

rasch zur Trockne verdunstet. Man bekommt einen festen Rückstand, der aus grünen und weißen Krystallen besteht. Die grünen Krystalle schmelzen ca. bei 45°, die weißen scharf bei 87.5—88.5° (Badtemperatur 65°). Die weiße Modifikation krystallisiert aus Äthylalkohol in glänzenden Nadeln, welche in Äther und Essigäther sehr leicht löslich sind. Aus den *p*-Toluolsulfonsäure-[*o*-nitroso-phenyl]-ester kann man durch Kochen des Esters mit Kalkbrei sehr leicht das Calciumsalz des *o*-Nitroso-phenols gewinnen.

Bei diesen Arbeiten wurden wir in dankenswerter Weise von Hrn. Rothschild unterstützt, welcher die Untersuchung nun weiter fortsetzt.
Chemisches Institut der Universität in Zürich.

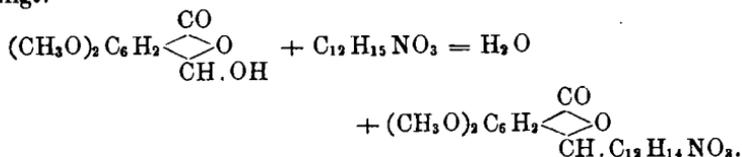
150. Martin Freund und Karl Fleischer:

Über die Konstitution des Isonarkotins und die Synthese hochmolekularer Derivate des Narkotins.

[Aus dem Chemischen Institut des Physikalischen Vereins und der Akademie zu Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 1. April 1912.)

Vor längerer Zeit hat Liebermann¹⁾ bei dem Versuch, durch Kondensation von Hydrokotarnin und Opiansäure zum Narkotin zu gelangen, nicht dieses, sondern ein Isomeres erhalten, welches er als Isonarkotin bezeichnete. Über seine Konstitution hat Liebermann keine näheren Angaben gemacht und nur, gestützt auf das lactonartige Verhalten der Base, die Ansicht geäußert, daß die Opiansäure sich in der tautomeren Form, als Oxymekonin, an der Reaktion beteiligt:



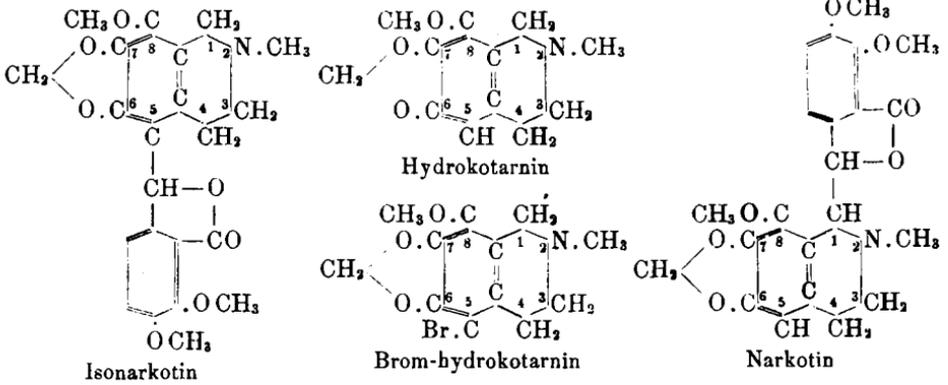
Nachdem Freund und Daube²⁾ erkannt hatten, daß das einzige, im Benzolkomplex des Hydrokotarnins noch vorhandene Benzolwasserstoffatom bei der Behandlung mit Formaldehyd sehr leicht substituiert wird, lag die Vermutung nahe, daß auch bei der Synthese des Isonarkotins des Opian(lact)ylrest²⁾ an dieser Stelle in das Molekül

¹⁾ B. 29, 184, 2040 [1896].

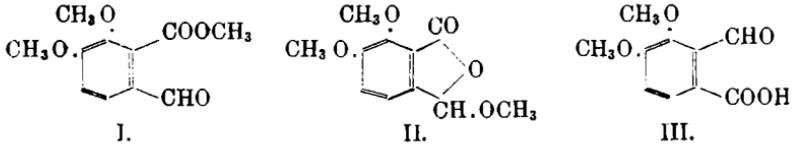
²⁾ Vergl. die nachstehende Arbeit.

³⁾ Es erscheint wünschenswert, überall, wo die Opiansäure in der Lactonform in Reaktion tritt, dies auch in der Benennung zum Ausdruck zu bringen. Die übliche Unterscheidung der beiden Reihen von Estern der Opiansäure

des Hydrokotarnins eintritt. Diese Auffassung suchten wir dadurch zu beweisen, daß wir das Brom-hydrokotarnin, in welchem das reaktionsfähige Wasserstoffatom (5) durch Brom ersetzt ist, mit Opian-säure zu kondensieren versuchten, wobei, wie erwartet, die Ausgangs-materialien unverändert zurückerhalten wurden¹⁾. Demzufolge wäre Isonarkotin als (5)-Opian(lact)yl-hydrokotarnin aufzufassen²⁾.

