

25. Martin Freund: Untersuchungen über das Thebain.

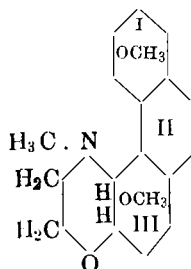
(Zweite Abhandlung, von M. Freund und Carl Holthof.)

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium des physikalischen Vereins zu Frankfurt a. M.]

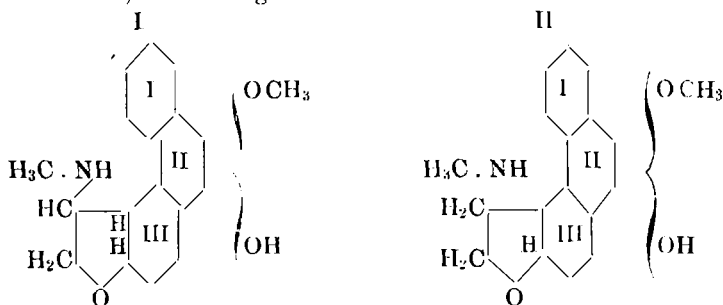
(Eingegangen am 10. Januar; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. C. Harries.)

I. Thebenin und seine Derivate.

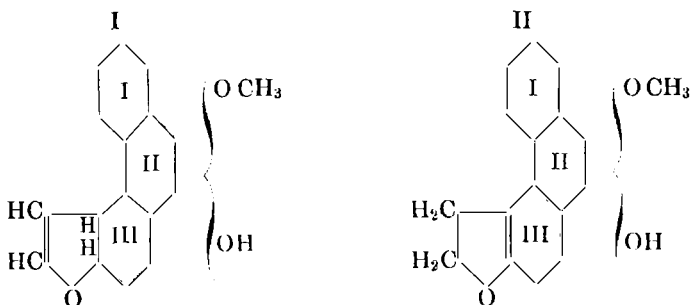
In der ersten Abhandlung¹⁾ habe ich die Gründe entwickelt, welche dazu führten, dem Thebain, $C_{19}H_{21}NO_3$, die Constitution



zuzuschreiben. Für das Thebenin, $C_{13}H_{19}NO_3$, einer secundären Base, welche aus dem Thebain durch Kochen mit verdünnter Salzsäure entsteht, kamen folgende beiden Formeln



in Frage; für das bei erschöpfender Alkylierung entstehende Thebenol wurden die Formeln



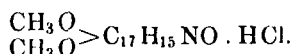
¹⁾ Diese Berichte 30, 1357.

in Betracht gezogen, von welchen die eine ebenso gut wie die andere den Uebergang dieser Verbindung in den Kohlenwasserstoff Pyren zu erklären vermag.

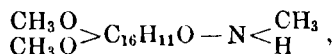
Es schien nicht ohne Interesse, die eigenartige Reaction, welche sich beim Uebergang des Thebaïns in das Thebenin vollzieht, etwas eingehender zu studiren. Zu diesem Zwecke haben wir die Einwirkung alkoholischer Lösungen von Chlorwasserstoff auf das Alkaloïd untersucht. Bei Anwendung von methylalkoholischer Salzsäure unter Druck wurde ein mit dem Thebaïnchlorhydrat isomeres Salz,



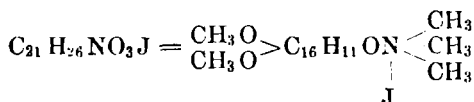
erhalten. In der neuen Verbindung sind, wie eine Bestimmung nach der Zeisel'schen Methode ergab, die beiden Methoxylgruppen des Thebaïns unverändert enthalten, sodass diese Formel aufgelöst werden kann zu



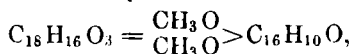
Das Verhalten gegen Jodmethyl beweist, dass die neue Base eine secundäre ist und eine Methylgruppe am Stickstoff enthält. Man kann also die obige Formel noch weiter entwickeln zu:



womit die Bildung des Jodmethylats von der Zusammensetzung



und der glatte Zerfall des letzteren in Jodwasserstoff, Trimethylamin und einen stickstofffreien Körper:

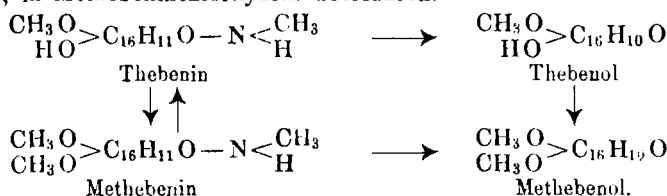


leicht zu erklären ist.

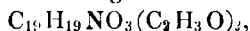
Diese Reactionen entsprechen vollkommen dem Abbau des Thebenins zum Thebenol, und es lag daher die Vermuthung nahe, dass, während wässrige Salzsäure bei der Einwirkung auf Thebaïn Abspaltung einer Methoxylgruppe und Isomerisirung des tertiär-basischen Complexes zu einem secundär-basischen bewirkt, die methylalkoholische Salzsäure nur die letztere zur Folge hat. Dieser Auffassung gemäss wäre also die neue Base als ein methylirtes Thebenin anzusprechen, und ihr durch erschöpfende Methylierung gewonnenes stickstofffreies Abbauprodukt als ein Methylthebenol. In der That erwies sich letzteres als vollkommen identisch mit der früher von Freund durch Methylierung des Thebenols erhaltenen Verbindung.

Auch liess sich die neue Base, die wir »Methebenin« nennen wollen, durch Kochen mit Salzsäure in das Thebeninchlorhydrat

und letzteres umgekehrt, durch Erhitzen mit methylalkoholischer Salzsäure, in Methebeninchlorhydrat überführen.



Ferner entspricht die Bildung eines Diacetylmethebenins,

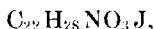


genau der von Freund und Michaels beobachteten und in der ersten Abhandlung discutirten Entstehung des Triacetylthebenins. Ebenso bestätigt die Unlöslichkeit der aus den Salzen ausgeschiedenen freien Base in überschüssigem Alkali gegenüber der leichten Löslichkeit des Thebenins die oben erwähnte Formel.

Nach diesen Beobachtungen war zu erwarten, dass bei der Einwirkung von äthylalkoholischer Salzsäure auf Thebain dasselbe Product wie bei der Anwendung einer Lösung von Chlorwasserstoff in Methylalkohol gebildet werden würde. Diese Vermuthung erwies sich jedoch als hinfällig; es entstand eine neue Verbindung, welcher auf Grund der analytischen Werthe die Zusammensetzung



zugeschrieben werden muss. Die darin vorhandene Base konnte wiederum durch ihr um zwei Kohlenstoffatome reicheres Jodmethylat,

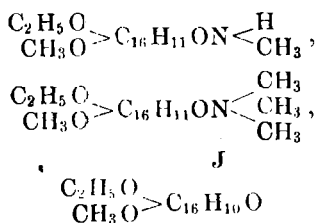


das durch Alkali glatt gespalten wird in HJ , $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ und



als eine secundäre charakterisirt werden.

Bei der sonst bis in's Einzelne beobachteten Analogie der neuen Verbindung mit dem Methebenin ergab sich als plausibelste Erklärung für den Mehrgehalt von CH_2 die Annahme, dass bei der Einwirkung äthylalkoholischer Salzsäure auf Thebain nicht allein Isomerisirung erfolgt, sondern auch eine der beiden an Sauerstoff gebundenen Methylgruppen durch ein Aethylradical ersetzt wird. Die angeführten Verbindungen würden alsdann zu den aufgelösteren Formeln

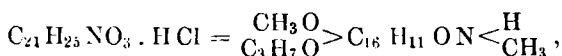


zu entwickeln sein.

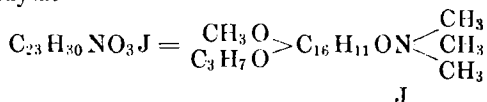
Da es uns gelang, durch Einwirkung von Jodäthyl und Alkali auf Thebenol, $\text{CH}_3\text{O} > \text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}$, synthetisch einen Körper zu gewinnen, der sich in jeder Beziehung mit dem stickstofffreien Abbau-producte identisch zeigte, so sind die obigen Formulierungen ausser Zweifel gestellt. Wir wollen die neue Base »Aethebenin« und ihr stickstofffreies Spaltproduct »Aethebenol« nennen.

Volle Bestätigung hat diese Auffassung auch durch die Resultate gefunden, welche die Untersuchung der analogen Verbindungen in der Propylreihe ergeben hat.

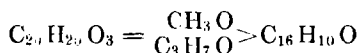
Bei der Einwirkung propylalkoholischer Salzsäure bildet sich das Chlorhydrat einer Base



deren Jodmethylyat



wiederum die secundäre Natur der Base beweist und bei der Zersetzung mit Alkali neben $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ den stickstofffreien Körper



liefert.

Derselbe zeigte wieder vollkommene Uebereinstimmung mit dem synthetisch durch Einwirkung von Jodpropyl und Alkali aus dem Thebenol dargestellten Körper.

Für die Propylverbindung möchten wir den Namen »Prothebenin«, für das stickstofffreie Product die Beziehung »Prothebenol« vorschlagen.

Das Prothebeninchlorid lässt sich, wie durch einen besonderen Versuch dargethan wurde, auch durch Einwirkung von propylalkoholischer Salzsäure auf Thebeninchlorhydrat gewinnen.

Es vollzieht sich demnach, beim Erhitzen von Thebain mit alkoholischen Lösungen von Chlorwasserstoff, die Reaction in zwei Phasen. Zunächst tritt, ebenso wie bei Anwendung von verdünnter, wässriger Salzsäure, Bildung von Thebenin ein, dessen Phenolhydroxyl hierauf durch die Einwirkung des Alkohols und Chlorwasserstoffes verestert wird.

Ueber derartige, durch alkoholische Salzsäure herbeigeführte Aetherificirungen von Phenolhydroxylen liegen in der Litteratur mehrere Beobachtungen vor. So erhielten Liebermann¹⁾ und Hagen durch Erhitzen von α - und β -Naphthol mit Alkohol und Salzsäure im

¹⁾ Diese Berichte 15, 1427.

