

Über die Umwandlung von Thebain in Oxycodion und dessen Derivate;

von

Martin Freund und Edmund Speyer.

Sechste Mitteilung über Thebain.¹⁾

[Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Frankfurt a. M.,
Institut des physikalischen Vereins.]

Die nahen Beziehungen des Thebains zum Codein sind durch verschiedene Übergänge bewiesen worden. So hatte Knorr²⁾ gefunden, daß das von ihm und Ach³⁾ aus Codein durch Oxydation erhaltene Codeinon — welches in Codein zurückverwandelt werden konnte — dieselben Umsetzungsprodukte liefert wie das Thebain, nämlich Thebenin und Morphothebain.

Freund⁴⁾ beobachtete etwas später einen Übergang vom Thebain zum Codein, indem es ihm gelang, das Thebain in ein Bromcodeinon zu verwandeln, und dieses durch Entbromung in Codeinon überzuführen.

Eine direkte Verseifung des Thebains zu Codeinon mittels Schwefelsäure konstatierte Knorr.⁵⁾

Die Beziehungen des Codeins zum Thebain haben alsdann Knorr und Hörlein⁶⁾ durch folgende Formeln⁷⁾ zum Ausdruck gebracht:

¹⁾ Über die vorangehenden Mitteilungen vgl. Ber. 49, 1287 (1916).

²⁾ Ber. 36, 3074 (1903).

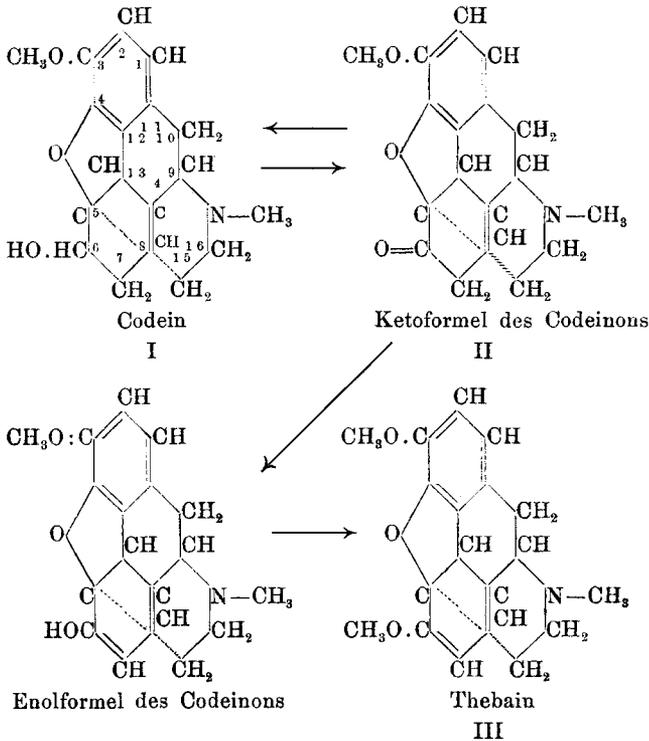
³⁾ Ebenda S. 3070.

⁴⁾ Ber. 39, 844 (1906).

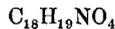
⁵⁾ Ebenda S. 1409.

⁶⁾ Ber. 40, 3347 (1907).

⁷⁾ In der letzten Abhandlung über das Thebain von M. Freund und E. Speyer ist in den Ber. 49, S. 1288 und S. 1292 die Zählung der Kohlenstoffatome des Phenanthrengerüsts versehentlich etwas anders vorgenommen worden als von Knorr und Hörlein, Ber. 40, 3341. In der vorliegenden Abhandlung schließen wir uns den Vorschlägen dieser Autoren an.

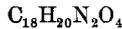


Ein anderer Übergang vom Thebain in ein Derivat des Codeins ist neuerdings von uns beobachtet worden. Bei Behandlung von Thebain mit 30 prozent. Wasserstoffsperoxyd oder durch Einwirkung von Kaliumbichromat in schwefelsaurer Lösung geht das Alkaloid in ein Produkt über, das die Zusammensetzung



und den Zersetzungsp. 275° besitzt.

Dasselbe unterscheidet sich vom Thebain durch den Mehrgehalt von einem Sauerstoffatom und den Mindergehalt von CH_2 . Die Methoxylbestimmung ergab, daß von den beiden im Thebain enthaltenen Methoxylgruppen die eine abgespalten worden ist. Mit Hydroxylamin entstand ein gut krystallisierendes Oxim von der Zusammensetzung

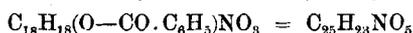


und dem Zersetzungsp. 279—280°, wodurch die Anwesenheit einer Ketogruppe nachgewiesen ist. Das in der Verbindung vorhandene Stickstoffatom ist tertiär gebunden. Alle diese Eigenschaften ließen darauf schließen, daß der erhaltene Körper eine dem Codeinon nahestehende Verbindung sei. Die erhaltene Substanz unterscheidet sich in der Zusammensetzung vom Codeinon nur durch den Mehrgehalt von einem Sauerstoffatom. Es lag daher die Vermutung nahe, daß bei der Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd außer der Verseifung des Thebains zum Codeinon sich ein Sauerstoffatom an den tertiär gebundenen Stickstoff anaddiert habe und dabei eine Verbindung vom Typus der Aminoxyde entstanden sei, wie solche von uns¹⁾ aus Thebain, Codein und Morphin hergestellt worden sind.

Während aber Aminoxyde durch Behandlung mit schwefeliger Säure in die ihnen zugrunde liegenden Amine zurückverwandelt werden, blieb die vorliegende Verbindung dabei unverändert. Die weitere Untersuchung ergab, daß das neu hinzugekommene Sauerstoffatom in Form einer Hydroxylgruppe vorhanden ist, denn es gelang, die Verbindung in ein Acetyl-derivat von der Zusammensetzung



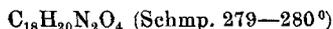
überzuführen, welches ein Oxim von der Formel $C_{20}H_{22}N_2O_5 + H_2O$ (Schmp. 148°) lieferte. Ferner wurde festgestellt, daß die Base eine Monobenzoylverbindung (Schmp. 245—247°)



liefert.

Wir schlagen daher vor, das neue Oxydationsprodukt Hydroxycodeinon oder abgekürzt Oxycodeinon zu benennen.

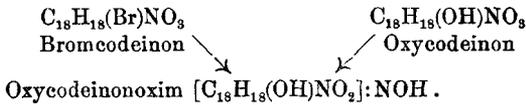
Daß diese Verbindung tatsächlich als Derivat des Codeinons aufzufassen ist, ergibt sich aus ihren nahen Beziehungen zu dem vorhin erwähnten Bromcodeinon. Letzteres geht, wie M. Freund gefunden hat, beim Kochen mit Hydroxylamin in das Oxim eines halogenfreien Ketons von der Zusammensetzung



über, welches durch Ersatz des Ketonsauerstoffs gegen =NOH und gleichzeitigen Austausch des Broms gegen Hydroxyl zu-

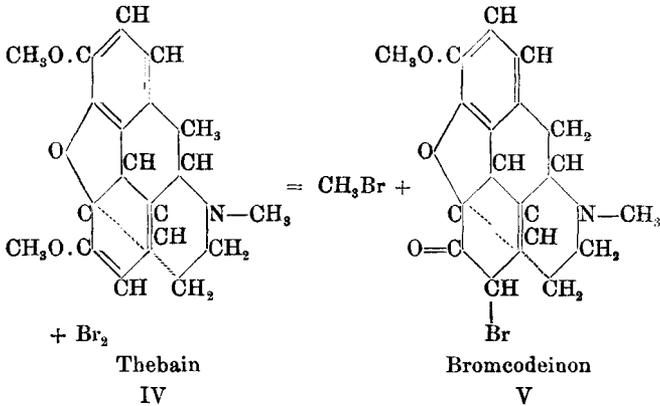
¹⁾ Ber. 43, 3310 (1910).

stande kommt.¹⁾ Das von uns aus dem Oxycodeinon dargestellte Oxycodeinonoxim erwies sich als identisch mit dem oben erwähnten, aus dem Bromcodeinon erhaltenen Oxim.



Zur genauen Feststellung der Identität beider Präparate wurden sie der Acetylierung unterworfen und dabei das gleiche Acetylierungsprodukt erhalten. Damit ist bewiesen, daß die Hydroxylgruppe des Oxycodeinons dieselbe Stelle einnimmt, wie das Bromatom im Bromcodeinon.

Legt man für Thebain die Formel IV zugrunde, so könnte der Übergang dieses Alkaloids in Bromcodeinon V vielleicht folgendermaßen verlaufen:

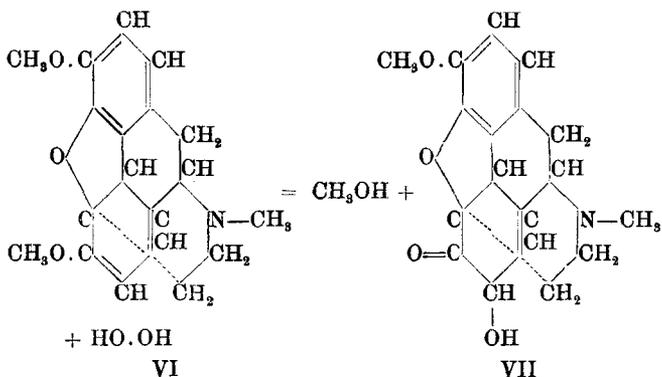


Alsdann wäre die Bildung des Oxycodeinons in der Weise zu interpretieren, daß 1 Mol. Wasserstoffsperoxyd an das Thebain unter Lösung der einen Doppelbindung addiert und 1 Mol. Methylalkohol abgespalten wird.

Zugunsten der Auffassung, daß im Bromcodeinon (V) und Oxycodeinon (VII) die Substituenten Brom bzw. Hydroxyl sich in Nachbarstellung zur Ketogruppe befinden, spricht folgender Umstand: während Codeinon, mit der Gruppe $-\text{O}:\text{C}-\text{CH}_2-$ mit aromatischen Aldehyden, Amylnitrit und Diazoniumsalzen

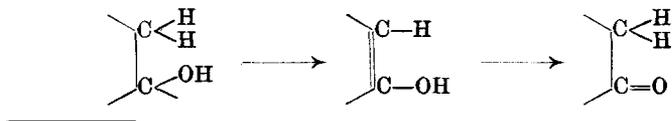
¹⁾ M. Freund, Ber. 39, 849 (1906).

leicht reagiert¹⁾, ist es uns nicht gelungen, aus Bromcodeinon und Oxycodeinon mit denselben Reagentien definierte Kondensationsprodukte darzustellen.



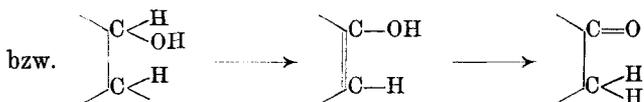
Gegen Annahme von Formel VII, derzufolge ein 1,2-Ketol vorliegen würde, spricht aber der Umstand, daß die Verbindung ammoniakalische Silbernitratlösung nicht reduziert und auch kein Osazon erhalten werden konnte.

Bei den nachfolgenden Betrachtungen soll daher für das Oxycodeinon die Formel VII nur mit Vorbehalt gebraucht werden, da die Reaktion, welche zur Bildung des Oxycodeinons führt, auch anders, wie oben angenommen, verlaufen und die Hydroxylgruppe an anderer Stelle des Moleküls sich befinden könnte. Daß sie nicht in den Benzolkern eingetreten ist, geht aus der Unlöslichkeit des Oxycodeinons in Alkali mit Sicherheit hervor. Auch an einem der beiden Brückenkohlenstoffatome C₉ und C₁₀ kann die Hydroxylgruppe nicht haften. Das Oxycodeinon sollte in diesem Falle sich verhalten wie das von Ach und Knorr entdeckte Oxycodein²⁾, welches beim Hofmannschen Abbau — unter Umwandlung der Gruppierung



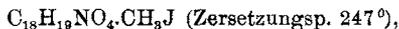
¹⁾ Knorr u. Hörlein, Ber. 40, 3354 (1907).

²⁾ Vgl. Ber. 36, 3067 (1903) und Knorr u. Hörlein, Ber. 39, 3252 (1906).

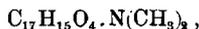


eine Desbase von Ketoncharakter liefert.¹⁾

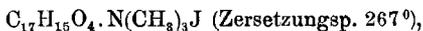
Das Oxycodeinon hat sich allerdings zum Abbau durch erschöpfende Alkylierung als ungeeignet erwiesen. Es liefert ein Jodmethylat,



welches, mit Natriumäthylatlösung erhitzt, in des-N-Methyloxycodeinon,



übergeht. Diese zähflüssige Base liefert ein gut kristallisiertes Jodmethylat,



welches beim Erhitzen mit Alkali Trimethylamin abspaltet. Es gelang jedoch nicht, den gemäß der Gleichung



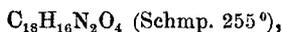
zu erwartenden, stickstofffreien Körper zu isolieren. Es glückte aber, das weiter unten beschriebene Dihydrooxycodeinon, welches die Hydroxylgruppe an demselben Kohlenstoffatom gebunden enthält, wie im Oxycodeinon, zu einem stickstofffreien Körper abzubauen, in dem diese ursprünglich vorhandene Hydroxylgruppe unverändert enthalten ist. Hieraus geht gleichzeitig hervor, daß dieses Hydroxyl auch nicht an C_{15} oder C_{16} hängen kann, weil auch in diesem Fall beim Abbau zum stickstofffreien Körper die Umlagerung des Hydroxyls zu einer Keto- bzw. Aldehydgruppe zu erwarten wäre.

