

der wasserfreien Säure VI, Schmp. und Misch-Schmp. 138—140°. Der in heißem Toluol unlösliche Rückstand krystallisierte beim Verreiben mit Chloroform. Er wurde aus verd. Salzsäure krystallisiert und wie oben entwässert: Phenylsulfon-essigsäure-*o*-carbonsäure (VIII), Schmp. und Misch-Schmp. 166—168°. Die aus Wasser gewonnenen Krystalle zeigten ebenfalls genau das gleiche Verhalten wie die entsprechenden, aus *S*-Phenylthioglykol-*o*-carbonsäure gewonnenen.

Spaltung von II mit methylalkoholischer Schwefelsäure: Nach Vorschrift von Feist. Bei Einengen und Eis-Zusatz reichliche Krystallisation, siehe unten. Äther-Auszug des Filtrats mit Sodalösung entsäuert, Äther-Rückstand zweimal aus Methylalkohol krystallisiert: Dimethylester der Säure VIII, Schmp. und Misch-Schmp. 103—104°, auch sonstiges Verhalten völlig wie bei dem aus der Säure gewonnenen.

0.0946 g Sbst.: 0.1686 g CO<sub>2</sub>, 0.0350 g H<sub>2</sub>O, 0.0833 g BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>S. Ber. C 48.5, H 4.4, S 11.8. Gef. C 48.6, H 4.1, S 12.1.

Oxy-3-thionaphthensulfon-carbonsäure-2-methylester. Die wie oben beschrieben entstandene Krystallisation wurde zweimal aus viel Methylalkohol krystallisiert. Sintern von 185° an, Schmp. 190—191°. Verhalten wie bei II.

0.1361 g Sbst.: 0.2481 g CO<sub>2</sub>, 0.0413 g H<sub>2</sub>O, 0.1330 g BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>S. Ber. C 50.0, H 3.4, S 13.4. Gef. C 50.1, H 3.4, S 13.5.

Der Dimethylester der Säure VIII wurde mit 20-proz. Salzsäure ca. 15 Min. gekocht, bis alle Öltröpfchen verschwunden waren. Beim Abkühlen zuerst schwache ölige Trübung, dann farblose Nadeln, die als Oxy-3-thionaphthen-sulfon identifiziert wurden. Diese Reaktion eröffnet einen Weg von der *S*-Phenylthioglykol-*o*-carbonsäure über ihr Sulfon und dessen Ester zum Oxy-3-thionaphthensulfon.

## 182. Julius v. Braun, Martin Kühn und Salim Siddiqui: Ungesättigte Reste in chemischer und pharmakologischer Beziehung (V.).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

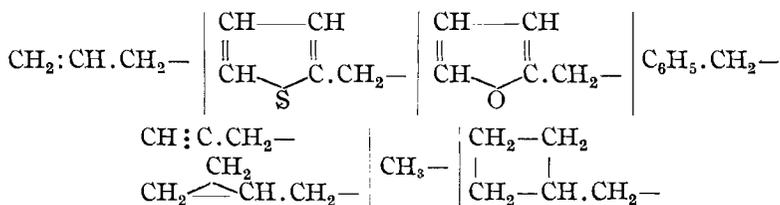
(Eingegangen am 7. April 1926.)

Kodein-Derivate, in welchen das *N*-Methyl des Kodeins C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O(OCH<sub>3</sub>)(OH) > N.CH<sub>3</sub>, durch Allyl —CH<sub>2</sub>.CH:CH<sub>2</sub>, β:γ-Butenyl —CH<sub>2</sub>.CH:CH.CH<sub>3</sub> oder Cinnamyl —CH<sub>2</sub>.CH:CH.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ersetzt ist, zeigen eine sehr bemerkenswerte, gemeinsame Eigenschaft: Sie wirken dem Morphin (resp. Kodein) direkt entgegengesetzt, so daß sie als deren Antagonisten aufgefaßt werden können. Diese Wirkung verschwindet restlos, wenn die Doppelbindung mit Wasserstoff abgesättigt wird, und es wurde daher früher der Schluß gezogen, daß das in β:γ-Stellung zum Stickstoff in einem Kohlenwasserstoffrest befindliche ungesättigte Zentrum und die dadurch bedingte, sehr schwache Bindung dieses Restes an den Stickstoff mit der eigenartigen pharmakologischen Wirkung zusammenhängen müssen; sie sinkt auf Null auch dann schon herab, wenn wie im Benzylrest

<sup>1)</sup> J. v. Braun, B. 49, 977 [1916]; J. Pohl, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 17, Heft 3 [1915]; J. v. Braun und G. Lemke, B. 55, 3536 [1922]; J. v. Braun und W. Schirmacher, B. 56, 538 [1923].

—CH<sub>2</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> an Stelle einer Äthylenlücke der viel weniger ungesättigte Benzolkern tritt und die Bindungsfestigkeit an Stickstoff zwar nicht die Größenordnung der gesättigten Alkylreste erreicht, gegenüber dem Cinnamyl, Crotonyl und Allyl jedoch bereits eine sehr große Verstärkung zeigt.

