

verschiedene der angeführten chemischen Thatsachen, vor allem die Entstehung dieses Körpers aus den beiden Dichloriden durch Chlorgas und durch Umsetzung mit Tolantetrachlorid. Da diese Facta gewichtiger sind als das Resultat der Raoult'schen Methode, welch' letztere sich noch nicht in ihrer Anwendung auf alle Körperklassen bewährt hat, so muss die untersuchte Substanz als einheitliche, als Ditolanhexachlorid bezeichnet werden.«

Alle diese Thatsachen sprechen mit grosser Wahrscheinlichkeit dafür, dass in dem bekannten »Ditolanhexachlorid« eine beständige, gut charakterisirte Verbindung des dreiwertigen Kohlenstoffes, das Tolantrichlorid, vorliegt. Die geringe Verwandtschaft zum Sauerstoff erklärt sich leicht aus der Belastung des Moleküls mit Chloratomen.

Die noch ausstehende Untersuchung, in wie weit die Verbindung gegenüber anderen Agentien als »ungesättigte« fungirt, soll demnächst in Angriff genommen werden.

527. Fritz Ach und Ludwig Knorr: Ueber Oxydationsproducte des Codeïns.

[Mitgetheilt von L. Knorr.]

(Eingegangen am 10. August 1903.)

Das Morphin ist als Phenol gegen Oxydationsmittel ausserordentlich empfindlich und liefert Oxydationsproducte, die zu weiteren Untersuchungen wenig einladen, sodass die zahlreichen Versuche, die wir ausgeführt haben, um die verschiedenen Oxydationsmethoden zur Aufklärung der Morphinconstitution heranzuziehen, bisher ganz erfolglos geblieben sind. Günstiger liegen die Verhältnisse bei dem Methyläther des Morphins, dem Codeïn. Es liessen sich unter verschiedenen Bedingungen ans dem Codeïn hauptsächlich zwei Oxydationsproducte darstellen, die im Folgenden durch die Namen Oxycodëin und Codeïnon unterschieden werden sollen.

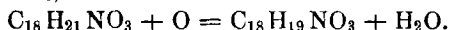
1. Das *Oxycodëin* entsteht als Hauptproduct der Oxydation, wenn man Codeïn bei einer 5—10° nicht übersteigenden Temperatur durch Chromsäure in schwefelsaurer Lösung oxydirt. Es besitzt die Formel $C_{18}H_{21}NO_4$, bildet sich also aus Codeïn nach der Gleichung:



Das Oxycodëin unterscheidet sich vom Codeïn durch den höheren Schmelzpunkt (207—208°) und durch eine sehr charakteristische Reaction (Rothfärbung) beim Auflösen in concentrirter Schwefelsäure. Durch Kochen mit Essigsäureanhydrid wird die Base in ein Diacetyl-

derivat übergeführt, wodurch die Anwesenheit von zwei Alkoholgruppen im Oxycodoin erwiesen ist.

2. Das *Codeinon* bildet sich bei der Oxydation des Codeins mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung oder mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung, wenn man die Oxydation ohne Kühlung sich abspielen lässt. Die Verbindung schmilzt bei 185–186° und hat die empirische Formel $C_{18}H_{19}NO_3$, entsteht also aus dem Codein nach der Gleichung:



Das Codeinon steht zum Codein in dem Verhältniss von Keton zu Alkohol. Es liefert mit Hydroxylamin ein Oxim und lässt sich durch Reduction in Codein zurückverwandeln.

Bei der Darstellung des Codeinons fiel uns einige Male in geringer Menge ein höher schmelzendes Product (Schmp. ca. 244–245°) in die Hände, das dieselbe Zusammensetzung wie das Codeinon zu besitzen scheint. Diese Verbindung ist noch zu wenig untersucht, als dass wir jetzt schon entscheiden könnten, ob in ihr ein Isomeres des Codeinons oder eine Substanz mit höherem Molekulargewicht, vielleicht aus der Gruppe des Pseudocodeins, vorliegt.

