

Mitteilungen.

113. Martin Freund und Keita Shibata: Über das Bi-hydrohydrastinin, ein Beitrag zur Stereochemie stickstoffhaltiger Verbindungen.

[Mitteilung aus dem Chem. Institut des physik. Vereins und der Akademie zu Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 16. März 1912.)

Wie Freund und Kupfer¹⁾ gezeigt haben, tritt das Bi-hydrokotarnin, welches bei der Einwirkung des aus Äthylenbromid, Magnesium und Äther gebildeten Reagens auf Kotarnin sich bildet, in zwei stereoisomeren Formen auf. Es war daher zu erwarten, daß das dem Kotarnin ganz analoge Hydrastinin bei gleicher Behandlung zwei stereoisomere Bi-hydrohydrastinine ergeben würde. Um dieses festzustellen, haben wir die Einwirkung von Äthylenbromid-magnesium auf Hydrastinin, welche bereits von Reitz²⁾ und später von Lederer³⁾ auf Veranlassung von M. Freund studiert worden ist, von neuem untersucht.

Reitz hat das freie Hydrastinin der Reaktion unterworfen und gemäß der Gleichung: $2C_{11}H_{13}NO_3 + H_2 = 2H_2O + C_{22}H_{24}N_2O_4$ ein Produkt vom Schmp. 155—156° erhalten. Lederer gelangte bei Anwendung von Hydrastinin-chlorhydrat gemäß der Gleichung: $2C_{11}H_{12}NO_2Cl + H_2 = 2HCl + C_{22}H_{24}N_2O_4$ zu dem gleichen Produkt.

Es ist nun gelungen nachzuweisen, daß letzteres nicht einheitlich ist, sondern sich in zwei Isomere zerlegen läßt, von denen das eine bei 163°, das andere bei 175—176° schmilzt, während deren Mischung den von Reitz und Lederer angegebenen Schmp. 155—156° zeigt.

Das bei 175° schmelzende Isomere repräsentiert die labile Modifikation, denn sie geht beim Schmelzen in die stabile Verbindung vom Schmp. 163° über, welche letztere beim Schmelzen unverändert bleibt. Das Verhalten ist also ganz analog wie in der Kotar-

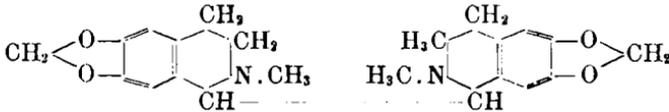
¹⁾ A. 384, 1—38.

²⁾ Über das Verhalten von Mono- und Polyhalogenorganomagnesiumverbindungen zu Kotarnin und Hydrastinin von Hans Herrmann Reitz, Inaug.-Diss., Erlangen 1905, S. 43.

³⁾ Einwirkung von Grignard-Lösungen auf basische Spaltprodukte der Alkaloide Hydrastin und Narkotin von Karl Lederer, Inaug.-Diss., Gießen 1909, S. 73.

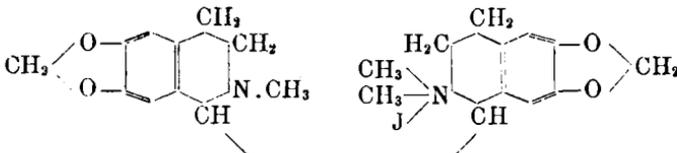
ninreihe, und in Übereinstimmung mit der dort gewählten Bezeichnungswiese möchten wir die stabile, bei 163° schmelzende Form Bi-hydrohydrastinin, die labile, bei 175° schmelzende Iso-bi-hydrohydrastinin benennen.

