

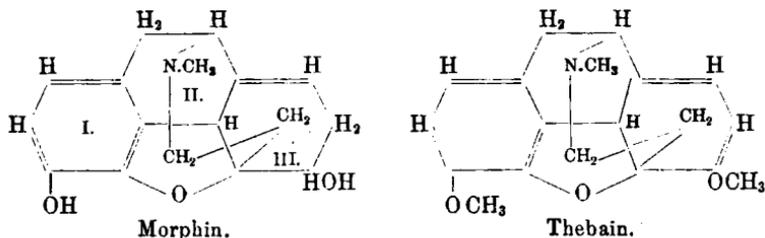
330. J. v. Braun: Untersuchungen über Morphin-Alkaloide.

(I. Mitteilung, mitbearbeitet von O. Kruber und E. Aust.)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Breslau.]

(Eingegangen am 2. Juli 1914.)

Die Formeln des Morphins resp. Kodeins und Thebains, zu denen die langjährigen, höchst mühsamen Untersuchungen über diese Alkaloide schließlich geführt haben¹⁾, weisen im partiell hydrierten Benzolring III Doppelbindungen auf, die sich in β, γ -Stellung zum Stickstoff befinden:



Nach Beobachtungen des einen von uns setzt nun eine solche Lage der doppelten Bindung — einerlei ob sie sich in einer offenen oder ringförmig geschlossenen Kette befindet — die Haftfestigkeit dieser Kette bei der Reaktion mit Bromcyan so weit herab, daß sie leichter als Methyl vom Stickstoff abgelöst wird²⁾; es war daher verlockend, der Frage näher zu treten, ob diese Gesetzmäßigkeit auch hier zutrifft, und, wenn das der Fall ist, ob die zu erwartenden Produkte der Ringöffnung mit Bromcyan ein geeignetes Material darstellen, um mit seiner Hilfe die Konstitutionserforschung der Morphin-Alkaloide von einer ganz neuen Seite fortzusetzen und namentlich der noch nicht definitiv beantworteten Frage nach den Haftstellen des stickstoffhaltigen Nebenrings näher zu treten. Es war unsere Absicht, die Resultate dieser vor Jahresfrist begonnenen Untersuchung erst in einiger Zeit in einer längeren zusammenfassenden Abhandlung zu publizieren³⁾; wir sehen uns veranlaßt, heute schon einen kleinen Teil des experimentellen Materials mitzuteilen, nachdem es soeben O. Diels und Ernst Fischer⁴⁾ gelungen ist dasselbe *N*-Demethylo-kodein

¹⁾ Vergl. Knorr und Hörlein, B. 40, 3341 [1907]; ferner die Monographie Kappelmeiers über Opium-Alkaloide (Stuttgart 1912, Verlag von F. Enke).

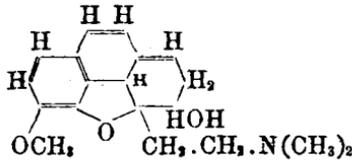
²⁾ Vergl. namentlich B. 33, 2728 [1900]; 35, 1279 [1902]; 40, 3933 [1907]; 43, 1353 [1910] und Wallach-Festschrift, S. 336.

³⁾ Über die Hauptresultate habe ich am 12. Juni dieses Jahres einen Vortrag in der Breslauer Chemischen Gesellschaft gehalten. v. Braun.

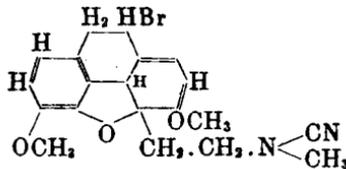
⁴⁾ B. 47, 2043 [1914].

(Norkodein) zu isolieren, welches auch von uns im Laufe der Arbeit u. a. dargestellt und zum Ausgangspunkt umfangreicher weiterer Untersuchungen gemacht worden ist.

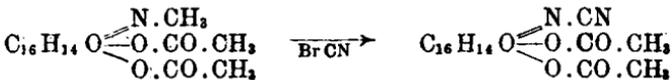
Wie wir zunächst am Beispiel des α -Methyl-morphimethins,



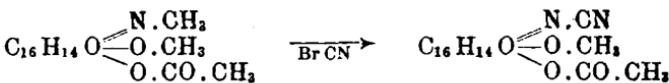
in welchem jede Störung durch β, γ -ständige Doppelbindungen wegfällt, feststellen konnten, bedingt die Gegenwart des partiell hydrierten Phenanthren-Ringes keinerlei Komplikationen des gewöhnlichen Verlaufs der Reaktion mit Bromcyan: das Methin wird, vorausgesetzt, daß man das freie Hydroxyl durch Acetylierung geschützt hat, durch Bromcyan in derselben Weise wie etwa Trimethylamin oder Dimethylanilin angegriffen: es wird der basische Komplex $-N(CH_3)_2$ in den nichtbasischen $-N(CH_3).CN$ verwandelt. Entsprechend unserer Voraussetzung zeigte sich weiterhin, daß das Thebain einen ganz andren Reaktionsverlauf wie das Methyl-morphimethin zeigt: es wird, ohne das *N*-Methyl zu verlieren, im wesentlichen in eine ätherlösliche Verbindung verwandelt, die zwar wegen ihrer Nichtkrystallisierbarkeit nicht analysenrein erhalten werden konnte, nach ihrem Bromgehalt aber im wesentlichen das durch Bromcyan-Einlagerung entstehende Produkt



darstellen dürfte. — Überraschend im Vergleich hierzu war nun das Verhalten des Morphins und Kodeins: beide werden — nach der Acetylierung der freien Hydroxylgruppen — durch das Bromcyan ausschließlich so verändert, daß die *N*-Methylgruppe durch Cyan ersetzt wird:

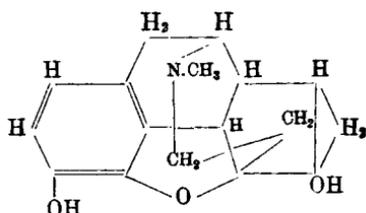


Diacetyl-morphin



Acetyl-kodein

und ohne daß sich auch nur spurenweise eine Ringöffnung wahrnehmen ließ, und genau dasselbe konnte weiterhin bei ihren zwei durch Paalsche Hydrierung des Benzolkerns III entstehenden Hydroderivaten (Dihydro-morphin und Dihydro-kodein) wahrgenommen werden. Es wäre für uns nun von größtem Interesse gewesen festzustellen, ob das in analoger Weise entstehende, von H. und B. Oldenberg kürzlich in einem Patent beschriebene¹⁾ Tetrahydrothebain (mit reduziertem Kern III) sich ähnlich dem Thebain, oder was nach unserer Ansicht viel wahrscheinlicher war, ähnlich dem Morphin resp. Kodein verhalten würde. Mit absoluter Sicherheit konnten wir diese Frage bis jetzt noch nicht entscheiden, weil es uns auf keine Weise möglich war, ein gut krystallisiertes, scharf schmelzendes und ganz richtig zusammengesetztes Produkt der Anlagerung von 4 H an das Thebain zu gewinnen. Immerhin konnten wir feststellen, daß das bei 75—90° schmelzende Rohprodukt der Reduktion sich mit Bromcyan so umsetzt, daß im wesentlichen eine bromfreie, wasserunlösliche Verbindung von der annähernden Zusammensetzung des Cyan-tetrahydro-northebains resultiert, so daß offenbar die Hauptreaktion sich analog wie beim Morphin und Kodein und ihren Dihydro-Derivaten abspielt. Wir glauben also, aus dem Komplex unserer bisherigen Beobachtungen heute schon den Schluß ziehen zu können, daß die Doppelbindung im Morphin sich nicht in β, γ -Stellung zum Stickstoff, also nicht in 8:14 oder 13:14, befinden kann, und da eine entferntere Lage (7:8) aus andren Gründen kaum in Betracht kommt, schließen wir, daß der Ring III des Morphins und Kodeins im Gegensatz zum Thebain vielleicht überhaupt keine doppelte Bindung trägt, sondern eine Brückenbindung, und zwar eine, die wahrscheinlich die Kohlenstoffatome 6 und 8 verbindet:

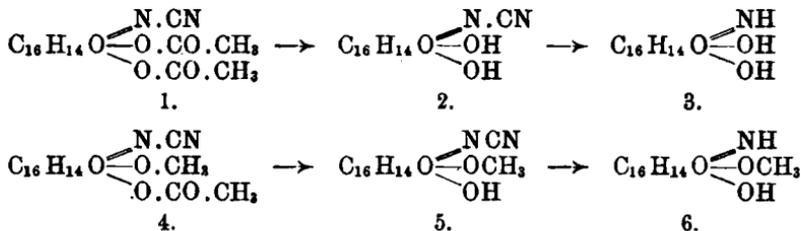


Wir sind damit beschäftigt, experimentelle Stützen andrer Art für diese Ansicht zu sammeln, und möchten an dieser Stelle nur bemerken daß unsere Auffassung eine Erklärung gibt z. B. für die bekannte Unmöglichkeit, in glatter Weise Chlorwasserstoff aus dem Chlormorphid

¹⁾ Vergl. C. 1913, II, 104.

herauszunehmen¹⁾, 2 Atome Brom an Morphin glatt anzulagern, und daß sie den Übergang des Kodeins und Isokodeins mit OH in Stellung 6 in die isomeren Kodeine der Pseudoreihe mit OH in 8 dem Verständnis näher rückt, als es die Formel mit Doppelbindung in 8:14 tut. Ob sie auch andre Erscheinungen, z. B. die der sterischen Isomerien und der Bildung von Kodeinon, durchsichtig zu erklären imstande ist, müssen erst weitere Untersuchungen zeigen.

Cyan-diacetyl-normorphin (1) und Cyan-acetyl-norkodein(4) lassen sich unter Bedingungen, deren genaue Ermittlung uns viel Zeit und Mühe gekostet hat, verseifen, und zwar zuerst zu den acetylfreien Verbindungen (2 und 5) und dann zu Normorphin und Norkodein (3 und 6), von denen das letztere, wie oben erwähnt, von



Diels und Fischer dargestellt worden ist. Cyan-normorphin (2) und Cyan-norkodein (5) ähneln bis auf das Fehlen der basischen Eigenschaften in vielem dem Morphin und Kodein; so lassen sie sich z. B. durch Chlorphosphor oder Thionylchlorid in die zugehörigen Chlorverbindungen verwandeln, mit Salpetersäure nitrieren usw. Auch das Normorphin und Norkodein, deren Zugehörigkeit zur unveränderten Morphinreihe wir durch Rückwärts-Methylierung beweisen konnten²⁾, zeigen weitgehende Ähnlichkeit mit dem Morphin und Kodein, nur sind sie dank der Anwesenheit der sekundären Iminogruppe, nach verschiedenen Richtungen reaktionsfähiger. Die leicht zu bewerkstelligende Synthese der zu ihnen homologen Verbindungen, die namentlich vom pharmakologischen Gesichtspunkt sehr großes Interesse bieten³⁾, möchten wir einer besonderen Mitteilung vorbehalten und uns im Folgenden bloß auf zwei Beispiele beschränken; und ebenso möchten wir auf einen etwas späteren Punkt die Beschreibung ihres Verhaltens gegen Wasserstoffsperoxyd ver-

¹⁾ Vergl. hierzu Wieland und Kappelmeier, A. 382, 335 [1911].

²⁾ Diels und Fischer sind beim Norkodein diesen Beweis schuldig geblieben.

³⁾ Die pharmakologische Untersuchung dieser bereits in größerer Anzahl dargestellten Verbindungen hat im hiesigen pharmakologischen Institut Hr. Geh. Rat Pohl übernommen.

schieben, welches nach unseren bisherigen, noch nicht ganz abgeschlossenen Versuchen einen recht glatten, neuartigen Abbau ihres Moleküls, ähnlich wie z. B. beim Piperidin¹⁾, gestattet.

Experimentelles.

α -Methyl-morphimethin und Bromcyan.

Die Reaktion zwischen dem α -Methylmorphimethin vom Schmp. 118° und Bromcyan verläuft, obgleich energisch, ohne sichtbare Verharzung; aus der Reaktionsmasse läßt sich jedoch kein wohlcharakterisiertes, festes, saureunlösliches Produkt vom Cyanamid-Charakter isolieren: man erhält auch bei sehr vorsichtigem Arbeiten dunkle Öle, die sich keiner Reinigung zugänglich erweisen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die freie Hydroxylgruppe bei der Reaktion Komplikationen verursacht; das Bild ändert sich nämlich vollständig, wenn man den Wasserstoff des Hydroxyls durch Säurereste substituiert. Wir haben uns daher hier und auch bei den in den folgenden Abschnitten beschriebenen Kodein- und Morphinderivaten durchweg der leicht zugänglichen *O*-Acetylverbindungen bedient, und zwar stellte sich in allen Fällen als am zweckmäßigsten heraus, in konzentrierter Chloroformlösung zu arbeiten.

Trägt man 1 Mol. Bromcyan in die Lösung von 1 Mol. Acetyl-methyl-morphimethin (Schmp. 66°) in etwa der dreifachen Menge Chloroform ein, so findet sehr schnell Auflösung und schwache Erwärmung statt. Man läßt noch 2 Stunden auf schwach siedendem Wasserbade stehen, kühlt die braun gefärbte Flüssigkeit ab und setzt reichlich Äther zu. Dabei scheidet sich ein bald krümelig erstarrendes Öl ab, welches aus dem Brommethylat des Acetyl-methyl-morphimethins und einem Teil des Cyanderivats besteht, während der größere Teil des letzteren im Filtrat enthalten ist. Man wiederholt noch zweimal das Lösen in Chloroform und Fällern mit Äther, verdunstet die Filtrate und erhält so das Cyanprodukt als feste, schwach gelb gefärbte Krystallmasse. Die Ausbeute entspricht etwa 35—40% des angewandten Acetyl-morphimethins; kleine Mengen sind noch im quartären Bromid enthalten, dessen Menge — wie bei andren aliphatischen Methylbasen — rund der Hälfte des Ausgangsamins entspricht. Die rohe Cyanverbindung ist in Alkohol ziemlich leicht löslich; fällt man sie mit Gasolin, wobei kleine Verunreinigungen entfernt werden, so wird die Löslichkeit in der Kälte geringer, und der Stoff läßt sich ohne nennenswerte Verluste reinigen, wenn man ihn in heißem Alkohol löst und die Lösung auf 0° abkühlt: er

¹⁾ Wolfenstein, B. 25, 2777 [1892].

stellt dann prachtvolle, silberglänzende Blättchen dar, die bei 108° schmelzen¹⁾.

0.1478 g Sbst.: 0.3710 g CO₂, 0.0815 g H₂O. — 0.1083 g Sbst.: 7.8 ccm (25°, 752 mm).

