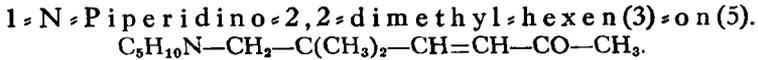


und bei stärkerem Erhitzen destillierte ein hellgelbes Öl. Durch Rektifikation unter 12 mm Druck wurde ein Siedepunkt von 145 bis 147° festgestellt. — Das salzsaure Salz bildet Nadeln (aus Azeton), die bei 148° unter Zersetzung schmelzen.



Zu einem Gemisch von 18 g β -Piperidino- α,α -dimethyl-propionaldehyd⁶⁾ und 50 g Azeton wurden 10 ccm 5%iges Natriumalkoholat gegeben. Das Gemisch blieb drei Tage stehen, sodann wurde das Azeton bei Zimmertemperatur verdunstet. Der Rückstand wurde mit verdünnter Salzsäure sauer gemacht und darauf die Base durch Zugabe von 50%iger Kalilauge abgeschieden. Bei der Destillation unter 11 mm ging ein schwach gelb gefärbtes Öl bei 135 bis 145° über. Ausbeute 16 g.

Das salpetersaure Salz kristallisiert aus Essigester in farblosen Prismen vom Schmp. 105°; es ist leicht hygroskopisch. Die aus dem Nitrat zurückgewonnene Base destilliert farblos unter 12 mm Druck bei 140 bis 142°.

⁶⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 65, 384 (1932).

501. Alexander Hoffmann und László Fári:

Über das Rottlerin.

(Aus dem Laboratorium der Firma Chinoin, Ujpest, Ungarn.)

Eingegangen am 10. Dezember 1932.

Rottlerin ist der kristallinische Hauptanteil und wirksames Prinzip der Droge Kamala, welche früher als Farbstoff, heute noch als Wurmmittel Verwendung findet.

Das Rottlerin ist schon mehrfach auf seine chemische Konstitution untersucht worden. Die diesbezügliche Literatur finden wir in Meyer-Jacobson's Lehrbuch¹⁾ zusammengestellt, es erübrigt sich hier deshalb, ausführlich darüber zu berichten.

Der erste, welcher eine Formel für Rottlerin vorschlug, war Anderson²⁾, seine Formel lautete: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$. Perkin verdreifachte diese Formel, sich auf die Analyse des Natriumsalzes von Rottlerin stützend³⁾. Die Zusammensetzung $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{O}_9$ ist dann von allen späteren Forschern richtig gefunden und angenommen worden.

Wir haben das Rottlerin, welches wir zu unseren Untersuchungen benutzt haben, nach den Angaben von Dutt⁴⁾ aus Kamala dar-

¹⁾ V. Meyer und P. Jacobson, Lehrb. d. organ. Chem. II, V, 205 (1929); vgl. auch H. Telle, Arch. Pharmaz. 244, 441 (1906).

²⁾ Anderson, Jahresber. d. Chem. 1855, 669.

³⁾ A. G. Perkin, Journ. chem. Soc. London 63, 975 (1893); 67, 230 (1895).

⁴⁾ S. Dutt, Journ. chem. Soc. London 127, 2044 (1925).

gestellt, die Substanz besaß die bekannten Eigenschaften. Allein die Verbrennung lieferte Werte, welche mit der *Anderson-Perkin*-schen Formel nicht in Einklang zu bringen waren. Unsere Resultate stimmten vielmehr auf die Formel $C_{31}H_{30}O_8$. — Es sei hier bemerkt, daß die Analyseergebnisse von *Jawein*⁵⁾ und teilweise auch die von *Herrmann*⁶⁾ eher die von uns vorgeschlagene als die alte Formel bestätigen.

Um zwischen den beiden Formeln sicher entscheiden zu können, haben wir versucht, wohldefinierte Derivate des Rottlerins darzustellen. Ein Hexaazetylprodukt war bereits von *Perkin* dargestellt worden; dieses Produkt konnte aber kaum einheitlich gewesen sein, da es bereits bei 100° sinterte und bei 130 bis 135° schmolz. *Dutt* beschreibt ein Heptaazetylderivat mit dem Schmp. 165°. Unser Azetylkörper schmilzt bei 212°; die Analyse dieses Körpers lieferte Werte, welche mit aller Schärfe die Formel $C_{31}H_{30}O_8$ für die Stammsubstanz und $C_{31}H_{24}O_8(CO \cdot CH_3)_6$ für das Hexaazetylprodukt festlegen. Wir versuchten, diesen Unterschied zwischen den eigenen und *Dutts* Angaben auf den Umstand zurückzuführen, daß wir die Azetylierung in der Kälte, *Dutt* bei Siedetemperatur ausgeführt hat. Wir haben den Versuch deshalb genau nach den Angaben von *Dutt* wiederholt, aber auch diesmal nur das Produkt mit dem Schmp. 212° erhalten.

