

die dimorphe Isozimtsäure (58° und 42°). Mit diesem Zwitter-schlusse scheint mir der derzeitige Stand der Allo- und Iso-zimtsäure-Frage, auch unter Berücksichtigung aller übrigen, von anderen Seiten gewonnenen Ergebnisse, am besten charakterisiert zu sein. Die endgültige Entscheidung zwischen den sich widersprechenden Folgerungen muß weiteren Versuchen vorbehalten bleiben.

Zum Schluß möchte ich nicht unterlassen, Hrn. Geheimrat Liebermann und Hrn. Professor Biilmann für die gütige Überlassung kleiner Proben der Isosäuren, und Hrn. Fritz Reuß für die eifrige experimentelle Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

359. Ludwig Knorr und Paul Roth:

Über den Methyläther des Kodeins und sein Verhalten bei der erschöpfenden Methylierung.

XII. Mittellung: Zur Kenntnis des Morphins von Ludwig Knorr.

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

(Eingegangen am 15. August 1911.)

Während die Alkylierung des Phenolhydroxyls im Morphin und seinen Isomeren bekanntlich leicht nach verschiedenen Methoden bewerkstelligt werden kann, ist ein Ersatz des Wasserstoffatoms im Alkoholhydroxyl des Morphins oder Kodeins durch Alkylreste bis jetzt nicht geglückt.

Es lag nahe, als Ausgangsmaterial zur Gewinnung solcher Äther des Kodeins die Halogenokodide zu verwenden.

Diese tauschen bekanntlich beim Kochen mit verdünnten Säuren überraschend leicht das Halogen gegen Hydroxyl aus unter Bildung von Isokodein¹⁾, Pseudokodein²⁾ und Allo-pseudokodein³⁾.

Gegen alkalische Reagenzien sind die Halogenokodide viel beständiger.

¹⁾ Lees, P. Ch. S. 23, 200; Soc. 91, 1408 [1907]; C. 1907, II, 1249.

²⁾ Merck, B. 24 Ref., 643 [1891]; Göhlich, Ar. 231, 262 [1893]; Knorr und Hörlein, B. 39, 4409 [1906].

³⁾ Knorr, Hörlein, Grimme, B. 40, 3844 [1907]; Lees, Soc. 91, 1408 [1907].

Nach Vongerichten¹⁾ bleibt das »Chlorokodid selbst bei tagelangem Kochen mit der berechneten Menge Natriummethylat in Methylalkohol unberührt²⁾.«

Erst beim Erhitzen mit Natriummethylat in Methylalkohol auf 100° konnten Vongerichten und Müller³⁾ das Halogen aus dem Chlorokodid herausnehmen.

Als Produkt der Reaktion erhielten sie eine »harzige, amorphe Base«, die sie auf Grund der Chlorbestimmung eines ebenfalls amorphen salzsauren Salzes als Apokodein ansprachen.

Ein Apokodein will auch W. Göhlich⁴⁾ 10 Jahre früher beim Erhitzen von Chlorokodid mit alkoholischem Kali auf 120—130° erhalten haben. Er beschreibt die Verbindung als »braunen, harzartigen Körper.«

Wir haben diese alten Versuche von Göhlich und Vongerichten wieder aufgenommen in der Absicht, den Kodeinmethyläther zu gewinnen, um von ihm aus durch Oxydation zu dem um 2 Wasserstoffatome ärmeren Thebain zu gelangen.

Es gelang uns mit Hilfe des nachfolgenden Verfahrens die gesuchte Verbindung aus dem α -Chlorokodid durch Umsetzung mit Natriummethylat als prächtig krystallisierende Substanz zu gewinnen⁵⁾.

100 Gewichtsteile α -Chlorokodid werden mit der Auflösung von 15 Gewichtsteilen Natrium in 500 Gewichtsteilen absolutem Methylalkohol im Autoklaven 2 Tage lang unter Rühren auf 100—110° erhitzt. Die Umsetzung gibt sich durch die Abscheidung der berechneten Menge Kochsalz zu erkennen. Der gebildete Methyläther wird aus der Reaktionsmasse zunächst durch Ein-

¹⁾ Vongerichten, A. 297, 204 [1897].

²⁾ Nach Versuchen, die Hr. W. Hartmann auf meine Veranlassung angestellt hat, setzt sich das α -Chlorokodid beim Kochen mit Natriumäthylatlösung langsam um.

Proben von 0.3177 g ($\frac{1}{100}$ Mol.) α -Chlorokodid wurden mit je 25 ccm einer $\frac{n}{10}$ Lösung von Natrium in absolutem Alkohol bei Rückfluß gekocht.

Die nach gewissen Zeiten gebildete Menge von Kochsalz wurde durch Titration nach Volhard bestimmt.