Schliesslich sei erwähnt, dass aus dem Nitrocodein durch weitere Behandlung mit Salpetersäure und durch eine etwas complicirte Isolirungsmethode eine gut krystallisirende Nitrosäure erhalten werden konnte, deren Analyse auf die Formel $C_{16}H_{18}N_2O_9$ hinweist. Die Untersuchung dieser Säure bietet grosse Schwierigkeiten und ist noch nach keiner Richtung hin abgeschlossen.

Immerhin scheinen die bisherigen Ergebnisse die Vermuthung zu rechtfertigen, dass bei der Bildung dieser Säure eine theilweise Verbrennung des reducirten Complexes im Nitrocodein eingetreten ist.

Die Untersuchung dieser Nitrosäure bietet also ein erhebliches Interesse und wird deshalb weiter geführt werden.

Von den angeführten Oxydationsproducten des Codeins konnten bis jetzt nur das *Oxycodoin* und das *Codeinon* näher charakterisirt werden. Ihre Beschreibung bildet den Gegenstand des experimentellen Theiles dieser Mittheilung.

Experimenteller Theil.

Oxycodoin.

Die Base lässt sich nach unseren Erfahrungen am besten nach folgender Methode gewinnen, die freilich noch recht viel zu wünschen übrig lässt und sicherlich noch verbessert werden kann.

95 g Codein werden in 1000 ccm Wasser und 500 g Schwefelsäure gelöst. In die auf 5° abgekühlte Lösung werden unter lebhaftem Umrühren 25 g Chromsäure in 100 ccm Wasser im Laufe einer Stunde

zutropft. Die Temperatur der Lösung soll dabei nicht über 10° steigen. Sobald sich in der Lösung Chromsäure nicht mehr nachweisen lässt, wird mit Soda fast neutralisirt, das ausgeschiedene Sulfat abfiltrirt, die Lösung im Scheidetrichter mit Natronlauge übersättigt und mit 1½ L Chloroform ausgeschüttelt. Das Chloroform hinterlässt beim Abdunsten ein bald krystallinisch erstarrendes Oel. Die Krystallmasse wird am besten zunächst durch Auskochen mit Aceton und dann durch Umkrystallisiren aus Benzol oder Essigester gereinigt.

0.2046 g Sbst.: 0.5133 g CO₂, 0.1248 g H₂O. — 0.1244 g Sbst.: 5.8 ccm N (19°, 755 mm). — 0.2255 g Sbst.: 0.5670 g CO₂, 0.1367 g H₂O. — 0.2036 g Sbst.: 0.5127 g CO₂, 0.1233 g H₂O. — 0.1596 g Sbst.: 6.4 ccm N (18°, 759 mm).
 C₁₈H₂₁NO₄. Ber. C 68.56, H 6.66, N 4.44.
 Gef. » 68.42, 68.57, 68.67, » 6.77, 6.67, 6.73, » 4.58, 4.62.

Das Oxycodoin löst sich leicht in Chloroform, schwerer in Essigester und Benzol, sehr schwer in Alkohol, Aceton und Aether. In kochendem Wasser ist es etwas löslich. Die Lösung reagirt alkalisch auf Lakmus. Die Base löst sich leicht in verdünnten Säuren und wird daraus durch Soda in Nadeln abgeschieden. In concentrirter Schwefelsäure löst sich das Oxycodoin mit intensiv carminrother Farbe. Das salzsaure Salz der Base krystallisirt aus der concentrirten, wässrigen Lösung in derben, verwachsenen, krystallwasserhaltigen Nadeln.

Diacetyl-oxycodoin

entsteht leicht beim Kochen der Base mit Essigsäureanhydrid. Die Base wird nach dem Eingiessen des Essigsäureanhydrids in kochendes Wasser durch Soda abgeschieden und lässt sich durch Ausschütteln mit Aether oder Chloroform isoliren. Aus Alkohol umkrystallisirt, stellt das Acetylderivat kurze, glänzende Prismen vom Schmp. 160—161° dar.

0.2063 g Sbst.: 0.5012 g CO₂, 0.1162 g H₂O. — 0.1139 g Sbst.: 4.4 ccm N (18°, 758 mm).
 C₂₂H₂₅NO₆. Ber. C 66.00, H 6.25, N 3.50.
 Gef. » 66.26, » 6.26, » 3.78.

