

Bei der genannten Acidität ist innerhalb der erwähnten Zeit keine Zersetzung des Kokains eingetreten, die Lösung 1 : 50 000 alt wirkte wie 1 : 50 000 frisch, und in einem zweiten Versuch 01 : 4 000 alt wie 1 : 40 000 frisch.

Aus der zweiten Versuchsreihe folgt also, daß neutrale oder schwach alkalische Kokainlösungen bei Stehen in Zimmertemperatur (unter Lichtausschluß) rasch an Wirksamkeit verlieren, und daß auch bei dieser Versuchsanordnung durch geringe Aciditäten die Zersetzung verhindert wird.

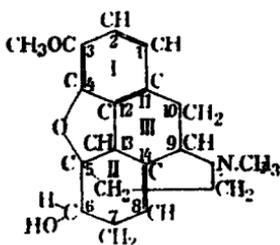
Mitteilung aus dem pharmazeutisch-chemischen Laboratorium  
der Universität Frankfurt a. M.

## Ueber zwei neue Reduktionsprodukte des Kodeins.

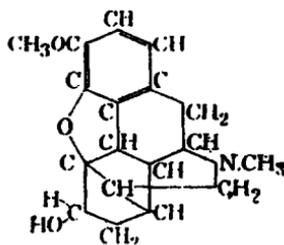
Von C. Mannich und Helene Löwenheim.

Für die Opiumalkaloide Morphin und Kodein konnte trotz umfangreicher Untersuchungen eine Konstitutionsformel, die alle Erscheinungen zu erklären vermag, bisher nicht aufgestellt werden. Keine der zahlreichen Formulierungen vermochte infolgedessen allgemeine Anerkennung zu erlangen.

Einige der wichtigsten Formelbilder sind die nachstehend aufgeführten von Knorr<sup>1)</sup>, Freund<sup>2)</sup> und Gadamer<sup>3)</sup>:



Kodein<sub>1</sub>  
nach Knorr-Pschorr

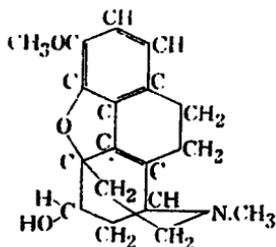


Kodein<sub>2</sub>  
nach Freund

<sup>1)</sup> Ber. 40, 3341 (1907)

<sup>2)</sup> Ber. 49, 1287 (1916).

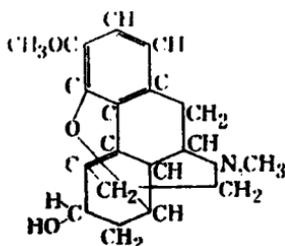
<sup>3)</sup> Ztschr. f. angew. Chem. 36, 625 (1913).



Kodein nach Gadamer.

Ferner liegen von Wieland und Kappelmeier<sup>1)</sup> und von v. Braun<sup>2)</sup> weitere Vorschläge vor, für die alle mehr oder weniger triftige Gründe beigebracht worden sind.

In neuerer Zeit hat Faltis<sup>3)</sup> in eingehender Weise alle bisher für die genannten Opiumalkaloide aufgestellten Konstitutionsformeln diskutiert, wobei er zu dem Ergebnis gelangte, daß keine derselben vollkommen dem umfangreichen Tatsachenmaterial entspricht, ein Mangel, den er durch Schaffung einer neuen Formel zu beseitigen glaubt:



Kodein nach Faltis.

Die Schwierigkeiten, die sich der Konstitutionsaufklärung des Morphins bzw. Kodeins entgegenstellen, hängen offenbar mit gewissen Sonderheiten des Baues dieser Alkaloide zusammen.

So schränkt die große Säureempfindlichkeit der beiden Basen, die bekanntlich beim Erhitzen mit Salzsäure unter weitgehender Aenderung der Konstitution in Apomorphin übergehen, die Anzahl der Reaktionen, die für die Konstitutionserforschung in Frage kommen, erheblich ein.

Weitere bedeutende Schwierigkeiten für die Formulierung ergeben sich aus der „sogenannten Hydroxylwanderung von 6 nach 8“, die zum erstenmal von Knorr<sup>4)</sup> beim Uebergang des Kodeins in das isomere Pseudokodein beobachtet wurde.

Schließlich wird der sichere Einblick in die Konstitution des Kodeins auch dadurch erschwert, daß sich der Stickstoff nicht

<sup>1)</sup> Ann. 382, 306 (1911).

<sup>2)</sup> Ber. 47, 2317 (1914).

<sup>3)</sup> Arch. d. Pharm. 255, 85 (1917).

<sup>4)</sup> Ber. 39, 4409 (1906).

nach der in der Alkaloid-Chemie meist zum Ziele führenden Methode der erschöpfenden Methylierung in normaler Weise entfernen läßt. Denn bei der Zerlegung des Methylmorphinmethinmethylhydroxyds werden außer dem Stickstoff zwei Kohlenstoffatome abgespalten, und zwar gerade diejenigen, deren Placierung die meisten Schwierigkeiten verursacht.

Wenn man sich nun z. B. die von K NORR aufgestellte Formel des Kodeins betrachtet, so erkennt man leicht, daß alle die erwähnten Schwierigkeiten ihren Sitz in dem partiell hydrierten Benzolkern II haben.

Bei der Apomorphinumlagerung ist er beteiligt, die „wandernde Hydroxylgruppe“ haftet an ihm, der stickstoffhaltige Seitenring, der beim Hofmann'schen Abbau abgesprengt wird, geht ebenfalls davon aus. Es besteht somit die Aussicht, für die Konstitutionsaufklärung geeignete Derivate zu erhalten, wenn man den partiell hydrierten, das anormale Verhalten bedingenden Benzolkern in durchsichtiger Weise so umformt, daß der partiell hydrierte Charakter verschwindet.

Schon die Hydrierung der doppelten Bindung im Kodein liefert im Dihydrokodein eine Substanz, welche — wie unten gezeigt werden wird — eine erhebliche Säurebeständigkeit besitzt und keine der Apomorphinbildung ähnliche Umwandlung erleidet. Aber das Dihydrokodein enthält noch das „wandernde“ alkoholische Hydroxyl in 6-Stellung, das beim Kodein die erwähnten Schwierigkeiten bereitet. Es schien daher besser, Substanzen herzustellen, in denen auch noch die Hydroxylgruppe eliminiert war. Naturgemäß mußte die Darstellung derartiger Körper auf solchem Wege geschehen, daß die Reaktionsfolge vollständig übersichtlich blieb.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich nun mit Versuchen, derartige Substanzen herzustellen. Sie hat insbesondere zwei neue Reduktionsprodukte des Kodeins ergeben, von denen das eine den geforderten Ansprüchen genügt.

Zur Erreichung des gesteckten Zieles wurden drei verschiedene Ausgangsmaterialien benutzt:

1. das Dihydrokodein, das sich durch einen Mehrgehalt von zwei Wasserstoffatomen vom Kodein unterscheidet,
2. das Kodeinon, das aus dem Kodein durch Oxydation der alkoholischen Hydroxylgruppe zur Ketogruppe entsteht, bzw. dessen Hydrierungsprodukt, das Dihydrokodeinon,
3. das  $\alpha$ - und das  $\beta$ -Chlorokodid, zwei stereo-isomere Substanzen, die an dem Kohlenstoffatom 6 statt der Hydroxylgruppe ein Chloratom besitzen.

### Versuche, die vom Dihydrokodein ausgehen.

Das Dihydrokodein ist verschiedentlich in der Literatur beschrieben, es ist aber bisher noch von keiner Seite auf die Polymorphie dieses Körpers aufmerksam gemacht worden. Im Versuchsteil finden sich darüber nähere Angaben.

Das Dihydrokodein, in dem der Benzolkern II vollständig hydriert ist, besitzt — im Gegensatz zum Kodein — eine beträcht-

liche Säurebeständigkeit, was sich aus dem Verhalten gegen siedende Jodwasserstoffsäure ergibt. Es konnte hierbei aus dem Dihydrokodein das Dihydromorphin erhalten werden; der Kern II des Morphin-Skeletts bleibt also unversehrt. Das Dihydrokodein ist überhaupt eine derart beständige Substanz, daß sie sich im Vakuum völlig unersetzt destillieren läßt.

Nachdem diese Säure- und Temperaturbeständigkeit festgestellt worden war, konnte eine Methode zur Anwendung gebracht werden, die bei hochmolekularen Alkoholen bisweilen einen glatten Ersatz des Hydroxyls durch Wasserstoff ermöglicht, z. B. am Cholesterin und am Melissylalkohol. Sie beruht darauf<sup>1)</sup>, daß man die Ameisensäure-Ester hochmolekularer Alkohole im Vakuum destilliert, wobei die Ameisensäure die Reduktion bewirkt und als Kohlendioxyd abgespalten wird. Diese Methode hat im vorliegenden Falle versagt.