C₂₁H₂₃O₄N₃. Ber. C 68.85, H 6.01, N 7.65.
Gef. » 68.46, » 6.17, » 7.91.

In verdünnten Säuren ist die Verbindung unlöslich, von konzentrierten wird sie unter Verseifung aufgenommen. Mit konzentrierter Schwefelsäure färbt sie sich nicht violett, wie Methylmorphimethin, sondern bräunlich.

Wird der in Chloroform-Äther unlösliche Teil der Reaktionsmasse mit heißem Wasser behandelt, so geht er bis auf einen kleinen Rest, der sich im wesentlichen als Cyanverbindung erweist, in Lösung. Beim Erkalten krystallisiert dann das Acetyl-methyl-morphimethin-brommethylat in weißen Schuppen aus; es löst sich auch in kaltem Alkohol schwer, während es von heißem leicht aufgenommen wird und kann durch einmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol rein gewonnen werden. Schmp. 207—208°.

0.1525 g Sbst.: 0.0644 g AgBr.

C₂₇H₃₀NO₄Br. Ber. Br 17.78. Gef. Br 17.94.

Die Abspaltung der Acetylgruppe aus dem cyanierten Acetyl-methyl-morphimethin gelingt glatt mit Hilfe von Alkali, wenn man sehr schnell arbeitet: trägt man die Verbindung in die Lösung von 1 Atom Natrium in der etwa 20—30-fachen Menge Holzgeist ein, so findet momentan Auflösung statt, und es macht sich der Essigsäuremethylester-Geruch bemerkbar. Setzt man dann zu der gelblich gefärbten Flüssigkeit sofort kaltes Wasser, so erstarrt das im ersten Augenblick abgeschiedene farblose Öl beim Reiben sehr schnell zu einer farblosen Krystallmasse. Läßt man hingegen die alkalische Flüssigkeit einige Minuten stehen, oder wärmt gar auf dem Wasserbade an, so erhält man durch Wasserzusatz ein dunkles Öl, aus dem ein festes Produkt gar nicht oder höchstens in ganz geringer Menge gewonnen werden kann. Das unter den richtigen Bedingungen in der fast berechneten Menge entstehende cyanierete Methyl-morphimethin wird zur Reinigung in Alkohol, der es leicht aufnimmt, gelöst und mit Petroläther versetzt: die zunächst entstehende milchige Trübung verwandelt sich bald in eine prachtvolle, eisblumenartige Krystallmasse, die die Gefäßwände überzieht. Schmp. 119° (Mischprobe mit der acetylierten Verbindung ca. 90°).

¹⁾ Diese und die folgenden Schmelzpunktsbestimmungen sind alle an kurzen Thermometern gemacht worden.

0.1460 g Sbst.: 0.3775 g CO_2 , 0.0806 g H_2O . — 0.1045 g Sbst.: 8.3 ccm N (23°, 755 mm).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2$. Ber. C 70.37, H 6.17, N 8.64.
Gef. » 70.52, » 6.18, » 8.85.

Die Entfernung der Cyangruppe vom Stickstoff wird sich zweifellos mit verdünnten Säuren — ganz wie bei den unten beschriebenen Morphin- und Kodeinderivaten — gut durchführen lassen. Wir hoffen, daß das zu erwartende »sekundäre Methyl-morphimethin«, für welches man im Laufe der Zeit einen passenden Namen wird konstruieren müssen¹⁾, uns für manche der Lösung harrende Fragen in der Chemie des Morphins gute Dienste leisten wird.

Cyan-diacetyl-normorphin, $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}(\text{N}.\text{CN})(\text{O}.\text{CO}.\text{CH}_3)_2$
und Cyan-diacetyl-
dihydro-normorphin, $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}(\text{N}.\text{CN})(\text{O}.\text{CO}.\text{CH}_3)_2$.

Wird Diacetyl-morphin (Heroin) in der beim Acetyl-methyl-morphimethin beschriebenen Weise in Chloroform mit Bromcyan behandelt und die Flüssigkeit nach beendeter Reaktion mit viel Äther versetzt, so fällt fast das gesamte Reaktionsprodukt in Form teils einer kompakten Masse, teils eines feinen Pulvers aus. Man filtriert, verreibt gut mit etwa der fünffachen Menge Alkohols, kocht auf, läßt erkalten und saugt ab. Der Alkohol hinterläßt beim Verdampfen eine in Wasser leicht lösliche Verbindung, die sich im wesentlichen als Heroin-brommethylat erweist; ihr Schmelzpunkt ist allerdings meist unscharf, da beim Eindampfen bei Gegenwart von überschüssigem Bromcyan und der aus diesem gebildeten Bromwasserstoffsäure in geringem Umfang eine Verseifung der Acetylgruppen stattfindet. Das in Alkohol Ungelöste enthält nur Spuren von Brom, schmilzt bei 235—237° und erweist sich als fast analysenreines, für die weitere Verarbeitung völlig geeignetes Cyan-norheroin. Ganz rein vom Schmp. 240° erhält man die Verbindung durch einmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol, der sie in der Siedehitze zu 2%, bei Zimmertemperatur zu 0.2% löst. Sie scheidet sich in Form eines feinen Krystallpulvers ab, wird leicht von Chloroform, fast gar nicht von Äther aufgenommen.

0.1030 g Sbst.: 0.2499 g CO_2 , 0.0494 g H_2O . — 0.1319 g Sbst.: 8.9 ccm N (15°, 740 mm).

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2$. Ber. C 66.32, H 5.26, N 7.37.
Gef. » 66.17, » 5.37, » 7.65.

¹⁾ Aus diesem werden sich dann auch rationelle Bezeichnungen für die oben erwähnten Cyanverbindungen ergeben.

Die Ausbeute aus je 100 g Diacetyl-morphin und 40 g Bromcyan — bis zu solchen Mengen kann man bequem heraufgehen — beträgt 75—80 g. Bei der Verarbeitung von mehreren Hundert Gramm ist es uns kein einziges Mal gelungen, auch nur Spuren einer zweiten Verbindung zu fassen, die ihre Entstehung der Öffnung des stickstoffhaltigen Ringes durch Bromcyan verdanken würde.

Das durch Hydrierung des Morphins mit Palladium und Wasserstoff leicht zugängliche Dihydro-morphin¹⁾ läßt sich in der üblichen Weise durch 4-stündiges Erwärmen mit Essigsäureanhydrid (8-fache Gewichtsmenge) auf dem Wasserbad acetylieren; man gießt in Wasser, setzt unter guter Kühlung Alkali zu, nimmt die abgeschiedene Masse in Äther auf und preßt den beim Verdunsten zurückbleibenden kristallisierten Rückstand auf Ton. Schmp. 167°.

0.1478 g Sbst.: 5.1 ccm N (20°, 750 mm).

$C_{21}H_{25}O_5N$. Ber. N 3.77. Gef. N 3.86.

Das bei der Umsetzung mit Bromcyan resultierende Cyanderivat ist in Äther leichter löslich als das Cyan-norheroin. Es empfiehlt sich daher die Chloroformlösung möglichst einzudunsten, den halböligen Rückstand mit Wasser zu versetzen und in einer offenen Schale stehen zu lassen. Nach 24—48 Stunden erstarrt der bromfreie, zunächst ölige Körper zu einer harten, farblosen Masse, die man zur Reinigung erst auf Ton preßt, sorgfältig im Exsiccator trocknet, dann in möglichst wenig Alkohol warm löst und mit Petroläther bis zur Trübung versetzt: nach kurzer Zeit scheidet sich der größere Teil des Cyan-dihydro-norheroins in prachtvollen, dünnen, langen Nadeln von schönem Seidenglanz ab, während der Rest durch Eindunsten des Filtrats gewonnen werden kann.

