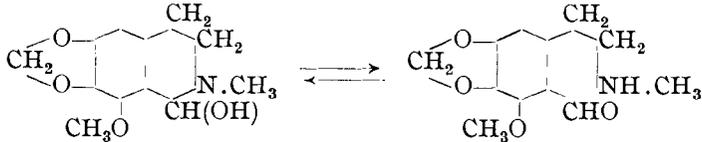


133. O. J. Magidson und I. E. Gorbowizki: Über Derivate des 1-Methyl-anhydro-kotarnins und ihre anästhesierende Wirkung.

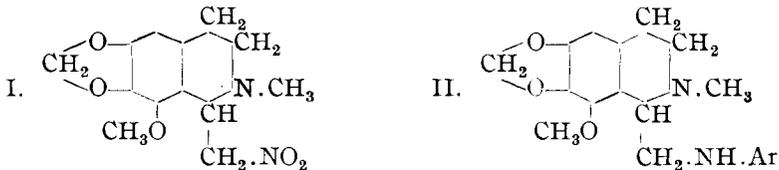
[Aus d. Synthet. Abteil. d. wissenschaftl. Chem.-pharmazeut. Forschungs-Institutes in Moskau.]

(Eingegangen am 15. Februar 1935.)

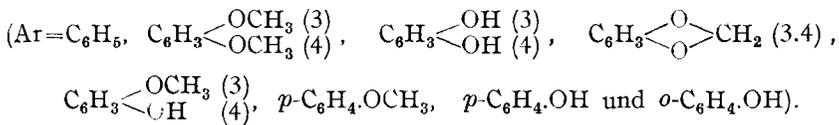
Der Umstand, daß das Kotarnin in der Carbinol-Form bestehen kann:



ermöglicht, daß es leicht mit Verbindungen, die bewegliche Wasserstoffatome besitzen, reagiert. So kondensiert sich das Kotarnin in alkalischer Lösung leicht mit Ketonen, Phthalid, Nitro-methan u. a. Während das Kotarnin infolge seiner tautomeren Aldehyd-Form eine sehr unbeständige Verbindung ist, die ein Erwärmen auf über 60° nicht verträgt, zeichnen sich die Kondensationsprodukte des Kotarnins schon durch eine viel größere Beständigkeit aus. Das von Hope und Robinson¹⁾ mit Nitro-methan erhaltene Produkt I wurde von uns mit Zinnchlorür ohne tieferegreifende



Veränderungen des Moleküls glatt in 80-proz. Ausbeute zum [Amino-methyl]-anhydro-kotarnin reduziert. Dieses kondensierte sich leicht mit aromatischen Aldehyden und bildete dabei den Schiffschen Basen analoge Produkte. Bei der Hydrierung ergaben diese Azomethin-Verbindungen eine Reihe von Derivaten der Formel II:



Diese Verbindungen boten wegen ihrer pharmakologischen Eigenschaften ein erhebliches Interesse. Obwohl sie den unveränderten Kotarnin-Kern enthalten, zeigen sie doch nicht mehr die charakteristischen Eigenschaften des Kotarnins, wie Blut-Stillung u. a. Dafür haben sie aber klar ausgeprägte anästhesierende Eigenschaften, besonders was die Oberflächen-Anästhesie anbelangt. Bei der Prüfung an Menschen in der augenärztlichen Praxis erwies sich das Benzyl-Derivat des [Amino-methyl]-anhydro-kotarnins dem Cocain an Wirksamkeit überlegen, während seine Giftigkeit die des Cocains nicht überschreitet. Leider ist die Reizwirkung dieser Verbindung als ein grundsätzlicher Mangel zu bezeichnen. Eine noch

¹⁾ Journ. chem. Soc. London **99**, 2114 [1911].

interessantere Wirkung ergibt das *o*-Oxy-benzyl-Derivat: Bringt man bei einer Konzentration von 1:15% vier Tropfen in den Conjunctivalsack des Kaninchen-Auges, so bewirken diese deutliche Anästhesie. Nach der Stärke der Wirkung folgt auf diese Verbindung das *p*-Methoxy-benzyl-Derivat, dann das Homo-vanillin-, das Homo-veratryl-, das *p*-Oxy-benzyl-, das Homo-piperonyl- und als am schwächsten wirksame Verbindung das Homo-brenzcatechin-Derivat. Ein deutlicher gesetzmäßiger Zusammen-

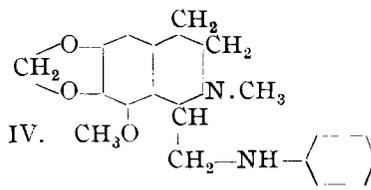
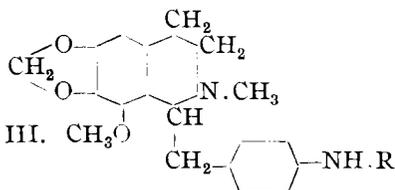
Tabelle der anästhesierenden Wirkung.

