

4. Es ist schließlich, wie ich bereits früher¹⁾ hervorhob und hier nochmals ausdrücklich wiederhole, nicht undenkbar, daß die farblose Form ein Anlagerungsprodukt des Äthers ist. Mit Willstätter stimme ich nicht in der Ansicht²⁾ überein, daß ein solches notwendigerweise tiefer farbig sein müsse, als das rote Chinon. So lange man die Konstitution nicht kennt, kann man über die Farbe a priori gar nichts aussagen.

Ich muß also, auch nach der neuesten Mitteilung Willstätters³⁾ dabei beharren, daß die theoretisch bedeutungsvolle Frage, ob die beiden Formen des *o*-Chinons isomer und desmotrop seien, bisher nicht beantwortet ist; insbesondere ist nicht sicher bewiesen, daß die farblose das wahre Superoxyd, die farbige das Diketon sei.

Lausanne, 5. August 1911, Organ. Laborat. d. Universität.

342. R. Pschorr und F. Dickhäuser:
Über die Methylierung des alkoholischen Hydroxyls im
Morphin, Kodein und in den Methyl-morphimethinen.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 5. August 1911.)

Die beiden im Morphin, $C_{17}H_{19}NO_3$, vorhandenen Hydroxyle weisen verschiedene Funktionen auf. Das eine von ihnen, und zwar das im aromatischen Teil des Moleküls befindliche, bedingt den Phenol-Charakter des Morphins. Das zweite Hydroxyl, das dem hydrierten Teil des Morphins angelagert ist, verleiht diesem die Eigenschaften eines sekundären Alkohols.

Während die Methylierung des Phenolhydroxyls im Morphin unter Bildung von Kodein schon seit langem bekannt ist, wurde die Methylierung des alkoholischen Hydroxyls bisher noch nicht erzielt, obgleich sie nach manchen Richtungen hin wünschenswert erschien.

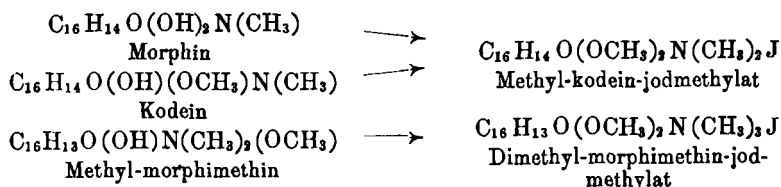
Sie erfolgt überraschend leicht, schon in der Kälte, wenn man die Lösung von Morphin in wäßriger Natronlauge ($2\frac{1}{2}$ Mol.) mit Dimethylsulfat oder Jodmethyl schüttelt. Ähnliches gilt auch für die Kodeine und die aus deren Jodmethylenen durch den Hofmannschen Abbau entstehenden Methyl-morphimethine. Da die genannten Basen

¹⁾ Vergl. B. 44, 2174 [1911], Zeile 12 von oben.

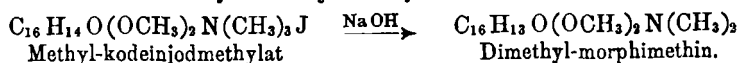
²⁾ Vergl. B. 44, 2174 [1911], Zeile 14 von oben.

³⁾ Willstätter und Fritz Müller, B. 44, 2171 [1911].

tertiärer Natur sind, so findet bei dem Überschuß des Alkylierungsmittels gleichzeitig die Bildung der quaternären Salze statt:



Die den Jodmethylaten der Dimethylmorphimethine zu Grunde liegenden tertiären Basen können analog der Umwandlung der Kodein-jodmethylate in die Methylmorphimethine durch den Hofmannschen Abbau aus den Methylkodein-jodmethylaten erhalten werden:



Soweit die vorliegende Untersuchung reicht, zeigt es sich, daß diese Methyläther der Methylmorphimethine die gleiche Umlagerungsfähigkeit besitzen wie die Methylmorphimethine selbst. So geht das α -Dimethyl-morphimethin durch alkoholische Kalilauge in β -Dimethyl-morphimethin über¹⁾.

