

in das Codeïnon darstellt und die von dem Einen von uns früher auf indirektem Wege erwiesene Beziehung des Thebaïns zum Codeïnon in klarer, durchsichtiger Form bestätigt.

Die Arbeit wird fortgesetzt. Auch bin ich mit einigen Schülern beschäftigt, meine Arbeiten über das Codeïnon weiterzuführen und bitte, mir dieses Gebiet vorläufig noch zu überlassen. Knorr.

215. Ludwig Knorr und Wilhelm Schneider: Ueber den Abbau des Oxy-codeïns durch erschöpfende Methylirung.

[Aus dem chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 26. März 1906.)

Vor einiger Zeit haben Ach und Knorr¹⁾ zwei Oxydationsprodukte des Codeïns, das Oxycodeïn, $C_{18}H_{21}NO_4$, und das Codeïnon, $C_{18}H_{19}NO_3$ beschrieben.

Während das Codeïnon, wie Knorr²⁾ gezeigt hat, sich in seinem ganzen Verhalten neben das Thebaïn stellt, z. B. ganz ebenso wie dieses durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure in Thebenin und mit rauchender Salzsäure in Morphothebaïn verwandelt wird, und beim Kochen mit Essigsäureanhydrid direct in Aethanolmethylamin und 3-Methoxy-4,6-dioxyphenanthren zerfällt, zeigt das Oxycodeïn in seinem Verhalten vollkommene Analogie mit dem Codeïn.

Es wird dadurch die schon mehrfach hervorgehobene Wahrnehmung abermals bestätigt, dass das Verhalten der »Morphiumalkaloïde« ganz ausserordentlich durch die Hydrirungsstufe des reducirten Theiles, an dem der stickstoffhaltige Seitenring haftet, beeinflusst wird.

Das Oxycodeïn erweist sich gegen Essigsäureanhydrid, ebenso wie das Codeïn, sehr beständig. Es liefert mit diesem Reagens ein *Diacetyl derivat*, welches selbst beim Erhitzen mit überschüssigem Anhydrid auf 180° nur geringfügige Zersetzung erfährt.

Der Abbau durch erschöpfende Methylirung nach A. W. Hofmann's Methode, gestaltet sich vollkommen analog dem des Codeïns. Das Jodmethylat des Oxycodeïns liefert beim Kochen mit Natronlauge eine »*Methinbase*«, das *Oxymethylmorphimethin*, welches ähnlich dem α -Methylmorphimethin durch kochendes Essigsäureanhydrid zerlegt wird. Als stickstoffhaltiges Spaltungsproduct wurde auch hier *Aethanoldimethylamin* isolirt, als stickstofffreies Spaltungsproduct entsteht ein *Methyldiacetyltrioxyphenanthren*.

¹⁾ Diese Berichte 36, 3067 [1903]. ²⁾ Diese Berichte 36, 3074 [1903]

Das Trioxyphenanthren, von dem sich dieses Derivat ableitet, steht zum Morphol noch in der gleichen Beziehung wie das Oxycodein zum Codein, enthält also offenbar noch jenes Hydroxyl des Oxycodeins, welches bei der Oxydation des Codeins in dieses eingetreten ist.

Dementsprechend erweist sich diese Verbindung als verschieden von dem 3-Methoxy-4,6-diacetylidoxyphenanthren, welches bei der Zerlegung des Codeinons durch Essigsäureanhydrid erhalten worden ist und neben den beiden Hydroxylen des Morphols das Alkoholhydroxyl des Codeins aufweist.

Leider sind die Ausbeuten bei dem Abbau des Oxycodeins noch weniger befriedigend als die bei der analogen Zerlegung des Codeins, und auch die Ausbeute an Oxycodein lässt viel zu wünschen übrig. Wir haben, trotz vielfacher Versuche, die Darstellungsmethode zu verbessern, höchstens 10 pCt. vom angewandten Codeinsulfat an Oxycodein gewinnen können.

Das Trioxyphenanthren aus Oxycodein ist deshalb eine sehr kostbare, schwer zugängliche Substanz, die vorläufig noch nicht eingehender untersucht werden konnte.

