

$C_6H_4N_2Cl_2 + 2C_{12}H_{12}N_2$ . Ber. C 66.30, H 5.15, N 15.47, Cl 13.08.  
Gef. » 66.27, » 5.39, » 15.53, » 13.37.

Die Substanz verpufft bei 121°. In kaltem Benzol ist sie nahezu unlöslich, heißes dagegen löst mit tiefröter Farbe. Beim Erkalten scheiden sich die violetten Krystalle unverändert wieder aus. Aus der Benzollösung des Körpers läßt sich durch Schütteln mit verdünnter Schwefelsäure das Benzidin als rein weißes Sulfat herausnehmen. Chloroform und Aceton lösen die Substanz schon in der Kälte mit rotgelber Farbe unter Dissoziation auf.

## 126. Paul Rabe und Andrew Mc Millan: Zur Kenntnis des Gnoskopins (*rac.* Narkotins).

[Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 14. März 1910.)

Das Gnoskopin hat H. Smith<sup>1)</sup> im Jahre 1878 in den bei der Reinigung des Narkotins hinterbleibenden Mutterlaugen aufgefunden. Später zeigten T. und H. Smith & Co.<sup>2)</sup>, daß es mit Narkotin isomer sei und aus ihm durch Erhitzen mit Eisessig auf 130° erhalten werden könne, und daß es bei der Behandlung mit Schwefelsäure und Braunstein dieselben Produkte wie Narkotin liefere.

Mit weiteren Umsetzungen des Gnoskopins hat sich G. Frerichs<sup>3)</sup> beschäftigt. Er bekam beim Schmelzen (unter Zusatz von Harnstoff, um die Zersetzungstemperatur zu mäßigen) Mekonin und führte es beim Behandeln seines Jodmethylats, entsprechend den von Roser<sup>4)</sup>, sowie von Freund und Frankforter<sup>5)</sup> beim Narkotin gemachten Erfahrungen in Narcein über. Auf Grund dieser Beobachtungen kam er zu dem Schluß:

»Da das Gnoskopin genau das gleiche Narcein liefert wie das Narkotin, so kann der Unterschied in der Struktur der beiden Isomeren nur sehr gering sein und kann nur in einer Verschiedenheit der Art der Bindung zwischen dem Opiansäure-Rest und dem Hydrokotarnin-Rest bestehen, welche bei der Bildung des Narceins wieder aufgeloben wird.«

Endlich hat vor wenigen Jahren der eine von uns das Gnoskopin wegen seiner bis dahin übersehenen Indifferenz gegenüber dem

<sup>1)</sup> Pharm. Journ. Trans. [3] 9, 82 [1878]; Chemischer Jahresbericht von Liebig und Kopp 1878, 873.

<sup>2)</sup> Pharm. Journ. Trans. 52, 794; diese Berichte 26, Ref. 593 [1893].

<sup>3)</sup> Arch. d. Pharm. 241, 259 [1903].

<sup>4)</sup> Ann. d. Chem. 247, 167 [1888]. <sup>5)</sup> Ann. d. Chem. 277, 57 [1893].

polarisierenden Licht als racemisches Narkotin angesprochen und die experimentelle Prüfung dieser Vermutung in Aussicht gestellt.

Den vorliegenden Beweis beabsichtigten wir im Rahmen einer größeren Untersuchung über die Hydramin-Spaltung<sup>1)</sup> bei Narkotin und Hydrastin zu erbringen. Indessen nötigt uns eine Notiz von W. H. Perkin jun. und R. Robinson: Synthese von *d,l*-Narkotin (Gnoskopin)<sup>2)</sup>, unsere Resultate zu veröffentlichen.

Zur Darstellung des Gnoskopins erhitzt man zweckmäßig Narkotin mit absolutem Alkohol unter Druck oder mit verdünntem Alkohol.

Versuch 1. 10 g Narkotin und 150 ccm absoluten Alkohols wurden im Rohr 6 Stunden bei 175° erhitzt. Aus der Reaktionsflüssigkeit hatten sich nach dem Erkalten 2.5 g Gnoskopin abgeschieden. Eine Aufarbeitung der Mutterlauge empfiehlt sich wegen weitgehender Zersetzung nicht.

