

Aus den Mutterlaugen wurden Allo pseudokodein (β -Isokodein) und Pseudokodein dann als Jodhydrate in der wiederholt angegebenen Weise abgeschieden und getrennt.

Die quantitative Durchführung der Methode ergab bei sorgfältiger Aufarbeitung aller Mutterlaugen im Durchschnitt die oben bereits angegebenen Mengenverhältnisse der drei Basen.

179. Alfred Oppé: Über die Produkte der Hydrolyse des α -Chloromorphids.

[Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 25. Februar 1908.)

Schryver und Lees¹⁾ haben im Jahre 1901 das (α)-Chloromorphid dargestellt und der Hydrolyse unterworfen. Als Produkt der Hydrolyse beobachteten sie das β -Isomorphin, das sie bereits aus Bromomorphid neben α -Isomorphin erhalten hatten. Außerdem beobachteten sie das salzsaure Salz einer Base, dessen geringe Linksdrehung von -92.5° bis -94° ihnen auffiel. Das Salz konnte demnach keinem der bis dahin bekannten Morphine angehören. Es ist von Schryver und Lees weder analysiert noch sonst weiter untersucht worden, doch wurde eine weitere Mitteilung darüber in Aussicht gestellt.

Nachdem seit dieser Publikation von Schryver und Lees über 5 Jahre verstrichen waren, habe ich auf Veranlassung des Hrn. Prof. Knorr das Studium der isomeren Morphine aufgenommen in der Absicht, die Beziehungen der isomeren Morphine zu den isomeren Kodeinen möglichst vollständig aufzuklären, da diese Beziehungen für die Konstitutionsfrage des Morphins bedeutungsvoll erschienen. Die Wiederholung des Hydrolysierungsversuchs von Schryver und Lees beim (α)-Chloromorphid führte zu der Beobachtung, daß neben dem von Schryver und Lees erhaltenen β -Isomorphin unter den Verseifungsprodukten auch das α -Isomorphin und als Hauptprodukt eine dritte, dem Morphin isomere Base auftritt, die das Analogon des Pseudokodeins darstellt, da sie durch Methylierung in Pseudokodein übergeführt werden konnte. Später hat sich dann herausgestellt, daß das oben erwähnte, bereits 1901 von Schryver und Lees isolierte Chlorhydrat als ein allerdings noch ziemlich unreines Salz dieses neuen

¹⁾ Schryver und Lees, Journ. Chem. Soc. **77**, 1024 [1900]; **79**, 563 [1901].

Morphin-Isomeren anzusprechen ist, worauf die geringe Linksdrehung von -92.5° bis -94° hinweist. Das reine Salz zeigt $[\alpha]_D = -76^\circ$, in Wasser (-79.1° nach Lees), während das bei der Hydrolyse zunächst erhaltene Gemisch der drei isomeren Chlorhydrate $[\alpha]_D = -113^\circ$, in Wasser (-115° nach Schryver und Lees zeigt). Schryver und Lees sind demnach die ersten gewesen, die dieses neue, dritte Morphin-Isomere in Form eines Derivats in Händen gehabt haben.

Von den wichtigsten Ergebnissen meiner oben erwähnten Versuche: der Isolierung eines neuen Morphin-Isomeren und seiner Umwandlung in das zugehörige Pseudokodein haben auf mein Ersuchen Knorr und Hörlein gelegentlich in einer Abhandlung vom 29. April 1907 in einer Anmerkung¹⁾ vorläufige Mitteilung gemacht, um mir die ungestörte Weiterführung meiner Untersuchung zu sichern. Mitteilungen über die von mir beobachteten Konstanten (Schmelzpunkt und spezifische Drehung der Base und ihres Jodmethylats) sind erst später in einer tabellarischen Zusammenstellung der isomeren Morphine und Kodeine in der »XIV. Mitteilung zur Kenntnis des Morphins von Ludwig Knorr« vom 10. August 1907²⁾ gemacht worden. Die Base ist dort unter Anwendung der von Schryver und Lees eingeführten Nomenklatur neben dem α - und β -Isomorphin als γ -Isomorphin registriert worden.

