

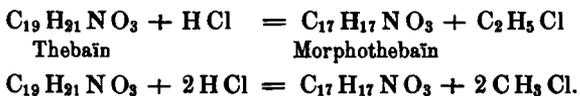
329. W. C. Howard und W. Roser: Ueber Thebain.

[Aus dem chemischen Institut zu Marburg.]

(Eingegangen am 11. Juni.)

In Diesen Berichten ¹⁾ hat Howard eine Untersuchung über Thebain mitgetheilt, deren Hauptergebnisse folgende sind:

1. Die Charakterisirung des Thebains als tertiäre Base.
2. Die Beobachtung der Spaltung des Thebains unter dem Einflusse von concentrirter Chlor- oder Bromwasserstoffsäure im Sinne einer der folgenden Gleichungen:

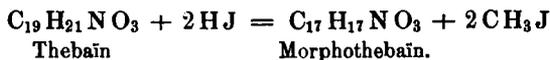


Die Frage, ob bei diesem Uebergange des Thebains in Morphothebain ein Aethyl oder zwei Methyle abgespalten würden, musste damals offen gelassen werden; es gelang nur, einen Acetylrest in das Morphothebain einzuführen, also nur ein Hydroxyl in dieser Base nachzuweisen, aber es wurde darauf hingewiesen, dass dies negative Resultat bezüglich einer zweiten Hydroxylgruppe zu keinem Schlusse berechtige, weil die Acetylrung eines Hydroxyls nicht überall gleich leicht, so z. B. im Morphin die des zweiten Hydroxyls, unter Umständen gar nicht gelinge. Als Wahrscheinlichkeitsgrund gegen die Annahme eines Aethoxyls im Thebain wurde auch bemerkt, dass das Aethyl als Bestandtheil in der Natur vorkommender Verbindungen nur sehr selten beobachtet worden ist.

Zur Ergänzung der damaligen Beobachtungen wurde noch das Morphothebain in seinem Verhalten gegen Alkylhalogene und die Spaltung des Thebainmethylhydroxyds untersucht ²⁾, und neuerdings gelang es zu entscheiden, nach welcher der beiden obigen Gleichungen die Spaltung des Thebains stattfindet.

Einwirkung von Halogenwasserstoffsäuren auf Thebain.

Eine quantitative Bestimmung des bei der Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf Thebain in Form von Jodalkyl austretenden Alkyls nach der ebenso werthvollen wie eleganten Methode von Zeissel ³⁾ beweist, dass jene Reaction im Sinne der zweiten obigen Gleichung stattfindet:



¹⁾ Howard, Diese Berichte XVII, 527.

²⁾ Howard, Inauguraldissertation. Marburg 1885.

³⁾ Zeissel, Mon. f. Chem. 6, 989.

Nach Zeissel wird die zu untersuchende Verbindung mit Jodwasserstoff gekocht und das entstehende Methyljodid, welches zur Entfernung von Jod und Jodwasserstoff einen mit amorphem Phosphor beschickten Geissler'schen Absorptionsapparat passirt, durch alkoholische Silberlösung zersetzt und als Jodsilber gewogen. Drei Analysen, welche genau nach der Vorschrift von Zeissel ausgeführt wurden, gaben unter sich stimmende Zahlen, die Rechnung ergab jedoch, dass aus einem Molekül Thebaïn 2,3—2,4 Moleküle Methyljodid gebildet seien, es musste daher eine Fehlerquelle vorliegen und diese fand sich leicht in der zur Zersetzung benutzten Jodwasserstoffsäure. Diese war vermittelt Phosphor und sublimirtem Jod dargestellt und zweimal destillirt worden, trotzdem muss sie eine Verunreinigung enthalten, welche flüchtig ist und durch Phosphor und Wasser nicht zurückgehalten wird; 10 ccm dieser Jodwasserstoffsäure lieferten für sich im Zeissel'schen Apparat gekocht 0,0812 g Jodsilber, diese Menge musste bei jeder Analyse des Thebaïns, da auch je 10 ccm der Jodwasserstoffsäure verwendet worden waren, in Abzug gebracht werden.

