

## 64. Über einige Ester des Phenols und Morphins mit Aminosäuren und Peptiden

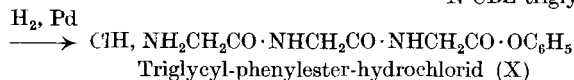
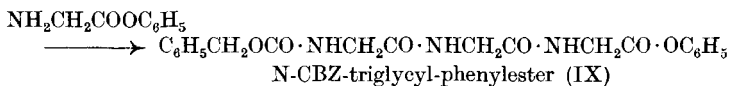
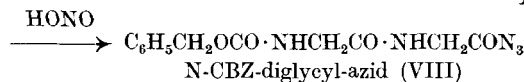
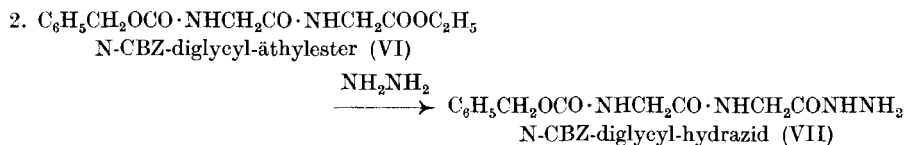
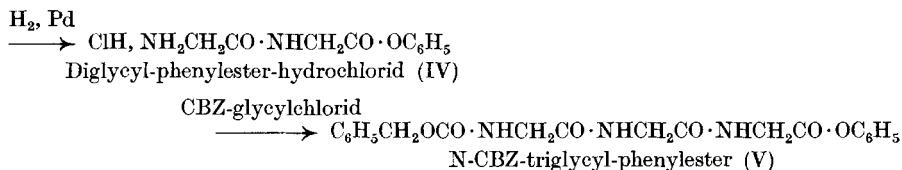
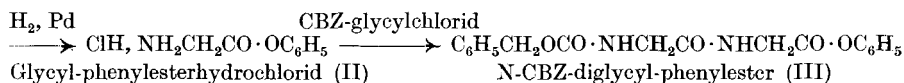
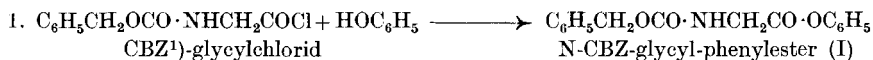
von P. Karrer und H. Heynemann.

(29. I. 48.)

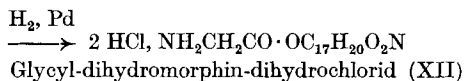
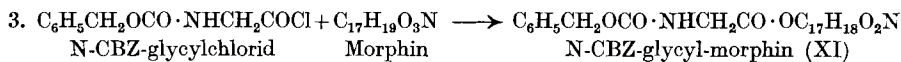
Zur Überführung in wasserlösliche Formen werden oft Glucoside von Verbindungen dargestellt, deren Löslichkeit in Wasser beschränkt ist. Manchmal zeigen solche Glucoside auch veränderte physiologische Eigenschaften. Es ist vorauszusehen, dass die Veresterung schwer löslicher Alkohole und Phenole mit gewissen Aminosäuren ebenfalls zu in Wasser leicht löslichen Derivaten führen muss, obwohl hierüber noch sehr wenige Erfahrungen vorliegen.

Wir haben einige solche Verbindungen hergestellt, die im Folgenden beschrieben werden. Es handelt sich um Derivate des Phenols und Dihydromorphins, die auch bezüglich ihrer bactericiden bzw. narkotischen Wirkung mit den Grundkörpern verglichen worden sind.

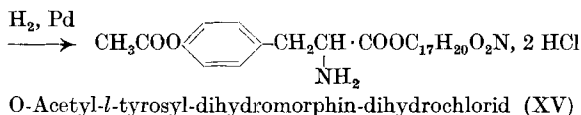
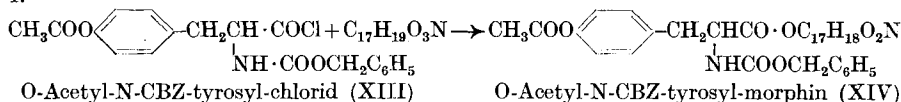
Die durchgeführten Reaktionen ergeben sich aus folgender Übersicht:



<sup>1)</sup> CBZ = Carbobenzoxo.



