

228. Julius v. Braun:
**Untersuchungen über Morphinum-Alkaloide. VI.: Die relative
 Festigkeit des Stickstoff Ringes im Morphin.**

[Aus dem Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin.]

(Eingegangen am 1. Oktober 1919.)

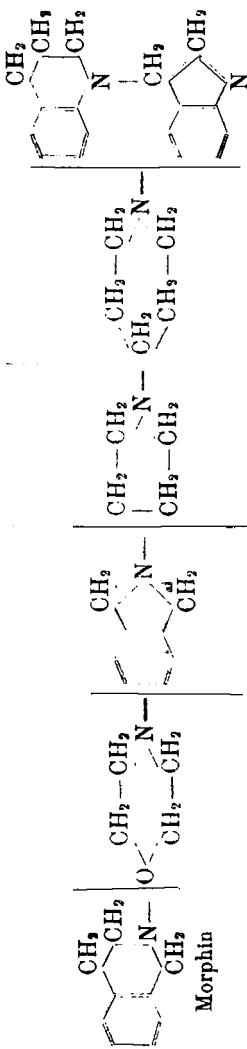
Die durch die bisherigen Untersuchungen¹⁾ zutage geförderte Gesetzmäßigkeit in dem Verhalten stickstoffhaltiger Ringe bei den zwei quantitativ meßbaren Aufspaltungsreaktionen (der Hofmannschen und der Braunschen) weist eine einzige Unebenheit auf: während sechs von den sieben bekannten, bis jetzt durchforschten Ringsystemen, nämlich Pyrrolidin, Piperidin, Morphin, Dihydro-isostindol, Tetrahydro-isochinolin und Tetrahydro-chinolin, dieselbe Reihenfolge des zunehmenden Widerstandes bei einer Spaltung nach beiden Methoden aufweisen, nimmt das siebente, das Dihydro-indol, eine Sonderstellung ein. Wie aus der Zusammenstellung auf S. 2000 hervorgeht, in welcher die Ringsysteme von links nach rechts in der Reihenfolge des zunehmenden Widerstandes gegenüber der Aufspaltung geordnet sind²⁾, wird der Ring des Dihydro-indols nach A. W. Hofmann mit am schwersten, durch Bromcyan mit am leichtesten geöffnet. Der Komplex $C_6H_4 \cdot N \text{---} CH_2 \cdot CH_2$ verhält sich somit ganz anders als der isomere Komplex $CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot N^-$ und auch als die um eine CH_2 -Gruppe reicherer Komplexe $C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N^-$ und $CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N^-$, und es scheint mir im Augenblick noch kaum möglich, eine plausible und völlig befriedigende Erklärung für dieses Verhalten zu geben. Für um so verlockender muß man daher zurzeit die experimentelle Untersuchung anderer Ringsysteme halten, in welchen ein durch eine Kette von zwei Kohlenstoffatomen vom aromatischen Kern getrenntes, cyclisch gebundenes Stickstoffatom auftritt, und mit von diesem Gesichtspunkt aus wurden von mir bereits vor einiger Zeit³⁾ einige Versuche in der Morphin-Reihe in Angriff genommen.

¹⁾ B. 42, 2219 [1909]; 44, 1252 [1911]; 49, 2624, 2629 [1916]; 51, 96, 255 [1918].

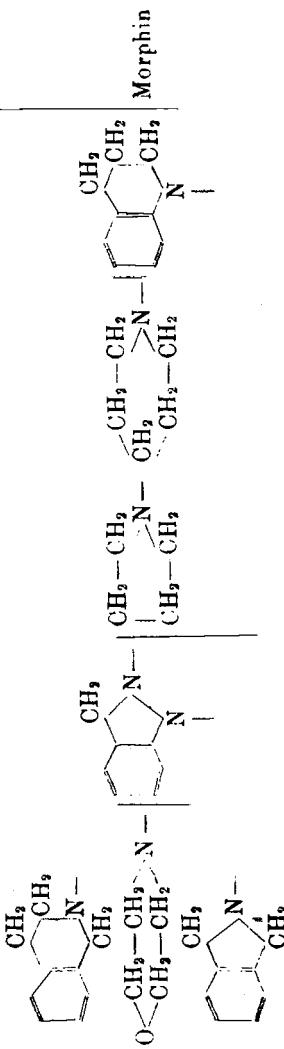
²⁾ und in welche der Raumersparnis wegen gleich das Morphin mit aufgenommen worden ist.

³⁾ B. 49, 977 [1916].

