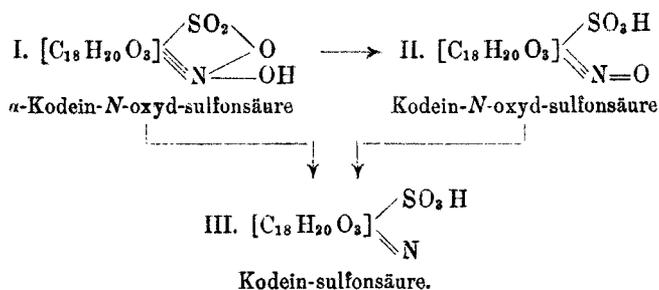


336. Edmund Speyer und Hermann Wieters:
Beitrag zur Kenntnis der Kodeinoxyd-sulfonsäuren und ihrer
Derivate.

[Mitteilung aus dem Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. Main.]

(Eingegangen am 27. September 1921.)

Martin Freund und Edmund Speyer beobachteten, daß beim Lösen des von ihnen dargestellten Kodein-*N*-oxyds¹⁾ in einem Gemisch von Essigsäure-anhydrid und Schwefelsäure das Kodeinoxyd in Reaktion tritt. Je nach der Aufarbeitung des Reaktionsprodukts mit Wasser oder mit Alkohol ließen sich zwei isomere Verbindungen von der Zusammensetzung $C_{18}H_{21}O_7NS$ von stark saurem Charakter isolieren, die sich von dem Kodeinoxyd durch Ersatz eines Wasserstoffatoms gegen die Sulfogruppe ableiteten. Die eine wasserlösliche — als α -Kodein-*N*-oxyd-sulfonsäure bezeichnete Verbindung — der sie die Formel I zuschrieben, ließ sich sowohl durch Säuren als auch durch Alkalien leicht in die in allen organischen Solvenzien unlösliche Kodeinoxyd-sulfonsäure von der Formel II. überführen²⁾.



Reduzierte man beide isomeren Kodeinoxyd-sulfonsäuren mit schwefliger Säure, so gingen sie unter Abspaltung des Amin-oxyd-Sauerstoffs in ein und dieselbe Kodein-sulfonsäure über, der die Formel III. zugeschrieben wurde. Diese Kodein-sulfonsäure tauschte beim Behandeln mit Salpetersäure ihre Sulfogruppe gegen die Nitrogruppe aus, unter Bildung des von Anderson beschriebenen Nitrokodeins, woraus zu schließen war, daß die Substituenten in der Kodein-sulfonsäure und im Nitrokodein die gleiche Stellung einnehmen. Irgend eine Veränderung im Alkaloidkomplex war weder durch die Sulfurierung, noch durch die Nitrierung eingetreten, denn beide Kodeinoxyd-sulfonsäuren und auch die durch Reduktion daraus entstan-

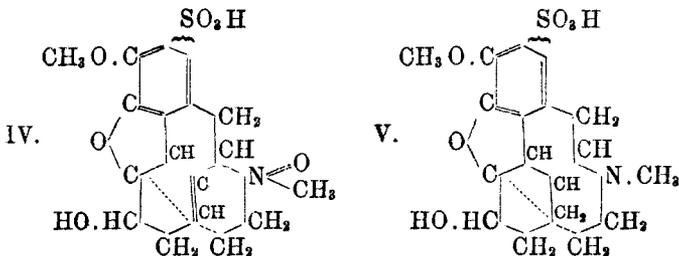
¹⁾ B. 43, 3310 [1910].

²⁾ B. 44, 2339 [1911].

dene Kodein-sulfonsäure lieferte beim Erhitzen mit Wasser unter Druck Kodein zurück.

Wir haben diese Versuche seit einiger Zeit wieder aufgenommen, um speziell das Verhalten der beiden isomeren Kodein-*N*-oxyd-sulfonsäuren bei der katalytischen Reduktion mit Palladiumwasserstoff zu studieren. Da nach den Versuchen von Freund und Speyer das Alkaloidmolekül in beiden Verbindungen keine wesentliche Veränderung erlitten hatte, war auf Grund der bisherigen Erfahrungen über das Verhalten des Kodeins bei der Hydrierung und angesichts der Unbeständigkeit der Aminoxyde gegen Reduktionsmittel zu erwarten, daß an zwei Stellen eine Einwirkung auf die Sulfonsäure erfolgt und zwar einmal unter Absättigung der von Knorr an Stelle 8.14 angenommenen Doppelbindung und ferner unter Abspaltung des nur lose gebundenen Amin-oxyd-Sauerstoffatoms.

