

515. L. Knorr, H. Hörlein und Fr. Staubach:
Über das Aceto-acetyl-kodein.

(XX. Mitteilung: Zur Kenntnis des Morphins von Ludwig Knorr.)

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

(Eingegangen am 12. August 1909.)

Ältere Arbeiten¹⁾ über die Gewinnung von Acylderivaten des Morphins und Kodeins durch Einwirkung von Säurechloriden und Säureanhydriden auf diese Alkaloide ergaben das Resultat, daß das Kodein eine durch Säureradikale substituierbare Hydroxylgruppe, das Morphin zwei solche Gruppen enthält. Es mußte deshalb überraschen, als Causse²⁾ im Jahre 1899 zwei Arbeiten veröffentlichte, in denen er ein Triacetylmorphin und Diacetylkodein beschrieb. Diese Abkömmlinge sollen aus den Alkaloiden durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid unter Zusatz von Natriumacetat und Zinkpulver entstehen. Causse erklärt die Bildung dieser Körper durch Anwesenheit einer Carbonylgruppe (!) im Morphin und Kodein, die unter dem Einflusse des naszierenden Wasserstoffs zur sekundären Alkoholgruppe reduziert und dann esterifiziert würde. Es wären nach seiner Auffassung diese Verbindungen als Acetylderivate eines Dihydromorphins bzw. Dihydrokodeins anzusehen.

Im Jahre 1905 ist der Firma Knoll & Co.³⁾ in Ludwigshafen ein Verfahren zur Darstellung von acetylierten Morphinen patentiert worden. In dem Patent findet sich die Darstellung eines Triacetylmorphins und eines Diacetylkodeins durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure, das heißt also einer Lösung von Sulfoessigsäure⁴⁾ in Essigsäureanhydrid, auf Morphin und Kodein beschrieben. In einem Zusatzpatent⁵⁾ wird die Vermutung ausgesprochen,

¹⁾ Beckett und Wright, Journ. Chem. Soc. **28**, 23 [1875]. — Wright, Journ. Chem. Soc. **27**, 1031 [1874]. — Polstorff, diese Berichte **13**, 98 [1880]. — Wright und Rennie, Journ. Chem. Soc. **37**, 609 [1880]. — Vongerichten, Ann. d. Chem. **210**, 105 [1881]. — Hesse, Ann. d. Chem. **222**, 203 [1884].

²⁾ Compt. rend. **128**, 181 [1899]; Chem. Zentralbl. **1899**, I, 499. — Journ. Pharm. et Chim. 6. série, **9**, 378—380 [1899]. Ein deutsches Referat über diese Arbeit findet sich nicht im Chem. Zentralblatt, dagegen im Pharm. Jahresbericht für 1899, N. F., 34. Jahrgang, S. 413 und 417.

³⁾ D. R.-P. 175068 [1905]. — Chem. Zentralbl. **1906**, II, 1539. — Friedländer **8**, 1159.

⁴⁾ Franchimont, Compt. rend. **92**, 1054 [1881]. — O. Stillich, diese Berichte **38**, 1241 [1905].

⁵⁾ D. R.-P. 185601 [1906]. — Chem. Zentralbl. **1907**, II, 566. — Friedländer **8**, 1160.

daß sich bei der Bildung dieser Verbindungen der dritte Acetylrest an eine Doppelbindung unter C-C-Addition angelagert habe.

Die Bildung eines Diacetylkodeins und Triacetylmorphins würde sich auch durch die »Aufrichtung des Mesosauerstoffs« erklären lassen, der dabei zum Phenolhydroxyl wird. Beispiele dafür bieten die Bildung des Apomorphins aus Morphin, des Thebains aus Thebain und des Pseudoapokodeins aus Kodein¹⁾; ferner die Bildung des Desoxykodeins und Desoxydihydrokodeins bei der Reduktion des Chlorokodids oder Bromokodids²⁾.

Bei dem großen Interesse, das allen diesen mit der »Aufrichtung des Mesosauerstoffs« verknüpften Reaktionen zukommt, schien es uns wünschenswert, den Verlauf der von Causse und Knoll aufgefundenen Reaktionen eingehender zu untersuchen.