Wir werden bemüht sein, dieses Phenanthrenderivat synthetisch nach der eleganten Methode Pschorr's zu gewinnen, weil der Nachweis der Stellung des dritten, noch unbestimmten Hydroxyls wichtige Schlüsse für die Constitution des Codeins gestatten würde.

Bei der Leichtigkeit, mit der dieses Hydroxyl bei der Oxydation des Codeins in den reduciren Theil dieses Alkaloides eingeführt wird, darf angenommen werden, dass es an ein tertiäres Kohlenstoffatom des hydrirten Phenanthrens, also wahrscheinlich an dieselbe Stelle des Phenanthrenkerns tritt, an der die Kohlenstoffkette des stickstoffhaltigen Seitenringes haftet.

Wir werden das Studium des Trioxyphenanthrens aus Oxycodein fortsetzen und betrachten es als unsere erste Aufgabe, das 3.4.8- und das 3.4.9-Trioxyphenanthren, resp. geeignete Derivate derselben, synthetisch darzustellen und mit unserer Substanz zu vergleichen.

Experimenteller Theil¹⁾.

Zur näheren Charakterisirung des Oxycodeins haben wir das Pikrat und das Pikrolonat der Base dargestellt.

Das Oxycodein-pikrat scheidet sich aus heiss gesättigter, wässriger Lösung beim Abkühlen ölig aus. Bei langsamer Krystallisation kommt

¹⁾ Ausführlichere Angaben finden sich in der Dissertation von Wilhelm Schneider: »Zur Kenntniss des Oxycodeins und Codeinons«. Jena 1906.

es in büschelförmig angeordneten Prismen, die unter Sintern bei ca. 166° schmelzen.

0.2028 g exsiccatortrockne Sbst.: 18 ccm N (120, 742 mm).

$C_{24}H_{24}N_4O_{11}$. Ber. N 10.29. Gef. N 10.42.

Das Pikrolonat des Oxycodeins, durch Vermischen der Komponenten in alkoholischer Lösung dargestellt, scheidet sich zunächst in öligen Tröpfchen aus, die sich bald in kugelförmige Aggregate winziger Krystallchen verwandeln. Das Salz sintert unter Braufärbung gegen 170° und zersetzt sich unter Gasentwicklung bei ca. 176° .

0.2045 g exsiccatortrockne Sbst.: 20.0 ccm N (120, 742 mm).

$C_{28}H_{29}N_5O_9$. Ber. N 12.09. Gef. N 12.21.

Oxycodein-jodmethylat, $C_{19}H_{24}NO_4J$.

Diese Substanz ist von Ach und Knorr bereits in äthylalkoholischer Lösung dargestellt worden. In dieser Weise bereitet, besitzt sie die Zusammensetzung $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot JCH_3 + \frac{1}{2}C_2H_5 \cdot OH$. Wir haben sie in grösserer Menge durch mehrstündigtes Kochen von Oxycodein mit überschüssigem Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung dargestellt. Das quartäre Salz wird in dieser Weise in quantitativer Ausbeute erhalten, in Krystallen, die ein Molekül Methylalkohol enthalten, und sich zwischen $240-250^{\circ}$ stürmisch unter vorhergehender Braufärbung zersetzen.

I. 0.7293 g lufttrockne Sbst. auf 115° erhitzt: 0.0474 g CH_3OH . —
II. 0.9441 g Sbst.: 0.0540 g CH_3OH . — III. 0.5164 g Sbst.: 0.0352 g CH_3OH .

$C_{19}H_{24}NO_4J + CH_3OH$. Ber. CH_3OH 6.54.

Gef. CH_3OH I. 6.48, II. 5.72, III. 6.81.

0.2198 g alkoholfreie Sbst.: 0.4024 g CO_2 , 0.1051 g H_2O . — 0.4857 g alkoholfreie Sbst.: 0.2467 g AgJ. — 0.4366 g alkoholfreie Sbst.: 13 ccm N (13.50, 733 mm).

$C_{19}H_{24}NO_4J$. Ber. C 49.89, H 5.25, N 3.06, J 27.79.

Gef. » 49.93, » 5.42, » 3.39, » 27.73.

Oxy-methylmorphimethin, $C_{19}H_{23}NO_4$.