Auffällig ist die große Beständigkeit des Oxycodeinons gegen Säuren, verglichen mit derjenigen des Codeinons. Letzteres liefert, mit verdünnter Salzsäure erhitzt, Thebenin, mit konzentrierter Salzsäure Morphothebain; man hätte daher erwarten können, daß das Oxycodeinon dabei analog sich verhalten und in Oxythebenin bzw. Oxymorphothebain übergehen würde. Das Oxycodeinon bleibt aber, selbst beim Erhitzen

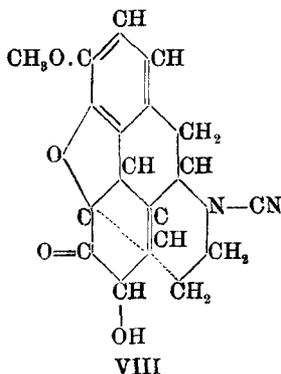
¹⁾ Vgl. Pschorr u. Einbeck, Ber. **40**, 1980 (1907).

mit 20 prozent. Salzsäure auf 120° im Druckrohr, unverändert. Auch das Bromcodeinon ist gegen Säuren relativ beständig.

Bei der Einwirkung von Bromcyan auf die Acetylverbindung des Oxycodeinons gelangten wir zu einer wohldefinierten Verbindung von der Zusammensetzung



welche schwach basischen Charakter besaß. Die Anwesenheit der Ketogruppe wurde durch die Bildung eines Oxims erkannt. Bei der Einwirkung von Bromcyan auf das Acetyloxycodeinon spielt sich demnach derselbe Vorgang ab, den v. Braun¹⁾ bei der Einwirkung von Bromcyan auf die Acetylverbindungen des Morphins und des Codeins wahrgenommen hat, nämlich Ersatz der N-Methylgruppe durch Cyan unter Entwicklung von Brommethyl. Gleichzeitig tritt aber im vorliegenden Falle eine Abspaltung der Acetylgruppe ein, was aus den Analysenwerten hervorgeht. Der neuen Verbindung, der wir, der von v. Braun eingeführten Nomenklatur folgend, die Bezeichnung Cyan-noroxycodeinon beilegen, könnte demnach Konstitution (VIII) zuzerteilt werden.



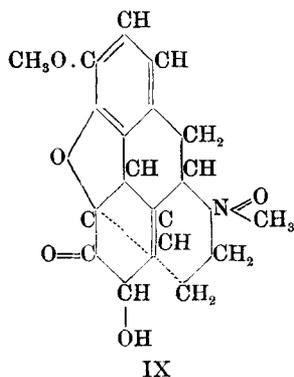
Bei Anwesenheit einer Doppelbindung zwischen C₈ und C₁₄ sollte, nach den von v. Braun gemachten Erfahrungen, Anlagerung von Bromcyan unter Aufspaltung des Stickstoffringsystems am Stickstoff stattfinden. Die obige für das Oxycodeinon aufgestellte Formel erklärt also das Verhalten dieser Verbindung gegen Bromcyan nicht; es weist vielmehr

¹⁾ Ber. 47, 2312 (1914).

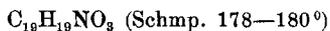
auf eine Formel hin, die in β, γ -Stellung keine Doppelbindung enthält.

Versuche, durch Oxydation des Oxycodeinons mit Permanganat oder Chromsäure zu Abbauderivaten zu gelangen, hatten bisher keinen Erfolg.

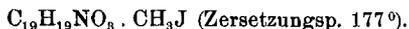
Auch bei der Behandlung mit 30 Prozent. Wasserstoffsuperoxyd tritt kein Abbau ein; man gelangt dabei zu einer um ein Sauerstoffatom reicheren Base, welche durch ein gut krystallisiertes Pikrat vom Schmp. 187° charakterisiert ist. Da die Base beim Kochen mit schwefliger Säure Rückbildung zum Ausgangsmaterial erfährt, so liegt ein Körper vom Typus der Aminoxyde vor, dem Formel IX zugeschrieben werden könnte:



Die Darstellung des Oxycodeinons aus dem Thebain erfolgte stets in saurer Lösung mit Wasserstoffsuperoxyd. Es war von Interesse zu erfahren, ob sich diese Oxydation nicht auch bei Abwesenheit von Säure durch längeres Kochen des Thebains mit 30 Prozent. Wasserstoffsuperoxyd vollziehen würde. Dies ist jedoch nicht der Fall. Es bildete sich vielmehr dabei eine sehr kleine Menge einer intensiv gelb gefärbten Base, deren Analysen auf die Formel



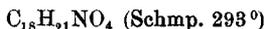
hinweisen. Sie bildet tiefrot gefärbte Salze; in überschüssigem Alkali ist sie unlöslich und enthält zwei Methoxygruppen. Der Stickstoff ist tertiär gebunden, denn das Jodmethylat besitzt die Zusammensetzung



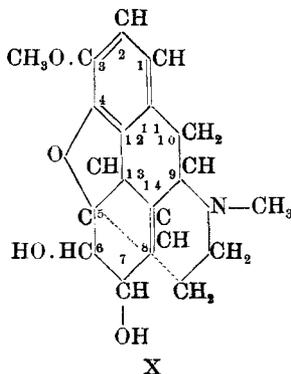
Die neue Verbindung, welche um 2 H-Atome ärmer ist wie Thebain, soll Dehydrothebain genannt werden. Sie konnte, der geringen Ausbeute wegen, noch nicht näher untersucht werden.

Bessere Resultate als bei den Versuchen zur Oxydation erzielten wir bei der Reduktion des Oxycodeinons, wobei, je nach der Wahl des Reduktionsmittels, verschiedene isomere Wasserstoffanlagerungsprodukte erhalten wurden.

So gelang es, durch Erhitzen von Oxycodeinon in Eisessiglösung mit Zinkstaub eine Verbindung zu isolieren, deren Analysenwerte auf einen Körper von der Zusammensetzung



stimmen. Die Verbindung ist also um 2 Wasserstoffatome reicher als das Oxycodeinon. In Alkali ist sie unlöslich. Mit Hydroxylamin behandelt, liefert sie kein Oxim. Diese Tatsachen lassen darauf schließen, daß die Ketogruppe reduziert worden ist und daß in der neuen Verbindung ein Oxycodein vorliegt. In dem Formelbild X ist die Stellung der Hydroxylgruppe an C₇ willkürlich angenommen.



Beim Kochen mit Essigsäureanhydrid entstand eine bei 283° schmelzende Verbindung, deren Analyse auf die Formel



hinwies. Es war also ein Monoacetylderivat entstanden, während die Anwesenheit von zwei Hydroxylgruppen in 7-Oxycodein die Bildung eines Diacetylderivates hätte erwarten lassen.

144 Freund u. Speyer: Umwandlung von Thebain etc.

Durch Erhitzen des Oxycodeinons mit Stannochlorid und konzentrierter Salzsäure gewannen wir ein anderes Reduktionsprodukt, das in Form des Chlorhydrats von der Zusammensetzung



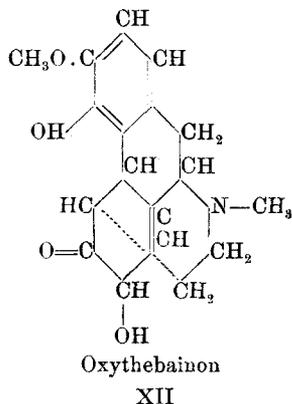
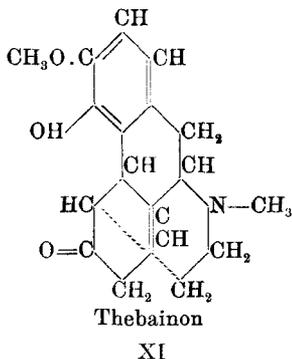
isoliert wurde. Auf Zusatz von Ammoniak schied sich die freie Base in Flocken ab, die keinerlei Neigung zur Krystallisation zeigte.

Die Verbindung ist mit dem Oxycodein isomer, besitzt aber im Gegensatz dazu saure Eigenschaften, wie aus der glatten Löslichkeit in fixen Alkalien hervorgeht. Diese Eigenschaft läßt den Schluß zu, daß die im Oxycodeinon angenommene Sauerstoffbrücke unter Bildung eines phenolischen Hydroxyls gesprengt worden ist. Da die Methoxylbestimmung die Anwesenheit einer Methoxylgruppe ergab und das Vorhandensein der Ketogruppe im Molekül durch die Bildung eines Oxims von der Formel



nachgewiesen wurde, so ist anzunehmen, daß diese Verbindung mit dem von Pschorr¹⁾ durch Reduktion des Thebains mit Zinnchlorür und Salzsäure erhaltenen Thebainon in Beziehung steht und sich vom Thebainon nur durch den Ersatz eines Wasserstoffatoms durch eine Hydroxylgruppe unterscheidet.

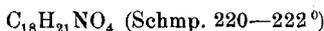
Da dem Thebainon die Konstitutionsformel XI zugeschrieben worden ist, so dürfte der Verbindung $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, für die wir



¹⁾ Ber. 38, 3163 (1905).

die Bezeichnung „Oxythebainon“ vorschlagen, die Formel XII zuerteilt werden können.

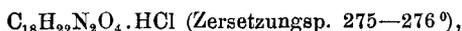
Schüttelt man das Oxycodeinon bei Gegenwart von Platinmohr oder Palladiumchlorürlösung mit Wasserstoff, so werden quantitativ 2 Atome Wasserstoff absorbiert. Die neue Verbindung, der die Zusammensetzung



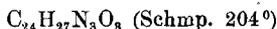
zukommt, ist also mit dem Oxycodein und dem Oxythebainon isomer.

Sie erwies sich alkaliunlöslich und als tertiäre Base; es hat also weder eine Sprengung der Sauerstoffbrücke noch eine Aufspaltung des Ringsystems am Stickstoff¹⁾ stattgefunden. Die Verbindung gibt gut krystallisierte Salze. Das Chlorhydrat schmilzt bei 268—270°, das Jodhydrat, $C_{18}H_{21}NO_4 \cdot HJ$, schmilzt bei 189—190°.

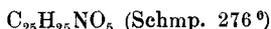
Der Beweis für das Vorhandensein einer Ketogruppe wurde einmal durch die Darstellung eines Oximchlorhydrats von der Zusammensetzung



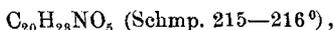
außerdem durch die Bildung eines Phenylhydrazons von der Formel



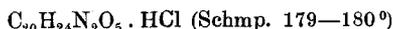
erbracht. Die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe ergibt sich aus der Bildung eines Monobenzoylderivates von der Formel



und einer Monoacetylverbindung von der Zusammensetzung



in welcher das Vorhandensein einer Ketogruppe durch Darstellung des Oximchlorhydrats



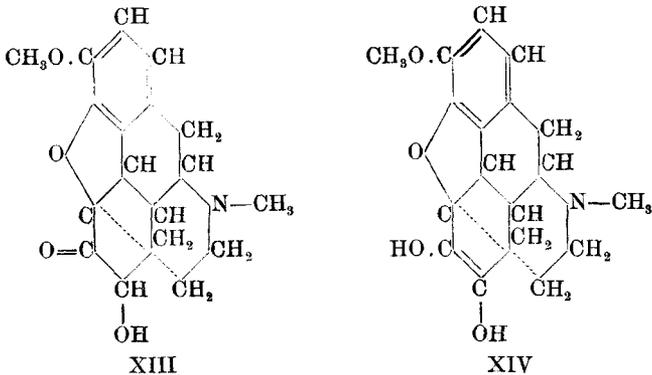
erwiesen wurde.

Wenn man alle diese Tatsachen in Betracht zieht, kann man der durch Reduktion mit Platinmohr oder Palladiumchlorürlösung und Wasserstoff entstandenen Verbindung $C_{18}H_{21}NO_4$

¹⁾ Wie beim Übergang von Phenylidihydrothebain in Phenyltetrahydrothebainin, vgl. Freund u. Speyer, Ber. 49, 1287 (1916).

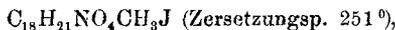
die nachstehende Konstitution XIII zuerteilen. Die Base wurde Dihydroxycodeinon genannt; sie bildet sich auch beim Kochen des Oxycodeinons mit einer Natriumhydrosulfidlösung, wobei ein gut krystallisiertes, schwefelhaltiges Nebenprodukt auftritt.

