

löst sich in concentrirter Schwefelsäure zunächst mit gelbgrüner Farbe, die bald in ein schönes Smaragdgrün umschlägt; in rauchender Salzsäure löst es sich mit orange gelber Farbe, die beim Erwärmen in Grün gelb übergeht; schliesslich tritt Trübung ein unter Abscheidung eines Niederschlages¹⁾.

Die Untersuchung des δ -Oxysantonins (Isoartemisins) wird fortgesetzt; namentlich sollen auch die pharmakologischen Eigenschaften geprüft werden.

Tübingen, im März 1905.

319. E. Vongerichten: Ueber Morphenolderivate.

[Mittheilung aus dem chemisch-technischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 11. April 1905.)

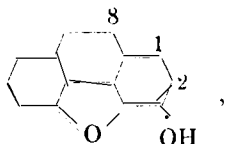
Das Morphenol ist bisher in seinen Derivaten wenig untersucht worden. Die geringe Ausbeute an diesem wichtigen stickstofffreien Spaltungsproducte des Morphins und das theuere Ausgangsmaterial haben eine eingehendere Untersuchung dieser Körpergruppe hintangehalten. Dazu kam, dass man bisher wegen der geringen Ausbeute an Morphenolmethyläther aus Morphin davon abgesehen hat, das Morphenol als Grundlage für die Constitution des Morphins in Betracht zu ziehen, obwohl dessen Bildung bei verhältnissmässig niedriger Temperatur und ziemlich durchsichtiger Reaction erfolgt. Da die Ausbeute an Morphenolmethyläther neuerdings auf über 60 pCt. der Theorie gesteigert werden konnte²⁾, so war die Möglichkeit eingehenderer Untersuchung der Derivate dieses Körpers, wie sie im Folgenden begonnen wurde, gegeben.

Bevor ich zur Beschreibung der zunächst in Angriff genommenen Bromderivate übergehe, möchte ich darauf hinweisen, dass dem β -Methylmorphimethin, durch dessen Spaltung der Morphenolmethyläther gewonnen wird, ohne Zweifel die Structur des Morphenols zu Grunde

¹⁾ Auch das Phenylhydrazon des α -Oxysantonins ist nach Lo Monaco in concentrirter Schwefelsäure und Salzsäure löslich, dagegen wenig löslich in Alkohol und anderen organischen Solventien.

²⁾ Siehe unten Darstellung des Brommorphenolmethyläthers.

liegt. Dieses wurde auf Grund sicherer Thatsachen in folgender Weise gedeutet:



und auch die folgende Untersuchung hat einen Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme ergeben. Die Gruppe $\text{.CH}_2\text{.CH}_2\text{.N(CH}_3)_2$, welche das Morphenol zu β -Methylmorphimethin ergänzt, dürfte dann wohl an Stelle 1 oder 8 stehen.

Bei der Bromirung des Methylmorphenols, wie des Acetylmorphenols erhält man ein Monobromderivat, das verschieden ist von dem Brommethylmorphenol, das früher aus Brommorphin erhalten wurde. Auffallend ist, dass beide Körper fast völlig gleiche physikalische Eigenschaften, wie gleichen Schmelzpunkt, gleiche Krystallform etc. besitzen, sich aber gegen Oxydationsmittel und bei weiterer Substitution als durchaus verschieden erwiesen haben. Brom tritt also bei der Bromirung des Morphins an eine andere Stelle des Phenanthrenkerns als bei der Bromirung des Methylmorphenols.

Bei weiterer Bromirung beider Brommethylmorphenole erhält man bei dem Körper aus Brommorphin ein Dibromderivat, während das Product aus Methylmorphenol ein Brom-Additionsproduct liefert, das völlig dem Additionsproduct von Brom an Phenanthren entspricht. Es ist wie dieses sehr unbeständig und entwickelt bei wenig über 100° reichliche Mengen Bromwasserstoff unter Uebergang in ein Dibromderivat.

Ich möchte die Bildung dieses Dibromids als einen weiteren Beweis für die Annahme obiger Strukturformel des Morphenols ansehen; denn wie beim Phenanthren werden auch beim Brommethylmorphenol zwei Bromatome an die Brückenkohlenstoffe sich addiren, und damit wäre ein weiterer Beweis dafür beigebracht, dass diese Brückenkohlenstoffe in keiner Weise mit dem Brückensauerstoff in Bindung stehen.