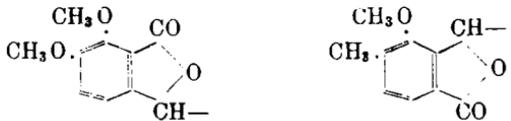


als Opiansäureester und Opiansäure- ψ -ester (I u. II)



könnte zu Verwechslungen führen, da es auch eine Pseudopiansäure (III) gibt, bei der die Existenz von normalen und ψ -Estern ebenfalls vorauszusehen ist.

Wir schlagen daher vor, die Lactonform der Opiansäure und ψ -Opian-säure Opian(lact)säure bzw. ψ -Opian(lact)säure und ihre Reste »Opian(lact)yl« bzw. » ψ -Opian(lact)yl« zu benennen:

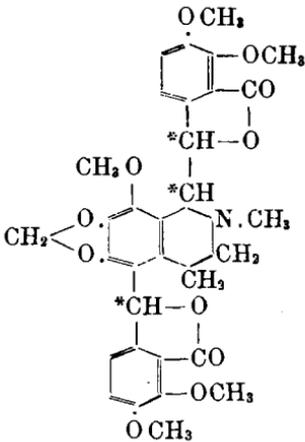


Demnach wären die beiden Reihen von Estern als Opiansäureester und Opian(lact)säureester bzw. ψ -Opiansäureester und ψ -Opian(lact)säureester zu bezeichnen.

¹⁾ Der Versuch wurde genau nach den Angaben von Liebermann ausgeführt, mit dem einzigen Unterschied, daß an Stelle von Hydrokotarnin die äquivalente Menge Bromhydrokotarnin angewendet wurde.

²⁾ Diese Ansicht haben wir schon vor längerer Zeit ausgesprochen (vergl. Z. Ang. 22, 2471 [1909]. Später ist die gleiche Auffassung auch von Perkin und Robinson (Soc. 99, 777 [1911]) geltend gemacht worden.

Aus diesen Formeln läßt sich erkennen, daß das reaktive Benzolwasserstoffatom 5 des Hydrokotarnin-Komplexes, durch dessen Substitution das Isonarkotin entsteht, im Narkotin frei vorhanden ist. Es war daher zu erwarten, daß auch das Narkotin der Kondensation mit Opiansäure fähig sein würde. Der Versuch hat gelehrt,

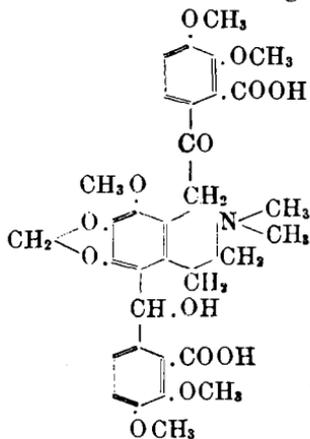


daß sich die Komponenten in der Tat in der vorausgesehenen Weise mit einander vereinigen lassen. Die Formel weist drei asymmetrische Kohlenstoffatome auf, von denen zwei dem Narkotin angehören, während das dritte durch den eingetretenen Opian(lact)ylrest neu hinzugekommen ist. Nimmt man an, daß durch den in der Kälte verlaufenden Kondensationsprozeß die sterischen Verhältnisse des Narkotins keinerlei Veränderung erfahren haben, so wird der Theorie nach das durch die Synthese eingeführte asymmetrische Kohlenstoffatom die Bildung von zwei stereoisomeren

Basen hervorrufen. In der Tat gelang es, aus dem Reaktionsprodukt zwei Körper von der Zusammensetzung $C_{32}H_{31}NO_{11}$ zu isolieren, die als α - u. β -Opian(lact)yl-narkotin bezeichnet worden sind.

Der Umstand, daß sich das Isonarkotin, wie wir festgestellt haben, mit Opiansäure nicht kondensieren läßt, bildet einen Beweis sowohl für die Formel des Isonarkotins wie für die der beiden isomeren Opian(lact)yl-narkotine.

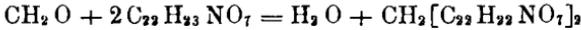
Um ihre Konstitution noch weiter zu stützen, haben wir einige Versuche mit dem leichter zugänglichen α -Opian(lact)yl-narkotin ausgeführt.