4.



Aus den vorstehenden Reaktionsschemata ist ersichtlich, dass wir die Phenole (Phenol, Morphin) mit den Carbobenzoxy-amino-säurechloriden veresterten und hierauf in einigen Fällen nach der Abspaltung des Carbobenzoxyrestes die Ester durch weitere Einwirkung von Carbo-benzoxy-glycylchlorid bzw. Carbobenzoxy-diglycyl-azid in Di- und Tripeptide verwandelten.

Die Abspaltung der Carbobenzoxygruppen geschah in der von *M. Bergmann* empfohlenen Weise, d. h. durch Reduktion mittels Wasserstoff und Palladium. Die Carbobenzoxyderivate des Glycyl-morphins und O-Acetyltyrosyl-morphins wurden hierbei in Derivate des Dihydro-morphins übergeführt.

Der Erwartung gemäss erwiesen sich die Glycyl-, Diglycyl- und Triglycylphenylester sowohl als Hydrochloride wie als freie Ester in Wasser leicht löslich. Glycyl-dihydromorphin löst sich nur als Hydrochlorid leicht, als Base schwerer, O-Acetyl-*l*-tyrosyl-dihydromorphin sehr schwer.

Die baktericiden Wirkungen der Glycyl-, Diglycyl- und Triglycylphenylester entsprachen ungefähr ihrem Gehalt an Phenolrest; die Substanzen bieten also gegenüber der Carbonsäure keine nennenswerten Vorteile. — Glycyl-dihydromorphin-dihydrochlorid und O-Acetyl-*l*-tyrosyl-dihydromorphin-dihydrochlorid wirken ungefähr in der gleichen Dosis toxisch wie Dihydro-morphin (Versuche an der Maus); ihre analgetischen Eigenschaften (an Meerschweinchen und Ratten geprüft) sind stärker als diejenigen des Morphins, wie dies auch für Dihydromorphin bekannt ist.

### Experimenteller Teil.

#### N-Carbobenzoxy-glycyl-chlorid.

6 g Carbobenzoxy-glykokoll wurden fein pulverisiert mit 20 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äther und 6,2 g pulverisiertem Phosphorpentachlorid etwa 20 Minuten unter Eiskühlung geschüttelt. Nach dieser Zeit war bis auf wenig PCl<sub>5</sub> alles gelöst. Um von diesem Rückstand

abfiltrieren zu können, wurde die ganze Operation in dem in der Zeichnung abgebildeten Kolben mit Schliffen (und Kippvorrichtung) ausgeführt. Nach beendeter Reaktion wurde die Apparatur langsam um  $180^\circ$  gedreht. Dabei floss die ätherische Lösung in kurzer Zeit durch die Glaswolle in den zweiten Kolben.

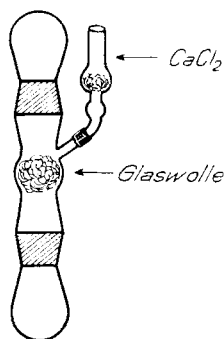


Fig. 1.

Dieser zweite Rezipient wurde darauf rasch unter eine bereitgestellte Destillationsapparatur gebracht und der Äther im Vakuum möglichst vollständig abdestilliert.

Das zurückbleibende, fast farblose Öl hat man mit trockenem Petroläther übergossen und bei  $-10^\circ$  zweimal mit weiteren Portionen Petroläther gut durchgeschüttelt. Die sirupöse Masse wurde in wenig Äther aufgenommen und nochmals mit Petroläther gefällt.