Nachdem es uns vor nicht langer Zeit<sup>2)</sup> gelungen war, eine Reihe weiterer Bromide vom allgemeinen Typus  $\boxed{R}$ .CH<sub>2</sub>.Br, worin  $\boxed{R}$  ein ungesättigtes Zentrum darstellt, zu gewinnen und die Festigkeit der Bindung der Reste  $\boxed{R}$ .CH<sub>2</sub>— an Stickstoff, Halogen, Sauerstoff, Schwefel vergleichsweise zu bestimmen, lockte es naturgemäß auch zu untersuchen, wie sich pharmakologisch Kodein-Derivate verhalten würden, in welchen die damals auf ihre Bindungsfestigkeit hin untersuchten Reste enthalten sein werden. Diese Reste waren das  $\alpha$ -Thenyl,  $\alpha$ -Furomethyl, *cyclo*-Propyl-methyl, *cyclo*-Butyl-methyl und Propargyl, für deren Haftenergie am N folgende Reihenfolge (mit von links nach rechts zunehmender Festigkeit der Bindung) ermittelt worden war:



Mit Ausnahme des Furomethylrestes, der wegen der äußerst großen Zersetzlichkeit des Furomethylbromids von der Untersuchung ausgeschlossen werden mußte, gelang es uns nun, diese Reste an den Stickstoff des Norkodeins anzugliedern, und die von Hrn. Geh.-Rat Pohl-Breslau mit der gewohnten Hingabe ausgeführte Untersuchung ergab Folgendes:

1. [*cyclo*-Propyl-methyl]- und Propargyl-norkodein zeigen ganz entsprechend dem Allyl-norkodein eine antagonistische Wirkung gegenüber dem Morphin, aber diese Wirkung erweist sich ganz im Einklang mit der größeren Bindungsenergie beider Reste am Stickstoff im Vergleich zum Allyl nicht so stark wie beim Allyl-norkodein; ganz bestimmt läßt sich eine Abnahme der Wirkung beim Propargyl-norkodein feststellen.

2. Geht man vom [*cyclo*-Propyl-methyl]-norkodein zum [*cyclo*-Butyl-methyl]-norkodein über, so fällt die Wirkung weiter ab, ganz entsprechend der weiteren Zunahme der Haftenergie beim *cyclo*-Butyl-methyl-Rest.

3. Schwach, aber deutlich erkennbar ist die dem Morphin entgegengesetzt gerichtete Wirkung beim  $\alpha$ -Thenyl-norkodein.

Diese Tatsachen bedeuten zweifellos keinen vollständigen Parallelismus zwischen den pharmakologischen Wirkungen und den chemischen Erscheinungen der Haftfestigkeit, denn bei einem solchen Parallelismus müßte sich das Thenyl-norkodein weitgehend dem Allyl-norkodein in seiner Wirkung nähern, die übrigen neu dargestellten Kodein-Verbindungen dagegen müßten pharmakologisch Analoga des Benzyl-norkodeins und — natürlich — des Kodeins selber sein. Wenn man indessen bedenkt, wie kompliziert die Verhältnisse liegen, wenn im Organismus eine Wechselwirkung zwischen einer zugeführten Substanz und den Zellbestandteilen eintritt, wie sehr der Effekt

<sup>2)</sup> A. 445, 201 [1925].

von Faktoren, wie Löslichkeit und Verteilung, räumliche Ausdehnung des Moleküls, größere oder geringere Basizität mit abhängen muß, so wird man nicht allzu erstaunt darüber sein, daß in pharmakologischer Beziehung das Benzyl-norkodein und — wenn auch nicht so vollständig — das Phenyl-norkodein aus der durch die Stickstoff-Haftfestigkeit vorgezeichneten Reihe herausfallen, und wird mit um so größerer Befriedigung die Übereinstimmung registrieren, die sich im progressiven Abklingen der Wirkung beim Allyl-, [*cyclo*-Propyl-methyl]-, Propargyl- und [*cyclo*-Butyl-methyl]-norkodein äußert und ganz entsprechend in der schrittweise zunehmenden Festigkeit zutage tritt, mit der Allyl, *cyclo*-Propyl-methyl-, Propargyl und *cyclo*-Butyl-methyl an den Stickstoff gebunden werden. Und die Befriedigung über diesen Zusammenhang, dem offenbar ein allgemeineres Gesetz zu Grunde liegen muß, wird noch erhöht durch zwei weitere wichtige Feststellungen.

Die Wirkung der Doppelbindung, des Kohlenstoff-Drei- und -Vierringes  $\boxed{R}$  auf die Bindung eines Liganden X an ein benachbartes Kohlenstoffatom  $\boxed{R}.CH_2.X$  beruht darauf, daß die in  $\boxed{R}$  herrschende Spannung einem vollständigen Ausgleich der Valenz der am Ring teilnehmenden Atome hindernd im Wege steht und ein gewisses Valenzquantum für  $CH_2$  zur Verfügung bleibt, so daß X um so schwächer an  $CH_2$  gebunden wird. Dieser unvollständige Ausgleich muß offenbar vermieden werden, wenn man zum fast spannungslosen Fünfring übergeht, und auch beim Sechsring wird sich nur noch ein geringer Einfluß bemerkbar machen. Ganz übereinstimmend hiermit stellte sich heraus, daß das [*cyclo*-Pentyl-methyl]-norkodein  $C_{16}H_{14}O(OCH_3)(OH) > N.CH_2.CH < [CH_2]_4$  nur eine ganz schwache und das *cyclo*-Hexyl-methyl-Derivat  $C_{16}H_{14}O(OCH_3)(OH) > N.CH_2.CH < [CH_2]_5$  so gut wie gar keine an das Allyl-norkodein mehr erinnernde Wirkung zeigen, und das Gleiche ergab sich endlich für das [*cyclo*-Heptyl-methyl]-norkodein,  $C_{16}H_{14}O(OCH_3)(OH) > N.CH_2.CH < [CH_2]_6$ , in welchem  $\boxed{R}$  einen Kohlenstoffsiebenring bedeutet. Die Tetraeder-Betrachtung läßt zwar bekanntlich für das *cyclo*-Heptan fast dieselbe Spannung wie für das *cyclo*-Butan erwarten, die meisten bekannten Tatsachen lassen sie aber vermissen, und es ist wahrscheinlich, daß durch Verteilung der sieben Ringkohlenstoffatome in mehr als einer Ebene einer solchen Spannung vorgebeugt wird. Unser pharmakologischer Befund scheint sehr für diese Auffassung zu sprechen.