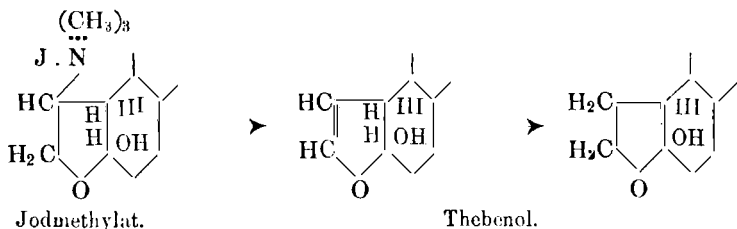
zugeschmolzenen Rohr auf 150° den α - und β -Naphtholäther, ebenso aus Dioxynaphtalin den Diäthyläther. Anthrol konnte sogar schon durch blosses Kochen einer concentrirten, alkoholischen Anthrollösung mit dem halben Volumen 20-procentiger Salzsäure verestert werden, während Phenol allen Aetherificirungsversuchen dieser Art widerstand.

Will¹⁾ und Albrecht beobachteten beim Sättigen einer alkoholischen Lösung von Phloroglucin mit Salzsäure die Bildung des Diäthylphloroglucins.

Nach allen diesen Ergebnissen konnte man erwarten, dass auch das Thebenol sich durch alkoholische Salzsäure würde verestern lassen. Merkwürdiger Weise aber blieben dahin zielende Versuche erfolglos. Wenn eine zwanglose Deutung für diese auffallende Verschiedenheit in dem Verhalten von Thebenin und Thebenol vorläufig auch nicht gegeben werden kann, so möchten wir doch Folgendes bemerken.

In der von Freund für das Thebaïn aufgestellten Formel sind die beiden an Sauerstoff gebundenen Methylgruppen auf die Benzolringe I und III vertheilt. Die naheliegende Frage, welche von beiden bei der Thebeninbildung abgespalten wird, ist mit Sicherheit nur auf Grund eines weiteren Abbaus des Thebenins oder seiner Derivate zu beantworten. Doch wird man nicht fehl gehen, wenn man die Annahme macht, dass die in III vorhandene Methylgruppe in Folge der daselbst herrschenden eigenthümlichen Bindungsverhältnisse eher zur Abspaltung geneigt ist, wie die Gruppe in I, welche voraussichtlich ebenso fest haftet, wie das Methyl im Ester des α -Naphthols.

Nun wurde in der ersten Abhandlung bereits darauf hingewiesen, dass die heisse, starke Kalilauge, welche bei der Thebenoldarstellung zur Spaltung des Thebeninmethinjodmethylates verwendet wird, ausser der Loslösung des Trimethylamins vielleicht eine Bindungsverschiebung bewirken können, z. B.

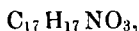


Wahrscheinlich ist eine derartige Verschiebung der Grund für das verschiedene Verhalten der Hydroxylgruppe im Thebenin und Thebeuol.

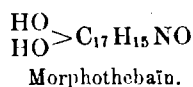
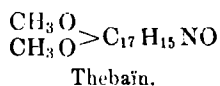
¹⁾ Diese Berichte 17, 2098.

II. Morphothebain und seine Derivate.

Die Beobachtung, dass im Molekül des Thebains zwei Methoxylgruppen vorhanden sind, verdanken wir Roser und Howard¹⁾. Durch Einwirkung stark concentrirter Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoff-Säure auf das Alkaloid gewann letzterer²⁾ eine neue Base von der Zusammensetzung

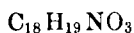


welche er als die dem Thebain zu Grunde liegende Dihydroxylverbindung ansprach und als »Morphothebain« bezeichnete:



Nach dem so vielfach erbrachten Beweise, dass verdünnte, wässrige Salzsäure und ebenso Auflösungen von Chlorwasserstoff in verschiedenen Alkoholen auf den Complex des Thebains unter Bildung secundärer Basen isomerisirend einwirken, schien es von Interesse, zu prüfen, ob concentrirte Halogenwasserstoffsäuren, wie sie zur Darstellung des Morphothebains erforderlich sind, eine derartige Umlagerung in der That nicht hervorzubringen vermögen.

Von diesem Gesichtspunkte aus, haben wir die von Roser und Howard beschriebenen Producte einer nochmaligen Untersuchung unterworfen. Die zunächst mit mehreren Salzen des Morphothebains ausgeführten Analysen fielen für die von Howard aufgestellte Formel zu hoch aus, lieferten aber unter sich scharf übereinstimmende Werthe, die besser auf eine um CH_2 reichere Formel



zu stimmen schienen. Bei Zugrundelegung dieser Formel ergab sich zu ihrer Interpretation als nächstliegende Vermuthung, dass bei der Bildung des Morphothebains, ebenso wie bei der des Thebains, nur eine Methoxylgruppe abgespalten wird.

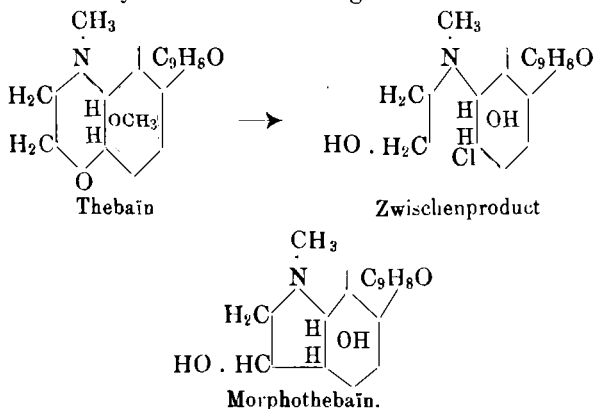
In der That liessen mehrere mit dem Chlor-, Brom- und Jodhydrat, sowie dem Jodmethylat nach der Zeisel'schen Methode ausgeführte Methoxylbestimmungen keinen Zweifel darüber, dass das eine der beiden im Thebain vorhandenen Methoxyle auch dem Morphothebain erhalten geblieben ist. Da nun die Base, wie Howard und Roser angeben und wir vollauf bestätigen können, tertiären Charakter besitzt, war die Möglichkeit in's Auge zu fassen, dass bei der Bildung des Morphothebains nichts weiter erfolgt, als Abspaltung einer Methylgruppe. Dieser Auffassung gemäss, wäre also

¹⁾ Diese Berichte 19, 1596.

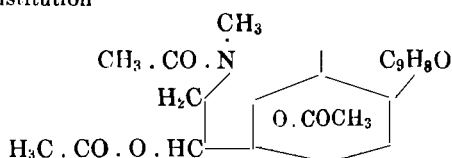
²⁾ Diese Berichte 17, 527 und Inaug.-Diss., Marburg 1885.

welches sich bei der Morphothebaïndarstellung zunächst abscheidet und das Howard als ein saures Salz ansprach, da es zwei Moleküle Chlorwasserstoff auf ein Molekül Base enthält, eine gewisse Rolle bei diesem Isomerisierungsprocess spielt.

Man könnte z. B. annehmen, dass die Sauerstoffbindung im Morpholincomplex durch Addition von Salzsäure gelöst wird und die hier entstehende Verbindung sehr leicht unter Wiederabspaltung von Salzsäure in ein Pyrrolidinderivat übergeht:



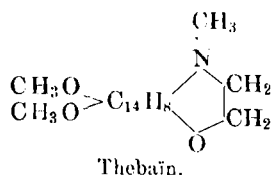
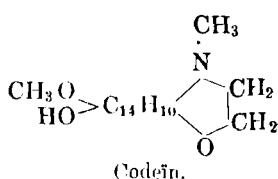
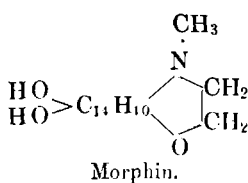
Eine solche Formulierung würde sowohl der grossen Beständigkeit des Morphothebaïnjodmethyلاتes gegen Alkali wie auch dem Umstande Rechnung tragen, dass während Thebaïn beim Kochen mit Essigsäureanhydrid leicht Methyloxäthylamin abspaltet, aus Morphothebaïn unter gleichen Bedingungen ein Triacetylderivat entsteht, für welches die Constitution



in Betracht gezogen werden könnte. Für die Anlagerung einer Acetylgruppe an das Stickstoffatom spricht auch der neutrale Charakter der Verbindung.

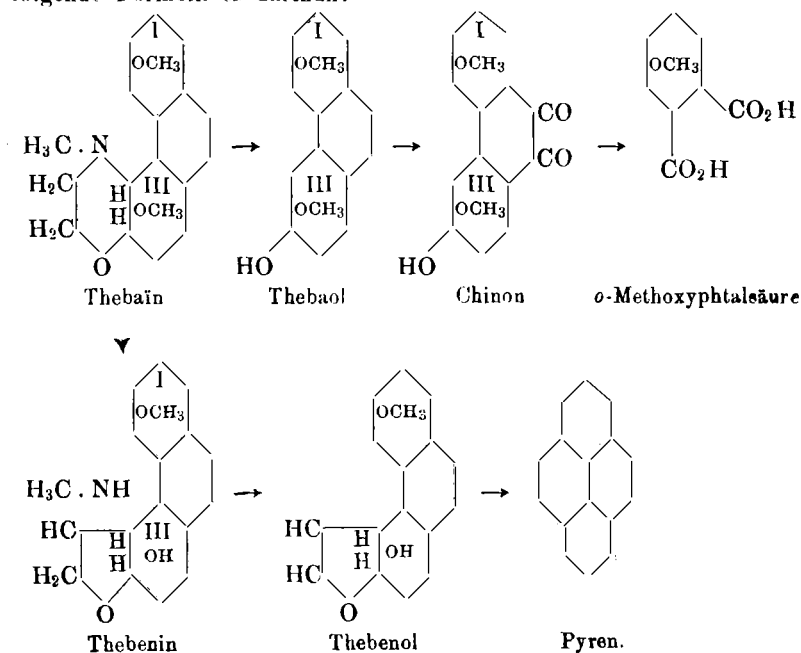
III. Ueber Dihydrothebaïn und seine Derivate.