0.1475 g Sbst.: 0.3566 g CO_2 , 0.0821 g H_2O . — 0.1712 g Sbst.: 11.8 ccm N (19°, 742 mm).

$C_{21}H_{29}O_5N_2$. Ber. C 65.97, H 5.76, N 7.33.

Gef. » 65.75, » 6.23, » 7.69.

Die Verbindung schmilzt sehr viel tiefer, als das wasserstoffärmere Cyan-norheroin, nämlich bei 133—139°; im Gegensatz zu ihm ist sie auch in Alkohol sehr leicht löslich. Die Ausbeute beträgt ca. 60 %, während die Menge des wasserlöslichen, quartären Brommethylats etwas größer, als beim Cyan-norheroin ist.

Cyan-acetyl-norkodein, $C_{16}H_{14}O(N.CN)(OCH_3)(O.CO.CH_3)$

und Cyan-acetyl-dihydro-norkodein,

$C_{16}H_{16}O(N.CN)(OCH_3)(O.CO.CH_3)$.

Bei der Darstellung des Cyan-acetyl-norkodeins, welches wir auch in größeren Mengen gewonnen haben, hat es sich am praktischsten

¹⁾ Oldenberg, B. 44, 1829 [1911].

erwiesen, die Chloroformlösung nach beendeter Umsetzung mit Bromcyan auf dem Wasserbade ganz einzudampfen, die bräunliche, halb-feste Masse mit der etwa zehnfachen Menge Wasser auszukochen, zu filtrieren, den Rückstand zur Entfernung der letzten eingeschlossenen Teilchen des Acetyl-kodein-brommethyllats mit etwa der fünffachen Menge Alkohol einige Minuten zu kochen und nach Zusatz von kaltem Wasser abzusaugen. Das so isolierte Cyan-acetyl-norkodein, dessen Menge gegen 80 % des Gewichts der Ausgangsbasis beträgt, ist völlig bromfrei, fast analysenrein und für alle weiteren Versuche durchaus geeignet. Der Schmelzpunkt liegt bei 180°. Er steigt auf 184°, wenn man die Substanz noch einmal aus absolutem Alkohol umkrystallisiert, wobei sie sich als feiner Krystallbrei abscheidet.

0.1016 g Sbst.: 0.2539 g CO₂, 0.0518 g H₂O. — 0.1063 g Sbst.: 7.7 ccm N (20°, 746 mm).

C₂₀H₂₀O₄N₂. Ber. C 68.18, H 5.68, N 7.96.
Gef. » 68.15, » 5.71, » 8.09.

Das Cyan-acetyl-norkodein ist leicht in Chloroform, etwas in Äther löslich; kochender Äthylalkohol nimmt es zu 5 %, kalter zu 0.5 % auf; die Löslichkeit ist mithin zweieinhalb Mal so groß wie beim Cyan-norheroin.

Das in der Literatur noch nicht beschriebene Acetylderivat des Dihydro-kodeins¹⁾ wird ganz wie das Diacetyl-dihydro-morphin dargestellt, nur genügt es, die doppelte Gewichtsmenge Essigsäureanhydrid zu nehmen und zwei Stunden zu erwärmen. Das Rohprodukt ist gewöhnlich etwas gelb und klebrig; durch Umkrystallisieren aus wenig Äther-Petroläther erhält man es farblos vom Schmp. 120°.

0.1008 g Sbst.: 3.9 ccm N (26°, 756 mm).

C₂₀H₂₅O₄N. Ber. N 4.08. Gef. N 4.25.

Die Isolierung des Cyanderivats geschieht wie beim Dihydro-morphin-Derivat; sie ist aber einfacher, weil das Cyan-acetyl-hydro-norkodein schneller erstarrt und in Alkohol viel schwerer löslich ist. Es krystallisiert in schönen, glänzenden Nadeln vom Schmp. 227—228°.

0.1151 g Sbst.: 0.2852 g CO₂, 0.0671 g H₂O. — 0.1189 g Sbst.: 8.8 ccm N (22°, 748 mm).

C₂₀H₂₉O₄N₂. Ber. C 67.80, H 6.22, N 7.91.
Gef. » 67.58, » 6.52, » 8.21.

Cyan-normorphin, C₁₆H₁₄O(N.CN)(OH)₂
und Cyan-norkodein, C₁₆H₁₄O(N.CN)(OCH₃)(OH).

Die Abspaltung der Acetylgruppen im Cyan-norheroin und Cyan-acetyl-norkodein, ohne gleichzeitige Veränderung der an den Stick-

¹⁾ Vergl. H. und B. Oldenberg, C. 1913, II, 104.

stoff gebundenen Cyankomplexe kann durch gemäßigte Behandlung entweder mit Alkalien oder mit Säuren durchgeführt werden, und zwar haben wir es auf Grund einer längeren Reihe von Versuchen für am zweckmäßigsten gefunden, in der Morphinreihe Alkali, in der Kodeinreihe konzentrierte Salzsäure anzuwenden. In beiden Fällen läßt sich die Verseifung ohne Mühe in kürzester Zeit durchführen.

Um das Cyan-normorphin zu gewinnen, trägt man die acetylierte Cyanverbindung (1 Mol.) in eine Auflösung von 2 Mol. KOH in 50-prozentigem Alkohol ein, deren Temperatur am besten 50° beträgt; beim Umschütteln findet sehr schnell Lösung statt, während zugleich Essigester-Geruch auftritt. Setzt man nach 5 Minuten¹⁾ zu der braunen Flüssigkeit viel kaltes Wasser und Essigsäure zu, so scheidet sich das Cyan-normorphin als sehr feines, an Bariumsulfat erinnerndes Pulver ab, das sich aber ganz gut absaugen läßt. Es schmilzt nach dem Trocknen bei 288°, ist zur Verarbeitung auf Normorphin rein genug und bildet sich in einer 90% der Theorie entsprechenden Menge, auch wenn die Verseifung mit ca. 100 g Substanz auf einmal durchgeführt wird. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol, der die Substanz noch schwerer als das Acetylderivat löst (in der Siedehitze nur zu 0.4%), steigt der Schmelzpunkt auf 295—296°.

0.1111 g Sbst.: 0.2806 g CO₂, 0.0545 g H₂O. — 0.0907 g Sbst.: 7.5 ccm N (19°, 756 mm).

C₁₇H₁₆O₃N₂. Ber. C 68.92, H 5.41, N 9.46.
Gef. > 68.89, > 5.49, > 9.41.

In Äther und Petroläther löst sich die Verbindung nicht merklich, von Chloroform wird sie leichter als von Alkohol aufgenommen. Leicht löst sie sich in Ammoniak und in alkoholischem sowohl wie in wäßrigem Alkali; die alkalischen Lösungen sind nicht ganz so unbeständig, wie die des unten beschriebenen Normorphins, verändern sich aber etwas im Laufe der Zeit: nach 24 Stunden kann man in der Regel durch Fällen mit Säuren nur 80% des unveränderten Cyankörpers wiedergewinnen. Mit Essigsäureanhydrid findet auf dem Wasserbade langsam Auflösung statt unter Bildung des Cyan-normorphoins vom Schmp. 240°, beim Schütteln mit Benzoylchlorid und Alkali wird — wie beim Morphin — nur eine Benzoylgruppe aufgenommen. Die Benzoylverbindung stellt ein feines, in Alkohol auch sehr schwer lösliches Pulver dar und trägt, wie aus der Unlöslichkeit in Alkali hervorgeht, die Benzoylgruppe am Phenol-Hydroxyl. Schmp. 265°.

