

591. E. Vongerichten und O. Densdorff:
Über die Einwirkung von Halogen auf Morphinderivate.

[II. Mitteilung aus dem Techn.-chem. Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 1. Oktober 1907.)

In einer vorhergehenden Mitteilung¹⁾ wurden die Einwirkungsprodukte von Brom auf Morphin resp. Kodein, α - und β -Methylmorphimethin und Dihydromethylmorphimethin kurz beschrieben. Als allgemeines Resultat hatte sich ergeben, daß die Körper der Morphingruppe mit völlig gesättigten Brückenkohlenstoffen bei der Bromierung Produkte von ganz anderer Art liefern als diejenigen mit ungesättigten. Im ersteren Falle hat man es mit im Benzolkern I des Phenanthrens substituierten Derivaten, im zweiten wesentlich mit Additionsprodukten zu tun.

Die Bromierung des α -Methylmorphimethins in Chloroform gab ein Oxybromdihydro- α -methylmorphimethin, die Bromierung in Eisessig dagegen führte zu einem Acetoxybromdihydro- α -methylmorphimethin. Die Bildung des ersten Körpers muß als Additionsreaktion in dem Sinne aufgefaßt werden, daß sich zunächst Brom (1 Mol.) an α -Methylmorphimethin addiert und das entstandene Dibromid mit Wasser (Krystallwasser des α -Methylmorphimethins?) unter Substitution von einem Brom durch Hydroxyl reagiert. Die Reaktion zwischen α -Methylmorphimethin und Brom in Eisessig findet in analoger Weise statt durch Umtausch von einem Brom gegen den Rest der Essigsäure in dem primär entstandenen Dibromid. Zu diesem Schlusse gelangt man einmal durch die gewonnenen Ausbeuten an Bromprodukten und weiter durch Berücksichtigung folgender Beobachtung.

Läßt man nämlich Brom einwirken auf acetyliertes α -Methylmorphimethin, sei es in Eisessig- oder in Chloroformlösung, so gelingt es in der Tat, ein Dibromadditionsprodukt zu fassen, das sich schon während der Reaktion als Hydrobromid abscheidet. Es tritt also kein Umtausch von Brom gegen Hydroxyl resp. den Rest der Essigsäure ein. Dagegen ist auch in diesem Dibromid ein Bromatom leicht abspaltbar als Bromwasserstoff. Die Bildung des Hydrobromids erfolgt, wie wir eingehend nachgewiesen haben, in der Art, daß aus einem Teil des zunächst entstehenden Dibromids sich Bromwasserstoff abspaltet und mit dem unveränderten Dibromid ein in Eisessig schwer lösliches, schön krystallisiertes Salz bildet.

¹⁾ Vongerichten und Hübner, diese Berichte **40**, 2828 [1907].

Die Beziehungen dieser Körper zu einander treten noch klarer hervor bei folgender Erwägung: Da das Oxybromdihydro- α -methylmorphimethin und das Acetoxybromdihydro- α -methylmorphimethin dasselbe stickstofffreie Spaltprodukt mit Essigsäureanhydrid liefern¹⁾, nämlich das 3-Methyl-4.6-diacetyltrioxy-phenanthren, kann letzteres einfach als Acetylprodukt des ersteren aufgefaßt werden. In diesem scheint allerdings das Brom etwas fester zu sitzen als in jenem, was aber gut in der leichteren Abspaltbarkeit der Essigsäure seine Erklärung finden kann.