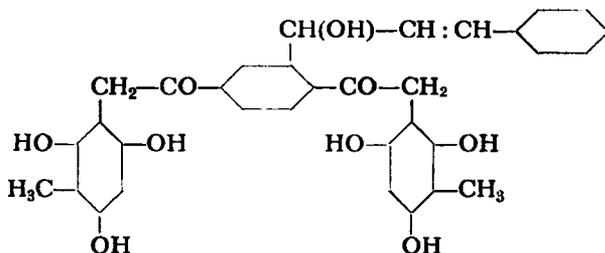
Zwei weitere kristallinische Derivate konnten durch katalytische Reduktion des Rottlerins bzw. des Hexaazetylrottlerins erhalten werden. Beide nehmen bei Zimmertemperatur und gewöhnlichem Druck zwei Moleküle Wasserstoff auf. Wir vermuten, daß dabei lediglich zwei Doppelbindungen gesättigt werden. Aus dem Molekül des Rottlerins läßt sich nämlich Zimtsäure verhältnismäßig leicht herauschälen, welcher Umstand das Vorhandensein von wenigstens einer Doppelbindung bedingt. Daß das zweite Molekül Wasserstoff nicht zur Reduktion einer Carbonylgruppe aufgebraucht wurde, können wir vorläufig nur wahrscheinlich machen; man erhält dasselbe Produkt, wenn man Tetrahydrorottlerin azetyliert, oder wenn man Hexaazetylrottlerin hydriert. Tetrahydrorottlerin und sein Hexaazetylderivat besitzen ein sehr gutes Kristallisationsvermögen, und beide lieferten bei der Verbrennung Werte, welche der Stammformel $C_{31}H_{30}O_8$ entsprechen. Wir betrachten damit letztere als die zur Zeit besser begründete Formel für Rottlerin.

Wie aus dem experimentellen Teil dieser Arbeit ersichtlich ist, haben wir bei der Darstellung des Tetrahydrorottlerins uns der leichtlöslichen Natriumverbindung des Rottlerins bedient. Es war deshalb nötig, darüber Gewißheit zu erhalten, daß das Rottlerin keine Umwandlung erleidet, wenn es in sein Natriumderivat übergeführt wird; es war ja bekannt, mit welcher Leichtigkeit das Rottlerin durch kurzes Erwärmen mit Sodalösungen tiefgehend verändert wird. Wir regenerierten deshalb das Rottlerin aus der Natriumverbindung und konnten durch Überführung desselben in Hexaazetylrottlerin feststellen, daß keinerlei Umwandlungen eingetreten sind.

⁵⁾ L. *Jawein*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 182 (1887).

⁶⁾ F. *Herrmann*, Arch. Pharmaz. 245, 572 (1907).

Als Ergebnis ihrer Abbauprobe stellen Dutt und Goswami⁷⁾ provisorisch die folgende Konstitutionsformel zur Diskussion:



Da aber die Summenformel des Rottlerins zwei Kohlenstoffatome und ein Sauerstoffatom weniger enthält, als die oben dargestellte Verbindung und anstatt eine, zwei Doppelbindungen besitzt, müssen wir dem Rottlerin eine Konstitution zuschreiben, die mit der angeführten wenig Gemeinschaft hat. — Wir hoffen, über die weiteren Resultate unserer Arbeit bald berichten zu können.

Versuche.

Die Kamala, welche wir zu unseren Untersuchungen verwendet haben, stammte von der Firma J. Grobmann, Hamburg. Zur Darstellung von Rottlerin haben wir die Kamala mit Benzol extrahiert. Das Rohprodukt wurde dann viermal aus 30fachem Toluol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug etwa 10% des Ausgangsmaterials. Reines Rottlerin zeigt den Schmp. 206 bis 207°.

