

0.1566 g Sbst.: 0.4015 g CO₂, 0.0865 g H₂O. — 0.1290 g Sbst.: 5 ccm N (21½°, 754 mm).

C₁₉H₁₉NO₄. Ber. C 70.15, H 5.85, N 4.31.

Gef. » 69.92, » 6.14, » 4.37.

9-Amino-dimethylmorphol.

Die Verseifung des Urethans zum Amin konnte leicht mit alkoholischem Kali bewerkstelligt werden. 2 g Urethan wurden mit der Auflösung von 4 g Alkali in 40 ccm absolutem Alkohol 2 Stunden am Rückfluß gekocht, wobei sich Kaliumcarbonat ausschied. Beim Eingießen der Reaktionsmasse in 100 ccm kochende 20-prozentige Salzsäure fiel das Hydrochlorid des 9-Aminodimethylmorphols in feinen Nadeln aus. Das Salz ist in heißem Wasser nahezu unlöslich, etwas leichter löst es sich in kochendem Alkohol, aus dem es ebenfalls in feinen Nadeln krystallisiert. Auch das Sulfat des 9-Aminodimethylmorphols ist eine schwer lösliche Substanz. Aus den Salzen wird die Base durch Natronlauge als ätherlösliches Öl abgeschieden. Sie kam deshalb in Form ihres Chlorhydrats zur Analyse:

0.1974 g Sbst.: 0.4770 g CO₂, 0.1040 g H₂O. — 0.1605 g Sbst.: 6.7 ccm N (22½°, 749 mm). — 0.1715 g Sbst.: 0.0843 g AgCl.

C₁₆H₁₅O₂N.HCl. Ber. C 66.32, H 5.53, N 4.83, Cl 12.27.

Gef. » 65.90, » 5.78, » 4.65, » 12.16.

Die weitere Bearbeitung dieser Verbindung behalten wir uns ausdrücklich vor.

283. Ludwig Knorr und Heinrich Hörlein: Zur Kenntnis des Morphins. XI. Mitteilung: Notiz über das Oxy-methyl-morphimethin (Keto-dihydro-methylmorphimethin).

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 29. April 1907.)

Knorr und Schneider¹⁾ haben vor Jahresfrist in ihrer Abhandlung »Über den Abbau des Oxykodeins durch erschöpfende Methylierung« die Fortsetzung der Untersuchung über das Oxykodein und seine Spaltungsprodukte angekündigt. Bei der Weiterführung dieser Arbeit sind wir zu dem Ergebnis gelangt, daß die Bildung des Oxymethylmorphimethins aus dem Oxykodein eine der Toxinspaltung der Chinaalkaloide oder dem Übergange des Narkotins in Narcein

¹⁾ Diese Berichte 39, 1414 [1906].

(Hydrastins in Methylhydrastein) ähnliche Reaktion ist, und daß die unrichtig als Oxymethylmorphimethin bezeichnete Verbindung dementsprechend ein *Ketodihydromethylmorphimethin* ist.

Die Nachprüfung der von Knorr und Schneider beschriebenen Versuche über das Verhalten der Base bei der Acetylierung ergab zunächst, daß das Oxymethylmorphimethin nicht wie damals angenommen worden ist ein Diacetylderivat, sondern vielmehr eine Monoacetylverbindung liefert. Durch Analyse von Salzen dieses Acetylderivats, wie des Jodhydrates¹⁾ und Bromhydrates und des schon von Knorr und Schneider dargestellten, aber nicht analysierten Jodmethylates konnte diese Tatsache mit Sicherheit festgestellt werden.

Die Analysenzahlen des Mono- und Diacetylderivats fallen so nahe zusammen, daß die von Knorr und Schneider ausgeführte Analyse keine sichere Entscheidung zuläßt.

Das Jodhydrat des Acetylketodihydromethylmorphimethins, durch Umsetzung des Acetats mit Jodkalium dargestellt, krystallisiert aus Wasser in feinen, weißen, biegsamen Nadeln, die gegen 270° unter Zersetzung schmelzen.

0.2635 g Sbst. (bei 110° getrocknet): 0.1245 g AgJ. Gef. J 25.54.

Ber. J für Monoacetylderivat, $C_{21}H_{25}NO_5$. HJ. 25.45.