In der ersten Abhandlung ist wiederholt auf die Beziehungen von Thebaïn zu Morphin und Codeïn hingewiesen worden. Alle drei sind Phenanthrenderivate; Thebaïn ist von einem dihydrirten, die beiden anderen Alkaloïde dagegen sind von einem tetrahydrirten Kohlenwasserstoff abzuleiten, in welchen unter Bildung des Morpholincomplexes der Rest des Methyloxäthylamins, $\text{CH}_3 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O}$, eingetreten ist:

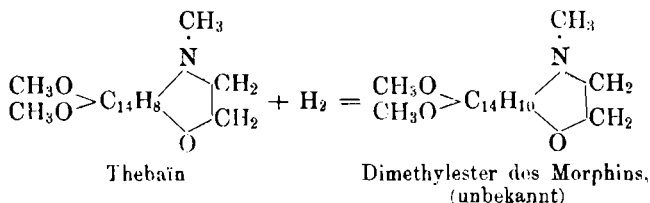


Der Ort, an welchem diese Substitution sich vollzogen hat, ist bisher nur für das Thebain — und zwar durch Abbau desselben zum Pyren — mit einiger Sicherheit ermittelt worden.

Auch über die Stellung der Hydroxylgruppen des Morphins war — zur Zeit als diese Versuche ausgeführt wurden — noch nichts bekannt; es war nicht einmal ein Anhalt zur Beurtheilung der Frage gegeben, ob sich beide in einem Benzolkern des Phenanthrencomplexes befinden oder ob sie auf verschiedene Kerne vertheilt sind. Für das Thebain hingegen hat Freund, durch Oxydation des Thebaolchinons zur *o*-Methoxyphthalsäure, den Beweis erbracht, dass eines der Methoxyle im Kern I, das andere im Kern III enthalten ist, wie folgende Formeln es darthun:

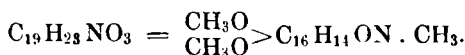


Gelang es, durch Addition von zwei Wasserstoffatomen zum Thebain, den noch unbekannten Dimethylester des Morphins oder dieses selbst resp. Codein darzustellen:

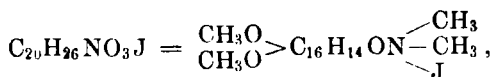


so war die Brücke zwischen beiden Alkaloiden geschlagen und das beim Abbau des Thebains gewonnene Ergebniss auch auf die beiden anderen Pflanzenbasen übertragbar.

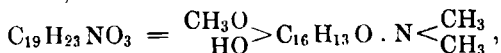
Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, wurde die Reduction des Thebains unternommen, welche in saurer Lösung, weil dabei das Alkaloid leicht umgewandelt und zersetzt wird, keine Aussicht auf Erfolg darbot. Dagegen wurde durch Einwirkung von Natrium und Alkohol eine um zwei Wasserstoffatome reichere, gut krystallisirte Verbindung — das Dihydrothebain — gewonnen. Dasselbe enthält zwei Methoxyle und ist eine tertiäre Base, mit einer Methylgruppe am Stickstoff:



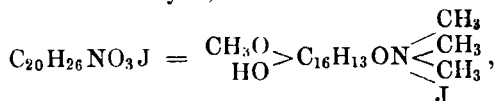
Durch Einwirkung von Jodmethyl entsteht nämlich glatt die Verbindung



welche gegen Alkali verhältnissmässig beständig ist, durch verdünnte Säuren aber, unter gleichzeitiger Bildung einer Hydroxylgruppe, in eine tertiäre Base,



übergeht. Dieselbe ist isomer mit Dihydrothebain und daher »Iso-dihydrothebain« benannt worden. Mit Jodmethyl vereinigt sie sich wieder glatt zu einem Methylat,

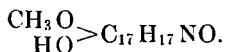


welches beim Kochen mit Alkali Trimethylamin abspaltet. Das zu erwartende, stickstofffreie Product konnte nicht gefasst werden.

Das Dihydrothebain verhält sich demnach bei der erschöpfenden Methylierung anders als das Thebain — dessen Jodmethylat Tetra-

methyläthylendiamin liefert — und analog dem Codein, das ebenfalls über das Jodmethylat in eine tertiäre Base übergeführt werden kann, welche nach nochmaliger Addition von Jodmethyl Trimethylamin abspaltet.

Versuche zum Abbau des Dihydrothebain mittels Essigsäureanhydrid scheiterten an der ungemein leicht eintretenden, tiefgreifenden Zersetzung der Base durch saure Agentien. Während dieselbe gegen Alkali durchaus beständig ist, wird sie durch verdünnte Säuren bereits in der Kälte zersetzt, sodass es nicht einmal gelingt, aus der Lösung in Weinsäure durch sofortigen Zusatz von Ammoniak die Base unverändert wieder abzuscheiden. Isolirt wurde dabei eine kleine Menge einer schlecht charakterisirten Verbindung, welche, den Analysen und einer Methoxylbestimmung zu Folge, durch Abspaltung einer Methylgruppe entstanden ist, sodass die Formel $C_{18}H_{21}NO_3$ aufgelöst werden kann zu



Die Verbindung ist wenig beständig und hierdurch sowohl wie in allen anderen Punkten scharf von dem isomeren Codein unterschieden.

Das Codein ist bekanntlich ein Phenolmethylester und die in seinem Molekül noch vorhandene, freie Hydroxylgruppe hat alkoholartigen Charakter; es war daher zu erwägen, ob die Isomerie der von uns erhaltenen Verbindung, welche wir »Isocodein« benennen möchten, nur auf der verschiedenen Stellung der Methylgruppe beruhe, das Isocodein somit den Alkoholester des Morphins repräsentire. Diese Frage glauben wir verneinen zu dürfen; die Methoxylgruppe im Codein ist fest gebunden, und diese Base wird durch verdünnte Säuren in der Kälte nicht verändert; sollte sich der aus Morphin bisher nicht dargestellte Dimethylester in dieser Beziehung anders verhalten und eine der Methylgruppen besonders leicht abspalten, so würde es voraussichtlich diejenige des alkoholischen Hydroxyls sein; man müsste also die Bildung von Codein erwarten.

Die eben entwickelten Gründe sprechen also gegen die ursprünglich gehegte Vermuthung, dass in dem Dihydrothebain der Dimethylester des Morphins vorliege. Mit völliger Sicherheit geht die Verschiedenheit beider Basen aus einer kürzlich erfolgten Veröffentlichung seitens Vongerichten's¹⁾ hervor. In derselben Weise wie Freund früher den Nachweis geführt hat, dass im Thebain die beiden Methoxyle auf Kern I und III des Phenanthrencomplexes vertheilt sind, hat Vongerichten gezeigt, dass im Morphin beide Hydroxyle in einem Kern, und zwar in III haften. Ob die Ver-

¹⁾ Diese Berichte 31, 3198.

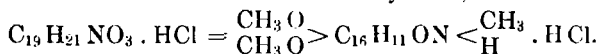
schiedenheit der Körper der Dihydrothebaingruppe und derjenigen der Morphingruppe nur auf die verschiedene Stellung jener beiden Hydroxyle zurückzuführen ist, lässt sich vorläufig nicht beurtheilen. Selbst wenn — was noch zu beweisen ist — Morphin und Thebaïn in Bezug auf den Ort der Anlagerung des Morpholinringes an den Phenanthrencomplex übereinstimmen, könnte doch die Vertheilung der additionellen Wasserstoffatome eine verschiedene sein.

Experimenteller Theil.

I. Thebenin und seine Derivate.

A. Einwirkung methylalkoholischer Salzsäure auf Thebaïn.

Methebenin-Chlorhydrat,



10 g Thebaïn wurden mit 30 ccm Methylalkohol, der mit gasförmiger Salzsäure gesättigt war, 2–3 Stunden im zugeschmolzenen Rohr auf 100° erhitzt. Nach dem Oeffnen und Ausgiessen der dunkelbraun gefärbten, bläulich fluorescirenden Flüssigkeit begann alsbald die krystallinische Abscheidung des Reactionsproductes, die durch Reibung und Eiskühlung beschleunigt wurde. Bei späteren Darstellungen erwies es sich als vortheilhaft, die methylalkoholische Salzsäure weniger concentrirt anzuwenden — auf je 10 g Thebaïn wurden 15 ccm salzsäuregesättigter Methylalkohol mit 15 ccm reinem Methylalkohol verdünnt — und vor dem Zuschmelzen des Rohres das Thebaïn durch gelindes Erwärmen völlig in Lösung zu bringen, wodurch nicht so viel Substanz verharzt. Der erhaltene Krystallbrei wurde alsdann auf Thon gebracht, mit wenig Alkohol gewaschen und aus wässrigem Alkohol umkrystallisirt. Die Ausbeute aus je 10 g Thebaïn konnte nicht über 5 g des neuen Chlorhydrats gesteigert werden, was ungefähr 45 pCt. der Theorie bedeutet. Aus wässrigem Alkohol krystallisirt die Verbindung in Nadeln, die in dicken Bündeln zusammenliegen und unter dem Mikroskop als quadratische Säulen erscheinen, die an beiden Enden durch eine vierseitige Pyramide begrenzt sind. Der Schmelzpunkt liegt bei 245°.

Aus der wässrigen Lösung des Chlorhydrats wird durch Natronlauge, Soda und Ammoniak eine auch im Ueberschuss der Fällungsmittel unlösliche Base gefällt. Dieselbe kam aus Alkohol, in welchem sie sich ziemlich schwer löst, anscheinend krystallinisch heraus und schmolz bei 165–167°, nachdem sie bei 155° begonnen hatte, zu sintern.

Die Analysen der bei 110° getrockneten Substanz ergaben folgende Werthe:

0.1909 g Sbst.: 0.4576 g CO₂, 0.1182 g H₂O.

0.1725 g Sbst.: 0.4150 g CO₂, 0.1016 g H₂O.

0.1945 g Sbst.: 0.4654 g CO₂, 0.1140 g H₂O.

0.2178 g Sbst.: 0.5232 g CO₂, 0.1234 g H₂O.

0.2268 g Sbst.: 0.5439 g CO₂, 0.1334 g H₂O.

0.1778 g Sbst.: 5.8 ccm N (20°, 754 mm).

0.1934 g Sbst.: 6.4 ccm N (20°, 756 mm).

0.2513 g Sbst.: 0.3452 g AgJ (Zeisel).

C₁₉H₂₁NO₃ · HCl. Ber. C 65.61, H 6.33, N 4.03, 2 CH₃O 17.84.

Gef. C 65.37, 65.61, 65.26, 65.51, 65.40.

H 6.88, 6.54, 6.51, 6.29, 6.53, N 3.71, 3.76.