Von Essigsäureanhydrid wird dagegen der Methyläther des α -Methylmorphimethins im Gegensatz zur Stammsubstanz nicht in ein Phenanthrol und Amin zerlegt. Es erfolgt vielmehr auch durch dieses Reagens die Umlagerung in die β -Verbindung, eine Reaktion, die beim α -Methyl-morphimethin gegenüber der Spaltung in den Hintergrund tritt²⁾. Das Ausbleiben der Spaltung, die unter anderem auf der Ablösung des alkoholischen Hydroxyls als Wasser beruht, dürfte darauf zurückzuführen sein, daß für die Abspaltung des Methoxyls als Methylalkohol in der methylierten Verbindung nicht die gleiche Neigung besteht wie für die Ablösung des alkoholischen Hydroxyls als Wasser im α -Methyl-morphimethin. Es steht zu erwarten, daß die erhöhte Stabilität der Methylierungsprodukte in anderen Fällen günstig ausgenutzt werden kann.

Das Jodmethylat des β -Dimethyl-morphimethins erleidet beim Erhitzen mit starkem, alkoholischem Kali den gleichen Zerfall in Morphenol, Äthylen und Trimethylamin wie β -Methyl-morphimethin³⁾. Der Umstand, daß nicht auch hier eine größere Beständigkeit der methylierten Verbindung gegenüber der nicht methylierten sich zeigt, läßt sich wohl dadurch erklären, daß die nötigen Versuchsbedingungen

¹⁾ Knorr, B. 35, 3009 [1902].

²⁾ Knorr, B. 22, 1113 [1889]; 27, 1144 [1894].

³⁾ Vongerichten, B. 33, 358 [1900]; 34, 2722 [1901].

zu einer Verseifung des Methoxyls im aromatischen Kern führen und vermutlich auch das Methoxyl im hydrierten Teil des Systems in gleicher Weise verändern.

Wir hoffen, durch geeigneten Abbau der methylierten Produkte zu solchen Phenanthren-Derivaten, in denen das dem alkoholischen Hydroxyl entsprechende Methoxyl noch erhalten blieb, zu gelangen, um damit die Isomerieverhältnisse der Kodeine und der Methylmorphine von neuer Seite beleuchten und klären zu können.

Wir bitten, uns die Bearbeitung des Dimethyläthers des Morphins und seiner Derivate für die nächste Zeit überlassen zu wollen.

Im Anschluß an die Ergebnisse der Methylierung in der Morphinreihe, stellten wir einige Versuche an, um zu prüfen, ob unter ähnlichen Bedingungen auch andere Alkohole mit Vorteil methyliert werden können.

Beim Tropin versagte die Reaktion, was dadurch bedingt sein dürfte, daß hier der basische Charakter des Piperidinringes, dem das alkoholische Hydroxyl angehört, zu sehr überwiegt.

Mit Ausbeuten von 70 bzw. 50 % der Theorie gelingt die Methylierung beim Benzylalkohol und Zimtalkohol, dagegen werden beim Borneol und bei aliphatischen Alkoholen, wie Isoamylalkohol, nur unzulängliche Resultate erhalten. Die Trennung des Äthers von unverändertem Alkohol konnte in einzelnen Fällen sehr zweckmäßig mit Hilfe der ferrocyanwasserstoffsäuren Salze der Äther herbeigeführt werden.

Experimentelles.

(Zum Teil mitbearbeitet von C. D'Avis.)

Methyl-kodein-jodmethylat.

30 g Morphin werden nach Lösen in 150 ccm normaler Natronlauge mit 20 ccm Dimethylsulfat bei 0° bis zum Verschwinden des Dimethylsulfats geschüttelt. Alsdann fügt man noch dreimal nach Klarwerden der Lösung je 10 ccm 10-fachnormale Natronlauge und je 10 ccm Dimethylsulfat hinzu. Nach etwa 4 Stunden ist die Umsetzung beendet. Auf Zusatz von genügend konzentrierter Jodkaliumlösung fällt beim Reiben das Methyl-kodein-jodmethylat krystallinisch aus, das aus 10 Teilen 80-prozentigem Alkohol in Stäbchen krystallisiert, die zwei Moleküle Krystallwasser enthalten, schon an der Luft teilweise verwittern und bei 257° (korr.) sich zersetzen. Die Ausbeute beträgt etwa 90 % der Theorie. Das Jodmethylat ist in Wasser 1:2 in Methylalkohol 1:8 löslich und schwer löslich in Äthylalkohol.