Die Acetylverbindung ist leicht löslich in verdünnten Säuren. Sie zeigt mit Schwefelsäure dieselbe Farbenreaction wie das Oxycodoin. Durch Verseifen der Acetylverbindung lässt sich Oxycodoin leicht regeneriren. Da die Analysenzahlen für das Monoacetyl- und das Diacetyl-Derivat des Oxycodoins sehr wenig differiren, so wurde der Nachweis von 2 Acetylresten in der Verbindung durch Verseifung mit Normalnatronlauge und Titration der überschüssigen Lauge erbracht.

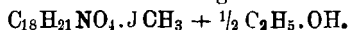
1.6 g Sbst. erforderten 11.5 ccm n.-NaOH.

Ber. für Diacetyloxycodoin 11.5 ccm n.-NaOH.

Oxycodoin-jodmethylat

kann sehr leicht durch Vermischen der Componenten in alkoholischer Lösung dargestellt werden. Es krystallisirt mit $\frac{1}{2}$ Molekül Krystallalkohol.

0.4749 g Sbst. verloren bei 110° 0.0222 g an Gewicht. — 0.7223 g Sbst. verloren bei 110° 0.0325 g an Gewicht.



Ber. $C_2H_5 \cdot OH$ 4.79. Gef. $C_2H_5 \cdot OH$ 4.67, 4.5.

0.3216 g getrocknete Sbst.: 0.1632 g AgJ.

$C_{18}H_{21}NO_4 \cdot JCH_3$. Ber. J 27.79. Gef. J 27.42.

Fügt man zur kochenden, wässrigen Lösung des Oxycodoinjodmethylats Natronlauge, so färbt sich die Lösung dunkel, und es scheidet sich ein zähes Oel ab, das sich in Aether grösstentheils aufnehmen lässt. Die Erscheinung erinnert an die Bildung von α -Methylmorphimethin aus Codeinjodmethylat. Der Aether hinterlässt die Verbindung als farbloses Oel, das bis jetzt nicht krystallisirt erhalten werden konnte. Mit Jodmethyl vereinigt sich die Base zu einem in prächtigen, langen Spiessen krystallisirenden Jodmethylat vom Zersetzungspunkt $223-225^{\circ}$.

Diacetyl-oxycodoin-jodmethylat.

1 g Diacetyloxycodoin wurde in 20 ccm Methylalkohol gelöst und mit überschüssigem Jodmethyl versetzt. Ueber Nacht schieden sich 1.2 g farbloser Krystalle ab, deren Zersetzungspunkt bei etwa $248-255^{\circ}$ lag.

0.3617 g Sbst.: 0.1563 g AgJ.

$C_{22}H_{25}NO_6 \cdot JCH_3$. Ber. J 23.47. Gef. J 23.36.

Codeinon.

1. Darstellung durch Oxydation des Codeins mit Kaliumpermanganat.

32 g Codein werden in 1500 ccm Aceton gelöst und 16 g Kaliumpermanganat im Laufe von zwei bis drei Stunden zugegeben. Nach Entfernung des Mangansuperoxyds wird die Lösung auf etwa 1 L Flüssigkeit eingedampft und zweimal mit 400 ccm Aether ausgezogen. Die aus dem Aether hinterbleibenden Krystalle werden durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Essigester gereinigt.

2. Darstellung durch Oxydation des Codeins mit Chromsäure.

32 g Codein werden in 200 ccm Wasser und 40 g Schwefelsäure unter Kühlung gelöst. In diese Lösung werden 20 g Kaliumdichromat auf einmal eingetragen. Die Temperatur steigt bis auf etwa 50° , wobei das zuerst gebildete Codeinchromat wieder in Lösung geht. So-

bald völlige Lösung eingetreten ist, wird mit Eis gekühlt, mit Soda fast neutralisirt und schliesslich mit Natronlauge bis zur Lösung des ausgefallenen Chromhydroxyds versetzt. Durch Ausschütteln mit $1\frac{1}{2}$ L Aether wird das Codeinon der alkalischen Flüssigkeit entzogen. Der Aether hinterlässt das Codeinon, das durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus Essigester vom beigemengten Codein befreit werden kann.

