

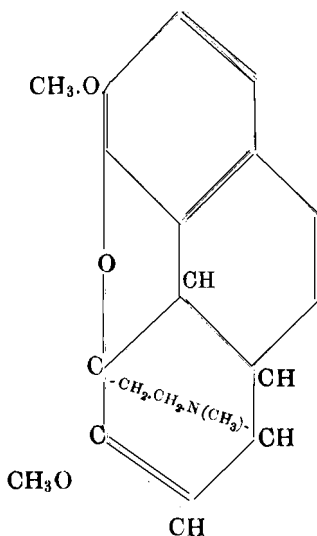
122. **Martin Freund: Untersuchungen über das Thebain.**

[Vierte Abhandlung; aus dem chem. Labor. d. phys. Vereins zu Frankfurt a/M.]

(Eingegangen am 21. Februar 1906.)

**Verwandlung des Thebains in Codein.**

In der dritten Abhandlung<sup>1)</sup> hatte ich dem Thebain die Constitution:



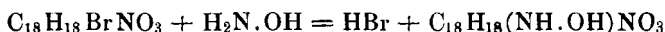
zuertheilt. Ist diese Formel richtig, so sollte man erwarten, dass die Doppelbindung, welche der Complex mit der Brücke aufweist, einen besonders günstigen Angriffspunkt für Additionsreactionen darbieten würde. Versuche, zwei Wasserstoffatome dem Thebain anzufügen, habe ich schon vor mehreren Jahren<sup>2)</sup> angestellt, bald nachdem ich die nahen Beziehungen dieses Alkaloïdes zum Morphin und Codein erkannt hatte. Die Hoffnung, dabei zu einem Derivat des Morphins zu gelangen, hat sich nicht erfüllt. Das damals gewonnene Dihydrothebain verdankt seine Bildung nicht der Addition von Wasserstoff an jene Doppelbindung, sondern kommt, wie die in der dritten Abhandlung beschriebenen Versuche dargethan haben<sup>3)</sup>, unter Aufspaltung des sauerstoffhaltigen Ringcomplexes zu Stande.

Anders wirkt Brom auf Thebain ein; wenn man beide Substanzen, in Chloroform oder Eisessig gelöst, zusammen bringt, so wird ein

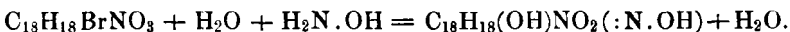
<sup>1)</sup> Diese Berichte 38, 3236 [1905].<sup>2)</sup> Diese Berichte 32, 175 [1899].<sup>3)</sup> Diese Berichte 38, 3242 [1905].

Molekül des Halogens addirt. Das Additionsproduct konnte nicht gefasst werden, weil es sehr leicht veränderlich ist. Unter den Zersetzungsproducten befindet sich ein prachtvoll krystallisirter Körper von der Zusammensetzung  $C_{18}H_{21}NO_4Br_2$ . Derselbe erwies sich als ein Bromhydrat,  $C_{18}H_{20}BrNO_4 \cdot HBr$ , aus welchem eine Base von der Formel  $C_{18}H_{18}BrNO_3$  abgeschieden werden konnte. Die auffällige Erscheinung, dass das Bromhydrat um ein Molekül Wasser reicher ist, als die Zusammensetzung der freien Base erwarten lässt, fand sich am Chlorhydrat bestätigt, welches, bei  $150^\circ$  getrocknet, die Formel  $C_{18}H_{20}BrNO_4 \cdot HCl$  aufweist. Die neue Base enthält eine Methylgruppe am Stickstoff und ein Methoxyl. Wie beim Uebergang in Thebenin und Morphothebain ist also auch hier eine der beiden im Thebain enthaltenen Methoxylgruppen abgespalten worden.