- 1) 0,2887 g Thebaïn gaben 0,4561 g Jodsilber = 0,0291 g Methyl.
- 2) 0,3204 g Thebaïn gaben 0,4899 g Jodsilber = 0,03127 g Methyl.
- 3) 0,2822 g Thebaïn gaben 0,4212 g Jodsilber = 0,0269 g Methyl.

Berechnet	Gefunden		
für $C_{17}H_{15}O_3N(CH_3)_2$	I.	II.	III.
CH_3 9,64	10,08	9,76	9,53 pCt.

Obwohl es nicht gelingt, durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf Thebaïn das Morphothebaïn darzustellen, ist man doch berechtigt, eine ganz analoge Zersetzung unter dem Einflusse von Chlor- und Bromwasserstoff anzunehmen und man hat daher das Thebaïn als Dimethyläther des Morphothebaïns:



zu betrachten, denn die Wahrscheinlichkeit, dass eine der Methylgruppen vom Stickstoff abgespalten sei, ist an und für sich gering und die nachstehenden Versuche beweisen auch die tertiär-basische Natur des Morphothebaïns.

Das ausführliche, vergleichende Studium der physikalischen Eigenschaften der Verbindungen ermöglicht in vielen Fällen einen Schluss auf ihre Constitution und ebenso hat man nun auch das physiologische Verhalten jener verwerthen wollen, geht aber hierin doch wohl zu weit. Coppola ¹⁾ fand hervorragend toxische Eigenschaften bei einer Anzahl von Verbindungen, welche ein Vinyl enthalten, und vermuthet

¹⁾ F. Coppola, Gazz. chim. 1885, 343.

ein solches im Thebain, welches er deshalb als Vinylmorphin, $C_{17}H_{18}NO_2(O C_2H_5)$, betrachtet wissen will.

Das Morphothebain ist nicht giftig; eine Lösung des Hydrochlorids, in Mengen bis zu 0.2 g einem Meerschweinchen injicirt, blieb nach Versuchen, die Dr. Schuchhardt auf unser Ersuchen vornahm, ganz ohne Wirkung.

Addition von Alkylhalogenen an Morphothebain.

Da die Möglichkeit nicht ausgeschlossen war, dass concentrirte Halogenwasserstoffsäuren ein mit dem Stickstoff des Thebains verbundenes Alkaloid abgespalten hätten, war es von Interesse, zu beweisen, dass das Morphothebain wie das Thebain eine tertiäre Base sei; dieses folgt denn auch aus seiner Fähigkeit, mit Alkylhalogenen zu Ammoniumsalzen zusammenzutreten.

Morphothebainmethyljodid. Wenn man die Base mit Methyljodid in methylalkoholischer Lösung einige Zeit im Wasserbad erwärmt, findet eine Ausscheidung von Krystallen statt, welche die Form quadratischer Tafeln haben und etwas braun gefärbt sind. In Alkohol ist diese Verbindung nicht löslich, sie konnte dagegen aus starker Essigsäure leicht umkrystallisirt werden. Die Analyse beweist die Zusammensetzung $C_{17}H_{17}NO_3 \cdot CH_3J$.

	Berechnet	Gefunden	
		I.	II.
C	50.8	50.78	51.1 pCt.
H	4.7	5.4	5.5 »

Morphothebainäthyljodid. Eine ätherische Lösung der Base wurde auf dem Wasserbade mit Aethyljodid erwärmt; das sich ausscheidende Additionsproduct ist wie das Morphothebainmethyljodid in Alkohol unlöslich. Aus Essigsäure umkrystallisirt, liefert es gut ausgebildete, anscheinend rhombische Krystalle.

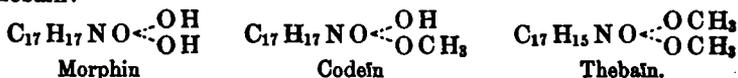
Das Morphothebainbenzylchlorid, auf gleiche Weise dargestellt, bildet kleine Nadeln; es ist in Wasser ziemlich leicht löslich¹⁾ wenig dagegen in Alkohol.

Zersetzung des Thebainmethylhydroxyds.

v. Gerichten und Schrötter konnten beweisen, dass das Morphin ein Derivat des Phenanthrens sei, sie erhielten diesen Kohlenwasserstoff sowohl durch Vermittelung einer Destillation mit Zinkstaub¹⁾ als auch aus den Zersetzungsproducten der Ammoniumhydroxyde

¹⁾ v. Gerichten und Schrötter, Ann. Chem. Pharm. 210, 105.

der Morphinäther ¹⁾. Neuerdings sind daran sich anschliessende Beobachtungen von O. Fischer und v. Gerichten ²⁾ mitgetheilt worden. Von Interesse war es auch, Beziehungen des Thebains zum Phenanthren aufzufinden, welche man erwarten durfte bei den nach den Formeln sich ergebenden einfachen Beziehungen zwischen Morphin, Codein und Thebain:



Die in dieser Richtung angestellten Versuche haben keine abgeschlossenen Resultate gegeben, da das schwer zugängliche Thebain die Versuche nur mit kleinen Mengen gestattete, dieselben mögen aber doch hier mitgetheilt werden, da sie für weitere Untersuchungen nicht ganz werthlos sein dürften.

Versetzt man fein gepulvertes Thebainmethyljodid, in Wasser suspendirt, mit frischgefälltem Silberoxyd, so macht sich schon beim Stehen in der Kälte ein Geruch nach Trimethylamin bemerkbar. Zur Vollendung der Umsetzung wurde nach eintägigem Stehen und Filtration des Jodsilbers im Wasserbad erwärmt und zugleich Wasserstoff durch die Lösung geleitet. Die entstehende flüchtige Base wurde in Chlorwasserstoffsäure aufgefangen. Während des Erwärmens schieden sich aus der Lösung dunkelgefärbte, theerige Producte ab; als nach mehrstündigem Erwärmen die Reaction beendet schien, wurde Wasserdampf eingeleitet, um die flüchtigen Basen vollkommen überzutreiben.

Die salzsaure Lösung der flüchtigen Basen wurde eingedampft und die concentrirte Lösung der zurückbleibenden Hydrochloride mit Platinchlorid versetzt, wodurch ein gelbes Platinsalz krystallinisch ausgefällt wurde. Dieses war schon in kaltem Wasser löslich, aber unlöslich in Alkohol; aus Wasser umkrystallisirt, wird es in kleinen, glänzenden Blättchen erhalten. Da eine mikroskopische Untersuchung zeigte, dass noch kleine Verunreinigungen anhafteten, wurde das Salz mit heissem Alkohol behandelt, es sah dann vollkommen homogen aus. Die Analyse gab folgende Resultate:

0.4275 g gaben 0.2137 g Kohlensäure und 0.1385 g Wasser.

0.1973 g gaben 0.073 g Platin.

Gefunden					
C	13.6	H	3.59	Pt	37.05 pCt.

Aus diesen Zahlen berechnet sich die Formel des Trimethylaminplatinsalzes, $(\text{C}_3\text{H}_9\text{N} \cdot \text{HCl})_2 \cdot \text{PtCl}_4$, welches verlangt:

C	13.5	H	3.77	Pt	37.16 pCt.
---	------	---	------	----	------------

¹⁾ v. Gerichten und Schrötter, diese Berichte XV, 1484. 2179.

²⁾ Diese Berichte XIX, 792.

Allerdings ist das Platindoppelsalz des Trimethylamins nach A. W. Hofmann und Hesse¹⁾ in Alkohol leicht löslich, indessen behauptet Eisenberg²⁾ die Schwerlöslichkeit jenes Salzes, Merling³⁾ fällt dasselbe durch Alkohol aus der wässrigen Lösung, und diese Beobachtung konnte durch einen Versuch mit Trimethylamin bestätigt werden. Einen sicheren Nachweis der Identität unserer Base mit Trimethylamin konnten wir leider nicht erbringen, da zur Analyse die ganze Menge des erhaltenen Salzes verbraucht war, die Zahlen lassen aber kaum einen Zweifel.

Der Rückstand von der Zersetzung des Thebainmethylhydroxyds, die wässrige Lösung und die schon erwähnten ausgeschiedenen theerigen Producte bieten einer Untersuchung viele Schwierigkeiten.

In der wässrigen Lösung sind noch basische Körper, welche in Form der Platinsalze abgeschieden werden konnten, es wurde jedoch keine einheitliche Verbindung aus derselben gewonnen.

Die nicht basischen Spaltungsproducte wurden einer successiven Behandlung mit Eisessig, mit Alkohol und Chloroform unterworfen und die schwerlöslichen Producte sodann in wenig Nitrobenzol gelöst. Auf Zusatz von Petroleumäther schieden sich aus dieser Lösung bei längerem Stehen kleine Nadeln ab.

Diese Nadeln enthalten keinen Stickstoff, sie sind wenig löslich in Alkohol, unlöslich in Petroleumäther, Chlorwasserstoffsäure und Alkalien, löslich dagegen in Essigsäure, Nitrobenzol oder Chloroform. Bei 280° schmilzt die Verbindung noch nicht.

Die Analyse dieser Verbindung von verschiedener Darstellung gab für die Zusammensetzung $C_{14}H_{12}O_3$ stimmende Zahlen.

0.2385 g gaben 0.6485 g Kohlensäure und 0.1152 g Wasser.

0.1469 g gaben 0.3908 g Kohlensäure und 0.0730 g Wasser.

0.1798 g gaben 0.4848 g Kohlensäure und 0.0910 g Wasser.

	Berechnet	Gefunden		
		I.	II.	III.
C	73.6	74.1	72.5	73.5 pCt.
H	5.26	5.3	5.5	5.6 »

Ueber die Natur dieser Verbindung können wir uns keine Vorstellung machen, die Unlöslichkeit in Alkalien schliesst die Anwesenheit von Hydroxylen aus, sonst hätte man an ein Oxyphenanthren-derivat denken können, wir glauben es immerhin als wahrscheinlich

¹⁾ Hesse, Ann. Chem. Pharm. 222, 232.

²⁾ Eisenberg, Diese Berichte XII, 1667.

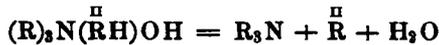
³⁾ Merling, Ann. Chem. Pharm. 216, 333.

hinstellen zu dürfen, dass Beziehungen zum Phenanthren vorhanden sind¹⁾.

Aus dem Theer, welcher bei der Zersetzung des Thebainmethylhydroxyds entsteht, konnten ausser der Verbindung $C_{14}H_{12}O_3$ keine Producte isolirt werden, es schienen phenolartige Körper entstanden zu sein, die Zersetzung verläuft offenbar sehr complicirt, die Ausbeute an jener Verbindung $C_{14}H_{12}O_3$ ist nur gering.

Ein bedeutsamer Unterschied des Thebains vom Morphin resp. Codein zeigt sich darin, dass das Thebain sich schon nach Anlagerung eines Alkyljodids spaltet, während aus dem Codein das Methylmorphin dargestellt werden muss und erst die aus diesem entstehende Ammoniumbase der Spaltung unterliegt.

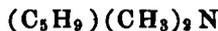
Unsere Kenntnisse über die Spaltung der Ammoniumbasen unter Einwirkung von Wärme verdanken wir A. W. Hofmann²⁾; nach seinen Untersuchungen zerfallen die aliphatischen Ammoniumhydroxyde unter Temperatureinfluss im Sinne der Gleichung:



und eine vorhandene Methylgruppe bleibt stets mit dem Stickstoff verbunden.

Dieser Gesetzmässigkeit schienen sich die Beobachtungen bei Piperidin und Coniin nicht unterzuordnen. Bei dem Dimethylpiperylammoniumhydroxyd, $(C_5H_{10})CH_3N \cdot CH_3OH$, erwartete Hofmann einen Zerfall der Gruppe C_5H_{10} , statt dessen entsteht unter einfacher Abspaltung von Wasser $C_7H_{16}N \cdot OH - H_2O = C_7H_{15}N$ eine tertiäre Base, das Dimethylpiperidin.

Durch Einwirkung von Chlorwasserstoff auf Dimethylpiperidin wird das tertiäre Methylpiperidin zurückgebildet; diese Beobachtung veranlasste Hofmann für Dimethylpiperidin die Constitution

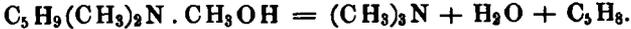


zu verwerfen und anzunehmen, dass das zweite Methyl ein Wasserstoffatom der Gruppe C_5H_{10} vertreten habe, jenes also: $C_5H_9 \cdot CH_3(CH_3)N$ sei, denn aus einer Verbindung der ersten Constitution hätte bei Herausnahme eines Methyls ein secundäres Methylpiperidin entstehen müssen.

¹⁾ Um solche nachzuweisen, wurde die Einwirkung oxydirender Reagentien versucht und Salpetersäure in Essigsäure lieferte eine rothbraune, in Alkalien lösliche Verbindung, welche nach einer Analyse die Zusammensetzung $C_{12}H_8O_3$ hätte (vergl. Howard, loc. cit.).

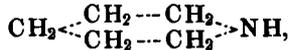
²⁾ A. W. Hofmann, Diese Berichte XIV, 494, 659, 705.

Erst das Additionsproduct des Dimethylpiperidins mit Jodmethyl, das Trimethylpiperylammoniumhydroxyd zerfällt in dem von Hofmann erwarteten Sinne:



Bzüglich der Constitution des Dimethylpiperidins oder des analogen Dimethylconiins sind später¹⁾ andere Ansichten ausgesprochen worden, nach Ladenburg würde doch die von Hofmann abgelehnte Formel die richtige sein.

Es lässt sich nun auf Grund der allgemein anerkannten Constitutionsformel des Piperidins,



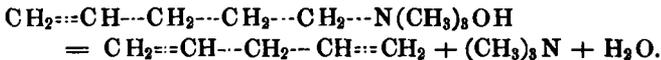
zeigen, dass das Verhalten des Methylpiperidins vollkommen den von Hofmann entdeckten Gesetzmässigkeiten entspricht. Die Umwandlung des Dimethylpiperidylammoniumhydroxyds verläuft ganz analog derjenigen des Trimethyläthylammoniumhydroxyds. Bei dem letzteren wird die Aethylgruppe vom Stickstoff losgelöst und es findet Zerfall statt, auch in dem Dimethylpiperidylammoniumhydroxyd wird eine Bindung zwischen Kohlenstoff und Stickstoff gelöst, es tritt jedoch kein Zerfall des Moleküls ein, weil das Alkyl zweierthig mit dem Stickstoffatom verbunden ist. Die folgenden Formeln zeigen die vollkommene Analogie:



Man kommt so zu der Constitution des Dimethylpiperidins, welche auch Ladenburg aufgestellt hat:



und die aus diesem mit Jodmethyl entstehende Ammoniumbase spaltet sich dann wie die aliphatischen Ammoniumhydroxyde:

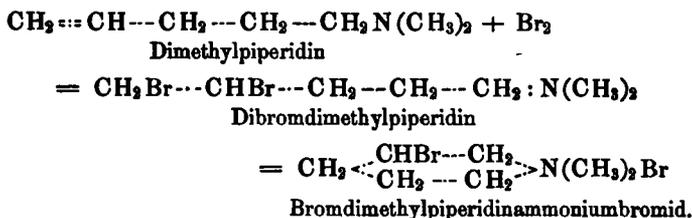


Die von Hofmann beobachtete Zurückverwandlung des Dimethylpiperidins in Methylpiperidin ist dann wohl auf eine primäre Addition von Chlorwasserstoff, Bildung eines Ammoniumchlorids und nachfolgende Abspaltung von Chlormethyl zurückzuführen. Auf eine derartige Interpretation weist auch die Beobachtung Merling's²⁾ hin,

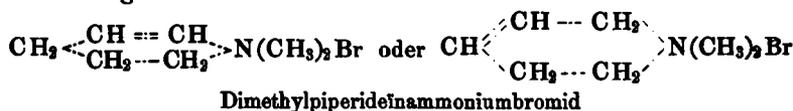
¹⁾ Michael, Diese Berichte XIV, 3105. Ladenburg, Diese Berichte XVI, 2059.