Verbindung II, Ar = 	x = H	y = H	z = H	x = OH	y = H	z = H	x = H	y = H	z = OCH ₃	x = H	y = OCH ₃	z = OH	x = H	y = OCH ₃	z = OCH ₃	x = H	y = H	z = OH	x = H	y = O-CH ₂	z = O-CH ₂	x = H	y = OH	z = OH	
Stärke der Wirkung*)	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++	++	+	+	+	+

*) Maximale Wirkung: +++++, minimale: +.

hang zwischen anästhesierender Wirkung und chemischer Struktur ist nicht zu erkennen. Eines lediglich unterliegt keinem Zweifel: Die Einführung eines Radikals, das eine größere Anzahl von Hydroxylgruppen enthält (Brenzcatechin) und damit die hydrophilen Eigenschaften der Verbindung erhöht, führt zu einer ausgesprochenen Herabsetzung der anästhesierenden Wirkung, ein Befund, der mit anderen Beobachtungen auf dem Gebiete der Anästhetica übereinstimmt²⁾. Aus der obigen Tabelle geht weiterhin hervor, daß eine Hydroxylgruppe in *o*-Stellung die anästhesierende Wirkung fördert, eine solche in *p*-Stellung sie dagegen abschwächt. Es ist kennzeichnend, daß sich das *o*-Derivat auch chemisch in seinem Verhalten vom *p*-Derivat unterscheidet: Die Kondensation des [Amino-methyl]-anhydro-kotarnins mit Salicylaldehyd verläuft leichter und ergibt ein Produkt, das große Kristalle bildet, während dies beim *p*-Oxy-benzaldehyd nicht zu beobachten ist. Bei der Reduktion der erhaltenen Schiffschen Basen zeigte es sich, daß das *p*-Derivat leichter reduziert wird als das *o*-Derivat.

Die indischen Forscher Gurcharan Singh Ahluwalia, Basheshar Das Kochhar und Inanendra Nath Rây³⁾ reduzierten das von Hope und Robinson⁴⁾ dargestellte [Nitro-tolyl]-anhydro-kotarnin zur Amino-Verbindung. Wegen der nahen Verwandtschaft unserer Verbindung IV mit der Amino-tolyl-Verbindung (III, R = H):



²⁾ Beispielsweise der Ersatz der Benzoylgruppe im Cocain durch die Oxy-benzoylgruppe, das Einführen der Oxygruppe in den Tropin-Kern usw.

³⁾ Journ. Indian chem. Soc. **9**, 215 [1932].

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London **99**, 2114 [1911].

ließ sich erwarten, daß diese letztere eine anästhesierende Wirkung haben würde. Wir stellten das Acetyl-Derivat dieser Verbindung dar, das jedoch keinerlei anästhesierende Eigenschaften zeigte. Da die Acetyl-Verbindung des [Amino-tolyl]-anhydro-kotarnins eine schwach basische Verbindung ist, so stellten wir eine stärker basische Verbindung dadurch her, daß wir in die Amino-tolyl-Verbindung des Anhydro-kotarnins die β -[Di-äthyl-amino]-äthyl-Gruppe einführten (III, R = $\text{.CH}_2\text{.CH}_2\text{.N(C}_2\text{H}_5)_2$). Das erhaltene Produkt zeigte gar keine anästhesierenden Eigenschaften, erwies sich aber als gutes blut-stillendes Mittel von der Art des Stypticins.

Die anästhesierenden Eigenschaften unserer Präparate wurden im pharmakologischen Laboratorium unseres Institutes unter der Leitung von Dr. J. Ch. Nolle geprüft, dem wir dafür bestens danken.

Beschreibung der Versuche.

1-[Amino-methyl]-anhydro-kotarnin.

(1 - [Amino - methyl] - 2 - methyl - 6.7 - methylenedioxy - 8 - methoxy - isochinolin-tetrahydrid-1.2.3.4).