Die Verbrennung des Rottlerins liefert schwankende Werte, welche zwischen den Grenzen der beiden Summenformeln $C_{33}H_{30}O_9$ und $C_{31}H_{30}O_8$ liegen.

$C_{33}H_{30}O_9$ (570.2). Ber.: C 69.44, H 5.30.

$C_{31}H_{30}O_8$ (530.2). Ber.: C 70.16, H 5.70.

Hexaazetylrottlerin. 10 g Rottlerin wurden in 50 ccm trockenem Pyridin gelöst und mit 50 ccm Essigsäureanhydrid unter Eiskühlung versetzt. Die rote Farbe der Lösung verwandelte sich in kurzer Zeit in eine hellgelbe. Das Azetylierungsgemisch wurde 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann in 300 ccm Eiswasser gegossen. Die ausgeschiedenen weißen Flocken wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 200 ccm heißem Methylalkohol umkristallisiert. Zur weiteren Reinigung kann die Substanz in 200 ccm Essigäther gelöst und mit 100 ccm Äther gefällt werden. Ausbeute 8.6 g; Schmp. 212°. Farblose, tafelförmige Kristalle, welche sich in alkoholischer Kalilauge mit roter Farbe lösen. Hexaazetylrottlerin zeigt in Chloroformlösung (c:3) keine wahrnehmbare optische Aktivität.

⁷⁾ S. Dutt und D. P. Goswami, Journ. Indian chem. Soc. 5, 21 (1928).

4.155, 4.200 mg Sbst. (bei 100° im Vakuum getrocknet): 10.040, 10.160 mg CO₂, 2.065, 2.085 mg H₂O.

C ₃₃ H ₂₃ O ₉ (CO · CH ₃) ₇ (864.4).	Ber.: C 65.25, H 5.13.
C ₃₃ H ₂₄ O ₉ (CO · CH ₃) ₆ (822.3).	Ber.: C 65.67, H 5.15.
C ₃₁ H ₂₃ O ₈ (CO · CH ₃) ₇ (824.4).	Ber.: C 65.51, H 5.38.
C ₃₁ H ₂₄ O ₈ (CO · CH ₃) ₆ (782.3).	Ber.: C 65.96, H 5.41.
	Gef.: C 65.90, H 5.56.
	Gef.: C 65.91, H 5.55.

Titration. 0.1490 g Sbst. lieferten bei der Verseifung 10.95 ccm ⁿ/₁₀ Essigsäure.

C ₃₁ H ₂₃ O ₈ (CO · CH ₃) ₇ .	Ber.: CH ₃ · CO— 36.53.
C ₃₁ H ₂₄ O ₈ (CO · CH ₃) ₆ .	Ber.: CH ₃ · CO— 32.99.
	Gef.: CH ₃ · CO— 31.62.

Tetrahydro-rottlerin. 5.3 g Rottlerin wurden feinst gepulvert und in 80 ccm Alkohol suspendiert. Die Suspension wurde mit 2.5 g Palladium-Tierkohle als Katalysator, welcher nach der Methode von Mannich und Thiele⁹⁾ dargestellt war, versetzt und in der Schüttelente hydriert. Wegen der Schwerlöslichkeit des Rottlerins ging die Hydrierung sehr langsam vonstatten. Nach Zugabe von 10 ccm *n*-Natronlauge ging das Rottlerin mit roter Farbe in Lösung und absorbierte in sechs Stunden die für 2H₂ berechnete Menge Wasserstoff, d. s. 430 ccm, berechnet 448 ccm. Die Reaktionsmischung wurde dann mit der äquivalenten Menge Salzsäure neutralisiert, vom Katalysator abgesaugt, letzterer dreimal mit 80 ccm heißem Alkohol ausgezogen. Die vereinigten alkoholischen Lösungen wurden auf insgesamt 30 ccm eingeeengt, aus der Lösung kristallisierten 4.3 g Tetrahydro-rottlerin aus. Zur Analyse wurde die Substanz noch einmal aus 200 ccm Alkohol umkristallisiert. Hellgelbe, viereckige Prismen, welche bei 200 bis 201° schmelzen. Das Hydroprodukt ist leichter löslich als das Rottlerin selbst. Eine wässrig-alkoholische Lösung der Substanz gibt mit Ferrichlorid eine reinviolette Färbung (Phlorogluzinderivat).

4.385, 4.350 mg Sbst. (bei 100° im Vakuum getrocknet): 11.200, 11.100 mg CO₂; 2.415, 2.440 mg H₂O.