In der Tat wurden von beiden isomeren Kodeinoxid-sulfonsäuren je 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Die hierbei entstandenen Dihydrokodein-sulfonsäuren sind wie ihre Ausgangskörper voneinander verschieden und haben die Zusammensetzung $C_{18}H_{23}O_6NS$. Wir bezeichnen sie entsprechend der Ausgangssubstanzen als »Dihydrokodein-sulfonsäure« und » α -Dihydrokodein-sulfonsäure«. Beide Isomere unterscheiden sich in der Krystallform, in der Löslichkeit und in ihrem optischen Drehungsvermögen wesentlich voneinander. Die Dihydrokodein-sulfonsäure läßt sich noch auf einem anderen Wege, nämlich durch Reduktion der Kodein-sulfonsäure mit Palladium-Wasserstoff erhalten, wobei unter Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff die Absättigung der Doppelbindung erfolgt. Legt man der Kodeinoxid-sulfonsäure die Knorrsche Kodein-Formel zugrunde, so könnte man ihr Konstitution IV. und der Dihydrokodein-sulfonsäure Konstitution V. erteilen.



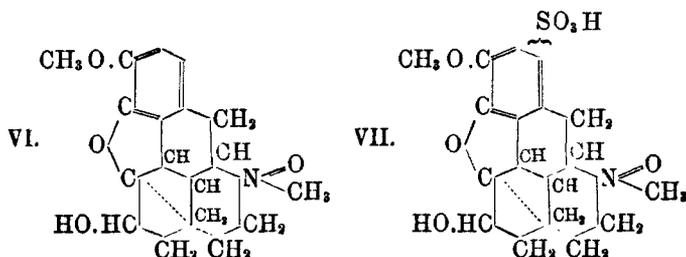
Sowohl die Dihydrokodein-sulfonsäure als auch die isomere α -Dihydrokodein-sulfonsäure tauschen beim Behandeln mit verd. Salpetersäure die Sulfogruppe gegen die Nitrogruppe aus; es entstand

aus der Dihydrokodein-sulfonsäure ein Nitro-dihydrokodein vom Schmp. 221° und der Zusammensetzung $[C_{18}H_{23}O_3] \begin{matrix} \diagup NO_2 \\ \diagdown N \end{matrix}$, das sich

mit dem von Freund und Melber¹⁾ durch direktes Nitrieren von Dihydro-kodein erhaltenen Nitro-dihydrokodein als identisch erwies.

Aus der α -Dihydrokodein-sulfonsäure ließ sich durch die gleiche Reaktion ein isomeres α -Nitro-dihydrokodein vom Schmp. 180° erhalten, das, abgesehen vom Schmelzpunkt, auch Verschiedenheit in der Krystallform aufwies. Die α -Dihydrokodein-sulfonsäure konnte durch längeres Erwärmen mit Säuren und Alkalien in die Dihydrokodein-sulfonsäure verwandelt werden und zeigte somit ein der α -Kodeinoxyd-sulfonsäure analoges Verhalten. Es scheint somit, daß die α -Verbindungen sehr labil sind und sich leicht in die stabilen Verbindungen umlagern, - während der umgekehrte Weg zu keinem Ergebnis führte.

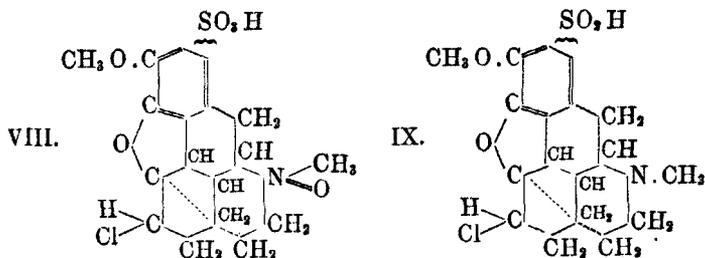
Wir versuchten nunmehr, vom Dihydro-kodein ausgehend, die beiden isomeren Dihydrokodein-sulfonsäuren darzustellen. Zu dem Zweck verwandelten wir das Dihydro-kodein in sein bisher noch unbekanntes Amin Oxyd von der Zusammensetzung $C_{18}H_{23}NO_4$ und der Konstitutionsformel VI. Durch Behandeln mit Sulfo-essigsäure entstand aber nur *eine einzige* Dihydrokodein-N-oxyd-sulfonsäure von der Bruttoformel $C_{18}H_{23}NO_7S$, der man Konstitution VII. beilegen kann. Diese spaltete beim Erwärmen mit wäßriger schwefliger Säure den Amin-oxyd-Sauerstoff ab, unter Bildung der gleichen Dihydrokodein-sulfonsäure V., welche auch durch Hydrieren der Kodein-oxyd-sulfonsäure oder der Kodein-sulfonsäure entstanden war.



Das Ausbleiben einer zweiten isomeren Dihydrokodeinoxyd-sulfonsäure ist immerhin merkwürdig. Eine Erklärung findet man nur in der Annahme, daß vielleicht eine labile α -Dihydrokodein-N-oxyd-sulfonsäure intermediär entsteht, welche aber durch die bei der Reaktion auftretende Wärme und durch den Säureüberschuß in die stabile Form umgelagert wird.