In der Hoffnung, in einer halögenhaltigen Substanz einen reaktionsfähigeren Körper zu gewinnen, wurde aus dem Dihydrokodein durch Austausch des alkoholischen Hydroxyls gegen Chlor das bereits von Freund<sup>2)</sup> kurz erwähnte Chlorodihydrokodid hergestellt.

Das Chlorodihydrokodid erwies sich durch sein Verhalten gegen Jodwasserstoffsäure, wobei ein Chlorodihydromorphid entsteht, gleichfalls als säurebeständig.

Versuche, das Chlorodihydrokodid mit Palladium und Wasserstoff nach verschiedenen Methoden zu reduzieren, blieben ohne Erfolg.

Die Reaktionsträgheit des Chloratoms ergibt sich auch daraus, daß die Substanz mit Silberacetat kaum umzusetzen ist und mit Natriummethylat bei 120° noch kein Natriumchlorid bildet.

Diese Haftfestigkeit des Chlors ist auffallend im Hinblick auf das recht reaktionsfähige Chloratom des Chlorokodids, das sich schon durch Zinkstaub und Alkohol entfernen läßt.

Im Chlorokodid wie im Chlorodihydrokodid ist das Halogen aliphatisch gebunden, sollte sich mithin bei Umsetzungen etwa gleich verhalten. Die größere Reaktionsfähigkeit des Chloratoms im Chlorokodid ist offenbar auf die aktivierende Wirkung der in der Nähe befindlichen Aethylenbindung zurückzuführen. Vielleicht kann man daraus schließen, daß die doppelte Bindung sich zwischen den Kohlenstoffatomen 5,13 befindet, wie es Faltis annimmt. Es würde dann dasselbe System wie im Allylchlorid vorliegen, dessen Chloratom beweglicher ist als das des Propylchlorids.

Die Versuche, aus dem Dihydrokodein die Hydroxylgruppe zu entfernen, haben mithin nicht zu dem gewünschten Resultat geführt.

#### Versuche, vom Kodeinon ausgehend.

Als weiteres Ausgangsmaterial, Reduktionsprodukte des Kodeins von den oben geforderten Eigenschaften herzustellen, kam ferner das Kodeinon in Betracht. Das Kodeinon ist eine Substanz

<sup>1)</sup> D. R. P. 296 741.

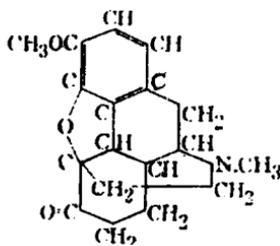
<sup>2)</sup> Ber. d. D. Pharm. Ges. XXIX. 110 (1919).

von Ketoncharakter, die aus dem Kodein durch Oxydation der sekundären Alkoholgruppe entsteht.

Seit einigen Jahren verfügen wir in der Reduktionsmethode nach C l e m m e n s e n <sup>1)</sup> über ein Verfahren, welches ermöglicht, die Carbonylgruppe direkt zur Methylengruppe zu reduzieren; es besteht darin, daß man die carbonylhaltige Substanz mit amalgamiertem Zink und starker Salzsäure einer erygischen Reduktion unterwirft.

Auf das Kodeinon selbst kann man die C l e m m e n s e n'sche Reduktionsmethode nicht anwenden, da es viel zu säureempfindlich ist. Wohl aber dürfte man annehmen, daß das Kodeinon sich zu einem Dihydrokodeinon hydrieren lassen würde, und dieses letztere sollte dann genügend säurebeständig sein, um die Reduktionsmethode nach C l e m m e n s e n mit Aussicht auf Erfolg darauf anwenden zu können.

Der Versuch, ein dihydriertes Kodeinon aus dem Kodeinon durch Schütteln mit Palladium und Wasserstoff zu gewinnen, ging glatt von statten. Das gewonnene D i h y d r o k o d e i n o n:



zeigte auch genügende Säurebeständigkeit. Leider ist das als Ausgangsmaterial erforderliche Kodeinon eine sehr schwer zu beschaffende Substanz. A c h und K n o r r <sup>2)</sup>, die Entdecker des Kodeinons, geben selbst an, daß die Ausbeute an diesem Körper zu wünschen übrig lasse. Nach den von uns gemachten Erfahrungen ist dies noch recht euphemistisch ausgedrückt.

Die Reduktion des Dihydrokodeinons nach C l e m m e n s e n konnte daher nicht gründlich durchgearbeitet werden. Der einzige ausgeführte Versuch hat ergeben, daß eine glatte Eliminierung des Carbonylsauerstoffes nicht stattfindet. Es entstehen vielmehr zwei Reduktionsprodukte, von denen eines drei Sauerstoffatome enthält und D i h y d r o k o d e i n ist.

Als zweites Reduktionsprodukt entsteht eine Substanz, die nur zwei Sauerstoffatome enthält, bei welcher der Carbonylsauerstoff tatsächlich entfernt ist. Diese Substanz, die ein neues Reduktionsprodukt des Kodeins darstellt, ist nach ihrer Bruttoformel als ein D e h y d r o x y - t e t r a h y d r o - k o d e i n zu bezeichnen.

Derselbe Körper wurde noch auf einem ganz anderen Wege erhalten und wird weiter unten ausführlicher besprochen.

<sup>1)</sup> Ber. 46, 1837 (1913): 47, 51.681 (1914).

<sup>2)</sup> Ber. 36, 3068 (1903).

Trotz der aussichtsreichen Versuche, die sich mit dem Dihydrokodeinon würden anstellen lassen, mußte von einer weiteren Verfolgung dieses Weges abgesehen werden, da genügendes Ausgangsmaterial nach den bisherigen Methoden kaum zu beschaffen ist.

#### Versuche, von den Chlorokodiden ausgehend.

Es ist wiederholt der Versuch gemacht worden, vom  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Chlorokodid ausgehend, zu Reduktionsprodukten des Kodeins zu gelangen. Göhlich<sup>1)</sup> gibt an, daß das Chloratom sehr fest gebunden ist und weder durch Zinn- und Salzsäure noch durch Natrium und Alkohol eliminiert werden kann. Im Gegensatz zu diesem Befunde stellten Knorr und Hörlein<sup>2)</sup> fest, daß das  $\alpha$ -Chlorokodid mit Zink und Salzsäure leicht einen chlorfreien Körper liefert, den sie Desoxykodein nannten, weil sie glaubten, daß er sich vom Kodein in der Weise ableitet, daß die Hydroxylgruppe durch Wasserstoff ersetzt ist. Knorr und Wäntig<sup>3)</sup>, die die Reduktion des  $\alpha$ -Chlorokodids weiter verfolgten, stellten bald darauf fest, daß das Desoxykodein nicht in so naher Beziehung zum Kodein steht. Bei der Einwirkung von Zinkstaub und Alkohol auf  $\alpha$ -Chlorokodid wird das Chloratom nicht durch Wasserstoff ersetzt, sondern als Chlorwasserstoff abgespalten; gleichzeitig wird die Sauerstoffbrücke geöffnet, und das indifferente Sauerstoffatom liefert dabei ein Phenolhydroxyl.

Das Desoxykodein von Knorr und Wäntig läßt sich mit Natrium und Alkohol weiter reduzieren zu einer Substanz, welche diese Autoren Desoxydihydrokodein<sup>4)</sup> nennen, in der aber Freund ein Tetrahydro-desoxykodein<sup>5)</sup> erblickt.

Weiter hat Freund das  $\alpha$ -Chlorokodid elektrolytisch<sup>5)</sup> reduziert und dabei ein chlorfreies Reduktionsprodukt erhalten, das aber ebenfalls Phenolcharakter aufweist und daher das Ringsystem des Kodeins nicht mehr unverändert enthält. Noch eine andere Reduktionsmethode hat Freund auf das  $\alpha$ -Chlorokodid angewandt, worüber eine kurze Notiz vorliegt<sup>5)</sup>. Er gibt an, daß das  $\alpha$ -Chlorokodid beim Hydrieren mit Palladium und Wasserstoff eine amorphe, halogenfreie Base liefert, die alkalilöslich ist.