2 CH₃O 18.16.

Einwirkung von wässriger Salzsäure. Ca. 1 g des Chlorhydrates wurde in 50 ccm 20-procentiger Salzsäure bis zur Lösung, die ziemlich schwer erfolgt, erhitzt, alsdann von wenig ungelöstem Rückstand abfiltrirt und auf Eis gestellt. Dabei schied sich am Boden des Gefässes ein öliges Product ab, das nach dem Abgiessen der Mutterlauge und Anreiben mit wenig Wasser allmählich fest wurde. Aus Wasser umkrystallisirt und bei 100° getrocknet, zeigte die Verbindung den von Freund und Michaels für das Thebeninchlorhydrat angegebenen Schmelzpunkt 231—235°. Durch Abspaltung der einen Methoxylgruppe wird also das Methebenin-Chlorhydrat in das Thebeninchlorhydrat übergeführt. Damit in vollem Einklang steht auch die überaus grosse Löslichkeit des erhaltenen Thebeninchlorhydrats vom Schmp. 230—235° in Alkali gegenüber der Unlöslichkeit des Ausgangsproductes.

Methebeninjodhydrat, C₁₉H₂₁NO₃ · HJ.

Das Jodhydrat des Methebenins wurde aus der wässrigen Lösung des Chlorhydrats durch Versetzen mit wässriger Jodkaliumlösung gewonnen. Dabei fiel dasselbe zunächst ölig aus, erstarrte aber alsbald namentlich beim Anreiben mit wenig Wasser; einmal aus Wasser und einmal aus wässrigem Alkohol umkrystallisirt, erscheinen die Krystalle unter dem Mikroskop als scharf ausgebildete, rhombische Täfelchen. Der Schmelzpunkt liegt bei 195—198° (bei 190° beginnt die Substanz, zu sintern).

Die Analyse ergab folgende Zahlen für die bei 105° getrocknete Substanz:

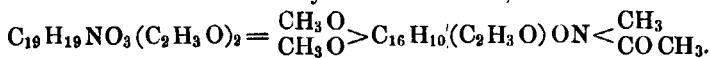
0.1879 g Sbst.: 0.3613 g CO₂, 0.0889 g H₂O.

0.2616 g Sbst.: 0.5013 g CO₂, 0.1218 g H₂O.

C₁₉H₂₁NO₃ · HJ. Ber. C 51.99, H 5.02.

Gef. » 52.44, 52.26, » 5.26, 5.17.

Diacetyl-Methebenin,



2 g des Chlorhydrates wurden mit überschüssigem Essigsäureanhydrid und geschmolzenem Natriumacetat 3 Stunden am Rückfluss-

kühler auf dem Sandbade erhitzt. Das Reactionsproduct wurde alsdann mit viel Wasser versetzt, wobei sich die Acetylverbindung zunächst ölig abschied, um beim Stehen über Nacht zu einer festen, grauweissen Masse zu erstarren. Nach dem Zerreiben der zusammengeballten Klumpen wurde die Masse auf Thon gebracht und zweimal aus absolutem Alkohol umkrystallisirt, aus dem die Verbindung in schneeweissen, in strahligen Bündelchen angeordneten Nadeln herauskommt; diese erscheinen unter dem Mikroskop als langgestreckte, rhombische Blättchen und schmelzen bei 176° . In kalter, verdünnter Kalilauge ist die Acetylverbindung unlöslich; auch beim Erwärmen findet nur sehr schwierig Lösung statt.

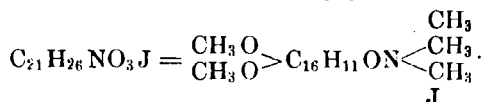
0.1208 g Sbst. (bei 107° getrocknet): 0.3102 g CO_2 , 0.0731 g H_2O .

0.1364 g Sbst. (bei 107° getrocknet): 0.1150 g AgJ.

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$. Ber. C 69.87, H 6.33, 2 CH_3O 15.69.

Gef. » 70.03, » 6.72, » 15.68.

Methebinmethinmethyljodid,



3 g des Chlorhydrates wurden in siedendem Alkohol gelöst, die zur Abscheidung der Base erforderliche Menge Natrium (0.2 g), gelöst in absolutem Alkohol (10 ccm), sowie etwas Jodmethyl im Ueberschuss hinzugefügt und eine halbe Stunde am Rückflusskühler auf dem Wasserbade erwärmt; darauf wurde nochmals 0.2 g Natrium zugegeben und wiederum ca. $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluss digerirt. Aus der filtrirten und alsdann stark eingedampften Flüssigkeit schied sich beim Stehen das Jodmethylat krystallinisch ab. Bei der Krystallisation aus wässrigem Alkohol wurden mikroskopische, sechseitige Säulen gewonnen, deren Schmelzpunkt bei 215° lag.

Die Analyse ergab für die bei 107° getrocknete Substanz folgende Werthe:

0.1227 g Sbst.: 0.2416 g CO_2 , 0.0652 g H_2O .

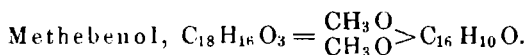
0.1239 g Sbst.: 0.2464 g CO_2 , 0.0663 g H_2O .

0.1482 g Sbst.: 0.2953 g CO_2 , 0.0817 g H_2O .

0.1788 g Sbst.: 0.3511 g CO_2 , 0.0956 g H_2O .

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{J}$. Ber. C 53.96, H 5.57.

Gef. C 53.70, 54.24, 54.34, 53.55, H 5.90, 5.94, 6.12, 5.94.



3 g des Methobeninmethinmethyljodids wurden mit 30 ccm 15-procentiger Kalilauge unter Umschütteln im Kölbchen erhitzt, welches durch einen Kühler mit einer Volhard'schen Vorlage verbunden

war. Die Vorlage wurde zur Bindung der entwickelten Basen mit verdünnter Salzsäure beschickt.

Das Jodmethylat ging zunächst unter starker Aminabscheidung mit gelbbrauner Farbe in Lösung; aus dieser kam alsbald eine dunkelbraun gefärbte, ölige Masse heraus, die beim Erkalten fest wurde. Um sicher zu gehen, dass aller Stickstoff abgespalten, wurden nochmals 20 ccm concentrirte Kalilauge hinzugefügt und einige Zeit erhitzt. Das zu einem festen Klumpen erstarrte, stickstofffreie Spaltproduct wurde mit wenig Wasser unter Erwärmen angerieben und auf Thon gebracht. Nach dreimaligem Umkrystallisiren aus Eisessig zeigten die graugefärbten Krystalle den Schmp. 133 - 134°.

Die Analyse gab folgende Werthe:

0.1961 g Sbst.: 0.5514 g CO₂, 0.0945 g H₂O.

0.2559 g Sbst.: 0.4280 g AgJ.

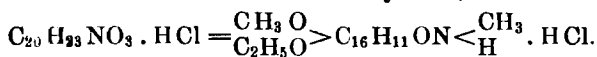
C₁₈H₁₆O₃. Ber. C 77.14, H 5.71, 2 CH₃O 22.14.

Gef. » 76.65, » 5.35, » 22.11.

Die in der Vorlage enthaltene Aminlösung wurde bis zur Syrupdicke eingedampft und mit Goldchloridlösung versetzt. Das ausgeschiedene Aurat wurde mehrmals aus Wasser und wässrigem Alkohol krystallisirt und zeigte dann die charakteristischen farnkrautartigen Krystallgebilde und den Schmelzpunkt des Trimethylamingoldsalzes (253°).

B. Einwirkung äthylalkoholischer Salzsäure auf Thebain.

Aethebenin-Chlorhydrat,



10 g Thebain wurden im Einschmelzrohr mit 15 ccm Alkohol und 15 ccm mit Salzsäure gesättigtem Alkohol unter gelindem Erwärmen und Umrühren versetzt, bis alles Thebain in Lösung gegangen war. Nach dem Zuschmelzen wurde das Rohr 1—2 Stunden auf 100° erhitzt. Die meist schon im Rohr beim Erkalten beginnende Krystallisation setzte sich beim Ausgießen und namentlich beim Reiben durch die ganze Masse fort. Der abgeschiedene Krystallbrei wurde durch Absaugen von der Mutterlauge getrennt, mit wenig Alkohol nachgewaschen und auf Thon gebracht. Die Ausbeute an Rohproduct betrug aus 30 g Thebain 16 g getrocknetes Chlorhydrat, was ungefähr 45 Procent der Theorie entspricht. Die aus wässrigem Alkohol erhaltenen Krystalle erscheinen unter dem Mikroskop als sechsseitige Blättchen und Säulchen. Bei 100° getrocknet, zeigten sie den Schmp. 248°, nachdem sie bei 245° begonnen weich zu werden. Aus der wässrigen Lösung des Chlorhydrats fallen Ammoniak, Soda und Natronlauge eine gelblich gefärbte, amorphe Base, die auch im Ueberschuss der Fällungsmittel unlöslich ist.

Die Analyse ergab folgende Werthe:

0.1901 g Sbst. (bei 110—115° getrocknet): 0.4638 g CO₂, 0.1184 g H₂O.

0.2765 g Sbst. (105° geb.): 0.6765 g CO₂, 0.1685.

0.2039 g Sbst. (105° geb.): 0.2520 g AgJ.

C₂₀H₂₃NO₃ · HCl. Ber. C 66.54, H 6.64, 2 CH₃O 17.15.

Gef. » 66.73, 66.73, » 6.92, 6.77, » 16.34.

Die Methoxylbestimmung fiel für die auf 2 Alkyloxyde als (CH₃O) berechnete Zahl etwas zu niedrig aus, was vielleicht auf eine schwieriger erfolgende Abspaltung der Aethoxylgruppe zurückzuführen ist.

Aethebeninjodhydrat, C₂₀H₂₃NO₃ · HJ + H₂O.

Aus der wässrigen Lösung des einmal umkrystallisirten Chlorhydrats wurde durch Zusatz von wässriger Jodkaliumlösung das Jodhydrat gefällt, wobei es zunächst ölig ausfiel, um alsbald, namentlich bei gelindem Erwärmen, zu erstarren. Aus Wasser wie aus Alkohol krystallisirt es in stark das Licht brechenden, rhombischen Täfelchen. Das bei 110—112° getrocknete Präparat zeigte den Schmp. 206—207°, nachdem es bei 200° begonnen zu sintern. Aus Wasser krystallisirt das Jodhydrat mit einem Molekül Krystallwasser.