Hofmannsche Aufspaltung:



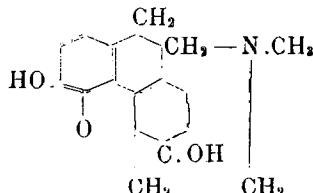
Aufspaltung mit Bromcyan:



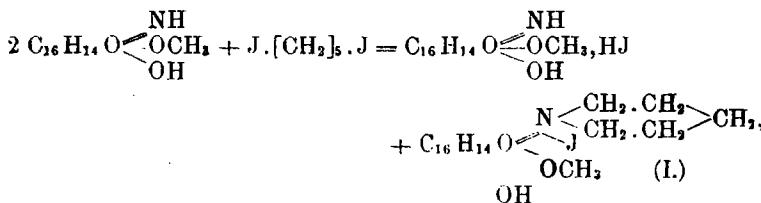
Wenn auch in der untenstehenden Morphin-Formel, in der ich gemäß früheren Ausführungen¹⁾ im Ring III statt einer Doppelbindung eine Diagonalbindung aufgenommen habe, die Struktur des Stickstoffringes in ihren Einzelheiten noch nicht völlig aufgeklärt ist und insbesondere meines Erachtens der strenge experimentelle Beweis dafür noch fehlt, daß es das Kohlenstoffatom 5 des Phenanthren-Skeletts ist, an welchem die vom Stickstoff ausgehende -CH₂.CH₃-

¹⁾ B. 47, 2312 [1914].

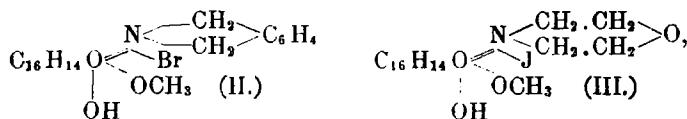
Kette haftet, so kann doch auf der anderen Seite — und darauf kam es bei meiner Überlegung an — als ganz sicher angenommen werden, daß der Stickstoff am Kohlenstoffatom 9 sich befindet, somit also tatsächlich die gewünschte Gruppierung: Aromat. Kern .C.C.N. vorliegt.



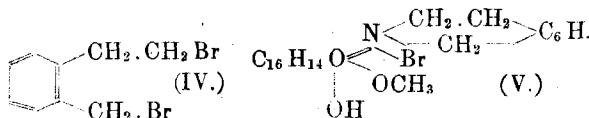
Gegenüber dem Bromcyan erweist sich nun der Stickstoffring des Morphin-Moleküls als überraschend resistent: er wird weniger leicht als die sämtlichen sieben, oben angeführten Basen aufgespalten und rückt somit an das rechte Ende der Reihe. Daß damit seine Widerstandskraft gegenüber der Hofmannschen Aufspaltung nicht ganz konform sein würde, konnte man mit einiger Wahrscheinlichkeit von vornherein daraus schließen, daß das Kodein-jodmethylat bekanntlich schon durch verdünntes Alkali sehr schnell in α -Methylmorphimethin umgewandelt wird. Trotzdem war es doch überraschend, wie gering sich in Wirklichkeit diese Widerstandskraft erwies. Die Untersuchung wurde mit dem Norkodeinium-piperidinium-jodid (I) begonnen, das unter richtig gewählten Bedingungen leicht aus Norkodein und α, ϵ -Dijod-pentan synthetisiert werden kann:



und bei dem sich herausstellte, daß es durch Alkali in eine Base übergeht, die nicht dem Kodein-, sondern dem Methyl-morphimethin-Typus angehört, somit durch Zerreissen des N-Ringes in der Morphin- und nicht in der Piperidin-Hälfte entsteht. Indem die Kombination: Norkodein-Pyrrolidin übersprungen wurde, wurde dann, weiter nach links in der Reihe rückend, aus Norkodein und *o*-Xylylenbromid, $C_6H_4(CH_2Br)_2$, das Norkodeinium-dihydroisoindolium-bro-

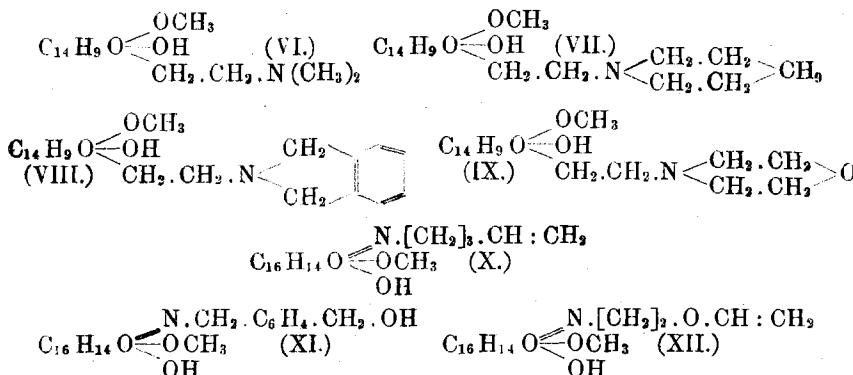


mid (II) gewonnen und auch hier wiederum das Auseinandergehen der Morphinhälften unter dem Einfluß von Alkali konstatiert. Noch einen Schritt nach links gehend, wurde endlich mit Hilfe von β, β' -Dijodäther, $O(CH_2 \cdot CH_2 \cdot J)_2$, das Norkodeinium-morpholinium-jodid (III) bereitet und selbst hier noch das Intaktbleiben der Morpholinhälfte beim Erwärmen mit Alkali bewiesen. Der Stickstoffring des Morphins gesellt sich also in bezug auf seine sehr geringe Widerstandskraft bei der Hofmannschen Spaltung zu dem linken Endglied der Reihe, dem Tetrahydro-isochinolin; ob er noch labiler als dieses ist, entzieht sich leider der experimentellen Prüfung, da sich die Darstellung des Bromids (IV) und somit der quartären Verbindung (V)