Die Angabe von Freund über die Hydrierung des  $\alpha$ -Chlorokodids kann im wesentlichen bestätigt werden. Versuche, die übrigens schon vor dem Erscheinen der Freund'schen kurzen Mitteilung ausgeführt waren, haben ergeben, daß in der Tat in der Hauptsache eine alkalilösliche, sirupartige Base entsteht. Daneben konnten freilich auch geringe Mengen krystallinischer Produkte erhalten werden. Diese sind identisch mit den sogleich zu beschreibenden Hydrierungsprodukten des  $\beta$ -Chlorokodids.

Auf eine gründliche Untersuchung der Hydrierung des  $\alpha$ -Chlorokodids wurde verzichtet, teils, weil die Reduktionsprodukte zu einer weiteren Bearbeitung nicht einluden, teils, um nicht mit der Arbeit Freund's zu kollidieren.

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharm., 231, 254 (1893).

<sup>2)</sup> Ber. 40, 376 (1907).

<sup>3)</sup> Ber. 40, 3860 (1907).

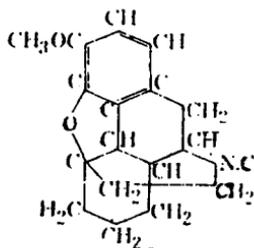
<sup>4)</sup> l. c.

<sup>5)</sup> Ber. d. D. Pharm. Ges. 29, 110 ff.

Weniger hat man sich bisher mit der Reduktion des  $\beta$ -Chlorokodids beschäftigt. Das  $\beta$ -Chlorokodid entsteht aus dem  $\alpha$ -Chlorokodid durch Erhitzen über den Schmelzpunkt<sup>1)</sup>. Die Reaktion verläuft schwach exotherm,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Chlorokodid sind stereoisomere Formen: Bei der Umlagerung findet an dem asymmetrischen Kohlenstoffatom, welches das Chlor trägt, Platzwechsel von Chlor und Wasserstoff statt.

Ueber das Verhalten des  $\beta$ -Chlorokodids ist bereits bekannt, daß das Chloratom gegenüber dem  $\alpha$ -Chlorokodid durch größere Haftfestigkeit ausgezeichnet ist<sup>2)</sup>. Immerhin ist das Chloratom beweglich genug, um bei der Behandlung mit Palladium und Wasserstoff glatt eliminiert zu werden. Dabei entstehen zwei halogenfreie Substanzen, die beide neue Reduktionsprodukte des Kodeins darstellen.

Bei der Hydrierung des  $\beta$ -Chlorokodids mit Palladium und Wasserstoff liegt der Wasserstoffverbrauch zwischen 4 und 6 Atomen Wasserstoff auf je 1 Mol Ausgangsmaterial. Da 2 Wasserstoffatome für die Resubstitution des Chlors erforderlich sind, werden mithin 2—4 Wasserstoffatome als solche angelagert. Schon aus dem Wasserstoffverbrauch kann man vermuten, daß ein Dihydro- und ein Tetrahydro-Produkt zu erwarten sind. Die beiden Substanzen sind nicht leicht voneinander zu trennen. Nach manchen Versuchen zeigte es sich, daß für die Scheidung fraktionierte Krystallisation aus Aether am geeignetsten ist. Das in weitaus größerer Menge entstehende dihydrierte Produkt ist in Aether leicht löslich und krystallisiert in so großen Prismen, daß sie unschwer durch Auslesen isoliert werden können. Die Analyse dieser Substanz führte zu der Formel  $C_{18}H_{23}O_2N$ , die auch dem Desoxy-dihydro-kodein von Knorr bzw. Freund zukommt. Die neue Base zeigt aber ganz andere Eigenschaften als die Produkte dieser Autoren. Sie unterscheidet sich scharf davon durch ihre Alkaliunlöslichkeit; der Körper ist ferner nicht acetylierbar, enthält mithin keine Hydroxylgruppe. Aus diesem Verhalten ergibt sich die Funktion der beiden vorhandenen Sauerstoffatome mit ausreichender Sicherheit: das eine ist in Form einer Methoxygruppe vorhanden wie im Kodein, das andere als indifferentere Brückensauerstoff. In Anbetracht der milden Hydrierungsmethode darf man irgendwelche Strukturveränderung des Kodein-Skeletts als ausgeschlossen betrachten. Man kommt mithin für diese Substanz zu folgender Strukturformel:



<sup>1)</sup> Ann. 373, 6 (1910).

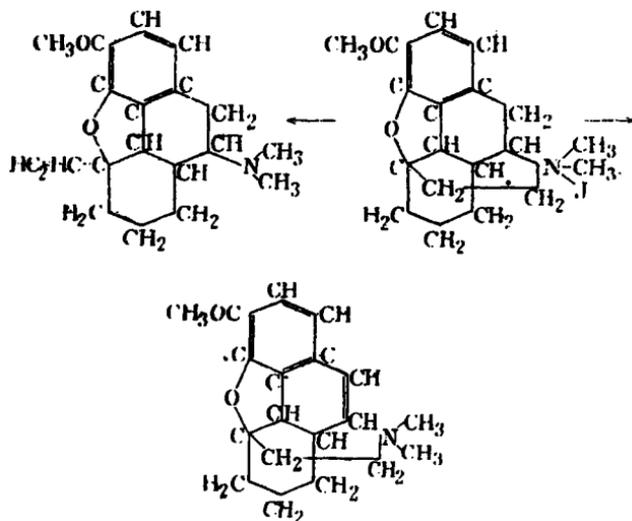
<sup>2)</sup> Ber. 41. 974 (1908); 40, 4887 (1907).

d. h. es liegt hier tatsächlich dasjenige Reduktionsprodukt des Kodeins vor, dessen Auffindung als Ziel gesteckt war: die doppelte Bindung im Kodeinmolekül ist durch Hydrierung abgesättigt, die „wandernde Hydroxylgruppe“ durch Wasserstoff ersetzt. Diese Substanz wäre mithin am richtigsten mit Dihydro-desoxy-kodein zu bezeichnen. Da aber dieser Name schon für das phenolartige Produkt von Knorr bzw. Freund vergeben ist, so soll der Körper im folgenden Dehydroxy-dihydro-kodein genannt werden.

Wie oben erörtert, sollte die neue, zum Kodein in einem ganz durchsichtigen Verhältnis stehende Base ein Material sein, welches sich gut für Versuche eignen mußte, in den Bau des Kodein-Skeletts weiteren Einblick zu gewinnen; denn der partiell hydrierte Ring ist so umgeformt, daß mit den beim Kodein selbst auftretenden Schwierigkeiten hier nicht mehr zu rechnen ist. Z. B. wird sich die Frage, ob der indifferente Sauerstoff am Kodein an die Kohlenstoffatome 4, 5 gebunden ist oder ob er eine Brücke zwischen den Kohlenstoffatomen 4, 8 bildet, am Dehydroxy-dihydro-kodein besser studieren lassen als am Kodein selbst. Faltis hat ganz recht, daß die Haftstellen des indifferenten Sauerstoffes noch nicht über jeden Zweifel erhaben sind.

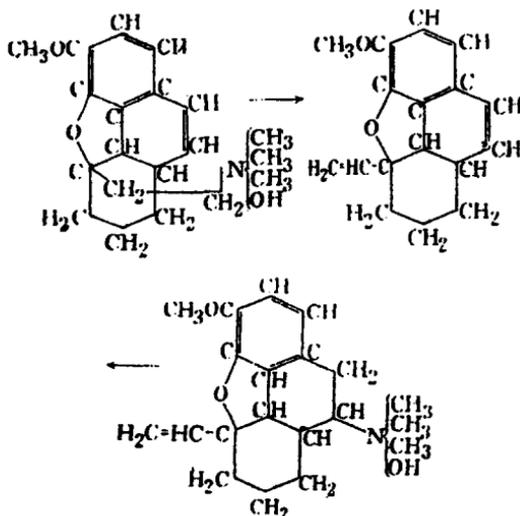
Die Eignung des Dehydroxy-dihydro-kodein für Abbauprobe wurde zunächst an Hand der Methode der erschöpfenden Methylierung geprüft. Der Abbau läßt sich in ganz normaler Weise bis zur Eliminierung des Stickstoffes durchführen.

Aus dem Jodmethylat des Dehydroxy-dihydro-kodein entsteht beim Verkochen mit Kalilauge unter Ringöffnung eine Methinbase:



Aus dieser läßt sich nach vorangegangener Methylierung der Stickstoff als Trimethylamin entfernen, wobei nicht wie beim Methyl-

morphimethin die zwei Kohlenstoffatome des Seitenringes mit abgespalten werden; vielmehr entsteht eine Vinylverbindung, die noch sämtliche 16 Kohlenstoffatome des Kodein-Skeletts besitzt.



