

Da die erhaltene Quantität dieser Flüssigkeit zur Analyse und Siedepunktsbestimmung nicht ausreichend war, so müssen wir es unentschieden lassen, ob wirklich Vinyläther vorlag oder vielleicht Methylalkohol, der ja nach den vorliegenden Literaturangaben bei dem Zerfall derartiger Ammoniumbasen als Nebenproduct manchmal beobachtet worden ist.

Theoretisch hätten aus dem Jodmethylat des Dimethyläthanolaminvinyläthers 8.3 g Divinyläther hervorgehen können. Es ist also zweifellos nach dem Ergebniss unseres Versuches fast die ganze Menge des erwähnten Aethers in das oben beschriebene Polymerisationsproduct verwandelt worden, welches sich beim Erhitzen unter Abgabe von Acetylen zersetzte.

Es scheint uns nicht unmöglich, dass die Polymerisation des Divinyläthers durch Abänderung der Versuchsbedingungen vermieden oder wenigstens eingeschränkt werden kann und wir beabsichtigen, Versuche in dieser Richtung anzustellen.

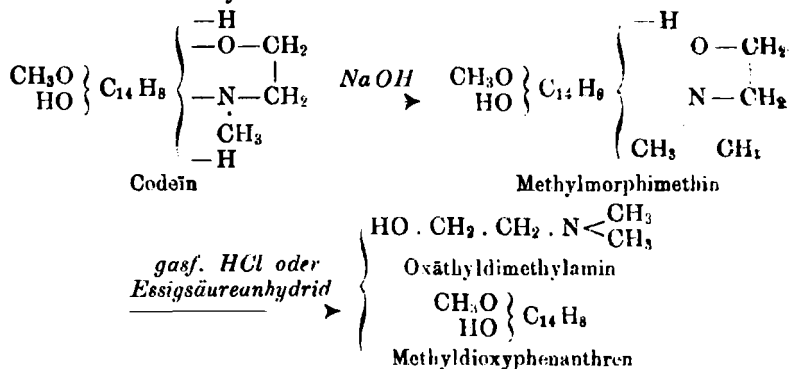
Auch die Untersuchung des Dimethyläthanolaminvinyläthers wird fortgesetzt. Wir haben aus dieser Base durch Addition von Brom und successive Abspaltung von Bromwasserstoff merkwürdige Basen gewinnen können, deren Untersuchung noch nicht abgeschlossen ist und über die wir in einer späteren Mittheilung berichten werden.

103. Ludwig Knorr: Ueber die Zerlegung des Naphtalanmorpholins durch erschöpfende Methylierung, ein Beitrag zur Constitutionsfrage des Morphins.

[Mittheilung aus dem chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 16. März.)

Meine Auffassung des Morphins¹⁾ als Combination eines tetrahydrierten Dioxypheanthrens mit dem Morpholinring²⁾ gründet sich bekanntlich auf die Umwandlung des Codeinjodmethyلاتes in das Methylmorphimethin und dessen Spaltung in Methylendioxyphenanthren und Aethanoldimethylamin.



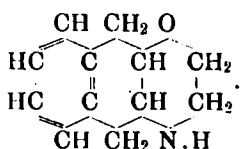
¹⁾ Diese Berichte 22, 1113.

²⁾ Ann. d. Chem. 301, 1.

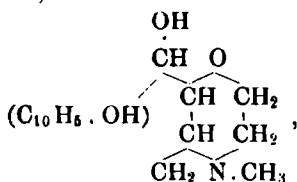
Ich bin seit Jahren bemüht, auf synthetischem Wege Morphinbasen von bekannter Constitution darzustellen, um durch das Studium ihres Verhaltens bei der erschöpfenden Methylierung nach A. W. Hofmann neue Gesichtspunkte für die Beurtheilung der Codeïnspaltung zu gewinnen.