Bei der Wiederholung der Causseschen Versuche gelang es uns nicht, die von ihm beschriebenen Substanzen zu erhalten, vielmehr resultierte unter den von ihm angegebenen Bedingungen immer nur das längst bekannte Diacetylmorphin bezw. das Acetylkodein.

Die Angaben in der Patentschrift von Knoll & Co. konnten wir dagegen durchweg bestätigen, und die nähere Untersuchung des Knoll'schen Diacetylkodeins ergab, daß der zweite Acetylrest bei der Acetylierung mit Sulfoessigsäure in den Benzolkern I des Kodeins substituierend eintritt, während der ätherartig gebundene »Mesosauerstoff« des Kodeins intakt bleibt.

Es wurde zwar bei der Verseifung des Diacetylkodeins ein Monoacetylkodein mit schwach ausgeprägten, sauren Eigenschaften erhalten, was in der Entstehung einer schwachen Phenolbase unter Aufrichtung des Mesosauerstoffs, ähnlich wie bei der Bildung des Desoxykodeins, die einfachste Erklärung gefunden hätte. Es zeigte sich indessen, daß der dem Molekül verbliebene Acetylrest auch durch energische Verseifung nicht entfernt werden kann, also nicht an Sauerstoff gebunden ist.

Da ferner sowohl das Diacetylkodein als auch sein Verseifungsprodukt, das Monoacetylkodein, und weiterhin die Abbauprodukte dieser Verbindung Ketoncharakter zeigen, so bleibt kein Zweifel übrig, daß bei der Bildung des Knoll'schen Diacetylkodeins und Triacetylmorphins eine Acetylgruppe an Kohlenstoff gebunden wird.

Zieht man in Betracht, daß die Morphin-Alkaloide in ihrem Benzolkern I Abkömmlinge des Brenzcatechins sind, so hat diese Reaktion nichts Überraschendes, denn es ist bekannt, mit welcher Leich-

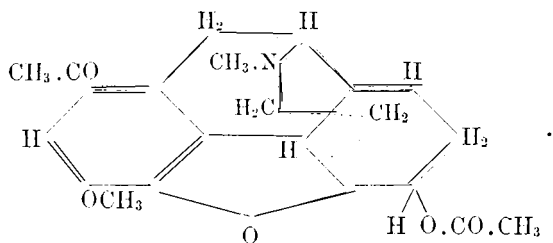
¹⁾ Knorr und Roth, diese Berichte **40**, 3355 [1907].

²⁾ Knorr und Wäntig, diese Berichte **40**, 3860 [1907]; conf. auch ebenda Fußnote S. 3861.

tigkeit in mehrwertigen Phenolen ein Wasserstoffatom durch die Acetylgruppe ersetzt werden kann. Wir erinnern hier nur an die Bildung des Resacetophenons aus Resorcin, Eisessig und Zinkchlorid, des Gallacetophenons, des Chinacetophenons und des Acetovanillons, die in gleicher Weise aus Pyrogallol, Hydrochinon und Guajacol entstehen.

Wir halten es für wahrscheinlich, daß bei der Bildung des Diacetylkodeins dasselbe Wasserstoffatom gegen die Gruppe $\text{CO}\cdot\text{CH}_3$ ausgetauscht wird, das bei der Einwirkung von Chlor und Brom auf Kodein so leicht durch Halogen, bei der Behandlung dieser Base mit Salpetersäure so leicht durch die Nitrogruppe ersetzt wird, also vermutlich das Wasserstoffatom in Stellung 1 des Phenanthrenkerns. In der Tat wird das Acetokodein bei der Einwirkung von Salpetersäure und unter Bedingungen, bei denen Kodein glatt nitriert wird, vollkommen unverändert zurückerhalten.

Unter Zugrundelegung der von Knorr und Hörlein¹⁾ aufgestellten Morphin-Formel findet demnach die Konstitution des Diacetylkodeins in dem folgenden Formelbild ihren wahrscheinlichsten Ausdruck:



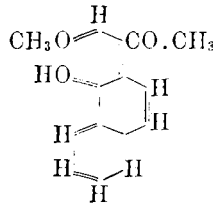
Wir werden der bei solchen Körpern üblichen Nomenklatur folgend diese Substanz als Aceto-acetyl-kodein, die durch Verseifung daraus gewonnene Base als Aceto-kodein und die entsprechende Methinbase als Aceto-methylmorphimethin bezeichnen.