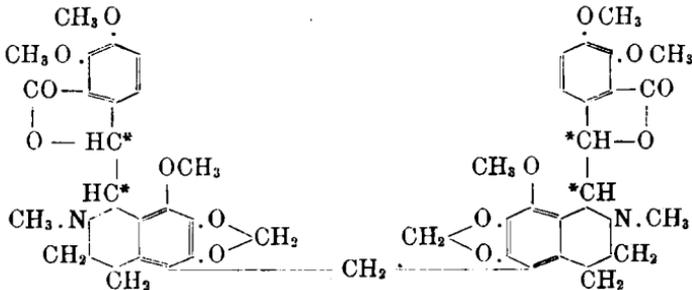
Das Jodmethylat des α -Opian(lact)yl-narkotins läßt sich durch Silberoxyd in eine Ammoniumbase überführen; durch starkes Alkali wird diese zu einer Aminosäure der Zusammensetzung $C_{33}H_{37}NO_{13}$ aufgespalten, die in Form ihres Chlorhydrats $C_{33}H_{37}NO_{13}, HCl$ analysiert wurde. Der Vorgang ist der Bildung des Narceins aus Narkotin ganz analog. Demnach wäre der neuen Verbindung, die noch weiter untersucht werden soll, die nebenstehende Formel zuzuschreiben. Wir haben, um anzudeuten, daß der Opian(lact)yl-Rest durch Wasseraufnahme aufgespalten wor-

den ist, die Verbindung α -(5)-Opian(lact)yl-hydrat-narcein benannt.

Es schien ferner von Interesse zu ermitteln, ob sich das Narkotin, analog dem Hydrokotarnin¹⁾, auch mit Formaldehyd gemäß der Gleichung

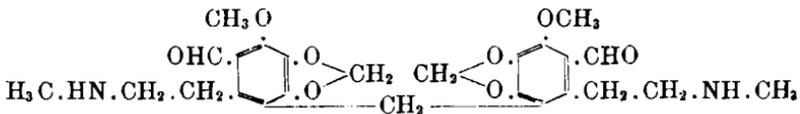


umsetzen läßt. Eine solche Kondensation findet tatsächlich statt; der entstehende Körper enthält zwei Narkotin-Moleküle, die durch eine Methylengruppe vereinigt sind. Er ist dem Methylen-di-hydrokotarnin analog gebaut und dementsprechend Methylen-di-narkotin genannt worden. Trotz des ansehnlichen Molekulargewichts ($M = 838.4$) ist die Substanz eine gut krystallisierbare Verbindung, deren Formel:



vier asymmetrische Kohlenstoffatome aufweist. Das neue Produkt ist linksdrehend.

Durch Oxydation wurde die Base zum Methylen-di-kotarnin



abgebaut, welches gleich dem Kotarnin gelb gefärbte Salzlösungen bildet und durch gut krystallisierende Salze charakterisiert ist.

Wie zu erwarten, ließ sich eine Kondensation von Isonarkotin mit Formaldehyd nicht bewerkstelligen. Auffällig ist dagegen die Beobachtung, daß Kotarnin, wie verschiedene von uns angestellte Versuche dargetan haben, weder mit Formaldehyd, noch mit Opian-säure in analoger Weise wie das Hydrokotarnin zu reagieren vermag, obwohl beide Verbindungen in saurer Lösung als Isochinolin-derivate aufzufassen sind und im Benzolkomplex das betreffende reaktionsfähige Wasserstoffatom enthalten. Dieser Unterschied im Verhalten der beiden Basen ist um so auffälliger, als sie mit Brom

¹⁾ Vergl. Freund und Daube.

in gleicher Weise reagieren und das Wasserstoffatom unter Bildung von Bromkotarnin resp. Bromhydrokotarnin substituiert wird. Die schon von Liebermann¹⁾ konstatierte Tatsache, das Hydrohydrastinin mit Opiansäure nicht glatt reagiert, haben wir nochmals bestätigt. Wir haben ferner einige Versuche angestellt, Hydrastin und Papaverin mit Opiansäure zu kondensieren. Die erhaltenen Produkte ließen sich aber nicht krystallisieren und wurden daher nicht weiter untersucht.

Zum Schluß möchten wir bemerken, daß die verschiedenen, im Liebermannschen Laboratorium aus Hydrokotarnin und Derivaten der Opiansäure bezw. Phthalaldehydsäure erhaltenen Verbindungen, das Brom-isonarkotin, das Nitro-isonarkotin, das Methyl-*nor*isonarkotin, des Hydrokotarnin-phthalid, eine ganz analoge Formel zuzuschreiben ist, wie dem Isonarkotin selbst. In derselben Weise ist das Oxybenzyl-hydrokotarnin²⁾ zu formulieren, welches aus 1 Mol. Hydrokotarnin und 1 Mol. Benzaldehyd entsteht, während die von Kersten³⁾ erhaltenen Kondensationsprodukte aus 1 Mol. Benzaldehyd resp. Piperonal und 2 Mol. Base dem Methylen-di-hydrokotarnin von Freund und Daube und dem in dieser Abhandlung beschriebenen Methylen-di-narkotin analog sind.

