

0.1622 g Sbst.: 0.3147 g CO<sub>2</sub>, 0.0789 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>J. Ber. C 52.73, H 5.76.

Gef. » 52.91, » 5.44.

Das Jodmethylat des Pseudokodein-methyläthers krystallisierte aus 90-proz. Alkohol in Prismen vom Zers.-Punkt 270—271°.

Auch aus diesem Jodmethylat ließ sich durch Kochen mit Natronlauge die zugehörige Methinbase, der  $\epsilon$ -Methylmorphimethin-methyläther erhalten, der ein zunächst nicht krystallisierendes Öl darstellte.

Das Jodhydrat, mehrmals aus Wasser oder Alkohol umkrystallisiert, bestand aus Blättchen, die bei 200° sinterten, bei 207° sich zersetzten und in 15 Tln. Alkohol in der Hitze löslich waren.

0.1605 g Sbst.: 0.3110 g CO<sub>2</sub>, 0.0837 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>, H.J. Ber. C 52.73, H 5.76.

Gef. » 52.85, » 5.83.

Aus dem reinen Jodhydrat gelang es auch, die Base krystallinisch zu erhalten, als wir das bei der Zerlegung des Jodhydrates resultierende Öl in der vierfachen Menge Methylalkohol lösten, diese Lösung bis zur deutlichen Trübung mit Wasser versetzten und mehrere Tage in der Kälte stehen ließen. Die Base krystallisierte dann in großen Prismen, die auch in Petroläther leicht löslich sind; aus konzentrierter ätherischer Lösung konnte die Substanz in langen Spießen vom Schmp. 75° erhalten werden.

0.1885 g Sbst. drehten in 20 ccm absolut-alkoholischer Lösung im 2-dm-Rohr 1.75° nach links.  $[\alpha]_D^{18} = -92.84^\circ$ .

Das Jodmethylat der Base war identisch mit dem früher beschriebenen, aus  $\epsilon$ -Methylmorphimethin erhaltenen Produkt.

### 203. R. Pschorr und F. Dickhäuser: Über den Ersatz des Halogens im Chloro- $\alpha$ -methylmorphimethin durch Hydroxyl.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 13. Mai 1912.)

Wie Schryver und Lees<sup>1)</sup>, sowie Knorr und Hörlein<sup>2)</sup> feststellten, bildet sich aus Chloro- oder Bromo-kodid, d. h. aus Verbindungen, die aus Kodein durch den Ersatz des alkoholischen Hydroxyls durch Halogen entstehen, beim Versuch, das Chlor oder Brom

<sup>1)</sup> Soc. **77**, 1024 [1900]; **79**, 563 [1901]; **91**, 1408 [1901].

<sup>2)</sup> B. **39**, 4409 [1906]; **40** 3844 [1907].

wieder gegen Hydroxyl auszutauschen, nicht Kodein zurück, sondern es resultieren drei Isomere des Kodeins: Isokodein, Pseudokodein und Allospseudokodein.

Das Eintreten dieser Isomerie über die Halogenverbindungen ist nicht auf das Kodein beschränkt. Bei der Fortsetzung der Untersuchung des Chloro- $\alpha$ -methylmorphimethins fanden wir, daß der analoge Vorgang sich auch beim  $\alpha$ -Methylmorphimethin wiederholen läßt. Dieses liefert mit Phosphortrichlorid das Chloro- $\alpha$ -methylmorphimethin<sup>1)</sup>, das beim Erhitzen mit verdünnten Säuren Chlorwasserstoff abspaltet unter Bildung von  $\gamma$ - und  $\varepsilon$ - bezw.  $\delta$ -Methylmorphimethin.

Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den vorerwähnten Umsetzungen der Halogenokodeide. Denn es entsprechen das  $\gamma$ - und  $\delta$ -Methylmorphimethin dem Isokodein und das  $\varepsilon$ -Methylmorphimethin dem Pseudokodein. Da  $\alpha$ -Methylmorphimethin in der ersten Phase des Hofmannschen Abbaus aus Kodein entsteht und sich somit von diesem nur durch die Aufspaltung des stickstoffhaltigen Ringes unterscheidet, so ergibt sich, daß das Auftreten der Isomerie unabhängig von den Veränderungen ist, die bei der Ablösung des Stickstoffs vom Phenanthrenkern stattfinden, und daß die Isomerisierungsvorgänge sich, wie bisher auch angenommen, im reduzierten Benzolkern des Phenanthrenrestes abspielen.