Ber. J für Diacetylderivat, $C_{23}H_{27}NO_6$. HJ. 23.47.

Das Bromhydrat des Acetylketodihydromethylmorphimethins, in analoger Weise dargestellt, wurde aus heiß gesättigter, wäßriger Lösung bei raschem Abkühlen in Form feiner Nadeln, bei langsamem Krystallisieren aus verdünnter Lösung in regelmäßig ausgebildeten quadratischen Blättchen erhalten. Zersetzungspunkt 280—285°.

0.2472 g Sbst. (bei 110° getrocknet): 0.1025 g AgBr. Gef. Br 17.64.

Ber. Br für Monoacetylderivat, $C_{21}H_{25}NO_5$. HBr. 17.70.

Ber. Br für Diacetylderivat, $C_{23}H_{27}NO_6$. HBr. 16.20.

Das Jodmethylat des Acetylketodihydromethylmorphimethins ist bereits von Knorr und Schneider dargestellt worden. Die von uns ausgeführte Analyse wies ebenfalls auf ein Monoacetylderivat hin.

0.2728 g Sbst. (bei 110° getrocknet): 0.1245 g AgJ. Gef. J 24.67.

Ber. J für Monoacetylderivat, $C_{21}H_{25}NO_5 \cdot CH_3J$. 24.75.

Ber. J für Diacetylderivat, $C_{23}H_{27}NO_6 \cdot CH_3J$. 22.88.

¹⁾ Die Jodhydrate können in der Reihe der Morphiumbasen wegen ihrer Schwerlöslichkeit und ihres Krystallisationsvermögens zweckmäßig zur Abscheidung dieser Basen Verwendung finden. Sie haben uns bei unseren Arbeiten auf diesem Gebiete gute Dienste geleistet. Der Vollständigkeit halber haben wir auch das *Jodhydrat des Oxymethylmorphimethins* dargestellt. Man erhält es aus wäßriger Lösung in undeutlichen, moosähnlichen Skeletten. Schmp. 220° bei vorherigem Sintern.

0.2435 g Sbst.: (bei 110° getr.) 0.1250 g AgJ.

$C_{19}H_{23}NO_4$. HJ. Ber. J 27.79. Gef. J 27.74.

Im Gegensatz zum Oxymethylmorphimethin liefert das Oxykodein ein Diacetylderivat, enthält somit der früheren Annahme entsprechend zwei Alkoholhydroxyle. Die von Ach und Knorr¹⁾ bereits ausgeführte Analyse des Diacetyloxykodein-Jodmethylats und die Zusammensetzung des von uns dargestellten Jodhydrats lassen darüber keinen Zweifel.

Das Jodhydrat des Diacetyloxykodeins fällt auf Zusatz von Jodkalium zur essigsäuren Lösung der Base als krystallinischer Niederschlag aus. Es krystallisiert aus Wasser in feinen, häufig konzentrisch gruppierten Nadelchen. Diese schwärzen sich von ca. 200° ab allmählich unter Zersetzung, um bei ca. 230° lebhaft aufzuschäumen.

0.2887 g Sbst. (bei 110° getrocknet): 0.1285 g AgJ. Gef. J 24.06.

Ber. J für Diacetylderivat, C₂₂H₂₅NO₆.HJ. 24.10.

Ber. J für Monoacetylderivat, C₂₀H₂₃NO₃.HJ. 26.18.

Der bei der Oxydation des Kodeins zu Oxykodein eingetretene Sauerstoff ist demnach wohl im Oxykodein, aber nicht mehr im Oxymethylmorphimethin in Hydroxylform vorhanden und erscheint erst bei der Spaltung dieser Base mit Essigsäureanhydrid wieder als Phenolhydroxyl an der Brücke²⁾ des Phenanthrenkerns.

Die naheliegende Vermutung, daß der Sauerstoff im Oxymethylmorphimethin demnach als Ketonsauerstoff wie im Cinchotoxin, Narcein und Methylhydrastein gebunden sein müsse, bestätigte sich, da gezeigt werden konnte, daß das Oxymethylmorphimethin leicht mit Ketonreagentien reagiert, während das Oxykodein unter den gleichen Versuchsbedingungen unverändert bleibt.