0.1282 g Sbst.: 7.6 ccm N (21°, 758 mm).

C₂₄H₂₀O₄N₂. Ber. N 7. Gef. N 6.7.

¹⁾ Ein längeres Stehen ist schädlich, vergl. unten.

Mit ammoniakalischer Silberlösung scheidet Cyan-normorphin sofort Silber ab.

Zur Darstellung des Cyan-norkodeins benutzt man am zweckmäßigsten konzentrierte Salzsäure: man trägt Cyan-acetyl-norkodein in die acht- bis zehnfache Menge Salzsäure vom spez. Gew. 1.19 ein, erwärmt auf dem Wasserbade bis Lösung erfolgt, was in der Regel in wenigen Augenblicken der Fall ist, dann hinterher noch 5 Minuten und verdünnt die braungelbe Flüssigkeit mit viel Wasser: das Cyan-norkodein scheidet sich ähnlich dem Morphinderivat als feines Pulver ab, das sich aber gut absaugen läßt. Es schmilzt in dieser Form bei 240—245°, entsteht in fast theoretischer Ausbeute und ist für die Verarbeitung auf Norkodein genügend rein. Zur völligen Reinigung kann es aus Alkohol, der es heiß zu 1 %, kalt zu 0.5 % löst, umkristallisiert werden. Der Schmelzpunkt steigt dann auf 263°.

0.1052 g Sbst.: 0.2688 g CO₂, 0.0539 g H₂O. — 0.1018 g Sbst.: 8.3 ccm N (20°, 760 mm).

C₁₈H₁₈O₂N₂. Ber. C 69.68, H 5.81, N 9.03.

Gef. » 69.68, » 5.73, » 9.28.

Etwas leichter als in Alkohol löst sich die Verbindung in Chloroform; sie ist unlöslich in Äther und wird natürlich auch von Alkali nicht aufgenommen. Mit Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbade geht sie langsam in das Cyan-acetyl-norkodein vom Schmp. 184° über. — Wie das Morphin sich durch Methylierung in Kodein überführen läßt, so läßt sich auch Cyan-normorphin in Cyan-norkodein umwandeln; nur ist die Umwandlung, da die beim Morphin störende Alkylierung des Stickstoffs (zum quartären Jodid) wegfällt, einfacher: man löst ein Atom Natrium in Alkohol, setzt ein Mol. Cyan-normorphin und — nach erfolgter Auflösung — etwa 1½ Mol. ICH₃ zu und erwärmt bis zur neutralen Reaktion, die sich nach ca. 15 Minuten einstellt. Das z. T. schon in der Wärme abgeschiedene Cyan-norkodein wird nach Zusatz von Wasser abgesaugt und erweist sich als ganz rein.

Die Umwandlungen in den Kernen I und III des Cyan-normorphins und Cyan-norkodeins (Nitrierung, Ersatz des alkoholischen Hydroxyls durch Chlor, Nitrosierung usw.) spielen sich z. T. noch glatter als beim Morphin und Kodein ab; wir werden diese Umwandlungen in einer folgenden Arbeit gemeinsam mit der, auch völlig glatt verlaufenden Bromcyan-Entmethylierung des Nitro-kodeins, α- und β-Chlorokodids schildern.

Normorphin, C₁₆H₁₄O(NH)(OH)₂ und Norkodein,
C₁₆H₁₄O(NH)(OCH₃)(OH).

Die Verseifung des Cyan-normorphins und Cyan-norkodeins zu den ihnen entsprechenden sekundären Basen hat uns längere Zeit hindurch

Schwierigkeiten bereitet. Die Anwendung von Alkalien ist natürlich ausgeschlossen und ebenso — wegen der Gefahr der Umwandlung des Morphin-Gerüsts in das Apomorphin-Gerüst¹⁾ — die von konzentrierten Säuren. Erwärmt man nun die Cyanverbindungen mit verdünnten Säuren, so gehen sie zwar nach zwei bis drei Stunden klar in Lösung, einheitliche scharf schmelzende Basen lassen sich aber hieraus nicht isolieren: die Produkte besitzen stets eine klebrige Beschaffenheit und bereiten der Reinigung unüberwindliche Schwierigkeiten. Wir erkannten allmählich, daß der Grund hierfür aller Wahrscheinlichkeit nach in einer nicht vollständigen Verseifung der Cyangruppen liegt: es werden z. T. Harnstoffkomplexe, die auch säurelöslich sind, gebildet (die Analysen lieferten immer einen Mehrgehalt an Stickstoff), und diese Komplexe müssen erst durch weiteres Verseifen zerstört werden; arbeitet man bei Wasserbad-Temperatur, so bleibt glücklicherweise der Oxydring des Morphin-Moleküls auch bei längerem Erwärmen intakt, so daß sich schließlich auf diese Weise die Reindarstellung des Normorphins und Norkodeins durchführen ließ²⁾.

Erwärmt man Cyan-norkodein mit der 30-fachen Menge 6-proz. Salzsäure 8 Stunden lang — auch ein 24-stündiges Erwärmen schadet nichts —, so ist die Verseifung ganz zu Ende, und die gelbe Flüssigkeit scheidet beim Erkalten eine große Menge des schon von Diels und Fischer beobachteten, schön krystallisierten Norkodein-chlorhydrats ab. Ohne dieses Salz abzutrennen, setzt man Soda und Chloroform zu, schüttelt einige Minuten, trennt die Chloroformschicht, in der sich das gesamte Norkodein befindet, von der klaren sodaalkalischen Lösung ab und erhält beim Abdestillieren des Chloroforms sofort das feste, nicht im geringsten klebrige Norkodein vom Schmp. 181°. Die Ausbeute aus 100 g Cyan-norkodein beträgt 73 g, d. h. rund 80% der Theorie. Ausgehend von 100 g Acetyl-kodein, kann man innerhalb von drei Tagen, ohne daß es erforderlich wäre, die Zwischenprodukte der Reaktion zu reinigen, mit Leichtigkeit 55 g der für weitere Versuche genügend reinen sekundären Base gewinnen. Zur völligen Reinigung wurde das Norkodein, dessen Löslichkeitsverhältnisse wir genau so wie Diels und Fischer fanden, in der nötigen Menge heißen Alkohols gelöst und 12 Stunden in der Kälte stehen gelassen. Die Menge des in schönen Blättchen abgeschiedenen, bei 184° schmelzenden Produkts betrug 38—39 g, d. h. 70% der

¹⁾ Vergl. weiter unten.

²⁾ Der Name Normorphin und Norkodein erscheint uns geeigneter als der von Diels und Fischer benutzte: *N*-Demethylo-kodein. Wahrscheinlich wird es sich aber im Laufe der Zeit nötig erweisen, für die sekundären Basen der Morphinreihe noch einfachere Bezeichnungen einzuführen.

Theorie (oder 38%, bezogen auf das Ausgangskodein), während Diels und Fischer mit Hilfe des Azodicarbonsäureesters aus 10 g Kodein nur 4 g Norkodein-chlorhydrat, und aus 10 g Salz nur 4 g reines Norkodein (d. h. 16%, bezogen auf die Ausgangsbasis) gewinnen konnten.

0.1588 g Sbst.: 0.4164 g CO₂, 0.0959 g H₂O. — 0.1633 g Sbst.: 7.2 ccm N (18°, 752 mm).

