

380. E. Vongerichten und O. Hübner: Über die Einwirkung von Halogen auf Morphinderivate.

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

(Eingegangen am 3. Juni 1907.)

Die Einwirkung von Halogen auf Morphin resp. Kodein ist durchaus verschieden von derjenigen auf α - und β -Methylmorphimethin. Dagegen verhalten sich das Dihydro- α - und Dihydro- β -methylmorphimethin gegen Brom genau wie Morphin. Morphin resp. Kodein liefern, wie längst bekannt, beim Bromieren Substitutionsprodukte, in welchen das Brom, wie der eine von uns nachgewiesen hat¹⁾, nicht an einem Brückenkohlenstoff des Phenanthrens, sondern an dem Ringe sitzt, an welchem das Phenolhydroxyl des Morphins haftet. Ebenso verhalten sich Dihydro- α - und Dihydro- β -methylmorphimethin Brom gegenüber, da in diesen Verbindungen jene Doppelbindung der Brückenkohlenstoffatome durch angelagerten Wasserstoff wieder aufgehoben ist, die bei dem¹⁾ Übergang von Kodein in Methylmorphimethin entstanden war. An Morphin läßt sich ebensowenig wie an Kodein mittelst Natrium in alkoholischer Lösung oder Essigsäure und Zinkstaub Wasserstoff anlagern. Unterwirft man aber α -Methylmorphimethin in Chloroformlösung der Einwirkung von Brom, so läßt sich aus dem Reaktionsgemisch mit Mühe ein Körper in schlechter Ausbeute isolieren von der Zusammensetzung $C_{19}H_{24}BrNO_4$. Es lieghier ein Oxy-dihydro-brom-methylmorphimethin vor, entstanden durch Bromsubstitution und Eintritt von Wasser in das Molekül des Methylmorphimethins. Der Körper gibt ein obiger Zusammensetzung entsprechendes Jodmethylat; bei einer Temperatur, die über der Schmelztemperatur 170° liegt, gibt er Wasser ab, und die Spaltung mit Essigsäureanhydrid liefert ein Brom-morphol, identisch mit dem Brommorphol aus Bromkodein. Das Brom ist also hier nicht an ein Brückenkohlenstoffatom getreten. Ganz anders verläuft die Bromierung des α -Methylmorphimethins in Eisessiglösung. Man erhält in sehr guter Ausbeute ein Acetoxy-brom-dihydro-methylmorphimethin, welches durch Addition von Brom an die Brückenkohlenstoffe und darauffolgende Substitution eines Bromatoms durch den Rest der Essigsäure entstanden gedacht werden kann. Bemerkenswert ist, daß in diesem Körper von der Zusammensetzung:

¹⁾ Vongerichten, Ann. d. Chem. 297, 214. Die beiden bekannten Brommethylmorphimethine, von denen das eine durch Erwärmen über den Schmelzpunkt in das andere übergeht (s. Ann. d. Chem. 297, 213), sind als optisch isomer erkannt worden. Sie stehen zu einander in demselben Verhältnis wie α - zu β -Methylmorphimethin.

$C_{21}H_{26}BrNO_5$, der mit einem Molekül Krystallbenzol oder Krystallalkohol in schönen Prismen erhalten wird, das Brom sich sehr leicht beim Erwärmen unter Bildung des bromwasserstoffsäuren Salzes einer neuen Base abscheidet. Beim stärkeren Erhitzen entweicht Essigsäure unter Verharzung der Substanz. Spaltung durch Essigsäureanhydrid ergab ein brom- und stickstofffreies Spaltungsprodukt, das identisch ist mit Diacetyl-methylthebaol aus Kodeinon¹⁾. Beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid auf 100° entsteht das Bromhydrat einer neuen Base. In analoger Weise reagiert das β -Methylmorphimethin in Eisessiglösung gegen Brom unter Bildung einer Base, die noch viel leichter als das Derivat aus α -Methylmorphimethin Bromwasserstoffsäure abspaltet. Das Produkt der Bromierung des β -Methylmorphimethins in Chloroformlösung konnte bis jetzt nicht in einheitlicher Form gefaßt werden.

Wir bitten, uns die weitere Bearbeitung dieses Gebietes noch einige Zeit zu überlassen.

Experimentelles.

Oxy-dihydro-brom- α -Methylmorphimethin.