Krystallwasserbestimmung.

0.2954 g Sbst. (schon mehrere Stunden bei 60—70° getr.) verloren bei 3-stündigem Trocknen bei 110—112° 0.0112 g Wasser.

0.4427 g Sbst. (lufttrocken) verloren nach zweistündigem Erhitzen bei 110—115° 0.0164 g Wasser.

C₂₀H₂₃NO₃ · HJ · H₂O. Ber. 1 H₂O 3.82.

Gef. » 3.79, 3.70.

Die Analyse ergab folgende Werthe:

a) für die bei 110—112° bis zur Gewichtconstanz getrocknete Substanz:

0.2469 g Sbst.: 0.4795 g CO₂, 0.1221 g H₂O.

0.2957 g Sbst.: 0.1558 g AgJ (Jodbestimmung).

b) für die bei 60—70° getrocknete Substanz:

0.3129 g Sbst.: 0.5894 g CO₂, 0.1576 g H₂O.

0.3274 g Sbst.: 0.2906 g AgJ (CH₃O) und 0.1240 g (NCH₃).

a) C₂₀H₂₃NO₃ · HJ. Ber. C 52.98, H 5.29, J 28.03

Gef. » 52.96, » 5.49, » 28.47.

b) C₂₀H₂₃NO₃ · HJ · H₂O. Ber. C 50.95, H 5.52, 2 CH₃O 13.16, NCH₃ 3.18.

Gef. » 51.37, » 5.59, » 11.71, » 2.43.

Auch hier ist der Werth für 2 Alkyloxyde, berechnet auf CH₃O, aus dem oben erwähnten Grunde zu niedrig ausgefallen.

Diacetyläthebenin, C₂₀H₂₁NO₃(C₂H₃O)₂.

4 g des getrockneten Rohchlorhydrates wurden mit Essigsäureanhydrid und geschmolzenem Natriumacetat zwei Stunden auf dem Sandbade am Rückflusskühler erhitzt. Das Reactionsproduct wurde

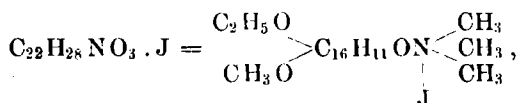
über Nacht mit Wasser stehen gelassen, wobei die zuerst als ölige Emulsion abgeschiedene Acetylverbindung zu einer festen Masse erstarrte. Dieselbe wurde mit Wasser zerrieben, auf Thon gebracht und aus absolutem Alkohol umkrystallisirt. Schmp. 163°. Die Analyse ergab für die bei 107° getrocknete Substanz:

0.1209 g Sbst.: 0.3126 g CO₂, 0.0771 g H₂O.

0.0554 g Sbst.: 0.2465 g CO₂, 0.0623 g H₂O.

C₂₄H₂₇NO₃. Ber. C 70.41, H 6.60,
Gef. » 70.52, 70.47, » 7.08, 7.25.

Aethebeninmethinmethyljodid,



wurde genau in derselben Weise wie die entsprechende Methebeninverbindung hergestellt.

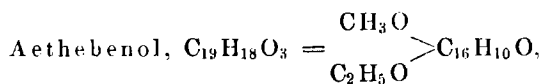
Aus Wasser unter Zusatz von wenig Alkohol umkrystallisirt, schmolz das bei 110—115° getrocknete Präparat bei 215°, nachdem es bei 210° begonnen, weich zu werden. Unter dem Mikroskop erscheinen die Krystalle als langgestreckte, dicke, sechsseitige Täfelchen, deren Ecken so abgestumpft sind, dass die ganze Begrenzungslinie wie eine krumme Linie erscheint. Das Jodmethylat ist in verdünnter Natronlauge und ebenso, wenn auch schwerer, in Ammoniak löslich.

Die Analyse der bei 110° getrockneten Substanz ergab folgende Werthe:

0.2056 g Sbst.: 0.4130 g CO₂, 0.1120 g H₂O.

0.2182 g Sbst.: 0.4344 g CO₂, 0.1198 g H₂O.

C₂₂H₂₈NO₃J. Ber. C 54.88, H 5.82,
Gef. » 54.78, 54.29, » 6.05, 6.10.



entsteht beim Kochen des soeben beschriebenen Jodmethylates mit Alkali, wobei dieselben Bedingungen wie bei der Darstellung des Methebenols innegehalten wurden.

Zweimal aus Eisessig, in welchem es in der Wärme leicht löslich ist, umkrystallisirt, schmolz die Verbindung, bei 60—70° getrocknet, bei 103—105°. Aus Eisessig kam sie in derben, stark das Licht brechenden, rhombischen Täfelchen heraus. Auch aus Alkohol und Ligroin, in denen sie übrigens bedeutend schwerer löslich ist, konnte sie umkrystallisirt werden.

Die Analyse der bei 60—70° getrockneten Substanz ergab folgende Werthe:

0.2111 g Sbst.: 0.5976 g CO₂, 0.1191 g H₂O.

C₁₉H₁₈O₃. Ber. C 77.55. H 6.12.

Gef. » 77.17, » 6.26.

Das bei der Zersetzung des Aethebeninmethyliodids abgespaltene Amin wurde in der oben beschriebenen Weise auf das Goldsalz verarbeitet. Dreimal aus Wasser umkrystallisirt, zeigte dasselbe unter dem Mikroskop wiederum die charakteristischen, farnkrautartigen Krystallgebilde des salzsauren Trimethylamingoldsalzes und schmolz scharf unter Zersetzung bei 253°. Die Goldbestimmung ergab für die vacuumgetrocknete Substanz folgende Werthe:

0.3433 g Sbst.: 0.1700 g Au.

0.2449 g Sbst.: 0.1214 g Au.

N(CH₃)₃ · HCl · AuCl₃. Ber. Au 49.37. Gef. Au 49.52, 49.57.

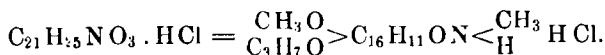
Darstellung von Aethebenol aus Thebenol.

1 g einmal aus Eisessig krystallisirtes Thebenol (bei 100° getrocknet) wurde in 50 ccm absolutem Alkohol gelöst, mit 0.086 g Natrium in 10 ccm absolutem Alkohol und überschüssigem Jodäthyl (Sdp. 72°) versetzt und ca. 1 Stunde unter Rückfluss auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Verjagen des Alkohols schied sich ein grau-gefärbtes, krystallinisches Product ab, das auf Thon gebracht wurde. Aus Eisessig krystallisirt es in ganz denselben rhombischen, derben, lichtbrechenden Täfelchen wie das Abbauprodukt und schmilzt wie dieses bei 103—105°, sodass an der Identität der beiden Verbindungen nicht zu zweifeln ist.

Ein Versuch, durch Erhitzen von Thebenol mit äthylalkoholischer Salzsäure unter Druck zum Aethylthebenol zu gelangen, ergab das angewandte Thebenol unverändert zurück.

C. Einwirkung propylalkoholischer Salzsäure auf Thebaïn.

Prothebenin-Chlorhydrat,



10 g Thebaïn wurden im Einschmelzrohr mit 15 ccm reinem Propylalkohol und 15 ccm salzsäuregesättigtem Propylalkohol unter gelindem Anwärmen und Umrühren versetzt, bis alles in Lösung gegangen war. Nach dem Zuschmelzen wurde das Rohr 1—2 Stunden auf 100° erhitzt.

Das Reactionsproduct schied sich z. Th. schon im Rohr beim Erkalten krystallinisch ab und erstarrte beim Ausgiessen und Anreiben zu einem Krystallbrei, der, abgesogen und mit ganz wenig Alkohol gewaschen, auf Thon gebracht wurde. Die Ausbeute an Rohproduct betrug aus 10 g Thebain 5–6 g des Chlorhydrats. Dasselbe ist in Wasser äusserst leicht löslich, etwas schwerer in Alkohol, aus dem es krystallisirt. Unter dem Mikroskop erscheinen die Krystalle als sechsseitige Blättchen, die manchmal auch etwas länger gestreckt sind. Zweimal aus Alkohol umkrystallisirt und bei 110° getrocknet, schmolz das Chlorhydrat bei 220–221°, nachdem es bei 215° zu sintern begonnen.

Mit Ammoniak, Soda und Natronlauge fällt aus der wässrigen Lösung des Chlorhydrats eine gelblich gefärbte, auch im Ueberschuss der Fällungsmittel unlösliche Base.

Das Jodhydrat, $C_{21}H_{23}NO_3 \cdot HJ$.

wurde aus der wässrigen Lösung des Rohchlorhydrates mit Jodkaliumlösung gefällt, wobei es zunächst ölig ausfiel, um alsbald krystallinisch zu erstarren. Der ausgeschiedene Krystallbrei wurde aus Wasser unter Zusatz von wenig Alkohol umkrystallisirt. Unter dem Mikroskop erscheinen die Krystalle als rhombische Blättchen und Säulchen. Der Schmelzpunkt liegt bei 212–213° (bei 210° weich werdend).

Die Analyse ergab für die bei 100° getrocknete Substanz folgende Werthe:

0.2414 g Sbst.: 0.4741 g CO_2 , 0.1200 g H_2O .

0.2707 g Sbst.: 0.1340 g AgJ (Jodbestimmung).

$C_{21}H_{23}NO_3 \cdot HJ$. Ber. C 53.96, H 5.57, J 27.19.

Gef. » 53.56, » 5.52, » 26.75.

Die freie Base fiel aus der wässrigen Lösung des reinen Jodhydrats auf vorsichtigen Zusatz von Ammoniak krystallinisch aus. Dieselbe wurde durch Absaugen getrennt, auf Thon gebracht und aus Alkohol umkrystallisirt, was bei dem Propylderivat ohne alle Schwierigkeiten geht, während Methebinin und Aethebinin nur schwer krystallisiren. Unter dem Mikroskop strahlige Bündel von Nadeln. Schmp. (bei 100° getrocknet) 172–173°, nachdem sie bei 167° zu sintern begonnen.

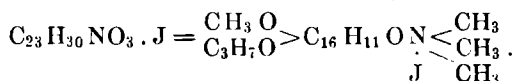
Die Analyse der bei 100° getrockneten Substanz ergab:

0.2109 g Sbst.: 0.5715 g CO_2 , 0.1405 g H_2O .

