

Das Goldsalz krystallisiert aus konzentrierter, warmer, wässriger Lösung beim Erkalten in braungelben Blättchen, die etwas oberhalb 140° sintern und bei 147° geschmolzen sind.

0.1026 g Sbst.: 0.0416 g Au.

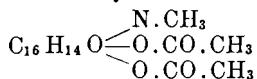
$C_8H_{20}ONCl_4Au$. Ber. Au 40.61. Gef. Au 40.55.

86. J. v. Braun: Untersuchungen über Morphium-Alkaloide. III. Mitteilung.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Breslau.]

(Eingegangen am 1. April 1916.)

Die Einwirkung von Bromcyan auf Diacetyl-morphin,



und Acetyl-kodein, $C_{16}H_{14}O \begin{cases} N.CH_3 \\ O.CO.CH_3 \\ O.CO.CH_3 \end{cases}$ führt, wie ich in der ersten Mitteilung¹⁾ gezeigt habe, bei beiden Morphinderivaten nicht zu einer Öffnung des stickstoffhaltigen Ringes, sondern zu einer Entmethylierung,

durch welche die acetylierten Cyanderivate, $C_{16}H_{14}O \begin{cases} N.CN \\ O.CO.CH_3 \\ O.CO.CH_3 \end{cases}$ (1.)

und $C_{16}H_{14}O \begin{cases} N.CN \\ O.CH_3 \\ O.CO.CH_3 \end{cases}$ (2.), weiterhin die Cyanverbindungen

$C_{16}H_{14}O \begin{cases} N.CN \\ OH \\ OH \end{cases}$ (3.) und $C_{16}H_{14}O \begin{cases} N.CN \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$ (4.) und schließlich Nor-

morphin, $C_{16}H_{14}O \begin{cases} NH \\ OH \\ OH \end{cases}$ (5.) und Norkodein, $C_{16}H_{14}O \begin{cases} NH \\ OH \\ OH \end{cases}$ (6.)

leicht zugänglich geworden sind. Ausgehend von Cyan-normorphin (3.) kann man, wie schon früher an einem Beispiel gezeigt wurde, O -Ho-

mologe $C_{16}H_{14}O \begin{cases} N.CN \\ OR \\ OH \end{cases}$ des Cyan-norkodeins und weiterhin O -Homologe

$C_{16}H_{14}O \begin{cases} NH \\ OR \\ OH \end{cases}$ des Norkodeins darstellen, ausgehend vom Norkodein,

N -Homologe $C_{16}H_{14}O \begin{cases} N.R \\ OCH_3 \\ OH \end{cases}$ des Kodeins synthetisieren. Ich habe

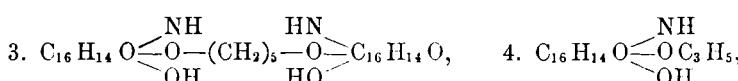
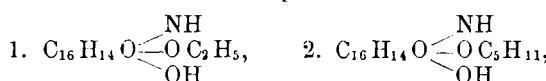
¹⁾ B. 47, 2312 [1914].

— zum Teil in Gemeinschaft mit Hrn. Kindler¹⁾ — eine Reihe dieser Verbindungen, die weiter unten tabellarisch zusammengestellt sind, gewonnen, wobei ich von zwei Gesichtspunkten geleitet worden bin: einmal handelte es sich darum, an einem größeren Material die Änderungen in der physiologischen Wirksamkeit des Kodeinmoleküls festzustellen, wenn seine Sauerstoff- und Stickstoffmethyl-Seitenketten durch andere Reste ersetzt werden, zum zweiten war es wichtig zu

eruieren, wie sich die *N*-Homologen des Kodeins, $C_{16}H_{14}O \begin{cases} \text{N.R} \\ \text{---OCH}_3 \\ \text{---OH} \end{cases}$,

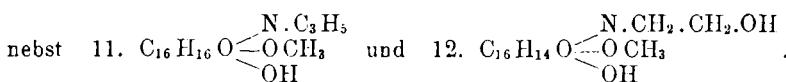
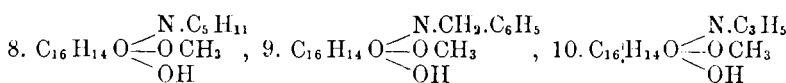
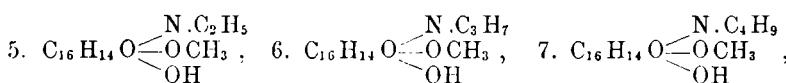
dem Bromcyan gegenüber verhalten, bei einem wie großen Alkylrest R eine Sprengung des stickstoffhaltigen Ringes sich bemerkbar macht, mit welchem der bekannten Ringsysteme das *N*-Ringsystem des Morphin-Moleküls Analogien zeigt. Zur Untersuchung gelangten:

I. An *O*-Derivaten des Normorphins:



(von denen 2. schon in der ersten Mitteilung beschrieben worden ist).

II. An *N*-Derivaten des Norkodeins:



In Bezug auf die Ringsprengung durch Bromcyan ergab sich das einfache Resultat, daß der Stickstoffring des Morphiins alle bisher bekannten Ringsysteme an Festigkeit übertrifft: die Basen (5.) und (6.) werden im Gegensatz zu Äthyl- und Propyl-pyrrolidin, -piperidin und -tetrahydrochinolin²⁾ glatt entalkyliert, bei (7.) macht sich nur eine geringe Ringsprengung bemerkbar, und erst bei (8.) tritt sie in den Vordergrund. Man kann daraus den sicheren Schluß ziehen, daß durch Einführung von Alkylresten mit mehr wie fünf Kohlen-

¹⁾ Vergl. dessen demnächst erscheinende Inauguraldissertation.

²⁾ Vergl. B. 42, 2219 [1909]; 44, 1252 [1911].

stoffatomen in das Norkodeinmolekül man in ein Gebiet gelangen wird, in dem der neue Abbau des Morphinmoleküls sich ohne Nebenreaktionen wird verfolgen lassen.

Was die physiologische Seite der Untersuchung betrifft, so haben die Versuche, die von Hrn. Geh. Rat Pohl im Pharmakologischen Institut der hiesigen Universität ausgeführt worden sind, und über die kürzlich in der Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie berichtet wurde¹⁾, ergeben, daß die sämtlichen Derivate 1—12 keinerlei besondere Wirkungen im Vergleich zum Kodein selber ausüben; sie sind vielmehr alle in ihrer Wirkung als schwächer zu bezeichnen. Nur die zwei Derivate mit an Stickstoff gebundenem Allyl (nicht aber das *O*-Allylderivat 4.) bilden eine Ausnahme; sie rufen eine dem Morphin entgegengesetzte Wirkung hervor und können trotz voller Übereinstimmung in ihrem Gesamtaufbau mit dem Morphin als dessen Antagonisten bezeichnet werden. Wir haben es hier mit einer ganz neuartigen Abhängigkeit der physiologischen Wirkung von der Zusammensetzung zu tun, die, wie schon von Pohl (l. c.) hervorgehoben wurde, ein wenig an das Verhältnis Toxin und Antitoxin erinnert und mancherlei Anregungen für weitere ähnliche Synthesen auf dem Alkaloidgebiet gibt.

Experimentelles.

Die Darstellung der *O*-alkylierten Normorphine geschah ganz entsprechend der früher²⁾ beschriebenen Synthese der Isoamylverbindung durch Einwirkung von Halogenalkylen auf die Lösung von Cyannor-

$\text{N} \cdot \text{CN}$
morphin, $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O} \begin{cases} \diagdown \\ \diagup \end{cases} \text{OH}$, in einem Molekül alkoholischen Alkalis
 OH

und nachträgliche Verseifung der Cyangruppe. Der erste Teil der Operation verläuft mit sehr guter (fast theoretischer) Ausbeute dort, wo das Halogenalkyl leicht in Reaktion tritt: das ist der Fall bei Allyljodid; bei den anderen Halogenverbindungen findet die Umsetzung langsamer statt, und ein Teil des Cyan-normorphins (bis zu 50%) unterliegt in der Wärme der früher schon erwähnten, in ihren Einzelheiten aber noch nicht aufgeklärten Zersetzung durch Alkali. Um dieser Zersetzung vorzubeugen, habe ich versucht, an Stelle der alkoholisch-alkalischen Lösung des Cyan-normorphins festes Cyan-normorphin-natrium in einem indifferenten Medium (Benzol, Xylol usw.) anzuwenden; es zeigte sich jedoch, daß die Geschwindigkeit der Um-

¹⁾ Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 17, Heft 3 [1915].

²⁾ B. 47, 2312 [1914].

setzung eine zu geringe ist. Das Cyan-normorphin-natrium erhält man als weißes, nicht hygroskopisches, unbegrenzt haltbares Pulver, wenn man eine konzentrierte Lösung von genau 1 Atom Natrium in Alkohol mit einer konzentrierten Lösung von 1 Mol. Cyan-normorphin versetzt und mit Äther fällt.

0.2000 g Sbst.: 0.0426 g Na₂SO₄.

C₁₇H₁₅O₃N₂Na. Ber. Na 7.23. Gef. Na 6.90.

Der zweite Teil der Operation, die Verseifung der Cyangruppe, nimmt, wenn man ihn bei Verbindungen mit gesättigten Alkylresten am Phenol-Sauerstoff durchführt, denselben normalen Verlauf, wie er früher beim Cyan-norkodein beschrieben worden ist; anomal verläuft dagegen die Verseifung in Gegenwart des ungesättigten Allyls: es wird zum Teil der Allylrest abgesprengt und eine neue Phenolbase gebildet, die von Normorphin sicher verschieden ist; ihre Untersuchung ist noch im Gang.

Cyan-norkodäthylin, C₁₆H₁₄O \leqslant ^{N.CN}OC₂H₅, scheidet sich beim OH

Kochen einer Lösung von Cyannormorphin, Jodäthyl und Natriumäthylat in Alkohol nicht ab, wohl aber, wenn man nach zweistündiger Einwirkung abkühlt. Es schmilzt nach scharfem Absaugen und Auswaschen mit etwas kaltem Alkohol bei 225—226° und erweist sich sofort analysenrein. Ausbeute 40—50 %.

0.1580 g Sbst.: 0.4052 g CO₂, 0.0949 g H₂O. — 0.1532 g Sbst.: 12.1 ccm N (20°, 749 mm).

C₁₉H₂₀O₃N₂. Ber. C 70.20, H 6.17, N 8.64.
Gef. » 69.94, » 6.51, » 8.85.

Norkodäthylin, C₁₆H₁₄O \leqslant ^{NH}OC₂H₅, lässt sich daraus in quan-

OH

titativer Ausbeute gewinnen, wenn man die Verseifung ganz wie beim Cyan-norkodein leitet. Es hinterbleibt beim Eindunsten seiner Chloroformlösung in fester, gar nicht klebriger Form, ist sehr leicht löslich in Alkohol, weniger in Äther und kann durch Zerreiben mit wenig Äther und scharfes Absaugen leicht rein gewonnen werden.

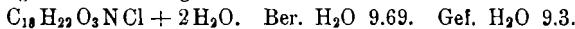
0.1273 g Sbst.: 0.3386 g CO₂, 0.0824 g H₂O. — 0.0995 g Sbst.: 4.3 ccm N (19°, 733 mm).

C₁₈H₂₁O₃N. Ber. C 72.24, H 7.02, N 4.68.
Gef. » 72.41, » 7.24, » 4.76.

Der Schmelzpunkt der neuen Base liegt auffallend hoch (bei 156°), wenn man sich vergegenwärtigt, wie sehr im tertiären Kodein der Schmp. (155°) durch Ersatz des O-Methyls durch O-Äthyl herabgedrückt

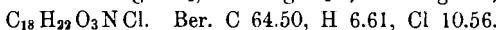
wird (auf 83°). Das Chlorhydrat löst sich in Wasser ziemlich leicht und krystallisiert daraus in feinen Nadeln, die 2 Mol. (und nicht wie Norkodein 3 Mol.) Krystallwasser enthalten.

0.2791 g Sbst.: 0.0259 g H₂O.



Analyse des bei 120° im Vakuum getrockneten Salzes (Schmp. 295°).

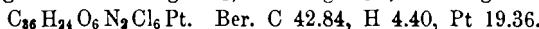
0.1238 g Sbst.: 0.2912 g CO₂, 0.0760 g H₂O, 0.0132 g Cl¹⁾.



Gef. » 64.16, » 6.87, » 10.66.

Das in Wasser sehr schwer lösliche Platinsalz (Schmp. 229°) erweist sich wie beim Norkodein wasserfrei.

0.1396 g Sbst.: 0.2177 g CO₂, 0.0623 g H₂O, 0.0270 g Pt.



Gef. » 42.53, » 4.60, » 19.34.

Die Nitrosoverbindung ist in Alkohol im Gegensatz zum analogen Norkodeinderivat ziemlich leicht löslich. Sie krystallisiert aus wäßrigem Alkohol in gelben verfilzten Nadelchen vom Schmp. 205°.

Wird Cyan-normorphin mit alkoholischem Alkali und Pentamethylenjodid erwärmt, so verschwindet die alkalische Reaktion schneller wie bei Anwendung von Äthyl- und sogar von Methyljodid, meistens aber tritt infolge einer Verzögerung keine Abscheidung der in Alkohol sehr schwer löslichen Pentamethylenverbindung ein. Zusatz eines Keims der fertigen Verbindung oder starkes Abkühlen und Reiben bewirkt dann ein plötzliches Erstarren der ganzen Masse. Man saugt scharf ab, löst in wenig Chloroform und fällt mit Alkohol aus. Die neue Cyanverbindung, deren Ausbeute rund 80% beträgt, stellt nach dem Trocknen ein feines, fast farbloses Pulver dar und schmilzt bei 226—230°.

0.1357 g Sbst.: 0.3524 g CO₂, 0.0776 g H₂O. — 0.1272 g Sbst.: 9.7 ccm N (19°, 762 mm.).



Gef. » 70.82, » 6.40, » 8.75.

Erwärmst man sie mit der 30-fachen Menge 6-prozentiger Salzsäure, so verwandelt sie sich erst in eine braune, dickölige Masse und geht schließlich fast ganz in Lösung. Man filtriert nach 8 Stunden von einem geringen Rückstand, fällt die rohe disekundäre Base mit Soda aus und reinigt sie am besten über das Chlorhydrat. Zu diesem Zweck bringt man sie mit einem gerügten Überschuß warmer Salzsäure in Lösung, gießt von dem sich beim Erkalten in geringer Menge

¹⁾ Nach Deunstedt.

abscheidenden braunen Öl ab und lässt die Lösung in einer offenen Schale verdunsten; dabei scheidet sich das **salzsäure Salz** in Form weißer Krusten ab vom Schmp. 235—240°.

0.1395 g Sbst.: 0.0145 g Cl¹⁾.

$C_{27}H_{44}O_6N_2Cl$. Ber. Cl 10.84. Gef. Cl 10.4.

Das aus dem Salz mit Soda freigemachte Pentamethylen-di-normorphin ist in den meisten Lösungsmitteln recht leicht löslich; aus einer konzentrierten Chloroform-Alkohollösung fällt es auf Zusatz von Petroläther in farblosen Flocken aus und schmilzt nach dem Trocknen bei 132—133°.

0.1128 g Sbst.: 4.9 ccm N (22°, 746 mm).

$C_{27}H_{42}O_6N_2$. Ber. N 4.59. Gef. N 4.8.

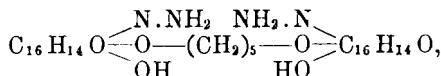
Das Platinsalz stellt gelbe, in Wasser kaum lösliche Flocken dar, die sich von 240° ab schwärzen und bei 250° schmelzen.

Die Dinitrosoverbindung ist fest und schmilzt nicht völlig scharf bei 145—150°.

0.1117 g Sbst.: 8.6 ccm N (20°, 747 mm).

$C_{27}H_{40}O_8N_4$. Ber. N 8.38. Gef. N 8.61.

Sie lässt sich unter genau denselben Bedingungen, wie ich sie ganz kürzlich für die Reduktion des Nitrosonorkodeins angegeben habe²⁾, mit Zinkstaub zum Dihydrazin:

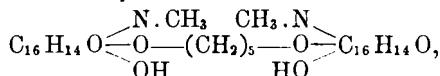


reduzieren, das mit Alkali als schnell erstarrendes Öl ausfällt, sich leicht in Chloroform, schwer in Alkohol löst und bei 140—145° schmilzt (Mischprobe mit dem zugehörigen sekundären Diamin bei 120—125°).

0.1412 g Sbst.: 11 ccm N (24°, 757 mm).

$C_{27}H_{44}O_6N_4$. Ber. N 8.75. Gef. N 8.66.

Viel weniger angenehme Eigenschaften wie das Pentamethylen-di-normorphin besitzt, wie ich hier einschalten möchte, das **ditertiäre Pentamethylen-dimorphin**:



das aus Morphin, Dijodpentan und Alkali leicht gewonnen werden kann: es wird als dicke, ölige Masse erhalten, die ganz allmählich zu einem amorphen, unscharf bei 70—100° schmelzenden, in Wasser

¹⁾ Nach Dennstedt.

²⁾ B. 48, 750 [1916].

nicht unerheblich löslichen Pulver erstarrt und pharmakologisch sich wenig vom Morphin selber unterscheidet.

Am allerglattesten — schon innerhalb einer halben Stunde — vollzieht sich die fast quantitativ verlaufende Einführung des Allylrestes mit Hilfe von Allyljodid in das Cyan-normorphin. Die sich schon in der Wärme in Form einer farblosen Krystallmasse abscheidende neue Verbindung $C_{16}H_{14}O \begin{array}{c} N.CN \\ \diagleftarrow \\ O.C_3H_5 \\ OH \end{array}$ ist in Alkohol schwer lös-

lich und schmilzt nach dem Umkrystallisieren bei 221° .
0.1824 g Sbst.: 0.4793 g CO_2 , 0.1028 g H_2O .

$C_{20}H_{20}O_3N_2$. Ber. C 71.43, H 5.95.
Gef. • 71.67, » 6.26.

Verseift man sie mit 6-prozentiger Salzsäure (30-fache Menge) so lange, bis nach früheren Erfahrungen der Ersatz des CN-Komplexes durch H vollständig ist (8 Stunden), so tritt deutlicher Geruch nach Allylalkohol auf. Fällt man dann mit Soda, so erhält man ein Gemisch eines alkalilöslichen und chloroformunlöslichen (A) und eines alkaliunlöslichen und chloroformlöslichen Stoffes (B). Die Menge dieses letzteren beträgt knapp 30 % und nimmt bei längerem Erwärmen immer mehr ab. Er stellt das normale Verseifungsprodukt

$C_{16}H_{14}O \begin{array}{c} NH \\ \diagleftarrow \\ O.C_3H_5 \\ OH \end{array}$ dar, scheidet sich beim Verdunsten des Chloroforms fest, aber etwas klebrig ab und kann durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Alkohol rein gewonnen werden. Schmp. 164° .

0.1432 g Sbst.: 0.3834 g CO_2 , 0.0878 g H_2O .

$C_{19}H_{21}O_2N$. Ber. C 73.31, H 6.75.
Gef. » 73.02, » 6.86.

Das Chlorhydrat des *O*-Allyl-normorphins krystallisiert aus Wasser in schönen Nadeln und enthält 1 Mol. H_2O (Schmp. 240°).

0.1725 g Sbst.: 0.4132 g CO_2 , 0.1020 g H_2O , 0.0174 g Cl. — 0.7620 g Sbst.: 0.0390 g H_2O .

$C_{19}H_{22}O_3NCl + H_2O$. Ber. C 65.61, H 6.33, Cl 10.22, H_2O 4.93.
Gef. » 65.33, » 6.62, • 10.09, • 5.12.

Auch das gelbe Platinsalz, das sich von 200° ab dunkel färbt und von 250° ab sintert, enthält 1 Mol. H_2O .

0.1286 g Sbst.: 0.2039 g CO_2 , 0.0552 g H_2O , 0.0262 g Cl, 0.0237 g Pt.

$C_{28}H_{44}O_6N_2Cl_6Pt + H_2O$. Ber. C 43.42, H 4.41, Cl 20.26, Pt 18.59.
Gef. » 43.24, » 4.81, » 20.36, » 18.43.

Der Schmelzpunkt der aus Alkohol auskrystallisierenden Nitrosoverbindung liegt bei 176° .

0.1316 g Sbst.: 9.6 ccm N (17°, 759 mm).

$C_{19}H_{20}O_4N_2$. Ber. N 8.23. Gef. N 8.44.

Der alkalilösliche Stoff A von Phenolcharakter fällt aus der sauren Lösung mit Soda in Flocken aus, die bei 160—170° schmelzen, und unterscheidet sich vom Normorphin nicht nur durch den Schmelzpunkt, sondern in charakteristischer Weise auch durch die Beschaffenheit des leicht löslichen, schlecht krystallisierenden Chlorhydrats und des Platinsalzes, das sofort in gelben Flocken ausfällt und sich nicht — wie beim Normorphin erst beim Reiben als Krystallpulver absetzt. Die Analysen führen, wenn sie auch keine ganz bestimmten Resultate ergeben haben, zu dem Schluß, daß die Base drei Kohlenstoffatome mehr wie das Normorphin enthält; ich halte es also nicht für ausgeschlossen, daß ähnlich wie in den bekannten Versuchen Claisens die an das Phenol-Sauerstoffatom gebundene Allylgruppe in den Benzolkern wandert unter Bildung eines C-Allyl-normorphins. Die eigenartigen Verhältnisse sollen natürlich später noch eingehend untersucht werden.

Die Synthese der *N*-alkylierten Norkodeine geschah in allen Fällen durch mehrstündigiges Erwärmen der Chloroform-Lösung von 2 Mol. Norkodein mit 1 Mol. Jodalkyl in zugeschmolzenem Rohr auf 100°, Eindunsten der Reaktionsmasse, Auflösen des Rückstandes in verdünnter Säure, Ausfällen des sekundären Norkodeins mit salpetriger Säure als Nitrosoverbindung und Freimachen der tertiären Base aus dem Filtrat mit Alkali. Es ist bemerkenswert, daß die Derivate mit gerader Zahl von Kohlenstoffatomen im Alkylrest sehr gut, die mit ungerader gar nicht oder nur schwer krystallisieren.

$N \cdot C_2H_5$
 $N\text{-Äthyl-norkodein}, C_{16}H_{14}O \leq OCH_3$ (das man auch als
 OH

Isodionin bezeichnen könnte), gleicht in seinem Verhalten sehr dem Kodein und schmilzt bei 103°.

0.1378 g Sbst.: 0.3672 g CO₂, 0.0931 g H₂O.
 $C_{19}H_{23}O_3N$. Ber. C 72.84, H 7.35.
 Gef. » 72.67, » 7.51.

$N \cdot C_3H_7$
 $N\text{-Propyl-norkodein}, C_{16}H_{14}O \leq OCH_3$, stellt ein Öl dar, das
 OH

auch nach wochenlangem Stehen nicht erstarrt. Es wurde daher in Form seines bei 185° schmelzenden Chlorhydrats und seines in schönen Blättchen vom Schmp. 216° krystallisierenden Platinsalzes analysiert.

Chlorhydrat: 0.1069 g Sbst.: 0.0417 g AgCl.
 $C_{20}H_{26}O_3NCl$. Ber. Cl 9.99. Gef. Cl 9.65.

Platinsalz: 0.1413 g Sbst.: 0.2326 g CO₂, 0.0644 g H₂O, 0.0259 g Pt, 0.0284 g Cl.

C₄₀H₅₄O₆N₂Cl₆Pt. Ber. C 45.10, H 4.93, Cl 19.99, Pt 18.34.

Gef. » 44.90, » 5.10, » 20.10, » 18.33.

N. C₄H₉

N-norm.-Butyl-norkodein, C₁₆H₁₄O<OCH₃>, ist in organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich und schmilzt bei 100°.

0.1133 g Sbst.: 4.2 ccm N (22°, 755 mm).

C₂₁H₂₇O₃N. Ber. N 4.11. Gef. N 4.15.

Das Chlorhydrat löst sich äußerst leicht in Wasser und krystallisiert schlecht. Das gelbe, bei 205° schmelzende Platinsalz enthält 3 Mol. Wasser.

0.1518 g Sbst.: 0.2429 g CO₂, 0.0796 g H₂O, 0.0256 g Pt.

C₄₂H₅₆O₆N₂Cl₆Pt + 3H₂O. Ber. C 43.98, H 5.41, Pt 17.02.

Gef. » 43.64, » 5.87, » 16.87.

N. C₅H₁₁

N-iso-Amyl-norkodein, C₁₆H₁₄O<OCH₃>, ist wieder dick-

OH

ölig, liefert ein bei 100° schmelzendes Pikrat, ein sehr leicht in Wasser lösliches Chlorhydrat und ein Platinsalz vom Schmp. 207°, das 3H₂O enthält.

0.1432 g Sbst.: 0.2375 g CO₂, 0.0733 g H₂O, 0.0257 g Cl, 0.0236 g Pt.

C₄₄H₆₀O₆N₂Cl₆Pt + 3H₂O. Ber. C 44.97, H 5.62, Cl 18.14, Pt 16.61.

Gef. » 45.23, » 5.69, » 17.95, » 16.58.

N. C₇H₇

N-Benzyl-norkodein, C₁₆H₁₄O<OCH₃>, (das man auch als OH

Isoperonin bezeichnen könnte), schmilzt verhältnismäßig niedrig (60°), lässt sich aber ohne besondere Mühe fest erhalten. Seine Salze sind zerfließlich.

0.1585 g Sbst.: 5.2 ccm N (20°, 751 mm).

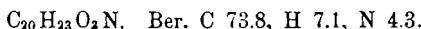
C₂₄H₂₅O₃N. Ber. N 3.73. Gef. N 3.76.

N. C₃H₅

N-Allyl-norkodein, C₁₆H₁₄O<OCH₃>, schließt sich wiederum OH

in der geringen Krystallisationsfähigkeit der Propyl- und Isoamyl-verbindung an. Man erhält es zunächst als Öl, das erst nach monate-langem Stehen in der Kälte fest wird. Durch Einstreuen von Keimen der festen Verbindung wird das Krystallisieren sehr beschleunigt. Der Schmelzpunkt, der zuerst bei 85—86° liegt, steigt beim Zerreissen mit wenig Äther und scharfem Absaugen auf 95°.

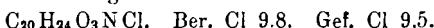
0.1448 g Sbst.: 0.3912 g CO₂, 0.0956 g H₂O. — 0.2079 g Sbst.: 8.3 ccm N (22°, 755 mm).



Gef. » 73.7, » 7.4, » 4.5.

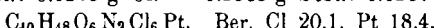
Das Chlorhydrat ist außerordentlich hygroskopisch und schmilzt bei 125°.

0.1592 g Sbst.: 0.0152 g Cl. *



Das in Wasser fast unlösliche Platinsalz schmilzt bei 214°.

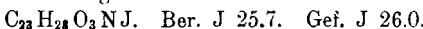
0.1389 g Sbst.: 0.0279 g Cl. — 0.1585 g Sbst.: 0.0287 g Pt.



Gef. » 20.1, » 18.1.

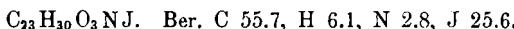
Bei der Einwirkung von Jodmethyl gelingt es, da dabei in bekannter Weise ein Teil des Allyls durch Methyl verdrängt wird, nicht ein einheitliches Jodmethylat zu fassen. Schön krystallisiert erhält man aber durch Auflösen der Base in etwas überschüssigem Allyljodid, Stehenlassen, Zerreiben der erstarrten Masse mit Äther und Umkrystallisieren aus Wasser das Jodallylat, das bei 208° unter Zersetzung schmilzt.

0.1033 g Sbst: 0.0269 g J.



Ganz ähnliche, dem Kodein resp. Morphin entgegengesetzte physiologische Wirkungen wie das Allyl-norkodein, besitzt auch das *N*-Allylderivat des kürzlich¹⁾ von mir beschriebenen Dihydro-norkodeins. Es wird ganz wie die wasserstoffärmeren Verbindung als ein sehr langsam erstarrendes Öl erhalten, dessen Chlorhydrat wenig krystallisationsfreudig ist, und welches daher in Form des leicht in Wasser löslichen, aber gut krystallisierenden Jodallylats (Schmp. 157°) analysiert wurde.

0.1040 g Sbst.: 0.2117 g CO₂, 0.0610 g H₂O. — 0.0999 g Sbst.: 0.0256 g J. — 0.2684 g Sbst.: 7 ccm N (18°, 751 mm).



Gef. » 55.5, » 6.6, » 3.0, » 25.6.

Für das Zustandekommen der bemerkenswerten, dem Morphin entgegengesetzten physiologischen Wirkung ist gleichzeitiges Vorhandensein des ungesättigten Restes am Stickstoff und des intakten Stickstoffringes im Morphinmolekül erforderlich. Das ließ sich experimentell durch die Paalsche Hydrierung einerseits, durch die Hoffmannsche Ringsprengung andererseits zeigen. Werden Allyl-norkodein und Allyl-dihydronorkodein in methylalkoholischer Lösung mit Pd + H₂

¹⁾ B. 48, 750 [1915].

behandelt, so nehmen sie glatt Wasserstoff auf: das erstere vier, das letztere zwei Atome. Das resultierende Propyl-dihydronorkodein, das in der üblichen Weise isoliert wurde, ist genau so ölig, wie das oben beschriebene Propynorkodein; es zeigte physiologisch nicht die geringste Ähnlichkeit mehr mit den zwei Ausgangssubstanzen.

Wird auf der anderen Seite Allylnorkodein-jodallylat ganz entsprechend der Darstellung von α -Methyl-morphimethin aus Kodein-jodmethyle¹⁾ mit Alkali behandelt, so geht es mit derselben Leichtigkeit in das allylierte Produkt der Morphinmethinreihe über, das an sich ein dickes, nicht krystallisierendes Öl darstellt, aber ein gut kry-stallisiertes bei 173° schmelzendes Jodallylat und ein reines bei 78° schmelzendes Platinsalz liefert.

Jodallylat: 0.1012 g Sbst.: 0.2161 g CO₂, 0.0585 g H₂O. — 0.1260 g Sbst.: 0.0299 g J.

C₂₆H₃₂NO₃J. Ber. C 58.5, H 6.1, J 23.8.

Gef. » 58.2, » 6.5, » 23.7.

Platinsalz: 0.1722 g Sbst.: 0.0324 g Cl. — 0.1596 g Sbst.: 0.0272 g Pt.

C₄₆H₅₆O₆N₂Cl₆Pt. Ber. Cl 18.7, Pt 17.1.

Gef. » 18.8, » 17.0.

Physiologisch verhält sich dieses allylierte Morphinmethinprodukt²⁾ ganz indifferent.

N-Oxäthyl-norkodein, C₁₆H₁₄O<_{OH}CH₂.CH₂.OH
, habe ich

zuerst versucht aus Norkodein und Äthylenechlorhydrin zu bereiten. Nachdem ich festgestellt habe, daß bei Wasserbad-Temperatur' eine merkliche Umsetzung nicht stattfindet, habe ich die Versuche auf höhere Temperaturen, bei denen die Reaktion wahrscheinlich zum Ziele führen dürfte, nicht ausgedehnt, sondern das leicht mit sekundären Basen reagierende Äthylenoxyd angewandt. In ganz konzentrierter Chloroformlösung bei 55—60° setzt sich Norkodein damit auf Zusatz einiger Tropfen Wasser fast quantitativ um. Den sich schon nach 1 Stunde mit einer Krystallmasse erfüllenden Rohrinhalt bringt man nach 6 Stunden zur Trockne, löst den Rückstand in etwas überschüssiger, warmer Salzsäure, saugt nach 12-stündigem Stehen die geringe Menge salzauren Norkodeins ab und fällt im Filtrat die

¹⁾ Knorr, B. 27, 1149 [1894].

²⁾ Die Bezeichnung »allyliertes Morphinmethin« für das Produkt der Ringsprengung des Allylnorkodein-jodallylats ist natürlich nicht ganz richtig. Ich werde in einer späteren Mitteilung die ganze Nomenklatur im Gebiete der Morphinderivate, die nunmehr einer weitgehenden Änderung bedarf, näher behandeln.

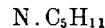
Oxäthylverbindung mit Ammoniak aus. Zur Reinigung wird die Base aus Alkohol, der sie in der Wärme ziemlich leicht löst, umkrystallisiert. Sie stellt feine Nadelchen vom Schmp. 197° dar, löst sich kalt sehr schwer in Äthyl-, noch schwerer in Methylalkohol.

0.1454 g Sbst.: 0.3685 g CO₂, 0.0931 g H₂O.

C₁₉H₂₃O₄N. Ber. C 69.30, H 6.99.

Gef. » 69.13, » 7.12.