Die Kochsalzmengen betragen:

Nach 5 Minuten	1 0/100	der theoretischen Menge,
» 1 Stunde	16 »	»
» 2 Stunden	20 »	»
» 6 »	41 »	»
» 16 »	55 »	»
» 3 Tagen	61 »	»

³⁾ Vongerichten und Müller, B. 36, 1592 [1903].

⁴⁾ Göhlich, Ar. 231, 254 [1893].

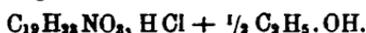
⁵⁾ Patentanmeldung K. 37228, IV, 12p.

gießen in Wasser und Ausäthern isoliert und kann aus dem Äther-Rückstand leicht durch Zugabe von äthylalkoholischer Salzsäure in Form seines gut krystallisierenden Hydrochlorats abgeschieden werden.

Dieses krystallisiert aus absolutem Alkohol in farblosen, $\frac{1}{2}$ Mol. Krystallalkohol enthaltenden Nadeln, die löslich in Wasser und heißem Alkohol, unlöslich in Äther und Benzol sind.

Das Salz zersetzt sich unter vorherigem Sintern bei ca. 285°. Das Drehungsvermögen ist $[\alpha]_D^{20} = -66^\circ$ (in Wasser).

0.2800 g der vakuumtrocknen Sbst.: 0.6584 g CO₂, 0.1877 g H₂O. — 0.3550 g der vakuumtrocknen Sbst.: 12.1 ccm N (10°, 741 mm). — 0.3196 g der vakuumtrocknen Sbst.: 0.1209 g AgCl. — 0.3111 g der vakuumtrocknen Sbst.: 0.0193 g Alkohol.



Ber. C₂H₅.OH 6.18, C 64.43, H 7.25, N 3.76, Cl 9.53.

Gef. » 6.21, » 64.13, » 7.50, » 4.01, » 9.85.

0.3355 g Sbst. (bei 140° getrocknet): 0.1378 g AgCl.

C₁₉H₂₃NO₃, HCl. Ber. Cl 10.16. Gef. Cl 10.17.

Das jodwasserstoffsäure Salz des Kodeinmethyläthers wurde durch Zugabe von konzentrierter Jodkaliumlösung zur wäßrigen Lösung des Chlorhydrats dargestellt. Es krystallisiert aus Wasser in konzentrisch gruppierten Nadeln, die unter Zersetzung bei ca. 238—240° schmelzen.

0.2963 g Sbst.: 0.1590 g AgJ.

C₁₉H₂₃NO₃.HJ. Ber. J 28.80. Gef. J 28.99.

Andere gut krystallisierende Salze des Kodeinmethyläthers sind das Sulfat (Schmp. 241°) und das Nitrat (Zersetzungspunkt 219°).

Der aus den Salzen abgeschiedene Kodein-methyläther ist eine wohlcharakterisierte, gut krystallisierende Substanz vom Schmp. 137° und dem Drehungsvermögen $[\alpha]_D^{15} = -80^\circ$ (in Alkohol) (c=1.965).

0.2661 g Sbst.: 0.7089 g CO₂, 0.1792 g H₂O.

C₁₉H₂₃NO₃. Ber. C 72.84, H 7.67.

Gef. » 72.66, » 7.58.

Das Jodmethylat des Kodeinmethyläthers krystallisiert aus Alkohol in derben Prismen, die bei 270° unter Zersetzung schmelzen.

0.3065 g Sbst.: 0.1569 g AgJ.

C₁₉H₂₃NO₃, JCH₃. Ber. J 27.66. Gef. J 27.91.

Das Jodmethylat liefert, mit Natronlauge $\frac{1}{4}$ Stunde gekocht, in quantitativer Ausbeute eine *Methinbase*, die keine Neigung zur Krystallisation zeigt und deshalb durch Darstellung des jodwasserstoffsäuren Salzes und des Jodmethylats charakterisiert wurde.

Das

Jodwasserstoffsäure Salz des Methylmorphimethin-methyläthers

scheidet sich aus der essigsäuren Lösung der Methinbase auf Zusatz von konzentrierter Jodkaliumlösung in Nadeln ab. Aus Alkohol krystallisiert das Salz in Tafeln, die von 200° ab sintern und bei ca. 204—208° schmelzen.

$$[\alpha]_D^{15} = -85.5^\circ (c = 1.4035); -87.3^\circ (c = 1.4950).$$

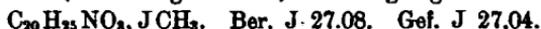
0.2651 g Sbst.: 0.1365 g AgJ.



