. Pt 23.19, während das Platindoppelsalz des Anhydrocotarninmalonesters 17.81 pCt. erfordern würde.

Selbst bei Vermeidung überschüssiger Salzsäure, indem der in Alkohol-Aether gelöste Anhydrocotarninmalonester mit einer alkoholischen Lösung von Platinchloridchlorwasserstoffsäure gefällt wurde, erhielten wir dasselbe Ergebniss. Die Spaltung verläuft sogar quantitativ. 0.5030 g Anhydrocotarninmalonester gaben 0.5680 g Platindoppelsalz. Dies ist fast genau die berechnete Menge (ber. 0.5617 g) Cotarninplatinchlorid, welche dem im Anhydrocotarninmalonester enthaltenen Cotarnin entspricht; und auch der Platingehalt stimmt vollkommen für Cotarninplatinchlorid:

0.1480 g Sbst.: 0.0340 g Pt.

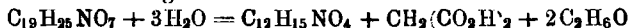
$(C_{12}H_{13}NO_3.HCl)_2PtCl_4$  Ber. Pt 22.99. Gef. Pt 22.90.

Dagegen würde Anhydrocotarninmalonester 0.7685 g Platindoppelsalz mit einem Gehalt von 17.81 pCt. Pt verlangen. In dem Filtrat vom Platinniederschlag konnte in obigem Versuch nach Entfernung des Platins durch Schwefelwasserstoff der abgespaltene Malonester theils als solcher, theils als Malonsäure isolirt werden. Ersterer wurde durch die Reaction gegen Dibromindon<sup>1)</sup>, Letztere durch ihren Schmelzpunkt und die Kleemann'sche<sup>2)</sup> Reaction mit Essigsäureanhydrid identificirt.

Derselbe quantitative Zerfall wurde beim Stehenlassen des Anhydrocotarninmalonesters mit verdünnter Salzsäure erzielt.

1.359 g Anhydrocotarninmalonester wurden in 10 ccm dreifach Normal-Salzsäure kalt gelöst. Dabei scheidet sich sogleich ein Oel (Malonester) ab, das nach einigen Tagen verschwunden war. Hierauf wurde das Cotarnin mit Kalilauge gefällt und auf gewogenem Filter gesammelt. Das Filtrat wurde neutralisirt und eingeeengt, dann angesäuert und zur Trockne verdampft. Aus diesem Rückstand wurde durch wiederholtes Ausäthern die Malonsäure gewonnen

Nach der Gleichung:



berechnen sich aus den 1.359 g angewandten Cotarninmalonesters

Cotarnin: 0.849 g, Malonsäure: 0.373 g,

gefunden wurde „ : 0.736 „ „ : 0.355 „.

Anhydro-Methylcotarnin-malonester-Jodmethylat,



bildet sich bei der Einwirkung von Jodmethyl auf die vorstehende Verbindung bei Zimmertemperatur. Zugleich entsteht durch theilweise

<sup>1)</sup> Diese Berichte 31, 2082 [1898].

<sup>2)</sup> Diese Berichte 19, 2080 [1886].

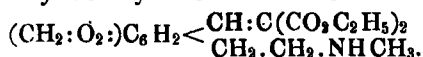
Spaltung Cotarninjodhydrat. Letzteres entfernt man leicht durch Waschen des Jodmethylats mit Wasser, worin das Jodhydrat leicht, das Jodmethylat in der Kälte schwer löslich ist. Aus heissem Wasser kann das Jodmethylat umkrystallisirt werden. Es bildet weisse, bei 201° schmelzende Nadeln.

0.2104 g Sbst.: 0.3620 g CO<sub>2</sub>, 0.1089 g H<sub>2</sub>O. — 0.2082 g Sbst.: 0.0928 g AgJ.

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>7</sub>J. Ber. C 47.10, H 5.61, J 23.74.

Gef. » 46.93, » 5.75, » 24.08.