Die zweite, von uns gemachte Feststellung nimmt zum Ausgangspunkt die Überlegung, daß je lockerer in einer Verbindung  $\boxed{R}.CH_2.X$  die Bindung des Liganden X ist, sie um so fester in  $\boxed{R}.CH_2.CH_2.X$  sein muß. Das haben wir zunächst im denkbar einfachsten Fall, beim  $\gamma$ : $\delta$ -Butenylbromid  $CH_2:CH.CH_2.CH_2.Br$ , festzustellen versucht, aber die Schwierigkeiten, absolut reines Material in genügender Menge darzustellen, waren zu groß. Dagegen

gelang es uns, das  $\beta$ -*cyclo*-Propyl-äthylbromid,  $CH_2 \begin{array}{c} \diagup \\ CH_2 \\ \diagdown \end{array} CH.CH_2.CH_2.Br$ , aus dem *cyclo*-Propyl-methylbromid zu synthetisieren und hiernach mit dem so gewonnenen Material den  $\beta$ -*cyclo*-Propyl-äthyl-Rest in das Molekül des Norkodeins einzuführen. Und wie im  $\beta$ -*cyclo*-Propyl-äthylbromid das Brom sich im Gegensatz zum *cyclo*-Propyl-methylbromid durch feste Bindung an den Kohlenstoff auszeichnet, so ist auch das [ $\beta$ -*cyclo*-Propyl-äthyl]-norkodein  $C_{16}H_{14}O(OCH_3)(OH) > N.CH_2.CH_2.CH \begin{array}{c} \diagup \\ CH_2 \\ \diagdown \end{array} CH_2$ , völlig frei von

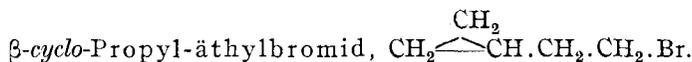
den morphin-antagonistischen Wirkungen, wie sie für das Allyl- und [*cyclo*-Propyl-methyl]-norkodein so charakteristisch sind.

Zusammenfassend glauben wir sagen zu können, daß der ganze Komplex dieser Versuche die Bedeutung der mehr oder weniger ungesättigten und passend im Molekül gelegenen Lückenbindung für das pharmakologische Verhalten in sehr grellem Lichte hervortreten läßt. Es ist ein glücklicher Zufall, daß sich in der Kodein-Reihe, nachdem Versuche in den anderen Stoffreihen<sup>3)</sup>, weniger ermunternd ausgefallen waren, eine Grundlage hat finden lassen, auf der weiter gebaut werden konnte, und wir halten es für wohl denkbar, daß sich eine solche Grundlage auch noch bei anderen Körperklassen, freilich wohl auch nur durch einen glücklichen Zufall, wird finden lassen. Wie wichtig für die Erweiterung des Zusammenhanges zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung es wäre, unserer Versuchsreihe noch weitere Parallelreihen hinzuzufügen, bedarf wohl kaum einer Begründung.

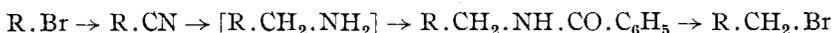
### Beschreibung der Versuche.

Die Darstellung der Kodein-Derivate, die zur pharmakologischen Prüfung gedient haben, geschah stets in derselben Weise. 2 Mol. Norkodein wurden in der etwa vierfachen Menge Chloroform gelöst, 1 Mol. Bromid zugesetzt und die Mischung im zugeschmolzenen Gefäß 6–12 Stdn. erwärmt. Der in der Regel von einem Krystallbrei erfüllte Rohrinhalt wurde auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht, mit warmer verd. Essigsäure ausgezogen, wobei fast alles in Lösung ging, filtriert und mit einem kleinem Überschuß von Natriumnitrit versetzt. Nach 12-stdg. Stehen wurde das abgeschiedene Nitroso-norkodein abfiltriert, mit warmem Wasser ausgelaugt und das Filtrat unter Kühlung mit Soda oder Ammoniak versetzt. Die tertiären Kodeine schieden sich zum Teil sofort fest ab, zum Teil besaßen sie ölige Beschaffenheit, konnten dann aber in einigen Fällen durch längeres Reiben oder mehrmaliges Lösen in Säure und fraktioniertes Ausfällen in festen Zustand übergeführt werden. In einigen anderen Fällen gelang uns die Krystallisation nicht, und wir mußten uns mit der Reindarstellung der Salze begnügen.

