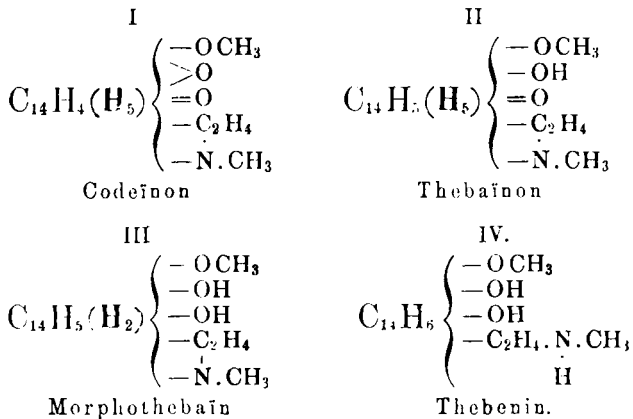


557. L. Knorr und R. Pechorr: Spaltungsproducte des Thebainons.

(Eingegangen am 14. August 1905.)

In Fortsetzung der gemeinsamen Arbeit über das Morphothebain haben wir den Abbau des Thebainons in basische und stickstofffreie Spaltungsproducte durchgeführt und sind dabei zu bemerkenswerthen Ergebnissen gelangt, welche sich aus der eigenthümlichen Stellung erklären, die das Thebainon unter den Abkömmlingen der Morphinumalkaloide einnimmt.

Vergleicht man die aufgelöste Formel<sup>1)</sup> des Codeinons (I) mit den aufgelösten Formeln des Thebainons (II), Morphothebains (III) und Thebenins (IV), die zu dem Codeinon in so naher genetischer Beziehung stehen,



so erkennt man leicht, dass das Thebainon eine Mittelstellung zwischen dem Codeinon einerseits, dem Morphothebain und Thebenin andererseits einnimmt. Es gleicht den Letzteren insofern, als es an Stelle des indifferenten Sauerstoffes der Morphinumalkaloide ein Phenolhydroxyl trägt; andererseits unterscheidet es sich vom völlig aromatischen Thebenin und dem dihydrierten System des Morphothebains durch die Hydrirungsstufe, indem es sich, ebenso wie Codeinon, Codein und Morphin vom hexahydrierten Phenanthrenkern ableitet.

<sup>1)</sup> Die additionellen Wasserstoffatome, welche die Hydrirungsstufe erkennen lassen, sind durch fetten Druck hervorgehoben.

Dieser Hydrirungsstufe ist es offenbar zuzuschreiben, dass wir das Methylthebainomethin<sup>1)</sup>, wie im Folgenden gezeigt wird, durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid in *Oxäthyl-dimethylamin* und *Dimethyl-morphol*, also ganz analog wie das Methylmorphimethin, Thebain und Codeinon, zerlegen konnten.

Beim Erhitzen des Methylthebainomethylhydroxyds mit Natriumalkoholatlösung erhielten wir als basisches Spaltungsproduct *Aethyl-dimethylamin* und zwei Phenanthrenkörper, deren Trennung zwar durchgeführt werden konnte, die sich aber nicht völlig reinigen liessen und deshalb nicht sicher identificirt werden konnten.

Diese Spaltung erinnert an die vor längerer Zeit gemachte Beobachtung von Skraup und Wiegmann<sup>2)</sup>, dass das Morphin beim Erhitzen mit alkoholischer Kalilösung im Rohr Aethylmethylamin abspaltet.

Beim Erhitzen des Methylthebainomethylhydroxyds endlich spaltet sich *Trimethylamin* ab, ohne dass Aethylen entweicht, wie das bekanntlich bei der Spaltung des  $\beta$ -Methylmorphimethinmethylhydroxyds in der Wärme der Fall ist. Das stickstofffreie Spaltungsproduct, an dem also die zwei Kohlenstoffatome des Seitenringes noch haften, konnten wir leider noch nicht krystallisirt erhalten, sodass seine nähere Charakterisirung ebenfalls noch aussteht.

Diese mannigfaltigen Ergebnisse des Thebainabbaues zeigen, verglichen mit den bisher bekannten Spaltungen der Morphinmalkaloide, wie sehr der Verlauf der Spaltungen von der Hydrirungsstufe der verschiedenen Alkaloide abhängig ist.

Es scheint uns zweckmässig, hier eine Zusammenstellung der wichtigsten von den vielen, bei den Morphinmalkaloiden und ihren Abkömmlingen durchgeführten Abbaureactionen anzufügen, welche zugleich ein Bild von den wichtigsten Ergebnissen der Forschung auf diesem Gebiete gewährt (vergl. S. 3174--3175).