¹⁾ J. pr. [2] 101, 13.

Um festzustellen, ob die Sulfonierung mit Sulfo-essigsäure auch bei anderen Amin-oxyd-Derivaten des Kodeins durchführbar ist, haben wir das von Freund und Melber¹⁾ beschriebene Amin-oxyd des Chloro-dihydrokodids in den Kreis unserer Untersuchung gezogen. Wir konnten auch hier eine Verbindung von stark saurem Charakter isolieren von der Zusammensetzung $C_{18}H_{21}NO_6ClS$, für welche wir die Bezeichnung »Chloro-dihydrokodid-*N*-oxyd-sulfonsäure« vorschlagen und der man Formel VIII. beilegen kann. Auch in dieser Versuchsreihe wurden keine weiteren Isomeren gefaßt. Dagegen gelang es beim Erwärmen der Chloro-dihydrokodid-*N*-oxyd-sulfonsäure mit wäßriger schwelliger Säure den Amin-oxyd-Sauerstoff abzuspalten, unter Bildung einer Chloro-dihydrokodid-sulfonsäure von der Zusammensetzung $C_{18}H_{21}NO_4ClS$ und der Konstitution IX.



Freund und Speyer haben die Kodein-sulfonsäure dem Hofmannschen Abbau unterworfen, um einen Einblick in ihre Konstitution zu gewinnen. Bei der Einwirkung von Jodmethyl auf eine alkalische Lösung der Kodein-sulfonsäure entstand ein halogenfreier Körper, den sie als Kodein-sulfonsäure-Methylhydroxyd bezeichneten und der um die Elemente des Methylalkohols reicher war als das Ausgangsmaterial. Daß sich eine Methylgruppe an den Stickstoff des Kodein-Komplexes angelagert hatte, zeigte die Bildung von Tetramethyl-äthylendiamin beim Kochen des Methylhydroxyds mit Alkali. Das stickstoff-freie Endprodukt ließ sich seiner Zersetzlichkeit wegen nicht isolieren.

Bei der Einwirkung von Jodmethyl auf eine alkalische Lösung von Dihydrokodein-sulfonsäure konnten wir ebenfalls eine gut krystallisierende Verbindung von der Zusammensetzung $C_{19}H_{23}NO_7S$ isolieren, die sich von der Ausgangssubstanz durch eine stark verminderte Löslichkeit, besonders in Alkalien, unterschied. Sie dürfte als ein Analogon des Kodein-sulfonsäure-Methylhydroxyds aufzufassen sein. Das Dihydrokodein-sulfonsäure-Methylhydroxyd zeigt aber eine wesentlich größere Beständigkeit gegen Alkali, denn erst beim Erhitzen mit Kalilauge unter Druck konnte eine Amin-Abspal-

¹⁾ J. pr. [2] 101, 17.

tung herbeigeführt werden, ohne daß es gelang, den stickstoff freien Endkörper zu fassen. Das erhaltene Amin ergab ein bei 237—238° schmelzendes Golddoppelsalz, dessen Analysenwerte auf das Goldsalz von Tetramethyl-äthylendiamin hindeuten. Vielleicht ist die schwer durchführbare Amin-Abspaltung des Dihydrokodein-sulfonsäure-Methylhydroxyds durch die größere Stabilität bedingt, welche das Dihydrokodein dem Kodein gegenüber besitzt.

Eine Möglichkeit, das Auftreten isomerer Kodein-sulfonsäuren zu erklären, ergibt sich, wenn man in Betracht zieht, daß Stellungen-Isomerie im Benzolkern I. vorliegen könnte. Man müßte dann annehmen, daß bei allen Sulfonsäuren, die mit dem Nitrokodein und mit dem Nitro-dihydrokodein im Zusammenhang stehen, Substitution in Stellung 2, bei allen anderen in Stellung 1 eingetreten ist. Die Umlagerung der labilen Sulfonsäure in die stabile Form würde sich in der Weise erklären, daß die anderen Substituenten gegenüber sehr bewegliche Sulfo-Gruppe im Benzolkern von Stellung 1 nach Stellung 2 wandert. Merkwürdig bleibt immerhin die Tatsache, daß man bis jetzt noch niemals das Auftreten isomerer Substitutionsprodukte am Benzolkern des Kodeins beobachtet hat. Eine weitere Möglichkeit, die Isomerie-Erscheinungen der Kodein sulfonsäuren aufzuklären, boten die Beobachtungen verschiedener Autoren bei der Umlagerung von Kodein und seiner Derivate in isomere Basen. Wenn man in Betracht zieht, daß Merck¹⁾ und Göblich²⁾ durch Einwirkung von mäßig konzentrierter Schwefelsäure auf Kodein zum Pseudokodein gelangten, und daß Knorr³⁾ durch schmelzende Oxalsäure zum gleichen Ergebnis kam, so kann man annehmen, daß bei der Sulfurierung des Kodeins unter Zuhilfenahme starker Säuregemische analoge Umlagerungen stattfinden. Wenn diese Deutung der Isomerie zutreffend sein sollte, müßte es gelingen, aus einem der isomeren Kodeine eine der isomeren Kodeinoxid-sulfonsäuren zu erhalten. Wir haben bisher nur das Pseudokodein nach dieser Richtung hin untersucht, das wir mit Wasserstoffsuperoxyd in ein Pseudokodein-N-oxyd von der Zusammensetzung $C_{18}H_{21}NO_4$ verwandelten. Mit Sulfo-essigsäure behandelt, entstand eine Pseudokodein-N-oxyd-sulfonsäure von der Zusammensetzung $C_{18}H_{21}NO_7S$, der man unter Berücksichtigung der von Knorr für das Pseudokodein vorgeschlagenen Formel die Konstitution X. zuerteilen kann.