Beim kurzen Erwärmen des Dihydroxycodeinons mit Natriumamalgam in alkoholischer Lösung entsteht eine Verbindung, die bei 219—220° schmilzt und sich in der Löslichkeit und in der Krystallform wesentlich vom Dihydroxycodeinon unterscheidet. Dagegen besitzt sie dieselbe Zusammensetzung wie das Dihydroxycodeinon; die davon hergestellten Salze und Derivate, wie z. B. das Chlorhydrat und das Oximchlorhydrat, erwiesen sich identisch mit dem Chlorhydrat bzw. Oximchlorhydrat des Dihydroxycodeinons.

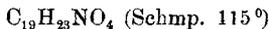


Es ist daher anzunehmen, daß durch die hier geschilderte Einwirkung vielleicht nur eine Umwandlung des Dihydroxycodeinons in seine tautomere Form (XIV) stattgefunden hat.

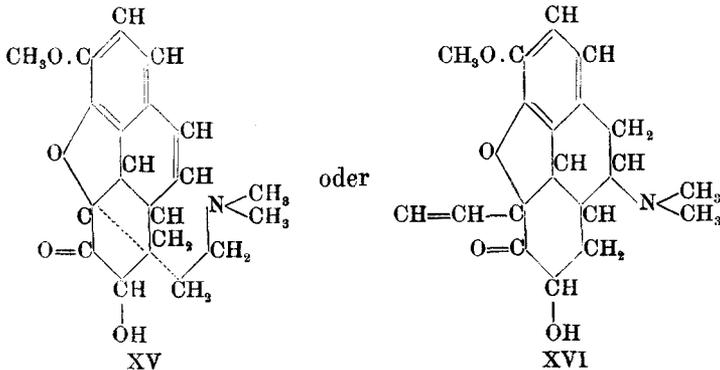
Das Dihydroxycodeinon wurde dem Abbau nach Hofmann unterworfen. Bei der Digestion mit Jodmethyl unter Druck erfolgte die Bildung eines Jodmethylats von der Formel



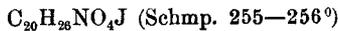
welches beim Erhitzen mit Kalilauge in des-N-Methyldihydroxycodeinon von der Zusammensetzung



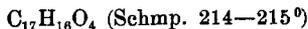
übergang. Für die Konstitution desselben käme eine der beiden folgenden Formeln in Betracht (XV bzw. XVI):



des-N-Methyldihydrooxycodeinon addiert bereits in der Kälte ein weiteres Molekül Jodmethyl und geht in eine Verbindung von der Zusammensetzung

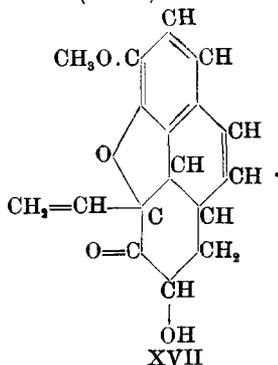


über, welche beim Erhitzen mit Kalilauge unter Abspaltung von Trimethylamin und Jodwasserstoff eine stickstofffreie Verbindung von der Zusammensetzung



lieferte. Eine Methoxylbestimmung ergab das Vorhandensein einer Methoxylgruppe. Mit Hydroxylamin wurde die Anwesenheit von nur einer Ketogruppe in dem Abbauprodukt nachgewiesen.¹⁾

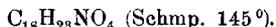
Wenn man ferner berücksichtigt, daß die stickstofffreie Substanz in Alkali unlöslich ist, so dürfte sie vielleicht folgende Konfiguration besitzen (XVII):



¹⁾ Vergleiche die daraus gezogenen Schlüsse auf die Stellung der Hydroxylgruppe im Oxycodeinon auf S. 140.

Wir möchten für diese Verbindung die Bezeichnung „Dihydroxycodeinon“ in Vorschlag bringen. Die Stellung der Hydroxylgruppe an C₇ ist willkürlich angenommen; daß dieselbe nicht an C₉, C₁₀, C₁₅ oder C₁₆ haften kann, ist vorher schon ausgeführt worden, weil in diesen Fällen Umlagerung unter Bildung einer Ketogruppe zu erwarten wäre.

Durch weitere Reduktion des Dihydroxycodeinons gelangten wir zu einer um zwei H-Atome reicheren Verbindung von der Zusammensetzung



Sie wird am besten durch Behandeln mit Natriumamalgam in alkoholischer Lösung erhalten, bildet sich aber auch durch elektrolytische Reduktion an präparierten Bleielektroden und durch Einwirkung von amalgamiertem Zink in salzsaurer Lösung. Die Verbindung, welche um zwei Wasserstoffatome reicher als ihre Ausgangssubstanz ist, zeichnet sich durch Bildung gut krystallisierter Salze aus. Analysiert wurden das Chlorhydrat



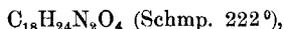
und das Perchlorat



Sie löst sich leicht in fixen Alkalien auf und enthält demnach eine Phenolhydroxylgruppe, die bei der Reduktion durch Anlagerung von zwei Wasserstoffatomen an die Sauerstoffbrücke unter Sprengung derselben sich gebildet haben kann. Um die Anwesenheit dieser phenolischen Hydroxylgruppe zu beweisen, haben wir sie methyliert. Die neue Verbindung wurde in Form ihres Perchlorats isoliert, das in Alkali unlöslich ist und die Zusammensetzung



besitzt. Die Anwesenheit der Ketogruppe in der Base C₁₈H₂₃NO₄ wurde durch die Bildung eines Oxims von der Zusammensetzung

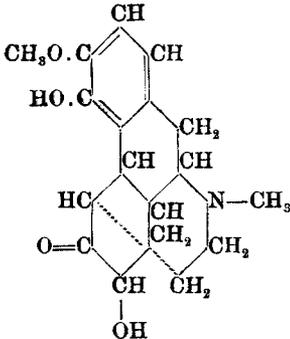


das Vorhandensein einer phenolischen Hydroxylgruppe durch Darstellung einer in Alkali unlöslichen Monoacetylverbindung vom Schmp. 214° und der Zusammensetzung

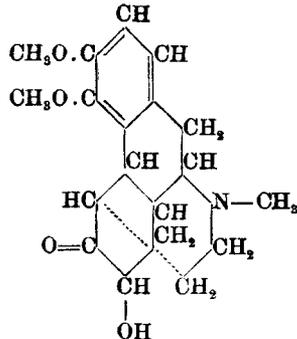


nachgewiesen.

Wenn man diese Tatsachen in Betracht zieht, so kommt man zu dem Ergebnis, daß der Körper $C_{18}H_{23}NO_4$ eine Verbindung vom Typus des Thebainons (XI) sein muß, so daß ihm Formel XVIII, seinem Methylester Formel XIX zugeschrieben werden könnte.



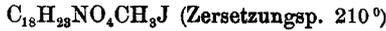
Dihydrooxythebainon
XVIII



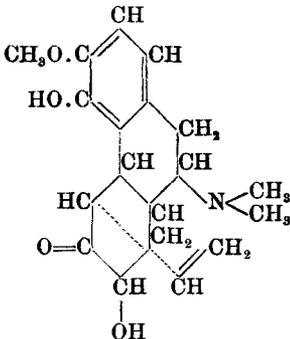
Dihydrooxythebainonmethylläther
XIX

Für die Verbindung $C_{18}H_{23}NO_4$ (XVIII) schlagen wir die Bezeichnung Dihydrooxythebainon vor.

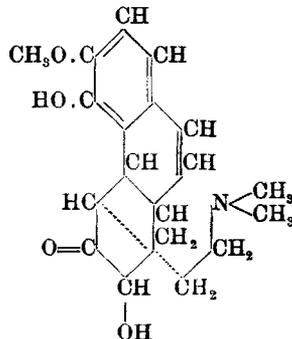
Das Dihydrooxythebainon wurde dem Abbau nach Hofmann unterworfen, welcher über das Dihydrooxythebainonjodmethylat von der Zusammensetzung



zum des-N-Methyldihydrooxythebainon, $C_{19}H_{25}NO_4$ (Schmp. 243°), führte, für welches die beiden Formeln XX bzw. XXI in Betracht kämen.



des-N-Methyldihydrooxythebainon
XX



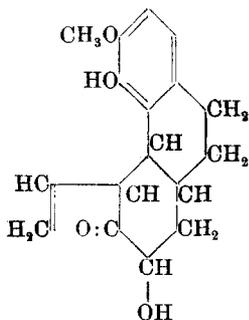
XXI

des-N-Methyldihydrooxythebainon vereinigt sich nochmals mit Jodmethyl zu einem harzigen Jodmethylat, das beim Verkochen mit Kali Trimethylamin abspaltete. Es glückte jedoch nicht, das stickstofffreie Spaltungsprodukt zu fassen.

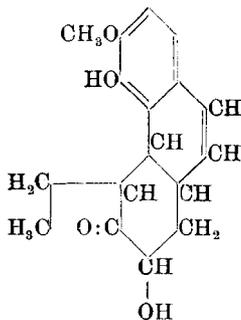
Dagegen gelang es, auf einem Umwege zu einem stickstofffreien Abbauprodukt zu kommen. des-N-Methyldihydrooxythebainon nimmt bei der Reduktion mit Palladium-Wasserstoff quantitativ 1 Mol. Wasserstoff auf. Die erhaltene Verbindung, welche die Formel $C_{19}H_{27}NO_4$ und den Schmp. 239 bis 240° besitzt, und für die wir die Bezeichnung Dihydro-des-N-methyldihydrooxythebainon wählen, addiert leicht 1 Mol. Jodmethyl und geht in das Dihydro-des-N-methyldihydrooxythebainonjodmethylat von der Zusammensetzung



über. Beim Verkochen desselben mit Kalilauge entwich Trimethylamin, und es bildete sich ein stickstofffreies Produkt von der Formel $C_{17}H_{20}O_4$ (Schmp. 143—144°), für welches die beiden Formeln XXII bzw. XXIII in Betracht kämen:



XXII



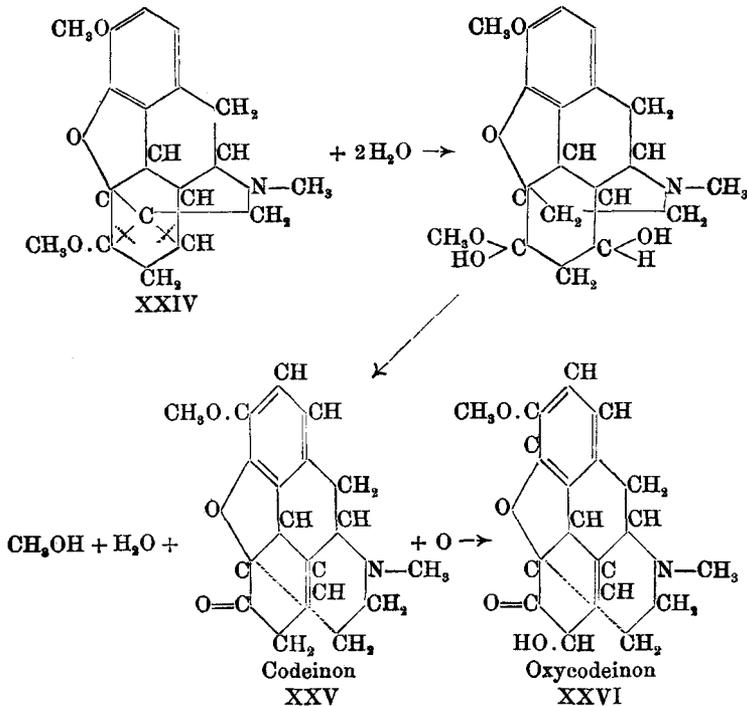
XXIII

Was die Benennung anbetrifft, so möchten wir vorschlagen, den stickstofffreien Körper, welcher durch Abbau des Thebainons (Formel XI) entstehen sollte, als Thebaon zu bezeichnen. Es bekäme alsdann die neue Verbindung den Namen Tetrahydrooxythebaon.

Vorstehend sind Oxycodion und seine Derivate zu den von Knorr und Hörlein aufgestellten Formeln für Codein (Formel I) und Thebain (Formel III) in Beziehung gebracht worden. Für diese Alkaloide haben wir in der fünften Ab-

handlung¹⁾ abgeänderte Formeln diskutiert, in denen keine aliphatischen Doppelbindungen vorhanden sind. Es entsteht somit die Frage, ob die Bildung des Oxycodeinons und seiner Abkömmlinge nicht auch mit den von uns vorgeschlagenen Formeln erklärlich ist. Hierzu ist zunächst zu bemerken, daß, obwohl die Entstehung des Oxycodeinons aus Thebain ein mit guter Ausbeute verlaufender Prozeß ist, man doch die Annahme einer bei der Reaktion sich vollziehenden Umlagerung mit zu berücksichtigen haben wird. Zwei Möglichkeiten sind besonders ins Auge zu fassen.