Damit ist es zum ersten Male gelungen, aus dem Morphin bzw. Kodein eine stickstofffreie Substanz zu isolieren, welche das Kohlenstoff-Skelett vollständig und unverändert enthält. Die Vinylgruppe gibt sich dadurch zu erkennen, daß der Körper Wasserstoff bzw. Brom addiert. Der Vinylverbindung kommt mithin obige Konstitutionsformel zu. Sie kann als ein 3 - Methoxy-5 - vinyl - hexahydro (5, 6, 7, 8, 13, 14) - phenanthrylenoxyd (4, 5) bezeichnet werden.

Bis hierher läßt sich der Abbau glatt durchführen. Die Zwischenprodukte können sämtlich in guter Ausbeute und kristallisierter Form erhalten werden. Als weiterer Schritt des Abbaues sollte nunmehr die Oxydation der Vinylgruppe zum Carboxyl erfolgen. Hierbei treten jedoch Schwierigkeiten auf. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht zwar eine Substanz, die den Charakter einer Säure besitzt, aber es ist nicht gelungen, sie in genügender Ausbeute zu fassen. Materialmangel verhinderte weitere Versuche.

Die Verwandtschaft sämtlicher, eben beschriebener Substanzen kommt noch in der Formalin-Schwefelsäure-Reaktion zum Ausdruck, die ein gutes Mittel zu sein scheint, um das unveränderte Morphin- bzw. Kodein-Skelett zu erkennen. Die Abbauprodukte des Dehydroxy-dihydro-kodein einschließlich des stickstofffreien Vinylkörpers geben alle mit Formalin-Schwefelsäure Violett- bis Blaufärbung. Von bekannten Kodeinderivaten geben ferner die Formalin-Schwefelsäurereaktion das Pseudokodein, das Allopseudo-

kodein, das Dihydrokodein, die Chlorokodeide, der Kodeinmethylether, der Dihydrokodein-methylether und das Dihydrokodeinon. Nur das Kodeinon selbst gibt die Reaktion nicht, da es durch die Säure offenbar zu schnell zersetzt wird.

Als zweites Produkt entsteht bei der Hydrierung des  $\beta$ -Chlorokodeids mit Palladium und Wasserstoff eine Substanz, deren Zusammensetzung nach der Analyse wahrscheinlich die Formel  $C_{18}H_{25}O_2N \cdot \frac{1}{2}H_2O$  entspricht, und die deshalb mit dem Namen *Dehydroxy-tetrahydro-kodein* bezeichnet werden soll. Sie ist identisch mit der krystallinischen Base, die bei der Reduktion des Dihydrokodeinons nach Clemmensen erhalten wurde. Ueber die Konstitution der Verbindung konnte völlige Klarheit nicht gewonnen werden, zumal der Körper nur in geringer Ausbeute entsteht. Die Base ist praktisch alkalilöslich, sie enthält folglich kein Phenolhydroxyl. Acylierungsmethoden, wurden ohne Erfolg in Anwendung gebracht: mit Benzoylchlorid entsteht weder nach Schotten-Baumann, noch in Pyridinlösung eine Benzoylverbindung; Essigsäureanhydrid läßt bei gelinder Einwirkung den Körper unverändert, bei längerem Kochen erfolgt Reaktion, die aber allem Anschein nach nicht in einer glatten Acetylierung besteht, vielmehr dürfte das Essigsäureanhydrid den stickstoffhaltigen Ring aufsprengen. Nach dem Ausfall der Acylierungsversuche läßt sich sagen, daß die Substanz keine nachweisbare Hydroxylgruppe enthält, und daß der Stickstoff tertiär gebunden ist. Mit Formalin-Schwefelsäure tritt vorübergehend Violettfärbung auf, die aber bald mißfarbig grünbraun wird.

Von einer eingehenderen Untersuchung dieses Körpers, der aus dem Kodein auf zwei ganz verschiedenen Wegen zu erhalten ist, darf man wohl noch weitere wertvolle Aufschlüsse über die Natur des Kodeins erhoffen.

## Versuchsteil.

### Dihydrokodein.

Das Dihydrokodein ist bereits verschiedentlich dargestellt worden, ferner ist das Bitartrat als Arzneimittel unter dem Namen *Paracodin* im Gebrauch<sup>1)</sup>. Trotzdem ist die Substanz in der Literatur bisher nicht richtig beschrieben, da nicht erkannt wurde, daß der Körper in drei Modifikationen auftreten kann, wovon zwei mit 2 Mol. Krystallwasser krystallisieren, die dritte krystallwasserfrei ist.

Beim Hydrieren einer alkoholischen Lösung von Kodein mit palladierter Tierkohle und Wasserstoff wurde rasch das theoretische Volumen Gas aufgenommen. Aus dem alkoholischen Filtrat schieden

<sup>1)</sup> Skita und Franek. Ber. 44, 2865 (1911); D. R. P. 260 233.

sich große zentimeterlange und -breite Tafeln aus. Beim vorsichtigen Erwärmen schmolzen sie gegen 55°. Beim Abkühlen entstand dieselbe Modifikation zurück, besonders, wenn man mit einem Krystallsplitter impfte.

Erhitzt man den Schmelzfluß allmählich höher, so wird er fest und schmilzt bei 87—88° zum zweiten Male. Die niedriger schmelzende, instabile Modifikation konnte bei erneuten Versuchen nicht wiedergewonnen werden, da das Laboratorium offenbar mit Keimen der höher schmelzenden Modifikation infiziert war. Diese beiden Modifikationen enthalten je 2 Mol Krystallwasser.

1. Bei 55° schmelzende Modifikation: 0,3809 g Substanz verloren beim Trocknen 0,0411 g.

2. Bei 87—88° schmelzende Modifikation: 0,7681 g Substanz verloren beim Trocknen 0,0818 g.

Berechnet für	Gefunden:	
$(C_{18}H_{23}O_3N \cdot 2 H_2O)$	1.	2.
10,68	10,8	10,7°

Außer den beiden krystallwasserhaltigen Modifikationen existiert noch eine krystallwasserfreie, die bei 111—112° schmilzt.

Das Dihydrokodein ist im Vakuum unzersetzt destillierbar. Unter 15 mm Druck geht es bei 248° über. Das Destillat erstarrt glasartig, wird aber beim Anreiben mit Aether krystallinisch.

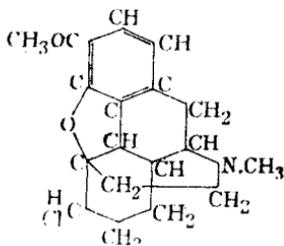
### Dihydromorphin aus Dihydrokodein.

1 g trockenes Dihydrokodein und 4 ccm farblose (mit rotem Phosphor entfärbte) Jodwasserstoffsäure wurden einige Minuten im Sieden erhalten und darauf die Jodwasserstoffsäure langsam abdestilliert. Der braune Rückstand trocknete im Exsikkator über Kaliumhydroxyd zu einem Sirup ein. Reibt man diesen mit Alkohol oder Aceton an, so erhält man schöne Krystalle, die aus jodwasserstoffsäurem Dihydromorphin bestehen. Aus der wässrigen Lösung dieses Salzes scheidet Ammoniak ein Krystallmehl ab, das sich in Natronlauge löst, mit Formalin-Schwefelsäure violettrot färbt und nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 156 bis 158° schmilzt.

### Dihydrokodein und Ameisensäure.

5 g trockenes Dihydrokodein und 25 ccm konzentrierte Ameisensäure wurden 50 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht. Beim Eindampfen der farblos gebliebenen Lösung auf dem Wasserbade hinterblieb ein Sirup. Seine wässrige Lösung gab beim Ueber-sättigen mit Soda eine ölige Ausscheidung, die nur langsam krystallisierte. Bei der Destillation im Vakuum ging das Oel unter 15 mm Druck bei 248° ohne erhebliche Zersetzung über. Das Destillat krystallisierte beim Anreiben mit Aether und erwies sich als Dihydrokodein. Trotz der energischen Behandlung mit Ameisensäure war Formylierung nicht eingetreten.

## Chlorodihydrokodikid.



10 g wasserfreies Dihydrokodein wurden in 20 ccm Chloroform gelöst und unter Eiskühlung allmählich zu einer Anschüttelung von 10 g Phosphorpentachlorid in 30 ccm Chloroform hinzugefügt. Nach beendeter Reaktion hatte sich alles Phosphorpentachlorid gelöst. Die gelbe Lösung wurde nach zwölfstündigem Stehen in eiskühles Wasser getropft, dem man darauf konzentriertes Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion zusetzte. Sodann wurde das Gemisch gut durchgeschüttelt und das Chloroform abgetrennt. Die nach dem Abdunsten des Chloroforms hinterbleibende Krystallmasse wurde aus der zwanzigfachen Menge Alkohol umkrystallisiert. Die Ausbeute betrug 8 g. Das Chlorodihydrokodikid krystallisiert in tafelförmigen Krystallen. Es läßt sich auch gut aus heißem Xylol umkrystallisieren. Schmelzpunkt 172—174°. Formalin-Schwefelsäure wird durch Chlorodihydrokodikid violett gefärbt.