Als das interessanteste Ergebniss des Thebainabbaues sehen wir das Auftreten des Oxäthylmethylamins an, weil dadurch bewiesen wird, dass die Entstehung der Alkoholbasen nicht, wie man bisher anzunehmen berechtigt war, eine ätherartige Verknüpfung des Complexes  $-C_2H_4.N.CH_3$  mit dem Phenanthrenkern durch indifferenten Sauerstoff zur Voraussetzung hat, sondern, wie diese Thebainospaltung lehrt, auch unter Lösung von Kohlenstoffbindung erfolgen kann.

<sup>1)</sup> Man vergleiche die zweite der vorhergehenden Mittheilungen (S. 3169).

<sup>2)</sup> Wiener Monatshefte 10, 105 [1889].

	zerlegt durch	a) basisches Spaltungsproduct	b) N-freies Spaltungsproduct	Literatur
Morphin	Zinkstaubdestillation	Morphidinbasen	Phenanthren	Vongerichten, Ann. d. Chem. 210, 396, diese Berichte 34, 767, 1162 [1901]
Morphin	alkoholische Kalilauge	Aethylmethylamin	nicht untersucht	Skraup u. Wiegmann, Wiener Monatshefte 10, 101
$\alpha$ -Methylmorphimethin	Essigsäureanhydrid	Oxäthyl dimethylamin	Methylmorphol (Oxy-methoxy-phenanthren)	a) Knorr, diese Berichte 22, 1113 [1889] b) O. Fischer und Vongerichten, diese Berichte 19, 792 [1886]
$\beta$ -Methylmorphimethin-methylhydroxyd	Erhitzen	Trimethylamin	Aethylen und Methylmorphesol	a) Hesse, Ann. d. Chem. 222, 232 Knorr, diese Berichte 22, 183 [1889] b) Vongerichten und Schrötter, diese Berichte 15, 1488 [1882] Hesse, Ann. d. Chem. 222, 232.
$\beta$ -Methylmorphimethin-jodmethylat	alkoholisches Kali	—	Morphenol	Vongerichten, diese Berichte 34, 2722 [1901]
$\alpha$ -Methylmorphimethin	Salzsäuregas	Chloräthyl dimethylamin (resp. daraus Tetramethyläthylendiamin und Oxäthyl dimethylamin)	Morphol (Dioxyphenanthren) oder Methylmorphol	a) Knorr, diese Berichte 37, 3495 [1904] b) Knorr, diese Berichte 27, 1147 [1894]

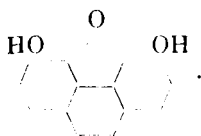
$\alpha$ -Methylmorphimethin Codeinon	Natriumäthylat Essigsäureanhydrid	Dimethylaminoäthyläther Oxäthylmethyloamin	Methylmorphol Methoxy-dioxy-phenanthren	Knorr, diese Berichte 37, 3498 [1904] Knorr, diese Berichte 36, 3074 [1903]
Codeinonjodmethylat	Alkohol	Dimethylaminoäthyläther	Methoxy-dioxy-phenanthren	Knorr, diese Berichte 37, 3499 [1904]
Dimethylapomorphin-jodmethylat	Natronlauge	Trimethylamin	Dimethoxy-vinyl-phenanthren	Pschorr, diese Berichte 35, 4377 [1902]
Thebain	Essigsäureanhydrid	Oxäthylmethyloamin	Thebaol (Dimethyl-oxy-phenanthren)	Freund, diese Berichte 30, 1357 [1897]
Thebainjodmethylat	Natronlauge	Tetramethyläthylendiamin	nicht gefasst	Freund, ebenda
Thebainjodmethylat	Alkohol	Dimethylaminoäthyläther	Thebaol	Knorr, diese Berichte 37, 3499 [1904]
Thebenjodmethylat	Natronlauge	Trimethylamin	Thebenol	Freund, diese Berichte 30, 1357 [1897]
Dimethebeninmethinjodmethylat	Natronlauge	Trimethylamin	Trimethoxy-vinyl-phenanthren	Pschorr u. Massaciu, diese Berichte 37, 2780 [1904]
Dimethylmorphothebain-methinjodmethylat	Natronlauge	Trimethylamin	Trimethoxy-vinyl-phenanthren (von obigem verschieden)	Knorr und Pschorr, diese Berichte 38, 3153 [1905]
Methylthebainonmethin	Essigsäureanhydrid	Oxäthyl-dimethylamin	Dimethylmorphol	
Methylthebainonmethin	Natriumäthylat	Aethyl-dimethylamin	noch nicht untersucht	Vergleiche diese Mittheilung von Knorr und Pschorr
Methylthebainonmethin-methylhydroxyd	Erhitzen	Trimethylamin	noch nicht untersucht	