$C_{21}H_{23}NO_3$. Ber. C 74.33, H 7.37.

Gef. » 73.90, » 7.40.

Prothebenin-methin-methyljodid,



3 g des einmal umkrystallisirten Jodhydrats wurden mit 30 ccm Alkohol und 10 ccm absolutem Alkohol versetzt, in denen die einem Atom äquivalente Menge Natrium (0.15 g) gelöst war, überschüssiges Jodmethyl zugefügt und ungefähr $\frac{1}{4}$ Stunde unter Rückfluss auf dem Wasserbade erwärmt. Nach nochmaligem Zusatz von einem Aequivalent Natrium (0.15 g in 10 ccm Alkohol) wurde noch weitere 15 Minuten erwärmt, alsdann der Alkohol verjagt, der beim Erkalten ausgeschiedene Krystallbrei mit ganz wenig Wasser angerieben und auf Thon gebracht. Aus wässrigem Alkohol umkrystallisirt, erscheinen die Krystalle unter dem Mikroskop als sechsseitige Täfelchen. Der Schmelzpunkt der bei 100° getrockneten Substanz liegt bei 202° (bei 200° weich werdend). Das Jodmethylat ist in Alkohol leicht, in Wasser ziemlich schwer löslich. Auch in verdünnter Natronlauge löst es sich leicht und ebenso in Ammoniak, namentlich bei gelindem Erwärmen.

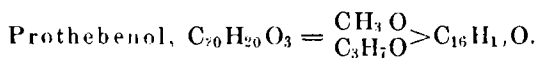
Die Analyse der bei 100—102° getrockneten Substanz gab folgende Werthe:

0.2012 g Sbst.: 0.4124 g CO₂, 0.1149 g H₂O.

0.2809 g Sbst.: 0.5739 g CO₂, 0.1688 g H₂O.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{J}$. Ber. C 55.76, H 6.06.

Gef. » 55.81, 55.72, » 6.34, 6.67.



Durch Einwirkung von Alkali auf das Jodmethylat dargestellt, schmilzt nach mehrmaligem Krystallisiren aus Eisessig bei 103—105°, indem es schon bei 99° erweicht. Unter dem Mikroskop erscheinen die Krystalle als rhombische Täfelchen, die bald durch Einschnürungen der Kanten in sternförmig ausgezackte Gebilde übergehen. Die Analyse ergab folgende Werthe für die bei 70° getrocknete Substanz:

0.3018 g Sbst.: 0.8584 g CO₂, 0.1798 g H₂O.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$. Ber. C 77.92, H 6.49.

Gef. » 77.57, » 6.62.

Das abgespaltene Amin wurde in der oben beschriebenen Weise auf sein Goldsalz verarbeitet und durch Schmelzpunkt wie Krystallform als salzsaures Trimethylamingoldchlorid identificirt.

0.1922 g Sbst. (vacuumtrocken): 0.0952 g Au.

$(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot \text{AuCl}_3$. Ber. Au 49.37. Gef. Au 49.53.

Prothebenol aus Thebenol.

1 g einmal aus Eisessig krystallisiertes Thebenol wurde in 25 ccm absolutem Alkohol gelöst, mit der einem Atom äquivalenten Menge Natrium (0.086 g) in 10 ccm absolutem Alkohol und einigen Cubikcentimetern Propyljodid (Sdp. 102°) versetzt und etwa 1/2 Stunde unter Rückfluss auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Verjagen des Alkohols schied sich beim Erkalten und Reiben ein graubraunes Product krystallinisch aus. Auf Thon gebracht und zweimal aus Eisessig umkrystallisirt, schmolz dasselbe bei 103—105° (bei 97° weich werdend) und zeigte unter dem Mikroskop dieselben rhombischen, sternförmigen Krystallgebilde wie das Spaltproduct, sodass dieselben als identisch zu betrachten sind.

Auffallend ist das Zusammenfallen der Schmelzpunkte für das Aethebenol und Prothebenol, die beide bei 103—105° schmelzen.

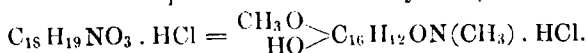
Einwirkung propylalkoholischer Salzsäure auf Thebeninchlorhydrat.

1 g Thebeninchlorhydrat wurde mit 2 ccm Propylalkohol und 4 ccm salzsäuregesättigtem Propylalkohol im Einschmelzrohr 2—3 Stunden auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten und Oeffnen des Rohres wurde von dem am Boden sitzenden, anscheinend unangegriffenen Rückstand abgegossen. Aus der Lösung schied sich beim allmählichen Verdunsten und beim Reiben ein krystallinisches Product ab, das auf Thon gebracht und aus Alkohol umkrystallisirt den Schmelzpunkt (220—221°) und die Krystallgestalt (sechseckige Blättchen) des Prothebeninchlorhydrats zeigte. Zur weiteren Identification wurde das Chlorhydrat mit wässriger Jodkaliumlösung in das Jodhydrat umgesetzt. Dasselbe, aus wässrigem Alkohol krystallisirt, zeigte unter dem Mikroskop dieselben rhombischen Blättchen und Säulchen, wie das Prothebeninjodhydrat und schmolz genau wie dieses (bei 100° getrocknet) bei 212—213°. Zum Unterschiede von dem in verdünnter Natronlauge glatt löslichen Thebeninchlorhydrat wird aus der wässrigen Lösung des erhaltenen Chlor- und Jod-Hydrats mit Natronlauge die Base gefällt.

Der ungelöst gebliebene Rückstand zeigte den Schmelzpunkt des Thebeninchlorhydrats 230—235° (bei 100° getrocknet).

II. Morphothebain und seine Derivate.

Morphothebainchlorhydrat,



10 g Thebain wurden nach Howard's Vorschrift mit 50 g reiner, concentrirter Salzsäure (1.19) im zugeschmolzenen Rohr 1/2—1 Stunde im Wasserbade erhitzt. Die beim Erkalten aus der dunkelbraun ge-

färbten Flüssigkeit im Rohr sich ausscheidende Krystallmasse wurde abgesaugt, mit concentrirter Salzsäure nachgewaschen und auf Thon gebracht. Das so gewonnene, von Howard als saures Chlorhydrat angesprochene, aus fast farblosen Nadelchen bestehende Product wurde alsdann auf dem Wasserbade mit Alkohol unter Rückfluss erwärmt, wobei es in Lösung geht, um sofort als neutrales Chlorid sich wieder auszuscheiden. Aus Wasser umkrystallisirt. erscheinen die Krystalle unter dem Mikroskop als in dicken Bündeln zusammenlagernde Nadeln. Schmp. $256-260^{\circ}$.

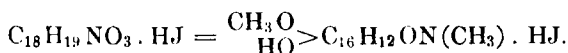
Eine Methoxylbestimmung nach Zeisel, mit der bei 100° getrockneten Substanz ausgeführt, ergab:

0.1705 g Sbst.: 0.1210 g AgJ.

$C_{13}H_{19}NO_3 \cdot HCl$. Ber. 1 CH_3O 9.29. Gef. 1 CH_3O 9.36.

Auf eine Kohlenwasserstoffbestimmung wurde verzichtet, weil die Differenzen für die beiden Formeln beim Jodhydrat grösser sind.

Morphothebainjodhydrat.



Das Jodhydrat wurde aus der wässrigen Lösung des Chlorhydrats mit wässriger Jodkaliumlösung gefällt, auf Thon gebracht und aus Wasser unter Zusatz von wenig Alkohol umkrystallisirt. Unter dem Mikroskop: In concentrischen Büscheln angeordnete Nadelchen, die bei $243-244^{\circ}$ schmelzen, nachdem sie bei 237° begonnen, weich zu werden.

Die Analyse des bei 107° getrockneten Productes ergab folgende Werthe:

0.1920 g Sbst.: 0.3572 g CO_2 , 0.0873 g H_2O .

0.2271 g Sbst.: 0.4256 g CO_2 , 0.1035 g H_2O .

0.2885 g Sbst.: 0.5396 g CO_2 , 0.1215 g H_2O .

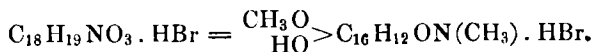
0.2964 g Sbst.: 0.1668 g AgJ (Zeisel).

$C_{13}H_{19}NO_3 \cdot HJ$. Ber. C 50.82, H 4.71, 1 CH_3O 7.29.

Gef. » 50.73, 51.11, 51.01, » 5.05, 5.06, 4.68, » 7.43.

$C_{17}H_{17}NO_3 \cdot HJ$ (Howard). Ber. C 49.63, H 4.33.

Morphothebainbromhydrat,



5 g Thebain wurden nach Howard's Vorschrift mit 15 ccm Bromwasserstoffsäure (1.49) im zugeschmolzenen Rohr im Wasserbade erhitzt. Das durch Kochen mit Alkohol erhaltene neutrale Bromid wurde aus Wasser umkrystallisirt, aus dem es in schönen, fast weissen Nadelchen herauskam, die getrocknet bei $270-275^{\circ}$ schmolzen.

Die Analyse des erst bei 100°, dann bei 140° getrockneten Productes ergab:

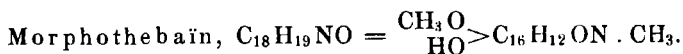
0.2862 g Sbst.: 0.6013 g CO₂, 0.1413 g H₂O.

0.2110 g Sbst.: 0.1446 g AgJ (Zeisel).

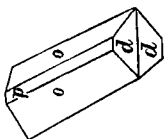
C₁₈H₁₉NO₃ · HBr. Ber. C 57.14, H 5.29, 1 CH₃O 8.20.

Gef. » 57.29, » 5.48, » 9.03.

C₁₇H₁₇NO₃ · HBr (Howard). Ber. C 56.4, H 4.94.



Den Angaben von Roser und Howard über diese Verbindung haben wir wenig hinzuzufügen. Sie wurde aus der wässrigen Lösung des Chlorhydrats rein weiss und amorph durch Soda gefällt, abgesaugt und auf Thon gebracht. Aus Methylalkohol krystallisirte dieselbe in millimeterlangen, wunderschön ausgebildeten, etwas bläulich gefärbten Krystallen des rhombischen Systems, die sich auffassen lassen als ein aus dem Makrodoma d und dem Brachydoma o gebildetes Oblongoktaëder, dessen Kanten o/o durch das basische Pinakoid p abgestumpft sind.



