

544. Ludwig Knorr: Zur Kenntniss des Morphins.  
 VI. Mittheilung: Dimethylamino-äthyläther als Spaltungsproduct  
 des Thebain-jodmethylenates und Codeinon-jodmethylenates.

[Aus dem chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 12. August 1904.)

I. Spaltung des Thebain-jodmethylenates durch Natrium-  
 methylenatlösung.

Das Thebainjodmethylenat ist gegen Alkoholate noch viel empfindlicher als das Methylmorphimethin. Versetzt man die methylalkoholische Lösung des Jodmethylenates mit Natriummethylenatlösung, so färbt sich die Lösung namentlich in der Wärme rasch dunkel (braun mit Stich in's Grüne). Die Erscheinung ist durch den Zerfall des Alkaloids und die Empfindlichkeit des resultirenden Phenanthrenkörpers verursacht. Denn schon nach kurzem Aufkochen des Thebainjodmethylenates mit Natriummethylenatlösung lässt sich Thebaol in reichlicher Menge in der Lösung nachweisen.

Eine Lösung von 10 g Thebainjodmethylenat und 0.5 g Natrium in Methylalkohol wurde 2 Minuten lang gekocht, dann in verdünnte Salzsäure gegossen und mit Aether extrahirt. Der Aether hinterliess Thebaol, das, aus Alkohol umkrystallisirt, den Schmp. 93 — 94° zeigte.

0.3052 g Sbst.: 0.8432 g CO<sub>2</sub>, 0.1484 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 75.59, H 5.51.

Gef. » 75.35, » 5.40.

Durch Acetyliren wurde auch das Acetylderivat vom Schmp. 118 — 120° dargestellt.

Setzt man das Kochen von Thebainjodmethylenat mit Natriummethylenatlösung längere Zeit fort oder erhitzt man im Rohr, um die Spaltung des Alkaloids zu vollenden, so verharzt der Phenanthrenkörper vollkommen unter Bildung schwarzer, theeriger Massen. Versetzt man die Reaktionsmasse mit starker Natronlauge und treibt durch Einkochen der Lauge flüchtige, basische Bestandtheile über, so erhält man als Hauptproduct das Tetramethyl-äthylendiamin, das bereits von Freund <sup>1)</sup> bei der Destillation von Thebainjodmethylenat mit starker Natronlauge erhalten worden ist. Die Base wurde in Form des Goldsalzes vom Zersetzungspunkt 212° zur Analyse gebracht.

0.4441 g Sbst.: 0.2190 g Au.

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> · 2HAuCl<sub>4</sub>. Ber. Au 49.46. Gef. Au 49.31.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 30, 1382 [1897].

Ich muss es unentschieden lassen, ob das Tetramethyläthylendiamin schon bei der Spaltung des Jodmethylats mit Natriummethylat sich bildet oder erst beim Einkochen der alkalisch gemachten Reaktionsmasse aus noch unverändertem Thebainjodmethylat hervorgeht, ferner ob ausser dieser Base noch andere basische Producte entstehen, denn diese Versuche wurden abgebrochen, nachdem sich herausgestellt hatte, dass das Thebainjodmethylat schon durch Erhitzen mit Alkohol in günstiger Weise aufgespalten werden kann.

## II. Spaltung des Thebain-jodmethylates durch Erhitzen mit Alkohol.

Schon durch 10-stündiges Erhitzen mit Alkohol auf 160—165° lässt sich eine vollständige Zerlegung des Thebainjodmethylats herbeiführen. Als Spaltungskörper treten Thebaol und Dimethylaminoäthyläther auf. In geringer Menge scheint auch Dimethylamin gebildet zu werden. Zur Isolirung der Spaltungsproducte diene folgendes Verfahren: Nach dem Ansäuern und Verdünnen des Rohrinhaltes mit Wasser wurde der Phenanthrenkörper mit Aether ausgezogen und in das Acetylderivat verwandelt. Erhalten wurden je 5 g rohes Acetylthebaol aus 10 g Thebainjodmethylat. Die umkrySTALLISIRTE Substanz schmilzt bei 118—120°.

0.2013 g Sbst.: 0.5395 g CO<sub>2</sub>, 0.0985 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 72.97, H 5.41.