Unter Berücksichtigung des bei verschiedenen Spaltungen als Nebenproduct auftretenden Dimethylamins ist demnach der Stickstoff der Morphiumalkaloide in Form von 9 verschiedenen flüchtigen Aminbasen abgespalten worden.

Hier begegnen sich also unsere Erfahrungen mit den von Knorr auf anderen Wegen gewonnenen Ergebnissen<sup>1)</sup>, welche es wahrscheinlich machen, dass die Hydramine als secundär gebildete Additionsproducte von primär entstehenden ungesättigten Basen aufgefasst werden müssen.

Unsere übereinstimmende Ansicht über die Constitution der Morphiumpalkaloide lässt sich demnach zur Zeit kurz in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Die drei Morphiumpalkaloide sind Abkömmlinge des 3.6-Dioxyphenanthrylenoxyds,

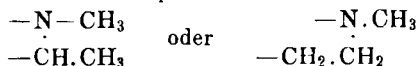


Im Codein ist eines der beiden Hydroxyle, im Thebain sind beide methylyrt.

2. An diese drei Kerne ist der zweiwerthige Complex

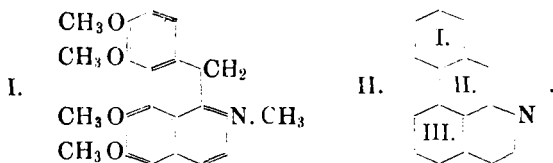


als Seitenring angegliedert. Es bleibt unbestimmt, ob das  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Kohlenstoffatom dieses Complexes



am Phenanthrenkern haftet.

Ebenso sind die Haftstellen dieses Complexes noch nicht experimentell ermittelt, und es kann der Stickstoff der Morphiumpalkaloide demnach entweder in einem reducirten Chinolin- resp. Isochinolin-Ring oder in einem Pyrrolidinring stehen. Immerhin spricht die experimentell ermittelte Constitution des Papaverins (Formel I) dafür, dass auch den Morphiumpalkaloïden das Skelett (Formel II) zu Grunde liegt<sup>2)</sup>.



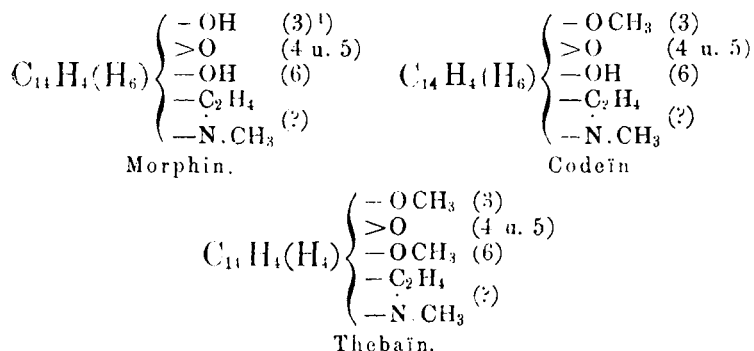
<sup>1)</sup> Diese Berichte 37, 3502 [1904] und die vorhergehende Abhandlung von Knorr: »Ueber synthetische Basen aus Methylmorphol und Thebaol und ihr Verhalten gegen die das Methylmorphimethin spaltenden Reagentien« (S. 3143).

<sup>2)</sup> Man vergleiche hierzu die von Pschorr zur Erörterung gestellte Morphinformel, diese Berichte 35, 4382 [1902], und E. Vongerichten »Ueber Morphidin«, diese Berichte 34, 1162 [1901].

3. Der Phenanthrenkern ist im Thebain tetrahydriert, im Morphin und Codein hexahydriert. Die sechs additionellen Wasserstoffatome des Morphins sind auf die Benzolkern II und III vertheilt; der Kern I, an dem das Phenolhydroxyl des Morphins haftet, trägt den Charakter eines echten Benzolkernes. Der Complex  $-C_2H_4.N.CH_3$  gehört dem reducirten Theile des Phenanthrenkernes an, was sich mit Sicherheit aus dem Verlauf der Abbaureactionen entnehmen lässt.