Experimenteller Teil.

Kondensation von Narkotin mit Opiansäure.

(α - und β -Opian(lact)yl-narkotin.)

Ein inniges Gemisch von 41.3 g Narkotin und 21.0 g Opiansäure ($1/10$ Mole) wurde mit 200 g (ca. 120 ccm) eiskalter Schwefelsäure (bereitet im Verhältnis von 73 g 96-prozentiger Schwefelsäure zu 27 g Wasser) übergossen und 1—2 Tage im Eisschrank stehen gelassen. Es bildet sich eine klare, schwach gelb gefärbte Lösung, die nur wenige Partikel ungelöster Substanz enthält. Beim Ausgießen in Eiswasser fällt ein schwer lösliches Sulfat als weißer, zäher, seidenglänzender Klumpen aus. Dieser wird nach Abgießen der überstehenden Flüssigkeit in verdünntem Alkohol gelöst und mit Ammoniak übersättigt, wodurch das Gemenge von α - und β -Opian(lact)yl-narkotin als bald erhärtender Klumpen gefällt wird. Nach dem Trocknen auf Ton wurde in einem Gemisch von Chloroform und Alkohol gelöst und filtriert. Es krystallisierten 24.5 g der α -Verbindung, die nach nochmaligem Umkrystallisieren rein vom Schmp. 199° erhalten wurde. Durch Eindunsten der Mutterlaugen wurden

¹⁾ B. 29, 2040 [1896].

²⁾ Liebermann, B. 29, 186, 2045 [1896].

³⁾ B. 31, 2101 [1898].

35 g Substanz gewonnen, die mit einer zur Lösung ungenügenden Menge absoluten Alkohols ausgekocht und heiß abgesaugt wurden. Die auskrystallisierte Substanz wurde wieder mit einer zur Lösung ungenügenden Menge Alkohol ausgekocht und dieses Verfahren mehrmals wiederholt. Während die ungelöst verbliebenen Anteile noch eine größere Menge des α -Opian(lact)yl-narkotins ergaben, schied die alkoholische Lösung schließlich die β -Base in feinen, weißen Nadelchen ab, die nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 173—175° schmolzen.

α -Opian(lact)yl-narkotin

ist in Wasser unlöslich, in Aceton, Benzol, Äther schwer. In Methyl- und Äthylalkohol sehr schwer löslich, wodurch es sich deutlich von der β -Base unterscheidet. In Chloroform ist die Verbindung schon in der Kälte leicht löslich und krystallisiert aus einem Gemisch von Alkohol und Chloroform in Drusen, die aus zentrisch gelagerten, haarfeinen Nadelchen bestehen. Schmp. 199° unter kurzer vorheriger Veränderung ohne Gasentwicklung.

Die Base enthält wechselnde Mengen von Alkohol. Bei zwei Materialien, die sich langsam aus der Lösung von Alkohol und Chloroform abschieden, wurde durch 1½-stündiges Trocknen auf 125—135° ein Alkoholgehalt von 8.08 % bezw. 7.95 % festgestellt, während sich für ein Molekül Krystallalkohol 7.06 % berechnet. Dagegen enthielt ein anderes, schnell krystallisiertes Präparat nur 2.72 % Alkohol.

Zur Analyse gelangte ein bei 136° auf Konstanz getrocknetes Material.

0.1757 g Sbst.: 0.4045 g CO₂, 0.0865 g H₂O. — 0.1553 g Sbst.: 0.3579 g CO₂, 0.0758 g H₂O.

C₇₂H₅₁NO₁₁ (M 605.3). Ber. C 63.43, H 5.16.

Gef. » 62.79, 62.87, » 5.51, 5.46.

Die Base ist linksdrehend.

0.4012 g Sbst., gelöst in Chloroform. Volumen der Lösung = 10 cm, t = 12°, l = 5 cm, $\alpha_D = -1^\circ 54'$, $[\alpha]_D^{12} = -94.73^\circ$.

Mit Mineralsäuren bildet die Base ölige Salze, die in Wasser schwer, leicht in verdünntem Alkohol löslich sind. Durch Alkali oder Ammoniak wird die Base wieder ausgefällt.

Beim Erhitzen des α -Opian(lact)yl-narkotins mit Alkali (1 : 1) tritt Aufspaltung der Lactonbindungen unter Bildung eines in Wasser leicht löslichen Alkalisalzes ein. Beim Ansäuern wird die Ausgangsbasis zurückgebildet.

Beim Erwärmen der Base mit Perhydrol auf dem Wasserbade bildet sich ein öliges Oxyd, das nach einigen Tagen zu einer gelben, glasartigen Masse erstarrt, die aber nicht krystallisiert.

