

548. Ludwig Knorr: Zur Kenntniss des Morphins.

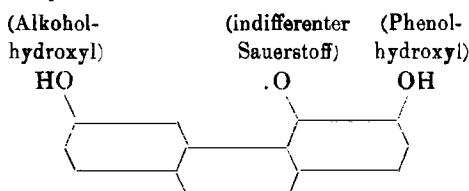
V. Mittheilung: Ueber neue basische Spaltungsproducte des Methylmorphimethins: Tetramethyl-äthylendiamin und Dimethylamino-äthyläther.

[Aus dem chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 12. August 1904.)

Die Alkaloide Morphin, Codein und Thebaïn sind Abkömmlinge des 3.4.6-Trioxypheophanthrens, denn, wie ich kürzlich¹⁾ zeigen konnte, liefert das Codeinon bei der Spaltung mit Essigsäureanhydrid ein Methyl-diacetyl-trioxypheophanthren, das sich in das 3.4.6-Trimethoxypheophanthren überführen liess, welches andererseits durch Vongerichten²⁾ aus dem Thebaol Freund's erhalten und durch Pschorr³⁾ auf synthetischem Wege gewonnen worden ist.

Die Functionen der drei Sauerstoffatome des Morphins entsprechen auf Grund des experimentellen Materials dem Schema:



An diesen zum Theil reducirtten Kern des Morphins ist der Complex



ringförmig angegliedert, der aus dem Thebaïn und Codeinon durch Essigsäureanhydrid als Aethanolmethylamin abgelöst wird. Die Haftstellen dieses Seitenringes lassen sich noch nicht mit Sicherheit bestimmen. Auch harrt die wichtige Frage, ob das Endkohlenstoffatom dieses Complexes direct oder durch Vermittelung des indifferenten Sauerstoffs an den Phenanthrenkern gebunden ist, vorläufig noch der Entscheidung.

Um diese Fragen ihrer Lösung näher zu bringen, sind die Versuche ausgeführt worden, über deren Ergebniss ich in den nachfolgenden Mittheilungen berichten werde.

Durch neue Spaltungen des Methylmorphimethins und Thebaïns unter veränderten Versuchsbedingungen suchte ich zu entscheiden, ob die Hydramine als primäre oder secundäre Spaltungsproducte dieser Basen aufzufassen sind.

¹⁾ Diese Berichte 36, 3074 [1903]. ²⁾ Diese Berichte 35, 4410 [1902].

³⁾ Diese Berichte 35, 4400 [1902].

Um Wiederholungen zu vermeiden, werde ich die Schlussfolgerungen, die aus den experimentellen Ergebnissen zu ziehen sind, an die Beschreibung der Versuche anschliessen.

1. Capitel.

Spaltung des Methylmorphimethins mit Salzsäuregas; Isolirung der basischen Spaltungsproducte.

Die Spaltung des α -Methylmorphimethins durch Salzsäuregas ist von mir bereits vor längerer Zeit¹⁾ beschrieben worden. Als stickstofffreies Spaltungsproduct wurde je nach der Versuchstemperatur Morphol oder Methylmorphol in Form der Acetylderivate isolirt. Ein Theil des Methylmorphimethins war als β -Isomeres zurückgewonnen worden. Das basische Spaltungsproduct ist damals nicht berücksichtigt worden, doch wurde die Vermuthung ausgesprochen, dass der basische Complex in Form des Chloräthyldimethylamins austritt. Diese Vermuthung hat sich jetzt bei näherer Untersuchung des Spaltungsprocesses als richtig erwiesen; doch gelingt es nicht, das Chloräthyldimethylamin als solches zu fassen. Man erhält an seiner Stelle ein Gemenge der beiden Basen: Tetramethyl-äthylendiamin und Aethanol-dimethylamin. Wie in der auf S. 3507 dieses Heftes folgenden Mittheilung gezeigt werden soll, bilden sich diese Basen aus dem Chloräthyl-dimethylamin, wenn dessen Salze mit überschüssigen Laugen erhitzt werden.

10 g α -Methyl-morphimethin wurden genau nach der früher gegebenen Vorschrift²⁾ durch gasförmige Salzsäure zerlegt. Die Reactionsmasse wurde einige Minuten mit Essigsäureanhydrid gekocht, das Anhydrid durch Eingießen in siedendes Wasser zerstört und der ungelöst bleibende Phenanthrenkörper abfiltrirt. Die saure Lösung wurde auf dem Wasserbade stark eingeengt, dann mit 100 ccm 33 prozentiger Natronlauge versetzt und gekocht, bis die übergehenden Dämpfe neutral reagirten. Das Destillat wurde in verdünnter Salzsäure aufgefangen und die saure Lösung auf dem Wasserbade eingedampft. Das so gewonnene Hydrochlorat besteht zum Theil aus dem von Freund³⁾ bereits beschriebenen salzauren Tetramethyl-äthylendiamin. Die Lösung des Salzes in wenig Wasser erstarrt auf Zusatz von absolutem Alkohol zu einem Brei hygroskopischer Krystalle, welche sich bei ca. 300° zersetzen.