Mit verdünnter Salzsäure entstand ein gut krystallisierendes Hydrochlorid das gegen 203° schmolz.

## Jodmethylat des Chlorodihydrokodikids.

Versetzt man eine Lösung von 1½ g Chlorodihydrokodikid in 5 ccm Chloroform mit 1½ g Jodmethyl, so fällt fast augenblicklich das Jodmethylat aus. Ausbeute annähernd quantitativ. Es ist unlöslich in Chloroform und Aether, löslich in Alkohol, Aceton und Wasser. Aus Alkohol krystallisiert es in feinen, weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 244°. Aus heißem Wasser scheidet es sich in krystallwasserhaltigen, hygroskopischen Nadeln aus.

0,1606 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0,0816 g AgJ.

Berechnet für $C_{19}H_{25}ClO_2N.J$ :	Gefunden:
J 27,49	27,5%

## Chlorodihydromorphid.

5 g Chlorodihydrokodikid wurden mit 25 g mit rotem Phosphor entfärbter Jodwasserstoffsäure zehn Minuten lang unter Rückfluß gekocht und darauf am absteigenden Kühler der Destillation unterworfen, wobei Jodmethyl und überschüssige Jodwasserstoffsäure überdestillierten. Der Destillationsrückstand erstarrte beim Erkalten zum größten Teile. Rohausbeute 4,5 g. Die Substanz, die aus jodwasserstoffsäurem Chlorodihydromorphid bestand, ließ sich aus Alkohol umkrystallisieren. Zur Gewinnung der freien Base

wurden die Krystalle in 300 cem heißem Wasser gelöst und die Lösung mit Ammoniak in geringem Ueberschuß versetzt. Der krystallinische Niederschlag löste sich anfangs leicht in Methylalkohol, fiel aber bei weiterem Erwärmen wieder aus und bedurfte nun einer weit größeren Menge des Lösungsmittels. Offenbar handelt es sich hier um eine metastabile und eine stabile Form. Auch das Verhalten beim Schmelzen deutet auf das Vorliegen von zwei Formen hin. Bei 155° beginnt die Substanz zu sintern, wird bei weiterem Erhitzen wieder deutlich fest und schmilzt dann bei 233—235°

Chlorodihydromorphid bildet prismatische Krystalle, die sich gut in Alkohol, Essigester und Xylol lösen; in Aether sind sie schwer löslich. Formalin-Schwefelsäure wird schön violett gefärbt.

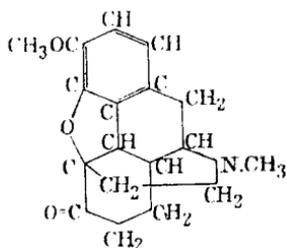
Wird eine Probe der Substanz mit verdünnter Salzsäure zur Trockne verdampft, so färbt sich der Rückstand mit Eisenchlorid blau. Der Körper enthält also ein Phenolhydroxyl, was durch die Löslichkeit in ätzenden Alkalien bestätigt wird.

1. 0,1523 g Substanz gaben 0,3708 g CO<sub>2</sub> und 0,0909 g H<sub>2</sub>O.
2. 0,1752 g Substanz gaben 0,0805 g AgCl.

Berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>NCl: Gefunden:

C	56,75	66,4%
H	6,59	6,7%
Cl	11,60	11,4%

### Dihydrokodeinon.



3 g (1 Mol) Kodeinon, die mit 15 cem Wasser angeschüttelt und mit der äquivalenten Menge Normal-Salzsäure in Lösung gebracht waren, wurden mit 0,05 g frisch geglühter Tierkohle und 1,5 cem 1%iger Palladiumchlorürlösung in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Als nach fünf Stunden 242 cem Gas absorbiert waren, was einer Aufnahme von 2 Atomen Wasserstoff entspricht, und die Wasserstoffabsorption sich sehr verlangsamt hatte, wurde der Prozeß unterbrochen. Nach dem Abfiltrieren der palladierten Kohle wurde die freie Base durch einen geringen Ueberschuß verdünnter Natronlauge ausgefällt. Der weiße, körnige Niederschlag wurde abgesaugt und aus 5 cem Alkohol umkrystallisiert. Er bildet wohlausgebildete, farblose Prismen, die bei 193 bis 194° schmelzen, ohne sich dabei — wie das Kodeinon — rot zu färben.

0,1467 g Substanz gaben 0,3712 g  $\text{CO}_2$  und 0,0949 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

Berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ : Gefunden:

C	72,20	72,0%
H	7,07	7,5%

Das Dihydrokodein löst sich gut in Alkohol, Aceton, Essigester und Chloroform, schwerer in Aether. Es färbt Formalin-Schwefelsäure zunächst gelb, dann violett. Reine konzentrierte Schwefelsäure wird nicht gefärbt.

Anstatt nach erfolgter Hydrierung das freie Dihydrokodeinon mit Ammoniak auszufällen, kann die Aufarbeitung auch in der Weise erfolgen, daß man die klarfiltrierte wässrige Flüssigkeit auf dem Wasserbade konzentriert. Nach dem Erkalten krystallisiert alsdann das salzsaure Dihydrokodeinon in schönen, konzentrisch angeordneten Nadeln aus, die sich am besten durch Umkrystallisieren aus Aceton reinigen lassen.

Das salzsaure Salz enthält 2 Mol Krystallwasser. Der Schmelzpunkt des lufttrockenen Salzes liegt bei  $82^\circ$ , derjenige, der im Vakuum entwässerten Substanz ist unscharf. Sie zersetzt sich unter Gasentwicklung gegen  $125^\circ$

0,8588 g Substanz verloren im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz 0,0815 g.

Berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ : Gefunden:

$\text{H}_2\text{O}$	9,69	9,5%
----------------------	------	------

Dihydrokodeinon ist im Gegensatz zum Kodeinon gegen Salzsäure sehr beständig und kann sogar mit konzentrierter Salzsäure einige Zeit gekocht werden, ohne sich zu verändern.

### Dihydrokodeinonoxim.

Zur Oximbildung wurden 0,25 g Dihydrokodeinon mit 2 ccm Wasser angiehen und mit einer Lösung von 0,5 g salzsaurem Hydroxylamin in 1 ccm Wasser versetzt, wobei das Dihydrokodeinon sich löste. Nach kurzer Zeit krystallisierte das salzsaure Dihydrokodeinonoxim in zentimeterlangen Nadeln aus, die bei  $63^\circ$  schmolzen. Um die freie Base zu gewinnen, wurde das salzsaure Oxim in warmem Wasser gelöst und ganz allmählich mit Sodalösung versetzt, wodurch das Dihydrokodeinonoxim fein krystallinisch erhalten wurde. Schmelzpunkt  $266^\circ$ . Da es in den meisten Lösungsmitteln sehr schwer löslich ist, wurde es nicht umkrystallisiert, sondern die ausgefällte Substanz direkt analysiert.

1. 0,1208 g Substanz gaben 0,3036 g  $\text{CO}_2$  und 0,0798 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

2. 0,1114 g Substanz gaben 8,9 ccm N ( $18^\circ$ , 745 mm).

Berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$ : Gefunden:

C	68,75	68,6%
H	7,06	7,4%
N	8,92	9,2%

### Reduktion des Dihydrokodeinons nach Clemmensen.

Entsprechend der Vorschrift von Clemmensen<sup>1)</sup> zur Reduktion der Carbonylgruppe zur Methylengruppe wurden 10 g

<sup>1)</sup> Ber. 46, 1837 (1913); Ber. 47, 51 (1914).

granuliertes Zink eine Stunde lang der Einwirkung von 5%iger Sublimatlösung überlassen. Das amalgamierte Zink wurde darauf mit 3,2 g fein zerriebenem, salzsaurem Dihydrokodeinon und 12 ccm 20%iger Salzsäure am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erwärmt, so daß lebhaftere Wasserstoffentwicklung eintrat. Um die Reaktion aufrecht zu erhalten, wurden in kurzen Abständen portionsweise weitere 40 ccm Salzsäure der gleichen Konzentration nachgegossen. Nachdem vier Stunden lang erhitzt worden war, wurde die Reaktion unterbrochen, das nicht angegriffene Zink abfiltriert und das Filtrat mit soviel 50%iger Kalilauge versetzt, daß das zunächst ausgefallte Zinkhydroxyd wieder in Lösung ging. Die dabei ungelöst bleibenden organischen Bestandteile wurden darauf mit viel Aether, alsdann mit Chloroform ausgeschüttelt. Der ätherische Auszug hinterließ nach dem Einengen 1,1 g krystallinischen Rückstand, das Chloroform 0,4 g. Die vereinigten Rohprodukte wurden in Alkohol gelöst, aus dem sich zunächst kleine nadelförmige Krystalle abschieden. Sie wurden von der Mutterlauge durch Abgießen getrennt und nochmals aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 0,4 g.