Mit konzentrierter Schwefelsäure gibt das α -Opian(lact)yl-narkotin eine schöne, violettrote Färbung, die aber weniger intensiv ist, als die des Isonarkotins. Während die Färbung des letzteren auf Zusatz eines Tröpfchens verdünnter Salpetersäure verschwindet, schlägt die Färbung des α -Opian(lact)yl-narkotins unter gleichen Bedingungen in ein intensives Schmutzig-rot um, das sich nach und nach entfärbt.

β -Opian(lact)yl-narkotin

ist in Wasser unlöslich, schwer löslich in Äther und kaltem Alkohol, leicht dagegen in warmem Alkohol, Benzol, kaltem Chloroform und Aceton.

Das Analysenmaterial wurde 1 Stunde bei 125—128° zur Konstanz getrocknet.

0.1374 g Sbst.: 0.3191 g CO₂, 0.0680 g H₂O.

C₃₂H₃₁NO₁₁. Ber. C 63.43, H 5.16.

Gef. » 63.33, » 5.54.

Die Base ist linksdrehend.

0.4439 g Sbst., gelöst in Chloroform. Volumen der Lösung = 10 ccm, $t = 12.5^{\circ}$, $l = 5$ cm, $n_D = -2^{\circ}18'$, $[\alpha]_D^{12.5} = -103.6^{\circ}$.

α -Opian(lact)yl-narkotin-Jodmethylat. Entsteht beim 2½—3-stündigem Kochen der Chloroformlösung der Base mit überschüssigem Jodmethyl. Die nach dem Abdunsten von Chloroform und Jodmethyl zurückbleibende harte, gelbliche Masse gibt nach zweimaligen Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol rein weiße, glänzende Blättchen, die bei 210° sich zu verändern beginnen, um bei 233° sich vollständig zu zersetzen. In Wasser sowie Alkohol schwer löslich, in heißem, verdünntem Alkohol leicht löslich.

0.1500 g Sbst.: 0.2853 g CO₂, 0.0644 g H₂O. — 0.1234 g Sbst.: 0.2341 g CO₂, 0.0555 g H₂O. — 0.4522 g Sbst.: 0.1385 g AgJ.

C₃₃H₃₄O₁₁NJ + H₂O (M 765.3).

Ber. C 51.74, H 4.74, J 16.59.

Gef. » 51.87, 51.74, » 4.80, 5.03, » 16.55.

0.4036 g Sbst. verloren beim 1½-stündigem Trocknen bei 128° 0.0080 g an Gewicht.

C₃₃H₃₄O₁₁NJ + H₂O. Ber. H₂O 2.35. Gef. H₂O 1.98.

Pikrat des α -Opian(lact)yl-narkotins. Alkoholische Pikrinsäure fällt aus der Chloroformlösung der Base einen gelben Niederschlag, der in Alkohol schwer, in Chloroform leicht löslich ist. Aus einem Gemisch beider krystallisieren gelbe, mikroskopische, quadratische Täfelchen. Schmelzpunkt nach dem Trocknen im Vakuumexsiccator 217° unter kurzer vorheriger Veränderung.

0.1396 g Sbst.: 8.6 ccm N (22°, 760 mm). — 0.1684 g Sbst.: 10.2 ccm N (20°, 760 mm).

C₃₂H₃₁NO₁₁, C₆H₂(NO₂)₂.OH (M 834.3). Ber. N 6.71. Gef. N 6.94, 6.90.

β -Opian(lact)yl-narkotin-Jodmethylat. 2 g Base wurden in 15 ccm Chloroform gelöst und $2\frac{1}{4}$ Stdn. mit überchüssigem Jodmethyl gekocht. Die nach dem Abdunsten des Chloroforms und Jodmethyls zurückbleibende gelbe Masse wurde zweimal aus stark verdünntem Alkohol umkrystallisiert, aus welchem sie sich zunächst ölig abscheidet, um später krystallinisch zu erstarren. Das Jodmethylat bildet ein schwach gelbliches, glanzloses Pulver. Die Substanz fängt sich von 190° an zu verfärben, sintert von 200° an, um sich bei 222° unter Gasentwicklung vollständig zu zersetzen.

Einwirkung von Salpetersäure auf α -Opian(lact)yl-narkotin.

5 g α -Opian(lact)yl-narkotin wurden mit 70 ccm Wasser und 25 ccm Salpetersäure (spez. Gew. 1.4) auf dem Wasserbade 3 Stdn. bei 50° erwärmt. Die sich bildende klare, hellgelbe Lösung gab beim Neutralisieren mit fester Soda eine Fällung. Sie wurde abfiltriert und mit heißem Wasser extrahiert. Die klare, wäßrige Lösung schied nach dem Einengen und Erkalten einen Brei feiner, gelblicher Nadelchen ab, die nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Wasser sich bei 206° unter vorheriger Verfärbung zersetzten. Die Analyse hat folgende Werte ergeben.