Die Konstitution dieser Verbindungen als Aminoketone erklärt auch ihren oben erwähnten, schwach amphoteren Charakter, der nach einer Untersuchung von Rabe und Schneider²⁾ bei Aminoketonen nicht nur, wie bereits bekannt, in indifferenten Lösungsmitteln, sondern auch in wäßrigen Lösungen in die Erscheinung tritt.

Das Acetokodein addiert als tertiäre Base glatt ein Molekül Jodmethyl, und das gebildete Jodmethylat läßt sich in normaler Weise in wäßriger Lösung durch Kochen mit Natronlauge zu einer Methinbase aufspalten.

¹⁾ Diese Berichte **40**, 3341 [1907]. ²⁾ Diese Berichte **41**, 872 [1908].

Diese Methinbase wiederum läßt sich in bekannter Weise nach den von Knorr bei der Spaltung des α -Methylmorphimethins angewandten Methoden in flüchtige Basen einerseits und Phenanthrenkörper andererseits zerlegen, welche noch die bei der Bildung des Diacetylkodeins in den Kern eingetretene Acetylgruppe enthalten und als Derivate des Aceto-methyl-morphols aufzufassen sind:



Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Zinkpulver auf Morphin und Kodein nach Causse.

Entsprechend den Angaben von Causse wurden 10 g wasserfreies Morphin, 10 g geschmolzenes Natriumacetat und 10 g Zinkstaub mit 150 cem Essigsäureanhydrid am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach 10-stündigem Erhitzen war das Zinkpulver bis auf einen kleinen Rest (0.5 g) gelöst, der, von derten Krystallen (Natrium- oder Zinkacetat) umschlossen, sich der Einwirkung entzogen hatte. Nach dem Abkühlen wurden die Krystalle abfiltriert, das Essigsäureanhydrid zum größten Teil abdestilliert und der Rest durch heißes Wasser zersetzt. Aus der essigsäuren Lösung wurde dann die Base durch Ammoniak gefällt und mit Äther isoliert. Beim Abdunsten hinterließ dieser das längst bekannte Diacetyl-morphin in quantitativer Ausbeute. Es zeigte nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol den Schmp. 171°. (Nach Hesse¹⁾ schmilzt das Diacetylmorphin bei 169°, nach Merck²⁾ bei 171°, nach Wesenberg³⁾ bei 173°.)

In gleicher Weise lieferte das Kodein bei einem analogen Acetylierungsversuch im Gegensatz zu der Angabe von Causse nur das bekannte Acetylkodein vom Schmp. 133—134°⁴⁾.

Die Angaben von Causse dürften demnach als irrtümlich aus der Literatur zu streichen sein.

Aceto-acetyl-kodein.

Die nach den Angaben der Firma Knoll dargestellte Base zeigte die im D. R.-P. 175068, Beispiel 2 angegebenen Eigenschaften. Das aus Alkohol umkrystallisierte Präparat schmilzt bei 145—146°. Die Substanz, eine Stunde auf 110° erwärmt, erlitt keinen Gewichtsverlust.

¹⁾ Ann. d. Chem. **222**, 205 [1884]. ²⁾ Arch. d. Pharm. **237**, 214 [1897].

³⁾ Chem. Zentralbl. **1899**, I, 123.

⁴⁾ Hesse, Ann. d. Chem. **222**, 212 [1884].

0.4246 g dieser scharf getrockneten Sbst.: 1.0696 g CO₂, 0.02500 g H₂O.
 C₂₂H₂₅NO₅. Ber. C 68.93, H 6.53.
 Gef. » 68.72, » 6.54.

1.1432 g Acetoacetylkodein wurden in Chloroform zu 20 cem gelöst. Die Lösung drehte im 2-dm-Rohr 23.68° nach links.

$$[\alpha]_D^{17} = -207^{\circ}; c = 5.716.$$

Oxim des Aceto-acetyl-kodeins.