auf keinem Wege bis jetzt realisieren ließ¹⁾). Jedenfalls kann man aber sagen, daß der stickstoffhaltige Morphinring dem Bromcyan gegenüber der allerwiderstandsfähigste, beim Hofmannschen Abbau der mit am wenigsten resistente ist, daß er sich also diametral entgegengesetzt dem Dihydro-indol verhält.

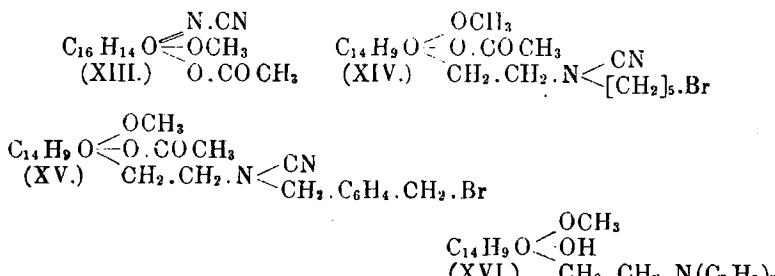
Daß die drei oben erwähnten Aufspaltungsprodukte (VII), (VIII), (IX), dem Typus des Methylmorphimethins (VI) angehören und nicht den intakten Morphiuring aufweisen (X), (XI), (XII), konnte durch



Übertragung der Morphol-Spaltung des Methyl-morphimethins nur wenig scharf bewiesen werden, da das Kochen mit Essigsäure-anhydrid hier in recht unerquicklicher Weise verläuft. Sehr bequem ließ sich aber der Beweis mit Hilfe von Bromcyan führen: Läßt man BrCN auf die, nebenbei bemerkt, sehr gut kry-

¹⁾ Vergl. B. 49, 2632 Anm. 2 [1916].

stallisierenden Acetyl-derivate der Aufspaltungsprodukte einwirken, so wird keine Spur des leicht zu isolierenden bromfreien Cyan-acetyl-norkodeins (XIII) gebildet, das restlos aus (X), (XI) und (XII) entstehen mußte, sondern es werden bromhaltige Einlagerungsprodukte des BrCN in den Piperidin-, Dihydro-isoindol- und Morpholin-Ring von (VII), (VIII) und (IX) gebildet, von denen namentlich die Verbindungen (XIV) und (XV) aus (VII) und (VIII) sich



durch leichte Isolierbarkeit und gute Krystallisation auszeichnen und dank der Gegenwart des endständigen Broms im Molekül den Ausgangspunkt für mannigfache weitere Umsetzungen abgeben dürften.

Eine sehr willkommene Bestätigung und Ergänzung der chemischen Beweisführung bildete in bezug auf die Konstitution von (VII), (VIII) und (IX) auch die Untersuchung ihres physiologischen Verhaltens, für die ich Hrn. Geb.-Rat Pohl in Breslau zu großem Danke verpflichtet bin. Bei (VII) und (VIII) trat überhaupt keine, bei (IX) nur eine ganz schwache, an das Kodein erinnernde Wirkung zutage, während alle N-Homologen des Kodeins nach früheren Feststellungen Pohls¹⁾ pharmakologisch unverkennbar dem Kodein-Typus entsprechen. Bemerkenswert ist, daß der Verbindung (VIII) anästhetische Wirkungen zukommen, was vielleicht mit der Gegenwart des pharmakologisch kaum bis jetzt erforschten Dihydro-isoindol-Komplexes zusammenhängt.

Die Nomenklatur der neuen Verbindungen (VII), (VIII), (IX), (XIV) und (XV) bietet gewisse Schwierigkeiten. Mit Rücksicht darauf, daß sich für (VI) bereits der Name Methyl-morphimethin eingebürgert hat, möchte ich, an diesen Namen anknüpfend, für den Rest

$\text{C}_{14}\text{H}_9 \text{O} \begin{cases} \text{OCH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$ die Bezeichnung »Methylmorphimethyl« vor $\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot$.

schlagen: Dann ergeben sich für die neu dargestellten Produkte die Bezeichnungen: Methylmorphimethyl-piperidin (VII), Methylmorphimethyl-dihydroisoindol (VIII), ω -Bromxyl-cyan-

¹⁾ B. 49, 977 [1916].

acetyl-methylmorphimethylamid (XV) usw. und für die früher von mir und Kindler¹⁾ dargestellte Allylbase (XVI) der Name Diallyl-methylmorphimethylamin. Methyl-morphimethin erscheint dann einfach als Abkürzung für Methylmorphimeth[yldimethylam]in.