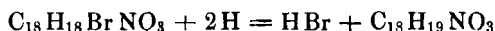
Der naheliegende Gedanke, dass die neue Verbindung zu einer der eben genannten Basen in Beziehung stehe, also entweder als Monobromthebenin oder Brommorphothebain aufzufassen sei, hat durch die Untersuchung keine Bestätigung gefunden. Es spricht dagegen schon der Umstand, dass derartige Bromderivate, ebenso wie Thebenin und Morphothebain, in Alkali löslich sein müssten, während die neue Base darin unlöslich ist. Mit Hydroxylamin entsteht ein gut krystallisirtes Oxim, welches bromfrei ist und die Zusammensetzung  $C_{18}H_{20}N_2O_4$  aufweist. Anscheinend ist dasselbe durch Ersatz des Broms gegen den Rest  $HN.OH$ :



entstanden. In Wirklichkeit scheint die Reaction aber complicirter zu sein und in folgender Weise zu verlaufen:



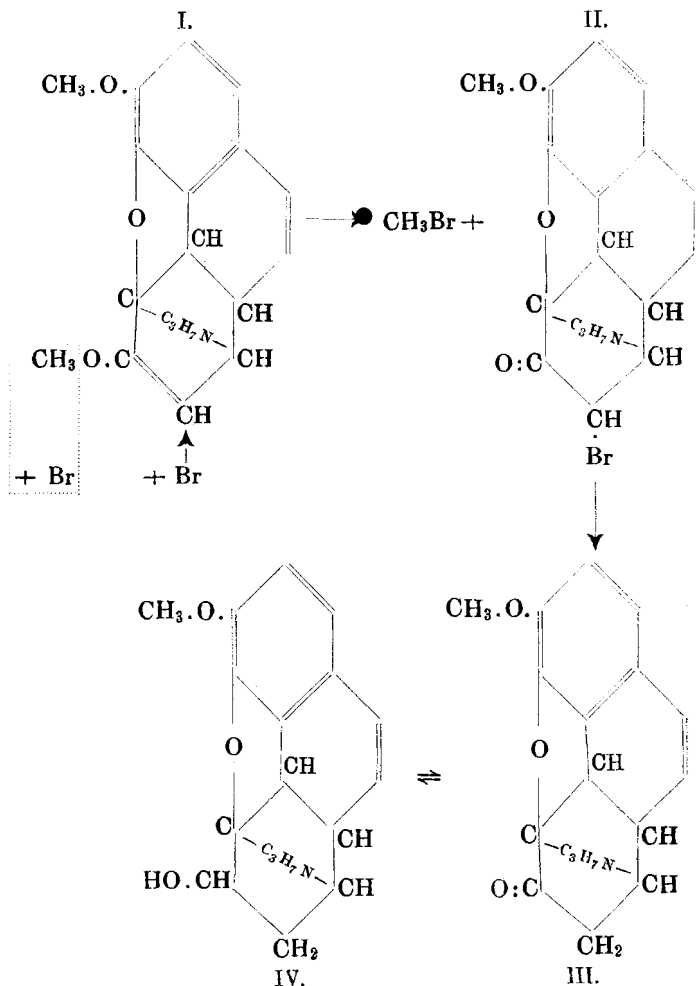
Denn dass in der Brombase ein Keton vorliegt, beweist ihr Verhalten gegen nascirenden Wasserstoff, wobei nach der Gleichung



ein Keton gewonnen wurde, welches sich mit dem von Ach und Knorr<sup>1)</sup> beschriebenen Codeinon identisch erwies. Demzufolge lässt sich die Einwirkung von Brom auf Thebain in der Weise interpretiren, dass unter Lösung der im reducirten Complex angenommenen Doppelbindung zunächst ein unbeständiges Additionsproduct entsteht, welches unter Abspaltung von Brommethyl Bromcodeinon (II) liefert, das durch Entbromung sich in Codeinon (III) verwandelt. Da Codeinon nach den Beobachtungen von Ach und Knorr durch Reduction in

<sup>1)</sup> Diese Berichte 36, 3067 [1903].

Codein (IV) übergeht, so ist die Verwandlung von Thebain in Codein durchgeführt:



Am Schluss meiner ersten Abhandlung<sup>1)</sup> habe ich die Voraussage gemacht, dass Thebain, Morphin und Codein in ihrem Aufbau übereinstimmen, und dass die beim Abbau hervortretenden Unterschiede auf die verschiedene Hydrirungsstufe des im Thebain einerseits; im Morphin resp. Codein andererseits vorhandenen Phenanthrengerüsts zurückzuführen sind. Diese Voraussage ist auf zwei Wegen bestätigt worden. Zunächst hat Knorr dem Codein, welches die höhere Hy-

<sup>1)</sup> Diese Berichte 30, 1373 [1897].