0.1218 g Subst.: 0.2431 g CO_2 , 0.0527 g H_2O . — 0.1240 g Subst.: 6.2 ccm N (22° , 713.5 mm).

Gef. C 54.44, H 4.84, N 5.29.

Ein sicherer Schluß bezüglich der Zusammensetzung der Substanz läßt sich hierans nicht ableiten.

Das Filtrat der mit Soda ausgefällten Substanz gab beim Versetzen mit starkem Alkali einen bräunlich-gelben Niederschlag, der sich in dem überschüssigen Alkali wieder löste, beim Ansäuern aber nicht wieder ausfiel.

α -(5)-Opian(lact)yl-hydrat-narcein.

10 g α -Opian(lact)yl-narkotin wurden in das Jodmethylat übergeführt und seine wäßrig-alkoholische Lösung durch überschüssiges Silberoxyd entjodet. Das hellgelbe, Ammoniumbase enthaltende Filtrat durch Erwärmen vom Alkohol befreit und nach dem Hinzufügen von 15 g Stangenkali kurze Zeit bis zum gelinden Sieden erhitzt, ergab beim Erkalten ein halbfestes, gelbes Harz, das sich nach Abgießen der überstehenden Lauge in Wasser leicht lösen ließ. Salzsäure fällte aus dieser Lösung einen weißen, teils klumpigen, teils flockigen Niederschlag, der abgesaugt und auf Ton gepreßt wurde. Aus seiner alkoholischen Lösung krystallisieren weiße, verfilzte Nä-

delchen, die sich bei 180° verändern, um sich bei 193° unter Aufblähen zu zersetzen. Die Substanz war halogenhaltig.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 115° 1½ Stdn. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und verlor dabei 7,92% an Gewicht (Für 1 Mol. Krystallalkohol 6.23% berechnet).

0.1756 g Sbst.: 0.3642 g CO₂, 0.0846 g H₂O. — 0.1818 g Sbst.: 0.3800 g CO₂, 0.0902 g H₂O.

C₂₃H₃₇NO₁₃, HCl. Ber. C 57.24, H 5.54.
Gef. » 56.56, 57.01, » 5.39, 5.55.

In heißem Wasser ist die Substanz leicht löslich und scheidet sich daraus gallertartig ab. In kaltem Ammoniak ist sie leicht löslich.

Kondensation von Narkotin mit Formaldehyd. (Methylen-di-narkotin).

Eine Mischung von 61.5 g Narkotin (0.15 Mol) und 45 ccm wäßriger Formaldehydlösung (35-proz.) wurde unter Eiskühlung vorsichtig mit 225 g (ca. 140 ccm) Schwefelsäure [bereitet im Verhältnis von 80 g Schwefelsäure (96-proz.) zu 20 g Wasser] übergossen. Beim Stehen über Nacht im Eisschrank bildete sich eine klare Lösung, in der nur wenige ungelöste Stücke suspendiert waren. Von diesen wurde in Eiswasser abgegossen. Das sich ausscheidende, schwerlösliche, weiße, zähe, seidengänzende Sulfat wird in verdünntem Alkohol gelöst und mit Ammoniak übersättigt, wobei sich die Base als weißer Niederschlag abscheidet, der abgesaugt und auf Ton getrocknet wird. Nach kurzem Digerieren mit Alkohol in der Wärme nimmt das Material krystallinische Beschaffenheit an. Der nach dem Erkalten abgeseugte und getrocknete Körper ist ein weißes, staubiges Pulver, das bei 215—216° schmilzt, von 200° sich verfärbend (Ausbeute 57.1 g). Nochmals aus Alkohol-Chloroform umkrystallisiert, wurde die Base in kleinen undeutlichen Krystallen von demselben Schmelzpunkt erhalten.

0.1550 g Sbst.: 0.3663 g CO₂, 0.0768 g H₂O. — 0.1559 g Sbst.: 4.7 ccm N (14.5°, 713 mm).

C₄₅H₄₆O₁₄N₂ (M 838.4). Ber. C 64.42, H 5.53, N 3.34.
Gef. » 64.46, » 5.54, » 3.29.

Das Methylen-di-narkotin ist linksdrehend.

0.4348 g Sbst., in Chloroform gelöst. Vol. der Lösung = 10 ccm, $l = 5$ cm, $\alpha_D = -2^{\circ}2'$, $[\alpha]_D = -93.4^{\circ}$.

Die Base ist in Äther und Alkohol schwer löslich, leichter in Aceton und warmem Benzol, sehr leicht in Chloroform.