2 g der Base wurden mit einer Lösung von 1 g Hydroxylaminchlorhydrat in 20 cem Wasser übergossen. Beim Umschütteln ging die Base in Lösung. Nach 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur schied sich auf Zusatz von Pottaschelösung das Oxim in öliger Form ab. Es wurde mit Äther gesammelt und der Ätherrückstand aus absolutem Alkohol umkrystallisiert.

Das Oxim des Acetoacetylkodeins krystallisiert in rein weißen Nadeln vom Schmp. 176—178° und enthält ein halbes Molekül Krystallalkohol.

0.6110 g Sbst. verloren beim Trocknen bei 115° 0.0345 g.

C₂₂H₂₆N₂O₅ + 1/2 C₂H₅.OH. Ber. 1/2 C₂H₅.OH 5.46. Gef. 5.64.

0.3238 g getrocknete Sbst.: 0.7905 g CO₂, 0.1940 g H₂O. — 0.2370 g Sbst.: 13.8 cem N (8°, 744 mm).

C₂₂H₂₆N₂O₅. Ber. C 66.33, H 6.53, N 7.09.

Gef. » 66.56, » 6.65, » 6.92.

Aceto-kodein.

Die Verseifung des Acetoacetylkodeins wurde sowohl mit alkoholischem Kali wie mit Natriumäthylatlösung bewirkt. Da beide Methoden dasselbe Resultat ergaben, sei im Folgenden nur die letztere beschrieben.

Zur kochenden Lösung von 38.3 g (1/10 Mol.) Acetoacetylkodein in 500 cem absolutem Alkohol wurde die ebenfalls heiße Lösung von 2.5 g Natrium in 100 cem absolutem Alkohol zugegeben. Die Farbe der Lösung schlug aus gelb sofort in dunkelrot um. Beim Destillieren am absteigenden Kühler ging Essigester über. Eine beim weiteren Einengen entstandene Trübung verschwand auf Zusatz von etwas Wasser wieder. Der Alkohol wurde nach Zusatz von mehr heißem Wasser vollständig weggekocht. Nach dem Erkalten wurde die alkalische Mutterlauge von einem am Boden befindlichen erstarrten Öl abgessen, der Klumpen in verdünnter Salzsäure gelöst und die salzsaure Lösung in verdünntes überschüssiges Ammoniak eingerührt. Das Reaktionsprodukt wurde auf diese Weise in quantitativer Ausbeute in Form eines schwach gelblichen Krystallmehls gewonnen.

Aus Essigester krystallisiert das Acetokodein in rechteckigen Blättchen vom Schmp. 150°.

0.3338 g der aus Essigester umkrystallisierten und im Vakuumexsiccator getrockneten Sbst.: 0.8573 g CO₂, 0.2060 g H₂O.

C₂₀H₂₃NO₄. Ber. C 70.38, H 6.75.

Gef. » 70.04, » 6.86.

0.9158 g der im Vakuumexsiccator getrockneten Stbst., in Chloroform zu 20 ccm gelöst, drehten im 2-dm-Rohr 12.87° nach links.

$$[\alpha]_D^{21} = -141^{\circ}; c = 4.579; l = 2.$$

Oxim des Acetoko-deins.

2 g der Base wurden mit der Lösung von 1 g Hydroxylaminchlorhydrat in 20 ccm Wasser übergossen. Beim Umschütteln ging die Base in Lösung. Nach 24 Stunden wurde die Lösung mit Natronlauge übersättigt und das Oxim durch Einleiten von Kohlensäure zur Abscheidung gebracht. Die Substanz konnte bis jetzt nicht in krystallisiertem Zustande erhalten werden. Ihre Lösung in heißem Essigester scheidet beim Erkalten eine Gallerte ab, welche nach dem Trocknen und Zerreiben ein weißes Pulver darstellt, das bei ca. 100° unter Aufschäumen schmilzt.

0.3269 g trockn. Stbst.: 21.4 ccm N (13°, 754.5 mm).

$C_{20}H_{24}N_2O_4$. Ber. N 7.87. Gef. N 7.76.

Versuch, das Aceto-kodein zu nitrieren.