Bemerkenswert erscheint uns die weitere Beobachtung, daß die Hydrolyse des Chloro- $\alpha$ -methylmorphimethins, sofern sie oberhalb 100° ausgeführt wird, als weiteres Produkt eine Verbindung von der Formel des Dihydrates eines Methylmorphimethins,  $C_{19}H_{23}NO_3 + 2H_2O$ , liefert, dessen eines Molekül Wasser der Konstitution angehört. Dieses Hydrat steht in nächster Beziehung zum  $\varepsilon$ -Methylmorphimethin. Es läßt sich auch direkt aus diesem durch Erhitzen der Lösung seines essigsäuren Salzes gewinnen und kann andererseits in  $\varepsilon$ -Methylmorphimethin wieder zurückverwandelt werden. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß hier ein Zwischenprodukt jener Art vorliegt, wie solche bei der wiederholt beobachteten Verschiebung des Hydroxyls in reduzierten Teil des Morphinsystems vermutlich eine Rolle spielt.

#### Experimentelles.

Die Ausbeute an Chloro- $\alpha$ -methylmorphimethin ließ sich bei Beachtung folgender Vorschrift bis zu 70% der Theorie steigern.

Die auf 0° abgekühlte Lösung von 10 g  $\alpha$ -Methylmorphimethin in 50 ccm trockenem Chloroform wurde unter ständiger guter Kühlung mit einer

<sup>1)</sup> Pschorr, B. 39, 3131 [1906].

eiskalten Lösung von 7 g Phosphorpentachlorid (1.1 Mol.) in 50 ccm wasserfreiem Chloroform versetzt, nach 10 Minuten langem Stehen in ca.  $\frac{3}{4}$  l absol. Äther gegossen, gut umgeschüttelt und über Nacht stehen gelassen. Das Chlorhydrat des Chloro-methylmorphimethins hatte sich dann als graue krystallinische, an den Gefäßwänden fest anhaftende Masse abgeschieden, von der sich die Chloroform-Ätherlösung gut abgießen ließ. Es wurde mit 50 ccm 3-n. Natronlauge zerlegt, die ausgeschiedene Base mit Äther aufgenommen und die Lösung in 35 ccm 2-n. Salzsäure filtriert, wobei das Chlorhydrat in rein weißen Nadeln ausfiel. Nach längerem Stehen auf Eis wurden diese über Koliertuch rasch abfiltriert, sofort auf Ton gebracht und dann wenigstens 12 Stunden im Vakuumexsiccator über Ätzkali getrocknet. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus der doppelten Menge absol. Alkohol zeigte die Substanz den Schmp. 178° (korr.). Ausbeute an reinem Chlorhydrat 7 g. 0.1170 g Sbst.: 0.0920 g AgCl.

$C_{19}H_{23}NO_2Cl_2$ . Ber. Cl 19.29. Gef. Cl 19.44.

Die in der salzsauren Mutterlauge noch enthaltene geringe Menge der Substanz ließ sich am besten als Jodmethylat isolieren.

### I. Hydrolyse des Chloro- $\alpha$ -methylmorphimethins.

A. Bildung von  $\gamma$ - und  $\epsilon$ -Methylmorphimethin. Die Lösung von 5 g Chloro- $\alpha$ -methylmorphimethin-Chlorhydrat in 25 ccm Wasser wurde erwärmt, sie reagierte schon nach kurzer Zeit sauer und erstarrte zu einem Krystallbrei, als nach etwa 15 Minuten langem Erwärmen und nach Zusatz von 4 ccm gesättigter Jodkalium-Lösung abgekühlt wurde. Bei nochmaligem Erwärmen (nach Zusatz von wenig Natriumsulfit-Lösung zur Entfärbung) blieb ein Teil ungelöst, der heiß abfiltriert wurde. Das Abkühlen des Filtrats und Wiedererwärmen wurde so lange fortgesetzt, bis in der Hitze alles glatt in Lösung ging. Die schwer löslichen Anteile, deren Gewicht nach nochmaligem Digerieren mit heißem Wasser ca. 1 g betrug, bestanden aus nahezu reinem  $\gamma$ -Methylmorphimethin-Jodhydrat, das aus der zehnfachen Menge Alkohol umkrystallisiert, lange, farblose Nadeln vom Zersetzungspunkt 238—239° bildete.