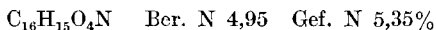
Zur Bereitung der Dipeptide haben wir das Säurechlorid in absolutem Äther aufgenommen und direkt weiterverarbeitet.

#### N-Carbobenzoxo-glycyl-*l*-leucin.

Die auf die beschriebene Art hergestellte Lösung des N-Carbobenzoxo-glycylchlorids in Äther wurde unter Rühren und guter Kühlung langsam in eine Lösung von 4 g *l*-Leucin in  $15\text{ cm}^3$  4-n. NaOH eingetropt, die Reaktionsflüssigkeit durch Zusatz von weiteren  $10\text{ cm}^3$  4-n. NaOH alkalisch gehalten und nach Beendigung der Reaktion vorsichtig angesäuert. Es schied sich ein Öl ab, das man in Äther aufnahm. Den ätherischen Auszug haben wir mit einer konzentrierten Bicarbonatlösung geschüttelt, wobei sich das Dipeptid in der wässrigen Schicht auflöste. Unter Kühlung wurde die Bicarbonatlösung daraufhin angesäuert, ausgeäthert, die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Es hinterblieb ein Sirup, den man in wenig Essigester löste. Über Nacht krystallisierten 3 g Carbobenzoxo-glycyl-*l*-leucin aus.

#### N-Carbobenzoxo-glycinphenylester (I).

32 g CBZ-glykokoll wurden mittels Phosphorpentachlorid in das Säurechlorid übergeführt und nach mehrmaligem Auswaschen mit Petroläther in  $100\text{ cm}^3$  trockenem Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung des Säurechlorids hat man darauf zu einer auf  $-10^\circ$  gehaltenen Lösung von 14,5 g Phenol in  $150\text{ cm}^3$  n. NaOH unter starkem Rühren tropfenweise zugegeben. Nach kurzer Zeit begann sich der Ester als weisser Niederschlag abzuscheiden. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine halbe Stunde bei  $0^\circ$  gerührt und dann langsam die Reaktionsflüssigkeit auf Zimmertemperatur gebracht. Den als flockiger Niederschlag entstandenen Phenylester haben wir abfiltriert, getrocknet und aus 70%igem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute: 16 g, Smp.  $67-68^\circ$ .



## Glycin-phenylester-hydrochlorid (II).

16 g CBZ-glycyl-phenylester wurden in 200 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Alkohol gelöst und mit dem aus 4 g Palladiumchlorid hergestellten Palladiumschwarz-Katalysator sowie 59 cm<sup>3</sup> 0,9925 n. alkoholischer Salzsäure versetzt.

Man leitete während 9 Stunden einen kräftigen Wasserstoffstrom durch die gut gerührte Reaktionsflüssigkeit und filtrierte darauf vom Katalysator ab.

Die alkoholische Lösung wurde zuerst unter gewöhnlichem Druck, zuletzt im Vakuum eingengt, der Rückstand in absolutem Alkohol aufgenommen und zur Krystallisation über Nacht in den Eisschrank gestellt. Ausbeute: 7 g. Zersp.: 206°.