Morphin tauscht leicht ein Wasserstoffatom gegen Chlor, Brom oder die Nitrogruppe aus. Es war von vornherein wahrscheinlich dass diese Substitution in dem Benzolkerne stattfindet, in welchem das Phenolhydroxyl des Morphins enthalten ist. Jedoch fehlte dafür der experimentelle Nachweis. Leider sind die stickstofffreien Spaltproducte z. B. des Brommorphins, also das Bromacetylmethylmorphol oder der Brommorphenolmethyläther, nicht glatt zu Chinonen oxydirbar. Es wurden zwar in beiden Fällen bromhaltige Orthochinone erhalten, aber die Ausbeute war sehr gering und liess darum kaum

einen sicheren Schluss zu. Dagegen ergab das in der folgenden Abhandlung beschriebene Spaltproduct aus Nitrocodein resp. Amidocodein, das acetylrte Amidomethylmorphol, ein Oxydationsproduct, dessen Eigenschaften keinen anderen Schluss zulassen, als dass die ein Wasserstoffatom substituierende Gruppe des Morphins, in diesem Falle die Nitrogruppe, nicht an einem Brückenkohlenstoffatom des Morphinphenanthrens steht, sondern im Diphenylkerne des Phenanthrens enthalten ist.

α - und β -Brom-morphenol-methyläther. Zur Darstellung des bekannten Brommorphenolmethyläthers¹⁾ wurde wie folgt verfahren²⁾. Brommorphin³⁾ wurde nach analogem Verfahren, wie bei dem nicht bromirten Producte in Brommethylmorphimethin übergeführt. Dieses gab mit Jodmethyl ein schwer lösliches Jodmethylat, das bei 252° schmilzt.

0.1518 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.0674 g JAg.

$C_{19}H_{22}BrNO_3 \cdot JCH_3$. Ber. J 23.78. Gef. J 23.99.

In der Mutterlauge blieb ein nur amorph zu gewinnendes Jodmethylat, wohl identisch mit dem durch Kochen des krystallisirten Jodmethylats mit concentrirter Natronlauge entstehenden Jodmethylate. Aus der wässrigen Lösung des krystallisirten Jodmethylats schied sich beim Kochen nach Zusatz von concentrirter Natronlauge ein braunes Oel aus, das beim Erkalten erstarrte, aber nicht krystallisirt erhalten werden konnte. 90 g dieses Jodmethylats wurden mit Silberoxyd (berechnete Menge) in der Hitze behandelt, vom Jodsilber abfiltrirt und die Lösung der freien Ammoniumbase möglichst rasch zur Syrupdicke verdampft, dann auf dem Wasserbade in offener Schale zur Trockne gebracht. Bei der letzteren Operation tritt erst die Zerlegung der Ammoniumbase unter starker Trimethylaminentwicklung ein. Nach wiederholtem Aufweichen der trocknen Masse mit heissem Wasser wird mit Wasser aufgenommen, die beim Erkalten sich absetzende krystallisirte Masse in Aether gelöst, der Aether mit Schwefelsäure gewaschen und verjagt. Zurück bleiben weisse Krystallmassen, die aus Methylalkohol umkrystallisirt werden. Die alkalischen Filtrate vom Brommethylmorphenol werden durch Versetzen mit Jodnatrium u. s. w. zur Wiedergewinnung von Brommethylmorphimethinjodmethylat verarbeitet. Wiedergewonnen wurden von letzterem 40 g. An Brommethylmorphenol wurden erhalten 12 g (theoretisch verlangt 28.0 g). Die Ausbeute war hier beträchtlich schlechter, als die neuerdings bei der Darstellung des nicht bromirten Methylmorphenols erzielte. In letzterem Falle wurden aus 275 g β -Methylmorphimethinjodmethylat 66.5 g Morphenolmethyläther erhalten. Zurückgewonnen wurden 75 g Jodmethylat. Ausbeute ca. 68 pCt. der Theorie.

1) Diese Berichte 30, 2439 [1897].