Der Schmelzpunkt der Krystalle war unscharf. Sie begannen bei schnellem Erhitzen bei 110° zu sintern, schmolzen aber erst vollkommen bei 143—145°.

Die Substanz erwies sich als identisch mit einem Körper, der durch Hydrierung aus  $\beta$ -Chlorokodid entsteht und weiter unten als *Dehydroxy-tetrahydro-Kodein* beschrieben wird.

Völlig verschieden von diesen Krystallen verhielt sich das nach dem Verdunsten der alkoholischen Mutterlauge hinterbleibende, zähflüssige Oel, das erst nach mehreren Wochen zu krystallisieren begann. Die durch Umkrystallisieren aus Aether gereinigte Substanz schmolz nach dem Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure bei 108°, im Gemisch mit Dihydrokodein ebenso<sup>1)</sup>. Durch dieses Verhalten erwies sie sich als *Dihydrokodein*. Dies geht auch aus Schmelzpunkt und Analyse des aus der Base hergestellten Jodmethylats hervor.

### Versuch zur Oxydation von Dihydrokodein.

Nach der Vorschrift von Ach und Knorr<sup>2)</sup> zur Gewinnung von Kodeinon wurden 1,5 g Dihydrokodein in 75 ccm Aceton gelöst und innerhalb drei Stunden allmählich mit 0,75 g fein zerriebenem Kaliumpermanganat versetzt. Letzteres wurde sehr langsam angegriffen. Der gebildete Braunstein wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem mit Wasser aufgenommenen Rückstand ließen sich durch Ausschütteln mit Aether und Chloro-

<sup>1)</sup> Da bei der Reduktion des Dihydrokodeinons zu Dihydrokodein das Carbonyl-Kohlenstoffatom asymmetrisch wird, so sind eigentlich zwei stereoisomere Dihydrokodeine hier zu erwarten. Gefaßt wurde nur das gewöhnliche, durch Hydrierung von Kodein entstehende, dessen Bildung bei der Reduktion des Dihydrokodeinons wohl bevorzugt ist.

<sup>2)</sup> Ber. 36, 3068 (1903).

form feine Nadeln isolieren. Durch ihre Löslichkeit und ihren Schmelzpunkt von  $88^{\circ}$ , der nach dem Trocknen der Substanz auf  $110^{\circ}$  stieg, erwiesen sie sich als nichtoxydiertes Dihydrokodein.

#### Hydrierung von salzsaurem $\alpha$ -Chlorokodid mit Palladium und Wasserstoff.

Eine Lösung von 1,5 g (0,5 Mol)  $\alpha$ -Chlorokodid in 20 ccm Wasser und 5 ccm Normal-Salzsäure wurde mit 0,02 g palladi-nierter Tierkohle (1 mg Palladium) und Wasserstoff geschüttelt. Es wurden 200 ccm Gas aufgenommen, was auf eine Absorption von 2 Mol. Wasserstoff schließen läßt. Die von der Kohle ab-filtrierte wässrige Lösung wurde mit Natronlauge versetzt. Hier-bei schied sich das Reduktionsprodukt in weißen, zähen Flocken ab, die nach längerem Stehen hart wurden. Krystallisations-verseuche führten zu dem Ergebnis, daß nur ein geringer Anteil in krystallinische Form übergeführt werden konnte; die Haupt-menge konnte nur als Sirup erhalten werden. Der krystallisierende Anteil entspricht in seiner Zusammensetzung offenbar den Pro-dukten, die bei der Hydrierung des  $\beta$ -Chlorokodids in weit besserer Ausbeute entstehen.

#### Hydrierung von $\beta$ -Chlorokodid mit Palladium und Wasserstoff.

Als Ausgangsmaterial diente  $\beta$ Chlorokodid, das nach den Angaben von Pschorr<sup>1)</sup> durch Erhitzen von  $\alpha$ -Chlorokodid über seinen Schmelzpunkt erhalten wurde. Es krystallisierte aus Alkohol in perlmutterglänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt  $156^{\circ}$ .

Die Umlagerung von  $\alpha$ - in  $\beta$ -Chlorokodid ist übrigens ein exothermer Prozeß, da der Uebergang sich durch Temperatur-steigerung zu erkennen gibt.

4,8 g (1,5 Mol)  $\beta$ -Chlorokodid wurden unter Zusatz der äquivalenten Menge Salzsäure in 150 ccm Wasser gelöst, mit 0,08 g frisch geglühter Tierkohle und 1 ccm 1%iger Palladiumchlorür-lösung versetzt und mit Wasserstoff geschüttelt. Die Absorption von Wasserstoff ging flott von statten. Nach der Aufnahme von 780 ccm Gas (für 2 Mol berechnet rund 700 ccm) wurde die Reaktion, die fast zum Stillstand gekommen war unterbrochen. Die Wasserstoffaufnahme lag mithin zwischen 4 und 6 Atomen für je 1 Mol  $\beta$ -Chlorokodid.

Die von der palladierten Kohle abfiltrierte Lösung wurde unter beständigem Rühren in 120 ccm 2%iger Natronlauge ge-gossen. Dabei fiel fast die Gesamtmenge der basischen Produkte aus; in der Natronlauge blieben Spuren von Phenolbasen gelöst, die nicht weiter berücksichtigt wurden.

Der ausfallende, fein krystallinische Niederschlag (4 g) wurde abfiltriert, an der Luft getrocknet und in der zwölffachen Menge siedendem Aether gelöst. Es schieden sich beim Stehen zunächst kleine nadelförmige, fest an der Kolbenwand haftende Krystalle aus, die vom Aether getrennt wurden. Ausbeute etwa 0,4 g. Sie erwiesen sich als ein D e h y d r o x y - t e t r a h y d r o - k o d e i n.

<sup>1)</sup> Ann. 373, 6 (1910).

Aus der abgossenen, ätherischen Mutterlauge krystallisierten nach einigem Stehen prachtvoll ausgebildete Prismen, die wiederum von dem Lösungsmittel getrennt wurden. Diese wurden als ein Dehydroxy-dihydro-kodein gekennzeichnet.

Nach dem Konzentrieren der ätherischen Mutterlauge schieden sich bisweilen die Krystalle der Tetrahydro- oder die der Dihydro-Verbindung aus, meist aber beide nebeneinander. In letzterem Falle trennt man am besten die beiden Substanzen in erster Annäherung durch mechanisches Auslesen.

### Dehydroxy-dihydro-kodein.

Die großen prismatischen, meist prachtvoll ausgebildeten, diamantglänzenden Krystalle des Dehydroxy-dihydro-kodeins bilden das Hauptprodukt der Einwirkung von Palladium und Wasserstoff auf  $\beta$ -Chlorokodid. Sie lösen sich sehr leicht in Alkohol, gut in Aether, Benzin und Chloroform. Nach dem Umkrystallisieren aus Aether liegt ihr Schmelzpunkt bei  $107^{\circ}$ . In ätzenden Alkalien sind sie unlöslich, besitzen also keine Phenolhydroxylgruppe.

Mit Formalin-Schwefelsäure färbt sich die Substanz tief violett.

1. 0,1667 g Substanz gaben 0,4605 g  $\text{CO}_2$  und 0,1200 g  $\text{H}_2\text{O}$ .
2. 0,1589 g Substanz gaben 0,4595 g  $\text{CO}_2$  und 0,1144 g  $\text{H}_2\text{O}$ .
3. 0,1500 g Substanz gaben 6,7 ccm N ( $19^{\circ}$ , 746 mm).

Berechnung für



C 75,4

H 8,13

N 4,91

Gefunden:

1. 2. 3.

75,4 75,3 %

8,1 8,1 %

5,1 %

Zur Bestimmung der spezifischen Drehung wurden 1,3648 g Substanz in Alkohol gelöst und auf 20 ccm aufgefüllt. Diese Lösung zeigte im 2,2 dm-Rohr bei  $18^{\circ}$  eine Linksdrehung von  $12,23^{\circ}$ . Daraus ergibt sich, die spezifische Drehung zu  $[\alpha]_D = -81,47^{\circ}$ .