Die Konstitution der beiden Bi-hydrohydrastinine ist durch die Formel:



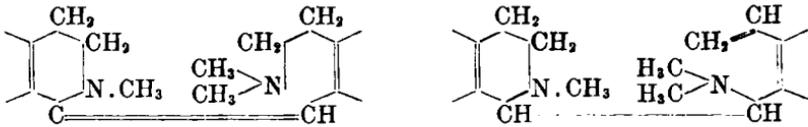
auszudrücken. Die darin figurierenden zwei asymmetrischen Kohlenstoffatome lassen das Auftreten von zwei Stereoisomeren voraussehen. Da das Molekül aus zwei gleichen Hälften besteht, so sollte — wie bei der Weinsäure — das eine Stereoisomere eine spaltbare Racemform, das andere eine durch intramolekulare Kompensation optisch-inaktive Mesoform sein. Eingehende Versuche, ob sich eine der beiden isomeren Basen in eine *d*- und *l*-Form spalten läßt, haben wir bei der Knappheit des Materials nicht ausgeführt. Es ist aber anzunehmen, daß die Verhältnisse hier ganz ebenso liegen werden, wie es bei Bi-hydrokotarnin und Iso-bi-hydrokotarnin der Fall ist, wo Freund und Kupfer eine Spaltung nicht haben erzielen können, und man wird nicht fehlgehen, wenn man die dort gezogenen Schlußfolgerungen auf den vorliegenden Fall überträgt und annimmt, daß die beiden Isomeren nicht spaltbare, durch intramolekulare Kompensation inaktive Mesoformen sind. Betrachtet man nur eine Hälfte des Moleküls, so erkennt man, daß der am asymmetrischen Kohlenstoffatom hängende Wasserstoff und die am Stickstoffatom befindliche Methylgruppe in *cis*- oder *trans*-Stellung in Bezug auf die Ebene des reduzierten Pyridinringes sich befinden können. Dadurch, daß 2 *cis*- oder 2 *trans*-Hälften zu einem Molekül sich vereinigen, ließe sich die Existenz zweier stereoisomerer, nicht spaltbarer Mesoformen erklären.

Beide Isomeren nehmen, ebenso wie die analogen Kotarnin-Verbindungen, bei der Behandlung mit Jodmethyl nur ein Molekül desselben unter Bildung von stereoisomeren Monojodmethylenen:



auf. Durch Behandlung mit Silberoxyd und Verkochen mit Alkali

lassen sich die Monojodmethylate in *des*-Basen überführen, für welche die beiden Formeln:



in Betracht kommen. Der aus dem Iso-bi-hydrohydrastinin-methyljodid erhaltenen Base, welche *des-N*-Methyl-iso-bi-hydrohydrastinin zu bezeichnen ist und schöne Krystalle vom Schmp. 175° bildet, dürfte die erste Formel zuzuschreiben sein. Die aus dem Bi-hydrohydrastinin-methyljodid abgeschiedene *des*-Base war ölig.

Experimenteller Teil.

Darstellung von rohem Bi-hydrohydrastinin.

Um eine vollkommene Umsetzung des Hydrastinin-chlorhydrats herbeizuführen, haben wir auf 1 Mol. desselben etwa 3 Mol. Äthylbromid-magnesium genommen.

8 g getrocknetes Magnesiumpulver wurden in einem Rundkolben unter Rückfluß mit 240 ccm absolutem Äther überschichtet und im Laufe einer Stunde portionsweise 32 g Äthylbromid eingetragen. Die Reaktion ist anfangs durch Zugabe von etwas Jod einzuleiten und nachher durch Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung zu regulieren. Nach beendeter Hauptreaktion wurde das Grignard-Reagens noch eine Stunde auf dem Wasserbade zum gelinden Sieden erwärmt und dann 12 g bei 120° getrocknetes Hydrastinin-chlorhydrat in kleinen Portionen hinzugegeben, wobei ein graugrünes Reaktionsprodukt erhalten wurde, welches noch 2 Stunden lang auf dem Wasserbade digeriert wurde. Die vom Äther abgessene, feste Masse wurde mit Eis und Salzsäure zersetzt, dann auf dem Dampfbad vom Äther befreit und die klare, salzsaure Lösung unter starker Kühlung mit Ammoniak versetzt, worauf die Rohbase sich als weiße, krystallinische Masse ausschied, die abgesaugt und auf Ton getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 8.2 g.

Trennung beider Stereoisomeren.