Inzwischen war Herr F. H. Lees in Fortsetzung³⁾ der früheren Arbeiten von Schryver und Lees ebenfalls zur Isolierung des dritten Morphin-Isomeren gelangt und beschrieb die Base, ihr Chlorhydrat und ihr Jodmethylat in Mitteilungen vom 13. Juli 1907⁴⁾ und August 1907⁵⁾ unter dem Namen Neoisomorphin. Er beschreibt auch die Methylierung der Base zum Pseudokodein, ohne der oben zitierten vorläufigen Mitteilung⁶⁾ über diese von mir bereits festgestellte Tatsache Erwähnung zu tun. Trotzdem Hr. Lees mir mit der Beschreibung des Neoisomorphins zuvor gekommen ist, erscheint eine kurze Beschreibung meiner Versuche doch nicht überflüssig, da die von mir ausgearbeitete Trennungsmethode der isomeren Morphine eine andere

¹⁾ Knorr und Hörlein, diese Berichte **40**, 2033 [1907].

²⁾ Knorr, Hörlein und Grimme, diese Berichte **40**, 3846 [1907].

³⁾ Lees und Tutin, Proc. Chem. Soc. **22**, 253 (26. Okt. 1906); Lees, Proc. Chem. Soc. **23**, 200 (13. Juli 1907); Journ. Chem. Soc. **91**, 1408 (Aug. 1907).

⁴⁾ Lees, Proc. Chem. Soc. **23**, 200 [1907]. Chem. Zentralbl. H, 1249 vom 9. Oktober 1907.

⁵⁾ Lees, Journ. Chem. Soc. **91**, 1408 [1907]. Chem. Zentralbl. II, 1249 vom 9. Oktober 1907.

⁶⁾ Knorr und Hörlein, diese Berichte **40**, 2033 [1907].

ist als die von Lees benutzte und auch die Auffindung des von Lees nicht beobachteten α -Isomorphins im Basengemisch ermöglichte.

Darstellung des (α -)Chloromorphids.

Zur Darstellung des Chloromorphids bediente ich mich im wesentlichen der von Schryver und Lees¹⁾ angegebenen Methode; ich fand es dabei vorteilhaft, die Menge des Phosphortrichlorids reichlich zu bemessen; hierdurch wird das Reaktionsgemisch flüssiger, und die Umsetzung vollendet sich rascher. Die gleiche Wirkung durch Arbeiten in einem indifferenten Lösungsmittel, wie Chloroform, erzielen zu wollen, ist nicht ratsam, weil in diesem Fall die zur Bildung von Estern der phosphorigen Säure führende Reaktion überwiegt. Ferner zog ich vor, das überschüssige Phosphortrichlorid nach Vollendung der Chlorierung nicht mit Alkohol, sondern mit Eis zu zerstören. Das Ausziehen mit Chloroform wird dadurch erleichtert und die Bildung von Äthylestern der phosphorigen Säure vermieden. Die von mir erhaltene Ausbeute betrug 23 g aus 30 g Morphin.

Das (α -)Chloromorphid soll nach Schryver und Lees (l. c.) bei 190° unter Zersetzung schmelzen. Nach meinen Beobachtungen beginnt zwischen 180 und 190° eine Zersetzung, und die Substanz färbt sich oberhalb 190° unter Sintern schwarz. Ein Zusammenschmelzen wird nur bei sehr schnellem Erhitzen bei ca. 204° beobachtet.

Das spezifische Drehungsvermögen in Methylalkohol fand ich in Übereinstimmung mit Schryver und Lees (l. c.) $[\alpha]_D = -375^\circ$, $c = 1.023$.

Verseifung des (α -)Chloromorphids.

80 g (α -)Chloromorphid wurden in 600 ccm Wasser suspendiert und mit 40 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst. Diese Lösung wurde 3½ Stunden lebhaft gekocht und dann im Vakuum bei 50—60° möglichst schnell und möglichst vollständig eingedampft. Der hierbei hinterbleibende, zu Schaum aufgetriebene Sirup wurde mit warmem Alkohol digeriert. Es schieden sich bei dieser Behandlung allmählich reichliche Mengen weißer, in Alkohol schwer löslicher Krystalle aus, die abgesaugt und mit Alkohol ausgewaschen wurden. Im Durchschnitt mehrerer Portionen erhielt ich aus 80 g (α -)Chloromorphid 53 g dieser Krystalle, die ein Gemisch von Chlorhydraten des α -, β - und γ -Isomorphins (Neoisomorphins) darstellen. $[\alpha]_D = -110^\circ$.

¹⁾ Schryver und Lees, Journ. Chem. Soc. 77, 1024 [1900]; 79, 563 [1901].