In den beiden vorhergehenden Mittheilungen konnte gezeigt werden, dass sowohl Morphin als auch Phenmorpholin in der That die dem Uebergang von Codeïn in Methylmorphinethin entsprechende Ringsprengung erleiden.

Im Folgenden werde ich den Abbau einer Morphinbase beschreiben, die ich *Naphtalanmorpholin* nenne, da sie den tetrahydrierten Naphtalinkern mit dem Morphinring combinirt enthält.

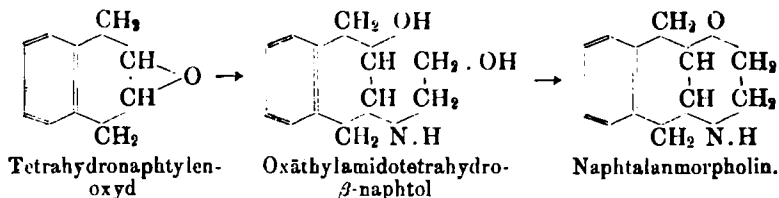


Die Analogie dieser Formel mit jener Morphinformel, die ich früher¹⁾ als den einfachsten Ausdruck der bis dahin bekannten That-sachen bezeichnet habe,



ist leicht ersichtlich.

Das Naphtalanmorpholin konnte ich aus dem von Bamberger und Lodter²⁾ beschriebenen Tetrahydronaphtylenoxyd durch Anlagerung des kürzlich beschriebenen Amidoalkohols³⁾ und Behandlung des resultirenden Oxäthylamidotetrahydro- β -naphtols mit condensirenden Mitteln darstellen.



Das Naphtalanmorpholin ist eine starke, alkalöidähnliche, sehr beständige Base, welche bei Atmosphärendruck unzersetzt destillirt,

¹⁾ Diese Berichte 22, 1117, 1118.

²⁾ Ann. d. Chem. 288, 89.

³⁾ Diese Berichte 30, 909.

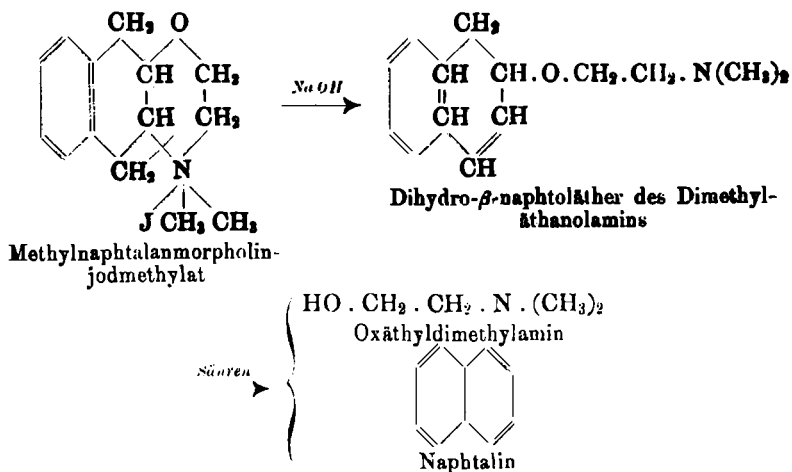
neutral reagierende, gut krystallisierende Salze giebt und selbst aus sehr verdünnten Lösungen durch die meisten Alkaloidreagentien gefällt wird. Es steht im gesammten Verhalten von allen bis jetzt gewonnenen Morpholinbasen dem Morphin und Codein am nächsten. Seine physiologisch sehr wirksamen N-Alkylderivate sind in der Wirkung auf den menschlichen Organismus dem Morphin schon recht ähnlich.

Ich werde darüber später an anderem Orte genauere Mittheilung machen.

In einer an die Redaction der »Annalen« eingeschickten Abhandlung habe ich das Naphtalanmorpholin und eine Reihe seiner Derivate ausführlich beschrieben, und will mich deshalb in dieser Mittheilung auf die Schilderung des *Abbaues der Base durch erschöpfende Methylierung* beschränken.