Die Hydrirungsstufe übt, wie oben gezeigt worden ist, den grössten Einfluss auf die Leichtigkeit aus, mit der die Ablösung dieses Complexes vom Phenanthrenkern erfolgt. Die Hauptaufgabe der weiteren Morphinforschungen muss es sein, die Haftstellen des Complexes  $-C_2H_4.N.CH_3$  auf sicherer experimenteller Grundlage zu ermitteln.

Zum Schlusse lassen wir die Formeln der drei Morphinumalkaloide soweit aufgelöst, als es auf Grund des experimentellen Materials heute möglich ist, folgen:



Auch bei diesen Formeln lassen die in Klammern gesetzten additionellen Wasserstoffe die Hydrirungsstufe der einzelnen Alkaloide erkennen.

#### Experimenteller Theil.

##### Spaltung des Methyl-thebainonmethins durch Essigsäureanhydrid.

10 g Methylthebainonmethin werden mit der 8-fachen Menge Essigsäureanhydrid 48 Stunden auf 170–180° erhitzt. Durch Eingiessen des Rohrinhalts in heisses Wasser wird das überschüssige Essigsäureanhydrid zerstört und das hierbei abgeschiedene Phenanthrenderivat

<sup>1)</sup> Die eingeklammerten Zahlen geben die Stellung der Substituenten im Phenanthrenkern an.

nach annäherndem Neutralisiren mit Natronlauge in Aether aufgenommen. Die mit verdünnter Salzsäure und Sodalösung gewaschene Aetherlösung hinterlässt nach dem Trocknen mit Pottasche und Entfärben mit Thierkohle den Phenanthrenkörper als Oel. Dieses wird entweder durch Destillation mit überhitztem Wasserdampf oder Rectification im Vacuum gereinigt. Bei 250—252° und 25 mm Druck geht die Substanz als ein hellgelbes Oel über, das allmählich erstarrt. Aus der Lösung in 3 Theilen 90-procentigem Alkohol krystallisirt die Verbindung beim Abkühlen in farblosen, glänzenden Blättchen aus, die sich als Dimethyl-morphol erwiesen. Sie zeigen den Schmp. 43—44°.

0.1698 g Sbst.: 0.5027 g CO<sub>2</sub>, 0.0918 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 80.67, H 5.88.

Gef. » 80.74, » 6.01.

Zur weiteren Identificirung wurde das so erhaltene Präparat in das Pikrat (Schmp. 105°) und in das charakteristische Dibromid (Schmp. 123°) übergeführt. Beide Derivate erwiesen sich mit den aus synthetischem Dimethylmorphol erhaltenen Vergleichspräparaten identisch.

Analyse des Dibromids:

0.1808 g Sbst.: 0.1710 g AgBr.

C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ber. Br 40.40. Gef. Br 40.25.

Das in der sauren, wässrigen Lösung enthaltene basische Spaltungsproduct wurde nach dem Uebersättigen mit Natronlauge überdestillirt und in titrirter Salzsäure aufgefangen. Es konnte so in bequemer Weise ermittelt werden, dass die Spaltung zu ca. 75—80 pCt. vor sich gegangen war. Die übergegangene Base erwies sich als Oxäthyl-dimethylamin. Beim Versetzen ihrer salzsauren Lösung mit Goldchlorid fiel zunächst eine sehr geringe Menge einer schwer löslichen Verunreinigung aus, von der abfiltrirt wurde. Das Filtrat liess sich denn ohne Zersetzung auf freier Flamme einengen, und beim Erkalten der concentrirten Lösung krystallisirte das charakteristische Aurat in den bekannten, centimeterlangen, feinen Nadeln vom Schmp. 197°.

0.2639 g Sbst.: 0.1213 g Au.

C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>NO.HAuCl<sub>4</sub>. Ber. Au 45.92. Gef. Au 45.97.

#### Spaltung des Methyl-thebainonmethins durch Natriumäthylat-Lösung.

3.3 g Methinbase (1 Mol.) wurden mit der Lösung von 0.25 g Natrium in 25 ccm absolutem Alkohol 6 Stunden auf 150—160° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde in sehr verdünnte Schwefelsäure eingegossen und der harzig abgeschiedene Phenanthrenkörper mit Aether gesammelt. Die mit Chlorcalcium getrocknete Aetherlösung hinterliess 0.3 g

eines Oeles, das sich mit Natronlauge in einen alkalilöslichen und einen alkaliumlöslichen Bestandtheil zerlegen liess. Beide Substanzen zeigen keine Neigung zum Krystallisiren. Die erhaltenen geringen Materialmengen haben bisher eine weitere Reinigung nicht gestattet.