An welcher Stelle des Moleküls findet nun die Addition von Brom statt? Pschorr²⁾ hat durch Behandlung von α -Methylmorphimethin mit Phosphorpentachlorid in Chloroformlösung ein Dichlorid, Additionsprodukt von 2 Chlor an α -Methylmorphimethin, erhalten, das ebenso wie das von Knorr³⁾ und Schneider gewonnene 9(10)-Keto-dihydromethylmorphimethin bei der Essigsäureanhydridspaltung 3-Methyl-4.9(10)-diacetyltrioxy-phenanthren liefert. Unser Dibromid aus Acetyl-methylmorphimethin gibt bei derselben Spaltung ein Phenanthrenderivat, das wir zwar nicht mit einem bekannten identifizieren konnten, das aber sicher verschieden ist von dem oben genannten Körper aus Dichlorid. Hält man damit zusammen, daß auch die Bromderivate des α -Methylmorphimethins (in Eisessig oder Chloroform bromiert) nicht jenes von Knorr und Pschorr beschriebene Phenanthrenderivat liefern, sondern ein Methyl-diacetylthebaol, so ist der Schluß gerechtfertigt, daß in allen drei von uns dargestellten Bromprodukten das Brom nicht einfach an die Brückenkohlenstoffe addiert ist, wie man es für das Pschorrsche Dichlorid annehmen muß. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß bei der Bromierung des α -Methylmorphimethins wenigstens ein Bromatom an den Benzolkern III sich addiert, an die einzige dort vorhandene Doppelbindung. Das andere Bromatom mag dann ebenfalls an Kern III haften oder, unter Annahme einer konjugierten Doppelbindung, wie sie Knorr³⁾ und Hörlein für α -Methylmorphimethin jüngst vorgeschlagen haben, an einem der Brückenkohlenstoffe, so daß die beiden Bromatome an 8- und 10-Kohlenstoff additiv aufgenommen würden. Weitere Beweise für das Haften von Brom im Kern III sind folgende:

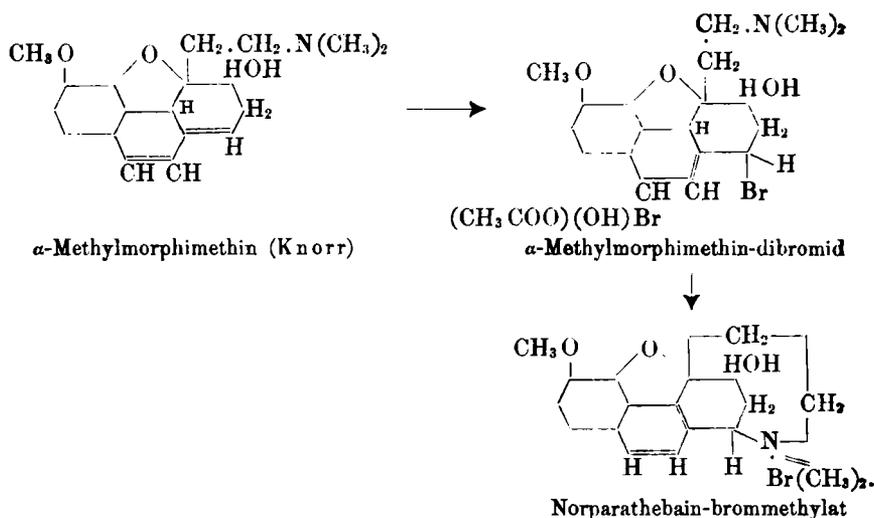
Fünfstündiges Kochen von Acetoxybromdihydro- α -methylmorphimethin mit sehr verdünnter Essigsäure gibt unter Abspaltung von Bromwasserstoff eine in Natronlauge leicht lösliche Base, die durch

¹⁾ Die frühere Angabe, der Spaltkörper aus Oxybromdihydro- α -methylmorphin wäre bromhaltig, ist als irrtümlich zu korrigieren. Er ist Diacetyl-methylthebaol.

²⁾ Diese Berichte **39**, 3130 [1906]. ³⁾ Diese Berichte **40**, 3347 [1907].