Das salzsaure Salz der Base krystallisiert nicht. Sie bildet aber ein krystallisierendes, gelbes Pikrat vom Schmelzpunkt  $207^{\circ}$ . Beim Stehen an der Luft färbt sich das feste Pikrat grün.

### Versuch zur Acetylierung des Dehydroxy-dihydro-kodein.

0,5 g Dehydroxy-dihydro-kodein, 0,5 g wasserfreies Natriumacetat und 2,5 g Essigsäureanhydrid wurden 20 Minuten am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Ein gießen in 25 ccm Wasser und Uebersättigen der sauren Lösung mit Kalilauge wurde die stark trübe gewordene Flüssigkeit mit 30 ccm Aether ausgeschüttelt. Aus dem Aether konnte das Ausgangsmaterial in fast quantitativer Ausbeute unverändert mit dem Schmelzpunkte  $107^{\circ}$  wiedergewonnen werden.

### Jodmethylat des Dehydroxy-dihydro-kodein.

5 g Dehydroxy-dihydro-kodein wurden in 12 ccm Alkohol gelöst und mit 3,5 g Jodmethyl versetzt. Es schieden sich nach

kurzer Zeit weiße Prismen aus, die unter Braunfärbung bei 256° bis 257° schmolzen. Ausbeute annähernd quantitativ.

0,1707 g Substanz gaben 0,0936 g AgJ.

Berechnet für $C_{19}H_{26}O_2N$ :	Gefunden:
J 29,71	29,6%

### Dehydroxy-dihydro-kodomethin.

Eine Lösung von 5,4 g Dehydroxy-dihydro-kodein-jodmethylat in 60 ccm heißem Wasser wurde mit 40 ccm warmer 15%iger Kalilauge versetzt, wobei eine schwache Trübung eintrat. Dieselbe verstärkte sich beim Kochen der Flüssigkeit über freier Flamme am Rückflußkühler; weiterhin bildeten sich dicke Oeltropfen. Als diese sich nach zehn Minuten langem Kochen nicht zu vermehren schienen, wurde der Versuch beendet.

Das Oel, das beim Abkühlen nicht erstarrte, wurde mit Aether aufgenommen, aus dem sich wohlausgebildete, wasserhelle, rhombische Krystalle ausschieden. Ausbeute fast quantitativ. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 86°. Sie sind leicht löslich in Aether, Alkohol, Aceton und Essigester, schwer löslich in heißem Wasser. Formalin-Schwefelsäure wird von der Methinbase tief dunkelblau gefärbt, reine konzentrierte Schwefelsäure weinrot.

Sie bildet ein schwer lösliches, gelbes Platinsalz und ein krystallisierendes Pikrat vom Schmelzpunkt 154°.

0,1597 g Substanz gaben 0,4473 g  $CO_2$  und 0,1229 g  $H_2O$ .

Berechnet für $C_{19}H_{25}O_2N$ :	Gefunden:
C 76,21	76,4%
H 8,42	8,6%

Mit verdünnter Salzsäure bildet das Dehydroxy-dihydro-kodomethin ein in feinen verzigten Nadeln krystallisierendes Salz, das 1 Mol Krystallwasser enthält. Schmelzpunkt vakuumtrocken 222°. Es löst sich leicht in Wasser und Alkohol, schwerer in Aceton und Essigester.

0,3475 g Substanz verloren beim Trocknen bei 110–120° 0,0179 g.

Berechnet für $C_{18}H_{25}O_2N \cdot HCl \cdot H_2O$ :	Gefunden:
$H_2O$ 5,09	5,2%

0,1660 g bei 115° getrocknete Substanz gaben 0,0678 g AgCl.

Berechnet für $C_{20}H_{26}O_2N \cdot Cl$ :	Gefunden:
Cl 10,56	10,5%

### Dehydroxy-dihydro-kodomethin-jodmethylat.

4,6 g Methinbase wurden in 10 ccm Alkohol gelöst und mit 3,5 g Jodmethyl versetzt, wobei ein in büschligen Nadeln krystallisierendes Jodmethylat entstand. Ausbeute quantitativ. Es ist löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform; in Essigester löst es sich nicht. Es schmilzt bei 238°.

0,1858 g Substanz gaben 0,0987 g AgJ.

Berechnet für $C_{20}H_{28}O_2N$ :	Gefunden
J 28,76	28,7%

3-Methoxy-5-vinyl-hexahydro (5, 6, 7, 8, 13, 14)-phenanthrylenoxyd-(4, 5).

Eine Lösung von 5 g Dehydroxy-dihydro-kodomethin-jodmethylat in 50 cem heißem Wasser wurde durch allmähliches Zufügen von etwas mehr als der berechneten Menge frisch gefälltem Silberoxyd entjodet. Nach zwölfstündigem Stehen wurde vom entstandenen Jodsilber abfiltriert und das Filtrat der Destillation unterworfen. Als die übergelassene Flüssigkeit anfang alkalisch zu werden, wurde die Destillation unter Anwendung eines Glycerinbades im Vakuum fortgesetzt. Bei weiterem Erhitzen im Vakuum begann der sirupartige Rückstand sich zu zersetzen. Der Kolbeninhalt wurde nun noch einige Zeit vorsichtig über freier Flamme erhitzt, wobei ein dickes Oel an die oberen Teile des Kolbens destillierte, welches beim Abkühlen krystallinisch erstarrte.

Das in der Vorlage kondensierte wässrige Destillat reagierte alkalisch und roch stark nach Trimethylamin. Auf Zusatz von Pikrinsäurelösung schied sich Trimethylaminpikrat in gelben Krystallen ab. Schmelzpunkt 216°.

Die im Destillierkolben verbliebene Krystallmasse löste sich größtenteils in Aether und krystallisierte daraus in Prismen. Nach dem nochmaligen Umkrystallisieren aus Aether lag der Schmelzpunkt bei 80°.

Die Substanz erwies sich als stickstofffrei. Sie löst sich in Aether, Aceton, Alkohol, Essigester und Chloroform; in Säuren und ätzenden Alkalien ist sie unlöslich. Formalin-Schwefelsäure wird durch sie blauviolett gefärbt, reine konzentrierte Schwefelsäure weinrot.

0 1463 g Substanz gaben 0,4321 g CO<sub>2</sub> und 0,0938 g H<sub>2</sub>O.

Berechnet für C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> :	Gefunden:
C 80,28	80,6%
H 7,14	7,2%

3-Methoxy-5-aethyl-hexahydro (5, 6, 7, 8, 13, 14)-phenanthrylenoxyd-(4, 5).

Zur Hydrierung der vorstehend beschriebenen Substanz wurden 0,37 g in 15 cem Alkohol gelöst und mit palladinierter Tierkohle und Wasserstoff geschüttelt. Es wurden innerhalb 2½ Stunden 39 cem Gas aufgenommen, was etwa einem Mol entspricht. Nach dem Abfiltrieren der Kohle und dem Einengen der Lösung auf dem Wasserbade, schied sich das Reduktionsprodukt in prismatischen Säulen aus. Diese lösen sich leicht in Alkohol und Aether und schmelzen bei 69° Formalin-Schwefelsäure wird schön violett gefärbt.

Von einer Analyse wurde abgesehen, da die Zusammensetzung sich aus der Wasserstoffaufnahme ergab.

Dibromid des 3-Methoxy-5-vinyl-hexahydro (5, 6, 7, 8, 13, 14)-phenanthrylenoxyd-(4, 5).

Eine Lösung von 0,25 g (1 Mol) Substanz in Chloroform wurde tropfenweise mit einer 7,5%igen Lösung von Brom in Chloro-

form versetzt. 2,2 ccm, die 0,165 g (1 Mol) Brom entsprechen, wurden ohne Gasentwicklung entfärbt. Nach weiterem Zusatz blieb die Bromfarbe bestehen. Ein Mol des Ausgangsmaterials wurde mithin durch 1 Mol. Brom gesättigt, das allem Anschein nach an die Vinylbindung addiert wurde.

Der nach dem Verdunsten des Chloroforms hinterbleibende Rückstand war ein zähes Oel, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

#### Dehydroxy-tetrahydro-kodein: $C_{18}H_{25}O_2N$ .

Die Substanz entsteht bei der Hydrirung des  $\beta$ -Chlorokodids mit Palladium und Wasserstoff in geringer Menge. Ihre Trennung von dem als Hauptprodukt sich bildenden, wasserstoffärmeren Dehydroxy-dihydro-kodein ist oben beschrieben worden.