Analog verläuft die Reaktion auch ausgehend vom Kodein, wobei infolge des bereits vorhandenen Methoxyls entsprechend geringere

Mengen der methylierenden Agenzien benötigt werden. Die gleiche Umsetzung läßt sich auch unter Verwendung von Jodmethyl erzielen, nimmt aber dann längere Zeit in Anspruch.

0.1353 g Sbst.: 0.2604 g CO₂, 0.0714 g H₂O. — 0.2063 g Sbst.: 0.2063 g AgJ (nach Zeisel). — 0.1242 g Sbst.: 0.0637 g AgJ. — 0.4643 g Sbst.: 0.0326 g H₂O bei 130° im Vakuum.

C₂₀H₂₆NO₃J. Ber. C 52.73, H 5.76, (OCH₃) 13.64, J 27.90, H₂O 7.32.
Gef. » 52.49, » 5.90, » 13.21, » 27.72, » 7.02.

0.1804 g Sbst. drehten in 30 ccm wäßriger Lösung im 2-dm-Rohr 1.29° nach links.

$$[\alpha]_{22}^D = -107.2^{\circ}$$

α-Dimethyl-morphimethin.

Gibt man zu einer zum Sieden erwärmten Lösung von 30 g Methylcodein-jodmethylat in 150 ccm Wasser 45 ccm heißer, ca. 25-prozentiger Natronlauge hinzu, so findet die Abscheidung eines dunkelbraunen Öls statt, die nach etwa 5 Minuten langem Kochen beendet ist. Das Öl setzt sich rasch zu Boden, erstarrt beim Abkühlen in Eis krystallinisch und läßt sich nach Abgießen der überstehenden Lösung durch wiederholtes Waschen mit Eiswasser vom anhaftenden Alkali befreien. Der Rückstand, in 30 ccm Methylalkohol gelöst, krystallisiert, wenn man zur heißen Lösung etwa 25 ccm Wasser zufügt, in glänzenden Blättchen oder breiten Nadeln aus, die bei 94° schmelzen und in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln leicht, in heißem Petroläther 1:15 löslich sind. Die Ausbeute beträgt ca. 85 % der Theorie.

0.1853 g Sbst.: 0.4986 g CO₂, 0.1289 g H₂O. — 0.2854 g Sbst.: 0.4035 g AgJ (nach Zeisel).

C₂₀H₂₅NO₃. Ber. C 73.35, H 7.70, OCH₃ 13.96.
Gef. » 73.38, » 7.78, » 13.67.

0.6256 g Sbst. drehten in 30 ccm methylalkoholischer Lösung im 2-dm-Rohr 10.506° nach links.

$$[\alpha]_D^{24} = -251.9^{\circ}$$

Das Jodmethylat des α-Dimethyl-morphimethins bildet sich beim Erwärmen der alkoholischen Lösung der Base mit Jodmethyl und stellt nach dem Umkrystallisieren aus 10 Tln. Wasser flache Nadeln vom Zersetzungspunkt 256° (korr.) dar, die sehr schwer (1:120) in heißem Alkohol löslich sind.

0.1317 g Sbst.: 0.2587 g CO₂, 0.0729 g H₂O. — 0.1510 g Sbst.: 0.0760 g AgJ.

C₂₁H₂₈NO₃J. Ber. C 53.71, H 6.01, J 27.07.
Gef. » 53.57, » 6.19, » 27.20.

0.0780 g Sbst. drehten in 30 ccm wäßriger Lösung im 2-dm-Rohr 0.70° nach links.

$$[\alpha]_D^{23} = -134.4^{\circ}$$

Die Umlagerung von α -Dimethyl-morphimethin in die β -Verbindung gelingt analog der Darstellung von β -Methyl-morphimethin nach Knorr¹⁾.