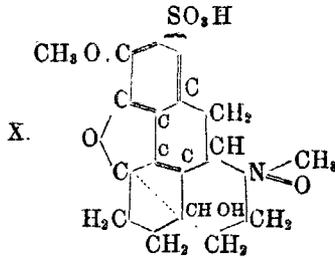
Die so entstandene Pseudokodeinoxid-sulfonsäure erwies sich als wasserlöslich, zeigte aber im Vergleich zur wasserlöslichen α -Kodein-

¹⁾ Ar. 229, 161.

²⁾ Ar. 231, 262.

³⁾ B. 40, 3355 [1907].

oxyd-sulfonsäure ein ganz verschiedenartiges Verhalten¹⁾.



Wir beabsichtigen, auch das Iso-kodein und Allo-pseudo-kodein nach dieser Richtung hin zu untersuchen, und werden über das Ergebnis später berichten.

Der Chem. Fabrik E. Merck, Darmstadt, welche uns in gewohnter Liberalität das kostbare Ausgangsmaterial überlassen hat, möchten wir auch an dieser Stelle bestens danken.

Versuche.

Dihydrokodein-sulfonsäure aus Kodein-*N*-oxyd-sulfonsäure.

6.8 g Kodein-*N*-oxyd-sulfonsäure wurden in 100 ccm Wasser suspendiert und dieser Suspension soviel Natronlauge zugesetzt, bis Lösung eintrat²⁾. Nach Zugabe von 20 ccm Palladium kolloid-Lösung³⁾ (1 ccm = 0.005 g Pd) wurde die Lösung so lange im Wasserstoff-Strom geschüttelt, bis keine Aufnahme mehr erfolgte. Im ganzen wurden 860 ccm Wasserstoff absorbiert, was einer Addition von 2 Mol. Wasserstoff entspricht. Nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme wurde das Palladium ausgeflockt und die filtrierte Lösung auf dem Wasserbade stark eingeeengt. Beim Abkühlen krystallisierte nach mehrstündigem Stehen ein großer Teil der entstandenen Dihydrokodein-sulfonsäure aus. Der Mutterlauge ließen sich durch Eindampfen noch weitere Mengen Dihydrokodein-sulfonsäure in weniger reinem Zustande entziehen. Ausbeute nahezu quantitativ.

Zur Reinigung wurde die Säure aus verd. Alkohol umkrystallisiert. Bei langsamem Erkalten schieden sich sechsseitige Blättchen

¹⁾ Anm. b. d. Korrr.: Inzwischen ist mir in Gemeinschaft mit Hrn. stud. Krauß die Bildung der in Wasser unlöslichen Pseudokodein-oxyd-sulfonsäure geglückt. Speyer.

²⁾ Die Hydrierung kann auch in der Weise durchgeführt werden, daß man das Ausgangsmaterial in Wasser aufschlämmt und ohne Alkalizusatz im Wasserstoff-Strom mit Palladium-Kolloid schüttelt. Unter Wasserstoff-Aufnahme tritt alsbald Lösung ein.

³⁾ Skita und Meyer, B. 45, 3584 [1912].

ab, während es bei schnellerem Abkühlen häufig gelingt, wohl ausgebildete Prismen zu erhalten. Anscheinend liegt hier ein Fall von Dimorphie vor, wie er auch von Freund und Speyer¹⁾ bei der Kodein-sulfonsäure beobachtet wurde. Die Dihydrokodein-sulfonsäure ist in verd. Alkohol und in Wasser leicht, in absol. Alkohol schwer, in Benzol und Ligroin unlöslich. In Alkalien löst sich die Säure mit Leichtigkeit auf und wird aus konzentrierten Lösungen durch Zusatz von Mineralsäuren wieder ausgefällt. Im Paraffinbad tritt beim Erhitzen im Röhrchen bei 300° Bräunung ein, zwischen 330° und 340° erfolgt unter Aufschäumen und Verkohlen Zersetzung.