Das gleiche Dehydroxy-tetrahydro-kodein entsteht auch bei der Reduktion des Dihydrokodeinon mit amalgamiertem Zink und Salzsäure nach der Methode von Clemmensen. Auch hier ist die Ausbeute unbefriedigend, wie oben dargelegt wurde.

Dehydroxy-tetrahydro-kodein aus  $\beta$ -Chlorokodid: Der Körper bildet kleine nadelförmige Krystalle. Sie lösen sich leicht in Säuren, nicht in ätzenden Alkalien; die Base besitzt also nicht Phenolcharakter. Ferner löst sich die Substanz leicht in heißem Alkohol, Essigester und Benzol, schwer in Aether. Mit Formalin-Schwefelsäure färbt sie sich zunächst gelb, darauf vorübergehend rotviolett, schließlich grünbraun. Mit reiner konzentrierter Schwefelsäure bleibt sie anfangs farblos; allmählich tritt ein zartes Hellblau auf.

Der Schmelzpunkt wird nach der Art des Erhitzens verschieden gefunden, da die Substanz  $\frac{1}{2}$  Mol Krystallwasser enthält. Im Kapillarröhrchen beginnt sie sich zwischen  $115^\circ$  und  $120^\circ$  zu verändern; bei weiterem, nicht zu langsamem Erhitzen schmilzt sie dann bei  $144$ — $145^\circ$ . Erhitzt man die Substanz im Trockenschrank bis  $90^\circ$ , so tritt keine Veränderung ein, gegen  $110^\circ$  erfolgt allmähliches Zusammensintern zu einer harzartigen Masse. Diese liefert beim Umkrystallisieren aus Alkohol die Krystalle des Ausgangsmaterials.

1. 0,1550 g Substanz verloren bei  $115^\circ$  getrocknet 0,0051 g.
2. 0,1550 g Substanz verloren bei  $115^\circ$  getrocknet 0,0043 g.
3. 0,2684 g Substanz verloren bei  $115^\circ$  getrocknet 0,0081 g.

Berechnet für	Gefunden:		
$C_{18}H_{25}O_2N \cdot \frac{1}{2} H_2O$ :	1.	2.	3.
$H_2O$ 3,04	3,3	2,8	3 0%

Es ist kaum möglich, durch Trocknen der Substanz bei  $115^\circ$  ein konstantes Gewicht zu erhalten. Etwa 3% Wasser werden sehr rasch abgegeben; weiterhin erfolgt andauernd eine sehr langsame Gewichtsabnahme, so daß mit einer Verflüchtigung des Körpers gerechnet werden kann. Im Vakuum über konzentrierter Schwefelsäure erleidet die krystallisierte Base keinen Gewichtsverlust.

Mit Rücksicht auf das eigenartige Verhalten beim Erhitzen wurde der Körper zur Analyse nur im Vakuum über konzentrierter Schwefelsäure getrocknet.

1. 0,1525 g Substanz vakuumtrocken gaben 0,4074 g CO<sub>2</sub> und 0,1195 g H<sub>2</sub>O.
2. 0,1436 g Substanz vakuumtrocken gaben 0,3843 g CO<sub>2</sub> und 0,1137 g H<sub>2</sub>O.

Berechnet für	Gefunden:	
C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N · ½ H <sub>2</sub> O:	1.	2.
C 72,9.	72,9	73,6%
H 8,85	8,8	8,9%

Zur Bestimmung der spezifischen Drehung wurden 0,9049 g Substanz in Alkohol gelöst und auf 50 ccm aufgefüllt. Diese Lösung zeigte im 2,2-Dezimeterrohr bei 18° eine Linksdrehung von 1,47°. Daraus ergibt sich die spezifische Drehung zu  $[\alpha]_D^{20} = -36,92^\circ$ .

Dehydroxy-tetrahydro-kodein aus Dihydrokodeinon: Von der Substanz standen im ganzen nur 0,4 g zur Verfügung: Krystallform, Löslichkeit, Farbreaktionen und Verhalten beim Schmelzen waren ganz dieselben wie bei dem aus β-Chlorokodid erhaltenen Produkt. Eine Mischung beider Substanzen verhielt sich beim Schmelzen nicht anders als die Einzelbestandteile.

Aus diesem Vergleich und der Analyse der Jodmethylate dürfte sich die Identität der beiden Körper ergeben.

#### Jodmethylat des Dehydroxy-tetrahydro-kodein: C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>NJ.

Substanz aus β-Chlorokodid: Zu einer Lösung von 0,35 g Substanz in 8 ccm Alkohol wurde Jodmethyl im Ueberschuß hinzugefügt. Als nach eintägigem Stehen die Lösung unverändert geblieben war, wurde dieselbe eingeeengt. Beim Erkalten schied sich nunmehr das Jodmethylat in feinen Nadeln aus. Es beginnt sich bei 240° dunkel zu färben und schmilzt bei 256°. Die Krystalle lösen sich in Alkohol, Aceton, Chloroform und Eisessig; in Essigester sind sie unlöslich.

Analysen: Die Substanz war bei 115° getrocknet.

1. 0,1479 g gaben 0,2900 g CO<sub>2</sub> und 0,0866 g H<sub>2</sub>O.
2. 0,1756 g gaben 0,3402 g CO<sub>2</sub> und 0,0798 g H<sub>2</sub>O.
3. 0,1196 g gaben 0,0654 g AgJ.

Berechnet für	Gefunden:		
C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> NJ:	1.	2.	3.
C 53,14	53,5	52,9%	--
H 6,57	6,6	6,2%	--
J 29,57			29,6%

Substanz aus Dihydro-kodeinon: 0,3 g Substanz wurden in 5 ccm Alkohol gelöst und mit 0,2 g Jodmethyl versetzt. Das gutkrystallisierende Jodmethylat, das nahezu quantitativ gewonnen wurde, begann sich ebenfalls bei 240° dunkel zu färben und schmolz bei 256°.

0,1090 g Substanz gaben 0,6586 g AgJ.

Berechnet für	Gefunden:	
C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N · Cl <sub>1,5</sub> J:		
J 29,57		29,1%

### Versuch zur Acetylierung des Dehydroxy-tetrahydro-kodein.

Es wurden zwei Versuche mit der Substanz aus  $\beta$ -Chlorokodid angestellt, die beide zu keinem positiven Ergebnis führten.

Eine Lösung von 0,3 g Substanz in 2,5 cem Essigsäureanhydrid wurde nach dem Erkalten mit einer Spur konzentrierter Schwefelsäure versetzt und drei Stunden lang stehen gelassen. Danach wurde die saure Lösung mit 20 cem Wasser verdünnt und unter Kühlung mit 50%iger Kalilauge übersättigt, wobei krystallinische Flocken ausfielen, die sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als Ausgangsmaterial erwiesen.

Bei einem erneuten Versuche wurden 0,5 g Substanz, 0,5 g geschmolzenes Natriumacetat und 3,5 cem frisch destilliertes Essigsäureanhydrid eine halbe Stunde am Rückflußkühler über freier Flamme gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde darauf in 30 cem Wasser gegossen und unter Eiskühlung mit 8,5 cem 50%iger Kalilauge versetzt; der entstehende Niederschlag wurde nach einiger Zeit fest. Er wurde mit 40 cem Aether aufgenommen. Nach Verdunsten des Lösungsmittels hinterblieb ein Oel, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

Um zu untersuchen, ob tatsächlich Acetylierung eingetreten war, wurde das Oel mit alkoholischer Kalilauge eine Stunde lang auf dem Wasserbade erwärmt, wobei die Flüssigkeit sich tief dunkelrot färbte. Nach dem Verdampfen des Alkohols wurde der mit Wasser aufgenommene Rückstand mit Aether ausgeschüttelt. Aus dem Aether konnte eine sehr geringe Menge krystallisierender Substanz gewonnen werden, die durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als Dehydroxy-tetrahydro-kodein identifiziert wurde. Es ließ sich nicht entscheiden, ob die wiedergewonnene Substanz überhaupt in Reaktion getreten war. Vermutlich wird die hauptmenge durch heißes Essigsäureanhydrid weitgehend verändert.

### Versuch zur Benzoylierung des Dehydroxy-tetrahydro-kodein aus $\beta$ -Chlorokodid.

Versuche, die Substanz mit Natronlauge und Benzoylchlorid (nach Schotten-Baumann) oder mit Pyridin und Benzoylchlorid zu benzoylieren, haben zu keinem Ergebnis geführt. Eine glatte Benzoylierung findet jedenfalls nicht statt. Kleine Mengen des Materials werden anscheinend verändert, aber die hauptmenge konnte in mehr oder minder reinem Zustande zurückgewonnen werden.

---