Versuche.

Norkodeinium-piperidinium-jodid (I).

Die Umsetzung von Norkodein²⁾ (2 Mol.) und α, β -Dijod-pentan (1 Mol.) kann in alkoholischer oder besser in Chloroform-Lösung durchgeführt werden. Wenn man nur wenig mehr Chloroform anwendet, als zum Lösen des Norkodeins in der Wärme erforderlich ist, so beginnt beim Kochen auf dem Wasserbade sehr bald die Abscheidung einer weißen feinkristallinischen Masse; man erwärmt, um die Reaktion ganz zu Ende zu führen, etwa 4 Stunden lang, vervollständigt die Fällung durch Zusatz von Äther und kann aus dem Gemenge von jodwasserstoffsaurem Norkodein und quartärem Jodid das letztere, das sich in Alkohol viel weniger leicht löst, durch zweimalige Behandlung der Gesamtfällung mit kochendem Alkohol sehr schnell analysenrein fassen. Besser wird die Ausbeute, wenn man die Fällung fein verreibt, in einen Schütteltrichter bringt, mit Chloroform und kalter Natronlauge übergießt und tüchtig durchschüttelt: während das aus dem Jodhydrat in Freiheit gesetzte Norkodein vom Chloroform aufgenommen wird, bleibt fast das gesamte quartäre Jodid zwischen der Chloroform- und der wäßrig-alkalischen Schicht suspendiert und nur ein sehr gerünger Bruchteil geht in Lösung. Man saugt scharf ab, wäscht mit kleinen Portionen kalten Wassers bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion, zum Schluß mit Alkohol und erhält so das Präparat sofort analysenrein in einer 75—80% betragenden Ausbeute. Aus dem Chloroform kann fast die Hälfte des angewandten Norkodeins zurückgewonnen werden.

Das Norkodeinium-piperidinium-jodid schmilzt bei 272° und ist fast unlöslich in kaltem, schwer löslich in heißem Wasser und Alkohol.

0.1479 g Sbst.: 0.0720 g AgJ.

$C_{22}H_{28}O_3N_2$. Ber. J 26.40. Gef. J 26.31.

Das dem Chlorid entsprechende Platin-salz stellt ein feines selbst in kochendem Wasser kaum lösliches Krystallpulver vom Schmp. 215° dar.

0.1332 g Sbst.: 0.0281 g Pt.

$C_{14}H_{55}O_6N_2Cl_6$. Pt. Ber. Pt 17.47. Gef. Pt 17.34.

¹⁾ B. 49, 877 [1916].

²⁾ Für die Überlassung einer größeren Menge des nach meinem Verfahren (B. 47, 2312 [1914]) darstellbaren Norkodeins bin ich den Chemischen Werken Grenzach zu großem Danke verpflichtet.

In ganz entsprechender Weise läßt sich auch aus dem Dihydro-norkodein das Dihydronorkodeinium-piperidinium-jodid:

0.1467 g Sbst.: 0.0712 g AgJ.

$C_{22}H_{30}O_3N$.J. Ber. J 26.29. Gef. J 26.23,

gewinnen; es zeigt fast denselben Schmelzpunkt (271°), wie das Norkodein-Derivat und zeichnet sich durch dieselben Löslichkeitsverhältnisse aus. Das ist bemerkenswert in Anbetracht des Umstandes, daß auf der einen Seite die Salze des Dihydro-norkodeins viel leichter löslich als die Salze des Norkodeins sind¹⁾, und daß auf der anderen Seite das Dihydronorkodein-jodmethylat, $C_{16}H_{16}O(OH)(OCH_3):N(CH_2)_2$.J, das bei dieser Gelegenheit neu dargestellt wurde, leichter löslich als das Kodein-jodmethylat ist und beträchtlich tiefer schmilzt (bei 235° gegenüber 270°).

Methylmorphimethyl-piperidin (VII).

Beim Übergießen von Norkodeinium-piperidinium-jodid (1 Tl.) in ca. 3-proz. heißer wäßriger Lösung mit ca. zwei Teilen 25-proz. wäßriger Natronlauge bleibt die Flüssigkeit einige Augenblicke klar. Dann trübt sie sich plötzlich und scheidet nach kurzer Zeit die in der Überschrift genannte Verbindung als dunkles Öl ab, das in Be- rührung mit der wäßrigen Flüssigkeit auch bei mehrtägigem Stehen nicht erstarrt. Erst wenn man sie in Äther, der sie leicht löst, aufnimmt, den Äther abdestilliert und den Rückstand unter Kühlung stehen läßt, beginnt er nach kurzer Zeit zu erstarren und verwandelt sich ziemlich schnell in eine dunkle Krystallmasse. Nach dem Ab- pressen auf Ton löst man in Äther, schüttelt die rötlich gefärbte Lösung einige Zeit mit Blutkohle, filtriert und läßt den Äther lang- sam verdunsten: man erhält so die neue Base in Form schöner dicker Säulen, die bei 93—94° schmelzen und sich in allen Lösungsmitteln leicht lösen.