Um über die Stellung des Acetylrestes im Acetokodein Aufklärung zu gewinnen, behandelten wir es mit Salpetersäure unter Versuchsbedingungen, unter denen das Kodein leicht nitriert wird. Die Nitrierung des Kodeins nach dem von Tambach und Henke¹⁾ empfohlenen Verfahren lieferte uns Nitrokodein in einer Ausbeute von 75%. Unter den gleichen Bedingungen blieb das Acetokodein unverändert.

5 g Acetokodein wurden mit 25 ccm 25-prozentiger Salpetersäure übergossen. Beim Schütteln entstand eine klare, dunkelrot gefärbte Lösung, die nach kurzem Stehen, mit Ammoniak übersättigt, 4.15 g unveränderten Acetokodeins vom Schmp. 150° auskrystallisieren ließ.

0.4383 g dieses zurückerhaltenen Acetokodeins (nach dem Umkrystallisieren aus Wasser im Vakuumexsiccator getrocknet): 15 ccm N (16.6°, 747.5 mm).

$C_{20}H_{23}NO_4$. Ber. N 4.11 Gef. N 3.97.

Acetokodein-jodmethylat.

Die 10-prozentige alkoholische Lösung des Acetokodeins schied beim Kochen mit Jodmethyl am Rückflußkühler in kurzer Zeit das Jodmethylat in nahezu theoretischer Ausbeute aus.

Aus wäßrigem Alkohol krystallisiert die Verbindung in feinen Nadelchen und aus Wasser, in dem es schwer löslich ist, in rechteckigen Blättchen und Stäbchen, die bei ca. 235° unter Gasentwicklung schmelzen.

0.3825 g Stbst. (bei 110° getrocknet): 0.1850 g AgJ.

$C_{20}H_{23}NO_4 \cdot CH_3J$. Ber. J 26.29. Gef. J 26.15.

¹⁾ Pharm. Zentralhalle **38**, 162; Beilstein III, 692.

1.0302 g Subst. in Wasser zu 100 ccm gelöst, ergaben im 2-dm-Rohr eine Linksdrehung von $\alpha = -1.32^{\circ}$.

$$[\alpha]_D^{15} = -64^{\circ}, c = 1.0302, l = 2.$$

Aceto-methylmorphimethin.

Die Lösung von 5.5 g Acetokodeinjodmethylat in heißem Wasser wurde mit 50 ccm 25-proz. kochender Natronlauge versetzt. Einige Augenblicke nach Zugabe der Natronlauge trübte sich die Lösung unter öligem Abscheidung der Methinbase. Die Mischung wurde noch $\frac{1}{4}$ Stunde bei Siedetemperatur gehalten, dann in Eiswasser gekühlt und die klare Lauge von dem Acetomethylmorphimethin, das sich als krystallinisch erstarrtes Öl am Boden des Gefäßes gesammelt hatte, durch Abgießen getrennt. Zur Reinigung wurde die Base in der erforderlichen Menge verdünnter Salzsäure gelöst und durch Eingießen dieser Lösung in überschüssiges Ammoniak in Form eines sandigen Pulvers zur Abscheidung gebracht. Die Ausbeute betrug 85% der Theorie.

Das so erhaltene Rohprodukt schmilzt bei ca. 140° und wird aus salzsaurer Lösung durch Ammoniak in dünnen, filzartigen Nadelchen abgeschieden. Aus Essigester krystallisiert die Methinbase in sternförmig gruppierten Nadeln und rechteckigen Blättchen vom Schmp. 149° .

0.2111 g aus Essigester umkryst. und im Vakuumexsiccator getr. Subst.: 0.5518 g CO_2 , 0.1338 g H_2O .

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$. Ber. C 71.00, H 7.04.

Gef. » 71.29, » 7.09.

1.1327 g der im Vakuumexsiccator getrockneten Substanz in Chloroform zu 20 ccm gelöst, zeigten im 2-dm-Rohr eine Rechtsdrehung von $\alpha = +16.97^{\circ}$.

$$[\alpha]_D^{21} = +150^{\circ}, c = 5.6635, l = 2.$$

Versuch, das Aceto-methylmorphimethin mit alkoholischem Kali umzulagern.