α -Dimethyl-morphimethin wird mit 10 Tln. einer 10-prozentigen Kalilauge in 60-prozentigem Alkohol 2 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach Verjagen des Alkohols äthert man aus. Der Äther-Rückstand bildet ein nicht krystallisierendes Öl, das in alkoholischer Lösung ein gut krystallisierendes Jodmethylat liefert. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser (1:75) erhält man das β -Dimethyl-morphimethin-jodmethylat in prismatischen Nadeln, die sich bei 318–320° (korr.) zersetzen. Die Ausbeute beträgt ca. 80 % der Theorie. Die Resultate der optischen Bestimmung schwanken infolge der durch die geringe Löslichkeit bedingten Beobachtungsfehler zwischen + 268.5° und 278.5°. Auch in Methyl- oder Äthylalkohol ist das Jodmethylat sehr schwer löslich.

0.1377 g Sbst.: 0.2721 g CO₂, 0.0767 g H₂O. — 0.1663 g Sbst.: 0.0821 g AgJ.

C₂₁H₂₈NO₃J. Ber. C 53.71, H 6.01, J 27.07.
Gef. » 53.89, » 6.23, » 26.69.

0.0686 g Sbst. bezw. 0.0638 g Sbst. drehen in je 30 ccm wäßriger Lösung im 2-dm-Rohr 1.228° bezw. 1.185° nach rechts.

$$[\alpha]_D^{22} = + 268.5^\circ \text{ bezw. } + 278.5^\circ.$$

Die Umlagerung von α - in β -Dimethyl-morphimethin erfolgt auch beim Kochen oder Erhitzen mit Essigsäureanhydrid im Rohr auf 210°. Zu seiner Isolierung zersetzt man das Anhydrid mit Wasser, macht mit Carbonat alkalisch, äthert aus und entzieht der ätherischen Lösung die Base durch Ausschütteln mit Salzsäure. (Die ausgezogene ätherische Lösung hinterläßt keinen nennenswerten Rückstand, ein Zeichen dafür, daß keine Zerlegung wie beim α -Methyl-morphimethin stattgefunden hat.) Aus der sauren, wäßrigen Lösung scheidet man die Base mit Carbonat ab, nimmt sie mit Äther auf und verwandelt sie in das Jodmethylat. Dieses wird in einer Ausbeute von ca. 60 % der Theorie erhalten, es stimmt in seinen Eigenschaften mit dem vorbeschriebenen Jodmethylat des β -Dimethyl-morphimethins überein.

0.1463 g Sbst.: 0.2884 g CO₂, 0.0809 g H₂O. — 0.1521 g Sbst.: 0.0757 g AgJ.

C₂₁H₂₈NO₃J. Ber. C 53.71, H 6.01, J 27.07.
Gef. » 53.76, » 6.18, » 26.90.

¹⁾ Knorr und Smiles, B. 35, 3009 [1902].

Methylierung der Methyl-morphimethine.

Sie erfolgt analog der Methylierung des Kodeins, indem man z. B. 2 g der Base in 50 ccm Wasser suspendiert, nach Zusatz von 3 ccm zehnfachnormaler Natronlauge und 5 ccm Dimethylsulfat turbiniert und im Verlauf von 4 Stunden 5 ccm Natronlauge und 5 ccm Dimethylsulfat abwechselnd in kleinen Mengen zugibt. Dabei ist Sorge zu tragen, daß die Masse sich nicht erheblich erwärmt. Bald nach Beginn der Reaktion geht die Base unter Übergang in das Salz des quaternären Methylats in Lösung. Nach Verbrauch des Dimethylsulfats kühlt man gut ab und fügt konzentrierte Jodkaliumlösung hinzu, worauf die Abscheidung des Jodmethylats des Methyläthers erfolgt, das durch Umkrystallisieren aus Wasser bezw. Methylalkohol oder Alkohol gereinigt wird.

Die Jodmethylate des α - sowie des β -Dimethylmorphimethins sind bereits oben im Anschluß an das α -Dimethylmorphimethin erwähnt. Beide Darstellungsweisen liefern identische Produkte.