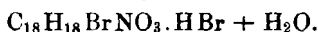
drirungsstufe repräsentirt, durch Oxydation zwei Wasserstoffatome entzogen und ist dabei zum Codeinon gelangt, dessen Enolform, wie jener Forscher gezeigt hat, demselben Typus wie Thebaïn angehört und mit Salzsäure dieselben Umwandlungsproducte wie dieses liefert<sup>1)</sup>. Die jetzt von mir durchgeführten Reactionen bedeuten den umgekehrten Weg, indem es gelungen ist, von dem der niedrigeren Hydrirungsstufe zugehörigen Thebaïn zum Codeïn, dessen Phenanthrencomplex um zwei Wasserstoffatome reicher ist, überzugehen.

#### Einwirkung von Brom auf Thebaïn.

Lässt man zu einer eisgekühlten Lösung von 20 g Thebaïn in 150 ccm Chloroform 10.3 g trocknes Brom, gelöst in 60 ccm Chloroform, hinzutropfen, so wird dasselbe unter sofortiger Entfärbung aufgenommen. Die klare Lösung hinterlässt, wenn man das Chloroform im Vacuumexsiccator durch Absaugen verdunstet, eine zähe, hellbräunliche Masse, die sich beim Verreiben in ein helles Pulver, ohne bestimmten Schmelzpunkt, verwandelt. In Alkohol löst es sich beim Erwärmen zu einer rothbraunen Flüssigkeit, aus welcher sich beim Erkalten eine verhältnissmässig geringe Menge von Krystallen ausscheidet, während in den Mutterlaugen grosse Quantitäten amorpher Producte sich vorfinden. Einfacher gelangt man zu jenen Krystallen, wenn man die Chloroformlösung, anstatt einzudunsten, mit verdünnter Bromwasserstoffsäure (60 ccm H<sub>2</sub>O + 20 ccm HBr vom spec. Gew. 1.49) auf der Maschine eine halbe Stunde schüttelt. Die dabei sich ausscheidenden, etwas gelbbraunlich gefärbten Krystalle werden abfiltrirt und auf Thon getrocknet. (Ausbeute 10—12 g.) In der wässrigen, bromwasserstoffsauren Schicht, besonders aber in der Chloroformlösung, sind reichliche Mengen amorpher Producte enthalten, die den Gegenstand näherer Untersuchung vorläufig nicht gebildet haben. Das Resultat ist ein ähnliches, und diese Arbeitsmethode empfiehlt sich am meisten, wenn man 20 g Thebaïn in 150 ccm Eisessig kalt löst und tropfenweise 4 ccm Brom (etwas mehr wie 1 Mol.), gelöst in 60 ccm Eisessig, einträgt. Jeder einfallende Tropfen ruft zunächst Bildung eines gelbrothen Körpers, vermuthlich eines Perbromids, hervor, das aber beim Schütteln in Lösung geht. Ist alles Brom eingetragen, so krystallisirt nach einiger Zeit die oben erwähnte Substanz schon sehr rein aus. (Ausbeute 12 g.) In Wasser sowohl wie in Alkohol ist sie schwer löslich. Nach einmaligem Krystallisiren aus stark verdünntem Alkohol wird sie in schönen Blättchen, Schmp. 197—198°, erhalten, die etwas gelbbraunlich gefärbt sind. (Ausbeute 8 g.)

<sup>1)</sup> Diese Berichte 36, 3074 [1903].

Der Körper ist das Bromhydrat des Brom-codeinons,



0.3424 g Sbst. (bei 100—110° getrocknet): 0.5727 g CO<sub>2</sub>, 0.1403 g H<sub>2</sub>O. —  
0.2797 g Sbst.: 0.4664 g CO<sub>2</sub>, 0.1159 g H<sub>2</sub>O. — 0.2185 g Sbst.: 0.3681 g CO<sub>2</sub>,  
0.0885 g H<sub>2</sub>O. — 0.2053 g Sbst.: 0.1446 Ag Br.

$C_{18}H_{21}Br_2NO_4$ . Ber. C 45.4, H 4.4, Br 33.6  
Gef. » 45.6, 45.48, 45.94, » 4.5, 4.6, 4.5, » 34.1.

Versuche, aus der Substanz Wasser auszutreiben, hatten keinen Erfolg; bei 130° im Wasserstrom erhitzt, verlor sie nicht an Gewicht. Sie enthält ein Methyl an Sauerstoff und eines an Stickstoff gebunden.

0.4375 g Sbst. gaben nach der Zeisel-Herzig'schen Methode 0.2240 g AgJ für OCH<sub>3</sub> und 0.2067 g AgJ für JCH<sub>3</sub>.