14 g [Nitro-methyl]-anhydro-kotarnin, das nach Robinson⁵⁾ dargestellt worden war, wurden allmählich unter dauerndem Rühren in eine Lösung von Zinnchlorür eingetragen, die durch Auflösen von 20 g metallischem Zinn in rauchender Salzsäure erhalten und dann noch mit 30 g Salzsäure (1.19) und 25 g Wasser vermischt worden war (Gesamtmenge an Zinnchlorür-Lösung 100 g). Die Temperatur wird genau bei 28—30° gehalten. Nachdem die ganze Menge des Nitro-Körpers eingetragen worden war, wurde das Rühren bei 28—30° noch 15 Stdn. fortgesetzt, wobei nicht lange vor Beendigung der Operation noch 10 g 6-n. HCl zugesetzt wurden. Das abgeschiedene Zinnchlorür-Doppelsalz wurde abgetrennt, nachdem die Lösung mit wenig Wasser verdünnt worden war, und vorsichtig, ohne es zu einer Erwärmung kommen zu lassen, mit 10-proz. Natronlauge bis zum Auftreten einer stark alkalischen Reaktion zersetzt. Das Amin schied sich in Form einer klebrigen, zähen Masse aus, die nach kurzer Zeit fest wurde. Creme-farbenes Pulver. Ausbeute: 10.5 g (84% d. Th.).

Leicht löslich in Alkohol, Benzol, unlöslich in Äther. Verharzt, ähnlich wie Kotarnin, leicht beim Erwärmen in Lösungsmitteln. Das Umkrystallisieren aus absol. Alkohol gelang nur schwer. Die im Vakuum über Schwefelsäure getrockneten Krystalle schmolzen bei 183° unt. Zers. Schwache Creme-Farbe. Gelbfärbung beim Liegen im Licht und an der Luft.

2.7694 mg Sbst.: 0.271 ccm N (26°, 750 mm). — 2.7862 mg Sbst.: 0.278 ccm N (28°, 750 mm).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$. Ber. N 11.2. Gef. N 10.8, 10.9.

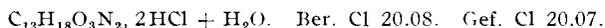
Beim Vermischen mit einer alkohol. Pikrinsäure-Lösung schied sich das gebildete Pikrat als Öl ab, das beim Stehen fest wurde. Gelbe Prismen aus absol. Alkohol und Aceton (4:1), Schmp. 150—151° (unt. Zers.).

2.248 mg Sbst.: 0.299 ccm N (21°, 742 mm).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$, $\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$. Ber. N 14.6. Gef. N 14.8.

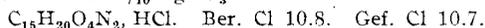
⁵⁾ a. a. O.

Das salzsaure Amin wurde in absol.-alkohol. Lösung mit HCl-Gas bei 0—5° erhalten. Weißer, krystallinischer Niederschlag. Schmp. 170° unter Aufblähen und Zersetzung.



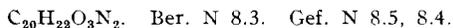
1-[Acetamino-methyl]-anhydro-kotarnin: Ein Gemisch von 1.2 g salzsaurem Salz des [Amino-methyl]-anhydro-kotarnins (in den weiteren Versuchen kurz „Base“ genannt) und 10 g Acetylchlorid wurde auf dem Wasserbade unter Rückfluß bis zur völligen Auflösung des Salzes (2 Stdn.) erhitzt. Die Lösung wurde filtriert, der Überschuß an Acetylchlorid in der Kälte im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand in trocknen Äther gegossen. Nach einigem Stehen fielen Nadeln aus. Diese wurden in absol. Alkohol, dem einige Tropfen alkohol. Salzsäure zugesetzt worden waren, gelöst und mit trockenem Äther gefällt. Schmp. 155—160°.

0.0826 g Sbst.: 2.5 ccm n_{10}^20 -AgNO₃.



1-[Benzyliden-amino-methyl]-anhydro-kotarnin: 5 g der Base wurden in 15 ccm absol. Alkohol aufgelöst und 2 g Benzaldehyd zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stde. auf dem Wasserbade erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Es bildete sich ein dicker Krystallbrei. Nach dem Absaugen wurde aus absol. Alkohol umkrystallisiert. Farblose Nadeln. Schmp. 150°.

5.965 mg Sbst.: 0.450 ccm N (22°, 753 mm). — 5.855 mg Sbst.: 0.436 ccm N (22°, 753 mm).