#### Anhydro-Hydrastinin-malonester,



Das Reactionsproduct von Hydrastinin mit Malonester ist noch leichter in Alkohol löslich wie das des Cotarnins. Es krystallisirt deshalb auch nicht aus, selbst wenn man die Alkoholmenge stark verringert. 5 g Hydrastinin und 4 g Malonester wurden durch gelindes Erwärmen in 5 ccm Alkohol gelöst und mit 10 Tropfen Piperidin versetzt. Nach 24 Stunden wurde im Vacuumexsiccator über Chlorcalcium verdunstet, das rückständige Oel mit Aether aufgenommen, und dieser mit Wasser gewaschen. Beim Verdunsten im Vacuumexsiccator über Schwefelsäure und Paraffin hinterlässt der Aether zunächst einen öligen Rückstand, der aber bald erstarrt. Er wurde aus Alkohol-Wasser wie bei der entsprechenden Cotarninverbindung umkrystallisirt. Weisses Krystallpulver, das sich am Licht schwach gelblich färbt. Schmp. 55—57°. Sehr leicht löslich in den üblichen Lösungsmitteln.

0.2053 g Sbst.: 0.4660 g CO<sub>2</sub>, 0.1249 g H<sub>2</sub>O. — 0.1817 g Sbst.: 7.4 ccm N (17°, 761 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>. Ber. C 61.89, H 6.59, N 4.01.

Gef. » 61.91, » 6.76, » 4.75.

Der Anhydrohydrastininmalonester ist ebenso zersetzlich wie die entsprechende Cotarninverbindung. Auch hier fällt bei dem Versuch der Darstellung das Anhydrohydrastininmalonesterplatinsalzes statt dessen Hydrastininplatinchlorid,

0.1435 g Sbst.: 0.0360 g Pt.

(C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>.HCl)<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub>. Ber. Pt 24.73. Gef. Pt 25.09.

und auch hier ungefähr in der aus der Zersetzungsgleichung berechneten Menge.

#### Anhydro-Cotarnin-cumaron, (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>). (C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O).

6 g Cotarnin und 3 g Cumaron werden in 18 ccm Alkohol gelöst und mit 3 ccm Sodalösung versetzt. Durch Wasser wurde nach 24 Stdn. ein gelber, amorpher Niederschlag gefällt. Derselbe wurde

in verdünnter Salzsäure gelöst, die Lösung gründlich ausgeäthert und hierauf mit Soda gefällt. Zur Analyse wurde die Substanz nochmals aus Aether durch Ligroin umgefällt. Gelbliche, amorphe Substanz vom Schmp. 66—71°.

0.2086 g Sbst.: 0.5507 g CO<sub>2</sub>, 0.1206 g H<sub>2</sub>O. — 0.2031 g Sbst.: 0.5294 g CO<sub>2</sub>, 0.1170 g H<sub>2</sub>O. — 0.1827 g Sbst.: 7.7 ccm N (19°, 765 mm).

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>. Ber. C 71.22, H 5.64, N 4.16.

Gef. » 72.00, 71.10, » 6.42, 6.40, » 4.89.

Das Platinsalz fällt in eigelben Flocken:

0.1898 g Sbst.: 0.0544 g Pt.

(C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>.HCl)<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub>. Ber. Pt 18.00. Gef. Pt 18.12.

Anhydro-Hydrastinin-cumaron, (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>). (C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>O).

Dargestellt und gereinigt wie die vorige Verbindung. Gelbliche, amorphe Substanz vom Schmp. 68—70°. Löst sich in concentrirter Schwefelsäure mit violetter Farbe.

0.1536 g Sbst.: 0.4227 g CO<sub>2</sub>, 0.0893 g H<sub>2</sub>O. — 0.1709 g Sbst.: 7.9 ccm N (19°, 770 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. C 74.27, H 5.54, Br 4.56.

Gef. » 75.06, » 6.46, » 5.41.

Das Platindoppelsalz ergab:

0.1897 g Sbst.: 0.0363 g Pt.

(C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>.HCl)<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub>. Ber. Pt 19.01. Gef. Pt 19.14.

Anhydro-Cotarnin-resorcin, (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>). (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OH)<sub>2</sub>).