0.1112 g Sbst.: 0.2110 g  $CO_2$ , 0.0572 g  $H_2O$ . — 0.1153 g Sbst.: 0.0616 g AgJ.

$C_{19}H_{23}NO_3$ , HJ. Ber. C 51.70, H 5.49, J 28.80.

Gef. » 51.75, » 5.75, » 28.88.

0.0811 g Sbst. drehten in 10 ccm wäbriger Lösung im 2-dm-Rohr 0.60° nach rechts.  $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ$ .

Die aus dem Jodhydrat abgeschiedene Base krystallisierte aus absolutem Alkohol in großen, klaren Würfeln vom Schmp. 169° (Schryver und Lees 166°).

0.0895 g Sbst.: 0.2390 g  $CO_2$ , 0.0601 g  $H_2O$ .

$C_{19}H_{27}NO_3$ . Ber. C 72.84, H 7.40.

Gef. » 72.83, » 7.51.

0.0574 g Sbst. in 10 ccm Chloroform-Lösung drehten im 2-dm-Rohr 0.77° nach rechts.  $[\alpha]_D^{20} = +67^\circ$  (Schryver und Lees + 65°).

Das Jodmethylat der Base stimmte in seinen Eigenschaften mit den Angaben von Schryver und Lees über das  $\gamma$ -Methylmorphimethin-jodmethylat überein.

Die von der  $\gamma$ -Verbindung heiß abfiltrierte, wäßrige Lösung schied beim Abkühlen Nadeln (3 g) ab, die erst nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus 5—6 Tln. Wasser einheitlich waren (1.5 g) und den Zersetzungspunkt 210—213° zeigten; sie bestanden aus dem Jodhydrat des  $\epsilon$ -Methylmorphimethins.

0.1326 g Sbst.: 0.2510 g CO<sub>2</sub>, 0.0669 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>, HJ. Ber. C 51.70, H 5.49.

Gef. » 51.63, » 5.64.

0.1611 g Sbst. drehten in 20 ccm wäßriger Lösung im 2-dm-Rohr 1.54° nach links.  $[\alpha]_D^{20} = -95.6^\circ$ .

Das Chlorhydrat sowie das Jodmethylat der Base zeigten die bekannten Eigenschaften der gleichen Derivate des  $\epsilon$ -Methylmorphimethins.

B. Bildung von  $\delta$ -Methylmorphimethin. Die Lösung von 3 g Chloro- $\alpha$ -methylmorphimethin-Chlorhydrat in 30 ccm 2.5-n. Natriumacetat-Lösung wurde im Rohr in einen auf etwa 100° vorgewärmten Ofen gebracht, worauf die Temperatur allmählich gesteigert und eine halbe Stunde auf 180° gehalten wurde. Der Rohrinhalt wurde nach dem Abkühlen mit Salzsäure versetzt, mit Äther durchgeschüttelt, wodurch ein in Wasser unlöslicher Bestandteil sich isolieren ließ. Dieser (etwa 0.2 g) erwies sich als Methylmorphol (Pikrat vom Schmp. 150° [korr.]), dessen Bildung auf einen teilweisen, wohl durch die hohe Temperatur hervorgerufenen Zerfall des Morphinderivats zurückzuführen ist.

Aus der wäßrigen Lösung schied sich auf mäßigen Zusatz von Natronlauge ein amorpher Niederschlag ab, der leicht in Äther ging. Die ausgeätherte alkalische Lösung lieferte auf weiteren Zusatz von konzentrierter Natronlauge das »Hydrat« des  $\epsilon$ -Methylmorphimethins, auf das am Schluß der Abhandlung noch näher eingegangen wird.

Der Äther-Rückstand konnte nicht krystallinisch erhalten werden. Er lieferte in alkoholischer Lösung, mit Jodmethyl versetzt, eine nicht einheitliche Krystallisation, aus der sich durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Wasser ein Jodmethylat gewinnen ließ, das nunmehr erst in 75 Tln. Alkohol löslich war und hieraus in viereckigen Blättchen krystallisierte, die den Zersetzungspunkt 283°, sowie die spez. Drehung des Jodmethylats des  $\delta$ -Methylmorphimethins aufwiesen.