Je 9 g vom Krystallwasser befreites α -Methylmorphimethin wurden in 75 ccm reinem, alkoholfreiem Chloroform gelöst und unter guter Eiskühlung eine Lösung von 4.6 g reinem Brom in 45 ccm Chloroform unter ständigem Umschütteln zugetropft. Jeder einfallende Tropfen ruft eine gelbrote, rasch verschwindende Fällung, wohl eines Perbromids, hervor. Gegen Ende der Reaktion hat sich eine beträchtliche Menge des Bromhydrats der bromierten Base abgeschieden. Dieses wurde mit Wasser von ca. 50° aufgenommen. Nach dem Erkalten wurde durch Zusatz von Natronlauge die Base in Freiheit gesetzt und mit Chloroform aufgenommen. Zur Erzielung einer nur einigermaßen befriedigenden Ausbeute muß man einen erheblichen Überschuß starker (25-prozentiger) Natronlauge anwenden. Die Chloroformlösung wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet und hinterließ beim Verdunsten des Lösungsmittels ein braungelbes, bald glasig erstarrendes Öl, welches durch Verreiben mit wenig Äther krystallinisch wurde. Durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol bekommt man ein reines Produkt vom Schmp. 170°. Die Ausbeute betrug etwa 2 g. Sternförmig gruppierte Blättchen.

$C_{19}H_{24}BrNO_4$. Ber. C 55.61, H 5.85, Br 19.51.

Gef. » 55.75, » 6.03, » 19.54, 19.53.

Nach dem Schmelzen des Körpers tritt bei etwa 180° eine starke Wasserdampfentwicklung ein.

¹⁾ Knorr, diese Berichte **36**, 3081 [1903].

Das Oxydihydrobrom- α -Methylmorphimethin gibt mit konzentrierter Schwefelsäure eine braunrote Färbung, die auf Zusatz von Wasser unter Kühlung in braungrün, mit mehr Wasser in schmutzig braunblau übergeht. Nach dem Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure gibt Silbernitrat keine Fällung.

Oxydihydrobrom- α -Methylmorphimethin-jodmethylat.

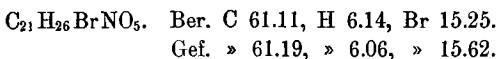
Oxydihydrobrom- α -Methylmorphimethin wurde in Methylalkohol gelöst, etwas mehr wie die berechnete Menge Jodmethyl zugesetzt und am Rückflußkühler 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Wegkochen des Methylalkohols wurde der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit Tierkohle einige Zeit erwärmt. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus heißem Wasser zeigte das Jodmethylat keinen scharfen Schmelzpunkt. Er zersetzt sich bei etwa 150°.

Mit Essigsäureanhydrid 15 Stunden im geschlossenen Rohr auf 180°, erhitzt gibt das Oxydihydrobrom- α -Methylmorphimethin ein bei 165° schmelzendes Brom-morphol. (Brommorphol aus Brommorphin schmilzt bei 166°.)

Acetoxy-brom-dihydro- α -Methylmorphimethin.

Je 9 g wasserfreies α -Methylmorphimethin wurden in 60 ccm Eisessig gelöst und 4.6 g Brom in 40 ccm Eisessig langsam unter Umschütteln zugetropft; eine Abscheidung von Bromhydrat findet nicht statt. Die saure Flüssigkeit wurde unter Kühlung mit 25-prozentiger Natronlauge übersättigt, wobei sich die bromierte Base zunächst ölig, aber in kurzer Zeit krystallinisch werdend, abschied. Diese wurde abfiltriert, bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion mit kaltem Wasser gewaschen und aus Benzol wiederholt umkrystallisiert. Die Base ist äußerst unbeständig, schon nach dem Erwärmen auf 60—80° wird sie etwas in Wasser löslich. In dieser Lösung ruft Silbernitrat eine Fällung von Bromsilber hervor. Der leichten Zersetzungswiderstand wegen gelang es nicht, den Schmelzpunkt genau zu bestimmen. Er schwankte zwischen 118° und 138°.

Die Analyse ergab Zahlen, die auf Acetoxybromdihydromethylmorphiacethin mit einem Molekül Krystallbenzol stimmen.



Die Base gibt beim Erhitzen über den Schmelzpunkt Bromwasserstoff und Essigsäure ab. Das bei 100° entstehende Bromhydrat gibt in wässriger Lösung auf vorsichtigen Zusatz von Ammoniak eine weiße, flockige Fällung einer tertiären Base.

In Chloroformlösung scheidet die Base auf Zusatz von Jodmethyl ein öliges, allmählich erstarrendes Jodmethylat ab. Spaltung mit Essigsäureanhydrid gab Diacetyl-methylthebaol, Schmp. 162°.

Brom- β -Methylmorphimethin (aus Brommorphin).