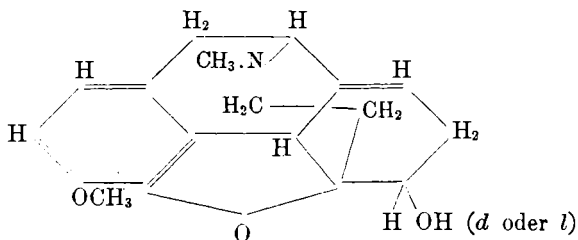
Die Lösungen von 6 g Acetomethylmorphimethin in 36 ccm absolutem Alkohol und von 6 g Ätzkali in 24 ccm Wasser wurden vermischt und 3 Stunden lang bei Rückfluß gekocht. Dann wurde der Alkohol abdestilliert und die ölig abgeschiedene Methinbase in ähnlicher Weise isoliert, wie soeben beschrieben worden ist. Es ergab sich das Resultat, daß das Acetomethylmorphimethin beim Kochen mit alkoholischem Kali vollkommen unverändert bleibt. Aus Essigester umgelöst, zeigte das Präparat den gleichen Schmelzpunkt, die gleiche Krystallform und das gleiche Drehungsvermögen wie das vorher beschriebene Präparat.

Durch alkoholisches Kali läßt sich demnach das Acetomethylmorphimethin nicht umlagern. Es ähnelt also in diesem Verhalten dem ϵ - und ζ -Methylmorphimethin und unterscheidet sich scharf vom α - und γ -Methylmorphimethin, die bekanntlich beim Erwärmen mit

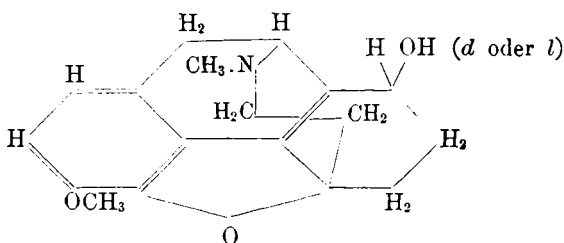
alkoholischem Kali in die isomeren Basen, das β - und δ -Methylmorphimethin umgelagert werden.

Nach der Auffassung von Knorr und Hörlein¹⁾ besteht die Umlagerung dieser Methinbasen in einer Verschiebung von Doppelbindungen, die bei dem ε - und ζ -Methylmorphimethin bereits in den zugrunde liegenden Kodeinen, dem Pseudokodein und Allospseudokodein, unter gleichzeitig eingetretener Wanderung des Alkohol-Hydroxyds des Kodeins bezw. Isokodeins von Stellung 6 nach Stellung 8 des Phenanthrenkerns vollzogen ist.

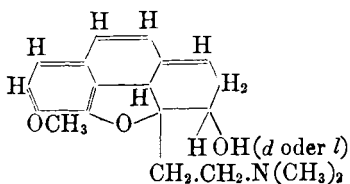
Die Beziehungen dieser Basen kommen in folgenden Formeln klar zum Ausdruck:



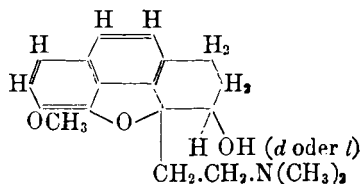
Kodein und Isokodein.



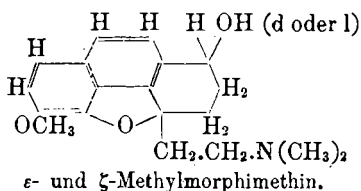
Pseudokodein und Allospseudokodein.



α - und γ -Methylmorphimethin.



β - und δ -Methylmorphimethin.



ε - und ζ -Methylmorphimethin.

¹⁾ Diese Berichte **40**, 3347, Fußnote [1907].

Unter Berücksichtigung dieser Darlegungen gibt es zwei Möglichkeiten, die das zunächst auffällige Verhalten des Acetomethylmorphimethins gegen alkoholisches Kali erklären.