0.1270 g Sbst. (bei 150° getr.): 0.2621 g CO₂, 0.0714 g H₂O. — 0.2570 g Sbst. (bei 150° getr.): 8 ccm N (15°, 756 mm). — 0.2186 g Sbst. (bei 150° getr.): 0.1330 g BaSO₄.

C₁₈H₂₃O₆NS. Ber. C 56.65, H 6.08, N 3.67, S 8.41.

Gef. > 56.24, > 6.28, > 3.62, > 8.28.

Das spez. Drehungsvermögen der Substanz in schwach alkalischer Lösung beträgt $\alpha_D = -76.7^\circ$, $c = 2.00$, $l = 2.2$ dm, $t = 20^\circ$, $a = -3.37^\circ$.

Dihydrokodein-sulfonsäure aus Kodein-sulfonsäure.

3.46 g Kodein-sulfonsäure wurden in 200 ccm Wasser gelöst und nach Zugabe von 20 ccm Palladium-kolloid-Lösung (1 ccm = 0.005 g Pd) mit Wasserstoff geschüttelt. Im ganzen wurden 220 ccm Wasserstoff aufgenommen, was einer Addition von 1 Mol. Wasserstoff entspricht. Aus der in üblicher Weise aufgearbeiteten Lösung krystallisierte nach dem Einengen derselben eine Verbindung, welche mit der Dihydrokodein-sulfonsäure identisch war.

Nitro-dihydrokodein aus Dihydrokodein-sulfonsäure.

2 g Dihydrokodein-sulfonsäure wurden unter Kühlung mit 2 ccm Salpetersäure (spez. Gew. 1.36) übergossen, wobei nach kurzer Zeit Lösung eintrat. Die braun gefärbte Flüssigkeit wurde mit dem gleichen Volumen Eiswasser verdünnt und unter Kühlung vorsichtig in verd. Ammoniak eingerührt. Die ausgefällte Nitro-Base wurde filtriert, auf Ton gepreßt und aus wenig heißem Alkohol unter Zusatz einiger Tropfen Wasser umkrystallisiert. Gelb gefärbte, charakteristisch abgestumpfte Doppelpyramiden vom Schmp. 221°.

Das so gewonnene Nitro-dihydrokodein erwies sich mit dem von Freund und Melber²⁾ auf anderem Wege erhaltenen Nitro-dihydrokodein identisch.

Die Dihydrokodein-sulfonsäure spaltete beim Erhitzen mit Wasser unter Druck auf 150° und durch Einwirkung von Stanno-

¹⁾ B. 44, 2343 [1911].

²⁾ J. pr. [2] 101, 13.

chlorid und konz. Salzsäure bei 100° die Sulfogruppe ab, unter Rückbildung von Dihydro-kodein.

α -Dihydrokodein-sulfonsäure.

2.71 g α -Kodeinoxid-sulfonsäure¹⁾ wurden in viel Wasser aufgelöst, der Lösung 20 ccm Palladium-kolloid-Lösung (1 ccm = 0.005 g Pd) zugefügt und mit Wasserstoff geschüttelt. Im ganzen wurden 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Ausflocken des Palladiums wurde die filtrierte Lösung im Vakuum bei 45—50° auf etwa 20 ccm Flüssigkeit eingedampft, um eine Umlagerung zu verhüten. Der Rest der Lösung wurde dann im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure konzentriert und die sirupöse Flüssigkeit mit absol. Alkohol versetzt. Nach Zugabe der 20-fachen Menge absol. Äthers fiel beim Rühren eine Krystallmasse aus, die zwecks Reinigung in absol. Alkohol gelöst und mit absol. Äther als feinkrystallinisches, weißes Pulver gefällt wurde.

Die auf diese Weise erhaltene α -Dihydrokodein-sulfonsäure ist in Wasser äußerst leicht löslich, in absol. Alkohol schwer, in Chloroform, Benzol, Amylalkohol unlöslich. Eine Probe der α -Dihydrokodein-sulfonsäure zersetzt sich beim Erhitzen im Paraffinbad zwischen 315° und 320° und spaltet beim Erhitzen mit Wasser unter Druck auf 150—160° die Sulfogruppe ab, unter Bildung von Dihydrokodein.

0.6533 g Sbst. (bei 140° getr.): 0.0380 g H₂O.

C₁₈H₂₃O₆NS + H₂O. Ber. H₂O 4.50. Gef. H₂O 5.81.

0.1080 g Sbst. (wasserfrei): 0.2250 g CO₂, 0.0668 g H₂O. — 0.0936 g Sbst. (wasserfrei): 0.1945 g CO₂, 0.0520 g H₂O. — 0.1532 g Sbst. (wasserfrei): 4.6 ccm N (22°, 762 mm). — 0.1485 g Sbst. (wasserfrei): 0.0880 g BaSO₄.