Führt man die Methylierung des α -Methyl-morphimethins mit Dimethylsulfat in der Wärme aus, so erleidet ein Teil gleichzeitig mit der Methylierung die Umlagerung in die β -Verbindung.

 α -Dimethyl-morphimethin-jodmethylat.

0.1058 g Sbst.: 0.2088 g CO₂, 0.0587 g H₂O.

C₂₁H₂₈NO₃J. Ber. C 53.71, H 6.01.

Gef. » 53.82, » 6.21.

 β -Dimethyl-morphimethin-jodmethylat.

0.1650 g Sbst.: 0.0841 g AgJ.

C₂₁H₂₈NO₃J. Ber. J 27.07. Gef. J 27.55.

Das γ -Dimethyl-morphimethin-jodmethylat bildet nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Wasser (1 : 10) oder Alkohol (1 : 30) schimmernde Blättchen vom Zersetzungspunkt 259° (korr.).

0.1016 g Sbst.: 0.2003 g CO₂, 0.0547 g H₂O. — 0.1196 g Sbst.: 0.0602 g AgJ. — 0.1479 g Sbst.: 0.1406 g AgJ (nach Zeisel).

C₂₁H₂₈NO₃J. Ber. C 53.71, H 6.01, J 27.07, (OCH₃)₂ 13.22.

Gef. » 53.83, » 6.03, » 27.21, » 12.54.

0.1925 g Sbst. drehten in 30 ccm wäßriger Lösung im 2-dm-Rohr 0.18° nach rechts.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14^{\circ}.$$

Das δ -Dimethyl-morphimethin-jodmethylat krystallisiert aus Wasser in feinen Nadeln, aus Alkohol in Prismen vom Zersetzungspunkt 286° (korr.).

0.0439 g Sbst. in 10 ccm wäßriger Lösung drehen im 2-dm-Rohr 1.50° nach rechts.

$$[\alpha]_D^{28} = + 170.9^\circ.$$

Das ϵ -Dimethyl-morphimethin-jodmethylat krystallisiert aus Wasser (1:10) in langen Nadeln, aus Alkohol in länglichen Tafeln, die sich bei 277° (korr.) zersetzen.

0.1097 g Sbst.: 0.2164 g CO₂, 0.0571 g H₂O. — 0.1321 g Sbst.: 0.0665 g AgJ. — 0.1480 g Sbst.: 0.1436 g AgJ (nach Zeisel).

C₂₁H₂₈NO₃J. Ber. C 53.71, H 6.01, J 27.07, (OCH₃)₂ 13.22.
Gef. » 53.80, » 5.82, » 27.21, » 12.80.

0.0850 g Sbst. drehen in 30 ccm methylalkoholischer Lösung 1.35° nach links.

$$[\alpha]_D^{20} = - 79.4^\circ.$$

Die Zerlegung des β -Dimethyl-morphimethin-jodmethylates in Morphenol erfolgt durch Erhitzen mit wäßrig-alkoholischer Kalilauge auf 165°. Zur Ausführung der Reaktion, sowie zur Isolierung des Spaltproduktes als Acetyl-morphenol wurden die Vorschriften befolgt, die Vongerichten für die Zerlegung des β -Methyl-morphimethin-jodmethylats gegeben hat¹⁾.

Das Acetyl-morphenol entsteht mit einer Ausbeute von etwa 70% der Theorie und krystallisiert in Übereinstimmung mit den Angaben von Vongerichten in Nadeln vom Schmp. 140°.

0.0794 g Sbst.: 0.2240 g CO₂, 0.0310 g H₂O.

C₁₆H₁₀O₂. Ber. C 76.78, H 4.03.
Gef. » 76.94, » 4.37.

Anhang. Die Methylierung stickstofffreier Alkohole bei Verwendung wäßriger Natronlauge liefert beim Benzylalkohol und auch beim Zimtalkohol gute Resultate, dagegen in den anderen untersuchten Fällen wie beim tertiären Amylalkohol, Octylalkohol, Borneol, Isoborneol unbefriedigende Ausbeuten.