C ₃₃ H ₃₄ O ₉ (574.3).	Ber.: C 68.95, H 5.97.
C ₃₁ H ₃₄ O ₈ (534.2).	Ber.: C 69.63, H 6.41.
	Gef.: C 69.60, H 6.28.
	Gef.: C 69.62, H 6.16.

Tetrahydro-hexazetyl-rottlerin. I. Aus Hexazetyl-rottlerin. 1 g Azetylrottlerin wurde in 15 ccm Eisessig suspendiert, die Suspension mit 1 g Palladium-Tierkohle versetzt und in der Ente mit Wasserstoff gesättigt. In einer Stunde wurden 68 ccm Wasserstoff aufgenommen, die berechnete Menge beträgt 58 ccm für 2H₂. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Filtrat in 70 ccm Wasser gegossen. Die abgeschiedene Substanz wurde aus 20 ccm Methylalkohol umkristallisiert. Ausbeute 0.6 g, Schmp. 183 bis 185°. Aus der Mutterlauge ließen sich weitere 0.15 g Substanz gewinnen. — Die Substanz kristallisiert in farblosen, gestreckten Tafeln, welche sich in alkoholischer Kalilauge mit intensiv gelber Farbe lösen.

⁹⁾ Mannich und Thiele, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 26, 36 (1916).

$C_{31}H_{27}O_8(CO \cdot CH_3)_7$ (828.4). Ber.: C 65.19, H 5.84.
 $C_{31}H_{26}O_8(CO \cdot CH_3)_6$ (786.4). Ber.: C 65.62, H 5.90.
 Gef.: C 65.94, H 5.89.

II. Aus Tetrahydrorottlerin. 0.5 g Hydrottlerin wurden mit 2.5 ccm Essigsäureanhydrid und 2.5 ccm Pyridin azetyliert, das Rohazetylierungsprodukt aus Methylalkohol umkristallisiert. Ausbeute 0.75 g. Die so gewonnene Substanz entspricht in allen Einzelheiten der oben beschriebenen. Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt 183 bis 185°.

Die Natriumverbindung des Rottlerins wurde nach Angaben von Perkin³⁾ dargestellt. Ausbeute etwa 80%.

0.3485 g Sbst.: 0.0440 g Na_2SO_4 .
 $C_{31}H_{29}O_8Na$ (552.2). Ber.: Na 4.16.
 Gef.: Na 4.09.

Aus der Natriumverbindung läßt sich das Rottlerin mit Essigsäure in fast quantitativer Ausbeute regenerieren.

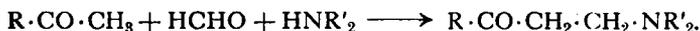
502. K. Bodendorf und G. Koralewski:

Über den Mechanismus der Kondensation zwischen Aminen, Formaldehyd und Ketonen.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

Eingegangen am 14. Dezember 1932.

C. Mannich¹⁾ hat mit seinen Mitarbeitern in zahlreichen Untersuchungen gezeigt, daß sich Ketone — und gelegentlich auch andere Substanzen mit „beweglichen“ Wasserstoffatomen — mit Formaldehyd und Aminen (oder deren Salzen) in meist sehr glatter Reaktion zu β -Aminoketonen kondensieren lassen:



Untersuchungen über den Mechanismus dieser Reaktion stehen noch aus.

Solche Untersuchungen versprochen aus zwei Gründen ein gewisses Interesse zu bieten; einerseits könnte die Aufklärung des Reaktionsverlaufes Anhaltspunkte dafür liefern, ob in gewissen Fällen eine Anwendung dieser Reaktion auf weitere Verbindungsklassen Aussicht auf Erfolg hat, was bisher vielfach nicht möglich war; zum anderen ist es aus rein theoretischen Gründen von Wichtigkeit, in den Mechanismus einer Reaktion, die einer so weiten Anwendung fähig ist, näher einzudringen.

Bereits in seiner ersten Mitteilung²⁾ hat C. Mannich die Beobachtung angeführt, daß bei Verwendung von Aminalsalzen im Verlauf der Kondensation stark saure Reaktion auftritt, die darauf

¹⁾ U. d. Arch. Pharmaz. 255, 261 (1917); Ber. Dtsch. Chem. Ges. 53, 1874 (1920).

²⁾ l. c.