

Lösungsmitteln schon in der Kälte löslich, in Wasser unlöslich. Beim Erwärmen mit concentrirter Schwefelsäure färbt sich diese gelblich, bei höherer Temperatur tritt wieder Entfärbung ein, unter Entweichen von schwefliger Säure; auch die Eisessig-Lösung wird durch conc. Salzsäure schwach gelblich gefärbt.

0.0954 g Sbst.: 0.3067 g CO<sub>2</sub>, 0.0628 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O. Ber. C 87.41, H 7.28.

Gef. » 87.68, » 7.36.

Thiophosgen reagirt gleichfalls unter lebhafter Wärmeentwicklung und unter sofortigem Verschwinden seines intensiven Geruches mit magnesiumorganischen Verbindungen; die weitere Untersuchung soll daher auch auf das Verhalten dieser Verbindung ausgedehnt werden; ferner sollen die auf diesem Wege neu darstellbaren Carbinole, z. B. das Tribenzylcarbinol, eingehender untersucht werden.

## 289. E. Vongerichten und Fritz Müller: Ueber Apocodein und Piperidocodid.

[Mittheilung aus dem chem.-technischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegang. am 2. Mai 1903, mitgeth. in der Sitzung von Hrn. L. Spiegel.)

Das Apomorphin, welches durch Einwirkung saurer Agentien auf Morphin dargestellt wird, enthält, wie kürzlich <sup>1)</sup> nachgewiesen wurde, zwei Phenolhydroxylgruppen, während im Morphin nur eine Phenolhydroxylgruppe enthalten ist. Bei der Bildung des Apomorphins tritt daher nicht nur, wie bisher angenommen wurde, eine Abspaltung von Wasser aus Morphin ein, sondern es findet gleichzeitig eine tiefer gehende Reaction statt, die in der Aufspaltung des Ringes, welcher das indifferente Sauerstoffatom des Morphins enthält, besteht.

Das Apocodein aus Codein wurde bisher als das völlige Analogon des Apomorphins angesehen. Es müsste daher ebenfalls ein freies Hydroxyl enthalten. Dahin zielende Versuche haben aber ein negatives Resultat ergeben. Als Ausgangsmaterial zur Darstellung des Apocodeins wurde das von dem Einen von uns früher <sup>2)</sup> durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Codein gewonnene Chlorocodid benutzt. Aus diesem lässt sich, wie zuerst Göhlich <sup>3)</sup> gezeigt hat, durch Einwirkung <sup>3)</sup>alkalischer Agentien Chlorwasserstoff abspalten,

<sup>1)</sup> Pschorr, Jaekel und Fecht, diese Berichte **35**, 4377 [1902].

<sup>2)</sup> Ann. d. Chem. **210**, 107 [1881].

<sup>3)</sup> Archiv der Pharmacie **231**, 235 [1893].

und man gelangt zu einer amorphen Base, die sich vom Codein durch den Mindergehalt der Elemente des Wassers unterscheidet. Sie enthält aber keine freie Hydroxylgruppe, giebt ebensowenig durch Spaltung ihres Jodmethylates ein dem Methylmorphimethin<sup>1)</sup> entsprechendes Product und ist nicht als das Analogon des Apomorphins zu betrachten. Das bisher als Apocodein bezeichnete Product dürfte als ein apomorphinhaltiges Gemenge von Körpern anzusehen sein.

Ueber die Einwirkung verdünnter Mineralsäuren auf Chlorocodid, wobei Chlorwasserstoff leicht abgespalten wird, und neben anderen Producten das Merck'sche Pseudocodein entsteht, soll später berichtet werden.

Durch Natrium wird das Chlor aus Chlorocodid in alkoholischer Lösung leicht eliminirt, und man erhält chlorfreie, weisse, bisher nicht weiter untersuchte Basen.

Ebenso leicht wird das Chlor aus dem Jodmethylat des Chlorocodids abgespalten, wenn man dieses in die freie Ammoniumbase überführt; beim Erwärmen der wässrigen Lösung derselben erhält man durch Abspaltung von Salzsäure aus dem Kern das Chlorid einer Ammoniumbase, deren weitere Spaltung aber zu keinen krystallisirenden Körpern führte<sup>2)</sup>.

Um die Rolle des alkoholischen Hydroxyls im Morphin bei Ueberführung desselben in Methylmorphimethin und in die stickstofffreien Spaltungsproducte aufzuklären und deren Stellung im Morphin-kern zu bestimmen, haben wir versucht, an seine Stelle eine andere einwerthige Gruppe einzuführen. Es gelang dies mit Zuhülfenahme des Chlorocodids, welches sehr leicht mit Piperidin reagirt und Piperidocodid liefert. Dieses Letztere nun hält den Piperidinrest bei der Ueberführung in die dem Methylmorphimethin entsprechende Base fest: man erhält das Piperidomethylmorphimethin. Dieses liefert sowohl mit Essigsäureanhydrid als bei Zerlegung seines Jodmethylates mit alkoholischem Kali andere Producte als das Methylmorphimethin, deren Untersuchung uns augenblicklich beschäftigt. Dass das Jodmethyl sich zunächst an den eigentlichen Morphinstickstoff im Piperidocodid und nicht an den tertiären Stickstoff des Piperidinrestes anlagert, erscheint im höchsten Grade wahrscheinlich. Denn erstens geht die Bildung der tertiären, Piperidomethylmorphimethin genannten Base beim Erhitzen des Jodmethylats mit Natronlauge mit derselben Leichtigkeit vor sich wie beim Codeinjodmethylat (das Dimethylpiperidiniumhydroxyl wird bekanntlich erst beim Destilliren gespalten), und zweitens liefert das Monojodmethylat