$C_{18}H_{21}Br_2NO_4$ . Ber. CH<sub>3</sub> (gebunden an O) 3.1, CH<sub>3</sub> (gebunden an N) 3.1.  
Gef. » 3.26, » 3.01.

Aus der Lösung des Bromhydrats wird die Base durch Ammoniak, Soda und Alkali gefällt; in einem Ueberschuss von Natronlauge ist sie unlöslich; erst bei längerem Erwärmen erfolgt partielle Lösung unter gleichzeitiger Zersetzung. Gegen Säuren ist das Bromid ziemlich beständig; wenn seine Lösung in verdünnter Chlor- oder Bromwasserstoffsäure einige Minuten zum Kochen erhitzt wird, krystallisirt die Hauptmenge unverändert wieder aus.

Das Chlorhydrat,  $C_{18}H_{18}BrNO_3 \cdot HCl + H_2O$ , scheidet sich in feinen Nadelchen ab, wenn man die freie Base in verdünnter, heisser Salzsäure auflöst. Sie sind schwach gefärbt, bräunen sich bei 190° und schmelzen bei 194°. Bei 100° getrocknet, haben sie die Zusammensetzung  $C_{18}H_{18}BrNO_3 \cdot HCl + 2H_2O$ .

0.1942 g Sbst.: 0.3423 g CO<sub>2</sub>, 0.0846 g H<sub>2</sub>O. — 0.2034 g Sbst.: 0.3585 g CO<sub>2</sub>, 0.0914 g H<sub>2</sub>O.

$C_{18}H_{23}BrNO_5$ . Ber. C 48.16, H 5.12.  
Gef. » 48.07, 48.07, » 4.84, 4.99.

0.2228 g Sbst., bis zu 150° getrocknet, gaben 0.0086 g H<sub>2</sub>O, was einem Gewichtsverlust von 1 Mol. Wasser entspricht (ber. 3.86 pCt., gef. 4.01 pCt.). Diese getrocknete Substanz hat die Zusammensetzung  $C_{18}H_{18}BrNO_3 \cdot HCl + H_2O$ .

0.2117 g Sbst.: 0.3876 g CO<sub>2</sub>, 0.0938 g H<sub>2</sub>O.

$C_{18}H_{21}BrNO_4$ . Ber. C 50.17, H 4.87.  
Gef. » 49.92, » 4.92.

Man muss also annehmen, dass dieses 1 Mol. Wasser zur Constitution der Salze gehört.

Brom-codeinon,  $C_{18}H_{18}BrNO_3$ .

Fügt man zur heissen Lösung des reinen Bromhydrats in verdünntem Alkohol Ammoniak, so krystallisiren beim Erkalten feine,

zu Büscheln zusammengelegte Nadeln, die bei 156—157° unter Zersetzung schmelzen. Dieselben sind in Chloroform leicht, in Aether schwer, in Wasser nicht löslich.

0.2325 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.4871 g CO<sub>2</sub>, 0.1028 g H<sub>2</sub>O. —  
0.1819 g Sbst.: 0.3864 g CO<sub>2</sub>, 0.0746 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>3</sub>. Ber. C 57.44, H 4.7.

Gef. » 57.13, 58.2, » 4.9. 4.6.

Die Base reagirt nicht mit Jodmethyl; wird sie damit unter Druck auf 100° erhitzt, so erhält man Krystalle, die aus dem Jodhydrat der angewandten Base bestehen. Da das Codeinon sich leicht mit Jodmethyl vereinigt (vergl. Ach und Knorr, diese Berichte 36, 3073 [1903]), so scheint das im Bromcodeinon vorhandene Brom das Stickstoffatom intramolekular derart zu beeinflussen, dass es Jodmethyl nicht zu addiren vermag. Bei kurzem Erhitzen von Bromcodeinon mit Essigsäureanhydrid krystallisirt sie unverändert aus, bei längerem Kochen tritt Zersetzung ein.

Oxim des Oxy-codeinons, C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>(OH)NO<sub>2</sub>(:N.OH).

1 g reines Bromhydrat wurde mit 5 ccm Wasser und 0.5 g Hydroxylaminchlorhydrat so lange gekocht, bis aus der klaren Lösung beim Erkalten kein Bromhydrat mehr auskrystallisirt. Dann wurde die Lösung mit Aether überschichtet, ein wenig Alkohol zugegeben, das Oxim durch tropfenweises Zufügen ausgefällt und immer sofort in den Aether geschüttelt. Der Aether hinterliess 0.3 g des Oxims, das, aus Alkohol krystallisirt, bei 272—273° unter Zersetzung schmilzt. In verdünntem Alkali ist es klar löslich; es giebt keine Halogenreaction.