1-[Benzylamino-methyl]-anhydro-kotarnin: 5 g der reinen Benzyliden-Verbindung wurden in 275 ccm Alkohol mit 0.5 g Platin-Katalysator in Form des nach Adams⁶⁾ hergestellten PtO₂ versetzt und hydriert. Im Laufe der ersten 2 Stdn. kam es zu einer fast vollständigen Wasserstoff-Absorption; im ganzen wurden 120% der Theorie verbraucht. Die Lösung wurde vom Platinschwarz abfiltriert, doch ging ein Teil davon in kolloidaler Form durch das Filter, weswegen man 8 g einer 16-proz. alkohol. Salzsäure zum Filtrat zusetzte und über Nacht stehen ließ. Die farblose Lösung wurde nochmals filtriert und im Vakuum so lange eingeeengt, bis eine reichliche Abscheidung von Krystallen auftrat. Nach dem Abkühlen wurde der dicke Krystallbrei abgesaugt und aus absol. Alkohol unter Zusatz von Kohle umkrystallisiert. Es wurden 4 g schneeweiße Krystalle des Chlorhydrates des [Benzylamino-methyl]-anhydro-kotarnins erhalten. Die aus dem Chlorhydrat abgeschiedene Base stellt eine ölige, helle Substanz dar, die beim Stehenlassen dunkelt. Schmp. des etwas hygroskopischen Chlorhydrates in der offenen Capillare 172—173°, in der zugeschmolzenen 181—183°.

0.0762 g Sbst.: 3.65 ccm n_{10}^20 -AgNO₃. — 3.1534 mg Sbst.: 0.194 ccm N (17°, 752 mm) — 3.4312 mg Sbst.: 0.211 ccm N (18°, 752 mm).



Anästhesierende Eigenschaften: In einer Konzentration von $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ % wirkt die Substanz anästhesierend auf die Hornhaut des Kaninchens, in einer Konzentration von 1—2% auf die Hornhaut der Katze. Die Anästhesie tritt nach 4—5 Min. ein und dauert 40—50 Min. Auf die Endigungen der sensiblen Nerven an den hinteren Extremitäten des Frosches wirken dagegen selbst 3—5-proz. Lösungen nur schwach anästhesie-

⁶⁾ Organic Syntheses VIII, S. 92 [1928].

rend ein (im Gegensatz zu Cocain). Die Giftigkeit des Präparates bei weißen Mäusen ist ungefähr der des Cocains gleich. Das Präparat wurde in der augen-ärztlichen Praxis des Helmholtz-Krankenhauses von Dr. Promtow geprüft; es zeigte sich, daß das Präparat in einer Reihe von Fällen erfolgreich an Stelle von Cocain verwendet werden kann.

1-[Veratryliden-amino-methyl]-anhydro-kotarnin: 1.8 g Veratrylaldehyd und 2.5 g Base wurden 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Die erhaltene zähe Schmelze krystallisierte nach 10-tägigem Stehen, wobei sie im Verlaufe dieser Zeit 2-mal mit einer geringen Menge Methylalkohol verrührt wurde. Die Krystalle wurden mit Wasser verrieben, abgesaugt und getrocknet. Zur Reinigung wurden sie in heißem Essigester gelöst und die Lösung mit Petroläther bis zur Trübung versetzt. Nach einiger Zeit schieden sich Krystalle aus. Nach dem Trocknen schmolzen sie bei 140—141°. Leicht löslich in Methyl-, Äthylalkohol, Chloroform, schwer in Essigester.

3.687 mg Sbst.: 0.222 ccm N (23°, 761 mm).

$C_{22}H_{28}O_5N_2$. Ber. N 7.04. Gef. N 6.77.

1 - [(3'.4' - Dimethoxy - benzyl - amino) - methyl] - anhydro - kotarnin: 1 g des oben erhaltenen Produktes wurde in 100 ccm absol. Alkohol 2 Stdn. mit dem Adamsschen Katalysator hydriert und dann unter Wasserstoff über Nacht stehen gelassen. Nach Entfernung des Katalysators wurde die Lösung mit alkohol. Salzsäure bis zur sauren Reaktion auf Kongo versetzt und der Alkohol abdestilliert. Der Öl-Rest wurde in wenig absol. Alkohol gelöst und mit trockenem Äther versetzt. Nach einigen Tagen ist vollständige Krystallisation eingetreten. Weiße Krystalle, gut löslich in Wasser, Alkohol, enthalten Krystallwasser; Schmp. nach dem Trocknen 184°.

Beim Trocknen bei 110° werden 3.6 % Feuchtigkeit abgegeben.

5.229, 5.314 mg Sbst.: 3.052, 3.127 mg AgCl.

$C_{22}H_{28}O_5N_2$, 2HCl + 1H₂O. Ber. Cl 14.5. Gef. Cl 14.44, 14.56.