Von den angewandten Bromiden ist kürzlich<sup>4)</sup> die Darstellung des Thenyl-, *cyclo*-Propyl- und *cyclo*-Butyl-methylbromids angegeben worden. Die Darstellung und die Eigenschaften der vier noch unbekanntenen Bromide: des  $\beta$ -*cyclo*-Propyl-äthyl-, Propargyl-, *cyclo*-Pentyl- und *cyclo*-Heptyl-methylbromids sei der Beschreibung der einzelnen Kodein-Derivate vorausgeschickt.



Von der *cyclo*-Propyl-methyl-Reihe aus kann man zur  $\beta$ -*cyclo*-Propyl-äthyl-Reihe ähnlich heraufsteigen, wie dies z. B. von dem einen von uns früher in größerem Umfang im fettaromatischen Gebiet durchgeführt worden ist<sup>5)</sup> und sich natürlich noch in vielen anderen Abschnitten der organischen Chemie wird durchführen lassen:



<sup>3)</sup> z. B. bei den Cholinien.

<sup>4)</sup> A. 445, 201 [1925].

<sup>5)</sup> B. 44, 2867 [1911].

Man setzt ein gegebenes Bromid mit Cyankalium um, reduziert das Nitril zur Base, benzoylet diese, ohne sie erst rein zu isolieren, und destilliert das Benzoylprodukt mit Bromphosphor.

Das *cyclo*-Propyl-acetonitril,  $\text{CH}_2 \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \end{array} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ , bildet sich beim Kochen des *cyclo*-Propyl-methylbromids mit einem kleinen Überschuß an K-Cyanid in wäßrig-alkoholischer Lösung entsprechend der Leichtbeweglichkeit des Broms sehr leicht und schnell. Das Rohprodukt siedet unter Hinterlassung eines kleinen Rückstandes bei 120—145°; beim nochmaligem Fraktionieren geht die Hauptmenge rein bei 142—144° als farblose Flüssigkeit von nicht unangenehmem Geruch in einer Ausbeute von rund 60% über.

0.0968 g Stbst.: 18.3 ccm N (20°, 750 mm).

$\text{C}_5\text{H}_7\text{N}$ . Ber. N 22.02. Gef. N 21.70.

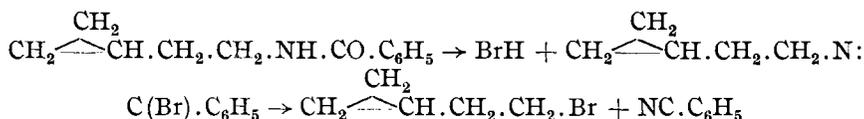
Eine kleine Probe des Cyanids ergab uns beim Verseifen eine der Buttersäure im Geruch sehr ähnliche Säure, die sich spielend leicht in Wasser löste, und die wir fürs erste noch nicht eingehender untersucht haben. Die Hauptmenge des Cyanids wurde in trockenem Alkohol mit der doppelten Gewichtsmenge Natrium reduziert, die sauer gemachte Lösung von Alkohol befreit, wieder alkalisch gemacht und die Flüssigkeit, die das in Wasser leicht lösliche, unangenehm basisch riechende [ $\beta$ -*cyclo*-Propyl-äthyl]-amin enthielt, nach Schotten-Baumann benzoylet. Die zunächst ölig abgeschiedene Benzoylverbindung wurde in Äther aufgenommen, getrocknet und im Vakuum destilliert: sie geht unter 13 mm von 190° bis gegen 200° (Hauptmenge 195°) farblos über und erstarrt nach mehrtägigem Stehen zu einer farblosen Krystallmasse, die annähernd den Schmelzpunkt des Benzoesäure-anhydrids besitzt (46—47°), sich aber beim Vermischen mit diesem sofort verflüssigt. Die Analyse ließ keinen Zweifel darüber, daß der Benzoylverbindung die Base  $\text{C}_5\text{H}_7 \cdot \text{NH}_2$  und nicht  $\text{C}_5\text{H}_9 \cdot \text{NH}_2$  zu grunde liegt, d. h. daß bei der Natrium-Alkohol-Reduktion, ähnlich wie bei der Reduktion des *cyclo*-Propylcyanids (l. c.) nur die Cyangruppe und nicht zugleich auch der Kohlenstoff-Dreiring Wasserstoff addiert hat.

0.1030 g Stbst.: 0.2880 g  $\text{CO}_2$ , 0.0752 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ON}$ . Ber. C 76.14, H 7.99. Gef. C 76.26, H 8.19.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ON}$ . Ber. C 75.34, H 8.98.

Die Ausbeute an reinem *N*-[ $\beta$ -*cyclo*-Propyl-äthyl]-benzamid beträgt etwa 65%, so daß bis zu diesem Punkt der vom *cyclo*-Propyl-methylbromid zu seinem Homologen führende Weg sich glatt zurücklegen läßt. Verlustreich erweist sich erst die letzte Etappe, die Destillation der Benzoylverbindung mit Bromphosphor. Während beim *N*-[*cyclo*-Propyl-methyl]-benzamid der Kohlenstoff-Dreiring durch Einlagerung von Bromwasserstoff auch in erheblichem Betrage aufgerissen wird, die reine Imidbromid-Spaltung aber immerhin mit 30% Ausbeute durchgeführt werden kann, tritt hier die Störung der Zerfallsreaktion:



durch Einwirkung von BrH auf den Dreiring in viel größerem Umfang ein. Wenn man nach dem Verschmelzen der Benzoylverbindung mit  $\text{PBr}_5$  die