In Methylalkohol und Benzol ist die Base schwer löslich, leichter in Xylol und namentlich in Nitrobenzol, aus denen allen sie weiss und krystallisirt wieder herauskommt. In überschüssiger Natronlauge ist die Base leicht löslich und kann aus dieser Lösung mit verdünnten Mineralsäuren und Ammoniumsalzen gefällt werden. Mit concentrirter Schwefelsäure giebt sie keine Farbreaction. Der Schmelzpunkt der umkrystallisirten Base liegt bei 192–193° (nach Howard bei 191°).

Triacetylmorphothebaïn, C₂₄H₂₅NO₆.

2 g des Chlorhydrats wurden mit geschmolzenem Natriumacetat und überschüssigem Essigsäureanhydrid 2 Stunden unter Rückfluss auf dem Sandbade erhitzt. Das Reactionsproduct wurde einige Male mit Alkohol eingedampft, um das überschüssige Essigsäureanhydrid zu verjagen. Beim Versetzen mit Wasser fiel alsdann die unlösliche Acetylverbindung aus. Dieselbe wurde nach dem Abgiessen der Mutterlauge auf Thon gebracht und aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt. Der Schmelzpunkt der getrockneten Substanz wurde bei 193–194° gefunden, während Howard für sein Monacetylderivat 183° angiebt.

Die Analyse der bei 107° getrockneten Substanz ergab folgende Werthe:

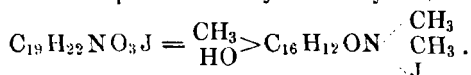
0.2054 g Sbst.: 0.5120 g CO₂, 0.1109 g H₂O.
 0.1477 g Sbst. (100°): 0.3682 g CO₂, 0.0801 g H₂O.
 0.3200 g Sbst.: 9.2 ccm N (16°, 746 mm).

C₂₄H₂₅NO₆. Ber. C 68.08, H 5.91, N 3.31.
 Gef. C 67.97, 67.98. » 5.99, 6.03. » 3.29.

C₁₇H₁₆NO₃(C₂H₃O) (Howard). Ber. C 70.01, H 5.7.

In mässig verdünnter Salzsäure ist die Acetylverbindung erst nach längerem Kochen löslich. Beim Erkalten der Lösung beginnt eine ölige Ausscheidung, die bald und namentlich beim Reiben fest und krystallinisch wird. Aus Alkohol umkrystallisirt, schmilzt das Product bei 165° unter Zersetzung (bei 150° beginnt Sinterung), ist also kein Morphothebain-Chlorhydrat. Das Product, das in Folge seines Chlorgehaltes als ein Chlorhydrat anzusprechen ist, ist im Gegensatz zu dem Acetylkörper in Natronlauge leicht löslich. Beim Kochen der Acetylverbindung mit verdünnter Schwefelsäure und einigen Tropfen Alkohol konnte die Abspaltung von Essigsäure an dem auftretenden Estergeruche deutlich beobachtet werden. Das Product wurde nicht näher untersucht.

Morphothebainjodmethylat,



5 g der freien amorphen Base wurden nach der Vorschrift von Howard und Roser in Methylalkohol gelöst und ca. eine Stunde mit überschüssigem Jodmethyl unter Rückfluss auf dem Wasserbade erwärmt. Dabei schied sich das Jodmethylat in schön ausgebildeten, quadratischen Täfelchen ab, die mehrmals aus concentrirter Essigsäure umkrystallisirt wurden. Schmp. 221–222°. Die Analyse gab folgende Zahlen für die bei 107° getrocknete Substanz:

0.2624 g Sbst.: 0.5009 g CO₂, 0.1215 g H₂O.
 0.2426 g Sbst.: 0.4638 g CO₂, 0.1131 g H₂O.
 0.2218 g Sbst.: 0.4272 g CO₂, 0.1047 g H₂O.
 0.1998 g Sbst.: 0.3847 g CO₂, 0.0945 g H₂O.
 0.3350 g Sbst.: 0.1795 g AgJ (Zeisel).
 0.3985 g Sbst.: 0.2352 g (OCH₃), 0.3889 g (NCH₃).

C₁₉H₂₂NO₃·J. Ber. C 51.94, H 5.01, 2 NCH₃ 6.83, 1 OCH₃ 7.06.

Gef. C 52.06, 52.14, 52.52, 52.51.

H 5.14, 5.18, 5.24, 5.24.

2 NCH₃ 6.22.

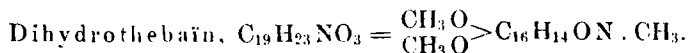
1 OCH₃ 7.07, 7.78.

Die Bestimmung der Stickstoff-Methyle hat Hr. Prof. Dr. Herzog nach der von ihm in Gemeinschaft mit Meyer angegebenen eleganten Methode gütigst ausgeführt, wofür wir auch an dieser Stelle verbindlichst danken.

Das Jodmethylat löst sich in verdünntem Alkali leicht auf; diese Lösung entwickelt beim Erwärmen kein Amin; ebenso wenig wurde eine Aminabspaltung beim Kochen der Verbindung mit concentrirtem Alkali beobachtet. Erst beim Schmelzen mit Kaliumhydroxyd trat Amentwicklung auf.

2 g des Jodmethylats wurden auf diese Weise verarbeitet. Das aus der salzsauren Lösung der überdestillirten basischen Dämpfe gefällte Goldsalz war kein einheitliches Product. Durch wiederholtes Umkrystallisiren konnte daraus Trimethylamingoldchlorid isolirt werden, welches durch Zersetzungspunkt und Krystallform identificirt wurde. Aus der Mutterlauge wurde noch ein bei 185° schmelzendes, in derben Tafeln krystallisirendes Goldsalz abgeschieden, in welchem vielleicht Dimethylaminaurat vorlag.

III. Dihydrothebain und seine Derivate.



Als endgültige Darstellungsmethode des Dihydrothebains ergab sich folgendes Verfahren: je 20 g Thebain wurden in einem 1–2 L fassenden Kolben in 300 ccm Alkohol gelöst. Der Kolben wurde, mit einem langen Rückflusskühler versehen, in ein Oelbad gebracht, dessen Temperatur auf 110–130° erhalten wurde und alsdann in die stark siedende Lösung im Verlauf von 3–4 Stunden ca. 70 g Natrium in dünnen Scheibchen eingetragen. Begann die Wasserstoffentwicklung träger zu werden, so wurde Alkohol nachgegeben, sodass bis zur Beendigung der Reduction die gesammte Alkoholmenge ungefähr 1 L betrug. In die so erhaltene Lösung wurde unter Zugabe von wenig Wasser etwa eine Stunde ein kräftiger Kohleensäurestrom eingeleitet. Der ausgeschiedene Brei konnte ohne Schwierigkeit durch einen Leinwandbeutel colirt werden. Die letzten, noch anhaftenden Laugen wurden mit der Filterpresse abgepresst. Das Filtrat, nochmals durch ein Faltenfilter gegeben, stellt eine klare, durch Luftoxydation sich oft roth färbende Flüssigkeit dar, die nun im Vacuum bis auf 50 ccm eingedampft wurde. Nachdem der letzte Alkohol auf dem Wasserbade verjagt war, hinterblieb eine dick-zähe, schmierige, braune Masse, die mit Wasser zerdrückt und über Nacht stehen gelassen, zu festen Klumpen erstarrte. Mehrmals mit wenig Wasser fein zerrieben, lieferten dieselben einen schwach gelblich gefärbten Brei, der auf Thon gebracht wurde. Die so gewonnene Substanz wurde in ganz wenig Benzol, in welchem sie sich ebenso wie in Alkohol, Chloroform und Aceton leicht löst, in Lösung gebracht und diese bis zur gerade beginnenden Trübung mit Ligroin versetzt. Als bald begann die Ausscheidung von dicken, nierenförmigen Krystallaggregaten, die aus lauter concentrisch angeordneten Nadelchen bestehen und unter

dem Mikroskop als quadratische Prismen erscheinen. In derselben Weise nochmals aus Benzol-Ligroin umkrystallisirt, zeigte die getrocknete Substanz den Schmp. 154° , nachdem sie bei 150° zu erweichen angefangen. Auch aus Essigester lässt sich dieselbe umkrystallisiren.

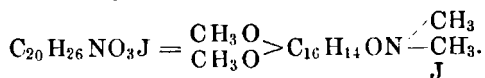
Die Analyse ergab für die bei $90-100^{\circ}$ getrocknete Substanz folgende Werthe:

- I. 0.2892 g Sbst.: 0.7754 g CO_2 , 0.1948 g H_2O .
 - II. 0.1995 g Sbst.: 0.5322 g CO_2 , 0.1352 g H_2O .
 - III. 0.2206 g Sbst.: 0.5912 g CO_2 , 0.1512 g H_2O .
 - IV. 0.1620 g Sbst.: 0.4340 g CO_2 , 0.1171 g H_2O .
 - V. 0.4088 g Sbst.: 15.8 ccm N (19° , 756 mm).
 - VI. 0.2277 g Sbst.: 0.3412 g AgJ (Zeisel).
- $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Ber. C 72.84, H 7.35, N 4.47, 2 CH_3O 19.81.
 Gef. » 72.84, 73.12, 72.75, 73.09, 73.06.
 H 7.35, 7.48, 7.53, 7.61, 8.03, N 4.47, 4.42.
 2 CH_3O 19.81, 19.77.

Gegen Alkali ist die Reductionsbase äusserst beständig. Sie wurde mit 30-procentiger Kalilauge eingekocht, bis geschmolzenes Alkali vorhanden war. Dabei verwandelte sich dieselbe in eine halb-feste, ölige Masse, welche plötzlich während des Kochens erstarrte. Die feste Masse wurde mechanisch vom Alkali getrennt und auf Thon gepresst; sie schmolz bei 265° . Mit etwas Wasser und Ammoniumchlorid erwärmt, lieferte diese Substanz wieder die bei $150-154^{\circ}$ schmelzende Base. Vielleicht ist der bei 265° schmelzende Körper das Kaliumsalz einer durch Aufspaltung aus dem Dihydrothebaïn entstandenen Verbindung.