Durch Behandlung mit Jodmethyl lässt sich das secundäre Naphtalanmorpholin leicht in das Jodmethylat einer tertiären Base, die ich als *1-Methylnaphtalanmorpholin* bezeichnen will, überführen.

Dieses Jodmethylat des 1-Methylnaphtalanmorpholins kann spielend leicht stufenweise aufgespalten werden und zerfällt schliesslich in *Naphtalin* und *Aethanoldimethylamin*, ebenso wie sich das Codein in Methyldioxyphenanthren und Aethanoldimethylamin spaltet.



Es ist leicht ersichtlich, dass diese Formelreihe dem oben gegebenen Schema der Codeinspaltung vollkommen analog ist.

Interessanter aber als diese Aehnlichkeit scheint mir die Verschiedenheit zu sein, welche sich in beiden Fällen bezüglich der Leichtigkeit des Reactionsverlaufes gezeigt hat.

Die Hofmann'sche Aufspaltung beider Jodmethylate erfolgt zwar fast mit gleicher Leichtigkeit; anders verhält es sich dagegen

mit der zweiten Spaltungsreaction, dem Zerfall der dihydrierten Systeme in die aromatischen Kerne und die Hydramine.

Während die Spaltung des Methylmorphimethins erhebliche Schwierigkeiten darbietet und bekanntlich nur durch Erhitzen der Base mit Essigsäureanhydrid oder mit gasförmiger, trockner Salzsäure in befriedigender Weise bewirkt werden konnte, zerfällt der Dihydro- β -naphtholäther des Dimethyläthanolamins, wie ich im experimentellen Theil näher ausführen werde, ganz ausserordentlich leicht in Naphtalin und das Hydramin.

Es genügt, die wässrige Lösung dieses Dihydro- β -naphtholäthers mit 1 pCt. Salzsäure zu versetzen, um augenblicklich seine Zerlegung unter Naphtalinabscheidung eintreten zu sehen.

Die Unbeständigkeit dieser Verbindung illustriert also in ausgezeichneter Weise die bekannte *Neigung dihydrierter aromatischer Systeme in die echt aromatischen, d. h. wasserstoffärmsten Systeme überzugehen*.

Für derartige Uebergänge sind zahlreiche Beispiele bekannt. Ich erinnere an die leichte Ueberführung des 2,5-Dihydroterephthalsäure-dimethylesters (durch Oxydation) in den Terephthalsäuredimethylester, gewisser Pyrazoline in Pyrazole, an die Bildung von Pyrazinen statt Dihydropyrazinen bei der Condensation der Aminoketone, an die Bildung des Chinolins bei der Skraup'schen Reaction und an die zahlreichen Uebergänge dieser Art in der Terpen- und Campher-Gruppe, wie z. B. die Umwandlung von Carvon in Carvacrol und den Zerfall des Pinylaminchlorhydrates in Salmiak und Cymol beim Erhitzen des Salzes über dem Schmelzpunkt, u. a. m.

Die oben geschilderte, durch Säuren bewirkte, leichte Zerlegung des dihydrierten Naphtalinderivates in Naphtalin und das basische Theilstück dürfte nach meiner Ansicht auch den Schlüssel zum Verständniss mancher merkwürdigen, bei Alkaloiden beobachteten, noch nicht völlig aufgeklärten Umwandlungen darbieten.