resultierende, dicke, rotbraune Flüssigkeit unter einem mittleren Druck von 100 mm destilliert, so erhält man, indem etwa 10% als harziger Rückstand zurückbleiben, von 80–160° ein schwach gelbes Destillat, das nach der Befreiung von Phosphoroxybromid mit Hilfe von Eiswasser bei gew. Druck zwischen 120° und 200° destilliert und nur wenig niedrig siedende Teile enthält. Die höher siedenden erweisen sich als Gemisch von Benzonitril und einem Dibromid  $C_5H_{10}Br_2$  (bzw. einem Gemenge von isomeren Dibromiden). Aus dem niedriger (von 120–150°) siedenden Teil kann man durch sorgfältige fraktionierte Destillation mit 10–12% Ausbeute das reine  $\beta$ -*cyclo*-Propyl-äthylbromid isolieren. Es siedet bei 129°, ist farblos, besitzt einen viel weniger scharfen und die Schleimhäute reizenden Geruch als das dem Allylbromid analoge *cyclo*-Propyl-methylbromid und wird auch von Wasser bedeutend langsamer angegriffen. Brom wird ebenso wenig wie vom *cyclo*-Propyl-methylbromid addiert.  $d_4^{17} = 1.3117$ .

0.1635 g Sbst.: 0.2405 g  $CO_2$ , 0.0898 g  $H_2O$ .

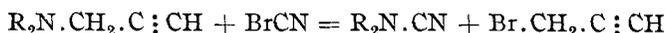
$C_5H_8Br$ . Ber. C 40.20, H 6.08. Gef. C 40.13, H 6.14.

Für den genauen Vergleich der Angreifbarkeit durch Wasser und auch für einige andere Umsetzungen reichte unser Material einstweilen nicht aus; wie ungünstig sich dessen Ausbeuten im Endresultat stellen, ersieht man daraus, daß aus einer gegebenen Menge *cyclo*-Propyl-methylbromid die Homoverbindung in einer Quantität von 4% gefaßt wird, und daß die Ausbeute an *cyclo*-Propyl-methylbromid, bezogen auf das als Ausgangsmaterial dienende Trimethylenchlorobromid,  $Cl.[CH_2]_3.Br$ , schließlich auch nur 6% beträgt: man muß, um in den Besitz von 5 g  $\beta$ -*cyclo*-Propyl-äthylbromid zu kommen, von nicht weniger als 2 kg Trimethylenchlorobromid ausgehen.

#### Propargylbromid, $CH:CH.CH_2.Br^6)$ .

Das Propargylbromid kann man aus Propargylalkohol und Phosphortribromid bereiten, aber die Reaktion verläuft nicht glatt<sup>7)</sup>, und überdies bietet die Reindarstellung des in Wasser leicht löslichen Propargylalkohols sehr erhebliche Schwierigkeiten. Wohl aus diesem Grunde hat das Propargylbromid bisher in der synthetischen Chemie nur eine minimale Anwendung gefunden.

Die Möglichkeit, leichter in seinen Besitz zu gelangen, wurde durch zwei kürzlich<sup>8)</sup> von uns gemachte Beobachtungen eröffnet. Einmal dadurch, daß die mit  $\beta$ -Brom-allylbromid leicht zu fassenden tertiären Amine  $R_2N.CH_2.CBr:CH_2$  unter dem Einfluß von Alkali sich recht glatt in propargylhaltige Basen  $R_2N.CH_2.C:CH$  umwandeln lassen, und zweitens dadurch, daß der Propargylrest, der zwar fester als der Allylrest am Stickstoff haftet, an diesen lockerer als Methyl und dessen gesättigte Homologen gebunden ist; denn dadurch erschloß sich die Möglichkeit, ihn im Sinne der Gleichung:



als Bromid ähnlich vom Stickstoff abzutrennen, wie dies z. B. früher<sup>9)</sup> für den Acetonitril-Rest ( $R_2N.CH_2.CN \rightarrow Br.CH_2.CN$ ), den *o*-Vinyl-benzylbromid-Rest<sup>10)</sup> und andere Reste gezeigt worden war.

<sup>6)</sup> Bearbeitet von Hrn. stud. L. Tauber. <sup>7)</sup> Henry, B. 6, 728 [1873].

<sup>8)</sup> A. 445, 261 [1925]. <sup>9)</sup> B. 41, 2113 [1908]. <sup>10)</sup> B. 50, 45 [1917].

Das Propargyl-methyl-anilin, die für die präparativen Versuche in erster Linie in Betracht kommende Base, hatten wir schon seinerzeit mit Bromcyan umgesetzt, uns aber, da es sich nur um die Ermittlung des Reaktionsverlaufs handelte, begnügt, das im Sinne der Gleichung:

$$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C} : \text{CH} + \text{BrCN} = \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{CN} + \text{Br} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C} : \text{CH}$$