Versuch 2. 50 g Narkotin, 800 ccm Alkohol und 800 ccm Wasser wurden 8 Tage am Rückflußkühler gekocht. Aus der erkalteten Lösung waren 6.5 g Gnoskopin auskristallisiert. Bei der Aufarbeitung der Mutterlauge resultierten

2.0 g Gnoskopin,  
3.0 » Nornarcein<sup>3)</sup>,  
1.8 » Mekonin,  
2.0 » Kotarnin.

Zusammensetzung und Eigenschaften. Das in der früher angegebenen Weise<sup>4)</sup> aus Chloroform-Alkohol umkristallisierte Gnoskopin diente zu folgenden Analysen und der noch fehlenden Molekulargewichtsbestimmung<sup>5)</sup>.

0.1016 g Sbst.: 0.2378 g CO<sub>2</sub>, 0.0487 g H<sub>2</sub>O. — 0.3477 g Sbst.: 11.2 ccm N (24°, 749 mm). — 0.2718 g Sbst. bewirkten beim Auflösen in 12.21 g Benzol eine Siedepunkterhöhung von 0.156°.

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>7</sub>N. Ber. C 63.93, H 5.57, N 3.39, Mol.-Gew. 413.

Gef. » 63.83, » 5.33, » 3.65, » 381.

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. **365**, 378 [1909].

<sup>2)</sup> Chemiker-Zeitung **34**, 249 (Cöthen, 10. März 1910).

<sup>3)</sup> Diese Berichte **40**, 3280 [1907]. <sup>4)</sup> Ebenda.

<sup>5)</sup> Beim Narkotin ist bisher eine Molekulargewichtsbestimmung nicht ausgeführt worden. Wir haben die Lücke ausgefüllt.

0.3540 g Sbst. bewirkten beim Auflösen in 11.92 g Benzol eine Siedepunkterhöhung von 0.185°.

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>7</sub>N. Ber. Mol.-Gew. 413. Gef. Mol.-Gew. 428.

Das gereinigte Gnoskopin vom Schmp. 232—233<sup>01)</sup> löst sich außerordentlich schwer in Alkohol<sup>2)</sup>, schwer in Benzol, leicht in heißem Chloroform. Eine Chloroformlösung ( $c = 1.055$ ) gab im 2-dm-Rohr keine Drehung; Gnoskopin ist daher optisch inaktiv.

Im Verhalten gegenüber Säuren oder Alkalien gleicht das Gnoskopin vollkommen dem Narkotin und stellt daher ebenfalls ein basisches Lacton dar. Es bläut, in verdünntem Alkohol suspendiert, rotes Lackmuspapier.

Das salzsaure Gnoskopin<sup>3)</sup>, mit der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure bereitet, krystallisiert in farblosen Nadeln, die bei 238° unter Zersetzung schmelzen. Das Salz erleidet beim Übergießen mit Wasser fast momentan Hydrolyse unter Abscheidung der Base.

0.3594 g Sbst.: 0.1136 g AgCl.

$C_{22}H_{23}O_7N.HCl$ . Ber. Cl 7.89. Gef. Cl 7.82.

Das gelbe Pikrat schmilzt bei 185°, das gelbbraune Pikronolat bei 232° unter Zersetzung.

Ein Natriumsalz läßt sich aus dem Gnoskopin durch Öffnung des Lactonringes wohl in verdünnt-alkoholischer Lösung herstellen, aber nicht in fester Form isolieren, da beim Einengen Gnoskopin als die am schwersten lösliche Verbindung zuerst ausfällt.

Das Gnoskopin-jodmethylat hat schon Frerichs<sup>4)</sup> kurz beschrieben. Wir fügen die Angabe des Zersetzungspunkts, ca. 168°, und seine Bereitungsweise hinzu.

6 g Gnoskopin wurden mit 300 ccm Alkohol und überschüssigem Jodmethyl 8 Stunden am Rückflußkühler erhitzt, wobei die Base allmählich in Lösung ging. Dann wurde das gebildete Jodmethylat durch Einengen zur Abscheidung gebracht.