Ich bin überzeugt, dass z. B. die von Hesse¹⁾, Roser und Howard²⁾ und Freund³⁾ beobachteten interessanten Umwandlungen des *Thebains* in *Thebenin* einerseits, *Morphothebain* andererseits, wenigstens in der ersten Phase⁴⁾ der Reaction als Uebergang eines

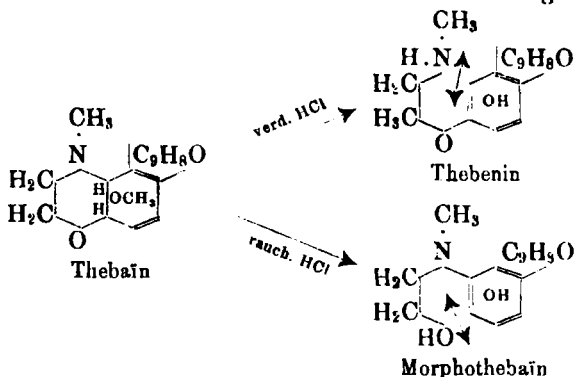
¹⁾ Ann. d. Chem. 153, 235 63.

²⁾ Diese Berichte 19, 1596; 17, 527; Inaug.-Dissertation, Marburg 1885.

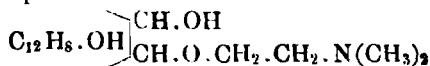
³⁾ Diese Berichte 30, 1357; 32, 168.

⁴⁾ Die Möglichkeit, dass in einer zweiten Reactionsphase sich die aufgespaltenen Systeme zum Furan- resp. Pyrrol-Ring nach Freund's Auffassung zusammenschliessen, soll damit nicht in Abrede gestellt werden. Dass aber nach Freund's Annahme sich der Furan- oder Pyrrol-Ring in erster Phase zunächst unter Erhaltung des dihydrierten Systems bilden soll, halte ich bei der oben erörterten, grossen Unbeständigkeit solcher Körper für durchaus unwahrscheinlich.

dihydrirten in einen echten Benzolkern analog der Spaltung meines Dihydro- β -naphtholderivates zu deuten sind, entsprechend dem folgenden Schema, welchem Freund's Thebainformel zu Grunde gelegt ist.



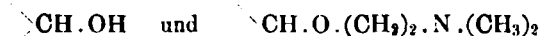
Auch die Spaltung des Thebains mit Essigsäureanhydrid wird von diesen Gesichtspunkten aus leicht verständlich. Die oben betonte, relative Schwierigkeit der Spaltung des Methylmorphimethins in Hydramin und Phenanthrenderivat scheint es mir mit Rücksicht auf die neuen, mit dem Naphtalanmorpholin gewonnenen Erfahrungen auszuschliessen, dass das Methylmorphimethin als Derivat eines Orthodihydrophenanthrens entsprechend dem Schema



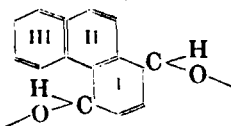
aufgefasst werden darf, wie das früher von mir geschehen ist.

Eine derartige Verbindung müsste sich mit ähnlicher Leichtigkeit spalten lassen wie der Dihydro- β -naphtholäther des Dimethyläthanolamins.

Da das Methylmorphimethin drei asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, welche sich nur durch das Vorhandensein der Gruppen



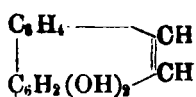
erklären lassen, so ist man also, wie ich glaube, zu der Annahme gezwungen, dass die Base sich von einem Paradihydrophenanthren ableitet und demnach den Atomcomplex



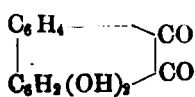
enthält.

Die wichtigen Resultate, welche kürzlich A. Vongerichten gewonnen hat¹⁾, namentlich die Oxydation des Morphols zu Phtalsäure

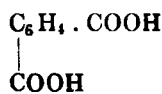
¹⁾ Diese Berichte 31, 2924 u. 3198.