Durch kochende Natronlauge wird das Oxycodein-jodmethylat in gleicher Weise wie Coolein-jodmethylat unter Aufspaltung des stickstoffhaltigen Seitenringes in eine »Methinbase« verwandelt, die wir *Oxy-methylmorphimethin* nennen.

Zu der kochenden Lösung von 20 g Oxycodein-jodmethylat in 100 g Wasser werden 120 ccm 25-prozentiger Natronlauge ebenfalls kochend auf einmal hinzugefügt und dann noch kurze Zeit aufgekocht. Es scheidet sich unter Dunkelfärbung der Lösung die Metbinbase als dickes Oel ab. Die Erscheinung ist ganz ähnlich der bei der Dar-

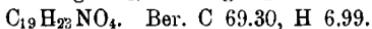
stellung des α -Methylmorphimethins. Das Oxymethylmorphimethin wird am besten durch Aufnehmen in Aether von der alkalischen Flüssigkeit getrennt. Die nur schwach gefärbte, ätherische Lösung hinterlässt auf dem Wasserbade die Base wieder als zähen, nicht kry stallisirenden Syrup, der sich in Alkohol, Essigester und Chloroform leicht löst und auch von heissem Wasser nicht unbeträchtlich aufgenommen wird. Die wässrige Lösung bläut Lackmus. Lässt man die stark eingeengte, ätherische Lösung der Base erkalten, oder verdünntere Lösungen langsam verdunsten, so krystallisiert das Oxymethylmorphimethin in langen, farblosen, seidenglänzenden Nadeln, welche Krystalläther enthalten und rasch erhitzt zwischen 50° und 60° unter Abgabe des Aethers zu dem soeben beschriebenen zähen Syrup zusammen schmelzen. Die ätherhaltigen Krystalle können in gut verschlossenen Gefäßen lange ohne Veränderung aufbewahrt werden. An der Luft verwittern sie leicht und werden klebrig, indem sie sich in den Syrup zurückverwandeln.

0.3376 g lufttrockne Sbst. auf 80° erhitzt: 0.0552 g Aether.



Analyse des bei 105° getrockneten, ölichen *Oxymethylmorphimethins*.

0.1237 g Sbst.: 0.3144 g CO₂, 0.0810 g H₂O.



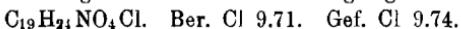
Gef. » 69.32, » 7.34.

Das Oxymethylmorphimethin löst sich in concentrirter Schwefelsäure mit satt gelber Farbe, die beim Verdünnen mit Wasser verschwindet. Es unterscheidet sich dadurch sowohl vom Oxycodein, als von den vier isomeren Methylmorphimethinen, welche bekanntlich schon mit kalter, concentrirter Schwefelsäure intensiv und charakteristisch gefärbte Lösungen bilden. Beim gelinden Erwärmen wird die gelbe Lösung der Base in concentrirter Schwefelsäure himbeerrot. Diese Farbe verschwindet wieder, wenn die Temperatur gegen 60° ansteigt.

Zur Charakterisirung des Oxymethylmorphimethins haben wir einige Salze dargestellt.

Das *Hydrochlorat* der Base, durch Versetzen einer alkoholischen Lösung von Oxymethylmorphimethin mit alkoholischer Salzsäure und Ausfällung durch Aether dargestellt, krystallisiert aus absolutem Alkohol in langen Nadeln. Die Krystalle enthalten Krystallalkohol. Das getrocknete Salz schmilzt unter Gasentwicklung unscharf gegen 246°.

0.4042 g bei 110° getrocknete Sbst.: 0.1586 g AgCl.



Das *Pikrat* des Oxymethylmorphimethins scheidet sich zunächst als erstarrendes Oel ab. Aus Wasser umkrystallisiert, kommt das Salz in Form derber, meist concentrisch gruppierter Prismen vom Schmp. 211°.

0.1690 g exsiccatortrockne Sbst.: 14.8 ccm N (120°, 740 mm).
 $C_{25}H_{26}N_4O_{11}$. Ber. N 10.03. Gef. N 10.20.

Das *Pikrolonat*, durch Vereinigung der Componenten in alkoholischer Lösung dargestellt, scheidet sich als bald erstarrendes Oel ab. Das Salz wurde aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, in Aggregaten verfilzt, sehr kleiner Krystallchen erhalten. Es beginnt über 140° zu sintern und zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt.