2) Die Darstellung des Methylmorphenols nach der für das Bromderivat in Folgendem etwas ausführlicher beschriebeneu Methode giebt eine Ausbeute von mehr als 60 pCt. der Theorie.

3) Anu. d. Chem. 297, 213.

Die Oxydation des Brommethylmorphenols mit Chromsäure in Eisessig führte früher¹⁾ im wesentlichen zu zwei Producten, einem in den gewöhnlichen Lösungsmitteln, ausser Nitrobenzol und Chinolin, unlöslichen Körper von ungefähr der Zusammensetzung des Ausgangsmaterials und einem chinonartigen Körper, der mit Orthodiaminen zu Azinen condensirt werden konnte. Ich ergänze die früheren Angaben durch folgende. Das aus Nitrobenzol umkrystallisirte Product schmilzt bei 330°. Die Analyse gab dieselben Zahlen wie früher, sodass es wahrscheinlich ist, dass hier ein Diphenanthrylderivat, etwa: $C_{15}H_8BrO_2 \cdot C_{15}H_8BrO_2$, vorliegt.

0.1862 g Sbst.: 0.4004 g CO_2 , 0.0454 g H_2O . — 0.2051 g Sbst.: 0.1253 g Ag Br.

$C_{15}H_8BrO_2 \cdot C_{15}H_8BrO_2$. Ber. C 60.00, H 2.66, Br 26.66.

$C_{15}H_7BrO_2 \cdot C_{15}H_7BrO_2$. Ber. » 58.60, » 2.28, » 26.05.
Gef. » 58.64, » 2.71, » 25.98.

Der Körper enthält also ein Sauerstoff-Atom mehr, als obige Formel angiebt.

Das zweite Product der Oxydation bildet sich nur in geringer Menge.

Es wurde mit Bisulfidlösung aufgenommen. Aus der Lösung schieden sich auf Schwefelsäurezusatz orangegelbe Flocken ab. Dieselben waren bromhaltig und gaben mit *o*-Toluylendiamin in essigsaurer Lösung ein Azin, das sich in concentrirter Schwefelsäure intensiv blau löste und beim Verdünnen der Lösung mit Wasser carmoisinrothe Färbung zeigte. Es liegt also zweifellos ein bromhaltiges Orthochinon vor. Leider war wegen schlechter Ausbeute an diesem zweiten Oxydationsproduct die quantitative Durchführung der Versuche unmöglich.

Ein zweites Brommethylmorphenol wurde aus dem früher²⁾ kurz erwähnten Bromacetylmorphenol dargestellt. Der Schmelzpunkt desselben liegt bei 208°.

0.2004 g Sbst.: 0.1170 g Br Ag.

$C_{16}H_9BrO_2$. Ber. Br 24.32. Gef. Br 24.84.

¹⁾ Diese Berichte 30, 2439 [1897].

²⁾ Die Identificirung gebromter Phenanthrenabkömmlinge ist nach diesen Beobachtungen besonders schwierig, und in der That hat die eingehendere Untersuchung des Dibrommethylthebaols aus Thebaol (diese Berichte 35, 4410 [1902]) ergeben, dass kein einheitlicher Körper vorlag. Es wurde daraus bis jetzt ein gegen 170° schmelzendes Tribromderivat und ein zwischen 105—120° schmelzendes Gemenge von Dibromkörpern isolirt. Man kann daher bis jetzt nur aus dem gleichen Schmelzpunkt der Pikrate, nicht der Dibromderivate, eine Identität des Methylthebaols mit 3.4.6-Trimethoxyphenanthren folgern

Der Körper wurde erhalten durch Eintragen von Brom (ber. Menge) in Chloroformlösung in eine Chloroformlösung von Acetylmorphin. Nach Verseifen bei 100° mit Natriummethylat (ber. Menge) im Rohr, nach Oeffnen des Rohres und Zufügen der berechneten Menge Jodmethyl und weiterem, einstündigem Erhitzen liefert dieser Körper das Brommethylmorphin in laugen Nadeln, die bei 124° schmelzen.

0.2021 g Sbst.: 0.4411 g CO₂, 0.0555 g H₂O. — 0.2022 g Sbst.: 0.1273 g AgBr.