Entweder hat diese Verschiebung der Doppelbindung schon in dem der Methinbase zugrunde liegenden Kodein stattgefunden, was in den bisher beobachteten Fällen dieser Art, z. B. bei der Umwandlung des Kodeins in Pseudokodein, mit einer Verschiebung des alkoholischen Hydroxyls von Stellung 6 nach Stellung 8 des Phenanthrenkerns verknüpft war. Es wäre dann das Diacetylkodein (Knoll) gar kein Abkömmling des Kodeins, sondern ein solcher des Pseudo- beziehungsweise Allospseudokodeins. Die Unrichtigkeit dieser Annahme ließ sich jedoch leicht nachweisen, denn aus Pseudokodein und Allospseudokodein konnten bei der Acetylierung mit Essigsäure und Schwefelsäure zwei dem Acetoacetylkodein isomere Diacetylderivate erhalten werden¹⁾.

Die zweite Möglichkeit ist die, daß bei der Aufspaltung des Acetokodeinjodmethylats zur Methinbase durch kochende Natronlauge bereits jene Verschiebung der Doppelbindung vor sich geht, welche bei der Aufspaltung des Acetokodeinjodmethylats mit alkoholischer Kalilauge so leicht bewirkt wird.

Nach dieser Auffassung wäre das Acetomethylmorphimethin nicht als kernacetyliertes α -, sondern als kernacetyliertes β -Methylmorphimethin anzusehen. Eine Stütze für diese Ansicht kann man vielleicht in der Tatsache erblicken, daß das linksdrehende Acetokodein ($\alpha_D = -141^\circ$) nach der Aufspaltung in das rechtsdrehende Acetomethylmorphimethin ($\alpha_D = +150^\circ$) übergegangen ist, während bekanntlich α -Methylmorphimethin ($\alpha_D = -212^\circ$) ebenso wie Kodein ($\alpha_D = -135^\circ$) linksdrehend ist und erst beim Behandeln mit alkoholischem Kali in rechtsdrehendes β -Methylmorphimethin ($\alpha_D = +438^\circ$) übergeht.

Acetyl-aceto-methylmorphimethin.

5 g Acetomethylmorphimethin, mit 25 ccm Essigsäureanhydrid $\frac{1}{2}$ Stunde bei Rückfluß gekocht, ergaben bei der Aufarbeitung ein öliges Acetylderivat in quantitativer Ausbeute. Ich führte daher das Acetylacetomethylmorphimethin durch Kochen mit Jodmethyl in alkoholischer Lösung in sein Jodmethylat über, um die ölige Base in analysierbare Form zu bringen.

Das zunächst ölig erhaltene Jodmethylat wurde durch Umkrystallisieren aus Wasser in schönen, gelblichen Krystallen vom Schmp. $180-182^\circ$ gewonnen.

0.2118 g bei $106-112^\circ$ und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.
Stbst.: 0.0913 g AgJ.

$C_{23}H_{27}NO_5 \cdot CH_3J$. Ber. J 23.56. Gef. J 23.30.

¹⁾ Man vergleiche die folgende Mitteilung.

Spaltung des Aceto-methylmorphimethins durch Erhitzen mit Natriumäthylatlösung¹⁾ in Aceto-methylmorphol und Dimethyl-amino-äthyläther.

Nachdem sich bei Vorversuchen ergeben hatte, daß das Aceto-methylmorphol leichter krystallisiert erhalten werden kann als sein Acetylderivat, so wurde von den Methoden, welche Knorr zur Spaltung der Methylmorphimethine benutzt hat, die Spaltung mit Natrium-äthylat bevorzugt, welche direkt zum Acetomethylmorphol führt.

Als basisches Spaltungsprodukt wurde dementsprechend der Dimethylamino-äthyläther erhalten.

10 g Acetomethylmorphimethin wurden mit der Auflösung von 1 g Natrium in 100 ccm Alkohol 6 Stunden auf 150—160° erhitzt. Der dunkle Rohrinhalt wurde in verdünnte Salzsäure eingegossen und der abgeschiedene Phenanthrenkörper mit Äther gesammelt. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet und mit Tierkohle entfärbt. Beim Abtreiben hinterließ der Äther den Phenanthrenkörper in fester Form, der zur Reinigung zunächst mit wenig Alkohol ausgekocht und dann aus demselben Lösungsmittel umkrystallisiert wurde. Wir erhielten so 5 g reines Acetomethylmorphol, also ca. 75 % der Theorie.