Die Dihydrobase ist in Alkali etwas löslich. Reibt man sie mit verdünntem Alkali zusammen und filtrirt vom ungelösten Rückstand ab, so giebt das Filtrat mit Ammoniumchlorid eine Fällung. Der Schmelzpunkt der auf Thon getrockneten Substanz ist der der unveränderten Base, $150-154^{\circ}$.

Dihydrothebaïnjodmethylat,



10 g der zweimal umkrystallisirten Dihydrobase wurden in möglichst wenig heissem Alkohol gelöst und mit überschüssigem Jodmethyl versetzt. Das Gemisch erwärmt sich von selbst und beim Erkalten scheiden sich alsbald wunderschöne, vierseitige Prismen aus. Beim Reiben erstarrt die Lösung zu einem dicken Krystallbrei, der sofort mit wenig Alkohol digerirt, abgesaugt und auf Thon gebracht wurde. Nach zweimaligem Umkrystallisiren aus Alkohol ist der Schmelzpunkt des Jodmethylats $155-160^{\circ}$; die erhaltenen Nadeln

erscheinen unter dem Mikroskop als vierseitige Prismen. Die aus Wasser sich ausscheidenden Krystalle, mit bloßem Auge gesehen strahlig angeordnete Nadelchen, geben sich unter dem Mikroskop als parallel geriefte, balkenartige Krystallgebilde zu erkennen, ohne bestimmte Form. Der Schmelzpunkt der aus Wasser krystallisirten Verbindung liegt bei $75-80^{\circ}$. Die Substanz enthält 3 Moleküle Krystallwasser, welche durch Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure entfernt werden können, wobei der Schmelzpunkt auf $150-160^{\circ}$ ansteigt.

Wird die krystallwasserhaltige Substanz aus Alkohol krystallisirt, so geht sie wieder in das Jodmethylat vom Schmp. $155-160^{\circ}$ über, das ein Molekül Krystallalkohol enthält. Durch blosses Trocknen konnte derselbe nicht entfernt werden, da sich dabei die Substanz zersetzte. Wohl aber konnte er durch die bei der Elementaranalyse sich ergebenden Differenzen und eine Methoxylbestimmung nachgewiesen werden. Die letztere ergab für die nur 2 Methoxyle enthaltende Substanz Zahlen, die auf den Austritt dreier Alkyloxylen stimmen. Ebenso konnte festgestellt werden, dass das aus Methylalkohol krystallisirte Jodmethylat, das fast ebenso wie das aus Aethylalkohol krystallisirte schmilzt (154°), ein Molekül Methylalkohol enthält. Das Jodmethylat geht auf Zusatz einiger Tropfen verdünnter Natronlauge zu der in Wasser suspendirten Substanz sofort in Lösung, während Dihydrothebain in Alkali nur wenig löslich ist. Aus der Lösung fällt Ammoniumchlorid das Jodmethylat wieder gut krystallinisch aus. Durch gelindes Erwärmen wird die alkalische Lösung nicht zersetzt.

Krystallwasserbestimmung.

0.4276 g	Sbst. verloren bei 24 Stunden Stehen im Vacuum	0.0420 g H_2O .
0.7831 g	» » » 38 » » » »	0.0800 g »
0.4666 g	» » » 24 » » » »	0.0469 g »
0.3605 g	» » » 21 » » » »	0.0353 g »
0.5186 g	» » » 25 » » » »	0.0530 g »

$C_{19}H_{23}NO_3 \cdot CH_3J \cdot 3H_2O$. Ber. 3 H_2O 10.61.

Gef. » 9.82, 10.22, 10.05, 9.79, 10.22.

Kohlenwasserstoffbestimmungen.

a) Sbst. kryst. aus Wasser, bis zur Gewichtskonstanz im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

0.2615 g Sbst.: 0.5047 g CO_2 , 0.1405 g H_2O .

0.2500 g Sbst.: 0.4866 g CO_2 , 0.1340 g H_2O .

0.2617 g Sbst.: 0.5061 g CO_2 , 0.1383 g H_2O .

0.2943 g Sbst.: 0.2940 g AgJ (Zeisel).

b) Sbst. kryst. aus Aethylalkohol (10 Min. bei 90° getrocknet).

0.2222 g Sbst.: 0.4296 g CO_2 , 0.1314 g H_2O .

0.2402 g Sbst.: 0.4602 g CO_2 , 0.1405 g H_2O .

0.3069 g Sbst.: 0.4100 g AgJ (Zeisel).

c) Sbst. kryst. aus Methylalkohol (im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet).

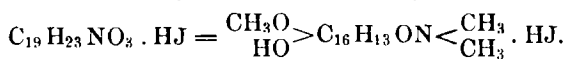
0.1625 g Sbst.: 0.3103 g CO₂, 0.0944 g H₂O.

a) C₁₉H₂₃NO₃ · CH₃J. Ber. C 52.75, H 5.71, 2 CH₃O 13.63.
Gef. » 52.63, 53.08, 52.74, » 5.97, 5.95, 5.87.
2 CH₃O 13.21.

b) C₁₉H₂₃NO₃ · CH₃J + C₂H₆O. Ber. C 52.69, H 6.39, 3 CH₃O 18.56.
Gef. » 52.73, 52.25, » 6.57, 6.49.
3 CH₃O 17.62.

c) C₁₉H₂₃NO₃ · CH₃J + CH₄O. Ber. C 51.74, H 6.16.
Gef. » 52.08, » 6.45.

Isodihydrothebaïn-Jodhydrat,



Ca. 1 g des Jodmethylats vom Schmp. 155–160° wurde in 3–4 ccm Wasser gelöst, mit 3 ccm wässriger, schweflicher Säure versetzt, einige Minuten aufgekocht, bis der Geruch nach schweflicher Säure verschwunden war und dann auf einem Uhr glase vorsichtig eingedampft. Die Lösung, die ziemlich stark sauer reagirt, wurde dann tropfenweise mit Ammoniak versetzt. Noch ehe Neutralisation eintrat, begann beim Reiben die Ausscheidung schöner, weisser Nadelchen. Auf Thon gebracht und nochmals aus heissem Wasser umkrystallisirt, schmolz die Substanz bei 230–235°. Die Verbindung ist ein Jodhydrat; aus der wässrigen Lösung fiel beim Zusatz von Ammoniak eine Base aus, die sofort krystallinisch wurde und bei 137–138° schmolz. Die Ausbeute aus je einem Gramm des Jodmethylats betrug 0.4–0.5 g des Jodhydrates.

Die Analyse des bei 100° getrockneten Präparates ergab folgende Werthe:

0.1627 g Sbst.: 0.3088 g CO₂, 0.0861 g H₂O.

0.3581 g Sbst.: 0.1852 g AgJ.

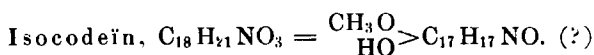
C₁₉H₂₃NO₃ · HJ. Ber. C 51.70, H 5.44, 1 CH₃O 7.03.
Gef. » 51.76, » 5.87, » 6.82.

Aus der wässrigen Lösung des so gewonnenen Jodhydrates wurde durch vorsichtigen Zusatz von Ammoniak oder Soda, wobei ein Ueberschuss zu vermeiden ist, weil sonst unter Zersetzung und Blaufärbung leicht Verharzung eintritt, die Base krystallinisch gefällt. Aus Ligroïn-Benzol umkrystallisirt, schmolz dieselbe bei 138°.

2 g dieser Isobase wurden mit Jodmethyl versetzt, wobei unter Erwärmung die Addition stattfindet, das überschüssige Jodmethyl wurde durch gelindes Erhitzen verjagt und der erhaltene feste Rückstand in Alkohol gelöst. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden auf

Thon gebracht und nochmals aus Wasser umkrystallisirt. Schmp. 210—215°. Aus der wässrigen Lösung konnte mit Ammoniak keine Base mehr gefällt werden.

2 g dieses neuen Jodmethylats wurden mit 20 ccm. 25-procentiger Kalilauge 10 Minuten im Kölbchen gekocht, dann nochmals 20 ccm 25-procentiger Kalilauge zugegeben und bis zur Kalischmelze eingekocht. Das in einer mit verdünnter Salzsäure beschickten Volhard'schen Vorlage aufgefangene Amin wurde auf das Goldsalz verarbeitet. Aus Wasser umkrystallisirt und bei 100° getrocknet, schmolz dasselbe bei 253—254° und zeigte unter dem Mikroskop die bekannten farnkraut-artigen Krystallgebilde des Trimethylamingoldsalzes. Das stickstoff-freie Spaltproduct konnte nicht gefasst werden.



Ca. 1 g reinstes Dihydrothebain (154°) wurde in Wasser suspendirt, durch Zutropfen von kalter, verdünnter Salzsäure in Lösung gebracht und diese durch vorsichtigen Zusatz von Sodalösung wieder gefällt. Die zuerst ausfallenden Antheile wurden, so lange sie sich noch zu einer zähen, klumpigen, graugefärbten Masse zusammenballten, abfiltrirt. Aus dem Filtrat wurden noch zwei Fractionen abgeschieden unter der Vorsicht, dass immer noch etwas unzersetztes Chlorhydrat in der Lösung verblieb. Diese beiden Fractionen wurden auf Thon gegeben. Es gelang so, eine weisse, amorphe Base zu erhalten, die gegen 55—60° zu sintern anfang, zwischen 70 und 80° zu einer zähen, durchscheinenden Masse schmolz und zum Unterschiede von dem schwerlöslichen Dihydrothebain in Alkali sehr leicht löslich war. Beim Kochen mit Ligroin schmolz die Substanz zusammen. Die darüber befindliche Lösung hinterliess beim Verdunsten eine schneeweisse, pulverige, amorphe Masse, die zwischen 70 und 80° schmolz. Mehrere mit dem so gereinigten Präparate ausgeführte Methoxylbestimmungen schienen für die Abspaltung einer Methoxylgruppe zu sprechen, gaben jedoch keine übereinstimmenden Resultate. (Für eine CH₃O-Gruppe berechnet 10.4 pCt.; gefunden 11.13 pCt.) Auch eine mit demselben Präparat ausgeführte Elementaranalyse gab darauf stimmende Werthe (berechnet für C₁₈H₂₁NO₃ 72.24 pCt. C und 7.02 pCt. H; gefunden 71.92 pCt. C, 7.37 pCt. H.)