C₁₈H₂₃O₆NS. Ber. C 56.65, H 6.08, N 3.67, S 8.41.

Gef. » 56.80, 56.65, » 6.92, 6.21, » 3.40, » 8.14.

Das spez. Drehungsvermögen in wäßriger Lösung beträgt $\alpha_D = -88^\circ$,

$c = 1.43$, $l = \begin{cases} 1.0^d \\ 2.2^d \end{cases}$ dm, $t = 20^\circ$, $\alpha = \begin{cases} 1.24^\circ \\ 2.81^\circ \end{cases}$

α -Nitro-dihydrokodein.

2 g α -Dihydrokodein-sulfonsäure wurden unter Kühlung mit 2 ccm Salpetersäure (spez. Gew. 1.36) in Lösung gebracht, alsdann mit Eiswasser verdünnt und unter Kühlung mit Ammoniak versetzt. Hierbei schied sich eine gelbe, harzige Masse ab, welche nach kurzer Zeit krystallinisch erstarrte. Nach mehrfacher Krystallisation aus absol. Alkohol schied sich das α -Nitro-dihydrokodein in feinen, gelben

¹⁾ B. 44, 2348 [1911].

Nadeln vom Schmp. 180° ab. Für die Darstellung dieser Verbindung ist besonders beachtenswert, daß das Reaktionsgemisch sich nicht erwärmt. Treten rotbraune Dämpfe auf, so ist der Versuch mißlungen.

0.1279 g Sbst.: 0.2920 g CO₂, 0.0740 g H₂O. — 0.1424 g Sbst.: 10.9 ccm N (16°, 753 mm).

C₁₈H₂₂N₂O₃. Ber. C 62.43, H 6.36, N 8.09.
Gef. » 62.30, » 6.40, » 8.95.

Dihydrokodein-*N*-oxyd.

5 g Dihydrokodein wurden mit 3 ccm 30-proz. Wasserstoffsperoxyd auf dem Wasserbade so lange digeriert, bis unter Aufschäumen Lösung eintrat. Die dickflüssige, rotbraun gefärbte Flüssigkeit wurde nach Zusatz von starker Kalilauge mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des Chloroforms hinterblieb eine zähe, hygroskopische Masse. Sie wurde in absol. Alkohol gelöst. Aus der alkoholischen Lösung wurde das Dihydrokodein-oxyd mit viel Äther als schwach gelbliche, krystallinische Masse gefällt, welche abfiltriert und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet wurde, weil sie mit großer Begierde Feuchtigkeit anzog. Zur Analyse wurde das Dihydrokodein-oxyd nochmals in absol. Alkohol gelöst und durch Umfällen mit absol. Äther gereinigt. Rhombische Krystalle, die erst bei längerem Trocknen bei 130° vollkommen wasserfrei werden. Das Dihydrokodein-oxyd beginnt bei 215° zu sintern und zersetzt sich bei 225° unter lebhaftem Aufschäumen. Ausbeute ca. 50% der Theorie.

0.1171 g Sbst. (bei 130° getr.): 0.2921 g CO₂, 0.0789 g H₂O. — 0.2290 g Sbst. (bei 130° getr.): 9.0 ccm N (22°, 760 mm).

C₁₈H₂₂N₂O₄. Ber. C 68.11, H 7.30, N 4.41.
Gef. » 68.00, » 7.54, » 4.54.

Dihydrokodein-*N*-oxyd-Chlorhydrat bildet sich beim Anreiben von 1 g Dihydrokodein-oxyd mit 3 ccm einer gesättigten alkoholischen Salzsäure. Aus absol. Alkohol umkrystallisiert, wurden sechsseitige Tafeln erhalten. Schmp 217° unter vorherigem Sintern.

0.1305 g Sbst. (bei 100° im Vakuum getr.): 0.0523 g AgCl.

C₁₈H₂₄N₂O₄Cl. Ber. Cl 10.02. Gef Cl 9.91.

Dihydrokodein-*N*-oxyd-Pikrat fällt beim Versetzen einer alkoholischen Lösung von Dihydrokodein-oxyd mit alkoholischer Pikrinsäure in gelben Flocken aus. Nach dem Abfiltrieren wurde das Pikrat durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt. Vierkantige Prismen, die häufig zu Büscheln vereinigt sind. Schmp. 161—162°.

Dihydrokodein-*N*-oxyd-sulfonsäure.