Wir ließen Oxykodein mit Semicarbazid in essigsaurer Lösung 12 Stdn. stehen. Nach dieser Zeit konnte die Base aus der Lösung quantitativ zurückgewonnen werden. Sie wurde durch ihren Schmelzpunkt identifiziert.

Der gleiche Versuch wurde unter Verwendung von Hydroxylamin an Stelle des Semicarbazids mit dem gleichen negativen Ergebnis wiederholt.

Das Keto-dihydro-methylmorphimethin (Oxymethylmorphimethin) reagiert dagegen unter den gleichen Bedingungen leicht mit diesen Ketonreagentien.

2 g der Base, 1 g Hydroxylaminchlorhydrat und 2 g Natriumacetat blieben, in 20 cem Wasser gelöst, über Nacht stehen. Auf Zusatz von Pottaschelösung schied sich das Oxim in quantitativer Ausbeute ab. Es konnte durch Ausschütteln mit Chloroform isoliert werden.

Die Verbindung erwies sich als leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, sowie in verdünnten Säuren und verdünnter Natronlauge. Wir

¹⁾ Diese Berichte **36**, 3067 [1903].

²⁾ Knorr u. Hörlein, diese Berichte **39**, 3252 [1906].

haben die Substanz bis jetzt nicht krystallisiert erhalten können und brachten sie deshalb in Form des gut krystallisierenden *Jodmethylats* zur Analyse. Dieses ist in Wasser und Methylalkohol leicht löslich und krystallisiert aus Äthylalkohol in Blättchen, die sich von 250° ab bräunen und bei ca. 270° unter lebhafter Gasentwicklung zersetzen.

0.3116 g Sbst. (bei 110° getr.): 14.8 ccm N (10°, 735 mm). — 0.3145 g Sbst.: 0.1525 g AgJ. — 0.2504 g Sbst.: 0.1215 g AgJ (Carius).

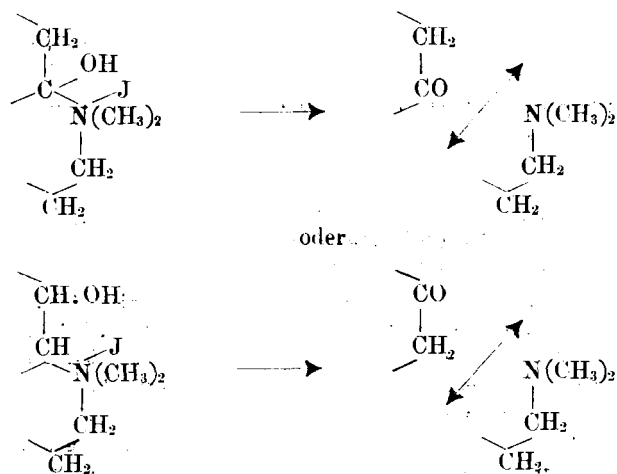
$C_9H_{24}N_2O_4 \cdot CH_3J$. Ber. N 5.76, J 26.13.

Gef. » 5.58, » 26.25, 26.22.

Wir hoffen, durch Spaltung des Oxims mit Hilfe der Beckmannschen Umlagerung wertvolle Aufschlüsse zu erhalten. Die bisher in dieser Richtung angestellten Versuche sind indessen infolge der großen experimentellen Schwierigkeiten noch nicht zum Abschluß gelangt.

Aus dem vermeintlichen, jetzt als irrig erkannten Nachweis eines Alkoholhydroxyls an der Phenanthrenbrücke des Oxymethylmorphinmethins glaubten wir uns früher¹⁾ zu dem Schluß berechtigt, daß im Kodein die Kohlenstoffkette des Seitenringes der hydrierten Brücke des Phenanthrenkerus angefügt sei. Wir verschoben aber damals die Diskussion dieser Annahme bis zur Beschaffung weiteren experimentellen Materials. Diese Schlußfolgerung hat sich nun auf Grund der jetzt vorliegenden, experimentellen Ergebnisse als irrig erwiesen.

Die Umwandlung des Oxykodeins in Ketodihydromethylmorphinmethin beruht offenbar auf der bei der Ablösung des Stickstoffs von der Brücke erfolgenden Umwandlung:

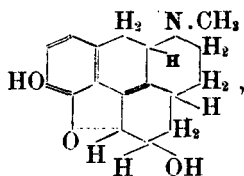


¹⁾ Knorr u. Hörlein, diese Berichte **39**, 3252 [1906].