A. Von der neuen Thebainformel läßt sich die alte, von Knorr für das Codeinon aufgestellte Formel (XXV) durch Anlagerung von Wasser in folgender Weise herleiten:



Es könnte somit beim Übergang von Thebain in Oxycodeinon sich zunächst eine Verbindung bilden, welche die von Knorr

¹⁾ Ber. 49, 1292 (1916).

dem Codeinon zugeschriebene Formel (XXV) besitzt. Gleichzeitig könnte ein Wasserstoffatom zu Hydroxyl, unter Bildung von Oxycodeinon (XXVI), oxydiert werden. Man gelangt so zu derselben Formel für Oxycodeinon, wie sie (Formel VII) von der Knorr'schen Thebainformel abgeleitet worden ist.

Das Wasserstoffsperoxyd würde sich alsdann nicht, wie beim Übergang von Formel VI zu VII angenommen wurde, in Form von zwei Hydroxylgruppen an eine Doppelbindung ΔC_5C_6 anlagern, sondern lediglich als Oxydationsmittel wirken. Auf einen solchen auf Hydrolyse und Oxydation beruhenden Reaktionsverlauf weist der Umstand hin, daß das Oxycodeinon aus Thebain auch durch Einwirkung von Bichromat und Schwefelsäure entsteht.

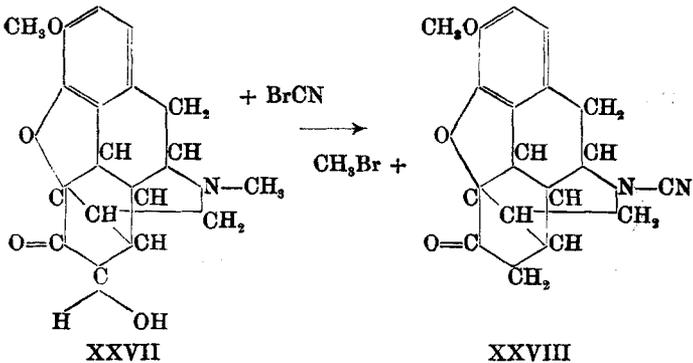
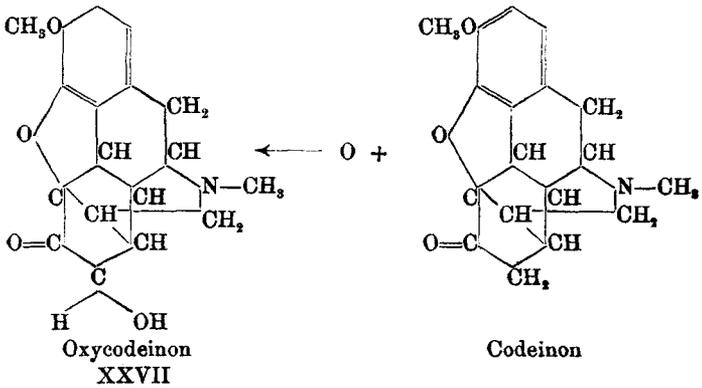
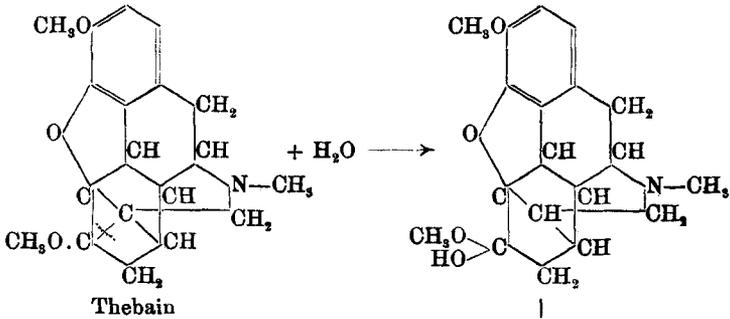
Dabei könnte möglicherweise eines der H-Atome an C_7 — durch die benachbarte Ketogruppe reaktionsfähig gemacht — hydroxyliert werden. Da aber die Stellung der Hydroxylgruppe noch nicht bewiesen ist, so wird man auch andere Möglichkeiten ins Auge fassen müssen. Von den an C_9 , C_{10} , C_{15} und C_{16} haftenden H-Atomen kommt — wie oben erwähnt — für die Substitution durch Hydroxyl wahrscheinlich keines in betracht, es bleibt daher, als Haftstelle für das Hydroxyl, nur eines der Kohlenstoffatome C_7 , C_8 , C_{13} oder C_{14} übrig.

B. Die zweite Möglichkeit zieht für Oxycodeinon eine Formel ohne Doppelbindung (XXVII) in betracht, wie wir in der letzten Abhandlung auch für Codeinon und Codein Formeln ohne Doppelbindung erörtert haben.

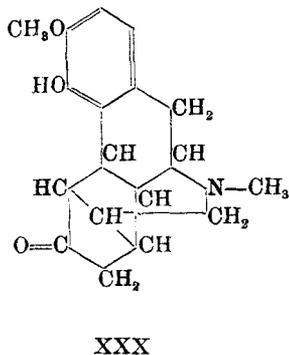
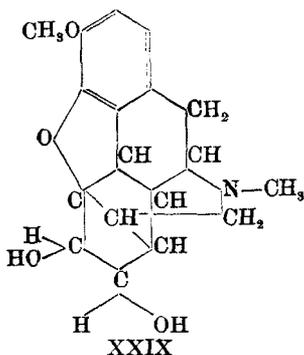
In diesem Falle würde nur die Bindung zwischen C_{15} und C_6 aufgespalten, und unter Austritt von Methylalkohol gleichzeitig Oxydation erfolgen.

Für diese Auffassung des Oxycodeinons als eine Verbindung ohne aliphatische Doppelbindung spricht der Umstand, daß — wie oben erwähnt — dessen Acetylverbindung durch Bromcyan in eine bromfreie Verbindung, das Norcyanoxycodeinon, übergeht. Letzterem wäre alsdann die Formel XXVIII zuzuschreiben.

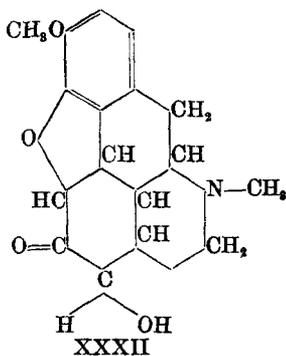
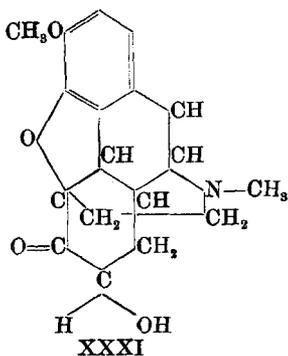
Bei Annahme der Formel XXVII für das Oxycodeinon erscheint dagegen das Auftreten von drei isomeren Dihydroderivaten auffällig; man sollte nur die Bildung von zweien er-



warten, von denen eines — das Oxycodein (Formel XXIX) — durch Reduktion der Ketogruppe, das andere — als Oxythebainon bezeichnete (Formel XXX) — durch Lösung der Sauerstoffbrücke zustande kommen sollte.

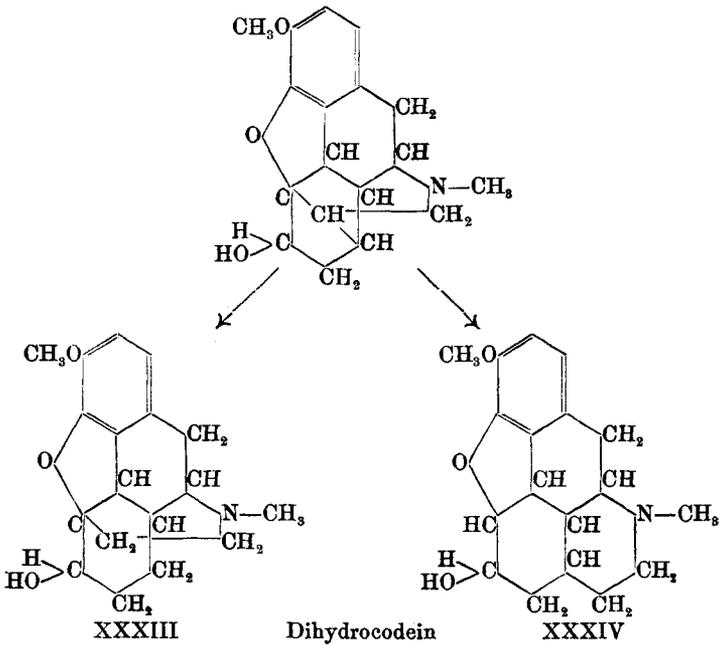


Das Auftreten des dritten isomeren Dihydroderivates, welches wir bei der Behandlung des Oxycodionons mit Wasserstoff bei Gegenwart von Metallen der Platingruppe beobachtet und als Dihydro-oxycodionon bezeichnet haben, würde unerklärt bleiben, wenn man die Addition von Wasserstoff unter diesen Bedingungen als einen absoluten Beweis für das Vorhandensein einer aliphatischen Kohlenstoffdoppelbindung betrachtet. Wir halten es aber nicht für ausgeschlossen, daß auch labile, einfache Kohlenstoffbindungen bei dieser Reaktion gelöst werden können.¹⁾ In diesem Falle könnte die Wasserstoffaddition entweder an C₁₅ und C₈ oder an C₁₅ und C₅ erfolgen, so daß für Dihydrooxycodionon außer Formel XXXI, welche identisch ist mit der früher entwickelten Formel XIII, auch Formel XXXII in betracht käme.

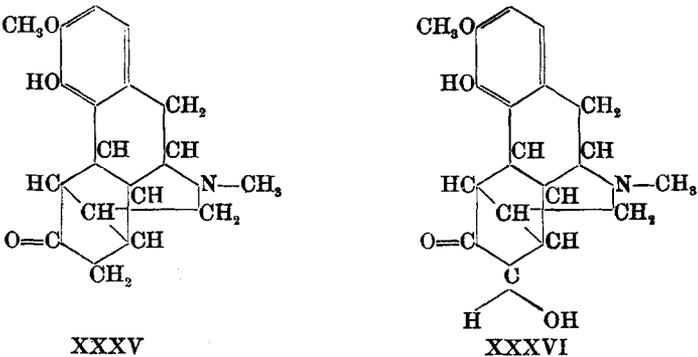


¹⁾ Beim Phenylidihydrothebain haben wir die Lösung einer einfachen Bindung zwischen Kohlenstoff und Stickstoff bei der Behandlung mit Wasserstoff und colloidalem Palladium beobachtet, vgl. Ber. 49, 1299 (1916).

In analoger Weise wäre, falls Morphin bzw. Codein, wie wir angenommen haben, keine aliphatische Kohlenstoffdoppelbindung enthalten, die Bildung des Dihydromorphins bzw. Dihydrocodeins zu erklären, so daß für jede dieser Verbindungen zwei Konstitutionen (XXXIII bzw. XXXIV) möglich wären.



Wenn die für das Thebain von uns in Vorschlag gebrachte Formel XXIV die Konstitution dieses Alkaloids wiedergibt, so



wäre auch für das Thebainon, außer der Formel XI, noch die Formel XXXV und für Oxythebainon, außer Formel XII, die Formel XXXVI in Betracht zu ziehen.

Experimenteller Teil.

Darstellung von Oxycodeinon (Formel VII).

a) Aus Thebain und Wasserstoffsperoxyd.

50 g Thebain wurden in 200 ccm Eisessig gelöst und der siedend heißen Flüssigkeit 25 ccm 30 procent. Wasserstoffsperoxyd zugefügt. Nach kurzer Zeit trat eine heftige Reaktion ein, während die Lösung eine tiefbraune Farbe annahm. Nach 15 Minuten war die Reaktion meist beendet. Die Flüssigkeit wurde mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt und unter beständigem Umrühren mit starkem Ammoniak alkalisch gemacht. Das sich hierbei abscheidende Oxycodeinon wurde abgesaugt, auf der Nutsche mit heißem Wasser, dann mit kaltem 96 procent. Alkohol ausgewaschen, bis das abfließende Filtrat nahezu farblos war und dann aus 96 procent. Alkohol unter Zusatz weniger Tropfen Chloroform umkrystallisiert. Tafeln vom Zersetzungsp. 275°. Ausbeute 25—28 g. Aus der alkoholischen Mutterlauge ließ sich etwas Thebain isolieren.

Das Oxycodeinon löst sich leicht in Chloroform, Ligroin und Essigester auf. In Alkohol ist es schwer, in Äther und in Wasser unlöslich.

0,1654 g (bei 110° getr.) gaben 0,4162 g CO₂ und 0,0926 g H₂O.

0,1754 g (bei 110° getr.) gaben 7,0 ccm N bei 23° und 757 mm.

0,3046 g (bei 110° getr.) gaben 0,2354 g AgJ (nach Zeisel).

Berechnet für C ₁₈ H ₁₉ NO ₄ :		Gefunden:
C	69,00	68,61 %
H	6,07	6,22 „
N	4,47	3,99 „
OCH ₃	9,90	10,19 „

Das Oxycodeinon ist gegen starkes Alkali und gegen starke Säuren in der Hitze relativ beständig. Auch beim Kochen mit schwefliger Säure trat keine Veränderung ein. Die Substanz besitzt schwach saure Eigenschaften. In wäßrigem Alkali löst sie sich nicht auf. Schlemmt man aber das Oxy-

codeinon in Alkohol auf und versetzt die alkoholische Suspension mit starker Kalilauge (1:1), so tritt bei gelindem Erwärmen Lösung ein. Die alkoholische Lösung schied beim Eindampfen das Kaliumsalz als Öl ab, das bei Zugabe von Wasser das Ausgangsmaterial zurücklieferte.