0.0655 g Subst. drehten in 10 ccm methylalkoholischer Lösung im 2-dm-Röhr  $2.08^\circ$  nach rechts.  $[\alpha]_D^{15} = +158.7^\circ$ .

Aus der nach Abtrennen des  $\delta$ -Jodmethylats zurückbleibenden Menge ließ sich kein weiteres einheitliches Produkt mehr gewinnen.

Bei einem unter gleichen Bedingungen ausgeführten Versuch konnte aus dem Gemisch auch  $\beta$ -Methylmorphimethin isoliert werden. Es erscheint uns jedoch nicht ausgeschlossen, daß zu diesem Versuch ein nicht völlig reines Chlorhydrat des Chloro- $\alpha$ -methylmorphimethins, dem vermutlich noch  $\alpha$ -Methylmorphimethin-Chlorhydrat beigemischt war, zur Verwendung gelangt war, und daß die Entstehung der  $\beta$ -Verbindung auf diese Beimischung zurückzuführen ist. Jedenfalls konnte bei den daraufhin mit sorgfältig gereinigtem Chlorhydrat angestellten weiteren Versuchen die gleiche Beobachtung nicht wiederholt werden. Daß andererseits  $\alpha$ -Methylmorphimethin an sich unter dieser Bedingung direkt in die  $\beta$ -Base übergeht, konnte einwandfrei festgestellt werden<sup>1)</sup>.

Wurde die oben erwähnte, alkalische, ausgeätherte Lösung auf Eis abgekühlt und mit 15—20 ccm 10-n. Natronlauge versetzt, so trübte sich die Flüssigkeit, und es schieden sich allmählich gelbbraune Nadeln ab (1 g). Durch nochmaliges Lösen in 10 ccm kaltem Wasser unter Zusatz einiger Tropfen Salzsäure und Fällen mit etwa 0.5—1 ccm konzentrierter Natronlauge gereinigt, wurden farblose, dünne, sehr hygroskopische Nadeln erhalten, die unscharf zwischen  $98^\circ$  und  $110^\circ$  schmolzen. Die Analyse ergab die Zusammensetzung eines Hydrats des (wie sich später ergab  $\epsilon$ -) Methylmorphimethins.

0.1327 g Subst. (im Vakuum getrocknet): 0.3337 g  $\text{CO}_2$ ; 0.0930 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1701 g Subst.: 6.28 ccm N ( $24^\circ$ , 763 mm). — 0.2075 g Subst.: 0.0110 g  $\text{H}_2\text{O}$  bei  $80^\circ$  im Vakuum.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3 + \text{H}_2\text{O}$ . Ber. C 68.67, H 7.89, N 4.22,  $\text{H}_2\text{O}$  5.43.  
Gef. » 68.58, » 7.84, » 4.20, » 5.30.

## II. Hydrolyse des Chloro-methylmorphimethin-Jodmethylats.

Zur Darstellung dieses Jodmethylats wurden 10 g Chloro-methylmorphimethin-Chlorhydrat im Scheidetrichter mit 100 ccm Äther überschichtet und durch Zugabe von Natriumcarbonat-Lösung zerlegt. Die ätherische Lösung, nach dem Trocknen und Filtrieren mit 10 ccm Alkohol vermischt, trübte sich auf Zusatz von 3 ccm Jodmethyl und schied bei achtstündigem Stehen in

<sup>1)</sup> 3 g  $\alpha$ -Methylmorphimethin wurden mit 2 ccm 5-n. Salzsäure und 30 ccm 2.5-n. Natriumacetat-Lösung im Röhr 40 Minuten auf  $170^\circ$  erhitzt. Die auf Alkalizusatz gefällte, ausgeätherte Base krystallisierte beim Einengen der ätherischen Lösung in gut ausgeprägten Prismen vom Schmp.  $134^\circ$ , die alle Eigenschaften des  $\beta$ -Methylmorphimethins zeigten. Ausbeute fast quantitativ.

quantitativer Ausbeute das Jodmethylat des Chloro- $\alpha$ -methylmorphimethins in länglichen Blättchen ab, die zur weiteren Verarbeitung genügend rein waren. Nach dem Umkrystallisieren aus zwölf Teilen Methylalkohol bildete die Substanz lange Nadeln, die bei 167° (korr.) schmolzen.

0.1268 g Sbst.: 0.1012 g (AgJ + AgCl).