Die vorstehend beschriebenen *N*-Homologen des Kodeins lassen sich mit derselben Leichtigkeit wie das Kodein selber nitrieren und acetylieren, und tauschen auch ihr alkoholisches Hydroxyl bei der Behandlung mit Chlorphosphor oder Thionylchlorid gegen Chlor aus. Alle diese Derivate zeichnen sich — mit Ausnahme einiger Nitroverbindungen — durch noch geringere Krystallisierfähigkeit wie die Homokodeine selber aus und insbesondere die Acetylverbindungen, die für die Umsetzung mit Bromcyan nötig waren, konnten bei der Äthyl-, Propyl-, Butyl- und Isoamylverbindung nur in öliger Form gewonnen werden. Bei der Behandlung des Acetyl-äthyl-norkodeins und Acetyl-propyl-norkodeins mit Bromcyan in genau derselben Weise, wie sie früher für das Acetylkodein angegeben worden ist, konnte nur Acetylcyannorkodein vom Schmp. 184° gefaßt werden. Acetylbutylnorkodein lieferte im wesentlichen dieselbe Verbindung, daneben aber eine Spur eines in Alkohol-Äther leicht löslichen bromhaltigen Öles, das zweifellos das Produkt der Bromcyan-Einlagerung darstellt. In viel größerem Umfang wird dieses Produkt gebildet, wenn man Acetylisoamylnorkodein zur Reaktion verwendet. Ich führte die Reaktion, nachdem ich sie zuerst oberflächlich an dieser dicköligem, nicht krystallisierenden Base untersucht hatte, etwas genauer an ihrem festen Nitroderivat durch. Man erhält es, wenn man zunächst Isoamylnorkodein ganz entsprechend der Darstellung des Nitrokodeins mit Eisessig-Salpetersäure behandelt und dann das Nitroprodukt acetyliert.



Das Nitro-isoamyl-norkodein, NO₂.C₁₆H₁₃O_{OCH}₃, fällt OH

in Form gelber, in allen Lösungsmitteln leicht löslicher Flocken aus, sintert nach längerem Trocknen etwas über 80° und schmilzt bei 90°.

0.1009 g Sbst.: 6.8 ccm N (28°, 752 mm).

C₂₂H₂₈O₅N₂. Ber. N 7.00. Gef. N 7.28.

Durch halbstündiges Erwärmen auf dem Wasserbade mit der vierfachen Menge Essigsäureanhydrid, Eingießen in Wasser, Abfiltrieren von geringen dunklen Flocken und Ausfällen mit Ammoniak wird das Acetyl-derivat als fast farbloser, voluminöser Niederschlag vom Schmp. 62° gewonnen. Behandelt man ihn in Chloroformlösung mit

Bromcyan, dunstet bis zur Vertreibung des Chloroforms und überschüssigen Bromcyans ein und digeriert den Rückstand mit einem Gemisch von Alkohol und Äther, so bleibt eine kleine Menge (etwa 15 % des Ausgangsmaterials) ungelöst zurück und erweist sich als das bromfreie, bei 222° schmelzende, kürzlich¹⁾ von mir beschriebene Nitro-

N.CN
acetyl-cyan-norkodein, $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_{16}\text{H}_{12} \text{O} \begin{cases} \text{OCH}_3 \\ \text{O.CO.CH}_3 \end{cases}$. Aus dem Fil-

trat hinterbleibt beim Verdunsten ein stark bromhaltiges, ganz langsam erstarrendes Öl, das zwar noch Spuren des Nitroacetylcyannorkodeins enthält, im wesentlichen aber das Produkt der Ringsprengung darstellt. Erwärmte man es nämlich auf dem Wasserbade 1 Stunde mit etwas überschüssigem Piperidin, nimmt mit verdünnter Salzsäure auf, filtriert die rötlich gefärbte Lösung von einer kleinen Verunreinigung ab und macht alkalisch, so fällt eine rötlich gefärbte Base aus,

N.(C_5H_11)CN
die die erwartete Zusammensetzung $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_{16}\text{H}_{12} \text{O} \begin{cases} \text{OCH}_3 \\ \text{O.CO.CH}_3 \\ \text{NC}_5\text{H}_{10} \end{cases}$ besitzt.

0.1338 g Sbst.: 12 ccm N (21°, 746 mm).

$\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{N}_4$. Ber. N 10.16. Gef. N 10.22.

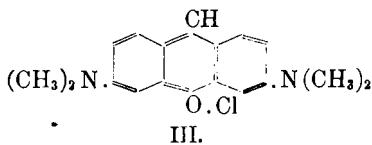
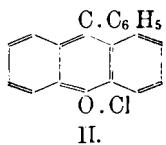
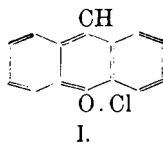
Ich hoffe, wie schon eingangs erwähnt, daß eine Untersuchung von Morphinderivaten, die dieser neuen Klasse angehören, sich von Wert für die Erforschung der Konstitution des Morphinmoleküls erweisen wird.

87. J. v. Braun und E. Aust: Die para-chinoide Konstitution des Pyronins.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Breslau.]

(Eingegangen am 3. April 1916.)

Seit man die basischen Eigenschaften des vierwertigen Sauerstoffs erkannt hat, seit es Werner²⁾ gelungen ist, Xanthoxoniumsalze (I.) zu



¹⁾ B. 48, 750 [1915].

²⁾ B. 34, 3300 [1901].