

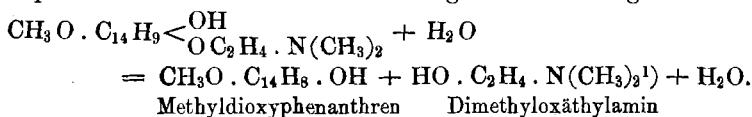
436. E. Vongerichten:

Ueber die stickstofffreien Spaltungsproducte des Morphins.

[I. Mittheilung.]

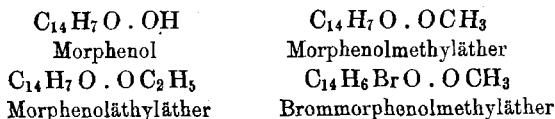
(Eingegangen am 29. October.)

Die Spaltung des Morphins und seiner Derivate in kohlenstoffarme stickstoffhaltige Verbindungen und in kohlenstoffreiche stickstofffreie Körper ist bis jetzt in zweierlei Art gelungen, einmal durch Einwirkung von Salzsäure¹⁾ oder Essigsäureanhydrid²⁾ auf die Methylhydroxyde des Morphins und Codeïns oder auf Methylmorphimethin, zweitens durch Zerlegung von Ammoniumbasen³⁾ der Morphingruppe unter Anwendung von Hitze oder durch Alkalien. Im ersteren Falle sind die erhaltenen Stickstoffverbindungen Oxäthylamine, im letzteren Falle Trialkylamine. Die stickstofffreien Producte der Spaltung sind in beiden Fällen Derivate des Phenanthrens. Dioxyphenanthrene entstehen durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Methylmorphimethin oder die Methylhydroxyde des Morphins und Codeïns. Methylmorphimethin z. B. zerfällt im Sinne folgender Gleichung:



Der stickstofffreie Körper ist der Monomethyläther eines Dioxyphenanthrens, für welches ich den Namen **Morphol** vorschlagen möchte. Durch einen Mindergehalt von zwei Wasserstoffatomen unterscheidet sich von dem Morphol das der zweiten Gruppe von stickstofffreien Spaltungskörpern zu Grunde liegende Phenol, das **Morphenol**.

Die Alkyläther des Morphenols sind seit ihrer ersten Darstellung vor 15 Jahren nicht mehr Gegenstand eingehenderer Untersuchung gewesen. Die Schwierigkeit ihrer Beschaffung machte eine solche wohl meist unmöglich. In der That betrug die Ausbeute an diesen Spaltungskörpern nur wenige Procente des Ausgangsmaterials. Von dem weiter unten beschriebenen Morphenol leiten sich folgende bis jetzt aus Morphin und seinen Abkömmlingen direct erhaltene Derivate ab:

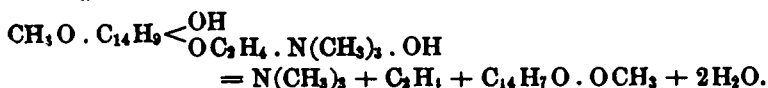


¹⁾ Knorr, diese Berichte **27**, 1147.

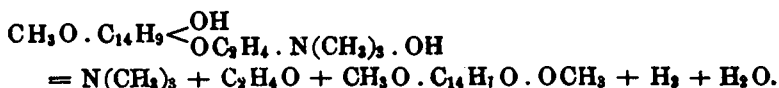
²⁾ O. Fischer und E. Vongerichten, diese Berichte **19**, 794.

³⁾ H. Schrötter und E. Vongerichten, diese Berichte **15**, 1487.

Die Bildungs-gleichung für den Morphenolmethyläther habe ich vor einiger Zeit¹⁾ den Thatsachen entsprechend wie folgt formulirt:



Diese Gleichung basirt auf dem Nachweis des Aethylens als Aethylenbromid. Aethylenoxyd giebt nun aber nach Demole²⁾ ebenfalls Aethylenbromid und so könnte man vielleicht dem Vorgang folgende plausible Fassung geben, wobei die Analogie mit Cholin mehr zum Ausdruck kommt:



Bei Versuchen zur Verbesserung der Darstellungsmethode des Brommorphenolmethyläthers wurde die Beobachtung gemacht, dass dieser Körper durch Erhitzen des Brommethylmorphimethinmethyljodids mit concentrirter Natrolauge unter bestimmten Bedingungen in einer Ausbeute von etwa 10 pCt. vom Brommethylmorphimethin erhalten werden kann. Das so in etwas grösserer Menge gewonnene Material wurde zunächst mit dem früher durch Erhitzen der freien Ammoniumbase gewonnenen identificirt. Der Körper krystallisirt aus Alkohol in langen weissen Nadeln vom Schmp. 123° (früher gefunden 121—122°).