Morphol



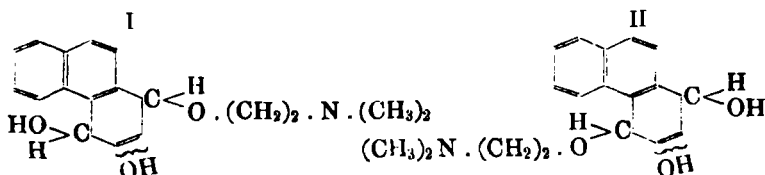
Morpholchinon



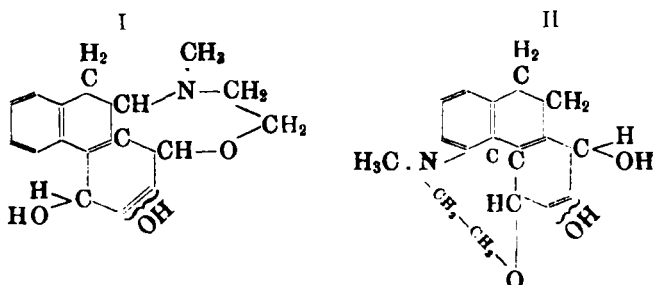
Phtalsäure

zwingen zu der Annahme, dass auch das Methoxyl des Methylmorphimethins (Phenolhydroxyl des Morphins) am dihydrierten Benzolkern (I in obiger Formel) haftet.

Demnach scheinen mir für das Methylmorphimethin die Formeln:



und dementsprechend für das Morphin die Formeln:



den heute bekannten Thatsachen am besten zu entsprechen.

Die früher befürwortete, damals wahrscheinlichste Annahme, dass der Rest des Aethanalmethylamins,



in Orthostellung dem tetrahydrierten Phenanthren eingefügt sei, kann heute nicht mehr aufrecht erhalten werden.

Es liegt am nächsten, die Einfügung dieses zweiwerthigen Restes in der Peristellung anzunehmen, welche bekanntlich bei Ringschliessungen die Functionen der Orthostellung zeigt.

Für diese Annahme scheinen mir auch die Erfahrungen zu sprechen, welche Vongerichten bei der Untersuchung des Morphinols¹⁾ gewonnen hat.

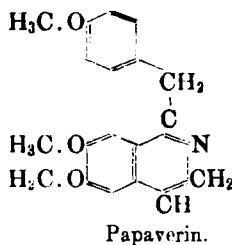
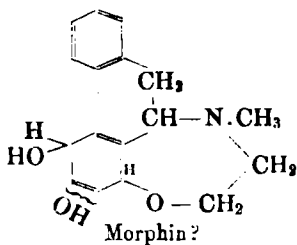
Obige Formel I für Morphin scheint mir danach heute dem vorliegenden experimentellen Material am besten Rechnung zu tragen.

Hypothetisch ist an ihr insbesondere die Annahme der Einfügung des Hydraminrestes in der Peristellung.

¹⁾ Diese Berichte 30, 2439 und 31, 53, 3198.

Ich wollte diese Speculationen über die Constitution des Morphins deshalb hier mittheilen, weil sie auf diesem experimentell so schwer zugänglichen Gebiete vielleicht zu neuen Versuchen Anregung geben werden.

Es ist vielleicht nicht uninteressant, diese neue Morphinformel der Papaverinformel Goldschmidt's gegenüberzustellen, wobei eine gewisse Aehnlichkeit im Aufbau leicht erkennbar wird.



Verhalten des Methylnaphtalanmorpholinjodmethylates beim Kochen mit Natronlauge.

6 g Methylnaphtalanmorpholinjodmethylat wurden mit 150 ccm 10-procentiger Natronlauge so lange unter gleichzeitigem Durchleiten von Wasserdampf gekocht, bis das Destillat keine alkalische Reaction mehr zeigte.

Der als erstes Spaltungsproduct entstehende Dihydro- β -naphtoläther des Dimethyläthanolamins ging dabei langsam, aber vollständig mit den Wasserdämpfen ins Destillat über. Ein Theil der Verbindung zerfiel weiter in Dimethyläthanolamin und Naphtalin, welches sich grösstentheils in Krystallkrusten im Kühlrohr abschied.

Das ca. 2 L messende Destillat wurde zur vollständigen Entfernung des Naphtalins zunächst abgekühlt und filtrirt, darauf kurze Zeit mit Wasserdampf behandelt.