<sup>1)</sup> Vergl. diese Berichte 35, 4390 [1902].

<sup>2)</sup> Vergl. Von gerichten, Ann. d. Chem. 297, 205 [1897].

des Piperidomethylmorphimethins nach der Entjodung beim Erhitzen der entsprechenden Ammoniumbase bei 100° deutliche, wenn auch sehr geringe Mengen morphenolartiger Körper. Diese Spaltung geht nicht entfernt so leicht vor sich wie bei dem Methylhydroxyd des  $\beta$ -Methylmorphimethins.

Die auffallende Erscheinung, dass sowohl das Mono- als auch das Di-Jodmethylat des Piperidocodids beim Kochen mit Natronlauge tertiäre Basen geben, bei denen wir bis jetzt keine Verschiedenheit erkennen konnten, lässt sich vielleicht so verstehen, dass das am Piperidinstickstoff haftende Jodmethyl ohne Oeffnung des Piperidininges abgespalten wird. Die Untersuchung wird fortgesetzt.

#### Experimenteller Theil.

Chlorocodid,  $C_{18}H_{20}ClNO_2$ , wurde mit Natriummethylat (ber. Menge) in Methylalkohol im Rohr 2 Stunden auf 100° erhitzt. Nach Zusatz von 3 ccm concentrirter Salzsäure, Abfiltriren vom Chlornatrium und Verjagen des Methylalkohols wurde die harzige, amorphe Base mit Natronlauge abgeschieden, mit Aether aufgenommen und in die ätherische Lösung Salzsäuregas eingeleitet. Es scheidet sich das salzsaure Salz als gelbliches Oel ab, das über Aetzkali zu einer glasigen Masse eintrocknet.

Bei 100° getrocknet, gab dasselbe folgende Zahlen:

0.3519 g Sbst.: 0.1613 g AgCl.

$C_{18}H_{19}NO_2.HCl$ . Ber. Cl 11.2. Gef. 11.3.

Das salzsaure Salz der neuen Base wurde in Wasser gelöst, die Lösung mit Brombenzoylchlorid in Aether überschichtet und das Ganze unter Zusatz von Natronlauge bis zum Verschwinden des Brombenzoylchlorids durchgeschüttelt. Aus der mit Kaliumcarbonat getrockneten ätherischen Lösung der Base wurde mit ätherischer Salzsäure ein weisses hygroskopisches Salz gefällt. Die Base selbst war ölig und enthielt Brom nur in Spuren.

Salzsaures Salz, bei 100° getrocknet.

0.134 g Sbst.: 0.0598 g AgCl.

$BrC_8H_4.CO.C_{18}H_{18}NO_2.HCl$ . Ber. Cl 7.1.

$C_{18}H_{19}NO_2.HCl$ . » » 11.2. Gef. 11.0.

#### Piperidocodid.

Zur Darstellung des Piperidocodids verfährt man wie folgt: 31.7 g Chlorocodid werden mit 30 g Piperidin im Wasserbade erbitzt. Die glasige Reactionsmasse wird mit heisser verdünnter Salzsäure aufgenommen, durch Zusatz von Eis gekühlt, dann mit Ammoniak das Piperidocodid krystallinisch gefällt, filtrirt und auf Thon getrocknet. Ausbeute 35 g (Theorie 36.6 g).

Durch Umkrystallisiren aus wenig Methylalkohol erhält man die Base in farblosen, langen Prismen, die 1 Mol.  $\text{CH}_3\text{OH}$  als Krystallalkohol enthalten. Mit diesem schmilzt die Base sehr unscharf gegen  $116^\circ$ , da sie schon bei  $60^\circ$  zu sintern beginnt. Bei  $100^\circ$  getrocknet, schmilzt sie scharf bei  $118^\circ$ . Die Base ist unlöslich in Wasser, ziemlich leicht löslich in Alkohol.

0.2075 g Sbst.: 0.5715 g  $\text{CO}_2$ , 0.1443 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.3683 g Sbst.: 31.1 ccm N ( $10^\circ$ , 754 mm).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ . Ber. C 75.18, H 8.19, N 7.65.

Gef. » 75.18, » 7.72, » 7.45.

Das salzsaure Piperidocodid wird erhalten durch Fällung der ätherischen Lösung der Base mit ätherischer Salzsäure als weisse hygroskopische Masse, sehr leicht löslich in Wasser mit neutraler Reaction. 1 Mol. der Base verbindet sich mit 2 Mol. Salzsäure.