Analyse: Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrO}_2$.

Procente: C 59.80, H 2.99, Br 26.50.

Gef. » » 59.39, » 3.09, » —

Der früheren Beschreibung ist noch beizufügen, dass der Körper im Gegensatz zu den nicht bromirten Körpern der Morphenolgruppe sich in concentrirter Schwefelsäure ziemlich farblos ohne Fluorescenz löst. Beim Erwärmen tritt dann eine auch für jene charakteristische blaue Fluorescenz auf. Durch 5-stündiges Erhitzen mit Essigsäureanhydrid auf 175° wird der Brommorphenolmethyläther nicht im mindesten verändert.

In der Erwartung, durch Oxydation des Brommorphenolmethyläthers zu einem Phenanthrenchinonderivat zu gelangen, wurde der Körper mit Chromsäure in Eisessig behandelt. Je 1 Th. Brommorphenolmethyläther wurde in 5 Th. Eisessig gelöst und in der Wärme allmählich mit einer Lösung von 1 Th. Chromsäure in 5 Th. Eisessig versetzt. Die ersten Tropfen der Chromsäurelösung erzeugen schon Abscheidung eines rothen Niederschlags, der sich bis zu Ende der Reaction vermehrt. Der auf Thon abgesaugte Niederschlag wurde zweimal mit Eisessig ausgekocht und aus Nitrobenzol oder Chinolin

¹⁾ Diese Berichte 29, 67.

²⁾ *ibid.* 9, 47.

umkrystallisirt. Man erhält so lange, glänzende, rothbraune Nadeln, die in den üblichen Lösungsmitteln, mit Ausnahme der beiden genannten, unlöslich sind. Ebenso unlöslich sind sie in Natronlauge und zeigen einen sehr hohen Schmelzpunkt von über 315° . In concentrirter Schwefelsäure löst sich der Körper beim Erwärmen mit grüner Farbe, die rasch in tiefblau und dann in violet, ähnlich der Färbung des Methylmorphimethins mit concentrirter Schwefelsäure, übergeht. Die Ausbeute betrug etwa 20 pCt.

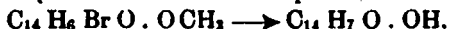
Analyse: Ber. für $C_{15}H_9BrO_3$.

Procente: C 59.80, H 2.99, Br 26.5.

Gef. » » 59.50, » 2.94, » 26.14.

Statt des erwarteten Chinons war also ein Körper entstanden, der trotz der größten Differenz der Eigenschaften sich in seiner procentischen Zusammensetzung von der des Ausgangsmaterials nicht, oder höchstens durch etwas zu niedrigen Wasserstoffgehalt unterscheidet. Bei dem hohen Schmelzpunkt und seinen sonstigen Eigenschaften dürfte wohl eine Verdoppelung der Formel des Körpers in weiter unten zu erörterndem Sinne angezeigt sein. Beim Erhitzen mit *o*-Toluyldiamin in Chinolinlösung, Bedingungen, unter denen Phenanthrenchinon ein entsprechendes Phenanthrazin liefert, findet keine Azinbildung statt. Der zurückgewonnene Körper gab bei der Brombestimmung genau dieselbe Zahl wie der Ausgangskörper, nämlich 26.14 pCt. Brom. Als Nebenproducte der Oxydation wurden, neben indifferenten verharzten Massen, ein in Soda leicht löslicher und daraus durch Säuren wieder abscheidbarer Körper beobachtet, dessen Untersuchung noch aussteht, und ferner in sehr geringer Menge ein Chinon, das mit *o*-Toluyldiamin ein Product gab, welches charakteristische Eigenschaften eines Phenanthrazins zeigte, nämlich prachtvoll blaue Lösung in concentrirter Schwefelsäure, die beim vorsichtigen Verdünnen in violet überging, um allmählich unter Abscheidung orangerother Flocken zu verschwinden. Ein kleiner Theil des Brommorphenolmethyläthers blieb unangegriffen.