Durch Ausschütteln mit ca. 1 L Aether wurde dann das Dihydro-naphtalinderivat extrahirt. Der gut mit Pottasche getrocknete Aether hinterliess ein helles, schwach gelblich gefärbtes Oel von stark alkalischer Reaction, welches nach mehrtägigem Stehen im Vacuumexsiccator analysirt wurde. Die Ausbeute betrug ca 30 pCt. der Theorie.

0.1680 g Sbst. : 0.4649 g CO_2 H, 0.1350 g H_2O .

0.1703 g Sbst. : 9.5 ccm N (7° , 747 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$. Ber. C 77.42, H 8.75, N 6.45.

Gef. > 77.05, > 8.93, * 6.65.

Der Dihydro- β -naphtoläther des Dimethyläthanolamins ist ein ziemlich leicht bewegliches Oel von schwachem, kaum mehr an Naphtalin erinnerndem Geruch, reagirt stark alkalisch auf feuchtes Lakmuspapier und vereinigt sich mit Jodmethyl rasch zum Jodmethylat, das aus Wasser in kugeligen Krystallaggregaten vom Dissociationspunkt ca. 140° krystallisirt.

Die Verbindung ist leicht löslich in organischen Lösungsmitteln wie Alkohol und Aether, dagegen sehr schwer löslich in Wasser.

Wässrige, auch sehr verdünnte Lösungen, liefern noch mit einigen Alkalöidreagentien, wie z. B. Quecksilberchlorid, Kaliumcadmiumjodid, Kaliumwismutjodid, Niederschläge.

Beim Kochen mit starker Natronlauge zerfällt die Base allmählich in Dimethyläthanolamin und Naphtalin. Aus diesem Grunde konnte, wie oben angegeben wurde, nur etwa ein Drittel der Verbindung bei der Darstellung aus dem Methylnaphtalanmorpholinjodmethylat unzersetzt gewonnen werden, während zwei Drittel die Spaltung in Naphtalin und Hydramin erlitten hatten.

Viel rascher als durch kochende Natronlauge wird die Zerlegung der Verbindung durch Säuren bewirkt. Wie oben bereits erwähnt, werden wässrige Lösungen der Base auf Zusatz von Mineralsäuren nach wenigen Augenblicken milchig getrübt.

Durch einen besonderen Versuch wurde festgestellt, dass die durch Salzsäure bewirkte Spaltung quantitativ verläuft.

Das bei diesem Versuche abgespaltene Dimethyläthanolamin wurde nach dem Abfiltriren des Naphtalins durch Eindampfen der salzsauren Lösung in Form des Hydrochlorates isolirt und für die Analyse in das charakteristische Aurat vom Schmp. 195° übergeführt.

0.2557 g Sbst.: 0.1172 g Au.

$(C_4H_{11}NO \cdot HCl)AuCl_3$. Ber. Au 45.90.

Gef. » 45.84.

Analyse des bei der Zerlegung gewonnenen Naphtalins:

0.1848 g Sbst.: 0.6352 g CO_2 , 0.1050 g H_2O .

$C_{10}H_8$. Ber. C 93.75, H 6.25.

Gef. » 93.74, » 6.31.

Organische Säuren zerlegen den Dihydro- β -naphtoläther des Dimethyläthanolamins beträchtlich langsamer, als die Mineralsäuren. Nach Zusatz von Ameisensäure zur wässrigen Lösung der Base trat die Abscheidung von Naphtalinkryställchen erst nach einigen Minuten, nach Zusatz von Essigsäure erst nach einigen Stunden ein.

Die verdünnte wässrige Lösung der Base kann demnach geradezu als empfindlicher Indicator zur Unterscheidung von Mineralsäuren und Fettsäuren dienen.

Meinem Assistenten, Hrn. Dr. Jul. Schmidt, sage ich für seine werthvolle Unterstützung bei diesen Versuchen besten Dank.