entstehende Cyanamid und das aus dem Bromid und der Ausgangsbase sich bildende quartäre Produkt zu fassen, ohne das niedrig siedende Bromid zu isolieren. Man kann aber auch dieses gewinnen, wenn man in folgender Weise arbeitet: Man versetzt im Claisen-Kolben die Base, die übrigens in Winterkälte erstarrt und dann bei 20° schmilzt, bei 0° mit der 1/2 Mol. entsprechenden Menge Bromcyan, läßt 15 Min. bei Raumtemperatur, dann 1/2 Stde. auf dem Wasserbade stehen und unterwirft die rotbraune Flüssigkeit direkt der Destillation, wobei man bei 65–110° in einer Ausbeute von 65% eine fast farblose, wenig Bromcyan enthaltende und überwiegend aus Propargylbromid bestehende Fraktion erhält. Dem Kolbenrückstand können durch Ausziehen mit verd. Säure und Ausfällen mit Alkali 30% des angewandten Propargyl-methyl-anilins unverändert entzogen und durch einmalige Destillation rein zurückgewonnen werden. Das Destillat 65–110° wird einer sorgfältigen fraktionierten Destillation unterworfen, wobei ein kleiner, an Bromcyan verhältnismäßig reicher Teil bis etwa 75° und ein an Propargylbromid sehr reicher, viel größerer Teil bis 95° übergeht. Der letztere enthielt bei verschiedenen unserer Darstellungen 1.5–2% Stickstoff und stellt ein Präparat dar, mit dem eine Reihe von Propargylbromid-Umsetzungen (z. B. auch die im Folgenden beschriebene Umsetzung mit Norkodein) durchgeführt werden kann. Die restlose Entfernung der kleinen, darin noch enthaltenen Menge Bromcyan ist nur durch fortgesetzte Fraktionierung möglich, die uns z. B. bei 3-maliger Wiederholung ein fast reines Präparat vom Sdp. 83–88° lieferte.

0.1084 g Sbst.: 9.20 ccm  $n_{20}^D$ -AgNO<sub>3</sub> (nach Baubigny-Chavanne).

C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>Br. Ber. Br 67.22. Gef. Br 67.83.

Die Verarbeitung der an Bromcyan reicheren Fraktion bis 75° ist weniger leicht und lohnt sich nur, wenn eine größere Menge zur Verfügung steht.

Um die Anlagerung des bei der Reaktion gebildeten Propargylbromids an die Ausgangsbase etwas einzuschränken, haben wir auch versucht, das Propargyl-methyl-anilin durch das Propargyl-äthyl-anilin, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)·CH<sub>2</sub>·C : CH, zu ersetzen, konnten aber dabei keinen wesentlichen Fortschritt erreichen.

Das β-Bromallyl-äthyl-anilin, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)·CH<sub>2</sub>·CBr : CH<sub>2</sub>, erhält man, ähnlich der Methylverbindung, durch mehrstündige Umsetzung von Äthyl-anilin (2 Mol.) und β-Brom-allylbromid (1 Mol.) bei Wasserbad-Temperatur und fraktionierte Destillation der basischen Produkte. Die neue Verbindung, die in 80% Ausbeute gefaßt werden konnte, siedet unter 13 mm bei 148°, ist wasserhell, liefert ein öliges Pikrat und Jodmethylat und ein festes, aber sehr hygroskopisches Chlorhydrat.

0.1680 g Sbst.: 0.3398 g CO<sub>2</sub>, 0.0936 g H<sub>2</sub>O. — 0.1148 g Sbst.: 4.73 ccm  $n_{10}^D$ -AgNO<sub>3</sub> (nach Baubigny-Chavanne).

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NBr. Ber. C 55.0, H 5.83, Br 33.33. Gef. C 55.16, H 6.24, Br 32.95.

Mit wäßrig-alkoholischem Alkali (2 Mol.) setzt sie sich in geringerer Ausbeute als die Methylbase zum Propargylkörper um, und zwar bemerkens-

werner Weise deshalb, weil dabei der bromhaltige Rest zum Teil abgesprengt wird und eine nicht unerhebliche Menge Äthyl-anilin zum Vorschein kommt. Nach einer der Methylbase analogen Verarbeitung, wobei aber die Gegenwart des Äthyl-anilins ein sorgfältigeres Fraktionieren erfordert, erhält man die Propargylverbindung in einer 30% betragenden Ausbeute als farblose, unter 15 mm bei 119–120° siedende Flüssigkeit, die ein öliges Pikrat und Jodmethylat und ein recht hygroskopisches Chlorhydrat vom Schmp. 133° liefert und mit alkohol. Silbernitrat eine farblose, lichtempfindliche Fällung gibt.

0.1230 g Subst.: 0.3746 g CO<sub>2</sub>, 0.0926 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N. Ber. C 83.02, H 8.17. Gef. C 83.06, H 8.42.

Der Verlauf der Reaktion mit Bromcyan ist ungefähr derselbe, wie beim Propargyl-methyl-anilin, insbesondere lagert sich das gebildete Propargylbromid auch an die Äthylbase unter Bildung einer quartären Verbindung an, so daß die Verwendung des Propargyl-äthyl-anilins keinerlei Vorteile mit sich bringt, mit Rücksicht auf die schwierigere Darstellung des tertiären Ausgangsamins sogar als weniger zweckmäßig angesehen werden muß.

*cyclo*-Pentyl-methylbromid, [CH<sub>2</sub>]<sub>4</sub> > CH.CH<sub>2</sub>.Br,

wurde aus dem *cyclo*-Pentyl-carbinol, [CH<sub>2</sub>]<sub>4</sub> > CH.CH<sub>2</sub>.OH, erhalten, das aus Brom-*cyclo*-pentan, Magnesium und Trioxymethylen gewonnen worden war. Zelinsky<sup>11)</sup>, der die Reaktion mit Chlor-*cyclo*-pentan durchgeführt hatte, konnte den ganz reinen Alkohol fassen. Bei unseren, mit dem — von anderen Versuchen her zur Verfügung stehenden — Bromid ausgeführten Versuchen zeigte sich, daß in nicht unerheblicher Menge Di-*cyclo*-pentyl mitentstanden war, das sich durch fraktionierte Destillation nicht restlos vom Alkohol abtrennen ließ. Infolgedessen war auch das mit Bromwasserstoffsäure im Rohr bei 100° erhaltene Bromid — eine farblose, unter 15 mm bei 58–60° siedende, angenehm riechende Flüssigkeit — ein wenig brom-ärmer, konnte aber trotz der Kohlenwasserstoff-Beimengung bequem für die Umsetzung mit Norkodein verwendet werden.