Die zuerst helle, alkoholische Mutterlauge dieses Salzgemischs färbt sich sehr bald dunkel. Sie enthält die Salze von Basen, die sich an der Luft sehr schnell grün färben und wohl Apomorphin-artige Körper darstellen.

Isolierung der Basen aus dem Salzgemisch.

44 g des Salzgemischs wurden in der gleichen Menge Wasser unter Erwärmen aufgelöst und diese Lösung mit einer konzentrierten Kaliumcarbonat-Lösung in geringem Überschuß (11 g Kaliumcarbonat warm in 19 ccm Wasser gelöst) versetzt. Es trat eine ölige Trübung ein. Die Umsetzung wurde durch Aufkochen vollendet. Unter Entwicklung von Kohlensäure schied sich ein dickes, bräunliches Öl ab, das bei kurzem weiteren Kochen krystallinisch erstarrte und als sandige Masse leicht abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen werden konnte. Ich erhielt so 35—36 g, also ca. 95 % der Theorie, an Rohbase, die zunächst einem dreimaligen Auskochen mit Aceton unterworfen wurde, wobei sich ihr Gewicht auf ca. 20 g verminderte. Der Rückstand wurde in Aceton umgelöst, worin er zu etwa 1 % löslich ist. Nach starkem Einengen dieser Lösung schieden sich kleine, derbe Krystalle vom Zersetzungspunkt 278° aus, die das γ -Isomorphin (Neoisomorphin) darstellen.

Die Aceton-Auskochungen schieden nach dem Einengen und längeren Stehen Nadeln aus, deren Gewicht etwa die Hälfte des der Rohbase durch das Auskochen Entzogenen beträgt. Schmp. 251—252° unter Zersetzung.

Spez. Drehung: 0.5903 g zu 20 ccm in Methylalkohol, $c = 2.952$, $l = 2$, $[\alpha]_D^{15} = -9.84^\circ$, daraus $[\alpha]_D^{15} = -167^\circ$.

0.1705 g Sbst.: 0.4476 g CO₂, 0.1018 g H₂O. — 0.2632 g Sbst.: 11.45 ccm N (18.5°, 748 mm).

C₁₇H₁₉NO₃. Ber. C 71.58, H 6.67, N 4.91.

Gef. » 71.69, » 6.68, » 5.01.

Zersetzungspunkt und spezifische Drehung weisen auf das α -Isomorphin hin, für das Schryver und Lees¹⁾ den Schmp. 247° und $[\alpha]_D = 166.5^\circ$ angeben.

Zur sicheren Identifizierung wurde die Base durch Methylierung mit Natriummethylat und Jodmethyl in Isokodein-Jodmethylat (Zersetzungspunkt 262°) und γ -Methylmorphimethin (Schmp. 167°) übergeführt.

Die wäßrige Mutterlauge der Rohbase enthält das β -Isomorphin, dessen leichte Löslichkeit in Wasser schon Schryver und Lees (l. c.) beobachtet haben. Die Base konnte aus dieser Mutterlauge durch sehr oft wiederholtes Ausschütteln mit Äther isoliert werden. Sie ist

¹⁾ Schryver und Lees, Journ. Chem. Soc. **79**, 563 [1901].

²⁾ cf. Lees, Journ. Chem. Soc. **91**, 1408 [1907].

schon von Schryver und Lees aus dem (α -)Chloromorphid erhalten worden, und wurde von mir deshalb nicht weiter untersucht.

Das γ -Isomorphin (Neoisomorphin) krystallisiert aus Aceton in kleinen, derben Krystallen ohne Lösungsmittel, die bei 273° unter Zersetzung schmelzen. Einmal krystallisiert, ist es nur spärlich in Methylalkohol, schwer in Äthylalkohol und in Aceton, fast gar nicht in anderen Lösungsmitteln löslich.

Spez. Drehung: 0.3589 g zu 20 ccm in Methylalkohol, $c = 1.795$, $l = 2$, $\alpha_D^{15} = -3.39^\circ$, daraus $[\alpha]_D^{15} = -94^\circ$ ¹⁾.

(Morphin)	$[\alpha]_D = -133^\circ$
(α -Isomorphin)	-167°
(β -Isomorphin)	-216°

0.2190 g Sbst.: 0.5760 g CO₂, 0.1390 g H₂O. — 0.3359 g Sbst.: 14.65 ccm N (22°, 748 mm).