Gef. » 73.09, » 5.44.

Aus der vom Thebaol befreiten Mutterlauge wurde nach Ueber-sättigen mit Alkali das basische Spaltungsproduct übergetrieben. Es ging mit den ersten 100 ccm Wasser über und erwies sich als identisch mit dem aus Methymorphimethin durch Erhitzen mit Natrium-äthylat gewonnenen Dimethylaminoäthyläther. Erhalten wurden je 1.7 g Hydrochlorat aus 10 g Thebainjodmethylat. Die Base wurde aus dem Salz genau in derselben Weise isolirt, wie das für den Dimethylaminoäthyläther aus Methymorphimethin beschrieben worden ist. Die Base siedet bei 120—121°.

0.2000 g Sbst.: 0.4520 g CO<sub>2</sub>, 0.2265 g H<sub>2</sub>O. — 0.1379 g Sbst.: 14.0 ccm N (7°, 743 mm).

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO. Ber. C 61.53, H 12.84, N 11.97.

Gef. » 61.64, » 12.58, » 12.04.

*Aurat* und *Pikrat* wurden zur sicheren Identificirung der Base dargestellt und in den Eigenschaften vollkommen übereinstimmend gefunden mit den Salzen der aus Methymorphimethin gewonnenen Base.

Analyse des Aurats. Schmp. 85—90°.

0.1871 g Sbst.: 0.0805 g Au.

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO.HAuCl<sub>4</sub>. Ber. Au 43.15. Gef. Au 43.03.

Auch hier wurde, ebenso wie bei der Spaltung des Methylmorphinmethins, neben dem Dimethylaminoäther eine Base erhalten, die bei etwa  $12^{\circ}$  siedete und der Hauptsache nach Dimethylamin zu sein schien, da ihr Pikrolonat ebenso wie Dimethylaminpikrolonat in charakteristischen, rautenförmigen Krystallen erhalten wurde und beide Salze sich gleichzeitig bei ca.  $240^{\circ}$  unter vorübergehender Schwärzung zersetzen. Zu einer vollkommenen Reinigung der Base reichte die erhaltene Quantität nicht aus.

Die Entstehung von Dimethylamin neben dem Dimethylaminoäthyläther ist insofern nicht ohne Interesse, als sie vielleicht geeignet ist, auf die räthselhafte Entstehung des Tetramethyläthylendiamins aus Thebainjodmethylat Licht zu werfen.

### III. Spaltung des Codeinonjodmethylates durch Erhitzen mit Alkohol.

Codeinonjodmethylat wird beim Erhitzen mit Alkohol auf  $150-160^{\circ}$  in ganz analoger Weise wie das Thebainjodmethylat aufgespalten. Die Hauptproducte der Zerlegung sind Dimethylaminoäthyläther und 3-Methoxy-4.6-dioxy-phenanthren. Zur Isolirung dieser Spaltungsproducte diente das gleiche Verfahren, wie es eben bei der Zerlegung des Thebainjodmethylats ausführlicher beschrieben worden ist. Der Phenanthrenkörper wurde als Acetylderivat, der Dimethylaminoäthyläther als Aurat zur Analyse gebracht.

Analyse des 3-Methoxy-4.6-acetyldioxy-phenanthrens. Schmp.  $161^{\circ}$ .

0.2200 g Subst.: 0.5688 g  $\text{CO}_2$ , 0.1005 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$ . Ber. C 70.37, H 4.94.

Gef. » 70.53, » 5.08.

Analyse des Aurats des Dimethylamino-äthyläthers. Schmp.  $85-90^{\circ}$ .

0.1007 g Subst.: 0.0437 g An.

$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO} \cdot \text{H} \cdot \text{AuCl}_4$ . Ber. Au 43.15. Gef. Au 43.39.

Auch bei dieser Untersuchung bin ich Hrn. Dr. H. Fecht für seine werthvolle Hülfe zu Dank verpflichtet.

Die soeben beschriebene Spaltung des Thebainjodmethylates und Codeinonjodmethylates durch Alkohol zeigt, dass diese Substanzen ausserordentlich labile Verbindungen darstellen, aus denen die dreigliedrige Kette des Seitenringes .C.C.N. mit grösster Leichtigkeit abgestossen wird. Die viel grössere Beständigkeit des Codeinjodmethylates ist dadurch bedingt, dass das Codein einen tetrahydrirten, das Thebain dagegen nur einen dihydrirten Benzolkern enthält, wie aus

den Beziehungen des Codeïns zum Thebain mit Sicherheit gefolgert werden kann.