Versuch 1. Die Rohbase wurde zunächst durch Behandlung mit Bromwasserstoffsäure vom spez. Gewicht 1.2 in das Bromhydrat verwandelt. Etwa 7.5 g Roh-Bromhydrat wurden in 220 ccm warmem Wasser gelöst. Beim Erkalten schied sich ein feinkrystallinischer Niederschlag aus, der nach 2-stündigem Stehen abgesaugt und auf Ton getrocknet wurde (2.5 g I. Fraktion). Die Mutterlauge wurde auf dem Wasserbade eingedampft und drei weitere Portionen gewonnen, bis schließlich die zurückbleibende Flüssigkeitsmenge ca.

10 ccm betrug. Diese drei Portionen betragen zusammen 4.5 g (II. Fraktion).

Beide Fraktionen wurden gesondert mit Ammoniak zerlegt und die abgeschiedenen Basen aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Aus Fraktion I kam eine Base vom Schmp. 163° heraus (1.6 g). Fraktion II lieferte eine andere Base vom Schmp. 175—176° (2.3 g).

Versuch 2. Etwa 8 g Robbase wurden mit einer Lösung von 6.4 g Weinsäure in 30 ccm warmem, absolutem Alkohol digeriert, wobei ein schwer lösliches Bitartrat sich alsbald ausschied. Das letztere wurde mit überschüssigem Ammoniak zerlegt und lieferte 3.3 g von einer Base, die nach Reinigung über das Bromhydrat den Schmp. 163° zeigte.

Die Mutterlauge, die leicht lösliches Bitartrat enthielt, wurde durch Ammoniak gefällt und die abgesogene, auf Ton getrocknete Base (4.6 g) aus absolutem Alkohol umkrystallisiert; sie zeigte den Schmp. 175—176°. Das Mengenverhältnis der isomeren Basen war in beiden Versuchen 1:1.4.

Bi-hydrohydrastinin.

Mit diesem Namen bezeichnen wir die bei 163° schmelzende Base. Sie krystallisiert aus absolutem Alkohol in seidenglänzenden, zugespitzten Prismen. 1 g Base löste sich in ca. 40 ccm kochendem, absolutem Alkohol. Die Analyse ergab:

0.1508 g Sbst.: 0.3826 g CO₂, 0.0800 g H₂O.

C₂₂H₂₄N₂O₄. Ber. C 69.05, H 6.32.

Gef. » 69.04, » 5.89.

Das Bromhydrat krystallisiert aus absolutem Alkohol in feinen Nadeln. Bei 120° getrocknet, zeigte es den Zersetzungspunkt 238—239°. 1 g Bromhydrat löste sich in ca. 40 ccm kochendem Wasser. Im kalten Wasser ist es aber sehr schwer löslich.

Das Jodhydrat ist sehr schwer löslich in kaltem Wasser und krystallisiert aus absolutem Alkohol in Nadelchen, die öfters zu rundlichen Büscheln angeordnet sind. Bei 120° getrocknet, zeigt es den Schmp. 238—239°.

Das Chlorhydrat ist ziemlich schwer löslich in kaltem Wasser. Aus absolutem Alkohol krystallisiert es in Plättchen und Prismen.

Der Sulfat ist in Wasser leicht löslich. Aus absolutem Alkohol krystallisiert es in Plättchen. Schmp. 255—256°.

Iso-bi-hydrohydrastinin.

Die stereomere Base vom Schmp. 175—176° krystallisiert aus absolutem Alkohol in rhombischen Tafeln oder Prismen. 1 g Base löste sich in ca. 100 ccm kochendem absolutem Alkohol. Die Mischprobe mit dem Bi-hydrohydrastinin fing bei 144° zu sintern an und

schmolz bei 155—156°, entsprechend der Angabe der früheren Autoren, die mit dem Gemisch der beiden Basen gearbeitet hatten.

0.0925 g Sbst.: 0.2340 g CO₂, 0.0692 H₂O.

C₂₃H₂₄N₂O₄. Ber. C 69.05, H 6.32.

Gef. » 68.99, » 5.91.

Bromhydrat. Krystallisiert aus absolutem Alkohol in Nadeln. Getrocknet bei 120°, zeigte es den Schmp. 212—213°. 1 g Bromhydrat löste sich in ca. 25 cem kochendem Wasser.

Jodhydrat. Schwer löslich in kaltem Wasser; aus absolutem Alkohol krystallisiert es in Nadelbüscheln. Schmp. 207—208°.