Die Spaltungen des Gnoskopins verlaufen in ganz der gleichen Weise wie die des Narkotins. Bisher sind beschrieben worden: Oxydation mit Schwefelsäure und Braunstein<sup>5)</sup>; Schmelzen mit Harnstoff<sup>6)</sup>; Erhitzen mit verdünnter Essigsäure unter Bildung

<sup>1)</sup> Dieser Schmelzpunkt findet sich auch in der ersten Publikation über Gnoskopin (Pharm. Journ. Trans. [3] 9, 82 [1878]) angegeben. Später wurde, wohl an weniger reinen Präparaten, immer 228° beobachtet.

<sup>2)</sup> H. Smith, Pharm. Journ. Trans. [3] 9, 82 [1878]: 1:1500 Tle. kaltem Alkohol.

<sup>3)</sup> Die Angaben von T. und H. Smith, Pharm. Journ. Trans. 52, 794 [1893] über die Bildung eines Chlorhydrats,  $C_{22}H_{23}O_7N.HCl + 3H_2O$ , aus schwach angesäuerter wäßriger Lösung haben wir nicht nachgeprüft.

<sup>4)</sup> Arch. d. Pharm. 241, 268 [1903].

<sup>5)</sup> T. und H. Smith & Co., Pharm. Journ. Trans. 52, 794 [1893]; diese Berichte 26, Ref. 593 [1895].

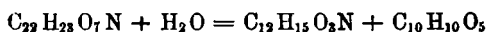
<sup>6)</sup> Frerichs, Arch. d. Pharm. 241, 268 [1903].

von Nornarcein<sup>1)</sup>; Umwandlung des Jodmethylats in Narcein<sup>2)</sup>). Wir haben noch zwei weitere Parallelversuche durchgeführt.

Oxydation mit Salpetersäure<sup>3)</sup>. Versuch mit Gnoskopin: 1.3 g Base wurden mit 3 g Salpetersäure vom spez. Gewicht 1.4 im Wasserbad bei 50° 3 Stunden erwärmt. Dabei schmolz das Gnoskopin zu einer gelblichen Masse, die sich ohne Entwicklung von Stickoxyden auflöste. Aus der Reaktionsflüssigkeit ließen sich nach Übersättigen mit Natronlauge 0.5 g Kotarnin (70% der Theorie) mit Hilfe von Äther isolieren.

Versuch mit Narkotin: 3.9 g Alkaloid lieferten bei entsprechender Behandlung 2.0 g Kotarnin.

Spaltung durch Erhitzen mit Wasser. Nach den Angaben der Literatur<sup>4)</sup> soll Narkotin beim Erhitzen mit Wasser unter Druck nach der Gleichung



in Hydrokotarnin und Opiansäure zerfallen und die so gebildete Opiansäure gleich weiter in Mekonin,  $C_{10}H_{10}O_4$ , unter Reduktion und Lactonbildung übergehen. Nach unseren Beobachtungen scheinen diese Angaben richtig zu sein.

Versuch mit Narkotin. 5 g Narkotin wurden mit 8 g Wasser 7 Stunden auf 140° im Rohr erhitzt. Aus dem Reaktionsprodukt ließen sich nach dem Versetzen mit Salzsäure 0.2 g Mekonin als neutraler und nach Zusatz von Alkali 0.2 g Hydrokotarnin als basischer Bestandteil isolieren.

Versuch mit Gnoskopin. 5 g Gnoskopin gaben, mit 30 g Wasser in gleicher Weise erhitzt, 0.2 g Mekonin und 0.05 g Hydrokotarnin.

Versuche, das optisch inaktive Gnoskopin zu aktivieren. Die Salze des Gnoskopins mit den optisch-aktiven Säuren Wein-, China-, Camphersulfo- und Brom-camphersulfosäure sind sämtlich wegen geringen Krystallisationsvermögens nicht für eine fraktionierte Krystallisation zu gebrauchen. Wir mußten daher unsere Zuflucht zu einem Salz der quartären Ammoniumbase nehmen, nämlich zu dem bromcamphersulfosauren Gnoskopinmethylhydroxyd. Zuerst beschreiben wir das betreffende Salz der Narkotinreihe.