0.1776 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.4235 g CO<sub>2</sub>, 0.0999 g H<sub>2</sub>O. —  
0.1015 g Sbst.: 7.8 ccm N (25°, 756 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>. Ber. C 65.87, H 6.09, N 8.56.

Gef. » 65.05, » 6.29, » 8.63.

Die Substanz hat demnach die Zusammensetzung des Oxims von einem Oxycodoinon, C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>(OH)NO<sub>3</sub>; über ihre Constitution herrscht aber völlige Unsicherheit. Es könnte, an Stelle des Austausches von Brom gegen Hydroxyl, auch Bromwasserstoff abgespalten und an anderer Stelle des Moleküls unter Aufspaltung 1 Mol. Wasser aufgenommen worden sein.

Entbromung des Brom-codeinons.

5 g des reinen Bromhydrats wurden in 50 ccm verdünnter Schwefelsäure (spec. Gew. 1.2), unter Zugabe von etwas Wasser (20 ccm) suspendirt und in der Kälte Eisenfeile eingetragen, wobei im Verlauf von circa einer halben Stunde sich fast alles löst. Die filtrirte Flüssigkeit

sigkeit wurde mit Soda übersättigt und das Filtrat mit Chloroform ausgeschüttelt. Beim Verdunsten hinterliess dasselbe ein bald zu Krystallen erstarrendes, braunes Oel. Nach dem Anreiben mit wenig Essigester wurde die Substanz auf Thon gebracht, dann aus Essigester umkrystallisirt, wonach sie den von Knorr für Codeinon angegebenen Schmp. (185°) zeigte. Zur weiteren Identificirung wurde die Substanz in wenig verdünnter Essigsäure gelöst und Hydroxylaminchlorhydrat zugefügt, wobei sich sehr schnell das schwer lösliche Chlorhydrat des Oxims in filzigen Nadeln ausschied. Dieselben besaßen, einmal umkrystallisirt, den von Knorr angegebenen Schmelzpunkt. Wird die wässrige Lösung des Chlorhydrats mit Soda versetzt, so scheidet sich das Oxim krystallinisch ab. Aus Alkohol kam es in den von Knorr angegebenen charakteristischen Täfelchen vom Schmp. 212° heraus. Zum Vergleich wurde etwas Codeinon aus Codein dargestellt, dessen Oxim sich mit dem von mir erhaltenen identisch erwies.

Hrn. Dr. E. Speyer, der mich bei diesem Versuche sehr eifrig unterstützt hat, möchte ich auch hier bestens danken.

### 123. Carl Bülow und C. Schmid: Synthese des Nencki-Sieber'schen Gallaceteins, $C_{16}H_{12}O_6$ .

[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der Universität Tübingen.]

(Eingegangen am 20. Februar 1906.)

Vor zwei Jahren haben Bülow und Sautermeister durch Ab-<sup>1)</sup> und Aufbau<sup>2)</sup> die Constitution des Nencki-Sieber'schen »Resaceteins«<sup>3)</sup> festgestellt. Diese Substanz war 1881 von den genannten Chemikern dargestellt worden, als sie bei einer Temperatur von 150° und darüber Chlorzink auf ein Gemenge von Resorcin und Eisessig einwirken liessen. Daneben entstand Resacetonphenon. Die Menge des Letzteren fiel, je mehr Chlorzink im Verhältniss zum Eisessig angewandt wurde, unter gleichzeitiger Zunahme der Farbstoffausbeute. Daraus schloss man, dass Resacetein auch aus dem reinen Keton zu gewinnen sein würde. Das gelang. Die Verbindung zeichnete sich durch die für einen stickstofffreien Körper auffallende Eigenschaft aus, mit starken Mineralsäuren Salze zu bilden, eine Erscheinung, die es mit den von Bülow aufgefundenen

<sup>1)</sup> Bülow, diese Berichte 36, 730 [1903].

<sup>2)</sup> Bülow und Sautermeister, diese Berichte 37, 354 [1904].

<sup>3)</sup> Nencki und Sieber, Journ. für prakt. Chem. [2] 23, 541 [1881].