3 g Dihydrokodein-oxyd wurden in ein Gemisch von 15 ccm Essigsäure-anhydrid und 1.5 ccm Schwefelsäure (spez. Gew. 1.84) ein-

getragen, wobei unter Erwärmen nach kurzer Zeit Lösung eintrat. Das Reaktionsprodukt wurde dann in das doppelte Volumen Alkohol eingegossen und auf dem Wasserbade eingengt. Nach kurzer Zeit erstarrte das Reaktionsgemisch zu einem Krystallbrei, der aus Dihydrokodein-*N*-oxyd-sulfonsäure bestand. Er wurde auf Ton gestrichen und aus stark verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Prismen vom Zers.-Pkt. 273—275°.

Wie die anderen Sulfonsäuren des Kodeins, ist auch die Dihydrokodein-*N*-oxyd-sulfonsäure in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln nahezu unlöslich. Sie löst sich verhältnismäßig leicht in wäßrigem Alkohol und noch leichter in Wasser.

0.0962 g Sbst. (bei 130° getr.): 0.1955 g CO₂, 0.0524 g H₂O. — 0.1800 g Sbst. (bei 130° getr.): 5.5 ccm N (23°, 764 mm). — 0.1832 g Sbst. (bei 130° getr.): 0.1122 g BaSO₄.

C₁₈H₂₃N₇O₇S. Ber. C 54.38, H 5.83, N 3.53, S 8.07.
Gef. » 55.50, » 6.09, » 3.54, » 8.40.

Versuche, durch Abänderung der Reaktionsbedingungen eine der α -Kodein-*N*-oxyd-sulfonsäure analoge α -Dihydrokodein-*N*-oxyd-sulfonsäure zu erhalten, führten zu keinem Ergebnis.

Beim Behandeln von Dihydrokodein-*N*-oxyd-sulfonsäure mit schwefeliger Säure wurde die gleiche Dihydrokodein-sulfonsäure erhalten, welche auch durch Hydrieren der Kodeinoxid-sulfonsäure und Kodein-sulfonsäure entsteht.

Chloro-dihydrokodid-*N*-oxyd-sulfonsäure.

1 g Chloro-dihydrokodid-*N*-oxyd¹⁾ wurde in ein Gemisch von 5 ccm Essigsäure-anhydrid und 0.5 ccm Schwefelsäure (spez. Gew. 1.84) eingetragen. Beim Zersetzen des Reaktionsgemisches mit Alkohol fiel nach einiger Zeit die Sulfonsäure aus. Sie wurde durch Lösen in Ammoniak und Ausfällen mit Salzsäure gereinigt. Charakteristische, federförmige Krystalle vom Zers.-Pkt. 290—295°. Die Chloro-dihydrokodid-*N*-oxyd-sulfonsäure ist in Wasser und in den üblichen organischen Lösungsmitteln gänzlich unlöslich. Sie kann nur in Alkalien gelöst werden.

0.1290 g Sbst.: 0.2497 g CO₂, 0.0649 g H₂O. — 0.1360 g Sbst.: 4.1 ccm N (18°, 760 mm). — 0.1674 g Sbst.: 0.0569 g AgCl, 0.0932 g BaSO₄.

C₁₈H₂₂NO₆ClS. Ber. C 52.00, H 5.33, N 3.37, Cl 8.53, S 7.71.
Gef. » 52.80, » 5.63, » 3.46, » 8.40, » 7.64.

Chloro-dihydrokodid-sulfonsäure.

Versetzt man eine schwach alkalische Lösung von Chlorodihydrokodid-*N*-oxyd-sulfonsäure mit überschüssiger schwefeliger Säure und

¹⁾ M. Freund, J. pr. [2] 101, 17.

erwärmt auf dem Wasserbade, so scheidet sich nach einiger Zeit die Chloro-dihydrokodid-sulfonsäure in prismatischen Krystallen ab, welche sich gegen 300° zersetzen.

0.1124 g Sbst.: 0.2248 g CO₂, 0.0571 g H₂O. — 0.1096 g Sbst.: 0.0402 g AgCl, 0.0648 g BaSO₄.

C₁₃H₂₂NO₅ClS. Ber. C 54.05, H 5.54, Cl 8.87, S 8.02.
Gef. » 54.55, » 5.68, » 9.07, » 8.12.

Dihydrokodein-sulfonsäure-Methylhydroxyd.

4 g Dihydrokodein-sulfonsäure wurden in 10 ccm Alkohol aufgeschlämmt, durch Zugabe einer entsprechenden Menge Natronlauge in Lösung gebracht und überschüssiges Jodmethyl hinzugefügt. Beim Erhitzen unter Rückfluß schied sich nach kurzer Zeit weiße Blättchen ab, deren Menge schnell zunahm. Nach 4-stündigem Erhitzen wurde der Versuch unterbrochen und die Krystalle abgesaugt. Zu ihrer Reinigung wurden sie aus verd. Alkohol umkrystallisiert. Rechteckige Tafeln vom Zers.-Pkt. 280—285°.