Die Bildung des Ketodihydromethylmorphimethins tritt, wie oben bereits ausgeführt worden ist, somit offenbar in Analogie zur Bildung des Methylcinchotoxins aus Cinchoninjodmethylat¹⁾ oder des Narceins aus Narkotinjodmethylat, und wir halten es somit für *experimentell erwiesen*, daß der Stickstoff des Seitenringes in den *Morphiumalkaloiden* an die hydrierte Brücke des Phenanthrenkerns (Stellung 9 oder 10) gebunden ist, oder, vorsichtiger ausgedrückt, daß der Stickstoff an einem der beiden Kohlenstoffatome haftet, welche den Benzolkern I mit dem reduzierten Benzolkern III in diesen Alkaloiden verknüpfen und in den stickstofffreien Abbauprodukten die Phenanthrenbrücke bilden.

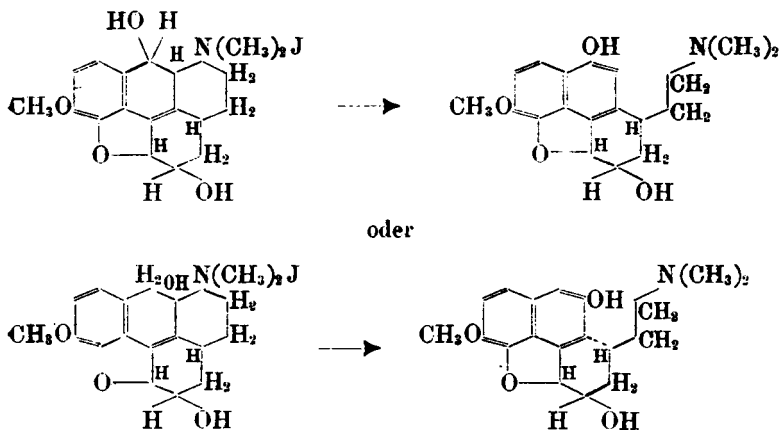
Die experimentellen Ergebnisse führen somit schließlich wieder zu jener Annahme über die Bindung des Stickstoffs im Morphin zurück, welche auf Grund des Vergleichs mit anderen Opiumalkaloiden, wie Papaverin, Laudanosin, Narkotin usw., von vornherein als am wahrscheinlichsten gelten mußte.

Die von Pschorr zur Diskussion gestellte Pyridinformel des Morphins, welche sich einerseits auf diese Analogie, andererseits auf die beim Apomorphin gewonnenen Ergebnisse stützt,

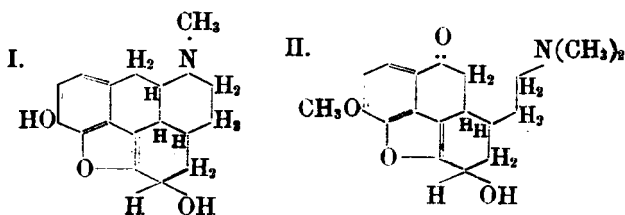


läßt nicht erkennen, warum das Oxymethylmorphimethin Keton- und nicht Phenolcharakter besitzt. Nach der obigen Formel für Morphin hätte man für das Oxymethylmorphimethin das Verhalten eines α - oder β -Naphtholderivats erwarten dürfen:

¹⁾ Die Spaltung des Cinchoninjodmethylats unter Bildung des Methylcinchotoxins erfolgt bekanntlich sowohl in alkalischer (Claus und Müller, diese Berichte **13**, 2293 [1880], Freund und Rosenstein, Ann. d. Chem., **277**, 279 [1893], Rohde und Schwab, diese Berichte **38**, 309 [1905]) wie in essigsaurer Lösung (Rabe und Denham, diese Berichte **37**, 1674 [1904]). Die Spaltung des Oxycodoinjodmethylats durch kochendes Alkali verläuft erheblich langsamer und weniger glatt, als die des Kodeinjodmethylats. Eine der Toxinspaltung entsprechende Zerlegung durch Essigsäure konnte vorläufig, z. B. durch 24-stündiges Kochen mit 5-prozentiger Essigsäure, nicht erzielt werden. Wir werden diese vorläufig abgebrochenen Versuche indessen unter anderen Bedingungen wiederholen.