C₁₇H₁₉O₃N. Ber. C 71.58, H 6.66, N 4.91.
Gef. • 71.51, » 6.71, » 5.02.

Von den Salzen des Norkodeins sind das Sulfat, Nitrat, Acetat leicht, die Salze mit Halogenwasserstoffsäuren schwer in Wasser löslich. Das Chlorhydrat krystallisiert, was Diels und Fischer nicht anführen, mit 3 Mol. Krystallwasser, welches nicht im Exsiccator, wohl aber im Vakuum bei 120° abgegeben wird. Schmp. 309°.

0.2138 g Sbst.: 0.0301 g H₂O. — 0.1223 g Sbst.: 0.2450 g CO₂, 0.0782 g H₂O. — 0.1532 g Sbst.: 5.2 ccm N (22°, 764 mm). — 0.1566 g Sbst.: 0.0590 g AgCl.

C₁₇H₂₀O₃NCl + 3 H₂O. Ber. C 54.33, H 6.92, N 3.73, Cl 9.42, H₂O 14.38.
Gef. • 54.63, » 7.16, » 3.85, » 9.32, » 14.08.

0.1388 g Sbst. (trocken): 0.3226 g CO₂, 0.0774 g H₂O.

C₁₇H₂₀O₃NCl. Ber. C 63.45, H 6.22.
Gef. » 63.39, » 6.24.

Mit Platinchlorid liefert es ein in gelben Blättchen krystallisierendes wasserfreies Platinsalz vom Schmp. 239°.

0.1732 g Sbst.: 0.0172 g Pt.

C₃₄H₄₀O₆N₂Cl₆Pt. Ber. Pt 19.90. Gef. Pt 19.86.

Das Jodhydrat (Schmp. 257°) enthält 2 H₂O, die auch erst über 100° im Vakuum entweichen.

0.3695 g Sbst.: 0.0292 g H₂O.

C₁₇H₂₀O₃NI + 2 H₂O. Ber. H₂O 8.02. Gef. H₂O 8.17.

0.1594 g Sbst. (trocken): 0.2864 g CO₂, 0.0703 g H₂O, 0.0485 g I¹⁾.

C₁₇H₂₀O₃NI. Ber. C 49.39, H 4.84, I 30.75.
Gef. » 49.00, » 4.93, » 30.43.

Das Pikrat ist in Alkohol schwer löslich, krystallisiert aber schlecht.

Bezüglich der Diacetylverbindung des Norkodeins sind wir zum selben Resultat wie Diels und Fischer gekommen. Während durch Essigsäureanhydrid der Wasserstoff sowohl der NH-Gruppe als auch der alkoholischen Hydroxylgruppe substituiert wird, kann man mit salpetriger Säure und mit Senfölen eine Substitution bloß am Imido-Komplex erzielen.

Übergießt man Norkodein mit etwas überschüssigem Phenylsenföl, so geht es auf dem Wasserbade erst in Lösung; sehr bald scheidet sich aber der

¹⁾ Nach Dennstedt.

festen Phenylthioharnstoff, $C_{16}H_{14}O(N.CS.NH.C_6H_5)(OCH_3)OH$, als farblose, in Alkohol kaum lösliche Masse ab, die nach dem Auskochen mit Alkohol bei 210° schmilzt.

0.1460 g Subst.: 8.8 ccm N (16° , 741 mm).

$C_{24}H_{24}O_3N_2S$. Ber. N 6.66. Gef. N 6.81.

Essigsäure oder schwefelsäure Lösungen des Norkodeins trüben sich auf Zusatz von Natriumnitrit und scheiden alsbald (die Abscheidung dauert in großer Verdünnung mehrere Stunden) das Nitrosoderivat als feines Pulver ab. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol, der die Verbindung heiß sehr schwer, kalt fast gar nicht löst, erhält man schöne, gelbe Blättchen vom Schmp. 246° .

0.1226 g Subst.: 0.2917 g CO_2 , 0.0661 g H_2O .

$C_{17}H_{18}O_4N_2$. Ber. C 64.97, H 5.73.

Gef. > 64.89, > 5.99.

Zur Darstellung des Normorphins verfährt man genau wie beim Norkodein; die nach 8-stündigem Erwärmen resultierende gelbe, salzsaure Lösung scheidet beim Abkühlen kein schwer lösliches Chlorhydrat ab; setzt man Natriumcarbonat zu, so scheidet sich im Augenblick, wo die Flüssigkeit schwach alkalische Reaktion annimmt, das in kaltem Wasser außerordentlich schwer lösliche Normorphin als dicker Brei von weiß-grauen Krystallnadeln ab, deren Menge durch weiteren Zusatz von Soda keine Vermehrung erfährt. Nach gutem Auswaschen mit Wasser und Trocknen im Vakuum schmilzt die Base bei $262-263^\circ$ und erweist sich als recht rein (Ausbeute aus 100 g Cyankörper 84 g, d. h. 72% der Theorie).

0.1439 g Subst.: 6.5 ccm N (19° , 752 mm).

$C_{16}H_{17}O_3N$. Ber. N 5.17. Gef. N 5.11.

In vollständig analysenreinen Zustand — die C-Bestimmungen des Rohprodukts ergeben $0.6-0.9\%$ Kohlenstoff zu wenig — kann die Verbindung leider nicht übergeführt werden, da sie von Lösungsmitteln wie Chloroform und Äther nicht merklich aufgenommen wird, von Wasser und Alkohol dagegen, die sie in der Wärme zu rund 1.5% resp. 1% , in der Kälte dagegen nur wenig aufnehmen, selbst bei schnellem Arbeiten unter Dunkelfärbung zersetzt wird. Diese Zersetzung hängt mit der alkalischen Reaktion der Lösungen zusammen und wird zu einer sehr umfangreichen bei Gegenwart von Alkali: aus einer Lösung in wäßriger 10-prozentiger Natronlauge kann man nach 15 Minuten langem Stehen durch Zusatz von Salzsäure und dann von Soda nur noch 50% unverändertes Normorphin, nach $\frac{1}{2}$ Stunde nur noch 30% zurückgewinnen; der Rest geht in eine leicht lösliche Phenolbase über, deren Untersuchung uns noch beschäftigt. — Ganz rein lassen sie dagegen beim Normorphin mit Leichtigkeit eine Reihe von Salzen und Derivaten fassen.

Das Chlorhydrat ist bedeutend leichter löslich als das Norkodein-chlorhydrat und scheidet sich beim Erkalten einer ziemlich konzentrierten warmen Lösung in prachtvollen Krusten ab. Es schmilzt bei 305° unter Aufschäumen und enthält 1 Mol. Krystallwasser, das im Vakuum bei 120° weggeht.

0.1363 g Sbst.: 0.0074 g H₂O. — 0.1290 g Sbst.: 0.0578 g AgCl.

C₁₆H₁₈O₃NCl + H₂O. Ber. H₂O 5.53, Cl 10.91.

Gef. » 5.43, » 11.08.

0.1277 g Sbst. (trocken): 0.2920 g CO₂, 0.0669 g H₂O.

C₁₆H₁₈O₃NCl. Ber. C 62.44, H 5.85.

Gef. » 62.36, » 5.86.

Mit Platinchlorid liefert es ein mit 3H₂O krystallisierendes Doppelsalz, das sich erst beim Reiben nach einigen Augenblicken abscheidet, bei 220° schwärzt und bei 230—231° schmilzt.