0.1859 g exsiccatortrockne Sbst.: 19.4 ccm N (120°, 740 mm).
 $C_{29}H_{31}N_5O_9$. Ber. N 11.80. Gef. N 11.95.

Einwirkung von alkoholischem Kali auf Oxy-methylmorphimethin.

Oxymethylmorphimethin, das durch das salzaure Salz hindurch gereinigt worden war und beim Lösen in concentrirter Schwefelsäure keine Farbenreaction zeigte, wurde mit 10-procentiger, weingeistiger Kalilösung im Rohr auf 100° erhitzt. Wir hofften, auf diesem Wege eine isomere, dem β -Methylmorphimethin analoge Base zu gewinnen¹⁾. In der That trat eine Veränderung ein, denn es liess sich aus der Reactionsmasse eine Base isoliren, die unscharf bei ca. 130° schmolz und ein Jodmethylat von sehr hohem Zersetzungspunkte (ca. 300°) lieferte. Diese Base unterscheidet sich charakteristisch dadurch vom Oxymethylmorphimethin, dass sie sich in Schwefelsäure mit violettröther Farbe löst, die beim Verdünnen mit Wasser durch Blauviolett in Grün übergeht.

Diese Eigenschaften der Base lassen uns vermuten, dass sie nichts anderes ist als β -Methylmorphimethin (Schmp. 134°, Zersetzungspunkt des Jodmethylats ca. 300°, Lösung in Schwefelsäure violett, auf Wasserzusatz blau, dann grün)²⁾.

Analyse des Jodmethylats der Base vom Zersetzungspunkt gegen 300°.

0.3688 g Sbst.: 0.1878 g AgJ.

$C_{20}H_{26}NO_4J$. Ber. J 26.93. (Oxymethylmorphimethinjodmethylyat)	}	Gef. J 27.49.
$C_{20}H_{26}NO_3J$. Ber. J 27.91. (Methylmorphimethinjodmethylyat).		

Da eine sichere Identificirung mit der geringen uns zur Verfügung stehenden Quantität der Base nicht möglich war, so sprechen wir diese Vermuthung mit allem Vorbehalt aus, und werden bei späterer Gelegenheit auf diese Beobachtung zurückkommen.

¹⁾ Man vergleiche die Ueberführung von α -Methylmorphimethin in β -Methylmorphimethin, diese Berichte 27, 1144 [1894] und 35, 3009 [1902].

²⁾ Diese Berichte 35, 3009 [1902].

Diacetyl-oxymethylmorphimethin, C₂₃H₂₇NO₆.

Erwärmt man das Oxymethylmorphimethin im Wasserbade mit Essigsäureanhydrid, zersetzt das Anhydrid durch Eingießen in kochendes Wasser und übersättigt mit Soda, so scheidet sich ein Diacetyl-derivat der Base ab, das durch Extrahiren mit Aether leicht isolirt werden kann. Die Verbindung krystallisiert aus Aether in radial gruppirten, seidenglänzenden Prismen, die unscharf gegen 81° schmelzen. Sie löst sich wie das Oxymethylmorphimethin in concentrirter Schwefelsäure mit gelber Farbe. Diese Lösung zeigt beim Erwärmen dieselben Farbenerscheinungen, wie sie beim Oxymethylmorphimethin beschrieben sind. Die Analyse weist auf ein Diacetyl-derivat. Es sind demnach die beiden Alkoholhydroxyle des Oxycodeins im Oxymethylmorphimethin noch vorhanden.

0.1950 g Sbst.: 0.4794 g CO₂, 0.1124 g H₂O.
 $C_{23}H_{27}NO_6$. Ber. C 66.83, H 6.54.
 Gef. • 67.05, » 6.45.

Jodmethyl vereinigt sich in methylalkoholischer Lösung mit dem Diacetyloxymethylmorphimethin zu einem gut krystallisirenden Jodmethylat vom Zersetzungspunkt ca. 260°.

Oxymethylmorphimethin-jodmethylat, C₂₀H₂₆NO₄J.