Kohlensäure daraus wieder ausscheidbar ist und ein schön krystallisierendes Jodmethylat liefert, sich in Äther mit gelblicher Farbe löst und dem Äther mit Natronlauge wieder entzogen werden kann, also phenolischen Charakter hat. In Übereinstimmung mit der Essigsäureanhydridspaltung tritt auch hier ein Brom mit dem am Kohlenstoff 6 sitzenden Wasserstoff unter Bildung einer Phenolbase aus. Ein weiterer Beweis für das Haften eines Bromatoms am Benzolkern III ist folgende wichtige Beobachtung:

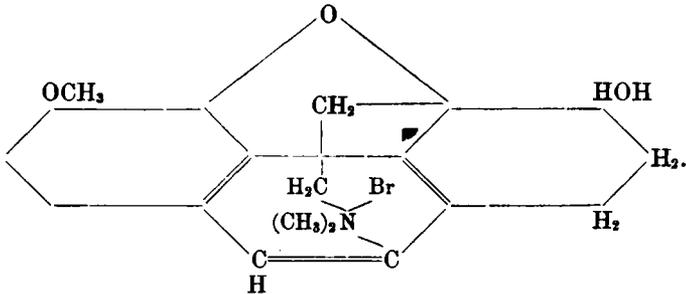
Beim Erwärmen von Acetoxybromdihydro- α -methylmorphimethin in Essigsäureanhydrid bildet sich das Bromid einer Ammoniumbase, die nur unter Ringbildung entstanden gedacht werden kann. Das Brom wandert vom Kohlenstoff an das Stickstoffatom, das mittels der frei gewordenen Kohlenstoffaffinität einen Ring schließt. Dabei findet gleichzeitig Abspaltung der früher addierten Essigsäure statt, während natürlich Hydroxyl in 6 acetyliert wird, so daß ein Körper entsteht, den wir Acetyl-norparathebain-brommethylat nennen wollen. Unter Annahme der von Knorr¹⁾ jüngst vorgeschlagenen Morphinformel lassen sich die von uns gemachten Beobachtungen etwa in folgender Weise formulieren:



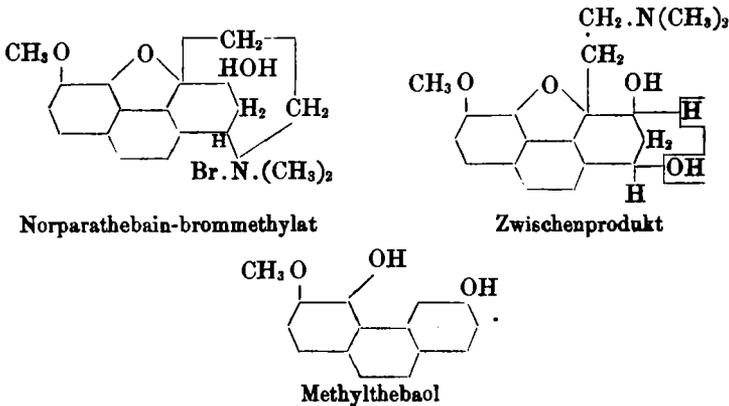
Wollte man annehmen, daß die Ringschließung durch Anlagerung des Stickstoffatoms an einen Brückenkohlenstoff zustande gekommen ist, daß also Brom sich ausschließlich an die beiden Brücken-

¹⁾ Knorr und Hürlein, diese Berichte **40**, 3337 [1907].

kohlenstoffe angelagert hätte, so käme man zu folgendem Bilde für das Bromid der Ammoniumbase:



Ein solcher Körper müßte aber bei der Spaltung mit Essigsäureanhydrid das Knorr-Pschorsche 3-Methyl-4.9(10)-diacetyltrioxyphenanthren liefern. Unser Produkt gibt aber bei dieser Reaktion Diacetyl-methylthebaol, was vorerst nur unter Zugrundelegung folgender Anschauung verständlich wird:



Diese Auffassung gewinnt sehr an Bedeutung durch das oben erwähnte Verhalten des Acetoxybromdihydro- α -methylmorphimethins.