Chlorhydrat. Ziemlich leicht löslich in kaltem Wasser. Aus absolutem Alkohol krystallisiert es in Plättchen.

Sulfat. Leicht löslich in Wasser. Aus absolutem Alkohol krystallisiert es in kleinen Nadeln. Der Schmelzpunkt lag bei 250—251°.

Umlagerung des Iso-bi-hydrohydrastinins in das Bi-hydrohydrastinin.

Eine kleine Menge von Iso-bi-hydrohydrastinin wurde im Schwefelsäurebad bis zum Schmelzen erhitzt und 2 Minuten lang bei dieser Temperatur (176°) gehalten. Die bräunlich verfärbte Masse wurde im warmen absoluten Alkohol gelöst. Beim Erkalten schied sich die unveränderte Isobase aus. Beim Eindampfen der Mutterlauge kamen zunächst Krystalle heraus; die das Verhalten des Gemisches (Schmp. 155—156°) zeigten. Die zuletzt abgeschiedene Fraktion erwies sich, nach nochmaliger Umkrystallisation aus absolutem Alkohol, als Bi-hydrohydrastinin vom Schmp. 163°.

Der endgültige Beweis für die Umlagerung wurde in folgender Weise erbracht: Die 2 Minuten lang auf 176° erhitzte Isobase wurde beim Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol fraktioniert und die verschiedenen Fraktionen in Jodhydrate verwandelt. Die zuerst ausgeschiedene Fraktion lieferte das bei 207—208° schmelzende Jodhydrat der unveränderten Isobase; aber aus der zweiten Fraktion erhielt man ein um 30° höher schmelzendes Jodhydrat, genau entsprechend dem Bi-hydrohydrastinin-jodhydrat vom Schmp. 238—239°.

Bei derselben Behandlung erfuhr Bi-hydrohydrastinin keine Umlagerung in die Isobase.

Bitartrat des Bi-hydrohydrastinins.

Wie schon gesagt, gibt Bi-hydrohydrastinin ein in Alkohol schwer lösliches Bitartrat, das in Nadeln krystallisierte und, bei 110° getrocknet, den Schmp. 158—159° zeigte. Die aus diesem Bitartrat durch Behandlung mit Ammoniak abgeschiedene Base zeigte in 5-proz. Benzol-Lösung keine optische Aktivität.

Das Bitartrat des Iso-bi-hydrohydrastinins ist sehr leicht löslich in Alkohol und konnte nicht in krystallinischer Form erhalten werden.

Monojodmethylat des Bi-hydrohydrastinins.

Bi-hydrohydrastinin wurde mit überschüssigem Jodmethyl unter Rückfluß auf dem Wasserbade 5 Stunden lang digeriert. Das Reaktionsprodukt wurde nach Vertreiben von Jodmethyl aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert und in Prismen erhalten, die bei 218° unter Zersetzung schmolzen. Das erhaltene Monojodmethylat hat basischen Charakter; es löst sich in verdünnter Salzsäure, und auf Zusatz von Jodkalium fällt ein Jodhydrat aus, das sehr schwer löslich in heißem absolutem Alkohol ist. Aus heißem Wasser krystallisierte es in rhombischen, an zwei Ecken abgestumpften Tafeln. Bei 110—120° getrocknet, schmolz es bei 205—206°. Dasselbe Präparat hat anscheinend auch Lederer in der Hand gehabt¹⁾.

Monojodmethylat des Iso-bi-hydrohydrastinins.

Die Isobase wurde ebenso mit Jodmethyl behandelt und lieferte ein Jodmethylat, das aus verdünntem Alkohol in rhombischen Tafeln und Prismen krystallisierte. Der Schmelzpunkt lag bei 235—236° in Übereinstimmung mit dem einst von Lederer hergestellten Präparat²⁾. Das Jodhydrat, durch Lösen des Monojodmethylates in verdünnter Salzsäure und Zusatz von Jodkalium dargestellt, krystallisierte aus absolutem Alkohol in rhombischen Tafeln. Schmp. 228—229°.

Aufspaltung der Jodmethylate zu *des*-Basen.