$C_{20}H_{25}NO_2ClJ$ . Ber. Cl+J 34.39. Gef. Cl+J 34.28.

Der Ersatz des Chlors durch Hydroxyl trat hier außerordentlich leicht ein, schon dann, als wir die Lösung von 6 g Jodmethylat in 24 ccm Wasser unter Zusatz von wäßriger schwefliger Säure und Natriumacetat etwa eine Minute aufkochten. Beim Abkühlen auf Eis trat eine ölige Abscheidung auf, die auf Zusatz von gesättigter Jodkaliumlösung sich noch vermehrte. Nach Abgießen der überstehenden Mutterlauge erstarrte die Masse beim Impfen mit  $\epsilon$ -Methylmorphimethin-jodmethylat krystallinisch. Sie wurde mit 6 ccm kaltem Wasser verrieben, abgesaugt und schließlich aus 5 Tln. Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 1.8 g. Zersetzungsp. 196—198° wie  $\epsilon$ -Methylmorphimethin-jodmethylat.

0.1157 g Sbst.: 0.2220 g  $CO_2$ , 0.0603 g  $H_2O$ .

$C_{20}H_{26}NO_3J$ . Ber. C 52.75, H 5.76.

Gef. » 52.33, » 5.83.

0.1902 g Sbst. drehten in 20 ccm wäßriger Lösung im 2-dm-Rohr 2.1° nach links.  $[\alpha]_D^{20} = -110.4^\circ$ .

Die vom Jodmethylat der  $\epsilon$ -Verbindung abfiltrierten wäßrigen Lösungen versetzten wir mit Natronlauge, wobei sich noch geringe Mengen des  $\epsilon$ -Jodmethylats abschieden und die Flüssigkeit sich braun färbte. Aus dieser Lösung ließ sich noch ein Derivat des  $\gamma$ -Methylmorphimethins durch Behandlung mit Dimethylsulfat gewinnen, als wir abwechselnd in kleinen Portionen 4 ccm 10-n. Natronlauge und 4 ccm Dimethylsulfat zugaben und bei 30° schüttelten. Auf Zusatz von konzentrierter Jodkaliumlösung schieden sich alsdann 1.7 g eines körnigkrystallinischen Niederschlags ab, der zunächst aus der zehnfachen Menge Wasser, dann wiederholt aus Alkohol umkrystallisiert wurde, bis die Löslichkeit nicht mehr größer als 1 : 30 war. Nunmehr krystallisierte das Produkt aus 15 Tln. Wasser in schimmernden Blättchen oder breiten Nadeln, die in ihrem Verhalten mit dem Jodmethylat des  $\gamma$ -Dimethylmorphimethins übereinstimmten.

0.1016 g Sbst.: 0.2003 g  $CO_2$ , 0.0547 g  $H_2O$ . — 0.1196 g Sbst.: 0.0602 g AgJ. — 0.1479 g Sbst.: 0.1406 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{21}H_{28}NO_3J$ . Ber. C 53.73, H 6.01, J 27.08,  $(OCH_3)$  13.22.

Gef. » 53.83, » 6.03, » 27.21, » 12.54.

0.1925 g Sbst. drehten in 30 ccm wäßriger Lösung im 2-dm-Rohr 0.18° nach rechts.  $[\alpha]_D^{20} = +14^\circ$ .

III. »Hydrat« des  $\epsilon$ -Methylmorphimethins.

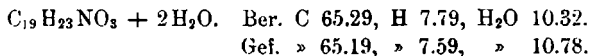
Wie oben (S. 1573) erwähnt ist, wurde nach der bei  $180^\circ$  durchgeführten Hydrolyse des Chloro- $\alpha$ -methylmorphimethins das Dihydrat des  $\epsilon$ -Methylmorphimethins erhalten, als wir zu der vom Methylmorphimethin durch Ausäthern befreiten, alkalischen Lösung konzentrierte Natronlauge zufügten.

Unter den gleichen Bedingungen wie aus der Chloro-Verbindung, entstand das Dihydrat auch aus  $\epsilon$ -Methylmorphimethin direkt.