Von besonderem Interesse ist es, dass jener dreigliedrige Complex des Seitenringes bei den oben beschriebenen Spaltungen in Form des Dimethylaminoäthyläthers erhalten wird; denn es ist klar, dass diese Aetherbase kein primäres Spaltungsproduct darstellt. Auch erscheint es ausgeschlossen, dass diese Base aus primär gebildetem Hydramin entsteht, denn weder durch Erhitzen mit Alkohol, noch durch Erhitzen mit Natriumäthylatlösung lassen sich bei den Temperaturen, bei denen die geschilderten Spaltungen bewirkt werden konnten, Hydramine in ihre Aether verwandeln.

Es bleibt also nur die Annahme übrig, dass die dreigliedrige Kette des Seitenringes in Form einer ungesättigten Verbindung, wahrscheinlich als Vinyl-dimethylamin abgelöst wird, das sich in nascerendem Zustande mit Alkohol zur Aetherbase vereinigt. (Gl. I.)

In gleicher Weise könnte dann auch die Bildung der Essigester von Hydraminen bei den Essigsäureanhydridspaltungen durch Anlagerung von Essigsäure an die primär gebildete Vinylbase gedeutet werden. (Gl. II.)

Auch die räthselhafte, von Freund<sup>1)</sup> beobachtete Entstehung des Tetramethyläthylendiamins aus Thebainjodmethylat würde durch die Anlagerung von Dimethylamin an das Vinyl-dimethylamin eine plausible Erklärung finden. (Gl. III)

- I.  $(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{CH} : \text{CH}_2 + \text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{OH} = (\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ .
- II.  $(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{CH} : \text{CH}_2 + \text{CH}_3 \cdot \text{COOH} = (\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$ .
- III.  $(\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{CH} : \text{CH}_2 + \text{NH}(\text{CH}_3)_2 = (\text{CH}_3)_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

Ich bin eifrig bemüht gewesen, das noch unbekannte Vinyl-dimethylamin darzustellen, um durch die Untersuchung seines Verhaltens eventuell diese Annahmen beweisen zu können.

Das zu diesem Zwecke durchgeführte Studium des Chloräthyl-dimethylamins, über dessen bemerkenswerthe Ergebnisse ich in der auf S. 3507 folgenden Mittheilung berichten werde, hat indessen gezeigt, dass die Gewinnung des Vinyl-dimethylamins aus Chloräthyl-dimethylamin wahrscheinlich nicht möglich ist, wegen der überaus leicht erfolgenden Polymerisation der halogenhaltigen Base zu einem quaternären Piperazinderivat. Ich werde indessen weiter bemüht sein, andere Wege zur Darstellung des Vinyl-dimethylamins ausfindig zu machen.

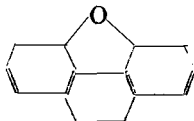
Wenn die oben ausgesprochene Hypothese sich als richtig erweisen sollte, so würden also die bei den Essigsäureanhydridspaltungen des Methylmorphimethins, Thebains und Codeïns auftretenden

<sup>1)</sup> Diese Berichte 30, 1357 [1897].

den Acetylderivate der Alkoholbasen als secundäre Anlagerungsproducte von Essigsäure an ein sauerstofffreies Product aufgefasst werden müssen. Die Bildung der Hydramine würde also nicht, wie dies bei früheren Formulierungen geschehen ist, als hydrolytische Aufspaltung zu deuten sein, bei der aus dem indifferenten Sauerstoffatom der genannten Alkaloide das Hydroxyl der Alkoholbasen hervorgegangen gedacht wird.

Damit würde die experimentelle Grundlage der vor 15 Jahren von mir ausgesprochenen Hypothese, dass im Methymorphimethin die Componenten durch Sauerstoff verknüpft seien und im Morphin dementsprechend ein Oxazinring anzunehmen sei, erschüttert.