Brom- α -Methylmorphimethin (aus Brommorphin) wurde im Ölbad auf 180° im Wasserstoffstrom erhitzt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren resultierte ein Körper vom Schmelzpunkt 184°, der die gleiche Zusammensetzung wie das Ausgangsmaterial zeigte.



Die neue Base ist rechtsdrehend. Das schon früher bekannte Brommethylmorphimethin dreht links.

Brom- α -Methylmorphimethin:

$$\alpha_D^{15} = -2.55^\circ, l = 2\text{ dm}, c = 1.2252.$$

$$[\alpha]_D^{15} = -104.06^\circ.$$

Brom- β -Methylmorphimethin.

$$\alpha_D^{15} = +2.01^\circ, l = 2\text{ dm}, c = 0.7128,$$

$$[\alpha]_D^{15} = +128.22^\circ.$$

Die Bestimmungen erfolgten in 99-prozentigem Alkohol.

Nach den oben beschriebenen Methoden gelang es nicht, ein krystallinisches Jodmethylat zu erhalten. Von einer Lösung des amorphen Körpers wurde festgestellt, daß sie die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts ablenkt. Zum Vergleich wurde vom Brom- α -Methylmorphimethinjodmethylat ebenfalls die Drehung bestimmt und folgender Wert gefunden:

$$\alpha_D^{15} = -1.24^\circ, l = 2\text{ dm}, c = 0.56.$$

$$[\alpha]_D^{15} = -110.71^\circ.$$

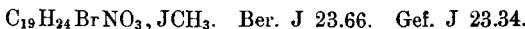
Brom-dihydro- α -Methylmorphimethin.

Die Darstellung des Bromdihydro- α -Methylmorphimethins kann aus dem Dihydro- α -Methylmorphimethin nach einer der beiden oben beschriebenen Methoden in Chloroform oder Eisessig erfolgen; letzteres Lösungsmittel ist vorzuziehen, da damit eine bessere Ausbeute erzielt wird. Die Rohbase wird am besten aus 99-prozentigem Alkohol umkristallisiert. Das reine Produkt zeigte den Schmp. 165°. Die Analyse ergab:



Zur Darstellung des Jodmethylats wurde Bromdihydro- α -Methylmorphimethin in Chloroform gelöst, etwas mehr wie die berechnete Menge Jodmethyl

zugefügt, nach 24-stündigem Stehen das abgeschiedene Jodmethyлат abfiltriert, getrocknet und wiederholt aus Wasser umkristallisiert. Es schmolz bei 264°.



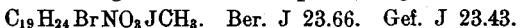
Beim Kochen mit starker Natronlauge geht dieses Jodmethyлат in das Jodmethyлат des Brom-dihydro- β -Methylmorphimethins über, welches bei 277° schmilzt.

Brom-dihydro- β -Methylmorphimethin.

Die Bildung erfolgt analog der des Bromdihydro- α -Methylmorphimethins. Die bromierte Base hat den Schmp. 169°.



Die Darstellung des Jodmethylats entspricht genau der der analogen α -Verbindung. Der Schmelzpunkt liegt bei 277°.



381. Julius Tafel und Otto Wassmuth: Über das Pyrrolidon.

[Mitteilung aus dem Chemischen Institut der Universität Würzburg.]

(Eingegangen am 3. Juni 1907.)

Durch die von Tafel und Stern¹⁾ ausgearbeitete Darstellung des Pyrrolidons durch elektrolytische Reduktion von Succinimid ist das erstere ein leicht zugänglicher Körper geworden, und wir haben dasselbe in mehreren Richtungen einer weiteren Untersuchung unterworfen^{2).}

Die physikalischen Eigenschaften des Körpers sind früher eingehend geschildert worden. Wir haben neuerdings das Molekulargewicht im Dampfzustand und in Benzollösung bestimmt. Das erstere entspricht bei 230° und 70—80 mm Druck sehr nahe der Formel C₄H₇ON. Dagegen ergab es sich in Benzollösung wesentlich höher.

Das Pyrrolidon hat deutlich ausgesprochene basische und saure Eigenschaften. Es bildet mit Chlorwasserstoff und Bromwasserstoff zwei Reihen von Salzen, solche mit einem und solche mit zwei Äquivalenten Pyrrolidon auf ein Äquivalent Säure.

¹⁾ Diese Berichte 33, 2224 [1900].

²⁾ Den Hauptteil der Untersuchung hat Hr. Wassmuth als Promotions-Arbeit ausgeführt. Bei einer Reihe von ergänzenden Versuchen hat mich Hr. Dr. Zechentmayer als Privatassistent in dankenswerter Weise unterstützt