6 g Cotarnin und 3 g Resorcin wurden, jedes für sich in je 15 ccm Alkohol gelöst, zusammengegeben und einige Minuten auf 60° erwärmt. Bald scheiden sich Krystalle aus, die abfiltrirt, mit Alkohol und dann mit Aether gut ausgewaschen werden. Dieselbe Verbindung entsteht auch in wässrig-alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Schwefelsäure. 3 g Cotarnin wurden in 15 ccm verdünnter (12-procentiger) Schwefelsäure gelöst und mit 2 g Resorcin, die in 20 ccm Alkohol gelöst waren, versetzt. Nach einigen Tagen wurde mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und mit Soda gefällt. Schmp. 220° (u. Z.). Die Verbindung ist in Wasser wenig, in Eisessig leicht, in Alkohol etwas schwerer und in Aether, Ligroin, Benzol, Chloroform sehr schwer löslich. Sie löst sich in verdünnten Säuren in der Kälte auf und wird durch Soda gefällt. Die Fällung durch Kalilauge löst sich in einem Ueberschuss von Kali wieder auf.

0.2063 g Sbst.: 0.4912 g CO<sub>2</sub>, 0.1140 g H<sub>2</sub>O. — 0.1865 g Sbst.: 6.8 ccm N (17°, 772 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>. Ber. C 65.66, H 5.78, N 4.26.

Gef. » 64.94, » 6.14, » 4.29.

Bei vorsichtigem Lösen der Substanz in Salzsäure fällt, sobald ein Ueberschuss von Salzsäure vorhanden ist, ein krystallisirtes, schwer lösliches Chlorhydrat des Anhydrocotarninresorcins aus, das sich durch Lösen in Wasser und Fällen mit Salzsäure reinigen lässt. Schmp. 242°.

0.2045 g Sbst.: 0.0819 g AgCl. — 0.1732 g Sbst.: 5.4 ccm N (18°, 769 mm).

$C_{18}H_{20}NO_5Cl$ . Ber. Cl 9.71, N 3.83.

Gef. » 9.90, » 3.65.

Anhydrocotarninresorcin ist demnach kein Salz zwischen Cotarnin und Resorcin, sondern noch eine salzfähige Base. Die Lösung in überschüssigem Kali rührt von den Phenolhydroxylen her. Kochende Salzsäure spaltet das Anhydrocotarninresorcin, aber nicht besonders leicht und nur unvollständig in seine Bestandtheile.

Aehnlich wie gegen Resorcin verhält sich das Cotarnin noch gegen andere Phenole, z. B. Hydrochinon, Phloroglucin, Pyrogallol u. s. w. Auch Hydrastinin giebt mit mehreren Phenolen analoge Verbindungen.

Organ. Labor. d. Technischen Hochschule zu Berlin.

#### 411. F. Kropf: Ueber Condensationen des Cotarnins.

(Eingegangen am 27. Juni 1904.)

Im Anschluss an die Arbeit von C. Liebermann und mir<sup>1)</sup> und an die vorstehende von C. Liebermann und A. Glawe, habe ich einige Versuche unternommen, sowohl um das Material an Condensationen des Cotarnins mit Ketonen und Verbindungen mit Methylenkohlenstoffen zu vermehren, als auch um wo möglich eine Entscheidung der Frage herbeizuführen, ob den Condensationsproducten die in vorstehender Abhandlung als I oder die als II<sup>2)</sup> allgemein formulierte Constitution zukomme. Hierbei war das Augenmerk besonders darauf zu richten, ob am Stickstoff ein freier Wasserstoff nachweisbar sei, was durch Acylieren und Methylieren erstrebt werden konnte. Es gelang auch je eine Benzoyl- und Acetyl-Verbindung vom Anhydrocotarninacetophenon und eine Benzoylverbindung des Anhydrocotarninacetons herzustellen, welch' Letztere sich mit der aus Benzoylcotarnin durch Condensation mit Aceton erhaltenen Verbindung sowohl in Zusammensetzung, wie Eigenschaften identisch erwies. Für diese Verbindungen ist also die Formel I bewiesen.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 37, 211 [1904].

<sup>2)</sup> S. 2738.