Die Ausbeute an Codeinon lässt viel zu wünschen übrig, was vor allem in der grossen Empfindlichkeit der Base gegen Säuren seinen Grund haben dürfte.

Das durch Umkrystallisiren aus Essigester gereinigte Codeinon stellt gut ausgebildete, farblose Prismen vom Schmp. $185-186^\circ$ dar, die sich am Licht oberflächlich charakteristisch rosenroth färben.

0.2661 g Sbst.: 0.7057 g CO_2 , 0.1532 g H_2O . — 0.2990 g Sbst.: 0.7937 g CO_2 , 0.1823 g H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Ber. C 72.72, H 6.40.
Gef. » 72.64, 72.41, » 6.40, 6.76.

Das Codeinon lost sich in allen Lösungsmitteln schwerer als Codein. Es ist ziemlich löslich in Methylalkohol, Benzol und Chloroform, schwerer in Alkohol und Essigester und noch schwerer in Aether und Ligroin. In heissem Wasser löst es sich nicht unbeträchtlich, krystallisirt aber aus dieser Lösung viel weniger schön als Codein. Das Codeinon ist stärker links drehend als Codein. Für die Bestimmung des Drehungsvermögens diente eine Lösung in 99-procentigem Alkohol.

$$[\alpha]_D^{15} = -205^\circ \quad (c = 1.007).$$

Löst man Codeinon in sehr wenig 20-procentiger Salzsäure, so geseht die Lösung beim Abkühlen in Eis zu einem Krystallbrei. Die Krystalle lösen sich sehr leicht in Wasser. Aus sehr concentrirter, wässriger Lösung kommt das *salzsaure Salz* in Nadeln, die bei ca. 145° Krystallwasser abgeben und bei $179-180^\circ$ schmelzen.

0.3848 g lufttrockne Sbst. verloren bei 110° : 0.0200 g H_2O . — 0.3648 g getrocknete Sbst.: 0.1524 g AgCl.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} + \text{H}_2\text{O}$. Ber. H_2O 5.12. Gef. H_2O 5.2.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$. Ber. Cl 10.4. Gef. Cl 10.41.

Das *Pikrat* des Codeinons fällt als bald erstarrendes Oel aus und kommt, aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt, in schimmernden Blättchen vom Zersetzungspunkt ca. 205° .

0.1273 g bei 120° getrocknete Sbst.: 12.4 ccm N (21° , 747 mm).

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_{10}$. Ber. N 10.65. Gef. N 10.89.

Das *Pikrolonat* des Codeinons fällt beim Vermischen der Componenten in heisser, alkoholischer Lösung als beim Abkühlen er-

starrendes Oel aus. Das Salz krystallisirt aus verdünntem Alkohol in sechsseitigen Prismen, die sich bei ca. 228° zersetzen.

0.1792 g bei 120° getrocknete Sbst.: 19.9 ccm N (21°, 747 mm).

$C_{28}H_{27}N_5O_8$. Ber. N 12.48. Gef. N 12.42.

Beide Salze des Codeïnon sind schwerer löslich als die entsprechenden des Codeïns.

Das Codeïnon äussert eine sehr eigenthümliche *physiologische Wirkung*, wenn es mit der Haut in Berührung kommt. Es verursacht starke Anschwellung und Röthung, namentlich des Gesichtes, seltener der Hände, wodurch das Arbeiten mit der Substanz recht zur Plage wird.

Diese unangenehme Eigenschaft des Codeïnon hat wiederholt eine längere Unterbrechung meiner Arbeiten mit dieser Base nöthig gemacht.

Bei Thieren hat Hr. College Kionka ebenfalls diese lymphagoge Wirkung hervorrufen können.

Oxim des Codeïnon.

Versetzt man das salzsaure Salz des Codeïnon in wässriger Lösung mit überschüssigem, salzsaurem Hydroxylamin und fügt zu dem Gemisch nach einiger Zeit überschüssige Soda hinzu, so scheidet sich das Oxim des Codeïnon krystallisirt ab. Aus Alkohol kommt die Verbindung in rechteckigen Blättchen mit einem Molekül Krystallalkohol. Die Krystalle verwittern beim Erhitzen und schmelzen rasch erhitzt bei 212° unter Bräunung.