Mit konzentrierter Schwefelsäure tritt schwache Gelbfärbung ein, die auf Zusatz eines Tropfens verdünnter Salpetersäure in schmutzigrot umschlägt, um sich sofort wieder zu entfärben.

Jodmethylat. Wird die Chloroformlösung der Base eine Stunde mit überschüssigem Jodmethyl gekocht, so fällt ein schweres Öl aus, das nach dem Abdunsten von Chloroform und Jodmethyl nach kurzer Zeit erstarrt und zu einem staubigen, hellgelben Pulver zerfällt. Es löst sich in heißem Wasser, scheidet sich aber daraus als bald erstarrendes Öl ab, ohne zu krystallisieren.

Pikrat. Alkoholische Pikrinsäure erzeugt in der Chloroformlösung der Base einen gelben Niederschlag, der aus Alkohol-Chloroform in krystallinischer Form erhalten werden kann. Das gelbe Pulver verändert sich bei 165°, um sich bei 173° zu zersetzen und besitzt die Eigenschaft, im Sonnenlichte sich ziegelrot zu färben.

0.1211 g Subst.: 9.2 ccm N (17°, 714 mm). — 0.1159 g Subst.: 8.8 ccm N (16°, 712 mm).

$C_{37}H_{52}O_{28}N_8$ (M 1296.5). Ber. N 8.64. Gef. N 8.23, 8.24.

Methylen-di-kotarnin.

100 g Methylen-di-narkotin wurden mit 600 ccm Wasser und 180 ccm Salpetersäure (spez. Gewicht 1.4) auf dem Wasserbade erwärmt, wobei die Temperatur nicht über 40° stieg und nach ca. 9 Stunden vollständige Lösung eintrat. Beim Übersättigen mit fester Soda trat eine geringe Abscheidung ein, welche abfiltriert wurde. Als das Filtrat hierauf mit ca. 1 l Natronlauge (10 %) versetzt wurde, schied sich das Methylen-di-kotarnin als fein verteilter, gelber Niederschlag aus. Die Base, welche in diesem Zustande in kaltem Wasser leicht löslich ist, wurde scharf abgesaugt, mit etwas 10-prozentiger Natronlauge nachgewaschen, sofort in 90 ccm 50-prozentiger Essigsäure gelöst und mit einer heißen, konzentrierten, wäßrigen Lösung von 40 g Bromkalium versetzt. Beim Stehen über Nacht begann das Bromhydrat der Base in makroskopischen Tafeln zu krystallisieren. Nach dreitägigem Stehen hatten sich 24 g prachtvoll krystallisiertes Bromhydrat von schwach bräunlicher Farbe ausgeschieden. In kaltem Wasser und heißem Alkohol ist es leicht, in kaltem Alkohol dagegen schwer löslich. Aus Alkohol umkrystallisiert, wurde es in gelben, prismatischen Stäbchen erhalten, die sich unter vorheriger Schwarzfärbung bei ca. 240° zersetzen.

Als zweite Fraktion schied die essigsäure Lösung noch 16.5 g Bromhydrat aus, das etwas bräunlich gefärbt war, aber durch Kochen der alkoholischen Lösung mit etwas Tierkohle als hellgelbes Präparat vom gleichen Schmelzpunkt erhalten wurde.

Bei längerem Stehen schieden sich aus der essigsäuren Lösung auch anorganische Salze aus. Deshalb wurde auf eine weitere Aufarbeitung dieser Laugen verzichtet. Gesamtausbeute an Bromhydrat 40.5 g.

Zur Analyse wurde das aus Alkohol umkrystallisierte Bromhydrat 1½ Stunden bei 125° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und verlor dabei

8.72 %. Die Analysenwerte der so getrockneten Substanz weisen darauf hin, daß sie noch ein Molekül Wasser enthält, dessen Bestimmung aber nicht ausführbar war, da beim Erhitzen auf höhere Temperatur (150°) Zersetzung einzutreten begann.

0.1602 g Sbst.: 0.2820 g CO₂, 0.0689 g H₂O. — 0.1460 g Sbst.: 0.2554 g CO₂, 0.0623 g H₂O.

C₂₅H₂₈O₆N₂Br₂ (M 612.2). Ber. C 49.00, H 4.61.
 C₂₅H₂₈O₆N₂Br₂ + H₂O (M 630.2). » » 47.61, » 4.79.
 Gef. » 48.00, 47.69, » 4.81, 4.77.

Aus dem Bromhydrat wird das freie Methylen-di-kotarnin am besten in der Weise erhalten, daß die verdünnte, wäßrige Lösung im Schütteltrichter mit viel Äther überschichtet, hierauf die Base durch Zusatz von überschüssiger, 10-prozentiger Natronlauge in Freiheit gesetzt und der entstehende Niederschlag sofort in den Äther geschüttelt wird. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt die Base in warzigen Aggregaten zurück. Sie bildet nach dem Waschen mit Äther und Trocknen auf Ton ein leichtes, schwach gelblich-weißes Pulver, das sich unter vorheriger Verfärbung bei 132° zersetzt.