$C_8H_{10}O_2NCl$	Ber. C 51,20	H 5,37%
(187,58)	Gef. „ 51,09	„ 5,43%

## N-CBZ-diglycyl-phenylester (III).

6,5 g Glycyl-phenylester-hydrochlorid wurden bei  $-10^{\circ}$  mit einer Lösung von 6 g Kaliumcarbonat in 10 cm<sup>3</sup> Wasser und 50 cm<sup>3</sup> Essigester gut durchgeschüttelt, der Essigester drei- bis viermal durch neuen ersetzt, die vereinigten Essigesterauszüge kurze Zeit über Natriumsulfat getrocknet und in das zur Kupplung bereitgehaltene Reaktionsgefäß filtriert. Hierauf haben wir eine kurz zuvor bereitete Lösung von 6,5 g CBZ-glycylchlorid in 30 cm<sup>3</sup> trockenem Äther unter guter Kühlung innerhalb von 10 Minuten zugegeben. Bei kräftigem Rühren begann sich nach kurzer Zeit aus dem Essigester-Äthergemisch ein krystalliner Niederschlag des Hydrochlorids abzuschneiden. Man rührte etwa eine Stunde, filtrierte vom Niederschlag, wusch das Filtrat mit Bicarbonat und dann mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat, filtrierte und engte im Vakuum ein. Es hinterblieben 2 g Dipeptidester. Durch Auskochen des Niederschlages mit Essigester wurden weitere 1,5 g Dipeptidester gewonnen. Das Produkt haben wir aus Essigester umkrystallisiert. Smp. 139°.

2,2 g Glycylphenylester-hydrochlorid wurden zurückgewonnen.

$C_{18}H_{18}O_5N_2$	Ber. C 63,11	H 5,30%
(342,14)	Gef. „ 62,73	„ 5,01%

## Diglycyl-phenylester-hydrochlorid (IV).

3,4 g N-CBZ-diglycylphenylester wurden in 800 cm<sup>3</sup> Alkohol heiss gelöst und mit 12 cm<sup>3</sup> 0,9925 n. alkoholischer Salzsäure sowie dem aus 2 g Palladiumchlorid hergestellten Palladiumschwarz-Katalysator versetzt. Unter kräftigem Rühren hat man einen starken Wasserstoffstrom eingeleitet und die Reaktionsflüssigkeit 6 Stunden lang unter diesen Bedingungen gehalten.

Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und die alkoholische Lösung im Vakuum eingengt. Es hinterblieb ein Sirup, der sich durch Auflösen in wenig absolutem Alkohol zum Krystallisieren bringen liess. Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol erhielt man 2 g Diglycyl-phenylester-hydrochlorid vom Smp. 174—176°.

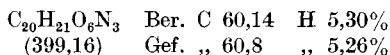
$C_{10}H_{13}O_3N_2Cl$	Ber. N 11,5	Gef. N 11,95%
------------------------	-------------	---------------

## N-CBZ-triglycylphenylester (V).

1,5 g Diglycyl-phenylester-hydrochlorid wurden mit einer Lösung von 1,5 g Pottasche in 3 cm<sup>3</sup> Wasser und 10 cm<sup>3</sup> Essigester bei  $-10^{\circ}$  gut durchgeschüttelt, die Essigesterschicht zweimal durch Dekantieren entfernt und ersetzt. Die vereinigten Essigesterauszüge haben wir rasch getrocknet, vom Natriumsulfat abfiltriert und hierauf eine kurz zuvor bereitete Lösung von 0,6 g N-CBZ-glycylchlorid in 10 cm<sup>3</sup> Chloroform in mehreren Portionen innerhalb von 5 Minuten unter Eiskühlung zugesetzt. Es schied sich sofort ein Niederschlag ab, von dem man nach einer Stunde abfiltrierte.

Die Chloroform-Essigesterlösung hat man im Vakuum eingengt, wobei sich 50 mg Tripeptid krystallin abschieden.

Durch Aufnehmen des Niederschlags in 50 cm<sup>3</sup> gewöhnlichem Alkohol liessen sich noch weitere 150 mg reines Tripeptid gewinnen. Smp. 191°.



Darstellung des Triglycylphenylester-hydrochlorids durch Verwendung der Curtius'schen Azidmethode.

#### N-Carbobenzoxo-diglycyl-äthylester (VI).

10 g Glykokollester-hydrochlorid wurden mit 10 g Kaliumcarbonat in 25 cm<sup>3</sup> Wasser und 300 cm<sup>3</sup> Essigester in mehreren Portionen ausgeschüttelt, die Lösung des freien Esters kurze Zeit über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann mit einer Lösung von 8 g N-CBZ-glycyl-chlorid in 80 cm<sup>3</sup> trockenem Äther tropfenweise und unter starkem Rühren versetzt. Man kühlte das Reaktionsgemisch auf -10°. Nach kurzer Zeit begann sich das Hydrochlorid abzuscheiden. Man rührte eine Stunde lang und liess die Essigester-Äther-Lösung sich langsam auf Zimmertemperatur erwärmen.

