

**10. Gustav Moßler und Erich Tschebull:
Über Kodein-oxyd.**

[Aus dem Chem. Laborat. des Allgem. Österr. Apothekervereins in Wien.]
(Eingegangen am 12. Dezember 1910.)

Gelegentlich der Darstellung der Aminperoxyde von Brucin und Strychnin¹⁾ wurde die Einwirkung von Wasserstoffsperoxyd auch bei anderen Pflanzenbasen untersucht, darunter Morphin und Kodein. Während die Einwirkung von 3-proz. Wasserstoffsperoxyd auf Morphin zu Verharzungsprodukten führte, ergaben die Versuche mit Kodein einen schön krystallisierenden Körper von der Natur eines Aminoxydes, welchem bei der Molekulargewichtsbestimmung die verdoppelte Molekülgröße des Kodeins zukam. Zunächst wurde vermutet, daß ähnlich wie Morphin durch gewisse Oxydationsmittel in Pseudomorphin von dem doppelten Molekulargewichte übergeht, Kodein ein bimolekulares Aminoxyd liefert, in welchem zwei Kodeinnoxymoleküle unter Austritt von zwei Wasserstoffatomen des Kernes zusammengetreten sind. Die nähere Untersuchung wurde erst nach Beendigung der Versuche über die Bildung von Aminperoxyden bei Brucin und Strychnin aufgenommen und noch vor den Sommerferien beendet. Die Veröffentlichung haben wir jedoch verschoben, um das Präparat physiologisch prüfen zu lassen. Inzwischen wurde von Martin Freund und Edmund Speyer²⁾ eine Mitteilung über die Einwirkung von Wasserstoffsperoxyd auf Thebain, Morphin und dessen Äther veröffentlicht. Das von den genannten Herren erhaltene Kodeinnoxid vom Schmp. 230—231° besitzt die Zusammensetzung $C_{18}H_{21}NO_4$, während dem von uns erhaltenen Körper die Formel $C_{36}H_{44}N_2O_9$ zukommt. Dieses Kodeinnoxid ist bimolekular und geht durch Einwirkung von Säure in 2 Mol. monomolekulares Kodeinnoxidsalz über, aus welchem weiter monomolekulares Kodeinnoxid erhalten werden kann.

Bimolekulares Kodeinnoxid, $C_{36}H_{44}N_2O_9 + 7 H_2O$.

10 g gepulvertes Kodein wurden am Wasserbad in einer Mischung von 50 ccm 3-proz. Wasserstoffsperoxyd und 50 ccm Wasser gelöst. Zu langes Erhitzen führt zu Verharzung. (Freund und Speyer verwendeten auf 20 g Kodein 20 g 30-proz. Wasserstoffsperoxyd.) Die im Vakuum abgeschiedenen Krystalle wurden aus Wasser bis zum Verschwinden der Wasserstoffsperoxyd-Reaktion umkrystallisiert. Bei Versuchen, das den Krystallen anhaftende Wasserstoffsperoxyd durch

¹⁾ Moßler, M. 81, 329.

²⁾ B. 43, 3310 [1910].

Erwärmen der Lösung mit Platinmohr zu zerstören, trat Verharzung ein, doch enthielt das rotbraune Verharzungsprodukt fast ebensoviel aktiven Sauerstoff wie das Aminoxyd. Die Krystalle sind langgestreckte, rechtwinklige Tafeln bis 5 mm Länge und schmelzen lufttrocken bei 200—202° unter Aufblähen, wobei schon bei 190° Bräunung beginnt. Die nach der Vorschrift von Freund und Speyer erhaltenen Krystalle, welche dieselbe Krystallform besitzen, schmelzen aus Wasser umkrystallisiert (ohne Angabe des Krystallwassergehaltes) bei 230—231°.

Die lufttrocknen Krystalle, $C_{36}H_{44}N_2O_9 + 7 H_2O$, verlieren im Vakuum annähernd 6 Mol. Krystallwasser.

2.7701 g Sbst. verlieren im Vakuum 0.3988 g H_2O . — 1.4819 g Sbst.: 0.2072 g H_2O . — 1.7606 g Sbst.: 0.2374 g H_2O .

$C_{36}H_{44}N_2O_9 + 7 H_2O$. Ber. 6 H_2O 13.95. Gef. 6 H_2O 14.39, 13.98, 14.21.

Durch Erhitzen auf 100—110° treten sämtliche 7 Mol. Krystallwasser aus, wobei die anfangs weißen Krystalle einen gelben Stich annehmen.

7.1658 g Sbst. verlieren bei 100° 1.2150 g H_2O . — 4.7919 g Sbst. bei 110° 0.7835 g H_2O .

$C_{36}H_{44}N_2O_9 + 7 H_2O$. