

Es ergaben sich dabei gewisse Uebereinstimmungen neben charakteristischen Unterschieden, wie aus folgender kurzer Zusammenfassung der Ergebnisse ersichtlich ist.

»Die pharmakodynamische Wirkung der beiden Substanzen ist eine verschiedene. Wirkungen auf die Psyche haben beide Präparate nicht gezeigt. Das salzsaure Salz des Dimethylaminoäthyläthers vom Methylmorphol ruft locale Entzündungserscheinungen hervor, denn es besitzt eine lymphagoge Wirkung (ähnlich dem Codeinon).

Das salzsaure α -Methylmorphimethin ist reizlos. — Beide Substanzen sind Athemgifte, sie lähmen zuerst die Athmung, während die andern Körperfuntionen noch erhalten bleiben. Aber das salzsaure α -Methylmorphimethin macht in kleinen Dosen die einzelnen Athemzüge tiefer, was den schädigenden Einfluss auf die Athmung übercompensirt. Es könnte ihm also wohl eine beruhigende Wirkung auf Athembeschwerden zukommen (wie dem Heroïn).

Der Dimethylaminoäthyläther des Methylmorphols zeigt diese Wirkung nicht.«

Ich erfülle eine angenehme Pflicht, indem ich meinem Assistenten Hrn. Dr. H. Hörlein für seine vortreffliche Hülfe bei dieser Arbeit auch an dieser Stelle herzlichen Dank sage.

554. L. Knorr und R. Pschorr: Ueber den Abbau des Morphothebains zu stickstofffreien Phenanthrenderivaten.

(Vorgetr. von Hrn. Pschorr in der Sitzung vom 24. Juli 1905:
eingegangen am 14. August 1905.)

Nachdem es Knorr¹⁾ vor zwei Jahren gelungen war, das Codeinon, ein Oxydationsproduct des Codeïns, in Thebenin und Morphothebain zu verwandeln, gewann eine nähere Untersuchung dieser Thebainabkömmlinge insofern erhöhtes Interesse, weil man hoffen durfte, aus den Ergebnissen dieser Untersuchung werthvolles Material auch für die Discussion der Morphinconstitution zu gewinnen.

Die Untersuchung des Thebenins ist inzwischen von Pschorr und Massaciu²⁾ durchgeführt worden und hat ein ähnliches Ergebnis geliefert, wie der früher von Pschorr, Jaeckel und Fecht durchgeführte Abbau des Apomorphins. Der Hofmann'sche Abbau führt beim Thebenin schliesslich zu einer Trimethoxyphenanthren-carbonsäure, wodurch bewiesen wurde, dass der Complex .C.C.N. , dessen Haftstellen in den Morphiumpalkaloïden noch zu ermitteln sind.

¹⁾ Diese Berichte 36, 3074 [1903]. ²⁾ Diese Berichte 37, 2780 [1904].

im Thebenin ebenso wie im Apomorphin mit Kohlenstoffbindung an den Phenanthrenkern angegliedert ist.

Die Untersuchung des Morphothebains haben wir gemeinschaftlich in Angriff genommen und sind durch die Methode der erschöpfenden Methylierung zu einem Trimethoxy-vinyl-phenanthren und aus diesem durch Oxydation zu einer Trimethoxy-phenanthrencarbonsäure gelangt, welche Producte sehr bemerkenswerther Weise von den entsprechenden Abbauprodukten des Thebenins verschieden sind.

Da Thebenin und Morphothebain beide aus dem Thebain (und in gleicher Weise aus dem Codeinon) durch Einwirkung von Salzsäure unter nicht sehr verschiedenen Versuchsbedingungen (20-procentige und 38-procentige Salzsäure bei 100°) hervorgehen, so erscheint die Structurisomerie beider Reihen von Abbauprodukten¹⁾ deshalb besonders interessant, weil sie beweist, dass bei der Bildung einer dieser Basen (wenn nicht gar in beiden Fällen) eine Verschiebung von Substituenten des Phenanthrenkerns stattgefunden hat. Wir werden bemüht sein, die Haftstellen der Substituenten in beiden Reihen der isomeren Abbauprodukte zu bestimmen, um einen Einblick in diesen räthselhaften Platzwechsel der substituierenden Gruppen zu gewinnen.

Experimenteller Theil.

Darstellung des Morphothebains.

Zur Darstellung des Morphothebainchlorhydrates bedienen wir uns der Vorschrift von Howard²⁾, des Entdeckers dieser Base. Doch empfiehlt es sich, längere Zeit als Howard angiebt, am besten etwa 3 Stunden, im Wasserbade zu erhitzen, weil dadurch die Ausbeute erheblich vermehrt wird. Howard erhielt nach seiner Methode bis zu 50 pCt. vom Gewicht des angewandten Thebains an bromwasserstoffsäurem Morphothebain, was etwa 41 pCt. der theoretischen Ausbeute entspricht. Bei dreistündigem Erhitzen des Thebains mit der 6-fachen Menge 38-procentiger Salzsäure erhielten wir ca. 80 pCt. der theoretischen Ausbeute an salzsaurem Morphothebain. Noch längeres Erhitzen steigert zwar die Ausbeute noch etwas, ist aber nicht rathsam, da dann ein ziemlich dunkel gefärbtes Präparat erhalten wird.

Diesen Erfahrungen entsprechend, wurden je 10 g Thebain mit 50 ccm 38-procentiger Salzsäure im Rohr 3 Stunden im kochenden Wasserbade erhitzt. Das ausgeschiedene, sogenannte »saure Chlorhydrat« wurde nach dem Auswaschen mit concentrirter Salzsäure durch Kochen mit Alkohol in »neutrales Chlorid« verwandelt und war zur weiteren Verarbeitung genügend rein.

¹⁾ Eine tabellarische Uebersicht findet sich am Schluss dieser Abhandlung.

²⁾ Diese Berichte 17, 527 [1884]; Dissert. Marburg 1885.

Das aus dem salzsauren Salz durch Sodalösung gefällte und nach dem Waschen mit Wasser aus Methylalkohol umkrystallisirte Morphothebain zeigte den von Knorr¹⁾ angegebenen Schmp. 197°.

Tribenzoyl-morphothebain.

Durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Morphothebain erhielt Howard eine Verbindung vom Schmp. 183°, die er nach dem Ergebniss der Analyse als Monoacetylmorphothebain ansprach. Freund²⁾ erhielt dagegen ein Triacetylderivat vom Schmp. 193—194°. Der Eintritt von drei Säureresten in das Morphothebain ist bemerkenswerth, da diese tertiäre Base nach den Untersuchungen von Freund nur zwei Hydroxyle enthält. Die Bildung des Triacetylderivates kann deshalb nur durch die Annahme erklärt werden, dass ein Acetyl unter Aufspaltung des stickstoffhaltigen Seitenringes an den Stickstoff tritt. Bei der Wichtigkeit dieser Frage schien es uns nicht überflüssig, auch die Benzoylirung des Morphothebains auszuführen. Auch bei dieser treten drei Säurereste in das Morphothebain ein. Der basische Charakter des Morphothebains geht bei der Benzoylirung verloren, was mit der Annahme, ein Benzoylrest sei an den Stickstoff getreten, in Uebereinstimmung steht.

3 g Morphothebainchlorhydrat wurden mit 20 ccm Benzoylchlorid bis zur Beendigung der Salzsäureentwicklung am Rückflusskühler gekocht. Aus der braunen, aber klaren Lösung fiel das Benzoylderivat durch Ligroin als ein beim Reiben erstarrendes Oel aus. Es wurde mit Ligroin gewaschen und mit nicht zu viel Alkohol ausgekocht.

Die Verbindung ist unlöslich in Wasser und Ligroin, sehr schwer löslich in Alkohol und Aether, leicht löslich in Chloroform. Versetzt man die Chloroformlösung mit dem dreifachen Volumen Aether, so krystallisirt das Benzoylderivat langsam, aber ziemlich vollständig in gut ausgebildeten Krystallen mit rautenförmigem Umriss aus. Sie enthalten Krystalläther und zeigen deshalb doppelten Schmp., ca. 120° und 181°.

0.5645 g lufttr. Stbst. verloren bei langsamen Erwärmen bis 110°: 0.0603 g.

$C_{39}H_{31}NO_6 + C_4H_{10}O$. Ber. $C_{43}H_{41}O$ 10.83. Gef. $C_{43}H_{41}O$ 10.68.

Analyse der getrockneten Substanz vom Schmp. 181°.

0.1847 g Stbst.: 0.5203 g CO_2 , 0.6823 g H_2O .

$C_{39}H_{31}NO_6$. Ber. C 76.94, H 5.14.

Gef. » 76.83, » 4.95.

Dimethyl-morphothebainmethin-jodmethylat.

Wir konnten dieses Jodmethylat des vollständig methylyrten Morphothebains leicht auf folgenden beiden Wegen gewinnen:

¹⁾ Diese Berichte 36, 3074 [1903].

²⁾ Diese Berichte 32, 173 [1899].

1. Methylierung des Morphothebains mit Natriummethylat und Jodmethyl.

10 g salzsaures Morphothebain wurden mit der Auflösung von 3 g Natrium in 120 ccm Methylalkohol und mit 21 g Jodmethyl 4—5 Stunden im Wasserbade erhitzt. Aus den Einschlussröhren war vor dem Zerschmelzen die Luft durch Stickstoff verdrängt worden. Der Rohrinhalt reagierte nach dem Erhitzen neutral und stellte einen gelben Krystallbrei dar. Nach Zusatz des doppelten Volumens Wasser wurde der Methylalkohol weggekocht, der Krystallbrei abgesogen, mit Wasser gut ausgewaschen und aus 50-procentiger Essigsäure umkrystallisirt.

Man erhält das Jodmethylat auf diese Weise in nahezu theoretischer Ausbeute in Form von schimmernden Krystallblättchen die bei 266—268° unter Schwärzung schmelzen.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 120° getrocknet.

0.3023 g Sbst.: 0.6080 g CO₂, 0.1660 g H₂O. — 0.2560 g Sbst.: 6.4 ccm N (21°, 754 mm). — 0.2580 g Sbst.: 0.1283 g AgJ.

C₂₂H₂₈O₃NJ. Ber. C 54.86, H 5.88, N 2.91, J 26.37.

Gef. » 54.88, » 6.10, » 2.83, » 26.86.

Die Analyse zeigt, dass drei Methylgruppen substituierend in das Morphothebain eingetreten sind, sodass auch bei der Methylierung ebenso wie bei der Benzoylierung offenbar eine Ablösung des Stickstoffs vom Phenanthrenkern angenommen werden muss. Dieser Annahme trägt die Bezeichnung Dimethylmorphothebain »methin«-jodmethylat, die wir für die Verbindung gewählt haben, Rechnung. Dass in der That eine »Methinbase« vorliegt, beweist die Thatsache, dass das Jodmethyl beim Kochen mit Natronlauge Trimethylamin abspaltet, eine Zersetzung, von der weiter unten die Rede sein wird.

2. Methylierung des Morphothebain-jodmethylats mit Dimethylsulfat und Natronlauge.

4.4 g Morphothebainjodmethylat, dargestellt nach den Vorschriften von Howard und Roser¹⁾, wurden in 20 ccm normaler Natronlauge gelöst und unter gelindem Erwärmen auf dem Wasserbade 7 ccm Dimethylsulfat allmählich zugetropft. Es tritt starke Selbsterwärmung ein, sodass die Reaction zweckmässig ohne äussere Wärmezufuhr zu Ende geführt wird. Dabei ist Sorge zu tragen, dass die Reactionsflüssigkeit durch weiteren Zusatz von normaler Natronlauge stets schwach alkalisch gehalten wird. Trägt man in die noch warme Flüssigkeit allmählich Jodkalium ein, so scheidet sich bald eine sandige Krystallmasse aus, die sich nach dem Umkrystallisiren aus starker

¹⁾ Diese Berichte 19, 1596 [1886].

Essigsäure mit dem nach der ersten Methode gewonnenen Jodmethylat identisch erweist.

0.1784 g Sbst.: 0.3600 g CO₂, 0.0934 g H₂O. — 0.1516 g Sbst.: 0.3064 g CO₂, 0.0792 g H₂O. — 0.1440 g Sbst.: 0.2916 g CO₂, 0.0734 g H₂O.

C₂₂H₂₈NO₃J. Ber. C 54.86, H 5.88.

Gef. » 55.03, 55.12, 55.22, » 5.81, 5.80, 5.66.

Zerlegung des Dimethyl-morphothebainmethin-jodmethylats mit Natronlauge.

Lösungen von je 3 g des Jodmethylates in 450 ccm heissem Wasser bleiben auf Zusatz von 200 ccm 33-proc. Natronlauge zunächst klar, trüben sich aber beim Kochen; dabei entweicht Trimethylamin im raschen Strome, gleichzeitig scheidet sich ein auf der Lauge aufschwimmendes Oel ab. Nach 10—15 Minuten ist die Zersetzung beendet; längeres Kochen ist zu vermeiden.

Das Oel erstarrt nach dem Erkalten zu einem schwarzen, glasigen Klumpen, der weder Stickstoff noch Jod mehr enthält. Das zerkleinerte Product lässt sich durch Auskochen mit absolutem Alkohol in zwei Substanzen trennen. Der lösliche, niedrig schmelzende Antheil ist Trimethoxy-vinyl-phenanthren; der unlösliche, hochschmelzende Gemengtheil scheint die gleiche Zusammensetzung zu besitzen und muss offenbar als Polymerisationsproduct des Vinyltrimethoxyphenanthrens aufgefasst werden. Diese Substanz wurde nicht völlig rein erhalten. Sie stellt ein graues, sandiges Pulver dar, das zwischen 200° und 300° allmählich zusammenbackt und in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich ist. Da die Reinigung des Productes grosse Schwierigkeiten bietet, wurden nur annähernd auf die Formel (C₁₉H₁₈O₃)_x stimmende Werthe erhalten. Wir verzichteten bei dem geringen Interesse, das die Substanz darbietet, auf ihre weitere Untersuchung.

Vinyl-trimethoxy-phenanthren und Trimethylamin.

Das Vinyltrimethoxyphenanthren wurde in alkoholischer Lösung mit Thierkohle entfärbt und durch allmählichen Wasserzusatze als krystallisirendes Oel abgeschieden. Man gewinnt es auf diese Weise in Prismen vom Schmp. 60—61°.

0.0968 g Sbst.: 0.2760 g CO₂, 0.0525 g H₂O.

C₁₉H₁₈O₃. Ber. C 77.50, H 6.18.

Gef. » 77.76, » 6.03.

Das Vinyltrimethoxyphenanthren ist in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln wie Aceton, Methyl- und Aethyl-Alkohol, Chloroform und Aether mit schwach blauvioletter Fluorescenz löslich, unlöslich in Wasser.

Beim Kochen mit Eisessig wird es nicht verändert, während das isomere Trimethoxyphenanthren aus Thebenin schon beim Auflösen in heissem Eisessig in Methebenol übergeht.

Diese Tendenz zur Bildung des furanähnlichen sauerstoffhaltigen Seitenringes, der offenbar im Methebenol anzunehmen ist, lässt vermuthen, dass in dem Vinylderivat aus Thebenin das Vinyl zu einem Methoxyl in Ortho- oder Meso-Stellung steht, was jedenfalls bei unserem Vinylderivat aus Morphothebain nicht der Fall ist.

Das Pikrat des *Vinyltrimethoxyphenanthrens* wurde in rothvioletten Nadeln vom Schmp. 125–126° erhalten.

0.0655 g Sbst.: 4.7 ccm N (21°, 752 mm).

$C_{19}H_{18}O_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$. Ber. N 8.03. Gef. N 8.08.

Die Chloroformlösung der Vinylverbindung entfärbt chloroformische Bromlösung, addirt aber bei weitem nicht die einem Molekül entsprechende Menge Brom. Auch tritt auf Zusatz von Bromlösung zur Chloroformlösung des Vinylkörpers sehr bald Bromwasserstoffentwicklung auf. Krystallisirte Bromderivate sind bis jetzt nicht gefasst worden.

Die Ursache dieser auffälligen Erscheinung konnte bis jetzt nicht festgestellt werden. Die Darstellung der Verbindung und ihre leichte Oxydirbarkeit zu einer Carbonsäure beweisen indessen zur Genüge, dass ein Vinylderivat vorliegt.

Das bei der Zersetzung des Dimethylmorphothebainmethinjodmethylats mit Natronlauge entweichende *Trimethylamin* wurde in Salzsäure aufgefangen und in Form des *Aurates* identificirt und analysirt. Dieses krystallisirt in farnkrautähnlichen Gebilden, die bei 253° unter Zersetzung schmelzen. Die Ausbeute an Trimethylamin ist nahezu quantitativ.

0.3640 g Sbst.: 0.1802 g Au.

$C_3H_9N \cdot H Au Cl_4$. Ber. Au 49.42. Gef. Au 49.51.

Trimethoxy-phenanthren-carbonsäure.

Je 1 g Trimethoxyvinylphenanthren wurde, gelöst in 100 ccm Aceton, mit je 2 g Kaliumpermanganat in 100 ccm Wasser oxydirt. Die Oxydation verläuft auch ohne äussere Wärmezufuhr sehr rasch und ist nach etwa 15 Minuten beendet. Nach dem Abfiltriren des Mangansuperoxyds wurde mit etwas Wasser verdünnt, dann das Aceton durch Kochen verjagt, eine geringe Trübung aus der Lösung durch Ausäthern entfernt und schliesslich die Carbonsäure durch Zusatz von Salzsäure als flockiger, krystallinischer Niederschlag ausgefällt. Sie wurde mit Aether gesammelt und aus verdünnter Essigsäure umkrystallisirt. Man erhält so in befriedigender Ausbeute (0.6 g Säure aus 1 g Vinyltrimethoxyphenanthren) feine, gelbe Nadeln vom Schmp. 201°.

0.0855 g Sbst.: 0.2180 g CO_2 , 0.0368 g H_2O .

$C_{18}H_{16}O_5$. Ber. C 69.19, H 5.19.

Gef. • 69.54, » 4.80.

Die Säure ist zweifellos verschieden von der aus Thebenin gewonnenen isomeren Trimethoxyphenanthrencarbonsäure. Dagegen

schmilzt sie gleichzeitig mit der von Pschorr¹⁾ auf synthetischem Wege gewonnenen 3.4.6-Trimethoxyphenanthren-9-carbonsäure, scheint sich aber von dieser dadurch zu unterscheiden, dass sie beim Erhitzen schwieriger Kohlensäure abspaltet als jenes synthetische Präparat.

Bei 30 mm Druck destillirt die Trimethoxyphenanthrencarbonsäure aus Morphothebain nahezu unzersetzt über. Das Destillat erstarrt in federförmigen Krystallen, die nur etwa 2° tiefer schmelzen als vor der Destillation.

Erhält man die Säure längere Zeit bei Rückfluss im Sieden, so mischt sich ihr eine in Alkali unlösliche Substanz bei, die in Form eines dicken, nicht erstarrenden Oeles isolirt werden konnte, das vermuthlich 3.4.6 Trimethoxyphenanthren ist.

Diese Substanz soll nach Darstellung grösserer Materialmengen eingehender untersucht und sowohl mit synthetischem 3.4.6-Trimethoxyphenanthren als auch mit dem Spaltungsproduct der Trimethoxyphenanthrencarbonsäure aus Thebenin verglichen werden.

Schliesslich sei eine tabellarische Zusammenstellung der aus Morphothebain einerseits, aus Thebenin andererseits dargestellten Präparate angefügt, aus der die Verschiedenheit der beiden Reihen isomerer Verbindungen deutlich ersichtlich ist.

		Aus Morphothebain	Aus Thebenin
Hydrochlorat	$C_{18}H_{19}NO_3 \cdot HCl$	Schmp. 256—260°, Ber. 32, 189 [1899]	Schmp. 235°, Ber. 30, 1375 [1897]
Triacetyl- verbindung	$C_{24}H_{25}NO_6$	Schmp. 193—194°, Ber. 32, 190 [1899]	Schmp. 160—161°, Ber. 30, 1376 [1897]
Dimethylmethin- jodmethylat	$C_{22}H_{28}NO_3J$	Zersetzungspunkt 266—268°,	Schmp. 247°,
Trimethoxyvinyl- phenanthren	$C_{19}H_{18}O_3$	Schmp. 60—61°,	Schmp. 122.5°,
Trimethoxyvinyl- phenanthrenpikrat	$C_{19}H_{18}O_3 \cdot$ $C_6H_3N_3O_7$	Schmp. 125—126°,	Schmp. 110°,
Trimethoxyphenan- threncarbonsäure	$C_{18}H_{16}O_5$	Schmp. 201°,	Schmp. 219—221°,

) vergl. vorsteh. Mittheilung

Ber. 37, 2789 [1904]

Den HHrn. Dr. H. Hörlein und Dr. C. Massaciu sprechen wir für ihre energische und erfolgreiche Unterstützung bei Ausführung dieser Versuche unseren besten Dank aus.

¹⁾ Diese Berichte 35, 4406 [1902].