3 g Iso-bi-hydrohydrastinin-monojodmethylat wurden in verdünntem Alkohol gelöst und mit überschüssigem Silberoxyd entjodet. Das ungefähr 100 ccm betragende Filtrat wurde mit 30 g Stangenkali aufgeköcht; dabei schied sich ein Öl aus, das nach dem Erkalten und durch Behandlung mit Wasser zu einer festen krystallinischen Masse erstarrte. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 2.5 g. Die Roh-*des*-Isobase wurde aus Chloroform und Methylalkohol umkrystallisiert und in schönen monoklinen Tafeln erhalten. Der Schmelzpunkt lag bei 175—176°³⁾. Die Analyse von *des*-*N*-methyl-iso-bi-hydrohydrastinin ergab:

¹⁾ Analyse: 0.3500 g Stbst.: 0.2484 g AgJ.

$C_{22}H_{24}N_2O_4, CH_3J, HJ$. Ber. J 38.36. Gef. J 38.34.

²⁾ Analyse: 0.1006 g Stbst.: 0.1916 g CO₂, 0.0448 g H₂O.

$C_{22}H_{24}N_2O_4, CH_3J$. Ber. C 52.68, H 5.19.
Gef. » 52.22, » 4.94.

³⁾ Zufälligerweise stimmt der Schmelzpunkt der *des*-Isobase mit dem Iso-bi-hydrohydrastinin überein, aber die Mischprobe fing bei 155° zu sintern an und schmolz bei 168—169°.

0.1829 g Sbst.: 0.4671 g CO₂, 0.1081 g H₂O.
 C₂₃H₂₆N₂O₄. Ber. C 70.05, H 6.59.
 Gef. » 69.66, » 6.57.

Das Chlorhydrat der *des*-Iso-Base ist sehr leicht löslich in Wasser. Das Jodhydrat, aus absolutem Alkohol umkrystallisiert und bei 110—120° getrocknet, schmolz bei 151—152°.

des-*N*-Methyl-iso-bi-hydrohydrastinin addiert Jodmethyl äußerst schwer. Nach 5-stündigem Digerieren mit überschüssigem Jodmethyl auf dem Wasserbad zeigte die Base gar keine Veränderung. Die *des*-Isobase wurde daher mit überschüssigem Jodmethyl im Bombenrohr 3 Stunden lang auf 100° erhitzt. Das Reaktionsprodukt krystallisierte aus absolutem Alkohol in Nadeln und schmolz bei 189—190° unter Aufschäumen und Jodabscheidung. Das Jodmethylat spaltet beim Kochen mit Alkali kein Trimethylamin ab. Es ist in Säuren löslich und daraus durch Ammoniak fällbar.

des-*N*-Methyl-bi-hydrohydrastinin konnte nicht in krystallinischer Form, sondern nur als zähes Öl erhalten werden. Es addierte, im Gegensatz zu obigem, Jodmethyl sehr leicht. Das resultierende Jodmethylat zersetzte sich bei der Behandlung mit Alkali unter Abspaltung von Trimethylamin.

114. Alex. Orechoff und R. Konowaloff: Zur Kenntnis der ungesättigten Verbindungen.

I. Mitteilung: Über die Abspaltung von Chlorwasserstoff aus unsymmetrischen Carbinolchloriden.

[Aus dem Laborat. für techn. und theoret. Chemie der Univers. Genf.]
 (Eingegangen am 16. März 1912.)

Während die Erscheinungen der Addition von Atomen oder Radikalen an Doppelbindungen und Systeme von Doppelbindungen den Gegenstand zahlreicher Untersuchungen bilden, ist der umgekehrte Vorgang, nämlich die Abspaltung von Wasser, Halogenwasserstoff u. a. aus gesättigten Molekülen, unter Entstehung einer Doppelbindung, bis jetzt noch nicht systematisch untersucht worden. Unter den sich auf diesem Gebiete aufdrängenden Fragen verdient besonders die nach der Richtung, in der sich die entstehende Doppelbindung bei der Abspaltung aus einem unsymmetrischen Molekül einstellt, ein allgemeineres Interesse, weil sie uns einen Aufschluß über die gegenseitige Beeinflussung verschiedener Atome des Moleküls zu verschaffen vermag.