Der Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat mit Bicarbonatlösung, Wasser, verdünnter Salzsäure und wieder Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Es krystallisierten 8 g CBZ-diglycyl-äthylester aus. Umkrystallisation aus Alkohol.

#### N-Carbobenzoxo-diglycyl-hydrazid (VII).

8 g CBZ-diglycyl-äthylester wurden in der Wärme in 15 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gelöst und nach Zugabe von 2,5 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat eine Stunde am Rückflusskühler erhitzt. Beim Erkalten erstarrte das Ganze zu einer weissen Krystallmasse, die man mit wenig absolutem Alkohol und Äther wusch.

Man krystallisierte das Hydrazid aus 100 cm<sup>3</sup> absolutem, siedendem Alkohol um. Ausbeute 7 g. Smp. 167—169°.

#### N-Carbobenzoxo-diglycyl-azid (VIII).

5 g CBZ-diglycyl-hydrazid wurden in 107 cm<sup>3</sup> Wasser unter Zusatz von 12 cm<sup>3</sup> 3,6 n. Salzsäure gelöst, die Flüssigkeit auf 0° abgekühlt, eine Lösung von 3,4 g kryst. (wasserhaltigem) Natriumacetat in 7 cm<sup>3</sup> Wasser zugegeben und hierauf eine Lösung von 1,35 g Natriumnitrit in 7 cm<sup>3</sup> Wasser zugetropft.

Nach einigem Umschütteln begann sich das Azid als weisser Niederschlag abzuscheiden. Nach einer Stunde filtrierte man vom gebildeten Azid ab und trocknete den voluminösen Niederschlag mehrere Tage über Phosphorpentoxyd. Ausbeute: 4,5 g. Zersetzungspunkt: 110°.

#### N-Carbobenzoxo-triglycyl-phenylester (IX).

3,5 g Glycinphenylester-hydrochlorid wurden durch Ausschütteln mit einer Lösung von 3,5 g Kaliumcarbonat in 7 cm<sup>3</sup> Wasser und 200 cm<sup>3</sup> Chloroform in den freien Ester übergeführt, die Chloroformlösung kurze Zeit über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und darauf mit einer Lösung von 3,7 g CBZ-diglycyl-azid in 350 cm<sup>3</sup> Chloroform zusammengegeben. Nach einigem Schütteln begann sich die Reaktionsflüssigkeit zu trüben. Man schüttelte einige Stunden auf der Schüttelmaschine und stellte darauf das Reaktionsgemisch über Nacht in den Eisschrank. Das gebildete Tripeptid wurde abfiltriert. Ausbeute: 3 g vom Smp. 191°.

Die Chloroformlösung haben wir mit verdünnter Salzsäure, Wasser, Bicarbonatlösung und wieder Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Aus der stark eingengten Chloroformlösung krystallisierten nur noch wenige Milligramme Tripeptid.

## Triglycyl-phenylester-hydrochlorid (X).

3 g CBZ-triglycyl-phenylester wurden in 1 Liter Alkohol heiss gelöst und in einem 2 Liter-Dreihalskolben, der mit Rückflusskühler und Gaseinleitungsrohr versehen war, der Reduktion unterworfen.

Man führte die Reduktion unter Zusatz von 9 cm<sup>3</sup> 0,9925 n. alkoholischer Salzsäure und dem aus 3 g Palladiumchlorid gewonnenen Palladiumschwarz-Katalysator durch. Während man unter gutem Rühren einen starken Wasserstoffstrom einleitete, hielt man das Reaktionsgemisch auf 65°. Dann wurde weitere zwei Stunden bei Zimmertemperatur unter Wasserstoffatmosphäre gerührt und vom Katalysator abfiltriert.