C₁₅H₉BrO₂. Ber. C 59.80, H 2.99, Br 26.78.
Gef. » 59.52, » 3.05, » 26.57.

Der Körper ist in kaltem Alkohol schwer, leichter in heissem löslich. Brommethylmorphin aus Brommorphin hat dieselben physikalischen Eigenschaften, aber trotzdem sind beide Körper nicht identisch, und ich möchte sie in der Folge in der Art unterscheiden, dass ich das Brommethylmorphin als α - und das aus Bromacetylmorphin als β -Brommethylmorphin bezeichne. Mit Letzterem identisch ist das Product, das durch Bromiren des Methylmorphin in Schwefelkohlenstofflösung unter 0° entsteht. Es schmilzt ebenfalls bei 124° und zeigt alle physikalischen und chemischen Eigenschaften des β -Brommethylmorphin.

0.1880 g Sbst.: 0.4103 g CO₂, 0.0533 g H₂O. — 0.20471 g Sbst.: 0.1273 g AgBr.

C₁₅H₉BrO₂. Ber. C 59.80, H 2.99, Br 26.78.
Gef. » 59.52, » 3.15, » 27.07.

α - und β -Brommethylmorphin geben keine Pikrate, schmelzen bei 124° und zeigen nicht jene für die nicht bromirten Morphinole so charakteristische grüngelbe Fluorescenz beim Lösen in concentrirter Schwefelsäure. Die Mischung der beiden Körper zeigt einen um etwa 24° niedrigeren Schmelzpunkt als ihre Componenten, er wurde zu 95—98° gefunden¹⁾. Durchaus verschieden verhalten sich beide Körper bei der Oxydation und bei weiterem Behandeln mit Brom.

Während α -Brommethylmorphin mit Chromsäure in Eisessig im wesentlichen jenes oben beschriebene Diphenanthrylderivat liefert, giebt bei derselben Behandlung das β -Derivat nur amorphe, rothbraune Producte, aus denen kein krystallisirendes Chinon isolirt werden konnte. Beide aber tragen das Brom nicht an ein Brückenkohlenstoffatom gebunden, denn während der α -Körper ein bromhaltiges Chinon liefert, wurde aus dem Bromacetylmorphin, dem Ausgangsmaterial für den β -Körper, ebenfalls ein bromhaltiges Chinon erhalten.

¹⁾ Nach dem Erstarren schmilzt die Mischung wieder gegen 98°.

4 g Acetylbrommorphenol, Schmp. 208^o, wurden in etwa 70 ccm Eisessig suspendirt und kochend allmählich mit einer Lösung von 5 g Chromsäure in Wasser und Eisessig versetzt. Die nach dem Verdünnen mit Wasser, Erwärmen auf dem Wasserbade und Filtriren erhaltene rothbraune Masse wurde mit concentrirter Natriumbisulfitlösung heiss digerirt. Die filtrirte Lösung, mit Schwefelsäure versetzt, giebt eine rothe Fällung des Brommorphenolchinons; das Product ist löslich geworden in Natronlauge mit carminrother Farbe, das Bisulfit hat verseifend gewirkt. Mit *o*-Toluyldiamin, in Eisessig gekocht, giebt dieses Chinon beim Erkalten ein Azin als gelbe, krystallinische Fällung, das sich in concentrirter Schwefelsäure mit prachtvoll blauer, beim Verdünnen mit Wasser in carminroth übergelbender Farbe löst. Ein grosser Theil des Acetylbrommorphenols bleibt unoxydirt. Das Azin löst sich in Natronlauge mit bräunlich-gelber Farbe.

0.1015 g Sbst.: 0.0436 g AgBr.

$C_{23}H_{13}BrN_2O_3$. Ber. Br 17.97. Gef. Br 18.27.

Gegen weitere Einwirkung von Brom verhalten sich α - und β -Brommethylmorphenol durchaus verschieden. Wird die Reaction in Schwefelkohlenstofflösung unter 0^o durchgeführt, so entweichen bei α -Brommethylmorphenol Ströme von Bromwasserstoff, und es scheidet sich sehr bald eine dicke Nadelmasse ab. Dieselbe ist ziemlich schwer löslich in Chloroform und in Eisessig; Schmp. 203^o.