Die vom Phenanthrenkörper befreite, wässrig-alkoholische Mutterlauge wurde mit Natronlauge übersättigt und destillirt. Mit den Wasserdämpfen ging ein sehr leicht flüchtiges Amin in 20 pCt. der theoretischen Ausbeute über. Durch längeres Erhitzen liess sich die Ausbeute an dieser Aminbase nicht steigern.

Die Hauptmenge der Methinbase ist demnach in anderer Weise verändert worden. Wir erhielten dementsprechend in reichlicher Menge ein auf der alkalischen Flüssigkeit als dickes Oel schwimmendes Nebenproduct, in welchem kein Methylthebainonmethin mehr nachzuweisen war. Diese basische Substanz unterscheidet sich von der Methinbase durch ihre Schwerlöslichkeit in Aether. Sie kann sehr gut durch Ausschütteln mit Essigester isolirt werden, besitzt aber schlechte Eigenschaften und wurde deshalb bis jetzt nicht weiter untersucht.

Das übergegangene flüchtige Amin erwies sich als Aethyl-dimethylamin. Es wurde als Aurat identificirt. Dieses ist in heissem Wasser leicht, in kaltem nur mässig löslich und krystallisirt ähnlich dem Trimethylaminaurat in farren- und moos-artigen Gebilden vom Schmp. ca. 220°.

Da alle Fractionen des Aurates denselben Schmelzpunkt zeigen, so ist die flüchtige Base als einheitliches Product anzusehen.

0.2111 g Sbst.: 0.1161 g Au. — 0.2425 g Sbst.: 0.1165 g Au.

$C_4H_{11}N.HAuCl_4$ . Ber. Au 47.75. Gef. Au 48.07, 48.00.

Die Ergebnisse der Analyse weisen auf Aethyldimethylamin hin. Wir stellten deshalb zum Vergleich nach der vortrefflichen Vorschrift Eschweiler's<sup>1)</sup> durch Methylierung von Aethylamin mit Formaldehyd das von ihm bereits beschriebene Aethyldimethylamin dar und bereiteten daraus das unseres Wissens noch unbekanntes Aurat, das sich sowohl in der charakteristischen Krystallform, als auch durch den Schmp. 220° mit dem aus Thebainon erhaltenen Präparat identisch erwies.

Analyse des Vergleichspräparates:

0.1970 g Sbst.: 0.0945 g Au.

$C_4H_{11}N.HAuCl_4$ . Ber. Au 47.75. Gef. Au 47.97.

Skraup und Wiegmann<sup>2)</sup> haben in einer kurzen Notiz aus dem Jahre 1889 das Aethyldimethylamin bereits als Spaltungsproduct des Codeinjodmethylates flüchtig erwähnt. Sie erhielten die Base durch

<sup>1)</sup> Patentanmeldung zum D. R.-P. 80520 (17. December 1893).

<sup>2)</sup> Wiener Monatshefte 10, 732 [1889].



Erhitzen von Codeinjodmethylat mit alkoholischer Kalilösung neben etwas Trimethylamin. Doch haben sie die als Aethyltrimethylamin angesprochene Base nicht näher charakterisirt, auch gaben sie keine analytischen Belege an, sondern begnügten sich mit dem Satz: »Durch fractionelles Krystallisiren der Platinsalze ist die Trennung beider Basen (Trimethylamin und Aethyltrimethylamin) leicht ausführbar, und erhält man das Chloroplatinat der Letztgenannten hierbei in dicken Octaëdern, die in Wasser sehr leicht, schwierig in Alkohol löslich sind und bei 193° schmelzen.«

Wir vermuthen, dass Skraup und Wiegmann kein Aethyltrimethylamin in Händen gehabt haben, denn das von uns zum Vergleich dargestellte Chloroplatinat dieser Base krystallisirt aus Weingeist in feinen Nadeln, die sich erst gegen 240° zersetzen.

0.1790 g Sbst.: 0.0628 g Pt.

$(C_4H_{11}N)_2 \cdot H_2PtCl_6$ . Ber. Pt 35.07. Gef. Pt 35.09.