Sollte aber diese Hypothese fallen, so würde die Annahme ausserordentlich an Wahrscheinlichkeit gewinnen, dass der indifferente Sauerstoff im Morphin und Thebain bereits die eigenthümliche Mesosauerstoffbrücke



bilde, die in den Morphenolverbindungen durch Vongerichten nachgewiesen worden ist. Die Consequenz dieser Annahme würde weiterhin sein, dass der leicht abspaltbare dreigliederige Complex im Morphin und Thebain in Form eines Pyrrolidin- oder reducirten Pyridinringes, etwa wie in der Apomorphinformel Pschorr's anzunehmen sein würde.

Freilich erscheint bei dieser Annahme die leichte Ablösung jenes dreigliedrigen Complexes, die dann unter Lösung von Kohlenstoffbindung erfolgen müsste, nicht minder räthselhaft. Es dürfte kein Beispiel für eine derartige Ablösung einer Seitenkette vom Benzolkern oder reducirten Benzolkern oder gar ein Zerfall des Hydrochinolin- oder Pyrrolidin-Ringes beim Erhitzen mit Alkohol bekannt sein. Jedenfalls enthält das Thebain eine höchst eigenartige, den leichten Zerfall bedingende Atomgruppierung, für die analoge Verhältnisse kaum zum Vergleich herangezogen werden können.

Es wäre immerhin denkbar, dass das *p*-dihydrirte System im Thebain wegen seines chinoiden Charakters eine sehr grosse Beweglichkeit der Substituenten zeigen könnte, da eine solche für andere »chinoiden Verbindungen« namentlich durch interessante Arbeiten von Zincke, Auwers, Bamberger und Wolff festgestellt worden ist. Die Arbeiten dieser Forscher über Chinole und andere cyclische Ketone von »chinoidem Typus«, ferner die zahlreichen, in den letzten Jahren gemachten Beobachtungen über die Wanderung von Methyl-

gruppen bei sogenannten *gem.*-Dimethylverbindungen zeigen, dass die Tendenz zur Bildung echter Benzol-, Indol- oder Pyrazol-Derivate die Ursache zu den auffälligsten intramolekularen Atomverschiebungen, wie z. B. zum Platzwechsel von Alkylresten, werden kann.

Ich werde bemüht sein, auf synthetischem Wege einfache *p*-dihydrirte Benzolabkömmlinge mit der im Thebain vermutheten chinoiden Atomgruppierung zu gewinnen, da nur durch Heranziehung einfacher Vergleichsobjecte ein klarer Einblick in die Reactionen auf diesem schwierigen Gebiete gewonnen werden kann.

#### 545. Ludwig Knorr: Synthetische Darstellung des Dimethylamino-äthyläthers.

[Aus dem chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 12. August 1904.)

Um die als Spaltungsproduct sowohl aus Methylmorphimethin als auch aus Thebainjodmethylat und Codeinonjodmethylat erhaltene Base  $C_8H_{15}NO$  mit Sicherheit als den bis jetzt noch unbekannten Dimethylaminoäthyläther identificiren zu können, war es nöthig, die Base in durchsichtiger Weise synthetisch aufzubauen. Auf zwei Wegen liess sich dieses Ziel erreichen.

##### 1. Synthese des Dimethylamino-äthyläthers aus Jodäther und Dimethylamin.

3 g Jodäther, dargestellt nach F. Baumstark<sup>1)</sup>, wurden im Einschlussrohr mit 20 ccm 33-procentiger Dimethylaminlösung 3 Stunden auf 150° erhitzt. Der ölige Jodäther verschwand beim Erhitzen. Aus der Lösung konnten 0.5 g Dimethylaminoäthyläther vom Sdp. 119—124° isolirt werden. Die Base wurde durch längeres Kochen über Baryt unter Rückfluss von den letzten Spuren Wasser und Dimethylamin befreit.

0.1535 g Sbst.: 0.3475  $CO_2$ , 0.1790  $H_2O$ .

$C_8H_{15}NO$ . Ber. C 61.53, H 12.84.

Gef. » 61.74, » 12.95.

Das Aurat der Base zeigte die gleiche Krystallform und denselben Schmp. 85—90° wie die aus Methylmorphimethin und Thebainjodmethylat gewonnenen Präparate.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 7, 1173 [1874].