Anästhesierende Eigenschaften: Eine 1/8-proz. Lösung erzeugt am Kaninchen-Auge lediglich eine verminderte Empfindlichkeit, eine 1/4-proz. eine nicht starke, rasch vorbeigehende Anästhesie. Eine deutliche und recht tiefe Anästhesie tritt nur bei Konzentrationen von 1—3% auf. Dauer 15—20 Min. In allen Fällen wird eine Reizung der Augen-Bindehaut bemerkt. Am Katzen-Auge ruft eine 2—3-proz. Lösung eine nicht tiefe Anästhesie hervor, die 5—8 Min. andauert.

1-[Vanilliden-amino-methyl]-anhydro-kotarnin: Man erhielt es durch Kochen von 4.5 g Base mit 2.25 g Vanillin in absol. Alkohol auf dem Wasserbade im Verlaufe von 2 Stdn. Nach dem Abkühlen wurden die ausgefallenen Krystalle abgesaugt und wegen ihrer geringen Löslichkeit in Alkohol, Benzol, Essigester durch Kochen mit absol. Alkohol gereinigt, dann abgesaugt, auf dem Filter mit trockenem Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute 2.3 g Schmp. 192°.

3.9502 mg Sbst.: 0.245 ccm N (13°, 748 mm). — 5.4132 mg Sbst.: 0.343 ccm N (18°, 744 mm).

$C_{21}H_{24}O_5N_2$. Ber. N 7.3. Gef. N 7.19, 7.16.

1-[Vanillyl-amino-methyl]-anhydro-kotarnin: 2 g der vorstehend erhaltenen Verbindung wurden in gut zerriebenem Zustande in 150 ccm absol. Alkohol suspendiert, Platinoxid zugesetzt und so lange hydriert, bis der Niederschlag der Base fast in Lösung gegangen war (3 Tage). H₂-Verbrauch 115% d. Th. Nach dem Abdestillieren blieb ein schwach gelb gefärbtes Öl zurück, das in absol. Alkohol gelöst und mit 3 g 16-proz. absol.-alkohol. Salz-

säure versetzt wurde. Die erhaltene klare Lösung des Chlorhydrates wurde mit trockenem Äther ausgefällt. Die ausgeschiedene hygroskopische, feste Substanz wurde 3 Tage im Vakuum getrocknet, dann ebenso umgefällt. Nach 15-tägigem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 schmolz die Substanz in der zugeschmolzenen Capillare bei 131° . Kleine, weiße Krystalle.

3.167 mg Sbst.: 0.163 ccm N (18° , 753 mm).

$C_{21}H_{26}O_5N_2, 2HCl$. Ber. N 6.1. Gef. N 5.9.

Als anästhesierendes Mittel an der Hornhaut des Kaninchens geprüft, zeigt die Verbindung in $\frac{1}{8}$ -proz. Konzentration eine schwache Wirkung. In einer Konzentration von $\frac{1}{4}$ % bewirkt sie Anästhesie im Verlaufe von 20—25 Min. Eine gewisse Reizung des Auges ist zu bemerken.

1 - [Piperonyliden - amino - methyl] - anhydro - kotarnin: 6.5 g Base und 3 g Piperonal wurden in 20 ccm absol. Alkohol 6 Stdn. auf dem Wasserbade gekocht. Die Hälfte des Alkohols wurde abdestilliert; nach 3-tägigem Stehen hatten sich aus der Flüssigkeit Krystalle abgeschieden. Sie wurden aus absol. Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 2.5 g. Kleine, rosa gefärbte Plättchen. Schmp. $161-162^{\circ}$.

4.130 mg Sbst.: 0.266 ccm N (16° , 738 mm). — 4.268 mg Sbst.: 0.274 ccm N (17° , 738 mm).

$C_{21}H_{22}O_5N_2$. Ber. N 7.3. Gef. N 7.29, 7.23.

1 - [Piperonyl - amino - methyl] - anhydro - kotarnin: 2.75 g der vorstehend erhaltenen Verbindung wurden in 150 ccm absol. Alkohol mit Platinoxid der Hydrierung unterworfen, die 4.5 Stdn. dauerte. H_2 -Verbrauch 108% d. Th. Die vom Katalysator abgegossene Flüssigkeit wurde mit Tierkohle entfärbt und der Alkohol abdestilliert. Das zurückbleibende grüne Öl (2.5 g) wurde in wenig absol. Alkohol gelöst und mit 3 g 16-proz. absol.-alkohol. Salzsäure versetzt. Auf Zusatz von trockenem Äther schied sich das Chlorhydrat als Öl aus, das aber bald krystallisierte. Die gelben Krystalle wurden abgesaugt, mit absol. Alkohol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Schmp. $178.5-180.5^{\circ}$.