Die Gegenwart von Natriumacetat verhindert unter sonst gleichen Bedingungen die Bildung des Norparathebaïn-brommethylats. Es entsteht das schwer lösliche Salz einer tertiären Base, die nach der Analyse die Zusammensetzung eines Acetoxy-acetyl-methylmorphimethins besitzt. Dementsprechend ist auch das Jodmethylat der entacetylierten Base zusammengesetzt.

Das Acetyl-dibrom-dihydro- α -methylmorphimethin konnte in Essigsäureanhydridlösung nicht in eine quaternäre Ammoniumbase übergeführt werden. Dagegen entsteht bei dieser Behandlung ein schön

krystallisierendes Hydrobromid einer tertiären Base von der Zusammensetzung eines Acetyl-brom-methylmorphimethins, die nicht identisch ist mit der tertiären Base, die erhalten wird beim Kochen des Acetyldibromdihydro- α -methylmorphimethin-hydrobromids mit Wasser. Bei Anwendung von Acetyl- β -methylmorphimethin an Stelle des α -Körpers für die Bromierung in Eisessig wurde bisher keine Ausscheidung eines Dibromidsalzes beobachtet. Das von uns aufgeschlossene Gebiet wird weiter bearbeitet.

Experimentelles.

Acetyl-dibrom-dihydro- α -methylmorphimethin-hydrobromid.

Acetyl- α -methylmorphimethin¹⁾ nimmt, in verdünnter Eisessiglösung (2 g in 60 ccm) langsam unter guter Kühlung mit einer gleich stark verdünnten Bromeisessiglösung versetzt, genau wie α -Methylmorphimethin in Eisessig, nur 1 Mol. Brom auf. Einige Minuten nach Beendigung der Reaktion beginnt die Abscheidung des fein krystallisierten, rein weißen Hydrobromids²⁾. Gerade die Hälfte des angewandten Acetylmorphimethins wird in das Hydrobromid übergeführt. Arbeitet man in konzentrierter Lösung (in etwa fünffacher Menge Eisessig), so erzielt man eine bei weitem bessere Ausbeute, etwa das gleiche Gewicht vom angewandten Acetylmorphimethin; in der Regel werden dabei etwa 3 Atome Brom verbraucht. Offenbar wird in diesem Falle die aus dem Dibromadditionsprodukt durch Abspaltung von Bromwasserstoff gebildete Monobromverbindung von Brom substitutiv angegriffen und liefert einen Teil des für die Bildung des Acetyldibromdihydromethylmorphimethin-hydrobromids nötigen Bromwasserstoffs. Auch in Chloroformlösung führt die Bromierung von Acetylmorphimethin in gleicher Weise zu demselben Hydrobromid.

Das Hydrobromid schmilzt gegen 202° unter Zersetzung. Es ist sehr schwer löslich in kaltem Wasser, unlöslich in Chloroform oder Äther.

$C_{21}H_{25}Br_2NO_4, HBr.$ Ber. C 42.22, H 4.36, Br 40.27.

Gef. » 42.62, » 4.72, » 40.60.

Aus der kalten wäßrigen Lösung resp. Suspension des Salzes läßt sich mit Sodalösung die Base ausscheiden, die, rasch in Äther aufgenommen, sich als Pikrat fixieren läßt. Bei längerem Verweilen in der Ätherlösung oder schneller beim Verdunsten des Äthers spaltet

¹⁾ Acetylmorphimethin läßt sich gut aus Alkohol-Wasser, wie α -Methylmorphimethin, umkrystallisieren.

²⁾ Auffällig wird die Abscheidung durch einen Überschuß von Brom verzögert, der deshalb eventuell durch schweflige Säure zu entfernen ist.

sie Bromwasserstoff ab unter Umlagerung in das entsprechende Salz. Rasch und glatt läßt sich die Abspaltung dieses so locker sitzenden Bromatoms durch kurzes Aufkochen des Hydrobromids in Wasser bis zur Lösung erzielen. Die Bromwasserstoffbestimmung gab daher nur einen Näherungswert. Das Salz wurde in kaltem Wasser suspendiert und im Filtrat von der mittels Natriumcarbonats abgeschiedenen Base Brom in schwach schwefelsaurer Lösung bestimmt.