0.1860 g Sbst.: 0.3260 g CO₂, 0.0389 g H₂O. — 0.1984 g Sbst.: 0.1963 g AgBr.

$C_{15}H_8Br_2O_2$. Ber. C 47.37, H 2.10, N 42.10.

Gef. » 47.79, » 2.32, » 42.10.

Es liegt also ein Dibrom-methylmorphenol vor.

Lässt man in gleicher Weise in Schwefelkohlenstofflösung ein Mol.-Gew. Brom auf β -Brommethylmorphenol einwirken, so tritt keine oder nur geringe Bromwasserstoffentwicklung auf. Beim Verdunsten des Schwefelkohlenstoffs an der Luft scheiden sich allmählich Krystallwarzen ab. Dieselben wurden mit Schwefelkohlenstoff und dann mit Alkohol gewaschen. Beim Trocknen über Schwefelsäure giebt der Körper beständig Bromwasserstoff ab; ein nach 12-stündigem Stehen über Schwefelsäure analysirtes Product gab:

0.236 g Sbst.: 0.262 g AgBr = 47.50 pCt. Br.

Es liegt also ein theilweise zersetztes Bromadditionsproduct vor. Beim Erhitzen auf 105—120^o im Oelbade entweichen weiter Ströme von Bromwasserstoff unter Aufblähen und Schmelzen der Masse. Dieselbe löst sich ziemlich schwer in Eisessig, und beim Erkalten krystallisiren

weisse Krystalldrüsen, deren Schmelzpunkt durch öfteres Umkrystallisiren aus Eisessig rasch steigt und schliesslich zu ungefähr 200° gefunden wurde. Es liegt ein Dibrom-methylmorphenol vor.

0.1737 g Sbst.: 0.1714 g BrAg.

$C_{15}H_8Br_2O_2$. Ber. Br 42.10. Gef. Br 41.98.

320. E. Vongerichten und C. Weilinger: Ueber Amino-codein.

[Mittheilung aus dem chemisch-technischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 11. April 1905.)

Durch Oxydation des Bromacetylmethylmorphols mit Chromsäure in Eisessig konnte nicht mit aller Sicherheit entschieden werden, ob das Brom an den Diphenylkern des Phenanthrens oder an ein Brückenkohlenstoffatom gebunden ist. Allerdings gab die Oxydation dieses Körpers in Natriumbisulfid lösliche, orangerothe, amorphe Massen, die sich in Natronlauge mit blaugrüner Farbe lösten, bromhaltig waren und mit *o*-Toluyldiamin ein Azin gaben, das in Natronlauge mit bordeauxrother Farbe löslich war, aber die Ausbeute war zu sicheren Schlüssen zu gering.

Es wurde daher versucht, ein stickstoffhaltiges Oxydationsproduct zu erhalten, und zu diesem Zwecke das Nitro-codein¹⁾, Schmp. 217°, zum Ausgangsmaterial gewählt.

Nitrocodein wird mit Jodmethyl (berechnete Menge) in ungefähr der 10-fachen Menge Methylalkohol, dem etwas Aethylalkohol zugesetzt ist, 2 Stunden am Rückflusskühler gekocht, dann der Ueberschuss von Alkohol abdestillirt und der Rückstand in Wasser gegossen. Die abgeschiedene, krystallinische Masse gab bei der Analyse:

0.1594 g Sbst.: 0.0764 g AgJ.

$C_{18}H_{20}N_2O_5 \cdot JCH_3$. Ber. J 26.13. Gef. J 25.89.

Beim Kochen des Jodmethylats mit 25-procentiger Natronlauge scheidet sich das Nitro-morphimethin in krystallinischer Form aus und wird durch Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol in gelblichen Nadeln gewonnen. Schmp. 214–215°.

0.0993 g Sbst.: 6.95 ccm N (20°, 746.5 mm).

$C_{19}H_{22}N_2O_5$. Ber. N 7.82. Gef. N 7.86.

Das Jodmethylat scheidet sich beim Kochen des Nitromethylmorphimethins mit Jodmethyl in alkoholischer Lösung in gelben Nadeln ab.

¹⁾ Anderson, Husemann, Pflanzenstoffe, 158.