0.1062 g Sbst.: 0.2978 g CO_2 , 0.0782 g H_2O .

$C_{22}H_{27}O_4N$. Ber. C 74.79, H 7.65.

Gef. » 74.68, » 8.29.

Das Chlorhydrat ist fest, aber hygroskopisch. Das Platin- doppelsalz ist nicht nur in warmem, sondern auch in kaltem Wasser beträchtlich löslich und stellt ein feines, bei 174° schmelzendes Pulver dar. Das sich unter Erwärmung bildende Jodmethylat ist in warmem Alkohol leicht, in kaltem schwer löslich, konnte aber nur in öliger Form erhalten werden. Beim Erwärmen mit Essigsäure- anhydrid wird leicht die Acetylverbindung gebildet, die man zuerst auch in öliger Form erhält, aber leichter als das Ausgangs-

¹⁾ J. v. Braun, B. 49, 750 [1916].

produkt zur Krystallisation bringen kann. Sie schmilzt nach dem Zerreiben mit wenig eiskaltem Äther bei 87° (Mischprobe mit Methylmorphimethyl-piperidin bei 68—70°) und ist gleichfalls in den gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich.

0.1375 g Sbst.: 0.3662 g CO₂, 0.0948 g H₂O.
 $C_{24}H_{29}O_4N$. Ber. C 72.91, H 7.34.
 Gef. » 72.64, » 7.66.

Im Gegensatz zum Kodein ist das Methylmorphimethyl-piperidin ohne Spur von Wirkung auf die Respirationsfrequenz, bekanntlich das feinste Reagens, ob ein Körper noch Morphin- oder Kodeincharakter besitzt.

ε-Bromamyl-cyan-acetyl-methylmorphimethylamid (XIV).

Behandelt man Methylmorphimethyl-piperidin mit Essigsäure-anhydrid unter ähnlichen Bedingungen, wie sie beim Methylmorphimethin zur Bildung von Acetyl-methylmorphol führen, so läßt sich zwar die letztere Verbindung unter den neutralen Produkten der Reaktion nachweisen, sie entsteht aber in so minimaler Menge, daß aus ihrem Auftreten ein sicherer chemischer Beweis für die Natur des Norkodeinium-piperidinium-jodid-Aufspaltungsproduktes nicht abgeleitet werden kann. Anders gestaltet sich die Sache bei Zuhilfenahme der Bromcyan-Reaktion.

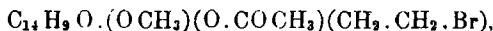
Wenn man die Acetylverbindung, in wenig Chloroform gelöst, mit etwa der gleichen Menge Bromcyan versetzt, so findet schwache Erwärmung statt; man erwärmt eine halbe Stunde auf dem Wasserbade, dunstet ein, digeriert den halbfesten Rückstand mit verdünnter Salzsäure, gießt die wäßrige Flüssigkeit, in der etwas unverbrauchte Base enthalten ist, ab und erhält so eine halbfeste Masse, die sich — zum Zeichen der Abwesenheit des Cyan-acetyl-norkodeins — spielend leicht in Alkohol löst. Sie enthält neben kleinen Mengen eines Produkts von quartärem Bromid-Charakter nur einen festen, bromhaltigen, ätherlöslichen Stoff, der nach dem Ausziehen mit Äther, Eindunsten und Umkristallisieren aus wenig Alkohol in schönen weißen Blättchen gewonnen wird. Sie schmelzen bei 133—134° und sind um die Elemente des Bromcyans reicher als das acetylierte Methylmorphimethyl-piperidin.

0.1108 g Sbst.: 0.2443 g CO₂, 0.610 g H₂O, 0.0182 g Br. — 0.1186 g Sbst.: 6.2 ccm N (21°, 762 mm).

$C_{25}H_{29}O_4N_2Br$. Ber. C 59.26, H 5.78, Br 15.96, N 5.6.
 Gef. » 59.60, » 6.1, » 16.28, » 5.9.

Das Bromamyl-cyan-acetyl-methylmorphimethylamid läßt sich, wie an kleinen Vorversuchen festgestellt wurde, leicht entacetylieren, tauscht sein Brom glatt gegen basische Reste (u. a. auch den Rest des Nor-

kodeins), gegen den Rest $\cdot \text{OC}_6\text{H}_5$ usw. aus, dürfte also, genau wie die im folgenden Abschnitt beschriebene Verbindung XV, für mancherlei synthetische Zwecke Verwendung finden. Es ist bemerkenswert, daß es das einzige in greifbarer Menge sich bildende bromhaltige Produkt der Reaktion ist: die Verbindung



(Acetyl-methylmorphimethylbromid), deren Bildung (neben Cyanpiperidin, $\text{CN} \cdot \text{N} < \text{C}_5\text{H}_{10}$) nicht ganz außer dem Bereich der Möglichkeit lag und deren Isolierung für die Chemie des Morphins von außerordentlich großer Bedeutung wäre, ließ sich leider nicht nachweisen, so daß mit ihrer Isolierung wenigstens auf diesem Wege nicht gerechnet werden kann.

Norkodeinium-dihydroisoindolium-bromid (II)

kann aus Norkodein und *o*-Xylylenbromid genau entsprechend der Piperidiniumverbindung gewonnen werden, nur muß wegen seiner größeren Wasserlöslichkeit die beim Durchschütteln mit Chloroform und verdünnter Natronlauge resultierende alkalisch-wäßrige Schicht mit verarbeitet werden. Man säuert sie mit Bromwasserstoffsäure schwach an, erwärmt auf dem Wasserbade, löst das ursprünglich zwischen Chloroform und Lauge suspendierte, abgesaugte Bromid darin auf, filtriert wenn nötig und dampft bis zur beginnenden Kristallisation ein: bei langsamem Erkalten scheidet sich das quartäre Bromid in prachtvollen langen Nadeln, analysenrein in einer Ausbeute von über 90% ab.

0.1198 g Sbst.: 0.0476 g AgBr.

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{NBr}$. Ber. Br 17.09. Gef. Br 16.91.

Das Norkodeinium-dihydroisoindolium-bromid schmilzt bei 262° und ist in Wasser und Alkohol auch in der Kälte merklich löslich.

Das dem Chlorid entsprechende Platinsalz wird in der Wärme von Wasser etwas aufgenommen und zeigt den Schmp. 233°.

0.1220 g Sbst.: 0.0200 g Pt.

$\text{C}_{50}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{N}_2\text{Cl}_6\text{Pt}$. Ber. Pt 16.47. Gef. Pt 16.40.

Methylmorphimethyl-dihydroisoindol (VIII).

Die Spaltung des Bromids mit Alkali findet mit derselben Leichtigkeit wie beim Piperidin-Derivat statt, führt aber zu einem beim Erkalten leicht und vollständig erstarrenden Öl. Zur Reinigung löst man es, da es von organischen Lösungsmitteln zu leicht aufgenommen wird, um umkristallisiert werden zu können, in verdünnter Säure und fällt die braun-violett gefärbte Lösung fraktioniert mit Alkali:

Die ersten Teile scheiden sich stark gefärbt ab, bei weiterem Alkali-zusatz gelingt es, die Hauptmenge in Form schneeweisser Flocken auszufällen, die nach dem Trocknen auf Ton sich als rein erweisen.

0.1325 g Sbst.: 0.3746 g CO₂, 0.0813 g H₂O.

C₂₅H₂₅O₃N. Ber. C 77.52, H 6.46.

Gef. » 77.11, » 6.81.

Das Methylmorphimethyl-dihydroisoindol schmilzt nicht ganz scharf (um 110°) und liefert sehr wenig krystallisationsfreudige Salze. Das Krystallisationsvermögen steigt ganz bedeutend, wenn das Hydroxyl acetyliert wird. Die in der üblichen Weise hergestellte Acetylverbindung krystallisiert aus Alkohol unter Zusatz von wenig Wasser in schönen glänzenden Blättchen vom Schmp. 146° und kann bequem auch aus dem rohen Methylmorphimethyl-dihydroisoindol dargestellt werden.

0.1123 g Sbst.: 0.3097 g CO₂, 0.0630 g H₂O.

C₂₇H₂₇O₄N. Ber. C 75.53, H 6.29.

Gef. » 75.21, » 6.71.

Ihr Chlorhydrat ist schwerer löslich in Wasser und bildet farblose Blätter vom Schmp. 234°.

0.1594 g Sbst.: 0.0472 g AgCl.

C₂₇H₂₈O₄NCl. Ber. Cl 7.62. Gef. Cl 7.49.

Das Jodmethylat bildet sich beim Stehen ohne merkliche Erwärmung, ist spielend leicht löslich in Alkohol, weniger in Wasser, aus dem es in der Kälte in weißen Blättchen vom Schmp. 163° krystallisiert.

0.1075 g Sbst.: 0.0446 g AgJ.

C₂₈H₃₀O₄NJ. Ber. J 22.24. Gef. J 22.42.

Im Gegensatz zum Kodein ruft das Methylmorphimethyl-dihydroisoindol Blutdrucksenkung hervor, daneben zeigt es, wie schon in der Einleitung erwähnt, deutlich anästhetische Wirkung.

ω-Bromxyl-cyan-acetyl-methylmorphimethylamid (XV).

Für die Feststellung der Alkalispaltung des Norkodeinium-dihydroisoindolium-bromids ist bereits die analytische Untersuchung des Spaltungsprodukts beweisend: Denu bei einem Aufreissen des Dihydro-isoindol-Ringes müßte die Verbindung C₁₆H₁₄O(:N.CH₂.C₆H₄.CH₃.OH)(OCH₃)(OH) entstehen, mithin das Aufspaltungsprodukt zwei Hydroxylgruppen enthalten. Mit Rücksicht auf die günstigen Ergebnisse beim Piperidin-Derivat wurde indessen auch noch das Acetyl-methylmorphimethyl-dihydroisoindol der Bromcyan-Einwirkung unterworfen und auch hier gelang es, in einfacher Operation das erwartete Bromprodukt zu fassen.

Die Umsetzung verläuft wie beim Acetyl-methylmorphimethyl-piperidin. Der nach dem Verdunsten des Chloroforms zurückbleibende dickölige Rückstand, der beim Zerreiben mit etwas Äther

schnell fest wird, besteht fast ausschließlich aus dem gebromten Cyanamid. Man kann es leicht isolieren, wenn man die Masse in wenig Chloroform löst, Äther zusetzt, bis keine Vermehrung des Niederschlags erfolgt, die klare Flüssigkeit schnell abgießt und das Abgeschiedene noch dreimal in derselben Weise behandelt: es pflegt dann bis auf einen geringfügigen, etwas klebrigen Rest in Lösung zu gehen. Bei ruhigem Stehen an einem kühlen Orte setzt die Chloroform-Äther-Lösung allmählich das gebromte Cyanamid in Form farbloser Krystallwarzen ab, die bei 153° schmelzen.

0.1118 g Sbst.: 0.2562 g CO₂, 0.0528 g H₂O, 0.0171 g Br.

C₂₈H₂₇O₄N₂Br. Ber. C 62.80, H 5.05, Br 14.95.

Gef. » 62.50, » 5.28, » 15.29.

Man kann die neue Verbindung auch so isolieren, daß man den nach dem Verdunsten des Chloroforms zurückbleibenden Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert. Man muß nur in diesem Falle sehr schnell arbeiten, da das zum aromatischen Kern α -ständige Brom unter dem Einfluß von Wasser und Alkohol in der bekannten Weise leicht verändert wird und man leicht ein etwas niedriger schmelzendes und etwas weniger Brom enthaltendes Präparat bekommt. Für die weiteren Umsetzungen des Bromids gilt das beim Bromamyl-Derivat bereits Gesagte.

Norkodeinium-morpholinium-jodid (III).

Norkodein und β, β' -Dijod-Äther¹⁾ setzen sich miteinander ähnlich wie Norkodein und Dijodpentan um; in Chloroform-Lösung erfolgt zuerst die Abscheidung eines dickölichen Bodensatzes, der allmählich zu einem weißen Krystallpulver wird. Wenn man nach etwa fünf Stunden verdünnte Natronlauge zusetzt und das Ganze im Schütteltrichter gut durchschüttelt, dann bleibt ein Teil (A), etwa die Hälfte des quartären Jodids, zwischen den zwei Flüssigkeitsschichten suspendiert, ein Teil (B) ist im Chloroform, ein Teil (C) endlich in der wäßrigen Schicht enthalten. Man saugt ab, trennt die Schichten, verdunstet das Chloroform und zieht den Rückstand mit Wasser aus (B'); die alkalische Lösung säuert man mit Jodwasserstoffsäure an, wobei fast die gesamte Menge von C in braungefärbter Form ausfällt, löst A und C in der Siedehitze in B', kocht mit Tierkohle und engt die fast farblose Flüssigkeit auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Krystallisation ein; beim Erkalten scheidet sich das Jodid in Form zarter langer Krystallnadeln in einer 80% übersteigenden Ausbeute ab.

¹⁾ Bezuglich der Darstellung vgl. Sand, B. 34, 2906 [1901].

0.1210 g Sbst.: 0.0318 g J¹⁾.

C₂₁H₂₆O₄NJ. Ber. J 26.29. Gef. J 26.28.

Das Norkodeinium-morpholinium-jodid ist in Alkohol fast unlöslich, leichter wird es von Wasser aufgenommen, das in der Siedehitze davon 6% aufnimmt. Der Schmelzpunkt liegt bei 255—256°.

Das dem Chlorid entsprechende Platinsalz fällt als gelber käsiger Niederschlag aus und verwandelt sich beim Erwärmen mit Wasser, während nur ganz wenig in Lösung geht, in einen Brei feiner Kräckchen, die bei 216° schmelzen.

0.1036 g Sbst.: 0.0184 g Pt.

C₄₂H₅₂O₈N₂Cl₆Pt. Ber. Pt 17.41. Gef. Pt 17.76.

Methylmorphimethyl-morpholin (IX)

entsteht mit derselben Leichtigkeit, wie die zwei vorhin beschriebenen analogen Verbindungen, ist aber ölig und liefert auch keine besonders gut krystallisierenden Salze. Es wurde daher in Form der zugehörigen Acetylverbindung analysiert, die man als ein nach mehreren Tagen völlig erstarrendes Öl gewinnen kann, wenn man in der gewöhnlichen Weise mit Essigsäure-anhydrid acetyliert. Die ölige Acetylverbindung löst sich spielend leicht, die krystallisierte ziemlich schwer in Äther (was ganz an die Verhältnisse beim α -Methylmorphimethin erinnert) und kann mit Äther gut gereinigt werden; sie schmilzt bei 118—120°.