0,315 g Oxycodeinon wurden in 99 prozent. Alkohol aufgeschlemmt und eine Auflösung von 2,3 g Natrium in 100 ccm absolutem Alkohol tropfenweise so lange zugegeben, bis beim gelinden Erwärmen völlige Lösung eingetreten war. Verbraucht wurde 1 ccm der Natriumäthylatlösung, entsprechend dem Ersatz von einem Wasserstoffatom durch Natrium.

b) Aus Thebain und Chromsäure.

10 g Thebain wurden mit einer Mischung, bestehend aus 20 ccm kalt gesättigter Kaliumbichromatlösung und 20 ccm Schwefelsäure vom spez. Gew. 1,215 versetzt. Unter Selbsterwärmung trat nach kurzer Zeit Lösung ein. Die grün gefärbte Flüssigkeit wurde 10 Minuten lang im Sieden erhalten, wobei der Geruch nach Formaldehyd auftrat. Die erkaltete Lösung wurde mit Natronlauge bis zur Auflösung des Chromhydroxyds versetzt. Nach kurzer Zeit schied sich das Oxycodeinon ab und wurde nach dem Filtrieren aus Alkohol unter Zusatz von wenig Chloroform umkrystallisiert. Ausbeute 3 g. Zersetzungspunkt der mehrfach umkrystallisierten Substanz 275°.

- I. 0,2384 g (bei 110° getr.) gaben 0,5994 g CO₂ und 0,1289 g H₂O.
 II. 0,1852 g (bei 110° getr.) gaben 0,4651 g CO₂ und 0,1079 g H₂O.

	Berechnet für	Gefunden:	
	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄ :	I.	II.
C	69,00	68,57	68,48 %
H	6,07	6,00	6,47 „ .

Auch beim Erhitzen von Thebainchlorhydrat mit 20 prozent. Wasserstoffsuperoxyd trat Bildung von Oxycodeinon ein.

Oxycodeinonchlorhydrat

bildet sich beim Verreiben des Oxycodeinons mit wenig konzentrierter Salzsäure. Es wurde aus Wasser umkrystallisiert. Säulen vom Zersetzungsp. 285—286°.

- 0,2027 g (lufttrocken) gaben 0,4381 g CO₂ und 0,1183 g H₂O.
 0,1631 g (lufttrocken) gaben 0,0728 g AgCl.

Berechnet für $C_{18}H_{19}NO_4 \cdot HCl + H_2O$:	Gefunden:
C 58,77	58,95 %
H 5,98	6,4 „
Cl 9,66	11,0 „ .

Das spezifische Drehungsvermögen der Substanz in wäßriger Lösung beträgt: $\alpha_D = -149,7^\circ$.

$$c = 2,502, \quad l = 2,2 \text{ dm}, \quad t = 20^\circ, \quad \alpha = -80,60^\circ.$$

Oxycodeinonoxim.

Das Oxim entstand beim Erwärmen des Oxycodeinons mit Hydroxylaminchloridlösung. Nach 12 stündigem Stehen wurde die Flüssigkeit bis zur alkalischen Reaktion mit Sodalösung versetzt, das abgeschiedene Oxim abfiltriert und aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute quantitativ. Sechsseitige Säulen vom Zersetzungsp. 279—280°. Das Oxim war in Wasser schwer, in Natronlauge leicht löslich. Aus der alkalischen Lösung schied es sich auf Zusatz von Chlorammonium unverändert ab.

- I. 0,1392 g gaben 0,3356 g CO_2 und 0,0730 g H_2O .
0,1456 g gaben 11,0 ccm N bei 27° und 760 mm.
- II. 0,1438 g gaben 0,3477 g CO_2 und 0,0798 g H_2O .
0,0920 g gaben 7,0 ccm N bei 23° und 758 mm.
- III. 0,1826 g gaben 0,4375 g CO_2 und 0,0923 g H_2O .

	Berechnet für	Gefunden:		
	$C_{18}H_{20}N_2O_4$:	I.	II.	III.
C	65,85	65,75	65,93	65,34 %
H	6,09	5,86	6,20	5,65 „
N	8,53	8,34	8,51	— „ .

Das Oxycodeinonoxim erwies sich im Schmelzpunkt, in der Krystallform und in der Analyse als völlig identisch mit dem Oxim, das M. Freund¹⁾ durch Kochen von Bromcodeinon mit Hydroxylaminchlorhydrat erhielt. Zur weiteren Identifizierung wurden beide Oxime mit wenig Essigsäureanhydridlösung gekocht, die Lösung mit Alkohol zersetzt und mit Sodalösung alkalisch gemacht. Die sich abscheidenden Acetylverbindungen wurden aus Alkohol umkrystallisiert und zeigten in beiden Fällen unter dem Mikroskop kleine Stäbchen, die bei 214° unter Zersetzung schmolzen. Beide Acetylverbindungen waren in Natronlauge unlöslich.

¹⁾ Ber. 39, 844 (1906).

Oxycodeinonjodmethylat.

Zur Herstellung des Jodmethylats wurde das Oxycodeinon in Chloroform gelöst, dieser Lösung etwas mehr als die berechnete Menge Jodmethyl zugefügt und im Einschlußrohr 4 Stunden lang unter Druck bei 100° erhitzt. Das nahezu quantitativ entstandene Jodmethylat löste sich in Eisessig und in Alkohol auf. Aus letzterem Lösungsmittel krystallisierte es in Form kleiner Prismen vom Zersetzungsp. 247°.

0,1542 g (bei 110° getr.) gaben 0,2846 g CO₂ und 0,0690 g H₂O.

Berechnet für C ₁₉ H ₂₂ NO ₄ J:		Gefunden:
C	50,11	50,33 %
H	4,83	4,97 „

des-N-Methyloxycodeinon.

Wird Oxycodeinonjodmethylat mit starker Natriumäthylatlösung auf dem Wasserbade erwärmt, so geht es in Lösung. Die klare Flüssigkeit wurde mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt und nach Zugabe von Ammoniumchloridlösung mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des Chloroforms blieb eine braune, zähflüssige Masse zurück, welche weder Neigung zur Krystallisation zeigte, noch krystallisierte Salze lieferte.

des-N-Methyloxycodeinonjodmethylat.

Die zähflüssige des-Base, in wenig Alkohol gelöst, addiert Jodmethyl bereits in der Kälte quantitativ. Das Jodmethylat löst sich in Wasser und in Alkohol in der Hitze auf und krystallisiert aus beiden Lösungsmitteln. Die Krystallisation aus Alkohol ergab kleine Blättchen, die sich bei 267° zersetzten.

7,235 mg gaben 13,400 mg CO₂ und 3,625 mg H₂O.

Berechnet für C ₂₀ H ₂₄ NO ₄ J:		Gefunden:
C	51,06	50,52 %
H	5,31	5,56 „

Das Jodmethylat löste sich in Natronlauge auf und schied sich auf Zusatz von Salzsäure unverändert ab. Kochte man das Jodmethylat mit starker Natronlauge oder mit Natriumäthylatlösung, so trat eine reichliche Abspaltung von Trimethyl-

160 Freund u. Speyer: Umwandlung von Thebain etc.

amin ein. Alle Versuche, den stickstofffreien Körper zu fassen, scheiterten an seiner leichten Zersetzbarkeit.

Acetyloxycodeinon.

10 g Oxycodoinon wurden mit 20 ccm frisch destilliertem Essigsäureanhydrid 5 Minuten lang unter Rückfluß gekocht. Die klare Lösung wurde mit Wasser zersetzt und dann mit Ammoniak gefällt. Hierbei schied sich die Acetylbase in Form einer zähflüssigen, braunen Masse ab, die nach kurzer Zeit fest und krystallinisch wurde. Aus 96 prozent. Alkohol umkrystallisiert, wurden langgestreckte Tafeln vom Schmp. 185 bis 186° erhalten. Ausbeute 9 g.

0,1230 g (bei 125° getr.) gaben 0,3027 g CO₂ und 0,0699 g H₂O.

Berechnet für C ₂₀ H ₂₁ NO ₅ :		Gefunden:
C	67,60	67,12 %
H	5,91	6,31 „

Erhitzte man das Oxycodoinon mit Essigsäureanhydridlösung unter Druck auf 180°, so war nach 5 Stunden der größte Teil der Substanz verharzt. Die Lösung wurde abdestilliert, der übergegangene Anteil mit Wasser zersetzt und mit Natronlauge alkalisch gemacht. Beim Erhitzen der alkalischen Flüssigkeit trat keine Aminentwicklung ein.

Das Acetyloxycodeinonchlorhydrat bildet sich beim Verreiben der Acetylbase mit wenig verdünnter Salzsäure. Es krystallisiert aus Wasser in kleinen Stäbchen vom Zersetzungspunkt 258°.

0,1425 g (bei 125° getr.) gaben 0,3189 g CO₂ und 0,0741 g H₂O.

Berechnet für C ₂₀ H ₂₁ NO ₅ .HCl:		Gefunden:
C	61,46	61,05 %
H	5,63	5,78 „

Acetyloxycodeinonoxim.

Die Acetylbase wurde mit salzsaurer Hydroxylaminlösung mäßig erwärmt, bis Lösung eintrat; nach halbstündigem Stehen fiel auf Zusatz von Sodalösung das Oxim aus, das abfiltriert und aus Alkohol unter Zusatz von wenig Wasser umkrystallisiert wurde. Kleine Prismen vom Schmp. 148° (vorher sinternd). In Alkali unlöslich. Da das Oxim sich beim Trocknen auf 90° bereits zersetzte, wurde es lufttrocken zur Analyse gebracht.

0,1628 g (lufttrocken) gaben 0,3672 g CO₂ und 0,0906 g H₂O.

Berechnet für	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₅ + H ₂ O:	Gefunden:
C	61,85	61,51 %
H	6,18	6,18 „ .

Cyan-noroxycodeinon (Formel VIII).

3 g Acetyloxycodeinon wurden mit 5 g frisch bereitetem Bromcyan im Reagensglase 2—3 Minuten lang auf 100° erwärmt. Die Masse verflüssigte sich nach kurzer Zeit und geriet ins Sieden. Nach halbstündigem Stehen trat Krystallisation der dickflüssigen Masse ein. Das überschüssige Bromcyan wurde durch Verreiben des Krystallbreies mit kaltem Alkohol entfernt, die Krystalle wurden abfiltriert, auf Ton gepreßt und aus heißem Alkohol umkrystallisiert. Tafeln vom Schmp. 255°. Auch aus Eisessig krystallisiert das Cyan-noroxycodeinon in gut ausgebildeten Tafeln. Ausbeute 2,5 g.

- I. 0,1220 g (bei 110° getr.) gaben 0,2990 g CO₂ und 0,0562 g H₂O.
 II. 0,1208 g (bei 110° getr.) gaben 0,2956 g CO₂ und 0,0548 g H₂O.

Berechnet für	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄ :	Gefunden:	
		I.	II.
C	66,66	66,83	66,74 %
H	4,93	5,15	5,08 „ .

Die neue Verbindung, deren Analysenwerte auf eine Abspaltung der Acetylgruppe hinweisen, besitzt schwach basischen Charakter. Sie löste sich nur in ganz konzentrierter Salzsäure auf und wurde durch Wasser wieder ausgefällt. In wäßriger Natronlauge war sie unlöslich, in alkoholischer dagegen löslich.

Mit Hydroxylaminchlorhydratlösung entstand ein Oximchlorhydrat, das mit Sodalösung das freie Oxim abschied. Das Oxim war in verdünnter Natronlauge löslich und fiel auf Zusatz von Ammoniumchloridlösung wieder aus.

Benzoyloxycodeinon.

2 g reines Oxycodeinon wurden mit 5 g Benzoesäureanhydrid 5 Minuten lang bei einer Temperatur von 150° zusammenschmolzen. Die flüssige Schmelze wurde nach dem Erkalten in Äther gegossen, wobei sich die Benzoylbase krystallinisch abschied. Sie wurde abfiltriert und aus Alkohol

umkrystallisiert. Ausbeute quantitativ. Säulen vom Schmp. 245—247°.

- I. 20,205 mg gaben 53,505 mg CO₂ und 10,870 mg H₂O.
0,2538 g gaben 7,5 ccm N bei 22° und 754 mm.
II. 20,210 mg gaben 53,400 mg CO₂ und 10,585 mg H₂O.
0,2380 g gaben 7 ccm N bei 20° und 753 mm.
III. 0,1598 g gaben 0,4229 g CO₂ und 0,0881 g H₂O.

	Berechnet für	Gefunden:		
	C ₂₅ H ₃₅ NO ₅ :	I.	II.	III.
C	71,94	72,23	72,07	72,18 %
H	5,51	5,97	5,81	5,82 „
N	3,35	3,39	3,4	— „

Mit verdünnter Salzsäure entstand ein aus Wasser und aus Alkohol krystallisierendes Chlorhydrat.