$C_{21}H_{25}Br_2NO_4$, HBr. Ber. Br (als BrH) 13.42. Gef. Br (als BrH) 15.80.

Dagegen ergab die Bestimmung des in der aufgekochten, wäßrigen Lösung des Hydrobromids vorhandenen Bromwasserstoffs eine auf 2 Mol. Bromwasserstoff stimmende Zahl:

$C_{21}H_{24}BrNO_4$, 2 HBr. Ber. (als 2 HBr) 26.88. Gef. (als 2 HBr) 26.75.

Aus solcher Lösung scheidet Sodalösung eine körnig feste Base ab, das

Acetyl-brom- α -methylmorphimethin.

Die Analyse des bei 100° getrockneten Platindoppelsalzes der Base ergab:

$(C_{21}H_{24}BrNO_4)_2H_2PtCl_6$. Ber. Pt 15.26. Gef. Pt 14.81.

Lufttrocken enthält das Platindoppelsalz 2 Mol. Krystallwasser.

$(C_{21}H_{24}BrNO_4)_2H_2PtCl_6 + 2H_2O$. Ber. H_2O 2.7. Gef. H_2O 2.2.

Zur Verseifung der Acetylgruppe des Acetyl-brom- α -methylmorphimethins wurde 1 g des Hydrobromids in einer methylalkoholischen Lösung von 0.12 g Natrium (3 Atome) $\frac{1}{2}$ Stunde zum Sieden erwärmt. Nach Verdunsten des Alkohols hinterblieb eine Base, die sich aus ihrer Lösung in Essigsäure mit Alkali leicht fällen und von Äther aufnehmen ließ. Es ist also im Hydrobromid kein phenolisches Hydroxyl vorhanden.

Da Natriummethylat bei diesem Versuche neben der Acetylgruppe auch Bromwasserstoff abspaltet, resultiert als Base das

Brom- α -methylmorphimethin.

Die Analyse des bei 100° getrockneten Platinsalzes der Base ergab:

$(C_{19}H_{23}BrNO_3)_2H_2PtCl_6$. Ber. Pt 16.32. Gef. Pt 16.55.

Die Base gibt ein gut krystallisierendes Jodmethylat. Es wurde dargestellt aus dem öligen Jodmethylat obigen Acetylderivats durch Kochen mit verdünnter Natronlauge.

$C_{19}H_{22}BrNO_3 \cdot JCH_3$. Ber. J 23.78. Gef. J 25.25.

Die unter verschiedenen Bedingungen ausgeführte Essigsäureanhydridspaltung des Acetyldibromdihydro- α -methylmorphimethin-hydro-

bromids führte stets zu einem bromfreien, gegen Alkalicarbonat empfindlichen Phenanthrenderivat, das in geringer Ausbeute aus Methylalkohol in glänzenden, farblosen Blättchen erhalten wurde. Trotz scheinbar einheitlicher Natur gab es keinen scharfen Schmelzpunkt. Es beginnt zu sintern bei 132° und ist erst klar geschmolzen bei ca. 155°. Ein nicht günstigeres Resultat gab auch ein Spaltungsversuch mit der umgelagerten Base, dem Acetylbrommethylmorphimethin. Es wurde hier neben einer geringen Krystallmenge ein bromfreies, in verdünnter Schwefelsäure unlösliches, öliges Produkt erzielt.

Acetyl-brom-iso- α -methylmorphimethin-hydrobromid wird erhalten bei kurzem, etwa 10 Minuten langem Aufkochen von Acetyldibromdihydro- α -methylmorphimethin-hydrobromid in vierfacher Menge Essigsäureanhydrid. Es kommt aus der erkalteten Lösung als weißer, fein krystallisierter Körper heraus und läßt sich, im Gegensatz zum Ausgangsmaterial, aus heißem Wasser gut umkrystallisieren. Die Ausbeute beträgt ungefähr 40 % vom angewandten Hydrobromid. Glänzende Nadelchen vom Zersetzungspunkt 235°.