0.3856 g Sbst.: 0.2327 g  $\text{AgCl}$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ . Ber. Cl 16.18. Gef. Cl 14.95.

Das Piperidocodid verbindet sich leicht mit Jodmethyl, und zwar liefert es ein Mono- und ein Di-Jodmethylat.

Piperidocodid-monojodmethylat: Erhitzt man Piperidocodid (16 g) mit wenig mehr als der berechneten Menge Jodmethyl (7 g) und 125 ccm Methylalkohol eine Stunde am Kühler, so scheidet sich beim Erkalten das Monojodmethylat in prachtvollen, weissen Krystallkrusten vom Schmp.  $256^\circ$  ab (17 g). Es ist ziemlich schwer löslich in Wasser und Alkohol.

0.1937 g Sbst.: 0.0876 g  $\text{AgJ}$ .

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{J}$ . Ber. J 25.00. Gef. J 24.28.

Piperidocodid-dijodmethylat: Erhitzt man Piperidocodid (6 g) mit Methylalkohol (30 g) und überschüssigem Jodmethyl (9 g) im Rohr zwei Stunden auf  $100^\circ$ , so erhält man ein Dijodmethylat (9 g), welches sich beim Concentriren der wässrigen Lösung zuerst als Harz abscheidet. Nach tagelangem Stehen wurde es krystallinisch und schmolz gegen  $250^\circ$ .

0.2259 g Sbst.: 0.1618 g  $\text{AgJ}$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{J}_2$ . Ber. J 39.01. Gef. J 38.73.

Piperido-methylmorphimethin,  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ : Das Monojodmethylat des Piperidocodids verhält sich gegen Natronlauge genau so wie Codeinjodmethylat, indem es unter Sprengung des Stickstoffringes übergeht in eine tertiäre Base, die dem Methylmorphimethin entspricht.

Zur Darstellung des Piperidomethylmorphimethins wird das Piperidocodidmono- jodmethylat (17 g) in heissem Wasser aufgelöst (etwa  $\frac{3}{4}$  Liter), concentrirte Natronlauge zugefügt (50 ccm 25-procentige

Lauge) und etwa 10 Minuten gekocht. Das abgeschiedene hellgelbe Oel wird mit Aether aufgenommen. Der Aetherrückstand ist ein kaum gefärbtes, basisches Oel (12 g bei 100° getrocknete Base). Da dasselbe nicht krystallinisch erhalten werden konnte, wurde es in Form des Platindoppelsalzes analysirt.

0.411 g Sbst.: 0.1014 g Pt.

$C_{24}H_{32}N_2O_7 \cdot H_2PtCl_6$ . Ber. Pt 24.69. Gef. Pt 24.67.

Mit Essigsäureanhydrid 12 Stunden auf 180° erhitzt, liefert das Piperidomethylmorphimethin ein gelbes, nicht basisches, allmählich krystallinisch erstarrendes Oel, das nicht identisch ist mit Acetylmethylmorphol und weiter untersucht wird.

Nach vorläufigen Versuchen wird das Piperidocodid-dijodmethylat durch Natronlauge ebenfalls in eine jodfreie, tertiäre Base übergeführt, die mit Piperidomethylmorphimethin identisch zu sein scheint.

Das Piperidomethylmorphimethin liefert ebenfalls mit Jodmethyl ein Mono- und ein Di-Jodmethylat.

Piperidomethylmorphimethin-monojodmethylat entsteht, wenn man 1 Mol. Base mit 1 Mol. Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung am Rückflusskühler erhitzt, in fast quantitativer Ausbeute. Es krystallisirt in schönen, weissen, zu Büscheln vereinigten Nadeln und schmilzt bei 248°. Es ist ziemlich schwer löslich in Wasser.

0.2252 g Sbst.: 0.0996 g AgJ.

$C_{25}H_{35}N_2O_2J$ . Ber. J 24.31. Gef. J 23.89.

Piperidomethylmorphimethin-dijodmethylat erhält man beim Erhitzen von Piperidomethylmorphimethin mit überschüssigem Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung. Es ist leichter löslich in Wasser als das Monojodmethylat und resultirt beim Eindampfen seiner Lösungen als gelblich gefärbtes Harz, das nach dem völligen Verjagen des Wassers bei 110° glasig erstarrt.

0.4409 g Sbst.: 0.3164 g AgJ.

$C_{26}H_{38}N_2O_2J_2$ . Ber. J 38.25. Gef. J 38.79.

Bei der Spaltung des Piperidomethylmorphimethinjodmethylats mit alkoholischer Kalilauge nach der von dem Einen von uns<sup>1)</sup> gegebenen Darstellungsmethode des Morphenols entsteht ein phenolartiger Körper. Derselbe ist nicht identisch mit Morphenol. An der Luft färbt sich seine alkalische Lösung intensiv roth.

<sup>1)</sup> Vongerichten, diese Berichte 34, 2722 [1901].