Bisher war in dem Morphenolmethyläther und dessen Bromderivat die Gegenwart einer Methoxylgruppe nur auf indirectem Wege nachgewiesen worden, nämlich durch Darstellung des entsprechenden Aethyläthers aus dem Aethylmorphiäthin. Durch Erhitzen des Brommorphenolmethyläthers mit Jodwasserstoffsäure vom spec. Gewicht 1.96 in Eisessiglösung gelang es nun leicht, den directen Nachweis der Methoxylgruppe zu führen. Dabei wird aber auch gleichzeitig Brom durch Wasserstoff ersetzt und man erhält das einfachste Glied der Gruppe, das Morphenol und zwar in quantitativer Ausbeute:



Zur Darstellung des Morphenol wurden je 1 g Brommorphenolmethyläther, gelöst in 10 ccm Eisessig und 10 ccm Jodwasserstoffsäure

(1.96) im Oelbad 2—3 Stunden auf 140—150° (Oelbadtemperatur) erhitzt. Es entweicht Jodmethyl, welches als solches mit Sicherheit charakterisirt wurde. Der nach dem Erkalten und Verdünnen mit Wasser abgeschiedene Krystallbrei wird mit Soda gewaschen und getrocknet. Der so erhaltene Körper besitzt die Eigenschaften eines sehr beständigen Phenols. In Natronlauge löst er sich sehr leicht mit gelber Farbe und hellblauer Fluorescenz und wird aus dieser Lösung durch Säuren in weissen Flocken abgeschieden. In Alkohol und Aether ist er leicht löslich und krystallisirt daraus in Nadeln. Schmp. 135°. Seine alkoholische Lösung giebt mit Eisenchlorid keine Färbung und in alkoholischer Lösung lässt er sich weder mit diazotirter Naphtionsäure noch mit diazotirter Sulfanilsäure kuppeln. Zur Analyse wurde er durch 2—3-stündiges Kochen mit Essigsäureanhydrid in das Acetat übergeführt. Weisse Nadeln aus Alkohol und Eisessig. Schmp. 133—134°. In kalter Natronlauge ist der Körper unlöslich und wird beim Erwärmen damit verseift.

Analyse: Ber. für $C_{14}H_7O \cdot OCO \cdot CH_3$.

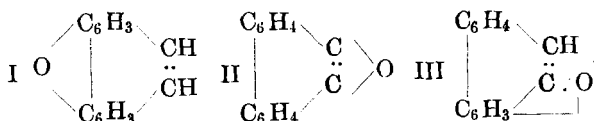
Procente: C 76.80, H 4.00.

Gef. » » 76.68, » 4.31.

Beide Körper, das Morphenol und sein Essigsäureester geben mit concentrirter Schwefelsäure in der Kälte wieder jene gelbe Färbung mit grüner, beim Erwärmen blauer Fluorescenz (Bildung einer Sulfosäure, deren Natriumsalz in wässriger Lösung hellblau fluorescirt), die bisher bei allen Morphenolderivaten mit Ausnahme des gebromten Productes beobachtet wurde.

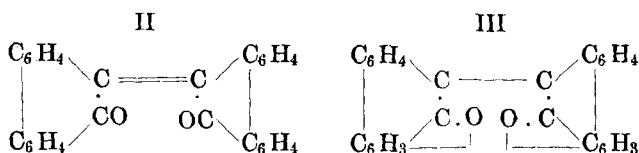
Die Oxydation dieses Acetats, mit allerdings nur geringer Menge in analoger Weise wie beim Brommorphophenolmethyläther ausgeführt, gab kein greifbares Resultat. Neben wenig harzigen Producten wurde das Ausgangsmaterial zu grossem Theile zurückgewonnen. Ein Chinon konnte nicht nachgewiesen werden. Also auch hier geht die Oxydation nur schwierig und nicht im erwarteten Sinne vor sich. Die Untersuchung wird fortgesetzt.

Für die Deutung des dem Morphenol zu Grunde liegenden Körpers $C_{14}H_8O$ ist die Thatsache von Wichtigkeit, dass sich Morphenol-derivate nur schwer und nicht zu Phenanthrenchinonderivaten oxydiren lassen. Für den Körper $C_{14}H_8O$ wurden früher zwei Formeln (I und II) aufgestellt, denen man noch eine dritte zufügen kann:



Formel I scheint aus 2 Gründen auszuschliessen zu sein. Einmal giebt Morphenolmethyl- und -äthyläther äusserst leicht und glatt

mit Zinkstaub Phenanthren, während, wie ich schon früher hervorhob¹⁾, Körper mit der durch Formel I ausgedrückten Stellung des Sauerstoffs also Diphenyloxyd, Biphenyloxyd, die Xanthonderivate usw. nach den Untersuchungen Gräbe's u. A. beim Glühen mit Zinkstaub nicht reducirt werden. Dazu kommt, dass man von einem nach Formel I constituirten Körper die Oxydirbarkeit, Ersetzbarkeit zweier H-Atome durch zwei O-Atome voraussetzen müsste, d. h. er müsste ein dem Phenanthren- oder Pyren-Chinon entsprechendes Chinon liefern. Statt dessen aber entsteht ein Product von gleicher Zusammensetzung wie der oxydirte Körper. Bei Annahme der Formel II und III findet sich für die Bildung dieses Productes leichte Erklärung in folgenden Formeln für den oxydirten Kern $C_{14}H_8O$:



Für die Annahme, dass im Kerne des Morphenols, $C_{14}H_7O.OH$, ein Brückensauerstoff und kein Ketonsauerstoff vorliegt, spricht die Indifferenz seiner Aether gegen Hydroxylamin und Phenylhydrazin. Ausserdem ist es auch nicht gut möglich, eine Formel für diesen Körper mit einer Ketongruppe unter Zugrundelegung des Phenanthrenschemas zu construiren, die einigermaassen plausibel erschiene. Dagegen gelingt es auch nicht, den Sauerstoffring durch Essigsäureanhydrid oder hochprocentige Jodwasserstoffsäure zu sprengen.