Oxycodeinonoxypikrat (Formel IX).

3 g reines Oxycodeinon wurden mit 10 ccm 30 prozent. Wasserstoffsuperoxyd erwärmt, bis unter Schäumen vollständige Lösung eintrat. Die Lösung wurde dann mit wäßriger Pikrinsäurelösung versetzt, das entstandene Pikrat abfiltriert, mit Alkohol und dann mit Äther gewaschen, und aus Eisessig umkrystallisiert. Kleine rhombische Krystalle vom Zersetzungsp. 187—188°.

0,0987 g (bei 110° getr.) gaben 8,4 ccm N bei 16° und 749 mm.

	Berechnet für C ₁₈ H ₁₉ NO ₅ ·C ₆ H ₂ (NO ₂) ₃ OH:	Gefunden:
N	9,82	9,90 %

Das Reaktionsprodukt von Oxycodeinon mit Wasserstoffsuperoxyd wurde mit wäßriger schwefliger Säure gekocht und dann mit Ammoniak alkalisch gemacht. Die ausgeschiedene Base erwies sich als Oxycodeinon.

Oxycodein (Formel X).

Zur Darstellung des Oxycodeins wurden 15 g Oxycodeinon in 100 ccm 85 prozent. Ameisensäure gelöst, in diese Lösung 20 g Zinkstaub eingetragen und die Reaktion bis zur Beendigung sich selbst überlassen. Alsdann wurde vom Zinkstaub abfiltriert und das klare Filtrat mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt. Die Lösung wurde hierauf so lange mit starkem Ammoniak versetzt, bis das zunächst ent-

standene Zinkhydroxyd sich gelöst hatte. Dann wurde die Flüssigkeit mit Chloroform extrahiert und der getrocknete Chloroformauszug verdunstet. Es hinterblieb ein braun gefärbtes Öl, das beim Anreiben mit Alkohol Krystalle abschied. Die Ausbeute betrug 7 g. Die neue Substanz erwies sich in Alkohol als nahezu unlöslich. Sie wurde aus einem Gemisch von Chloroform und Alkohol in Form prismatischer Stäbchen rein erhalten, die bei 293° schmolzen.

0,1214 g (bei 130° getr.) gaben 0,3052 g CO₂ und 0,0710 g H₂O.

Berechnet für C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ :		Gefunden:
C	68,57	68,57 %
H	6,66	6,54 „ .

Das spezifische Drehungsvermögen der Substanz in verdünnt essigsaurer Lösung beträgt: $\alpha_D = -119,5^\circ$.

$c = 2,065$, $l = 2,2$ dm, $t = 20^\circ$, $\alpha = -5,43^\circ$.

Das Oxycodein war in Natronlauge unlöslich, mit verdünnter Salzsäure entstand ein krystallisiertes Chlorhydrat. Mit Bromwasserstoffsäure entstand ein aus Wasser in Warzen krystallisierendes Bromhydrat, das sich gegen 290° zersetzte.

- I. 0,2291 g gaben 0,1096 g AgBr.
 II. 0,1871 g gaben 0,0875 g AgBr.

Berechnet für		Gefunden:	
C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ HBr:		I.	II.
Br	20,18	20,36	19,90 % .

Mit Hydroxylamin konnte kein Oxim erhalten werden.

Monoacetyloxycodein.

Oxycodein vom Schmp. 293° wurde mit Essigsäureanhydrid einige Zeit lang gekocht und dann das überschüssige Anhydrid mit Wasser zersetzt. Es schied sich nach Zusatz von Ammoniak die Acetylbase fest ab. Sie wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute quantitativ. Weiße Blättchen, vom Zersetzungsp. 283°.

- I. 0,1180 g gaben 0,2920 g CO₂ und 0,0684 g H₂O.
 II. 20,685 mg gaben 51,420 mg CO₂ und 12,185 mg H₂O.

Berechnet für		Gefunden:	
C ₂₀ H ₂₃ NO ₅ :		I.	II.
C	67,22	67,48	67,79 %
H	6,44	6,49	6,54 „ .

Dehydrothebain.

Freund und Speyer¹⁾ fanden, daß das Thebain beim Erwärmen mit 30 Prozent. Wasserstoffsperoxyd in einen Körper vom Typus der Aminoxyde von der Formel $C_{19}H_{21}NO_4$ übergeht. Bei längerem Erhitzen mit Wasserstoffsperoxyd wurde nun eine kleine Menge eines gelben Produktes isoliert, dessen Analyse auf die Formel $C_{19}H_{19}NO_3$ stimmte. Diese Verbindung wurde folgendermaßen hergestellt.

5 g Thebain wurden mit 10 ccm 30 Prozent. Wasserstoffsperoxyd auf dem Wasserbade bis zur Beendigung der unter Schäumen vor sich gehenden Reaktion erhitzt. Die so erhaltene rotbraune Flüssigkeit wurde noch 3 Minuten im leichten Sieden erhalten und dann mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt. Nach Zusatz von 40 Prozent. Natronlauge schied sich ein Öl ab, das in Chloroform geschüttelt wurde. Beim Verdunsten der Chloroformlösung hinterblieb ein dickes Öl, das beim Anreiben mit Alkohol eine kleine Menge eines gelben, kristallisierten Körpers abschied. Aus wenig Alkohol umkristallisiert, wurden gut ausgebildete Prismen vom Schmp. 178—180° erhalten.

- I. 0,2160 g (bei 110° getr.) gaben 0,5871 g CO_2 und 0,1061 g H_2O
 II. 0,1903 g (bei 110° getr.) gaben 0,5162 g CO_2 und 0,1111 g H_2O .

	Berechnet für	Gefunden:	
	$C_{19}H_{19}NO_3$:	I.	II.
C	73,78	74,12	73,96 %
H	6,14	5,45	6,48 „

Das Dehydrothebain löste sich mit tieferer Farbe in verdünnten Säuren auf und schied sich auf Zusatz von Soda, Ammoniak und fixen Alkalien unverändert wieder ab. Im Dehydrothebain sind noch beide Methoxylgruppen vorhanden, wie aus nachfolgender Methoxylbestimmung hervorgeht.

0,1362 g (bei 110° getr.) gaben 0,1978 g AgJ.

	Berechnet für $C_{19}H_{19}NO_3$:	Gefunden:
OCH_3	20,06	19,16 %

¹⁾ Ber. 43, 3310 (1910).

Dehydrothebainjodmethylat.

Das Jodmethylat bildete sich quantitativ durch Vereinigung der Base mit Jodmethyl unter Druck. Aus Alkohol umkrystallisiert, wurden Tafeln vom Zersetzungsp. 177° erhalten.

- I. 6,510 mg gaben 12,75 mg CO_2 und 3,00 mg H_2O .
 II. 7,630 mg gaben 14,93 mg CO_2 und 3,50 mg H_2O .

	Berechnet für	Gefunden:	
	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot \text{CH}_3\text{J}$:	I.	II.
C	53,21	53,41	53,36 %
H	4,87	5,12	5,09 „ .

Oxythebainonchlorhydrat (Formel XII).

Als Ausgangsmaterial diente das Oxycodion. 10 g davon wurden mit 30 g Stannochlorid und 70 g starker Salzsäure (vom spez. Gew. 1,19) 3 Stunden lang unter Druck auf 100° erhitzt. Der Bombeninhalte wurde mit Wasser in Lösung gebracht und so viel starke Natronlauge hinzugegeben, bis das ausgeschiedene Stannhydroxyd sich wieder im Überschuß der Natronlauge löste. Die stark alkalische Flüssigkeit wurde alsdann mit Chloroform erschöpfend extrahiert und die Chloroformlösung verdunstet. Sie hinterließ ein dickes, gelbes Öl, das beim Anreiben mit Salzsäure ein Chlorhydrat lieferte. Es wurde aus Wasser umkrystallisiert. Derbe Säulen, deren Zersetzungspunkt oberhalb 280° lag. Die Ausbeuten an Oxythebainonchlorhydrat waren so gering, daß von einer weiteren Untersuchung dieses Körpers Abstand genommen werden mußte.

Die Methoxylbestimmung nach Zeisel ergab das Vorhandensein einer Methoxylgruppe.

- 0,1312 g gaben 0,2964 g CO_2 und 0,0769 g H_2O .
 0,2098 g gaben 0,1384 g AgJ (nach Zeisel).

	Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$:	Gefunden:
C	61,45	61,62 %
H	6,31	6,51 „
OCH_3	8,82	8,70 „ .

Aus dem reinen Chlorhydrat schied sich die freie Base nach Zusatz von Ammoniak in Flocken ab, die sich mit gelber Farbe in Natronlauge lösten.

Oxythebainonoxim.

Versetzte man die wäßrige Lösung des Chlorhydrats mit Hydroxylaminchloridlösung, so schied sich nach Zusatz von Sodalösung das Oxim in Flocken ab. Es wurde in Chloroform geschüttelt. Die Chloroformlösung hinterließ nach dem Verdunsten ein rotgelbes Öl, das beim Anreiben mit wenig Alkohol krystallisierte. Die Krystalle wurden auf Ton gepreßt und aus Alkohol umkrystallisiert. Säulen vom Zersetzungspunkt 255°.

0,1116 g gaben 0,2683 g CO₂ und 0,0700 g H₂O.

Berechnet für C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ :		Gefunden:
C	65,41	65,60 %
H	6,71	7,22 „ .

Das Oxim war in Natronlauge leicht löslich.

Dihydrooxycodoinon (Formel XIII).

Zur Herstellung des Dihydrooxycodoinons wurden 25 g Oxycodoinon in 100 ccm 10 prozent. Essigsäure gelöst und diese Lösung mit 0,2 g Palladiumchlorürlösung in einer Wasserstoffatmosphäre bis zur Sättigung geschüttelt. Im ganzen wurden 1780 ccm Wasserstoff verbraucht, was auf eine Aufnahme von 2 Atomen Wasserstoff schließen läßt. Diese Lösung wurde zwecks Ausflockung des Palladiums mit etwas Chlorammoniumlösung versetzt, hierauf gekocht und nach dem Abfiltrieren des Palladiums mit Ammoniak gefällt. Das Dihydrooxycodoinon fiel sofort krystallinisch aus; es wurde abfiltriert und aus Alkohol umkrystallisiert. Langgestreckte ausgezackte Säulen vom Schmp. 218—220°. Ausbeute 22 g.

0,1400 g gaben 0,3498 g CO₂ und 0,0870 g H₂O.

Berechnet für C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ :		Gefunden:
C	68,57	68,12 %
H	6,66	6,95 „ .

Die gleiche Reduktionsbase entstand auch durch Kochen des Oxycodoinons mit Natriumhydrosulfitlösung. Zu diesem Zwecke wurden 5 g Oxycodoinon mit einer Hydrosulfitlösung (10 g Natriumhydrosulfit in 30 ccm Wasser) so lange gekocht,

bis Lösung eintrat. Die klare Flüssigkeit wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht, wobei das Dihydrooxycodeinon sofort krystallinisch ausfiel. Ausbeute 3 g. Aus Alkohol umkrystallisiert, wurden langgestreckte Säulen vom Schmp. 218 bis 220° erhalten.

0,1458 g gaben 0,3640 g CO₂ und 0,0915 g H₂O.

Berechnet für C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ :		Gefunden:
C	68,57	68,09 %
H	6,66	7,02 „

Das spezifische Drehungsvermögen des Dihydrooxycodeinonchlorhydrats in wäßriger Lösung beträgt: $\alpha_D = -125,2$.

$$c = 2,527, \quad l = 2,2 \text{ dm}, \quad t = 20^\circ, \quad \alpha = -6,96^\circ.$$

Das Dihydrooxycodeinon ist in Natronlauge, Ammoniak und in Sodalösung unlöslich. Mit wenig alkoholischer Salzsäure verrieben, bildet sich ein Chlorhydrat, das aus Wasser in langgestreckten Säulen krystallisierte und den Schmp. 268 bis 270° aufwies.

Dihydrooxycodeinonjodhydrat.

Das Jodhydrat bildete sich beim Versetzen einer wäßrigen Lösung des Chlorhydrats mit Jodkaliumlösung. Es wurde, aus Wasser umkrystallisiert, in langgestreckten Säulen erhalten. Schmp. 189—190°.

I. 0,1516 g gaben 0,2674 g CO₂ und 0,0740 g H₂O.

0,2306 g gaben 0,1172 g AgJ (nach Zeisel).

II. 0,1514 g gaben 0,2662 g CO₂ und 0,0718 g H₂O.

	Berechnet für	Gefunden:	
	C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ ·HJ:	I.	II.
C	48,76	48,10	47,95 %
H	4,96	5,4	5,3 „
OCH ₃	6,99	6,70	— „

Dihydrooxycodeinonoximchlorhydrat.

Kocht man das Dihydrooxycodeinon nur kurze Zeit mit einer wäßrigen Hydroxylaminchlorhydratlösung, so krystallisiert das Oximchlorhydrat nach dem Erkalten der Lösung aus. Aus Wasser gereinigt, zeigt es unter dem Mikroskop Stäbchen vom Zersetzungsp. 275—278°.