Die Alkaliunlöslichkeit der Verbindung und ihre Unfähigkeit, zwei Acetylreste aufzunehmen, stehen damit im Widerspruch. Diese Überlegung würde also jedenfalls dazu zwingen müssen, eine Modifikation jener Pschorrschen Formulierung anzunehmen, bei der die Phenanthrenbrücke im Oxymethylmorphimethin als aliphatischer Komplex fungiert (Formel II). Die folgende Formel (I) für Morphin, welche an Stelle des Naphthalinkernes in der Pschorrschen Formel eine Kombination von Benzol- und Furanring (Cumaronring) enthält, würde dieser Forderung entsprechen.



Die gleiche Überlegung gilt natürlich ebenso für die anderen, noch möglichen Formeln, welche sich ergeben, wenn die Kohlenstoffkette des Seitenringes an einer anderen als an der Stelle 8 des Benzolkerns III angenommen wird. Der eigenartige, an die Narceinbildung erinnernde Verlauf der Umwandlung des Oxykodeins in das Ketodihydro-methylmorphimethin würde sich offenbar am einfachsten deuten lassen unter der Annahme, daß in den Morphiumpalkaloiden der Phenanthrenkern noch nicht fertig gebildet vorliegt, und wir werden dieser sehr beachtenswerten Frage experimentell baldigst näher zu treten suchen. Freilich sprechen auch gegen diese Annahme schwerwiegende Bedenken, deren Erörterung an dieser Stelle uns zunächst unnötig erscheint.

Über die hier kurz skizzierten Ergebnisse und über weitere, ebenfalls noch nicht abgeschlossene Versuche mit Oxykodein und seinen Derivaten werden wir bald ausführliche Mitteilungen machen.

Wir dürfen deshalb wohl die Bitte an die Fachgenossen wiederholen, uns die ungestörte Bearbeitung dieser erst seit kurzem entdeckten, für die Morphinforschung wichtigen Substanzen zu überlassen.

284. Emil Fischer und Ernst Koenigs: Synthese von Polypeptiden. XVIII. Derivate der Asparaginsäure.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin].

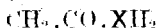
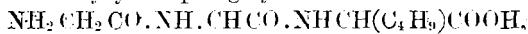
(Eingegangen am 3. April 1907.)

Vor zwei Jahren¹⁾ haben wir einige dipeptidartige Verbindungen des Asparagins und der Asparaginsäure mit dem Glykokoll und Leucin beschrieben, die mittels der Halogenfettsäurechloride dargestellt waren. Da das hierbei verwendete α -Bromisocapronylchlorid inaktiv, das Asparagin und die Asparaginsäure aber aktiv waren, so mußten bei der Synthese 2 Stereoisomere resultieren, deren Trennung durch Krystallisation uns in einem Falle und zwar beim α -Bromisocapronyl-asparagin gelungen war. Wir haben zunächst diese Beobachtung weiter verfolgt und größere Mengen der beiden Bromprodukte benutzt, um die beiden entsprechenden Leucylasparagine, die wir früher nur als Gemische hatten, zu bereiten. Durch Hydrolyse eines der Dipeptide konnte dann festgestellt werden, welche Form des aktiven Leucins sie enthielten, und daraus war ein Rückschluß auf die Konfiguration der entsprechenden α -Bromisocapronyl-asparagine möglich.

In der Absicht Tripeptide mit dem Radikal des Asparagins zu gewinnen, haben wir zunächst das Chloracetyl-asparagin durch Behandeln mit Acetylchlorid und Phosphorpentachlorid in das entsprechende Säurechlorid,

$$\begin{array}{c} \text{ClCH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH} \cdot \text{COCl} \\ | \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 \end{array}$$

verwandelt, das verhältnismäßig beständig ist und sich leicht isolieren läßt. Durch Kombination mit *l*-Leucinester und nachfolgende Verseifung entsteht daraus Chloracetyl-*l*-asparaginyll-*l*-leucin, welches endlich durch Amidierung in das Glycyl-*l*-asparaginyll-*l*-leucin,



verwandelt wird.

¹⁾ Diese Berichte **37**, 4585, [1904].