#### Zerlegung des Methylthebaïnonmethin-methylhydroxyds in der Wärme.

4.7 g bei 120° getrocknetes Methylthebaïnonmethinjodmethylat ( $\frac{1}{130}$  Mol.) wurden in wässriger Lösung mit überschüssigem Silberoxyd entjodet und die Lösung der Ammoniumbase im Destillirkolben eingedampft. Bei starker Concentration beginnt eine kräftige Entwicklung von Trimethylamin, das in einer mit titrirter Salzsäure beschickten Volhard'schen Vorlage aufgefangen wurde. Der Kolbeninhalt wurde zum Schluss so lange im Schwefelsäurebade auf 150—160° erhitzt, als eine Blasenentwicklung zu bemerken war, und die letzten Reste der flüchtigen Base durch einen langsamen Luftstrom in die Salzsäure übergetrieben. Es wurden auf diese Weise 65—70 pCt. der Theorie an flüchtigem Amin erhalten. Dasselbe erwies sich als reines Trimethylamin und wurde in Form seines charakteristischen Aurats vom Zersetzungspunkt 253° identificirt.

0.2540 g Sbst.: 0.1262 g Au.

$C_3H_9N \cdot HAuCl_4$ . Ber. Au 49.42. Gef. Au 49.68.

Eine Entwicklung von Aethylen (wie sie bei der analogen Spaltung des Methylmorphinmethinmethylhydroxyds eintritt) war nicht zu beobachten. Es ist in Folge dessen anzunehmen, dass das stickstofffreie Spaltungsproduct ein Vinylphenanthrenderivat sein wird. Zu seiner Gewinnung wurde der Kolbenrückstand in viel Aether oder besser in Essigester aufgenommen, die erhaltene Lösung mit verdünnter Schwefelsäure durchgeschüttelt und mit Chlorcalcium getrocknet. Beim Abtreiben des Essigesters hinterblieb der Phenanthrenkörper in Form eines Oeles, das bis jetzt noch nicht zum Krystallisiren gebracht werden konnte.

Auch die Carbonylgruppe des Thebainons scheint in dem Spaltungsproduct noch vorhanden zu sein, da dasselbe ein (amorphes) Phenylhydrazon und Semicarbazon liefert.

Analyse des Phenylhydrazons:

0.1069 g Subst.: 0.3042 g CO<sub>2</sub>, 0.0588 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 77.42, H 6.46.

Gef. » 77.61, » 6.11.

Den HHrn. Dr. H. Hörlein und Dr. H. Müller, die uns bei diesen Versuchen auf's beste unterstützt haben, sprechen wir auch an dieser Stelle herzlichen Dank aus.

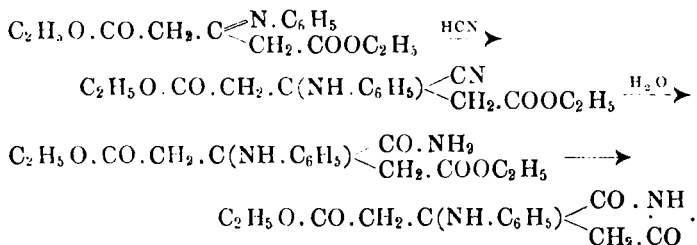
### 558. G. Schroeter: Ueber $\beta$ -Amino-tricarballylsäuren.

[Mittheilung aus dem chem. Institut der Universität Bonn.]

(Eingegangen am 12. August 1905.)

Während den meisten, in den Organismen sich vorfindenden  $\alpha$ -Oxy-säuren — wie Glykolsäure, Milchsäure, Aepfelsäure,  $\alpha$ -Oxyglutar-säure —  $\alpha$ -Aminosäuren entsprechen, welche, wie Glykocoll, Alanin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Bestandtheile des Eiweisses oder seiner Zerfallproducte sind, ist die Aminosäure, welche der in den Pflanzen-säften so reichlich auftretenden Citronensäure entspricht, die  $\beta$ -Amino-tricarballylsäure, bisher unbekannt geblieben.

In Gemeinschaft mit C. Kirnberger habe ich vor einigen Jahren<sup>1)</sup> gezeigt, dass Anilacetondicarbonsäureester sich mit Blausäure leicht zu dem Nitril der  $\beta$  Anilino-tricarballyldiäthylestersäure verbindet; dieses Nitril wird durch concentrirte Schwefelsäure zunächst unter Wasser-aufnahme in das Amid, alsbald aber durch Alkoholabspaltung in den  $\beta$ -Anilino-tricarballylimidsäureäthylester übergeführt:



Die Verseifung der Imidsäure zur freien Anilino-tricarballylsäure gelang uns zunächst nicht.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 35, 2081 [1902].