C₁₇H₁₉NO₃. Ber. C 71.58, H 6.67, N 4.91.
Gef. » 71.73, » 7.10, » 4.97.

Chlorhydrat²⁾.

4 g der fein zerriebenen Base wurden in 25 ccm Alkohol suspendiert und mit der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure versetzt. Beim Aufkochen erfolgt momentane Lösung, gleich darauf krystallisiert das Salz aus. (4.3 g). Es bildet glänzende Prismen, die bei 314° unter Zersetzung schmelzen. Das Salz ist äußerst leicht in Wasser, sehr schwer in Alkohol löslich.

Spez. Drehung: 0.3776 g zu 20 ccm in Wasser, $c = 1.888$, $l = 2$, $\alpha_D^{15} = -2.88^\circ$, $[\alpha]_D^{15} = -76^\circ$. (Nach Lees³⁾) — 79.1°).

(Morphin-Chlorhydrat)	$[\alpha]_D - 112^\circ$
(α -Isomorphin-Chlorhydrat)	-150°
(β -Isomorphin-Chlorhydrat)	-200°

0.1717 g Sbst.: 0.0723 g AgCl.

C₁₇H₂₀NO₃Cl. Ber. Cl 11.03. Gef. Cl 10.41.

Bromhydrat.

In analoger Weise werden aus 1 g Base mit Bromwasserstoffsäure 1.3 g Salz erhalten: derbe Krystalle, die sich Lösungsmitteln gegenüber ähnlich dem Chlorhydrat verhalten. Zersetzungspunkt 298°.

Spez. Drehung: 0.3769 g zu 20 ccm in Wasser, $c = 1.885$, $l = 2$, $\alpha_D^{15} = -2.66^\circ$, $[\alpha]_D^{15} = -71^\circ$.

(Morphin-Bromhydrat)	$[\alpha]_D - 100^\circ$ ³⁾
(α -Isomorphin-Bromhydrat)	-127° ³⁾

¹⁾ Hr. Lees konnte infolge der Schwerlöslichkeit des Neoisomorphins die Drehung nicht bestimmen (Journ. Chem. Soc. **91**, 1408 [1907].

²⁾ Lees, Journ. Chem. Soc. **91**, 1408 [1907].

³⁾ Schryver und Lees, Journ. Chem. Soc. **79**, 563 [1901].

0.2191 g Sbst.: 0.1119 g AgBr.

($C_{17}H_{20}NO_3Br$. Ber. Br 21.86. Gef. Ba 21.73.

*Jodmethylat*¹⁾.

Die Base wurde kurze Zeit in methylalkoholischer Lösung mit Jodmethyl erwärmt. Das Jodmethylat scheidet sich bald quantitativ als feines Krystallpulver ab. Zersetzungspunkt 293°. (Nach Lees (l. c.) Schmp. 297°.)

Spez. Drehung: 0.3351 g zu 25 ccm in Wasser, $c=1.5404$, $l=2$, $\alpha_D^{15} = -1.35^\circ$, $[\alpha]_D^{15} = -50^\circ$. (Nach Lees — 54.5°.)

0.2047 g Sbst.: 0.1122 g AgJ.

$C_{18}H_{22}NO_3J$. Ber. J 29.74. Gef. J 29.63.

Acetylderivat.

1.5 g γ -Isomorphin (Neoisomorphin) wurden mit 20 g Essigsäureanhydrid eine Stunde lang gekocht. Nach dem Eingießen in heißes Wasser und Abkühlen wurde die Base mit Soda ausgefällt und durch Ausschütteln mit Äther isoliert. Beim Abtreiben des Äthers hinterblieb ein öliges Rückstand, der nicht krystallisierte, daher sogleich weiter auf das Jodmethylat durch Erhitzen mit Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung verarbeitet wurde. Das Jodmethylat krystallisierte in Nadeln aus, die bei ca. 267° unter Zersetzung schmelzen, mäßig in Wasser, weniger in Methylalkohol und noch weniger in Äthylalkohol löslich sind.

Spez. Drehung: 0.2547 g zu 20 ccm in Wasser, $c = 1.273$, $l=2$, $\alpha_D^{15} = -0.61^\circ$, $[\alpha]_D^{15} = -24^\circ$.

0.2547 g Sbst.: 0.1149 g AgJ.

$C_{22}H_{26}NO_5J$. Ber. J 24.85. Gef. J 25.02.

Zum Vergleich der Konstanten wurde die in der Literatur vermißte spez. Drehung des Diacetyl-morphins bestimmt.