$C_{21}H_{24}BrNO_4$, HBr. Ber. Br 31.20. Gef. Br 31.95.

Durch Umsetzung mit Jodkalium wird das Hydrojodid in Nadeln erhalten, die sich bei 222° zersetzen. Mit Alkalicarbonat geben die Salze die in Äther leicht lösliche Base, die sich in konzentrierter Schwefelsäure rotbraun löst. Von dem vorstehend beschriebenen Acetylbrom- α -methylmorphimethin unterscheidet sich die Base sehr wesentlich durch die Schwerlöslichkeit und das gute Krystallisiervermögen ihrer halogenwasserstoffsäuren Salze.

Acetyl-nor-*p*-thebain-brommethylat.

Der Körper wurde bei der Essigsäureanhydridspaltung von Acetoxylbromdihydro- α -methylmorphimethin beobachtet, als nur kurze Zeit auf etwa 120—130° im Rohr erhitzt worden war. Zur Darstellung verfährt man am besten wie folgt:

10 g Acetoxylbromdihydro- α -methylmorphimethin werden mit 50 ccm Essigsäureanhydrid im Rohr mindestens 24 Stunden im siedenden Wasserbade erhitzt. Ein Zusatz von Bromkalium zur Essigsäureanhydridlösung verbessert, wahrscheinlich durch Aussalzung, die Ausbeute, die in obigem Falle etwa 5 g beträgt. Beim Erkalten scheidet die Lösung das körnig-krystallinische Brommethylat als feste Kruste ab. Das abfiltrierte, mit Alkohol gewaschene Salz wird aus wenig heißem Wasser umkrystallisiert, aus dem es zunächst in konzentrisch gruppierten Nadeln anschießt, die sich im Verlauf von 24 Stunden in

kompakte Prismen umlagern. Der Vorgang läßt sich beliebig oft mit derselben Lösung wiederholen. Das Ammoniumbromid schmilzt bei 231—233°. Es löst sich farblos in konzentrierter Schwefelsäure.

$C_{21}H_{24}BrNO_4$. Ber. C 58.03, H 5.58, Br 18.43.
Gef. > 57.72, > 5.67, > 18.30.

Die kalte wäßrige Lösung des Brommethylats scheidet auf Zusatz von verdünnter Alkalilösung keine Base ab; konzentrierte Alkalilösung salzt das unveränderte Brommethylat vom Schmp. 231—233° wieder aus. Hieraus ergibt sich der Charakter des Salzes als quaternäres Ammoniumsalz. Jodkalium scheidet aus der konzentrierten Lösung des Brommethylats das schwer lösliche, ebenfalls gut kristallisierende

Acetyl-nor-*p*-thebain-jodmethylat

vom Schmp. 236° ab, das direkt durch Zusatz von Jodkalium zum Essigsäureanhydridreaktionsgemisch erhältlich ist. Wird die wäßrige Lösung des Bromids resp. Jodids mit frisch gefällttem Silberoxyd geschüttelt, so resultiert eine halogenfreie, zunächst stark alkalisch reagierende Ammoniumbase, die bei gewöhnlicher Temperatur in etwa 21 Stunden, bei kurzem Kochen sofort sich in ein neutrales Salz, in das Acetat, umlagert, indem sich die Acetylgruppe in 6 verseift, eine Erscheinung, die bei Säureestern von Ammoniumbasen aus der Morphinreihe bereits verschiedentlich beobachtet¹⁾ worden ist. Durch Umsatz des Acetats mit Jodkalium wird das schwer lösliche

Nor-*p*-thebain-jodmethylat

vom Schmp. 220° erhalten.

$C_{19}H_{23}JNO_3$. Ber. C 51.93, H 5.06, J 28.83.
Gef. > 51.80, > 4.81, > 28.60.