Das Aceto-methylmorphol (isomer mit Acetylmethylmorphol, Schmp. 130°) krystallisiert aus Alkohol in Nadeln vom Schmp. 161—162° unter vorhergehendem Sintern.

0.4010 g im Vakuumexsiccator getrocknet. Stbst.: 1.1230 g CO₂, 0.1870 g H₂O.

C₁₇H₁₄O₃. Ber. C 76.69, H 5.26.

Gef. » 76.38, » 5.18.

Das Acetomethylmorphol löst sich nicht in Wasser und verdünnten Säuren. In verdünnter Natronlauge löst es sich als Phenol in frisch gefälltem Zustande leicht. Die Lösung färbt sich beim Kochen oder beim Stehen rasch dunkler.

Die Ketonatur dieses Phenanthrenkörpers wurde durch die Darstellung des *Semicarbazons* erwiesen.

Zur Lösung von je 0.5 g Semicarbazidchlorhydrat und wasserfreiem Natriumacetat in zusammen 5 ccm Wasser wurde 1 g Acetomethylmorphol, in 30 ccm heißem Alkohol gelöst, gegeben und 4—5 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Alsdann wurde heiß mit Wasser bis zur Trübung versetzt und die abgeschiedenen Krystalle aus absolutem Alkohol umgelöst, in dem sie sehr schwer löslich sind.

Das Semicarbazon des Acetomethylmorphols schmilzt bei ca. 220° unter Zersetzung.

¹⁾ Analoge Spaltung des α - und β -Methylmorphimethins: Knorr, diese Berichte 37, 3494 [1904].

0.2173 g Sbst.: 23.2 ccm N (9°, 756 mm).

$C_{18}H_{17}O_3N_3$. Ber. N 13.00. Gef. N 12.85.

Dimethylamino-äthyläther.

Das basische Spaltungsprodukt wurde nach dem Versetzen der oben erwähnten salzsauren Lösung mit starker Kalilauge durch Destillation in eine Volhardsche Vorlage übergetrieben. Zur Neutralisierung des Destillats waren 22 ccm *n*-Salzsäure erforderlich (berechnet 25 ccm).

Beim Eindampfen der salzsauren Lösung auf dem Wasserbade hinterblieb ein strahlig-krySTALLINISCHES Chlorhydrat. Dieses wurde im Fraktionierkolben mit starker Kalilauge zersetzt und die ölig abgechiedene Base in einen kleinen Tropftrichter überdestilliert. Durch Auflösen von Ätzkali in der so gewonnenen konzentrirten, wäßrigen Lösung der Base konnte diese als leichtes Öl abgechieden werden. Über Ätzkali und Bariumoxyd getrocknet, zeigte sie den Sdp. 120—121° des Dimethylaminoäthyläthers¹⁾.

0.2172 g Sbst.: 0.4878 g CO₂, 0.2530 g H₂O.

$C_6H_{15}NO$. Ber. C 61.53, H 12.84.

Gef. » 61.25, » 12.84.

Analysiert wurde ferner noch das charakteristische Anrat der Base vom Schmp. 95°.

0.2784 g der bei 110° getrockneten Substanz lieferten 0.1210 g Au.

$C_6H_{15}NO \cdot H \cdot AuCl_4$. Ber. Au 43.15. Gef. Au 43.46.

516. L. Knorr, H. Hörlein und Fr. Staubach: Über die Aceto-acetyl-derivate des Isokodeins, Pseudokodeins und Allospseudokodeins.

(XXI. Mitteilung: Zur Kenntnis des Morphins von Ludwig Knorr.)

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

(Eingegangen am 12. August 1909.)

Ebenso wie das Kodein liefern auch die drei isomeren Kodeine bei der Behandlung mit einem vorher erhitzten Gemisch von konzentrirter Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid Diacetylprodukte, von denen das Diacetyl-allospseudokodein ölig, die Diacetyl-derivate des Isokodeins und Pseudokodeins in kristallisierter Form gewonnen wurden.

Die Darstellung dieser Körper erfolgte in ähnlicher Weise, wie es in der vorhergehenden Mitteilung genauer beschrieben worden ist, so daß sich nähere Angaben darüber erübrigen.

¹⁾ Knorr, diese Berichte **37**, 3497 [1904].