168 Freund u. Speyer: Umwandlung von Thebain etc.

0,1422 g (bei 110° getr.) gaben 0,3046 g CO₂ und 0,0898 g H₂O.

Berechnet für C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ .HCl:		Gefunden:
C	58,93	58,42 %
H	6,27	7,00 „

Eine wäßrige Lösung des Chlorhydrats schied auf Zusatz von Ammoniak die Base in Flocken ab. Das Oxim war in Natronlauge leicht löslich. Aus der natronalkalischen Lösung wurde mit Ammoniumchloridlösung das freie Oxim wieder ausgefällt. In Alkohol und in Äther löste es sich spielend leicht. Auf seine Reindarstellung wurde verzichtet.

Tautomeres Dihydrooxycodeinon.

Erhitzt man Dihydrooxycodeinon nur kurze Zeit in alkoholischer Lösung mit Natriumamalgam, so bildet sich ein tautomeres Dihydrooxycodeinon. Zwecks Herstellung dieser Verbindung wurden 5 g Dihydrooxycodeinon in 60 ccm 96prozent. Alkohol aufgeschlemmt und dann 7 g 4prozent. Natriumamalgam in diese alkoholische Suspension eingetragen. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade löst sich das Dihydrooxycodeinon langsam in dem Alkohol auf. War vollkommene Lösung eingetreten, so wurde die erkaltete Lösung mit 20 ccm Wasser versetzt und vom Natriumamalgam abgegossen. Nach kurzer Zeit krystallisiert das tautomere Dihydrooxycodeinon in kleinen Blättchen aus, die abfiltriert und aus wenig Alkohol umkrystallisiert wurden. Stark lichtbrechende, schuppenartige Blättchen vom Schmp. 219—220°.

- I. 0,1276 g gaben 0,3202 g CO₂ und 0,0746 g H₂O.
 II. 0,1092 g gaben 0,2750 g CO₂ und 0,0648 g H₂O.

Berechnet für		Gefunden:	
C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ :		I.	II.
C	68,57	68,42	68,68 %
H	6,66	6,54	6,64 „

Das tautomere Dihydrooxycodeinon ist in der Krystallform und in der leichteren Löslichkeit in Alkohol verschieden vom Dihydrooxycodeinon. Seine Salze und das Oximchlorhydrat dagegen waren mit den Verbindungen des Dihydrooxycodeinons identisch.

Dihydrooxycodeinonphenylhydrazon.

3 g Dihydrooxycodeinon wurden mit 2 g Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung $\frac{1}{2}$ Stunde lang unter Rückfluß gekocht. Auf Zusatz von Natronlauge zur erkalteten Lösung schied sich ein Öl ab, das bald krystallinisch erstarrte. Aus Alkohol umkrystallisiert, wurden gut ausgebildete Tafeln erhalten, die den Schmp. 204° aufwiesen. Ausbeute quantitativ.

Das gleiche Phenylhydrazon bildete sich auch beim Erhitzen von Phenylhydrazin mit Dihydrooxycodeinon in Chloroformlösung.

0,1400 g gaben 13,0 ccm N bei 19° und 749 mm.

Berechnet für $C_{24}H_{27}N_3O_3$:	Gefunden:
N 10,37	10,31 %.

Dihydrooxycodeinonjodmethylat.

3 g reines Dihydrooxycodeinon wurden mit 5 ccm Jodmethyl im Druckrohr 1 Stunde lang erhitzt, das überschüssige Jodmethyl auf dem Wasserbade verdunstet und das Jodmethylat aus Alkohol unter Zusatz von wenigen Tropfen Wasser umkrystallisiert. Derbe Prismen vom Zersetzungsp. 251° . Ausbeute theoretisch. Das Jodmethylat löst sich in Wasser leicht auf.

I. 0,1452 g gaben 0,2625 g CO_2 und 0,0694 g H_2O .

II. 13,940 mg gaben 25,155 mg CO_2 und 6,345 mg H_2O .

Berechnet für	Gefunden:	
$C_{18}H_{21}NO_4 \cdot CH_3J$:	I.	II.
C 49,89	49,31	49,36 %
H 5,25	5,35	5,05 „ .

des-N-Methyldihydrooxycodeinon
(Formel XV bzw. XVI).

Löst man das oben beschriebene Jodmethylat in wenig Wasser auf und fügt starke Kalilauge hinzu, so scheidet sich beim Kochen die des-Base ölig aus. Zur Reinigung wurde sie in Chloroform geschüttelt und die Lösung nach dem Trocknen über Kali verdunstet. Es hinterblieb eine hellbraune, firnisartige Masse, die beim Anreiben krystallisierte. des-N-Methyldihydrooxycodeinon ist in Wasser schwer, in Alkohol sehr leicht löslich. Sowohl aus Ligroin als auch aus

170 Freund u. Speyer: Umwandlung von Thebain etc.

Benzol umkrystallisiert, wurden sternartig gruppierte Säulen vom Schmp. 115° erhalten. Ausbeute quantitativ.

- I. 0,1062 g gaben 0,2706 g CO₂ und 0,0680 g H₂O.
 II. 0,1188 g gaben 0,2988 g CO₂ und 0,0734 g H₂O.

	Berechnet für	Gefunden:	
	C ₁₉ H ₂₃ NO ₄ :	I.	II.
C	69,30	69,33	68,58 %
H	6,99	7,16	6,91 „

des-N-Methyldihydrooxycodoinoxim.

Das Oxim entsteht beim Aufkochen der des-Base mit Hydroxylaminchlorhydratlösung und scheidet sich nach Zugabe von überschüssiger Sodalösung krystallinisch ab; aus wenig Alkohol krystallisiert es in lanzettartigen Blättchen vom Schmp. 185—186°.

- I. 0,1991 g gaben 14,4 ccm N bei 24° und 745 mm.
 II. 0,1079 g gaben 7,8 ccm N bei 26° und 750 mm.

	Berechnet für	Gefunden:	
	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₄ :	I.	II.
N	8,14	8,15	8,20 %

des-N-Methyldihydrooxycodoinjodmethylat.

Die Addition von Jodmethyl an des-N-Methyldihydrooxycodoin erfolgt bereits in der Kälte quantitativ. Aus Wasser umkrystallisiert, bildet das Jodmethylat kleine Blättchen vom Schmp. 255—256°.

- 0,1490 g gaben 0,2800 g CO₂ und 0,0806 g H₂O.

	Berechnet für C ₂₀ H ₂₆ NO ₄ J:	Gefunden:
C	50,95	51,25 %
H	5,52	6,05 „

Dihydrooxycodoin (Formel XVII).

Löst man obiges Jodmethylat in wenig Wasser, fügt dann etwas starke Kalilauge hinzu und kocht einige Zeit lang, so entweichen Ströme von Trimethylamin, während sich bald ein krystallinisches Produkt abscheidet, das durch Absaugen isoliert wurde. Mit Wasser gewaschen und aus Alkohol, dem einige Tropfen Chloroform beigemischt waren, umkrystallisiert,

erhält man eine stickstofffreie, in Stäbchen krystallisierende Substanz, die bei 210° sinterte und zwischen 214—215° schmolz.

- I. 0,1112 g gaben 0,2920 g CO₂ und 0,0602 g H₂O.
0,2466 g gaben 0,2154 g AgJ (nach Zeisel).
- II. 0,1012 g gaben 0,2648 g CO₂ und 0,0534 g H₂O.
- III. 0,1156 g gaben 0,3034 g CO₂ und 0,0624 g H₂O.

	Berechnet für	Gefunden:		
	C ₁₇ H ₁₆ O ₄ :	I.	II.	III.
C	71,87	71,61	71,97	71,57 %
H	5,69	6,11	5,90	6,04 „
OCH ₃	10,92	11,52	—	— „

Das spezifische Drehungsvermögen der Substanz in Chloroformlösung beträgt: $\alpha_D = -140,8^\circ$.

$$c = 1,763, \quad l = 2,2 \text{ dm}, \quad t = 20^\circ, \quad \alpha = -5,46^\circ.$$

Dihydrooxycodeonoxim.

Kocht man das Dihydrooxycodeon bis zur vollständigen Lösung mit einer alkoholischen Hydroxylaminchloridlösung, so krystallisieren beim Erkalten große, spießige Säulen aus, die, aus Alkohol umkrystallisiert, bei 211° schmelzen. Das Oxim ist verhältnismäßig schwer in Alkali löslich. In alkoholischem Alkali löst sich das Oxim leicht auf und scheidet sich auf Zusatz von Ammoniumchloridlösung wieder ab.

27,76 mg gaben 1,1 ccm N bei 16° und 710 mm.

	Berechnet für C ₁₇ H ₁₇ NO ₄ :	Gefunden:
N	4,68	4,28 %.

Acetyldihydrooxycodeinon.

3 g umkrystallisiertes Dihydrooxycodeinon wurden mit 15 ccm Essigsäureanhydridlösung eine halbe Stunde lang unter Rückfluß gekocht, dann mit Wasser zersetzt und mit Ammoniumhydroxydlösung alkalisch gemacht. Die sich abscheidende Acetylbase wurde abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und aus 96 procent. Alkohol umkrystallisiert. Blättchen vom Schmp. 215—216°.

- I. 0,1416 g gaben 0,3486 g CO₂ und 0,0830 g H₂O.
- II. 0,1398 g gaben 0,3433 g CO₂ und 0,0828 g H₂O.

172 Freund u. Speyer: Umwandlung von Thebain etc.

	Berechnet für	Gefunden:	
	$C_{20}H_{23}NO_5$:	I.	II.
C	67,22	67,16	66,97 %
H	6,44	6,56	6,63 „ .

Mit Salzsäure verrieben, bildete die Acetylbase ein aus Wasser in langgestreckten Säulen krystallisierendes Chlorhydrat vom Zersetzungsp. 275°.

Acetyldihydrooxycodoinoximchlorhydrat.

Beim Erwärmen des oben beschriebenen Acetyldihydrooxycodoinons mit einer wäßrigen Hydroxylaminchlorhydratlösung krystallisierte nach kurzer Zeit das Chlorhydrat des Oxims aus. Aus wenig Wasser schied es sich in Nadeln vom Schmp. 230—231° ab.

0,1414 g gaben 0,3028 g CO_2 und 0,0872 g H_2O .

	Berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_5 \cdot HCl$:	Gefunden:
C	58,75	58,39 %
H	6,12	6,90 „ .

Das Oximchlorhydrat war in Natronlauge löslich. Die natronalkalische Lösung schied auf Zusatz von Ammoniumchloridlösung das freie Oxim in Flocken ab, welche sich beim Erwärmen zusammenballten und eine harte, krystallinische Masse bildeten. Aus wenig Aceton umkrystallisiert, kam das Oxim in Tafeln vom Schmp. 179—180° rein heraus.

Benzoyldihydrooxycodoinon.

3 g reines Dihydrooxycodoinon wurden mit der dreifachen Menge Benzoesäureanhydrid 10 Minuten lang auf 150° erhitzt und nach Erkalten der Schmelze mit Äther versetzt, wobei sich die Benzoylbase krystallinisch abschied. Aus Alkohol unter Zusatz von wenig Chloroform umkrystallisiert, wurden stäbchenförmige Aggregate vom Schmp. 275—276° erhalten. Die Ausbeute war quantitativ.

- I. 0,1100 g gaben 0,2898 g CO_2 und 0,0590 g H_2O .
0,1672 g gaben 5,0 ccm N bei 20° und 759 mm.
- II. 0,1100 g gaben 0,2900 g CO_2 und 0,0588 g H_2O .
0,3162 g gaben 9,2 ccm N bei 19° und 759 mm.
- III. 0,1617 g gaben 0,4234 g CO_2 und 0,0903 g H_2O .

	Berechnet für $C_{25}H_{25}NO_5$:	Gefunden:		
		I.	II.	III.
C	71,60	71,85	71,90	71,41 %
H	5,96	6,00	5,84	6,25 „
N	3,34	3,48	3,33	— „ .

Mit verdünnter Salzsäure verrieben, bildete die Benzoylbase ein in Wasser und in Alkohol leicht lösliches Chlorhydrat.

Dihydrooxythebainon (Formel XVIII).

Während alle Versuche mißlingen, aus dem Dihydrooxycodeinon durch Reduktion mit Stannochlorid in salzsaurer Lösung zum Dihydrooxythebainon zu gelangen, erreichten wir die Herstellung dieser Verbindung durch Reduktion des Dihydroxycodeinons mit Natriumamalgam.

Wenn 5 g Dihydroxycodeinon, in 50 ccm absolutem Alkohol aufgeschlemmt, nach Eintragen von 25 g 4 prozent. Natriumamalgam $\frac{3}{4}$ Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt werden, so findet nach dem Erkalten keine Krystallausscheidung von der Ausgangssubstanz mehr statt. Nach Entfernung des unverbrauchten Amalgams wurde die alkoholische Lösung mit absolut alkoholischer Salzsäure angesäuert, von dem sich abscheidenden Kochsalz filtriert und das Filtrat eingeengt, worauf die Krystallisation des Dihydrooxythebainonchlorhydrats erfolgte. Seine Reinigung geschah durch Lösen in Alkohol und Ausfällen mit Äther. Ausbeute 4 g. Zersetzungsp. 310° .