0.2479 g Sbst.: 0.6080 g CO_2 , 0.1580 g H_2O . — 0.2279 g Sbst. verloren bei 120°: 0.0286 g. — 0.2286 g Sbst.: 16 ccm N (21°, 754 mm).

$C_{18}H_{30}N_2O_3 + C_2H_6O$. Ber. C 67.04, H 7.26, N 7.90, Alkohol 12.85.

Gef. » 66.96, » 7.23, » 7.82, » 12.55.

0.171 g bei 120° getrocknete Sbst.: 0.4316 g CO_2 , 0.095 g H_2O . — 0.2025 g Sbst.: 15.8 ccm N (20°, 756 mm).

$C_{18}H_{20}N_2O_3$. Ber. C 69.23, H 6.40, N 8.97.

Gef. » 69.01, » 6.33, » 8.93.

Das Oxim ist sehr schwer löslich in Wasser und kommt aus kochendem Wasser in flimmernden, rechteckigen Blättchen, die sich sehr schwer in Aether, etwas mehr in heissem Alkohol, Benzol, Chloroform und Essigester lösen. Aus diesen Lösungen wird der Körper durch Ligroïn flockig ausgefällt. Am besten lässt er sich aus Alkohol oder Essigester umkrystallisiren.

Er ist leicht löslich in Natronlauge, sowie in verdünnten Säuren. Aus saurer Lösung wird er durch Soda abgetrennt. Das *Hydrochlorat* des Oxims krystallisirt aus concentrirter, wässriger Lösung in concentrisch gruppirten Nadeln, die sich bei ca. 260° zersetzen.

Das Oxim zeigt, in 99-procentigem Alkohol gelöst, die spezifische Drehung:

$$[\alpha]_D^{15} = -499^\circ \quad (c = 0.1386).$$

Wir haben in zahlreichen Versuchen das Oxim den verschiedenen Methoden der Beckmann'schen Umlagerung unterworfen, da wir auf diesem Wege neue Spaltungsproducte des Codeïns zu gewinnen hofften. Die Versuche scheiterten bis jetzt alle an der grossen Empfindlichkeit des Codeïnonoxims gegen Säuren.

Codeïnon-jodmethylat.

Wird die Lösung des Codeïnonoxims in Essigester mit überschüssigem Jodmethyl versetzt, so scheidet sich das Jodmethylat nach einigen Stunden in quantitativer Ausbeute aus. Aus wenig Wasser rasch umkrystallisirt, stellt die Verbindung concentrisch gruppirte Nadelchen dar, die zwei Moleküle Krystallwasser enthalten.

0.6079 g lufttrockne Sbst. verloren bei 120°: 0.0432 g Wasser. — 0.5346 g Sbst.: 0.0382 g Wasser.

$C_{18}H_{19}NO_3 \cdot JCH_3 + 2H_2O$. Ber. H_2O 7.58. Gef. H_2O 7.10, 7.15.

0.1595 g getrocknete Sbst.: 0.0841 g AgJ. — 0.2747 g Sbst.: 8.5 ccm N (19°, 756 mm).

$C_{18}H_{19}NO_3 \cdot JCH_3$. Ber. N 3.19, J 28.93.

Gef. » 3.54, » 28.50.

Das getrocknete Jodmethylat sintert von 170° ab und schmilzt bei ca. 180°.

Das Codeïnonjodmethylat ist eine überaus zersetzliche Substanz. Seine wässrige Lösung färbt sich allmählich schon in der Kälte, rascher beim Kochen braunviolett bis schwarz. Beim Kochen der Verbindung mit verdünnter Natronlauge tritt völlige Zersetzung unter Abscheidung theeriger Producte ein. Ein Oxydationsproduct des Methylmorphinmethins aus den Zersetzungsproducten zu isoliren, ist bis jetzt nicht geglückt.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

Den Herren Dr. W. Treff und Dr. H. Fecht spreche ich für ihre werthvolle Hülfe bei einem Theil dieser Versuche meinen besten Dank aus.