Die alkoholische Lösung haben wir zuerst unter gewöhnlichem Druck bis auf etwa 100 cm<sup>3</sup> und dann im Vakuum eingeeengt, bis ein Sirup im Kolben zurückblieb. Beim Schütteln mit trockenem Äther schied sich eine weisse, körnige Masse ab. Ausbeute an Rohprodukt 2 g. Das sehr hygroskopische Hydrochlorid wurde in wenig heissem absolutem Alkohol gelöst und mit Äther wieder ausgefällt. Man erwärmte das abgeschiedene Produkt einige Zeit mit 50 cm<sup>3</sup> Essigester und filtrierte ab. Nach dem Trocknen im Exsiccator über Phosphorpentoxyd erhielt man 1,7 g Tripeptid-chlorhydrat. Das Produkt hatte keinen scharfen Zersetzungspunkt.

Die Analysenwerte entsprechen der Summenformel Tripeptidhydrochlorid + 1 Mol. Wasser:

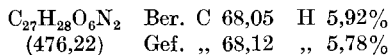
$C_{12}H_{16}O_4N_3Cl, H_2O$	Ber. C 45,06	H 5,60%
(319,64)	Gef. „ 45,41	„ 5,26%

## Carbobenzoxyglycyl-morphin (XI).

In 20 cm<sup>3</sup> n. NaOH wurden bei Zimmertemperatur 1,5 g Morphinhydrochlorid gelöst und mit 10 cm<sup>3</sup> n. Kaliumcarbonatlösung in einen kleinen Dreihalskolben gebracht, der mit einem Rührer und Tropftrichter versehen war. Man kühlte mit einer Eis — Kochsalzmischung auf - 10° ab.

2 g Carbobenzoxyglykokoll wurden wie üblich mittels Phosphorpentachlorid in absolutem Äther in das Säurechlorid verwandelt. Nachdem fast alles in Lösung gegangen war, haben wir rasch filtriert und den Äther abdestilliert. Der zurückbleibende Sirup wurde mit Petroläther versetzt und im Eisschrank nach mehrmaligem Umschütteln längere Zeit stehen gelassen. Man dekantierte den Petroläther ab und wiederholte das Auswaschen zweimal. Das inzwischen krystallin gewordene Säurechlorid wurde in absolutem Äther aufgenommen und die Flüssigkeit unter peinlichster Vermeidung von Feuchtigkeit Zutritt auf Zimmertemperatur erwärmt. Hierauf brachte man die ätherische Lösung des Säurechlorids in den Tropftrichter der Apparatur, verschloss mit einem Chlorcalciumrohr und liess unter guter Kühlung und starkem Rühren langsam die ätherische Lösung zu der alkalischen Morphinlösung zutropfen. Nach kurzer Zeit begann sich der gebildete Ester an den Gefässwänden abzuscheiden. Nach beendeter Zugabe rührte man noch ½ Stunde unter Eiskühlung und liess dann das Gemisch sich unter ständigem Rühren auf Zimmertemperatur erwärmen. Die gesamte Flüssigkeit wurde nun in einen Scheidetrichter gebracht und der Dreihalskolben in mehreren Portionen mit etwa 100 cm<sup>3</sup> Essigester gut ausgewaschen. Man fügte die Essigesterlösung zu dem Wasser-Äthergemisch, schüttelte gut durch, trennte die Essigester-Ätherschicht ab, schüttelte den wässrigen Anteil nochmals mit 20 cm<sup>3</sup> Essigester aus und fügte diese ebenfalls zu der Hauptmenge. Man trocknete nun die Morphinesterlösung über Natriumsulfat und filtrierte. Nachdem die Hälfte des Lösungsmittelgemischs bei gewöhnlichem Druck abdestilliert war, wurde die Flüssigkeit im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeeengt und auf Zimmertemperatur erkalten gelassen. Auf Zugabe von absolutem Äther fiel ein Teil des Morphinesters als amorpher weisser Niederschlag aus. Füge man zu dem Filtrat das gleiche Volumen Petroläther, so erhielt man noch eine weitere Menge von reinerem Ester. Ausbeute: 1,2 g.