0.1119 g Sbst.: 0.2847 g CO₂, 0.0708 g H₂O.

C₂₂H₂₇O₅N. Ber. C 69.52, H 6.80.

Gef. » 69.39, » 7.13.

Das Platinsalz ist recht leicht löslich in Wasser und stellt feine Kräckchen vom Schmp. 177° dar.

0.1047 g Sbst.: 0.1765 g CO₂, 0.0467 g H₂O, 0.0182 g Cl, 0.0173 g Pt.

C₄₆H₅₆O₁₀N₂Cl₆Pt. Ber. C 45.85, H 4.65, Cl 17.69, Pt 16.20.

Gef. » 45.97, » 4.99, » 17.38, » 16.52.

In physiologischer Beziehung zeigt das Methylmorphimethyl-morpholin stark abgeschwächte Kodeinwirkung.

Läßt man Bromcyan auf sein Acetyl-derivat einwirken, so erhält man nach Abdunsten des Chloroforms einen zähen braunen Rückstand, der sich spielend leicht in Alkohol auflöst und demnach von Cyan-acetyl-norkodein frei sein dürfte. Digeriert man ihn mit verdünnter Säure, so hinterbleibt eine stark bromhaltige, in Alkohol und Äther lösliche Masse, die zweifellos im wesentlichen aus C₁₄H₉O(OCH₃)(O.COCH₃)(CH₂.CH₂.N(CN).CH₂.CH₂.O.CH₂.CH₂.Br) bestehen dürfte, jedoch nach früheren im Gebiete der verschiedenen tertiären Basen von mir gesammelten Erfahrungen wahrschein-

¹⁾ Nach Dennstedt.

lich unter Bromwasserstoff-Austritt eine partielle Zersetzung erlitten hat. Im Gegensatz zur Piperidin- und Dihydro-isoindol-Verbindung konnte hier daher das Bromprodukt nicht völlig analysenrein gewonnen werden; für die Beurteilung der im Mittelpunkt des Versuches stehenden Frage genügt indessen der Nachweis, daß nachweisbare Mengen Cyan-acetyl norkodein durch die Einwirkung von Bromcyan nicht gebildet werden.

Fräulein Christel Goslich sei für die Hilfe bei den Analysen auch an dieser Stelle bestens gedankt.

**224. Julius v. Braun und Georg Kirschbaum:
Aromatische Analoga des Novocains.**

[Aus dem Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin.]

(Eingegangen am 2. Oktober 1919.)

Vor einem Jahr¹⁾ teilten Sigmund Fränkel und Martha Cornelius die Beobachtung mit, daß Derivate des primären β -Aminooäthylalkohols, $\text{NH}_2\text{.}[\text{CH}_2]_2\text{.OH}$, im Gegensatz zu tertiären am N dialkylierten Alkaminderivaten (z. B. Stovain, Novocain) nicht anästhesierend wirken. Für sehr überraschend halten wir diese Tatsache nicht, denn die von den Autoren untersuchten drei Verbindungen: $\text{C}_6\text{H}_5\text{.CO.NH.CH}_2\text{.CH}_2\text{.OH}$, $\text{NH}_2(m)\text{.C}_6\text{H}_4\text{.CO.NH.CH}_2\text{.CH}_2\text{.O.CO.C}_6\text{H}_4\text{.NH}_2(m)$ und $\text{NH}_2(p)\text{.C}_6\text{H}_4\text{.CO.NH.CH}_2\text{.CH}_2\text{.O.CO.C}_6\text{H}_4\text{.NH}_2(p)$ weisen gegenüber den tertiären Alkaminderivaten, z. B. gegenüber dem Novocain, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N.CH}_2\text{.CH}_2\text{.O.CO.C}_6\text{H}_4\text{.NH}_2$, insofern ein ganz neues Moment auf, als der Alkamin-Stickstoff nicht mit Alkylresten, sondern mit einem Acylrest beladen ist. Ein den Dialkyl-alkaminen viel näher stehendes, gewissermaßen zwischen ihnen und den Fränkelschen Verbindungen einen Platz einnehmendes Material müssen nun offenbar Verbindungen repräsentieren, in denen der Alkanin-Stickstoff aromatisch substituiert ist, und so schien es uns nicht ohne Interesse, unsere im Gebiete der halogen-alkylierten Methylanilin-Derivate gesammelten Erfahrungen zu verwerten, um einige dem Novocain-Typus entsprechende Verbindungen dieser Reihe aufzubauen und ihre anästhesierenden Eigenschaften festzustellen.

Der denkbar einfachste Stoff dieser Art ist offenbar die Verbindung I, die bereits in der VI. Mitteilung über halogen-alkylierte aromatische Amine²⁾ beschrieben worden ist. Nachdem sich gezeigt hatte, daß er zu schwach basisch ist, um ohne einen Überschuß an

¹⁾ B. 51, 1654 [1918].

²⁾ B. 52, 1716 [1919].