4.348 mg Sbst.: 0.235 ccm N (17° , 748 mm). — 3.926 mg Sbst.: 0.215 ccm N (17° , 745 mm).

$C_{21}H_{24}O_5N_2, 2HCl$. Ber. N 6.2. Gef. N 6.16, 6.22.

Anästhesierende Eigenschaften: Die Substanz besitzt eine geringere Wirksamkeit als die Benzyl-Verbindung und ist gleichzeitig stärker reizend. In einer Konzentration von $\frac{1}{4}$ % bewirkt sie keine Anästhesie an der Hornhaut des Kaninchens. Bei einer Konzentration von $\frac{1}{2}$ % läßt sich eine deutliche Anästhesie feststellen. Bei 1-proz. Konzentration hält die Anästhesie 17—24 Min. an.

1 - [(3',4' - Dioxy - benzyliiden - amino) - methyl] - anhydro - kotarnin: 2.5 g Base und 1.5 g Protocatechualdehyd werden mit 15 ccm absol. Alkohol auf dem Wasserbade gekocht. Schon nach 10 Min. beginnt die Ausscheidung eines krystallinischen Niederschlages. Nach 15 Min. wird die Reaktionsmasse vom Wasserbade genommen und bis zum nächsten Tag stehen gelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus absol. Alkohol umkrystallisiert. Feinkrystallinisches, creme-farbenes Pulver. Schmp. 192° . Dunkelt allmählich an der Luft.

3.731, 3.575 mg Sbst.: 0.238, 0.227 ccm N (18° , 758 mm).

$C_{20}H_{22}O_5N_2$. Ber. N 7.6. Gef. N 7.32, 7.34.

1 - [(3'.4' - Dioxy - benzyl - amino) - methyl] - anhydro - kotarnin: 2.5 g der vorstehend erhaltenen Verbindung wurden in 130 ccm absol. Alkohol mit 0.2 g Platinoxid hydriert. Da das Benzyliden-Derivat in Alkohol nur wenig löslich ist, dauerte die Hydrierung 8 Tage, wobei 91 % der theoretischen Wasserstoff-Menge verbraucht wurden. Aus der vom Platin und nicht hydrierter Base abfiltrierten Flüssigkeit wurde der Alkohol abdestilliert und der Rückstand in Wasser gegossen. Die fest gewordene Substanz wurde in absol. Alkohol gelöst und alkohol. Salzsäure zugesetzt. Das Chlorhydrat wurde durch trocknen Äther ausgefällt und im Vakuum getrocknet. Sehr hygroskopisches, krystallinisches, creme-farbenes Pulver.

3.882 mg Sbst.: 0.206 ccm N (20°, 752 mm).

$C_{20}H_{24}O_4N_2 \cdot 2HCl$. Ber. N 6.29. Gef. N 6.04.

Anästhesierende Eigenschaften: In einer Konzentration von 1 % an der Kaninchen-Hornhaut geringe, kurz dauernde Wirkung. Reizt die Augen in erheblichem Maße.

1 - [Furfuryliden - amino - methyl] - anhydro - kotarnin: Zur Lösung von 3 g Base in 10 g absol. Alkohol wurde 1 g frisch destilliertes Furfuröl zugesetzt, das Gemisch auf dem Wasserbade mehrere Tage gekocht und dann in Wasser gegossen. Nach 5 Tagen fielen große Krystalle aus. Bei späteren Versuchen bewirkte eine Impfung hiermit Krystallisation schon nach 3-stdg. Kochen. Farblose Prismen aus absol. Alkohol. Schmp. 154—155°.

3.398 mg Sbst.: 0.252 ccm N (17°, 754 mm). — 2.907 mg Sbst.: 0.213 ccm N (17°, 762 mm).

$C_{18}H_{20}O_4N_2$. Ber. N 8.54. Gef. N 8.53, 8.52.

1 - [(4' - Oxy - benzyliden - amino) methyl] - anhydro - kotarnin: 2.5 g Base wurden in 15 ccm absol. Alkohol mit 1.25 g *p*-Oxy-benzaldehyd 2.5 Stdn. auf dem Wasserbade kondensiert. Nach dem Abkühlen fiel beim Reiben mit dem Glasstab ein reichlicher, krystallinischer Niederschlag aus. Farblose Prismen aus absol. Alkohol, Schmp. 180—181°. Beim Verreiben werden sie in starkem Maße elektrisch.

4.640 mg Sbst.: 0.311 ccm N (20°, 759 mm). — 4.120 mg Sbst.: 0.265 ccm N (15°, 757 mm).

$C_{20}H_{22}O_4N_2$. Ber. N 7.9. Gef. N 7.7, 7.5.