Das Carbobenzoxylglycyl-morphin ist in Alkohol, Essigester, Chloroform ausserordentlich gut löslich. Versucht man den Ester aus einem dieser Lösungsmittel oder einem Gemisch eines derselben mit Äther umzukristallisieren, so fällt er stets als Öl aus. Zur Analyse wurde daher das aus einem Essigester-Äthergemisch mit Petroläther ausgefallte Produkt zuerst im Exsiccator und dann mehrere Stunden bei 90° getrocknet. Es bildete eine schwach gelblich gefärbte, glasartige Masse.



#### Glycyl-dihydromorphin-dihydrochlorid (XII).

1,5 g Carbobenzoxyverbindung wurden in 50 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Alkohol unter Umschütteln gelöst und mit 6,5 cm<sup>3</sup> einer 0,9925-n. alkoholischen Salzsäure versetzt. Man brachte die Mischung in einen Dreihalskolben, der mit einem Rührer und einem Gasein- und -ableitungsrohr versehen war.

Man fügte dazu den aus 1 g Palladiumchlorid gewonnenen Palladiumschwarz-Katalysator und leitete bei Zimmertemperatur während vier Stunden einen kräftigen Wasserstoffstrom durch die gut gerührte Reaktionsflüssigkeit. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und der Alkohol zuerst unter gewöhnlichem Druck, hierauf im Vakuum so gut wie möglich abdestilliert. Der Rückstand wurde in wenig absolutem Alkohol aufgenommen und mit absolutem Äther ein weisser flockiger Niederschlag ausgefällt. Nach mehrmaligem Umfällen haben wir das Produkt zuerst einen Tag im Exsiccator und danach fünf Stunden bei 110° getrocknet. Ausbeute: 0,8 g.

Das Produkt zerfließt sofort an der Luft.

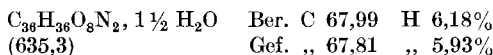


#### O-Acetyl-N-carbobenzoxyl-l-tyrosyl-chlorid (XIII).

0,9 g O-Acetyl-N-carbobenzoxyl-l-tyrosin<sup>1)</sup> wurden mit 0,5 g Phosphorpentachlorid in 15 cm<sup>3</sup> trockenem Äther zuerst bei 0°, dann bei Zimmertemperatur geschüttelt. Dabei fiel schon ein Teil des sich bildenden Säurechlorids krystallin aus. Man destillierte den Äther im Vakuum ab, wobei sich das Reaktionsprodukt an den Gefässwänden krystallin abschied. Man nahm es in wenig trockenem Chloroform auf und tropfte diese Lösung in einen Überschuss von Petroläther, wobei das Säurechlorid bald krystallin ausfiel. Nun wurde der Petroläther abgegossen, das Chlorid nochmals mit frischem Petroläther ausgewaschen und auf einem Filter gesammelt. Man erhielt 0,7 g vom Smp. 54°.

#### O-Acetyl-N-carbobenzoxyl-l-tyrosyl-morphin (XIV).

0,6 g Morphin wurden in 6 cm<sup>3</sup> n. NaOH gelöst und dazu eine Lösung von 0,4 g Kaliumcarbonat in 5 cm<sup>3</sup> Wasser gegeben. Man kühlte auf -10° ab und liess in einem Dreihalskolben unter gutem Rühren die Lösung des gewonnenen Säurechlorids in 30 cm<sup>3</sup> Chloroform zu der gekühlten wässrig-alkalischen Morphinlösung zutropfen. Nachdem alles Säurechlorid eingetragen war, fügte man weitere 30 cm<sup>3</sup> Chloroform hinzu und rührte 15 Minuten. Hierauf wurde die Chloroformschicht abgetrennt, mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Bei Zugabe von Petroläther zu der sehr stark eingeengten Lösung fielen 0,4 g O-Acetyl-N-carbobenzoxyl-l-tyrosyl-morphin aus. Wir haben die amorphe Substanz durch mehrmaliges Lösen in wenig Chloroform und Ausfällen mit Petroläther gereinigt.