- I. 0,2915 g verbrauchten 8,4 ccm $AgNO_3$.
- II. 0,1166 g verbrauchten 3,3 ccm $AgNO_3$.

	Berechnet für $C_{18}H_{23}NO_4 \cdot HCl$:	Gefunden:	
		I.	II.
Cl	10,03	9,97	9,98 % .

Das spezifische Drehungsvermögen der Substanz in wäßriger Lösung beträgt: $\alpha_D = -52,47^{\circ}$.

$$c = 2,443, \quad l = 2,2 \text{ dm}, \quad t = 20^{\circ}, \quad \alpha = -2,82^{\circ}.$$

Die freie Base wurde aus der wäßrigen Lösung des Chlorhydrats mit Soda abgeschieden und nach dem Abfiltrieren und Trocknen aus Ligroin umkrystallisiert. Warzenförmig gruppierte Krystalle, die bei 140° sinterten und bei 145° geschmolzen waren.

174 Freund u. Speyer: Umwandlung von Thebain etc.

- I. 0,1134 g gaben 0,2834 g CO₂ und 0,0776 g H₂O.
 II. 0,1160 g gaben 0,2914 g CO₂ und 0,0800 g H₂O.

Berechnet für		Gefunden:	
C ₁₈ H ₂₃ NO ₄ :		I.	II.
C	68,14	68,16	68,50 %
H	7,25	7,66	7,71 „ .

Das Dihydrooxythebainon entstand auch bei der elektrolitischen Reduktion des Dihydrooxycodeinons in schwefelsaurer Lösung an präparierten Bleikathoden. Zu diesem Zweck wurden 3 g umkrystallisiertes Dihydrooxycodeinon in 25 cem 20 procent. Schwefelsäure in der Wärme gelöst und an einer präparierten Bleikathode von etwa 100 Quadratcentimeter Oberfläche beiderseitig bei einer Stromstärke von 10 Amp. nach Tafel¹⁾ elektrolysiert. Die Dauer der Reduktion betrug im obigen Falle 2 Stunden. Die filtrierte schwefelsaure Lösung wurde mit Soda alkalisch gemacht und die sich abscheidende Base durch Überführung in das Perchlorat vom Zersetzungspunkt 270° (aus Alkohol krystallisiert) identifiziert.

Auch durch Reduktion des Dihydrooxycodeinons mit amalgamiertem Zink in salzsaure Lösung ließ sich das Dihydrooxythebainon darstellen.

Das Dihydrooxythebainonperchlorat entsteht beim Erwärmen der Base mit Perchlorsäure; aus Wasser umkrystallisiert, bildet es krystallwasserhaltige Prismen vom Schmp. 170 bis 180°; aus Alkohol krystallisiert, zeigte das Perchlorat den Zersetzungsp. 270°.

0,1214 g (bei 130° getr.) gaben 0,2320 g CO₂ und 0,0680 g H₂O.

Berechnet für C ₁₈ H ₂₃ NO ₄ ·HClO ₄ :		Gefunden:
C	51,73	52,12 %
H	5,72	6,27 „ .

Dihydrooxythebainonoxim.

Wurde das Dihydrooxythebainon mit Hydroxylaminchlorhydratlösung erwärmt und nach halbstündigem Stehen mit Sodalösung alkalisch gemacht, so fiel das freie Oxim aus, das nach dem Abfiltrieren und Trocknen aus Alkohol in derben Prismen krystallisierte. Schmp. 222° (bei 220° sinternd).

¹⁾ Ber. 33, 2216 (1900).

- I. 0,1148 g gaben 0,2756 g CO₂ und 0,0788 g H₂O.
 II. 0,1256 g gaben 0,3002 g CO₂ und 0,0834 g H₂O.

	Berechnet für	Gefunden:	
	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ :	I.	II.
C	65,06	65,46	65,18 %
H	7,22	7,68	7,43 „

Acetyldihydrooxythebainon.

Die Acetylverbindung bildete sich bei kurzem Kochen des Dihydrooxythebainons mit Essigsäureanhydrid. Längeres Erhitzen auf 160° unter Druck hatte vollständige Zersetzung der Substanz zur Folge. Nach dem Zusatz von Soda wurde die abgeschiedene Acetylbase auf Ton getrocknet und aus wenig Alkohol umkrystallisiert. Kleine Stäbchen vom Schmp. 214°. Unlöslich in NaOH.

19,545 mg gaben 47,670 mg CO₂ und 11,655 mg H₂O.

	Berechnet für C ₂₀ H ₂₅ NO ₅ :	Gefunden:
C	66,85	66,51 %
H	6,96	6,62 „

Dihydrooxythebainonjodmethylat.

Das Jodmethylat entstand durch Erhitzen des Dihydrooxythebainons in alkoholischer Lösung mit Jodmethyl unter Druck. Es wurde aus Alkohol unter Zusatz weniger Tropfen Wasser umkrystallisiert. Nadeln vom Zersetzungsp. 210°.

0,1306 g gaben 0,2282 g CO₂ und 0,0718 g H₂O.

	Berechnet für C ₁₈ H ₂₃ NO ₄ ·CH ₃ J + H ₂ O:	Gefunden:
C	47,79	47,66 %
H	5,82	6,15 „

des-N-Methyldihydrooxythebainon (Formel XX bzw. XXI).

5 g des oben beschriebenen Jodmethylats wurden mit 10 cem Kalilauge (1:1) so lange gekocht, bis die braun gefärbte Lösung sich trübte und ein dickes, braunes Öl abschied, das in der starken Kalilauge bald erstarrte. Nach dem Erkalten wurde Wasser zugegeben, die abgeschiedene Krystallmasse in Lösung gebracht und Kohlensäure eingeleitet, wobei sich die des-Base krystallinisch abschied. Sie wurde

176 Freund u. Speyer: Umwandlung von Thebain etc.

aus Alkohol umkrystallisiert. Stäbchen vom Schmp. 242—243°, bei 240° sinternd.

- I. 36,99 mg gaben 93,7 mg CO₂ und 25,2 mg H₂O.
 II. 30,14 mg gaben 76,6 mg CO₂ und 20,8 mg H₂O.

	Berechnet für	Gefunden:	
	C ₁₉ H ₂₆ NO ₄ :	I.	II.
C	68,88	69,08	69,32 %
H	7,55	7,57	7,49 „ .

Das spezifische Drehungsvermögen der Substanz in verdünnter essigsaurer Lösung beträgt: $\alpha_D = -81,88^\circ$.

$$c = 2,498, \quad l = 2,2 \text{ dm}, \quad t = 20^\circ, \quad \alpha = -4,5^\circ.$$

In verdünnter Essigsäure gelöst und dann mit Natronlauge versetzt, entsteht eine Fällung, die in überschüssiger Natronlauge sich wieder löst. Kohlensäure schied aus dieser Lösung die unveränderte des-Base ab. Die in verdünnter Essigsäure gelöste des-Base wurde mit Jodkaliumlösung in ihr Jodhydrat verwandelt, das aus Wasser in vierseitigen Tafeln vom Schmp. 158° (unscharf) krystallisierte. In Salzsäure löst sich die Base mit roter Farbe; beim Stehen wird die Lösung farblos.

Beim Erhitzen von des-N-Methyldihydrooxythebainon mit Jodmethyl unter Druck entstand ein harziges Jodmethylat, welches nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Beim Verkochen dieses Jodmethylats mit Kalilauge entwich Trimethylamin. Es gelang nicht, den sehr zersetzlichen stickstofffreien Körper zu fassen.

Dihydro-des-N-Methyldihydrooxythebainon.

0,7 g des-N-Methyldihydrooxythebainon wurden in 25 ccm 10 prozent. Essigsäure gelöst, alsdann mit 10 ccm Palladiumkolloidlösung (1 ccm = 0,005 g Pd) versetzt und unter Schütteln mit Wasserstoff gesättigt. Die Wasserstoffaufnahme betrug 77,5 ccm, was einer Addition von 2 Atomen Wasserstoff entspricht. Nach dem Ausflocken des Palladiums wurde das essigsaurere Filtrat mit Soda übersättigt, die abgeschiedene Verbindung abfiltriert und aus Alkohol umkrystallisiert. Stäbchenförmige Krystalle vom Schmp. 239—240°. Ausbeute quantitativ.

0,1473 g gaben 0,3690 g CO₂ und 0,1120 g H₂O.

Berechnet für C ₁₆ H ₂₇ NO ₄ :		Gefunden:
C	68,47	68,33 %
H	8,10	8,45 „

Das spezifische Drehungsvermögen der Substanz in verdünnter essigsaurer Lösung beträgt: $\alpha_D = -45,25^\circ$.

$c = 1,316$, $l = 2,2$ dm, $t = 20^\circ$, $\alpha = -1,31^\circ$.

Die reduzierte des-Base war im Vergleich zur oben beschriebenen des-Base in verdünnter Salzsäure ohne Rotfärbung löslich. Die salzsaure Lösung gab, mit überschüssiger Natronlauge versetzt, eine farblose Lösung, aus der Chlorammonium die Base wieder abschied.

Dihydro-des-N-Methyldihydrooxythebainon- jodmethylat.

2 g der reduzierten des-Base wurden in Chloroform gelöst und mit Jodmethyl $\frac{1}{2}$ Stunde lang unter Rückfluß digeriert. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels hinterblieb eine zähe Masse, die, aus Alkohol umkrystallisiert, in derben Prismen erhalten wurde. Ausbeute quantitativ. Das Jodmethylat ist in Wasser sehr leicht löslich.

I. 0,1300 g gaben 0,2398 g CO₂ und 0,0782 g H₂O.

II. 0,1416 g gaben 0,2610 g CO₂ und 0,0862 g H₂O.

Berechnet für		Gefunden:	
C ₂₀ H ₃₀ NO ₄ J:		I.	II.
C	50,53	50,31	50,27 %
H	6,31	6,78	6,8 „

Tetrahydro-7-oxythebaon (Formel XXII bzw. XXIII).

2 g des oben beschriebenen Jodmethylats wurden in wenig Wasser gelöst und dieser Lösung starke Kalilauge (1:3) zugesetzt. Unter Grünfärbung der alkalischen Lösung bildete sich beim Erhitzen ein hellgelbes, zähflüssiges Öl, während Trimethylamin entwich. Nach 5 Minuten war die Aminabspaltung beendet und das Öl zu einem harzigen Kuchen erstarrt. Nach dem Erkalten wurde die harzige Masse isoliert und mit Salzsäure versetzt, wodurch sich eine weiße, schleimige Masse bildete, die sehr schnell hart und krystallinisch wurde.

In Alkohol, Äther, Benzol, Aceton, Eisessig und Chloroform war der stickstofffreie Körper sehr leicht löslich. Er wurde aus Ligroin gereinigt und krystallisierte aus diesem Lösungsmittel in federartig gruppierten Nadeln. Durch Ausspritzen der Eisessiglösung mit Wasser wurden tafelförmige Krystalle vom Schmp. 143—144° (unter vorherigem Sintern) erhalten.

- I. 0,1216 g gaben 0,3146 g CO₂ und 0,0764 g H₂O.
 II. 0,1310 g gaben 0,3428 g CO₂ und 0,0812 g H₂O.

	Berechnet für	Gefunden:	
	C ₁₇ H ₂₀ O ₄ :	I.	II.
C	70,83	70,55	71,36 %
H	6,94	7,03	6,93 „

Dihydrooxythebainonmethylätherperchlorat
 (Formel XIX).

3,53 g Dihydrooxythebainonchlorhydrat, in 20 ccm absolutem Alkohol aufgeschlemmt, wurden mit 30 ccm einer absolut alkoholischen Natriumäthylatlösung (enthaltend 2,3 g Natrium in 100 ccm) versetzt, wobei Kochsalzausscheidung eintrat. Nach Zugabe von 3,72 g entsprechend 2 Mol. p-Toluolsulfosäuremethylester wurde das Reaktionsprodukt 1½ Stunden lang auf dem Wasserbade unter Rückfluß gekocht. Dann wurde etwas Wasser zugegeben und der größte Teil des Alkohols verjagt. Das am Boden des Gefäßes ausgeschiedene Öl ist in Natronlauge unlöslich. Es wurde mehrfach mit Wasser gewaschen und, da es keine Neigung zur Krystallisation zeigte, mit Perchlorsäure in ein gut krystallisierendes Perchlorat verwandelt. Ausbeute 2,5 g. Das Perchlorat krystallisierte aus Wasser und aus Alkohol in langen Säulen, welche bei 130° sinterten und bei 134° schmolzen.

- I. 0,1218 g (lufttrocken) gaben 0,2276 g CO₂ und 0,0760 g H₂O.
 II. 0,1230 g (lufttrocken) gaben 0,2314 g CO₂ und 0,0782 g H₂O.

	Berechnet für	Gefunden:	
	C ₁₉ H ₂₅ NO ₄ .HClO ₄ + H ₂ O:	I.	II.
C	50,72	50,97	51,29 %
H	6,23	6,9	7,1 „