Das Dihydrokodein-sulfonsäure-Methylhydroxyd zeigt eine wesentlich geringere Löslichkeit in Wasser und in Alkohol als die Ausgangssubstanz. Es ist, abgesehen von Alkohol, in den meisten organischen Lösungsmitteln nahezu unlöslich. Auch in Säuren und in Alkalien zeigt es nur geringe Löslichkeit.

Bei Verwendung von α -Dihydrokodein-sulfonsäure entsteht unter den gleichen Reaktionsbedingungen anscheinend das gleiche Methylhydroxyd.

0.1114 g Sbst. (bei 150° getr.): 0.2246 g CO₂, 0.0671 g H₂O. — 0.1372 g Sbst. (bei 150° getr.): 0.2779 g CO₂, 0.0832 g H₂O. — 0.3650 g Sbst. (bei 150° getr.): 11.5 ccm N (19°, 763 mm). — 0.1590 g Sbst. (bei 150° getr.): 0.0909 g BaSO₄.

C₁₉H₂₇NO₇S. Ber. C 55.17, H 6.58, N 3.39, S 7.75.
Gef. » 54.99, 55.24, » 6.74, 6.78, » 3.62, » 7.84.

Das Dihydrokodein-sulfonsäure-Methylhydroxyd zeigte beim Erhitzen mit Wasser unter Druck auf 150° große Beständigkeit. Bei 6-stündigem Erhitzen mit 4 proz. Natronlauge unter Druck auf 140° trat Amin-Abspaltung ein. Das Amin wurde in vorgelegter Salzsäure aufgefangen und mit Goldchlorid als Golddoppelsalz gefällt. Letzteres krystallisierte aus Alkohol unter Zusatz weniger Tropfen Salzsäure in Prismen vom Schmp. 237—238°. Die Analysen weisen auf ein etwas verunreinigtes Golddoppelsalz von *N,N'*-Tetramethyl-äthylen-diamin hin.

5.222 mg Sbst.: 2.586 mg Au, 1.91 mg CO₂, 1.25 mg H₂O. — 5.050 mg Sbst.: 2.487 mg Au, 1.84 mg CO₂, 1.19 mg H₂O.

$C_8H_{16}N_2, 2HAuCl_4$. Ber. Au 49.46, C 9.04, H 2.26.
Gef. » 49.52, 49.25, » 9.97, 9.94, » 2.68, 2.64.

Pseudokodein-*N*-oxyd.

1 g Pseudokodein¹⁾ wurde mit 1 ccm 30-proz. Wasserstoffsperoxyd auf dem Wasserbade so lange erwärmt, bis unter Aufschäumen Lösung eintrat. Das dickflüssige Reaktionsprodukt wurde dann mit Wasser verdünnt und unter Zusatz starker Kalilauge mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Lösung hinterließ beim Verdunsten das Aminoxyd in krystallinischer Form. Aus Alkohol umkrystallisiert, schieden sich Prismen vom Schmp. 226—228° ab. Mit schwefliger Säure lieferte das Aminoxyd das Ausgangsprodukt zurück.

3.807 mg Sbst.: 9.10 mg CO_2 , 2.435 mg H_2O . — 2.980 mg Sbst.: 7.14 mg CO_2 , 1.89 mg H_2O . — 0.1132 g Sbst.: 4.5 ccm N (15°, 754 mm).

$C_{18}H_{21}NO_4 + H_2O$. Ber. C 64.84, H 6.95, N 4.20.
Gef. » 65.19, 65.34, » 7.16, 7.10, » 4.67.

Mit alkoholischer Pikrinsäure liefert das Pseudokodein-*N*-oxyd ein aus Alkohol in Nadeln krystallisierendes, bei 166—168° schmelzendes Pikrat.

Pseudokodein-*N*-oxyd-sulfonsäure.

0.2 g Pseudokodein-oxyd wurden in einem Gemisch von 1 ccm Essigsäure-anhydrid und 0.15 ccm Schwefelsäure (spez. Gew. 1.84) gelöst, die klare Lösung durch Alkohol zersetzt und auf dem Wasserbade eingeengt. Nach kurzer Zeit krystallisiert die Pseudokodein-*N*-oxyd-sulfonsäure aus. Zu ihrer Reinigung wurde sie aus wenig Wasser umkrystallisiert. Lange, glasglänzende Prismen, die sich gegen 300° zersetzen. Trotz ihrer Wasserlöslichkeit ist die Pseudokodein-oxyd-sulfonsäure sowohl in der Krystallform, als auch in ihrem sonstigen Verhalten verschieden von der α -Kodein-*N*-oxyd-sulfonsäure.

0.0992 g Sbst. (bei 115° getr.): 0.1963 g CO_2 , 0.0472 g H_2O .

$C_{18}H_{21}O_7NS$. Ber. C 54.66, H 5.35.
Gef. » 53.97, » 5.32.

¹⁾ Knorr, A. 368, 309 [1909].