0.2479 g zu 20 ccm in Methylalkohol, $c = 1.240$, $l = 2$, $\alpha_D^{15} = -4.12^\circ$, $[\alpha]_D^{15} = -166^\circ$.

Aus dem gleichen Grunde wurde auch das noch nicht beschriebene Jodmethylat des Diacetylmorphins dargestellt. Es krystallisiert in Nadeln, die bei ca. 252° unter Zersetzung schmelzen.

Spez. Drehung: 0.1792 g zu 20 ccm in Wasser, $c = 0.896$, $l = 2$, $\alpha_D^{15} = -1.92^\circ$, $[\alpha]_D^{15} = -107^\circ$.

Methylierung des γ -Isomorphins (Neoisomorphins) zum Pseudokodein und Abbau zum ϵ -Methylmorphimethin.

Die Base wurde in methylalkoholischer Lösung mit der berechneten Menge Natriummethylat und einem mäßigen Überschuß von Dimethylsulfat kurz erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser und

¹⁾ cf. Lees, Journ. Chem. Soc. **91**, 1408 [1907].

Zugabe von etwas Natronlauge wurde die methylierte Base mit Essigester ausgeschüttelt. Das nach dem Abtreiben des Essigesters hinterbleibende Produkt erwies sich durch den Schmp. 181° und $[\alpha]_{\text{D}} = -95^{\circ}$ als Pseudokodein.

Ferner behandelte ich das γ -Isomorphin mit Jodmethyl, um das so erhaltene Pseudokodein-Jodmethylat dann der Methinspaltung zu unterwerfen.

1 g der Base wurde in Methylalkohol gelöst, mit der berechneten Menge Natriummethylat und 2 ccm Jodmethyl versetzt und erwärmt. Nach einiger Zeit schied sich das Jodmethylat ab (1 g). Aus Methylalkohol oder Wasser umkrystallisiert, stellte die Substanz perlmutterglänzende Blättchen dar, die bei $278-279^{\circ}$ unter Zersetzung schmelzen.

Spez. Drehung: 0.2650 g zu 20 ccm in Wasser, $c = 1.325$, $l = 2$, $\alpha_{\text{D}}^{15} = -1.34^{\circ}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = -50.6^{\circ}$.

(Ein zum Vergleich aus käufli. Pseudokodein (Merck) dargestelltes Präparat zeigte $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = -51.6^{\circ}$ in Wasser, $c = 1.337$.)

0.2107 g Sbst.: 0.1117 g AgJ.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{J}$. Ber. J 28.79. Gef. J 28.65.

Zur Überführung in die Methinbase wurde 1 g aus γ -Isomorphin dargestelltes Pseudokodein-Jodmethylat in 20 ccm Wasser gelöst mit 5 ccm Natronlauge 1:3 versetzt und aufgekocht. Es schied sich ein helles Öl ab, das kalt zu glasigen Perlen erstarrte. Diese wurden mit Äther gesammelt. Daraus hinterblieben 0.6 g eines zu Schaum aufgeblasenen wasserhellen Öles, entsprechend der für ϵ -Methylmorphimethin von Knorr und Hörlein¹⁾ gegebenen Beschreibung.

Spez. Drehung: 1.3094 g zu 25 ccm in Alkohol, $c = 5.238$, $l = 2$, $\alpha_{\text{D}}^{15} = -12.2^{\circ}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = -116^{\circ}$.

Zur weiteren Charakterisierung wurde die Base in ihr Chlorhydrat übergeführt. 0.6 g der öligen Base wurden in der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure gelöst und durch Äther-Zusatz das Salz in glänzenden Würfeln (0.5 g) ausgeschieden. Aus Aceton umkrystallisiert, zeigen die Krystalle das von Knorr und Hörlein (l. c.) angegebene Verhalten: Schmp. 150° ; $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = -148^{\circ}$ in Wasser, $c = 4.878$.

(Knorr und Hörlein $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = -154^{\circ}$.)

Endlich wurde das Jodmethylat der ϵ -Methinbase dargestellt. Auch dieses erwies sich mit dem von Knorr und Hörlein (l. c.) beschriebenen identisch. Schmp. 198° unter Zersetzung.

0.1406 g Sbst.: 0.0728 g AgJ.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{J}$. Ber. J 27.91. Gef. J 28.00.

¹⁾ Knorr und Hörlein, diese Berichte 39, 4412 [1906].