*cyclo*-Heptyl-methylbromid, [CH<sub>2</sub>]<sub>6</sub> > CH.CH<sub>2</sub>.Br,

wurde, ähnlich dem *cyclo*-Pentyl-methylbromid, ausgehend vom Suberon über den Suberylalkohol und das Brom-*cyclo*-heptan dargestellt. Das letztere wurde in ätherischer Lösung mit Magnesium umgesetzt, Trioxymethylen unter Kühlung zugegeben und 12 Std. zum Sieden erwärmt. Nach mehrmaligem Destillieren ging das *cyclo*-Heptyl-carbinol, [CH<sub>2</sub>]<sub>6</sub> > CH.CH<sub>2</sub>.OH, unter 15 mm zwischen 80° und 90° über, enthielt aber, wie die Analyse zeigte, noch eine geringe Beimengung von Di-*cyclo*-heptyl, die bei der kleinen, zur Verfügung stehenden Menge nicht herausfraktioniert werden konnte. Bei 5-stdg. Erwärmen mit rauchender Bromwasserstoffsäure in der Wasserbad-Kanone wurde glatt das Bromid gebildet, das den Sdp.<sub>15</sub> 80–82° zeigte.

0.0906 g Subst.: 0.0890 g AgBr. — C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>Br. Ber. Br 41.84. Gef. Br 41.80.

Propargyl-norkodein, C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O(OCH<sub>3</sub>)(OH) > N.CH<sub>2</sub>.C : CH, bei dessen Darstellung, falls man von bromcyan-haltigem Propargylbromid ausgeht, säure-unlösliches, durch Filtrieren leicht zu beseitigendes Cyan-

<sup>11)</sup> B. 41, 2628 [1918].

norkodein mitentsteht, fällt aus der sauren Lösung erst dickkölig aus, wird aber beim Umrühren bald krystallinisch, enthält etwa 1 Mol. Krystallwasser und sintert von 95° an unter Wasser-Abgabe. Nach dem Umkrystallisieren aus Holzgeist und Trocknen bis zur Gewichtskonstanz (im Vakuum bei 100°) schmolz es bei 137° und ergab bei der Analyse:

0.0904 g Sbst.: 0.2470 g CO<sub>2</sub>, 0.0546 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 74.3, H 6.50. Gef. C 74.5, H 6.75.

Das Chlorhydrat ist hygroskopisch, das Pikrat amorph und wenig krystallisationsfreudig, das sich leicht bildende Jodmethylat zeigt den Zers.-Pkt. 172°. Sehr bemerkenswert ist, daß beim Zusammenbringen mit 1 Mol. Brom in Chloroform-Lösung nicht eine Anlagerung des Broms an die Acetylen-Bindung, sondern eine Monosubstitution — und zwar zweifellos im aromatischen Kern — erfolgt. Es scheidet sich ein Bromhydrat als gelbes zähes Öl ab, aus dessen wäßriger, mit etwas Essigsäure versetzter und mit Tierkohle gereinigter Lösung Soda die Monobrombase als feste, fast bei derselben Temperatur wie die Ausgangsbasis schmelzende Fällung (100—102°) abscheidet.

0.1464 g Sbst.: 0.3200 g CO<sub>2</sub>, 0.0688 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>NBr. Ber. C 59.70, H 4.97. Gef. C 59.61, H 5.26.

Im Gegensatz zu diesem Bromierungsprodukt stellt das Dibromallyl-norkodein, C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O(OCH<sub>3</sub>)(OH) > N.CH<sub>2</sub>.CBr:CH.Br, das aus Norkodein und β, γ-Dibromallylbromid, Br.CH<sub>2</sub>.CBr:CH.Br, mit großer Leichtigkeit erhalten werden kann, ein weißes, feines Pulver dar, das etwas über 60° schmilzt.

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>NBr<sub>2</sub>. Ber. Br 34.13. Gef. Br 33.65.

[*cyclo*-Propyl-methyl]-norkodein,

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O(OCH<sub>3</sub>)(OH) > N.CH<sub>2</sub>.CH < [CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>,

scheidet sich im Gegensatz zum Propargyl-Derivat als gelblich gefärbte, amorphe, klebrige Masse ab, die zwar über Nacht ganz fest wird, aber keine krystallinische Beschaffenheit annimmt. Sie schmilzt um 65° herum. Zur Analyse wurde die Base in das Chlorhydrat verwandelt, indem sie in wenig Alkohol gelöst, durch Zusatz von Äther von geringen, dabei ausfallenden Verunreinigungen befreit und nun vorsichtig mit ätherischer Salzsäure gefällt wurde. Das sich erst amorph abscheidende Chlorhydrat läßt sich aus wenig Alkohol zu einem feinen, farblosen Krystallpulver vom Zers.-Pkt. 250—252° umlösen.