0.4340 g Sbst.: 0.6580 g AgCl.

$C_6H_{16}N_2 \cdot 2HCl$. Ber. Cl 37.55. Gef. Cl 37.50.

¹⁾ Diese Berichte 27, 1147 [1894].

²⁾ Diese Berichte 27, 1147 [1894].

³⁾ Diese Berichte 30, 1385 [1897].

Das *Platinsalz* der Base krystallisiert in charakteristischen glänzenden Krystallblättchen, welche sich unter Schwärzung bei etwa 250° zersetzen. Das *Aurat* der Base wurde in schönen Nadelchen erhalten, die gegen 212° unter Zersetzung schmelzen.

0.3282 g Sbst.: 0.1605 g Au.

$C_6H_{16}N_2 \cdot 2H\text{AuCl}_4$. Ber. Au 49.46. Gef. Au 49.66.

Besonders charakteristisch ist das *Pikrat des Tetramethyläthylen-diamins*, das sich beim Vermischen kochender Lösungen von Pikrinsäure und salzaurem Tetramethyläthylen-diamin sofort in Nadelchen ausscheidet. Da dieses Salz in kaltem Wasser nahezu unlöslich ist, so wurde es dazu benutzt, um das Tetramethyläthylen-diamin von dem beigemengten Aethanol-dimethylamin zu trennen, das, wie oben schon erwähnt, neben jenem nachgewiesen werden konnte. Zu diesem Zweck wurde aus der Mutterlauge des aus Wasser durch Alkohol gefällten salzauren Tetramethyläthylen-diamins der Rest dieser Base als Pikrat entfernt. Aus der Mutterlauge dieses Pikrats wurde nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure die Pikrinsäure mit Aether ausgezogen, dann das Aethanoldimethylamin durch Kochen der alkalisch gemachten Lösung mehrmals in vorgelegte Salzsäure übergetrieben und als *Aurat* identifiziert. Dieses ist in heissem Wasser leicht löslich und krystallisiert in Nadeln vom Schmelzpunkt ca. 197°.

0.5945 g Sbst.: 0.2740 g Au.

$C_4H_{11}NO \cdot H\text{AuCl}_4$. Ber. Au 45.92. Gef. Au 46.09.

Dass die beiden bei der Spaltung des Methylmorphimethins durch Salzsäuregas erhaltenen Basen secundär aus zunächst gebildetem Chloräthyldimethylamin hervorgehen, hat die nähere Untersuchung dieser in ihrem Verhalten recht bemerkenswerthen Base ausser Zweifel gestellt.

In der auf S. 3507 folgenden Mittheilung wird gezeigt werden, dass das Chloräthyldimethylamin beim Kochen mit Natronlauge Tetramethyläthylen-diamin und Aethanoldimethylamin liefert, und es wird der Verlauf dieser merkwürdigen Umwandlung, bei der quaternäre Salze des Piperazins als Zwischenproducte auftreten, näher beschrieben werden.

II. Capitel:

Spaltung des Methylmorphimethins mit Natriumäthylat in Methyl-morphol und Dimethylamino-äthyläther.

Es ist gleichgültig, ob bei diesen Versuchen α - oder β -Methylmorphimethin zur Verwendung kommt, da α -Methylmorphimethin bekanntlich schon durch kochende Natriumäthylatlösung in das β -Isomere umgewandelt wird.

Die Aufspaltung gelingt am besten in folgender Weise: Je 12.5 g α - oder β -Methylmorphimethin werden mit der Lösung von 1 g Natrium in 100 ccm absolutem Alkohol 3–4 Stunden im Rohr auf 150° erhitzt. Der Rohrinhalt wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert, dann im Scheidetrichter mit viel Wasser versetzt und ausgeäthert. Der Aether wird durch Schütteln mit Chlortcalcium und etwas Thierkohle getrocknet und entfärbt und hinterlässt dann Krystalle, die, aus Alkohol oder Eisessig umkristallisiert, den Schmp. 65° des Methylmorphols zeigen. Beim Kochen mit Essigsäureanhydrid liefert die Verbindung das Methylacetylmorphol, das den bekannten Schmp. 131° zeigt. Ausbeute 6.2 g.

0.2335 g Sbst.: 0.6540 g CO₂, 0.1086 g H₂O.
 $C_{17}H_{14}O_3$. Ber. C 76.69, H 5.26.
 Gef. • 76.35, • 5.16.