²⁾ G. Merling, Diese Berichte XVII, 2139.

welcher als Einwirkungsproduct von Brom auf Dimethylpiperidin ein Ammoniumbromid erhielt; dieses würde nach obiger Auffassung erst secundär aus einem Dibromdimethylpiperidin entstanden sein und ein solches hat Merling auch beobachtet:



Nach Merling wird die Lösung dieses mit Silberoxyd behandelten gebromten Ammoniumbromids beim Kochen wieder neutral, es entsteht die als Dimethylpiperideinammoniumbromid zu bezeichnende Verbindung



und das Hydroxyd dieser Ammoniumverbindung liefert in der Wärme das Dimethylpiperidein, welches Ladenburg¹⁾ zuerst kennen lehrte und für welches nach seiner Bildungsweise vier verschiedene Constitutionsformeln in Frage kommen.

Mit diesem Dimethylpiperidein kann man die Reihe der von Merling beobachteten, damals etwas anders gedeuteten, Umwandlungen des Dimethylpiperidins wiederholen und es ist dadurch auch ein Weg gegeben zur Synthese von Piperidinderivaten aus aliphatischen Aminen mit der Atomgruppierung:



Versuche in der Richtung möchten wir uns vorbehalten.

Der Umwandlung des Methylpiperidins in Dimethylpiperidin entspricht die des Methylconiins in Dimethylconiin, des Tropins in Methyltropin, des Codeins in Methylmorphimethin und Methylmorphiäthin und anderer analoger Umwandlungen von Morphinderivaten, man könnte diese Reactionsvorgänge als Hofmann'sche Spaltung innerhalb des Moleküls bezeichnen; die Ammoniumhydroxyde der Umwandlungsproducte unterliegen dann der Spaltung in stickstofffreie Verbindungen und einfachere Basen.

Man wird hiernach zu dem Schlusse geleitet, dass die Basen, bei welchen eine zweimalige Addition eines Jodalkyles

¹⁾ Ladenburg, Diese Berichte XIV, 1346; XV, 1024.

nothwendig ist, um zu einem Ammoniumhydroxyd zu gelangen, welches beim Erhitzen zerfällt, ein zweiwerthiges Radical an Stickstoff gebunden, einen Kohlenstoff-Stickstoffring, enthalten.

Da nun das Thebain sich schon nach Anlagerung eines Alkyljodids so leicht spaltet, kann man umgekehrt schliessen, dass in diesem der Stickstoff nicht in einem Ring gebunden ist, es wäre dann nicht als Pyridin-Derivat aufzufassen.

330. Eug. Lellmann und C. Stickel: Ueber Benzylenderivate.¹⁾

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der Universität Tübingen.]
(Eingegangen am 7. Juni; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Im Anschluss an die Untersuchungen, die der Eine²⁾ von uns über aromatische und fette Diamine ausgeführt hatte, schien es wünschenswerth, auch solche Diamidobasen in den Kreis der Betrachtungen zu ziehen, welche eine Amidogruppe im Kern, die andere in der Seitenkette enthalten. Die einfachsten Verbindungen dieser Art würden die

drei isomeren Benzylendiamine³⁾ $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array}$ sein, welche wahrschein-

lich am bequemsten aus den betreffenden Nitrobenzylaminen gewonnen werden konnten. Bis jetzt gelang es indessen nicht, dieser Substanzen habhaft zu werden, deren Darstellung wir auf zwei verschiedenen Wegen versucht haben.

Bei einer Wiederholung der Versuche von Strakosch⁴⁾, welcher Ammoniak auf Paranitrobenzylchlorid einwirken liess, erhielten wir ebenfalls nur die secundäre und tertiäre Base. Nicht glücklicher waren

¹⁾ Auszug aus der Inaug.-Diss. v. C. Stickel, Tübingen, 1886.

²⁾ Lellmann, Ann. Chem. Pharm. 221, 1; 228, 199, 244; Diese Berichte XIX, 808.

³⁾ Für den Atomcomplex $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4\text{---} \\ | \\ \text{CH}_2\text{---} \end{array}$ möchten wir den Namen Benzylenrest vorschlagen, um anzudeuten, dass sich derselbe zum Benzylidenrest so verhält wie der Aethylen- zum Aethylidenrest.

⁴⁾ Diese Berichte VI, 1056.