1 - [(4' - Oxy - benzyl - amino) - methyl] - anhydro - kotarnin: 1.5 g des oben erhaltenen Produktes wurden in 150 ccm absol. Alkohol mit 0.5 g PtO_2 hydriert. H_2 -Verbrauch 100 % d. Th. in 1.5 Stdn. Das isolierte Öl wurde in wenig absol. Alkohol gelöst und mit 3 g 16-proz. absol.-alkohol. Salzsäure versetzt. Durch Zusatz von trockenem Äther wurde das Chlorhydrat ausgefällt. Da dieses an der Luft zerfloß, wurde es in den Vakuum-Exsiccator gebracht, wo es über Schwefelsäure von neuem krystallisierte. Gelbliche Krystalle, gut löslich in Wasser und Alkohol; sie enthalten 2 Mol. Krystallwasser. Schmp. 91—93°.

7.336, 4.393 mg Sbst.: 4.428, 2.679 mg AgCl.

$C_{20}H_{24}O_4N_2 \cdot 2HCl + 2H_2O$. Ber. H_2O 7.7, Cl 15. Gef. H_2O 7.5, Cl 14, 15.

Anästhesierende Eigenschaften: 0.5—1 % ruft auf der Hornhaut des Kaninchens eine tiefe, 5—20 Min. dauernde Anästhesie hervor; eine 2—3-proz. Lösung eine von 30—40 Min.

1 - [(4' - Methoxy - benzyliden - amino) - methyl] - anhydro - kotarnin: Analog zum früher Beschriebenen wurden 2.5 g Base mit 1.4 g

Anisaldehyd kondensiert. Farblose Prismen aus absol. Alkohol, Schmp. 153—154°. Sie besitzen ebenfalls die Eigenschaft, elektrisch zu werden.

4.261 mg Sbst.: 0.276 ccm N (22°, 756 mm). — 5.637 mg Sbst.: 0.372 ccm N (21°, 761 mm).

$C_{21}H_{24}O_4N_2$. Ber. N 7.6. Gef. N 7.3, 7.5.

1 - [(4' - Methoxy - benzyl - amino) - methyl] - anhydro - kotarnin: 1.75 g der vorstehenden Verbindung wurden in absol. Alkohol wie sonst hydriert. H_2 -Verbrauch in 2 Stdn. 115% d. Th. Das Chlorhydrat krystallisierte beim Stehenlassen. Die Krystalle wurden mit Alkohol-Äther-Gemisch gewaschen und im Exsiccator getrocknet. Schmp. 196—197°. Leicht löslich in Wasser und Alkohol.

6.89, 4.576 mg Sbst.: 4.503, 3.048 mg AgCl.

$C_{21}H_{26}O_4N_2$, 2HCl. Ber. Cl 16. Gef. Cl 16.2, 16.4.

Anästhesierende Eigenschaften: Eine 0.2-proz. Lösung erzeugt auf der Hornhaut des Kaninchens eine tiefe Anästhesie im Verlaufe von 12—15 Min., wobei zugleich eine Hyperämie auftritt.

1 - [(2' - Oxy - benzyliden - amino) - methyl] - anhydro - kotarnin: 2.5 g Base wurden wie zuvor mit 1.5 g Salicylaldehyd kondensiert ($\frac{1}{2}$ Stde.). Den reichlichen, voluminösen Niederschlag erhält man durch Umlösen in großen, rhomboedrischen, stark lichtbrechenden Krystallen, die beim Zerreiben elektrisch werden. Schmp. 145—146°.

5.173 mg Sbst.: 0.359 ccm N (20°, 758 mm). — 4.415 mg Sbst.: 0.314 ccm N (18°, 736 mm).

$C_{20}H_{22}O_4N_2$. Ber. N 7.9. Gef. N 7.9, 7.9.

1 - [(2' - Oxy - benzyl - amino) - methyl] - anhydro - kotarnin: Eine Suspension von 1.8 g der vorstehenden Verbindung in 200 ccm absol. Alkohol wurde mit 0.3 g PtO_2 im Verlaufe von 1.5 Tagen hydriert; H_2 -Verbrauch bis 110% d. Th. Nach dem Abdestillieren der über grün farblos gewordenen Lösung blieb ein Öl zurück. Das Chlorhydrat wurde auf die gewöhnliche Weise erhalten. Farblose Krystalle. Schmp. 200°.

7.492, 9.511 mg Sbst.: 5.009, 6.317 mg AgCl.

$C_{20}H_{24}O_4N_2$, 2HCl. Ber. Cl 16.6. Gef. Cl 16.5, 16.4.