0.0876 g Sbst.: 0.2146 g CO<sub>2</sub>, 0.0562 g H<sub>2</sub>O. — 0.1206 g Sbst.: 0.0482 g AgCl

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>NCl. Ber. C 67.09, H 6.98, Cl 9.45. Gef. C 66.84, H 7.18, Cl 9.86.

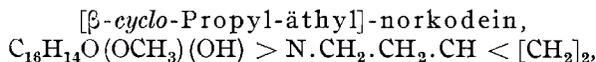
Das Platinsalz ist ein festes, ockergelbes Pulver und zersetzt sich bei 199—200°, das Pikrat fällt aus ätherischer Lösung in gelben Flocken von nicht scharfem Schmelzpunkt (110—115°) aus.

[*cyclo*-Butyl-methyl]-norkodein,

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O(OCH<sub>3</sub>)(OH) > N.CH<sub>2</sub>.CH < [CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>,

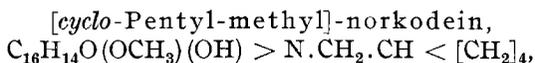
ist ebensowenig krystallisationsfreudig wie das [*cyclo*-Propyl-methyl]-Derivat und wurde daher ähnlich diesem auf das Chlorhydrat verarbeitet. Dieses kann in völlig trockenem Alkohol als feines weißes Pulver vom Schmp. 150° erhalten werden, ist aber äußerst hygroskopisch; das zugehörige Platinsalz fällt in gelben Kryställchen aus und zersetzt sich bei 217°.

0.0944 g Sbst.: 0.0167 g Pt. — C<sub>44</sub>H<sub>58</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>Pt. Ber. Pt 17.67. Gef. Pt 17.61.



ist nach dem Ausfällen mit Soda aus der sauren Lösung dickkölig und nicht filtrierbar und erstarrt auch nach längerem Stehen nicht. Es wurde daher in Chloroform gelöst, das Chloroform abdestilliert, der Rückstand in wenig Alkohol aufgenommen und mit ätherischer Salzsäure das erst zähe, bald zu einem feinen Krystallpulver zerfallende Chlorhydrat gefällt. Es schmilzt, nachdem es bei 100° getrocknet worden ist, bei 160° unter Aufschäumen.

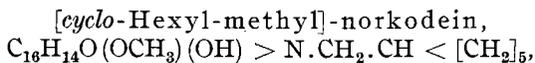
0.1340 g Sbst.: 4.2 ccm N (22°, 740 mm). — 0.1404 g Sbst.: 0.0518 g AgCl.  
 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{NCl}$ . Ber. N 5.59, Cl 9.09. Gef. N 5.53, Cl 9.12.



fällt im Gegensatz zu den zwei niederen Ringhomologen fest aus und schmilzt nach dem Trocknen sofort ziemlich scharf um 50°.

0.0799 g Sbst.: 0.2196 g CO<sub>2</sub>, 0.0592 g H<sub>2</sub>O.  
 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$ . Ber. C 75.21, H 7.93. Gef. C 74.86, H 8.27.

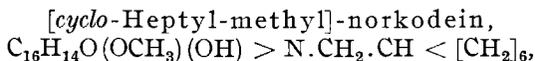
Das in Alkohol-Äther in gelben Flocken ausfallende Pikrat schmilzt bei 125—128°, das Chlorhydrat bei 171—174°.



das mit Hilfe von Hexahydro-benzylchlorid in langsam verlaufender Reaktion gewonnen wurde, ist gleichfalls sofort fest und schmilzt etwas höher (55—60°).

0.0880 g Sbst.: 0.2224 g CO<sub>2</sub>, 0.0635 g H<sub>2</sub>O.  
 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}$ . Ber. C 75.58, H 8.13. Gef. C 75.60, H 8.73.

Das Pikrat — gelbe Flocken — schmilzt bei 132—135°, das Chlorhydrat, ähnlich dem Chlorhydrat des niederen Ringhomologen, bei 171—176°.



bildet sich aus den Komponenten besonders langsam, so daß nach 10-stdg. Reaktion 90% Norkodein als Nitroverbindung zurückgewonnen und nur 10% als tertiäre Base isoliert wurden. Diese fällt fest, fein krystallinisch aus und schmilzt sofort recht einheitlich bei 59—61°.

0.1046 g Sbst.: 0.2416 g CO<sub>2</sub>, 0.0788 g H<sub>2</sub>O.  
 $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}$ . Ber. C 75.81, H 8.70. Gef. C 75.95, H 8.35.

Auch das Pikrat zeigt einen scharfen Schmelzpunkt von 139°.

$\alpha$ -Thenyl-norkodein,  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}(\text{OCH}_3)(\text{OH}) > \text{N}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_5$ ,  
 ist auch fest und stellt nach dem Trocknen ein feines, farbloses, bei 76° schmelzendes Pulver dar.

0.1264 g Sbst.: 0.3166 g CO<sub>2</sub>, 0.0718 g H<sub>2</sub>O. — 0.1668 g Sbst.: 0.1026 g BaSO<sub>4</sub>.  
 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NS}$ . Ber. C 69.07, H 6.33, S 8.39. Gef. C 68.51, H 6.35, S 8.45.

Das sich etwas unterhalb 200° zersetzende Chlorhydrat ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich, das in gelben Flocken, ähnlich allen vorhin beschriebenen Pikraten, in ätherischer Lösung ausfallende pikrinsaure Salz schmilzt nach vorherigem Sintern bei 145° zu einem roten Öl.