3 g  $\epsilon$ -Methylmorphimethin wurden im Rohr mit 2 ccm *n*-Salzsäure und 30 ccm 2,5-*n*. Natriumacetat-Lösung 45 Minuten auf  $175^\circ$  erhitzt. Auf Zusatz von Natronlauge bis zur schwach alkalischen Reaktion fiel eine Base aus, die durch Ausäthern isoliert, sich als unverändertes  $\epsilon$ -Methylmorphimethin erwies (0.7 g). Die weitere Zugabe konzentrierter Natronlauge bewirkte die krystalinische Fällung des Hydrates.

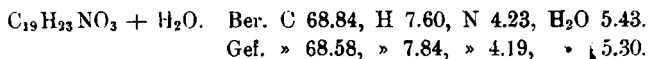
Zur Reinigung wurde das Hydrat nach dem Abpressen auf Ton in der zehnfachen Menge kaltem Wasser und einigen Tropfen Salzsäure gelöst. Aus der filtrierten, mit Natronlauge übersättigten Lösung fielen bei längerem Stehen in der Kälte glänzende Nadeln aus, die lufttrocken gegen  $100^\circ$  unscharf schmolzen und unlöslich in Äther, leicht löslich in Wasser waren.

0.1210 g Subst. (lufttrocken): 0.2892 g  $\text{CO}_2$ , 0.0821 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1456 g Subst. (lufttrocken) verloren bei  $80^\circ$  im Vak. 0.0157 g  $\text{H}_2\text{O}$ .



Ein Mol. Wasser wurde bereits beim Trocknen im Vakuum-exsiccator über Ätzkali abgegeben. Die Substanz erwies sich dann als sehr hygroskopisch, zersetzte sich bei ca.  $112^\circ$  und war in Wasser leicht löslich, in Äther unlöslich.

0.1327 g Subst.: 0.3337 g  $\text{CO}_2$ , 0.0930 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1701 g Subst.: 6.28 ccm N ( $24^\circ$ , 763 mm). — 0.2075 g Subst. verloren bei  $80^\circ$  im Vak. 0.0110 g  $\text{H}_2\text{O}$ .



Beim Erhitzen des Hydrats im Vakuum auf  $80^\circ$  wurde unter Schmelzen und Aufschäumen auch das zweite Mol. Wasser abgespalten. Die Substanz war dann nicht mehr hygroskopisch; sie war unlöslich in Wasser, löslich in Äther geworden und erwies sich identisch mit  $\epsilon$ -Methylmorphimethin, was durch den Vergleich des Jodhydrates und des Jodmethylates festgestellt wurde.

Wurde [die Lösung des Hydrates in kalter Essigsäure mit Jodkalium versetzt, so schieden sich bei längerem Stehen große, glänzende Prismen aus, die bei  $226^\circ$  sich zersetzten und die Zusammensetzung des jodwasserstoffsäuren Hydrates besaßen. Mischprobe dieses Jodhydrates mit dem bei

209° sich zersetzenden Jodhydrat des  $\epsilon$ -Methylmorphimethins ergab eine erhebliche Depression.

0.1626 g Sbst.: 0.2968 g CO<sub>2</sub>, 0.0817 g H<sub>2</sub>O. — 0.1666 g Sbst.: 0.0852 g AgJ. — 0.1995 g Sbst. verloren im Vak. bei 110° 0.0074 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>, HJ. Ber. C 49.65, H 5.70, J 27.65, H<sub>2</sub>O 3.92.

Gef. » 49.78, » 5.62, » 27.64, » 3.71.

0.1278 g Sbst. drehten in 20 ccm wäßriger Lösung im 2-dm-Rohr 1.05°; 0.0801 g Sbst., in 10 ccm Wasser gelöst, 1.31° nach links.

$$[\alpha]_D^{17(18)} = -82.16^\circ, -82.40^\circ.$$

Für das Jodhydrat des  $\epsilon$ -Methylmorphimethins ist  $[\alpha]_D = -96^\circ$ .

Alle Versuche, das Hydrat aus  $\epsilon$ -Methylmorphimethin zu gewinnen, ohne daß dieses mit Natriumacetat erhitzt wurde, schlugen ebenso fehl wie die Versuche, aus dem Jodhydrat des Hydrates das Jodhydrat der Base und umgekehrt direkt darzustellen.

Das Jodmethylat des Hydrates des  $\epsilon$ -Methylmorphimethins, durch Zugabe von Jodmethyl zur kaltgehaltenen, alkoholischen Lösung der Hydrat-Base erhalten, krystallisierte aus Wasser in seidenglänzenden Nadeln vom Zers.-Punkt 253°–254°. (Jodmethylat des  $\epsilon$ -Methylmorphimethins dagegen Schmp. 195–200°.)

#### Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf das Hydrat und auf $\epsilon$ -Methylmorphimethin.

Nach zweistündigem Kochen wurde die Lösung von 1.3 g des Hydrates in 10 ccm Anhydrid mit 200 ccm Äther versetzt und nach längerem Stehen auf Eis von der flockigen Abscheidung abgegossen. Diese lieferte, nach mehrmaligem Waschen mit Äther in 15 ccm Wasser gelöst, auf Zugabe von wenig Jodkaliumlösung eine schmierige Fällung, von der abfiltriert wurde. Aus dem hellgelben, nach Zusatz von wenig Ammoniak alkalisch gewordenen Filtrat schied sich beim Reiben und Abkühlen feine Nadeln (0.9 g) aus, die sich bei 130–131° zersetzten. Das Jodhydrat dieser Base bestand aus Prismen vom Zers.-Punkt 170°.

0.1559 g Sbst.: 0.2866 g CO<sub>2</sub>, 0.0780 g H<sub>2</sub>O. — 0.1573 g Sbst.: 0.0740 g AgJ. — 0.1454 g Sbst. verloren im Vak. bei 130° 0.0050 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>, HJ. Ber. C 50.28, H 5.63, J 25.33, H<sub>2</sub>O 3.59.

Gef. » 50.14, » 5.59, » 25.43, » 3.44.

Die Analyse zeigt, daß das Jodhydrat des monoacetylierten Hydrates vorlag. Dieser Befund schließt nicht aus, daß beide Hydroxyle zunächst acetyliert worden waren, von denen eines bei der Aufarbeitung verseift wurde. Für diese Annahme läßt sich anführen, daß auch aus  $\epsilon$ -Methylmorphimethin nach dessen Erhitzen mit Essigsäureanhydrid das gleiche Produkt hat erhalten werden können.

Die Lösung von 2.8 g  $\epsilon$ -Methylmorphimethin in 15 ccm Essigsäureanhydrid wurde nach fünfständigem Kochen in 300 ccm



Äther gegossen, wobei sich ein dunkles Öl abschied. Dieses ergab bei der eben geschilderten Aufarbeitung 1 g des Jodhydrates vom Zers.-Punkt  $170^{\circ}$ , aus dem die monoacetylierte Hydrat-Base vom Zers.-Punkt  $130-131^{\circ}$  erhalten werden konnte.

Die abgegossene Essigsäureanhydrid-Äther-Lösung wurde nach Verjagen des Äthers mit Carbonatlösung versetzt und alkalisch ausgeäthert. In der Ätherlösung hinterblieb nach Durchschütteln mit verdünnter Salzsäure Acetyl-methyl-morphol (0.2 g) vom Schmp.  $130^{\circ}$  neben gleicher Menge nicht krystallisierender Produkte. Auf Zusatz von Natronlauge fiel aus der wäßrigen, salzsauren Lösung ein Niederschlag, der, mit Äther isoliert, nach dem Verdampfen des Äthers (1.1 g) beim Anreiben mit Äther teilweise krystallisierte. Diese Krystalle (0.3 g) lieferten beim Umkrystallisieren aus 5 ccm Methylalkohol (Lösung färbt sich trotz Luftabschluß allmählich dunkel) farblose, glänzende Stäbchen vom Schmp.  $188^{\circ}$ . Die Analyse weist auf ein Diacetyl-methylmorphimethin hin, dessen Bildung nur unter Aufspaltung der Sauerstoffbrücke denkbar ist.

0.1188 g Sbst.: 0.3021 g  $\text{CO}_2$ , 0.0720 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ . Ber. C 69.48, H 6.85.

Gef. » 69.35, » 6.78.

Das Monoacetyl-Derivat der Hydrat-Base ist leicht veränderlich. Die Verseifung führt zur Hydrat-Base zurück. Wurde die Acetylverbindung im Vakuum bei  $110^{\circ}$  erhitzt, so schmolz sie unter Abgabe von 1 Mol. Wasser, wurde löslich in Äther und lieferte ein in glänzenden Blättchen aus Wasser krystallisierendes Jodhydrat vom Zers.-Punkt  $168-169^{\circ}$  (Mischprobe mit dem Jodhydrat der unveränderten Substanz Zers.-Punkt ca.  $150^{\circ}$ ).