Wie wir durch die schönen Untersuchungen von Martin Freund²⁾ über das Thebaïn wissen, steht die eine Art der Thebaïnsplaltung, die des Methylhydroxyds mit Essigsäureanhydrid, in völliger Analogie mit der gleichen Reaction des Morphinmethylhydroxyds. Beide Reactionen führen zu hydroxyliertem Phenanthren. So hätte man nun auch erwarten dürfen, dass Thebeninmethinmethyljodid sich in einer dem Methylmorphinmethinmethyljodid entsprechenden Weise spalten würde. Das erhaltene Spaltungsproduct, das Thebenol, konnte nun allerdings ebenfalls nicht zu einem Orthodiketon oxydirt werden, auch im Kerne des Thebenols ist ein an zwei C-Atome gebundenes O-Atom enthalten, diese Analogie mit Morphenol verschwindet aber gegenüber dem Nachweise, dass dieser Sauerstoff zur Oxäthylamingruppe des Thebaïns gehört und mit den zwei C-Atomen dieser Gruppe in cumaronartiger Bindung am Phenanthrenreste hängen geblieben ist:

¹⁾ Diese Berichte 15, 1484.

²⁾ Diese Berichte 30, 1357.

Auch jene von W. Roser und W. C. Howard¹⁾ früher beobachtete Spaltung des Methylhydroxyds des Thebains, bei welcher neben Trimethylamin ein Körper der Zusammensetzung $C_{14}H_{12}O_3$ entsteht, dürfte, wie Roser selbst betont hat, der Morphenolspaltung beim Morphin nicht analog sein.

437. Hans Rupe: Ueber einige Derivate des Guajacols²⁾.

(Eingegangen am 22. October.)

Aus verschiedenen Gründen lag mir daran, gewisse Stickstoffhaltige, in Para-Stellung ($OH:X = 1:4$) substituirte Guajacolderivate näher kennen zu lernen.

Das *p*-Nitrosogujacol, $\overset{4}{NO} \cdot C_6H_3 \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \end{matrix}$, wurde vor 8 Jahren

von Best³⁾ auf einem grossen Umwege erhalten. Er ging vom Methyl-*o*-anisidin aus, stellte das Nitrosamin desselben dar, lagerte dieses in die *p*-Nitrosoverbindung um und gelangte schliesslich durch Abspaltung von Methylamin vermittlems kochender Natronlauge zum Nitrosogujacol. Den Versuch, diese Substanz aus Guajacol direct mit Nitrosylschwefelsäure darzustellen, misslang dagegen.

Da das Guajacol seit einiger Zeit chemisch rein in prachtvollen Krystallen in den Handel kommt, so versuchte ich, das Nitroso-derivat direct zu gewinnen.

p-Nitrosogujacol, $NO \cdot C_6H_3(OH) \cdot OCH_3$.

Versetzt man eine alkoholische Lösung von Guajacol mit einer solchen von Natrium in absolutem Alkohol, und fügt dazu unter Abkühlung Amylnitrit, so fällt allmählich das grüne Natriumsalz der Nitrosoverbindung aus. Die schlechte Ausbeute kann durch Erwärmen im geschlossenen Rohr verbessert werden, das Product ist aber in jedem Falle sehr unrein. Es wurde deshalb folgendermassen verfahren:

6 g Guajacol werden in 3 ccm wasserfreiem Methylalkohol gelöst und im Einschmelzrohr zunächst mit einer Lösung von 1 Mol. Natrium in 15 Th. Methylalkohol versetzt, dann wurde 1 Mol. Aethylnitrit, (1—2 g mehr, als die Theorie verlangt) in einem Reagenzglas eingeschmolzen, in das Rohr gebracht und dieses darauf geschlossen.

¹⁾ Diese Berichte 15, 1596.

²⁾ Vorläufige Mittheilungen über diesen Gegenstand finden sich im Bulletin de la société industrielle de Mulhouse, 1897, Tome LXVI.

³⁾ Best, Ann. d. Chem. 253, 184.