0.1090 g Sbst.: 0.1524 g CO₂, 0.0434 g H₂O. — 0.1353 g Sbst.: 0.1147 g AgCl, 0.0260 g Pt.

C₃₂H₃₆O₆N₂Cl₆Pt + 3H₂O. Ber. C 38.17, H 4.18, Cl 21.17, Pt 19.38.

Gef. » 38.13, » 4.45, » 20.97, » 19.22.

Das Sulfat, das in Wasser ziemlich leicht löslich ist, krystallisiert mit 3H₂O[(C₁₆H₁₇O₃N)₂H₂SO₄ + 3H₂O ber. H₂O 7.78, gef. H₂O 7.80], das Pikrat ist wie Norkodein in Alkohol schwer löslich und wenig krystallisationsfreudig.

Erhitzt man die Base mit der doppelten Gewichtsmenge Essigsäureanhydrid unter Zusatz von etwas Natriumacetat 15 Minuten zum Sieden und gießt in kaltes Wasser, so scheidet sich die Triacetyl-Verbindung als allmählich erstarrendes Öl ab; sie ist spielend leicht löslich in Alkohol und wird beim Verdunsten der wäßrig-alkoholischen Lösung in schönen, tafelförmigen Krystallen vom Schmp. 164° erhalten.

0.1339 g Sbst.: 4.4 ccm N (17°, 733 mm).

C₂₂H₂₈O₆N. Ber. N 3.53. Gef. N 3.66.

Beim Schütteln mit Benzoylchlorid und Alkali in der Kälte nimmt das Normorphin — im Einklang mit dem Verhalten des Cyan-normorphins — zwei Benzoylgruppen (am Stickstoff und am Phenol-Hydroxyl) auf: das in Säuren und Alkalien unlösliche Dibenzoylderivat kommt aus Alkohol, der es leicht in der Wärme, schwer in der Kälte löst, in weißen Blättchen vom Schmp. 208° heraus.

0.2069 g Sbst.: 0.5701 g CO₂, 0.1045 g H₂O.

C₃₀H₂₅O₅N. Ber. C 75.16, H 5.22.

Gef. » 75.15, » 5.61.

Beim Erhitzen mit Phenylsenföl endlich wird nur der Imino-Komplex des Normorphins verändert: der wie beim Norkodein isolierte Phenylthioharnstoff, C₁₆H₁₄O(N.CS.NH.C₆H₅)(OH)₂, der sich in allen organischen Lösungsmitteln äußerst schwer löst, aber leicht von Alkali aufgenommen wird, schmilzt nach dem Auskochen mit Alkohol bei 245° und stellt ein feines, farbloses Pulver dar.

0.0981 g Sbst.: 6.5 ccm N (25°, 743 mm).

$C_{22}H_{29}O_3N_2S$. Ber. N 6.89. Gef. N 7.18.

Während daz Normorphin gegen verdünnte Säuren ganz beständig ist — bei seiner Darstellung kann man das Erwärmen, ohne die Ausbeute zu beeinträchtigen, auf 24 Stunden ausdehnen —, wird es von konzentrierter Salzsäure sehr leicht verändert: schon nach 1½-stündigem Erwärmen auf dem Wasserbade ist es völlig umgewandelt, und zwar in eine durch Ammoniak in farblosen Flocken fällbare, in Äther leicht lösliche Phenolbase, die sich an der Luft sehr schnell unter Grün- und Violettfärbung verändert und zweifellos das Nor-apomorphin darstellt; darauf weist ihr physiologisches Verhalten hin, welches laut einer freundlichen Mitteilung von Hrn. Geh.-Rat Pohl sich dem des Apomorphins ganz zur Seite stellt. Das Normorphin selber stellt pharmakologisch ein Analogon des Morphins dar, bis auf kleine Verschiedenheiten, die bei anderer Gelegenheit besprochen werden sollen. Auch die bekannten Farbenreaktionen des Morphins zeigt das Normorphin mit derselben Schärfe, nur ist zu bemerken, daß die Färbung mit Eisensalzen nicht rein blau, sondern mehr grün ist. Sein Geschmack ist genau so bitter wie der des Morphins.

Wenn auch aus dem mitgeteilten Tatsachenmaterial mit größter Wahrscheinlichkeit folgt, daß das Skelett des Morphins und Kodeins auf dem zu den sekundären Nor-Basen führenden Wege keinerlei Veränderungen erlitten hat, insbesondere, daß keine Öffnung des Oxydringes durch die Einwirkung der wäßrigen verdünnten Säure erfolgt ist, so schien es uns doch bei dem labilen Bau des Morphin-Moleküls zweckmäßig, durch Rückwärts-Methylierung einen direkten Beweis dafür zu erbringen. Dieser Beweis gelingt sehr leicht: digeriert man 1 Mol. Normorphin mit einer alkoholischen Lösung von 2 Atomen Na und 3 Mol. $I\text{CH}_3$, oder 1 Mol. Norkodein mit 1 Atom Na und 2 Mol. $I\text{CH}_3$, so scheidet sich alsbald das bekannte Kodein-jodmethylat ab, das sich in beiden Fällen identisch mit einem aus Morphin resp. Kodein dargestellten Präparat erwies.

0.1016 g Sbst.: 0.0544 g AgI.

$C_{19}H_{24}O_3NI$. Ber. I 28.8. Gef. I 28.94.

Zum Überfluß wurde es noch durch Alkali¹⁾ in das bei 118° schmelzende α -Methylmorphimethin verwandelt.

O-Isoamyl-normorphin, $C_{16}H_{14}O(NH)(OC_5H_{11})OH$.

Wie das Jodmethyl²⁾, so kann man natürlich auch andre Halogenverbindungen zur Einwirkung auf das Cyan-normorphin in alkalisch-

¹⁾ Knorr, B. 27, 1144 [1894].

²⁾ Vergl. S. 2322.

alkoholischer Lösung bringen. Nimmt man z. B. Isoamyljodid, so erhält man das Cyan-isoamyl-normorphin, $C_{16}H_{14}O(N.CN)(OC_5H_{11})OH$, das sich fest abscheidet, in Alkohol schwer löslich ist und bei 225° schmilzt (Ausbeute 65 %).

0.1138 g Sbst.: 8 ccm N (19° , 741 mm).

$C_{22}H_{20}O_3N_2$. Ber. N 7.65. Gef. N 7.84.

Mit 6-prozentiger Salzsäure verwandelt es sich — vollständig allerdings erst nach 30-stündigem Erwärmen — in die in der Überschrift genannte Base, die ganz wie das Norkodein isoliert wird, und, bis auf die größere Löslichkeit in Äther, ähnliche Eigenschaften besitzt; sie ist farblos und schmilzt bei 100° .

0.1121 g Sbst.: 4.4 ccm N (18° , 747 mm).

$C_{21}H_{27}O_3N$. Ber. N 4.11. Gef. N 4.43.

Das Chlorhydrat ist in Wasser schwer, in Alkohol leichter löslich; es erweist sich nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther wasserfrei und schmilzt bei 278° .

0.0926 g Sbst.: 0.0348 g AgCl.

$C_{21}H_{28}O_3N.Cl$. Ber. Cl 9.40. Gef. Cl 9.30.

Die Nitrosoverbindung ist fest, in Alkohol nicht leicht löslich und schmilzt bei 186° .

0.0896 g Sbst.: 6.2 ccm N (18° , 753 mm).

$C_{21}H_{26}O_4N_2$. Ber. N 7.57. Gef. N 7.88.