<sup>1)</sup> Vgl. M. Bergmann und L. Zervas, Z. physiol. Ch. **224**, 17 (1934).

O-Acetyl-*l*-tyrosyl-dihydromorphin-dihydrochlorid (XV).

0,9 g O-Acetyl-N-carbobenzoxy-*l*-tyrosyl-morphin wurden in 20 cm<sup>3</sup> Alkohol unter Zusatz von 3,2 cm<sup>3</sup> 0,9925-n. alkoholischer Salzsäure gelöst. Man fügte den aus 1 g PdCl<sub>2</sub> durch Reduktion gewonnenen Palladiumkatalysator hinzu und leitete unter gutem Rühren während einer Stunde einen starken Wasserstoffstrom durch die Lösung. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und die alkoholische Lösung bei 35° im Vakuum zur Trockene eingedampft. Den Rückstand nahm man in wenig absolutem Alkohol unter leichtem Erwärmen auf und tropfte die Lösung in trockenen Äther. Dabei fiel das Hydrochlorid als weisser Niederschlag aus, den man unter Petroläther abfiltrierte. Das Produkt wurde während eines Tages über Phosphorpentoxyd im Exsiccator gehalten.

C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Ber. C 59,45	H 6,06%
(565,26)	Gef. „ 59,34	„ 6,17%

Parallel zu dieser Synthese wurde versucht *d,l*-Phenylalanyl-morphin darzustellen.

Das aus dem N-Carbobenzoxy-phenylalanin mit PCl<sub>5</sub> hergestellte Säurechlorid wurde in ätherischer Lösung zur alkalischen Morphinlösung zugetropft. Aus der ätherischen Schicht liessen sich nach dem Aufarbeiten, ausgehend von 1 g N-Carbobenzoxy-*d,l*-phenylalanin, 0,2 g N-Carbobenzoxy-*d,l*-phenylalanylmorphin gewinnen. Die Ausbeute war hier also nicht ganz die Hälfte derjenigen bei der oben beschriebenen Synthese des Acetyl-tyrosyl-morphins.

## Zusammenfassung.

Es wurden Glycyl-phenylester-hydrochlorid, Diglycyl-phenylester-hydrochlorid, N-Triglycylphenyl-ester-hydrochlorid sowie Glycyl-dihydromorphin-dihydrochlorid und O-Acetyl-*l*-tyrosyl-dihydromorphin-dihydrochlorid hergestellt und pharmakologisch geprüft. Glycyl-phenylester-hydrochlorid und die Poly-glycyl-phenylester-hydrochloride besaßen ungefähr dieselben baktericiden Wirkungen wie Phenol. Glycyl-dihydromorphin-dihydrochlorid und O-Acetyl-*l*-tyrosyldihydromorphin-dihydrochlorid wiesen wie Dihydromorphin stark analgetische Eigenschaften auf.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 65. Über Steroide.

77. Mitteilung<sup>1)</sup>.

## Zur Überführung von Marrianol- in Doisyonsäuren.

## Über oestrogene Carbonsäuren XXIV

von J. Heer und K. Miescher.

(31. I. 48.)

In unserer 56. Mitteilung<sup>2)</sup> über Steroide berichteten wir über eine Reaktionsfolge, welche von den oestrogenen Hormonen Oestron und Equilenin über die entsprechenden Dicarbonsäuren vom Mar-

<sup>1)</sup> 76. Mitt. und XXIII siehe J. Heer und K. Miescher, Helv. 31, 229 (1948).

<sup>2)</sup> J. Heer und K. Miescher, Helv. 29, 1895 (1946).