Die so dargestellte Base ist in kaltem Wasser schwer, in heißem leichter löslich und scheidet sich daraus amorph ab. Sie löst sich ferner leicht in heißem Benzol. Sehr leicht schon in kaltem Alkohol, Chloroform und Aceton, schwer in kaltem und warmem Ligroin, sowie in Äther. Jedoch konnte die Substanz aus keinem dieser Lösungsmittel krystallisiert erhalten werden.

Zur Analyse wurde die Base bei 100° 1 Stunde getrocknet, wobei nach Gewichtsverlust von 5.89 % Konstanz eintrat.

0.1246 g Sbst.: 0.2831 g CO₂, 0.0718 g H₂O.
 C₂₅H₃₀O₈N₂. Ber. C 61.70, H 6.21.
 Gef. » 61.97, » 6.45.

Das Jodhydrat fällt als gelber Niederschlag aus, wenn man die wäßrige Lösung des Bromhydrats mit Jodkalium versetzt, und krystallisiert aus heißem Wasser in intensiv gelben Stäbchen. Zersetzungspunkt 235° unter Schwarzfärbung und Aufblähen.

0.1742 g Sbst.: 0.2662 g CO₂, 0.0685 g H₂O. — 0.1255 g Sbst.: 0.1910 g CO₂, 0.0497 g H₂O. — 0.1044 g Sbst.: 0.1594 g CO₂, 0.0400 g H₂O. — 0.1057 g Sbst.: 3.5 ccm N (17.5°, 704 mm).

C₂₅H₂₈O₆N₂J₂ + H₂O (M 724.2).
 Ber. C 41.43, H 4.17, N 3.87.
 Gef. » 41.63, 41.51, 41.64, » 4.40, 4.43, 4.29, » 3.53.

Die Analysen weisen darauf hin, daß die Substanz ein Molekül Krystallwasser enthält. Dies wird, ähnlich wie beim Bromhydrat der Base, hartnäckig zurückgehalten und entweicht erst beim Erhitzen auf ca. 150°. Da das Jod-

hydrat sich bei dieser Temperatur noch nicht zersetzt, konnte hier die Bestimmung des Krystallwassers ausgeführt werden.

0.8534 g Subst. verloren bei $1\frac{3}{4}$ -stündigem Trocknem bei 150° 0.0220 g an Gewicht.



In absolutem Alkohol ist das Jodhydrat auch in der Siedehitze schwer löslich.

Herr Prof. Dr. Heinz in Erlangen hatte die Güte das Methylendi-kotarnin in Form seines Bromhydrats der physiologischen Prüfung zu unterziehen, wofür wir ihm auch an dieser Stelle besonders danken möchten. Er berichtet darüber Folgendes:

Methylen-di-kotarnin-Bromhydrat.

Besitzt keinerlei lokale Wirkungen: reizt nicht, anästhesiert nicht, ändert die Pupillenweite nicht, schädigt den Froschmuskel nicht, dagegen intensive resorptive Wirkungen: 0.005 g subcutan bewirken beim Frosch allmählich zunehmende Lähmung, die Lähmung ist z. T. zentral (Lähmung von Hirn- und Rückenmark), z. T. peripher, d. h. es erweisen sich die motorischen Nervenendigungen als unerregbar: Curare-artige Lähmung. Beim Warmblüter (Kaninchen) ist, wie so häufig, von dieser curareartigen Wirkung nichts zu spüren. Das Tier stirbt durch anderweitige Wirkungen, ehe es zur Lähmung der motorischen Nervenendigungen kommt. Vielmehr erzeugt hier 0.05 g subcutan Krämpfe, dann Collaps und Tod.

Im Blutdruck-Versuch (bei Kaninchen) erzeugen 0.005 g Blutdrucksteigerung (z. B. von 90 auf 108 mm Hg), zugleich aber Unruhe und Zuckungen. 0.01 g, in die Vena jugularis injiziert, bewirkt Krämpfe (von starken Blutdruckschwankungen begleitet), dann Abfallen des Blutdruckes unter immer hochgradiger Pulsverlangsamung, schließlich Herzlähmung.

Methylen-di-kotarnin-Bromhydrat ist also lokal ohne schädigende Wirkungen, resorptiv aber stark giftig. Die zu beobachtende Blutdrucksteigerung ist von unangenehmen Nebensymptomen (Erregungszuständen, Zuckungen, Krämpfen) begleitet. Relativ geringe Dosen bewirken Herzlähmung.