Die Methinbase, mit weingeistigem Kali 2 Stunden bei Rückfluß gekocht, erleidet ebenso wie die aus Pseudokodein und Allopseudo-kodein erhaltenen Methylmorphimethine¹⁾ keine Umlagerung.

Das Jodmethylat der Methinbase krystallisiert aus Alkohol in federförmigen Krystallen. Schmp. 275°.

0.3766 g Sbst. (bei 110° getrocknet): 0.1885 g AgJ.

*Morphenol-Spaltung der Methinbase.*

9 g des Jodmethylats wurden mit Silberoxyd entjodet und die Lösung der quartären Base im Fraktionierkolben eingedampft. Der Kolbenrückstand wurde im Wasserstoffstrom bis auf 150° erhitzt. Es trat völlige Zersetzung ein. Als Zersetzungsprodukte wurden Methylmorphenol, Äthylen, Trimethylamin und Methylalkohol nachgewiesen.

Das Äthylen wurde als Äthylenbromid (Sdp. 131°) identifiziert.

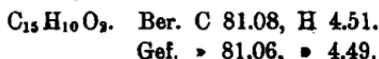
Das Methylmorphenol wurde in bekannter Weise aus dem angesäuerten Kolbenrückstand durch Ausäthern isoliert und zunächst aus alkoholischer Lösung als Pikrat gefällt. Dieses fiel in dunkelroten Nadeln aus, die mit einem Vergleichspräparat vollkommene Übereinstimmung zeigten. Schmp. 120—121°.

0.1780 g Sbst.: 14.8 ccm N (16°, 733 mm).



Das Methylmorphenol, aus dem Pikrat abgeschieden, krystallisierte aus Alkohol in Nadeln mit dem Schmp. 65—68°.

0.1831 g Sbst.: 0.5442 g CO₂, 0.0769 g H₂O.



Der Methylalkohol wurde in dem bei der Zersetzung der quartären Base erhaltenen Destillate durch Überführung in *p*-Nitrobenzoesäuremethylester nachgewiesen.

¹⁾ Knorr und Hörlein, B. 39, 4412 [1906]; Knorr und Butler, A. 368, 320 [1909]; Knorr, Hörlein und Grimme, B. 40, 3850 [1907].

Von dem mit Schwefelsäure neutralisierten Destillat wurde die Hälfte abdestilliert, mit der Lösung von 5 g *p*-Nitrobenzoylchlorid in 60 ccm Äther überschichtet, und unter Zusatz von 60 ccm *n*-Natronlauge so lange geschüttelt, bis der Geruch des Chlorids verschwunden war. Der Äther hinterließ 1.8 g *p*-Nitrobenzoesäuremethylester, der aus verdünntem Alkohol in schimmernden Blättchen krystallisierte. Der Ester und seine Mischprobe mit einem Vergleichspräparat zeigten den Schmp. 96°.

0.2514 g Subst.: 0.4923 g CO₂, 0.0912 g H₂O.

C₈H₇O₄N. Ber. C 53.04, H 3.87.

Gef. » 53.41, » 4.06.

Das *Trimethylamin* wurde als *Aurat* (Zersetzungspunkt 251–253°) und als *Pikrat* (Schmp. 216°) isoliert.

Analyse des Pikrats:

0.2772 g Subst.: 45.4 ccm N (8°, 736 mm).

N(CH₃)₃, C₆H₅N₃O₇. Ber. N 19.4. Gef. N 19.27.

Über das Verhalten des Kodeinmethyläthers bei der Oxydation hoffen wir bald berichten zu können.

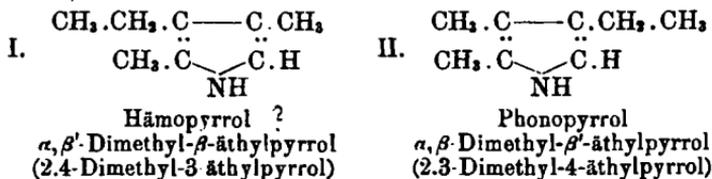
360. Ludwig Knorr und Kurt Hess:

Synthese des 2.4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrols, ein Beitrag zur Lösung der Konstitutionsfrage des Hämopyrrols.

[Mittellung aus dem I. Chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 15. August 1911.)

In seiner letzten Arbeit¹⁾ »Über die Konstitution der gefärbten Komponente des Blutfarbstoffs« gelangt Piloty für das Hämopyrrol und Phonopyrrol zu folgenden Konstitutionsformeln:



Eine Bestätigung dieser Beweisführung Pilotys durch die Synthese dieser trisubstituierten Pyrrole steht noch aus, weil der Synthese dieser 2.3.4-(α,β,β')-substituierten Pyrrole recht erhebliche Schwierigkeiten entgegenstehen.

¹⁾ A. 377, 314 [1910].