Oxymethylmorphimethin und Jodmethyl vereinigen sich in methylalkoholischer Lösung zu dem Jodmethylat, das rasch und in guter Ausbeute auskrystallisiert. Aus Wasser umkrystallisiert, erhält man die Substanz in hübschen, krystallwasserhaltigen Nadeln. Sowohl die lufttrockne (Analyse I. und II.) als auch die 24 Stdn. im Exsiccator getrocknete Substanz (Analyse III.), deuten auffälliger Weise auf 1 $\frac{1}{4}$ Mol. Krystallwasser hin.

I. 0.3682 g Sbst.: 0.0175 g H₂O. — II. 0.6574 g Sbst.: 0.0304 g H₂O. — III. 0.4605 g Sbst.: 0.0216 g H₂O.

$C_{20}H_{26}NO_4J + 1\frac{1}{4} H_2O$. Ber. H₂O 4.55.

Gef. • I. 4.56, II. 4.62, III. 4.69.

Das getrocknete Salz zersetzt sich gegen 220° unter vorhergehendem Sintern. Analyse des getrockneten Jodmethylats:

0.2604 g Sbst.: 0.1282 g AgJ.

$C_{20}H_{26}NO_4J$. Ber. J 26.93. Gef. J 26.65.

Zerlegung des Oxy-methylmorphimethins durch Kochen mit Essigsäureanhydrid.

Durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid wird das Oxymethylmorphimethin ganz analog wie α -Methylmorphimethin in eine mit Wasserdämpfen flüchtige Base und eine stickstoffreie, indifferente Substanz (Phenanthrenkörper) zerlegt.

Die Ausbeute an diesen Spaltungsproducten ist indessen sehr unbefriedigend, da nur circa 10 pCt. der Base in diesem Sinne zerlegt werden, während der grösste Theil verharzt. Die besten Resultate erhielten wir noch bei 24-stündigem Kochen mit Essigsäureanhydrid. Beim Erhitzen im Rohr auf höhere Temperaturen wird die Ausbeute nicht verbessert. Die Verarbeitung der Reactionsmasse geschah genau nach dem von Knorr für die Spaltung von α -Methylmorphimethin benutzten Verfahren.

Als basisches Spaltungsproduct isolirten wir das *Aethanoldimethylamin*, das in Form des charakteristischen Aurats (Schmp. 197 $^{\circ}$) zur Analyse kam.

0.2106 g Sbst.: 0.0977 g Au.

$C_4H_{11}NO \cdot HAuCl_4$. Ber. Au 45.92. Gef. Au 46.39.

Das stickstoffreie Spaltungsproduct, das durch Ausschütteln seiner ätherischen Lösung mit verdünnter Soda und verdünnter Schwefelsäure gereinigt und dann aus Alkohol mehrfach umkristallisiert wurde, erwies sich nach dem Ergebniss der Analyse als

Methyl-diacetyl-trioxyphenanthren.

Die Verbindung krystallisiert aus Alkohol in flimmernden Nadelchen; ihr Schmelzpunkt bleibt nach dreimaligem Umkristallisiren aus Alkohol constant bei 201 $^{\circ}$. (Das isomere 3-Methyl-4,6-diacetyltrioxyphenanthren aus Codeïnon schmilzt bei 162—163 $^{\circ}$.)

0.1288 g Sbst.: 0.3244 g CO_2 , 0.0546 g H_2O .

$C_{19}H_{16}O_3$. Ber. C 70.37, H 4.95.
Gef. » 70.45, » 4.76.

Die Untersuchung des Oxycodeïns und seiner Spaltungsproducte wird fortgesetzt.

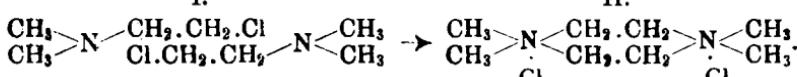
216. Ludwig Knorr und Paul Roth: Synthese und Abbau eines dem Dimethyl-piperazin-dichlormethylat kernhomologen Achtringes

[Aus dem chemischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 26. März 1906.)

Vor einiger Zeit zeigte Knorr¹⁾, dass das β -Chloräthyldimethylamin (I), ein bei ca. 110 $^{\circ}$ siedendes, basisches Oel, sich beim Aufbewahren zu Dimethylpiperazindichlormethylat (II) polymerisiert.

I.



II.



¹⁾ Diese Berichte 37, 3507 [1904].