Der Benzyl-methyl-äther läßt sich in einer Ausbeute von etwa 75% der Theorie gewinnen, wenn man zu 100 g Benzylalkohol unter starkem Turbinieren innerhalb 6 Stunden 100 ccm 10-fachnormaler Natronlauge und 100 ccm Dimethylsulfat allmählich zutropfen läßt und dafür sorgt, daß die Temperatur 40° nicht übersteigt. Sodann wird mit Wasserdampf übergetrieben, der Benzyl-methyl-äther durch Ausäthern isoliert und nach Verdampfen des Äthers mit Ferrocyanwasserstoffsäure nach dem Vorgange A. v. Baeyers²⁾ behandelt. Das gut krystallisierende ferrocyanwasserstoffsäure Salz wird von anhaftendem unveränderten Alkohol durch Abpressen auf Tön befreit

¹⁾ B. 34, 2722 [1901].

²⁾ B. 34, 2687 [1901].

und durch Alkalien zerlegt. In Übereinstimmung mit einem von der Firma Kahlbaum bezogenen Präparat fanden wir den Siedepunkt bei 170—171°¹⁾ (Thermometer g. i. D.).

0.1142 g Sbst.: 0.3275 g CO₂, 0.0835 g H₂O. — 0.1085 g Sbst.: 0.2035 g AgJ (nach Zeisel.)

C₈H₁₀O. Ber. C 78.69, H 8.20, (OCH₃) 25.41.

Gef. » 78.21, » 8.18, » 24.75.

Der Cinnamyl-methyl-äther entsteht unter analogen Bedingungen bei 40—50° in einer Ausbeute von etwa 50 % der Theorie. Seine Reinigung konnte, da auch der Alkohol bei Zimmertemperatur fest ist, nicht über das ferrocyanwasserstoffsäure Salz erfolgen und mußte durch wiederholte Fraktionierung erzielt werden. Der Methyläther siedet bei 115° unter 15 mm Druck.

0.1926 g Sbst.: 0.5677 g CO₂, 0.1424 g H₂O. — 0.1129 g Sbst.: 0.1653 g AgJ (nach Zeisel.)

C₁₀H₁₂O. Ber. C 80.89, H 8.17, (OCH₃) 20.94.

Gef. » 80.39, » 8.27, » 19.32.

343. Artur Bygdén: Über einige Tetraalkyl-silicane.

(Eingegangen am 22. Juli 1911.)

Nach Kipping²⁾ kann der Siliciumwasserstoff, SiH₄, in Analogie mit dem Methan als Silican bezeichnet werden. Tetraalkylsilicane sind also Siliciumkohlenwasserstoffe, in denen 4 Alkylgruppen an ein Siliciumatom gebunden sind. Dieses entspricht dann einem quartär gebundenen Kohlenstoffatom. Die erste Verbindung dieses Typus, Siliciumtetraäthyl, wurde im Jahre 1863 von Friedel und Crafts³⁾ durch Einwirkung von Zinkäthyl auf Siliciumtetrachlorid erhalten. In analoger Weise wurden von denselben Forschern im Jahre 1865 Tetramethyl-silican⁴⁾ und 1881 Tetrapropyl-silican⁵⁾ von Pope unter Benutzung der entsprechenden Zinkalkyle dargestellt. Kipping und Lloyd⁶⁾ fanden 1901, daß Tetraäthyl-silican auch durch Einwirkung von Natrium auf Siliciumtetrachlorid und Äthylbromid nach Art der Wurtzschen Synthese gewonnen werden kann. Es gelang ferner Taurke⁷⁾ im Jahre 1906, Tetraisoamyl-silican in ähnlicher Weise darzustellen.

¹⁾ Beilstein, Sdp. 167—168°.

²⁾ P. Ch. S. 21, 65 [1905]. ³⁾ A. 127, 28 [1863].

⁴⁾ A. 136, 203 [1865]. ⁵⁾ B. 14, 1872 [1881].

⁶⁾ Soc. 79, 456 [1901]. ⁷⁾ B. 38, 1663 [1905].