Anästhesierende Eigenschaften: Eine $\frac{1}{15}$ -proz. Lösung ruft auf der Hornhaut des Kaninchens eine deutliche, 6—8 Min. anhaltende Anästhesie hervor, und eine $\frac{1}{10}$ -proz. Lösung eine tiefe Anästhesie von 10—12 Min.

N-[β -(Diäthyl-amino)-äthyl]-*p*-toluidin: 22 g *p*-Toluidin und 40 g salzsaures β -[Diäthyl-amino]-äthylchlorid wurden auf dem Wasserbade unter Rühren 1.5 Stdn. erhitzt. Die rote Schmelze wurde mit 50 ccm Wasser versetzt und trocknes Kaliumcarbonat bis zur Sättigung zugefügt. Die abgeschiedene Schicht wurde mit Äther ausgezogen und getrocknet. Der Äther-Rückstand wurde im Vakuum fraktioniert. Gesammelt wurde die bei 136—140° bei 6 mm übergehende Fraktion im Gewichte von 27 g.

0.2116 g Sbst.: 10.5 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylrot).

$C_{13}H_{22}N_2$. Ber. 10.3 ccm. Gef. 10.5 ccm.

N-[β -(Diäthyl-amino)-äthyl]-*p*-toluidin-Derivat des Anhydrokotarnins: Die Lösung von 5.5 g Kotarnin in 8 ccm absol. Alkohol wurde mit einer aus 0.1 g Natrium und 4 ccm Alkohol hergestellten Alkoholat-Lösung versetzt und in dieses Gemisch 3 g N-[β -(Diäthyl-amino)-äthyl]-

p-toluidin eingetragen. Die ganze Mischung wurde $\frac{3}{4}$ Stdn. auf 40—50° erhitzt und hierauf 2 Tage stehen gelassen. Dann wurden 60 ccm Wasser hinzugesetzt und mit trockner Pottasche gesättigt. Die abgeschiedene ölige Schicht wurde mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit Pottasche getrocknet, der Äther im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur abdestilliert, der Rückstand in trockenem Äther gelöst und von den abgeschiedenen Flocken abfiltriert, worauf der Äther von neuem abdestilliert und der Rückstand in Äther aufgelöst wurde. Diese Operation wurde mehrfach wiederholt, bis schließlich eine beständige, klare, ätherische Lösung erhalten wurde. Unter Eis-Kochsalz-Kühlung wurde in diese trockner Chlorwasserstoff eingeleitet. Das ausgeschiedene, halbflüssige Produkt wurde in den Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure und Calciumoxyd gestellt. Nach einigen Tagen hatte es sich in ein gelbes, sehr hygroskopisches Pulver verwandelt, das sich vollkommen in Wasser löste.

0.1760, 0.1817 g Sbst.: 9.9, 10.05 ccm n_{10}° -AgNO₃.

C₂₅H₃₅O₃N₃, 3HCl. Ber. Cl 19.9. Gef. Cl 19.8, 19.6.

Chloroplatinat: Schmp. 165°.

0.0238 g Sbst.: 0.0060 g Pt.

C₂₅H₃₅O₃N₃, H₂PtCl₆. Ber. Pt 25.6. Gef. Pt 25.2.

[*p*-Acetamino-tolyl]-anhydro-kotarnin: 1 g [Amino-tolyl]-anhydro-kotarnin, das nach der Vorschrift von Gurcharan Singh Ahluwalia, Basheshar Das Kochnar und Jnanendra Nath Rây⁷⁾ dargestellt worden war, wurde in 8 ccm trockenem Benzol bei gewöhnlicher Temperatur mit 0.5 g Essigsäure-anhydrid im Verlaufe von 2 Tagen acetyliert. Das Benzol wurde im Vakuum bei niedriger Temperatur abdestilliert und zum harzartigen Rückstand 10 ccm trockner Äther zugesetzt und gut durchgerührt. Nach 24 Stdn. krystallisierte die Substanz. Schmp. 121—125°.

4.821 mg Sbst.: 0.325 ccm N (17°, 768 mm). — 4.910 mg Sbst.: 0.318 ccm N (18°, 771 mm).

C₂₁H₂₄O₄N₂. Ber. N 7.6. Gef. N 7.9, 7.6.

Eigenschaften: Farblose Prismen. In Alkohol und Benzol beim Erwärmen löslich, in Chloroform in der Kälte leicht löslich, in Äther unlöslich.

⁷⁾ Journ. Indian chem. Soc. **9**, 215 [1932].