Die diesem Jodhydrat zugrunde liegende Base ließ sich nicht krystallinisch gewinnen, ihr Jodmethylat, glänzende Nadeln vom Zers.-Punkt  $209-210^{\circ}$ , erwies sich identisch mit dem von Knorr<sup>1)</sup> beschriebenen Jodmethylat des Acetyl- $\varepsilon$ -methylmorphimethins.

0.1517 g Sbst.: 0.0717 g AgJ.

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{J}$ . Ber. J 25.54. Gef. J 25.55.

Der Grund, daß unsere Ergebnisse der Acetylierung des  $\varepsilon$ -Methylmorphimethins von den Angaben Knorrs abweichen, dürfte wohl in dem von uns vorgenommenen längeren Erhitzen zu suchen sein.

Auch beim Methyläther des  $\varepsilon$ -Methylmorphimethins ließ sich die Umwandlung in ein Hydrat durch Erhitzen mit Natriumacetatlösung mit einer Ausbeute von 70 % der Theorie herbeiführen.

Die bei  $102^{\circ}$  schmelzende, in Nadeln krystallisierende Base gab ihr Wasser auch bei gewöhnlicher Temperatur ab, wurde ölig und gleichzeitig löslich in Äther. Ihr Jodhydrat krystallisierte aus 2 Tln. Wasser in Prismen vom Schmp.  $135^{\circ}$ .

<sup>1)</sup> B. 39, 4412 [1906].

0.1578 g Sbst. verloren im Vak. bei 120° 0.0057 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>, HJ. Ber. H<sub>2</sub>O 3.80. Gef. H<sub>2</sub>O 3.61.

0.1521 g Sbst. (bei 120° im Vak. getr.): 0.2935 g CO<sub>2</sub>, 0.0749 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>, HJ. Ber. C 52.75, H 5.76.

Gef. » 52.63, » 5.51.

Durch Essigsäureanhydrid wurde aus dem Methyläther des ε-Methylmorphimethins, wie auch aus seinem Hydrat das gleiche Produkt erhalten, das, als Jodhydrat analysiert, sich als ein Acetoxy-Derivat des ε-Methylmorphimethin-methyläthers erwies.

0.1577 g Sbst.: 0.3064 g CO<sub>2</sub>, 0.0810 g H<sub>2</sub>O. — 0.1569 g Sbst.: 0.0747 g AgJ.

C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>, HJ. Ber. C 53.10, H 5.67, J 25.54.

Gef. » 52.99, » 5.68, » 25.73.

Auch hier kann der Eintritt eines Acetylrestes nur nach Aufrihtung des Brücken-Sauerstoffs erfolgt sein, da die beiden übrigen methylierten Sauerstoffe für die Acetylierung nicht in Betracht kommen können.

Bei der Schwierigkeit der Materialbeschaffung mußten wir uns mit den oben geschilderten Ergebnissen, die erneut die außergewöhnliche Reaktionsfähigkeit der Morphin-Derivate wiedergeben, begnügen.

#### 204. Hans Fischer und Heinrich Röse:

##### Über Bilirubinsäure, ein neues Bilirubin-Abbauprodukt.

[Aus der II. Medizinischen Klinik zu München.]

(Eingegangen am 20. Mai 1912.)

Bei der Reduktion des Bilirubins mit Jodwasserstoffsäure und Eisessig haben wir eine prachtvoll krystallisierende Säure isolieren können, für die wir den Namen Bilirubinsäure vorschlagen. Die neue Säure ist ein recht beständiger Körper, der sich nur langsam an Luft und Licht unter Grünfärbung zersetzt. Die Elementaranalyse ergab Werte, aus denen sich die Formel C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> berechnet. Die Molekulargewichtsbestimmung lieferte entsprechende Zahlen, ebenso stimmte die Titration auf eine einbasische Säure des berechneten Molekulargewichts.

Die Pyrrolreaktionen sind negativ; bei dem Abbau der Bilirubinsäure erhält man dagegen Körper, die sich unzweifelhaft als Pyrrol-derivate kundgeben.

Der reduktive Abbau stieß jedoch auf große Schwierigkeiten, indem die Substanz sich als äußerst stabil erwies; so wirkte einstündiges