Die Umsetzung dieses Jodids mit Silberoxyd ergibt nunmehr eine bleibend alkalisch reagierende Lösung. Wird die Lösung dieser Ammoniumbase auf dem Wasserbade verdampft, so beginnt sich alsbald eine amorphe, an der Luft sich bräunende Base flockig auszuscheiden, die in Äther schwer, gut in Chloroform löslich ist und mit Jodmethyl ein amorphes, niedrig schmelzendes Jodmethylat gibt. Da also diese Base mit Jodmethyl das ursprüngliche Jodid vom Schmp. 220° nicht zurückgibt, ist eine Abspaltung von Methylalkohol am Stickstoff der Ammoniumbase ausgeschlossen. Es wird demnach eine Aufspaltung des Stickstoffrings unter Wasseraustritt und unter Bildung einer Methinbase stattfinden. Die gleiche unbeständige Methinbase resultiert auch

¹⁾ cf. Vongerichten, Ann. d. Chem. 297, 204.

beim Kochen von Acetyl-*p*-thebainbrommethylat mit ca. 30-prozentiger Natronlauge. Die Essigsäureanhydridspaltung des Acetyl-nor-*p*-thebainbrommethylats bei 180° ergab das 3-Methyl-4,6-diacetyltrioxy-phenanthren vom Schmp. 163°. Das Pikrat des entsprechenden Trimethoxyphenanthrens schmolz bei 108°.

592. Ettore Molinari: Neue allgemeine Reaktion zur Unterscheidung mehrfacher Bindungen in den ungesättigten Verbindungen der aromatischen und der Fettreihe.

(Eingegangen am 7. August 1907; mitgeteilt in der Sitzung von Hrn. O. Diels.)

Bei den Verbindungen, die Kohlenstoff in mehrfacher als doppelter und dreifacher Bindung enthalten, müssen wir, auf Grund ihres verschiedenen Verhaltens, die Verbindungen der Benzolreihe, in denen nach Kékulé der Kohlenstoff unter sich doppelt gebunden ist, von den ungesättigten der aliphatischen Reihe unterscheiden, deren doppelte Bindung sich verschieden verhält.

Mit der Baeyerschen zentrischen Benzolkonstitutionsformel ist eine bessere Erklärung für das verschiedene Verhalten der aliphatischen Verbindungen mit doppelter Bindung von denen der Benzolreihe, die zum Teil Halogensubstitutionsprodukte geben, gefunden worden. Trotzdem muß man bei einer Reihe von Benzolabkömmlingen, und zwar bei denen, die leicht Halogene, Wasserstoff usw. addieren, die Gegenwart doppelter Bindungen annehmen, die denen der aliphatischen Reihe entsprechen, mit denen sie übrigens auch noch in anderer Hinsicht manche Analogie haben. Wir denken dabei an die Phenole, an die Polyphenole, die Chinone, die Hydrobenzolderivate usw. usw. Die Reaktionen, deren man sich bedient, um die verschiedene Atomverkettung in den Benzolverbindungen zu erkennen, geben noch zu unsichere Resultate und sind überdies im allgemeinen sehr kompliziert. So erklärt es sich auch, daß verschiedene Forscher für dieselbe Substanz verschiedene Konstitutionsformeln angegeben haben, so daß ihre wirkliche Struktur heute noch nicht definitiv festgestellt ist.

In der aliphatischen Reihe unterscheidet man nur in wenigen Fällen, auf ziemlich einfache Weise, die doppelte von der dreifachen Bindung, und es ist z. B. nicht immer leicht, die Konstitution der Abkömmlinge der Olefine oder Diolefine (Verbindungen des Allens) festzustellen und sie von den Verbindungen mit dreifacher Bindung (Abkömmlinge der Acetylen- und Allylenreihe) zu unterscheiden, weil man oft, auch bei der Oxydation, zu viele und zu komplizierte Zer-