Sie läßt sich — und dasselbe tun auch Nitroso-norkodein und andre Analoga dieser Reihe — leicht zu auffallend beständigen, schön krystallisierten Hydrazinen reduzieren, die ihrer optischen Aktivität wegen allgemeineres Interesse bieten, und die wir in einer der folgenden Abhandlungen beschreiben werden.

Phenyläthyl-norkodein, $C_{16}H_{14}O(N.CH_2.CH_2.C_6H_5)(OCH_3)OH$.

Die Alkylierung des sekundären Stickstoffs im Norkodein gelingt sehr leicht — sowohl mit Hilfe einfacherer als auch etwas komplizierterer Halogenkörper. Die in der Überschrift genannte Base wird z. B. erhalten, wenn man 2 Mol. Norkodein mit 1 Mol. β -Jodäthylbenzol, I. $(CH_2)_2.C_6H_5$, in wenig Chloroform 7 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, ohne Rücksicht auf den abgeschiedenen Krystallbrei Sodalösung und mehr Chloroform zusetzt, ordentlich durchschüttelt, die Chloroformschicht abtrennt, verdunstet, das zurückbleibende Gemenge von Norkodein und der neuen tertiären Base in Essigsäure öst, von Spuren von Unlöslichem abfiltriert, Natriumnitrit zusetzt, und nach einigem Stehen von Nitroso-norkodein abfiltriert. Das letztere muß noch mit heißem Wasser ausgezogen werden, da es reichliche

Mengen des schwer löslichen Nitrits der tertiären Base enthält¹⁾. Man schüttelt die schwach gelb gefärbte, saure Lösung zur Reinigung mit Äther aus, entfernt den gelösten Äther und erhält nunmehr auf Zusatz von Soda eine voluminöse Fällung des sofort reinen Phenäthyl-norkodeins (Ausbeute 65 %). Die Base schmilzt nach dem Trocknen über Phosphorpentoxyd in Alkoholdampf bei 114°, ist sehr leicht löslich in Alkohol, ziemlich leicht löslich in Äther, gar nicht in Petroläther.

0.1512 g Sbst.: 0.4275 g CO₂, 0.0920 g H₂O. — 0.0999 g Sbst.: 3.4 ccm N (20°, 753 mm).

C₂₅H₃₇O₃N. Ber. C 77.12, H 6.81, N 3.60.

Gef. » 77.15, » 6.94, » 3.84.

Das Sulfat ist in Wasser leicht löslich; schwerer löslich sind das Nitrat und besonders das Chlorhydrat, das sich wasserfrei in kleinen Schüppchen abscheidet und bei 277° schmilzt.

0.1572 g Sbst.: 0.4049 g CO₂, 0.0879 g H₂O, 0.0129 g Cl.

C₂₅H₂₈O₃NCl. Ber. C 70.50, H 6.58, Cl 8.34.

Gef. » 70.25, » 6.26, » 8.21.

Das Platinsalz ist gleichfalls wasserfrei, eigelb gefärbt und schmilzt bei 216–217°.

0.1444 g Sbst.: 0.0234 g Pt.

C₄₀H₅₆O₆N₂Cl₆Pt. Ber. Pt 16.43. Gef. Pt 16.20.

Thebain, Tetrahydro-thebain und Bromcyan.

Wenn man Thebain in Chloroform-Lösung mit Bromcyan versetzt, so findet eine ziemlich bedeutende Erwärmung und sofortige Gelbfärbung der Flüssigkeit statt. Einerlei nun, ob man die Reaktion sich längere Zeit hindurch in der Kälte abspielen läßt, oder ob man sie durch 1–2-stündiges Erwärmen auf dem Wasserbade zu Ende führt, das Ergebnis ist immer dasselbe: die sich allmählich braunrot färbende Flüssigkeit scheidet auf Zusatz von Äther in einer ca. 20 % der angewandten Base entsprechenden Menge einen festen Körper ab, der sich als Bromhydrat des Thebains (Schmp. 212°) erweist; das Filtrat hinterläßt nach dem Abdunsten des Chloroforms und Äthers und nachdem das überschüssige Bromcyan durch längeres Evakuieren vollständig vertrieben worden ist, ein dunkles, rotes, nicht destillierbares Öl, das auch nach wochenlangem Stehen nicht krystallisiert und im Durchschnitt 14 % Brom gegenüber den 19 %, die sich für [Thebain + BrCN] berechnen, enthält: es findet offenbar, wie dies früher bei andren Aufspaltungen durch Bromcyan beobachtet worden ist, sekundär partiell Bromwasserstoffaustritt statt, der ja die Bildung des Thebainbromhydrats erklärt. Durch längeres starkes Abkühlen

¹⁾ Auch das Kodein-nitrit ist in Wasser schwer löslich.

und Digerieren mit kaltem Äther gelang es uns in der Tat, eine der Formel [Thebain + BrCN - BrH] entsprechend zusammengesetzte bromfreie Verbindung (ber. C 71.43, H 5.95, N 8.34, gef. C 71.11, H 5.92, N 8.63) vom Schmp. 147° zu fassen, sie läßt sich aber nicht in einer zur näheren Untersuchung ausreichenden Menge isolieren.

Bezüglich des Tetrahydro-thebains, welches ein amorphes, bei 75—90° unscharf schmelzendes Pulver darstellt, möchten wir nur erwähnen, daß die mit Bromcyan behandelte Chloroformlösung mit Äther ein wasserlösliches Produkt vom Charakter eines quartären Bromids, gemengt mit einem zweiten, wasser- und säureunlöslichen, bromfreien Stoff, ausfallen läßt. Der letztere, der z. T. auch im Chloroform-Äther-Filtrat enthalten ist, schmilzt bei 190—200° und enthält 9.6% Stickstoff, während sich für Cyan-tetrahydro-northebain 8.59% Stickstoff berechnen; das erstere Produkt (Schmp. 180—190°) weist einen mit dem Tetrahydro-thebain-brommethylat gut stimmenden Bromgehalt auf (ber. Br 19.51, gef. Br 19.51), ist aber im Kohlenstoffgehalt etwas verschieden. Wir werden die Untersuchung fortsetzen, sobald es uns gelungen sein wird, eine Reinigungsmethode für das sehr schlecht krystallisierende Tetrahydro-thebain zu finden.

Der Fabrik Hoffmann-La Roche in Basel, die uns bei dieser Arbeit in liberalster Weise mit wertvollem Ausgangsmaterial unterstützt hat, möchten wir auch an dieser Stelle bestens danken.

331. Hans Fischer: Über Mesobilirubin.

[Aus dem Physiol. Institut der Universität München.]

(Eingegangen am 6. Juli 1914.)

Unterwirft man Hämin der gelinden Reduktion, so erhält man unter Eisenaustritt Mesoporphyrin¹⁾, das dann weiterhin auf reaktivem Wege in eine farblose Verbindung Porphyrinogen²⁾ übergeführt werden kann. Auf die Analogie zwischen Porphyrinogen und Hemibilirubin, dem Reduktionsprodukt des Bilirubins, wurde schon früher aufmerksam gemacht. Neuerdings ist es mir nun gelungen, auch das Analogon des Mesoporphyrins beim Gallenfarbstoff zu fassen, und zwar zunächst durch Einwirkung von Wasserstoff auf Bilirubin bei Gegenwart von Palladium³⁾. In Ana-

¹⁾ Nencki und Zaleski, H. 84, 997.

²⁾ Fischer, Bartholomäus und Röse, H. 84, 262.

³⁾ Vergl. Fischer und Hahn, H. 91, 175.