Narkotinmethyl-bromcamphersulfonat. Man gewinnt es durch Umsetzung von Narkotinjodmethylat mit bromcamphersulfosaurem Silber in wäßrig-alkoholischer Lösung. Das Salz scheidet sich in Form von farblosen Nadelchen ab, die bei ca. 231° unter Zersetzung schmelzen und sich sehr schwer in Wasser lösen.

0.3074 g Sbst.: 0.0988 g  $BaSO_4$ . — 0.3260 g Sbst.: 5.8 ccm N (24°, 748 mm).

<sup>1)</sup> Rabe, diese Berichte **40**, 3280 [1907].

<sup>2)</sup> Frerichs, Arch. d. Pharm. **241**, 268 [1903].

<sup>3)</sup> Anderson, Ann. d. Chem. **86**, 187 [1853].

<sup>4)</sup> Diese Berichte **8**, 550 [1875]; **9**, 73 [1876].

$C_{23}H_{40}O_{11}NBrS$ . Ber. N 1.90, S 4.34.

Gef. » 2.01, » 4.49.

Optisches Drehungsvermögen in absolutem Äthylalkohol: beobachteter Winkel  $\alpha_D^{23}$  (200 mm) = + 5.08° ( $c = 2.515$ ); also  $[\alpha]_D^{23} = + 101.0^\circ$ .

Gnoskopinmethyl-bromcampfersulfonat. Es wurde in gleicher Weise aus Gnoskopinjodmethylat bereitet.

0.4146 g Sbst.: 0.1382 g  $BaSO_4$ .

$C_{23}H_{40}O_{11}NBrS$ . Ber. S 4.34. Gef. S 4.56.

Das Salz wurde durch Abkühlen seiner übersättigten wäßrigen Lösung erst auf 50° und dann auf 30° in zwei Fraktionen zerlegt.

Optisches Drehungsvermögen in absolutem Äthylalkohol: beobachteter Winkel:

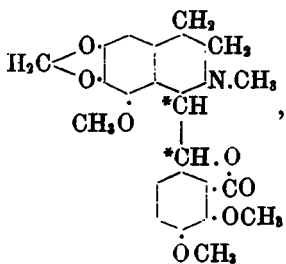
Präparat (50°):  $\alpha_D^{23}$  (200 mm) = + 3.27° ( $c = 2.509$ )

» (30°):  $\alpha_D^{23}$  (200 mm) = + 2.12° ( $c = 2.513$ ).

Wir sehen also, daß das Gnoskopinmethyl-bromcampfersulfonat in Fraktionen von verschiedenem Drehungsvermögen zerlegbar ist. Die Drehungsrichtung dieser Fraktionen ist die nämliche wie beim Salz aus Narkotin.

### Zusammenfassung.

Wenn wir die mitgeteilten Tatsachen überblicken, so ergibt sich aus der Gleichheit der prozentischen Zusammensetzung, aus den übereinstimmenden Resultaten der Molekulargewichtsbestimmungen, aus dem gleichen Verhalten gegenüber Säuren und Alkalien, aus dem gleichen Verlauf einer ganzen Reihe chemischer Umwandlungen, endlich aus der Inaktivierung des Narkotins zu Gnoskopin und aus der Zerlegung des Gnoskopinmethyl-bromcampfersulfonats, daß das Gnoskopin als *rac.* Narkotin aufzufassen ist.



Das Narkotin, enthält zwei asymmetrische Kohlenstoffatome \*. Es sind daher 4 optisch aktive und zwei racemische Formen möglich. Es bleibt vor der Hand unentschieden, welche dieser Formen im linksdrehenden Narkotin und in dem optisch-inaktiven Gnoskopin vorliegt.

Es dürfte kaum zweifelhaft sein, daß das Gnoskopin sich nicht ursprünglich im Mohnsaft vorfindet, sondern erst bei der Aufarbeitung des Opiums durch Racemisierung aus Narkotin entsteht.