Die vom Aether abgetrennte saure Lösung wird mit viel Natronlauge versetzt und unter Vorlage von Salzsäure destilliert. Das Destillat wird schon nach 20–30 Minuten neutral. Die übergegangenen Basen hinterbleiben beim Eindampfen ihrer salzauren Lösung als strahlig krystallinische, zerfließliche Salzmasse. Die Ausbeute beträgt 3.2 g Chlorhydrat. Durch Zersetzen des Salzes mit starker Kalilauge im Fractionirkolben und Uebertreiben der ölig abgeschiedenen Base wird eine sehr concentrirte, wässrige Lösung erhalten, aus der festes Aetzkali ein leichtes Oel abscheidet. Dieses wird zuerst über Aetzkali und schliesslich durch Kochen über Baryt bei Rückfluss getrocknet, wobei eine im Oel gelöste gasförmige Base (Dimethylamin?) entweicht, die durch Kühlung in Eis-Kochsalz-Mischung verdichtet werden kann. Da diese Base in sehr geringer Menge auftritt, ist sie vorläufig nicht näher untersucht worden.

Die über Baryt getrocknete Base siedet bei 120–121° und 750 mm Druck.

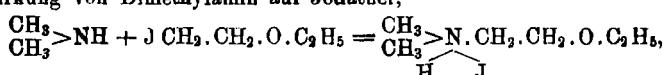
0.1373 g Sbst.: 0.3091 g CO₂, 0.1585 g H₂O. — 0.1461 g Sbst.: 15.1 ccm N (12°, 749 mm).

$C_6H_{15}NO$. Ber. C 61.53, H 12.84, N 11.97.
 Gef. • 61.40, • 12.83, • 12.09.

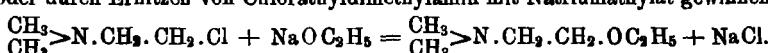
Volumengewicht bei 20° = 0.806. Brechungsindex n_D° bei 20° = 1.406.

Molekularrefraction. $C_6H_{15}NO$. Ber. 35.45. Gef. 35.5.

Die Base erwies sich als der noch unbekannte Dimethylamino-äthyläther, $(CH_3)_2N.CH_2.CH_2.O.CH_2.CH_3$. Wie in der zweitfolgenden Mittheilung (S. 3504) gezeigt werden wird, lässt sich die Base synthetisch durch Einwirkung von Dimethylamin auf Jodäther,



oder durch Erhitzen von Chloräthyldimethylamin mit Natriumäthylat gewinnen:



Das Aurat des Dimethylamino-äthyläthers ist sehr charakteristisch. Es ist in heissem Wasser ziemlich leicht löslich, fällt bei raschem Abkühlen ölig aus und krystallisiert beim langsamem Abkühlen in glänzenden, flachen, zu farrenartigen Gebilden gruppierten Spiessen. Es schmilzt unter vorbergehendem Sintern bei 85–90°.

0.4063 g Sbst.: 0.1755 g Au.

$C_6H_{15}NO.HAuCl_4$. Ber. Au 43.15. Gef. Au 43.20.

Das Pikrat der Base scheidet sich aus heissem Wasser in schimmern den Blättchen vom Schmp. 119–121° ab.

Das Jodmethylat der Base (der Aethyläther des jodwasserstoff sauren Cholins) krystallisiert beim Versetzen der alkoholischen Lösung des Dimethylaminoäthyläthers mit Jodmethyl nach einiger Zeit in kurzen, glänzenden Prismen, die bei 160–165° schmelzen.

0.2210 g Sbst.: 0.2010 g AgJ.

$C_6H_{15}NO.JCH_3$. Ber. J 49.04. Gef. J 49.15.

Dieselben Spaltungsproducte, die aus dem Methylmorphimethin mit Natriumäthylat gewonnen worden sind, konnten auch beim Erhitzen des Codeinjodmethyates mit Natriumäthylatlösung erhalten werden. Dieses Ergebniss war vorauszusehen, da das Codeinjod methylat durch Alkalien in Methylmorphimethin verwandelt wird.

10 g Codeinjodmethyatl wurden mit einer Auflösung von 1.5 g Natrium in 50 ccm absolutem Alkohol 10 Stunden auf 150–160° erhitzt. Die Verarbeitung des Rohrinhals geschah in derselben Weise, wie es für die Spaltung des Methylmorphimethins angegeben worden ist.

Das Methylmorphol wurde durch den Schmelzpunkt seines Acetyl derivates 131°, der Dimethylaminoäthyläther in Form seines charakteristischen Goldsalzes vom Schmp. 85–90° identifiziert.

Neben dieser Base liess sich ein sehr flüchtiges Amin als Spaltungs product nachweisen, das vermutlich Dimethylamin ist, da sein Aurat bei 203° schmilzt.

Hrn. Dr. H. Fecht, dessen hingebender Unterstützung ich mich bei dieser und den folgenden Untersuchungen erfreute, spreche ich auch an dieser Stelle meinen herzlichen Dank aus.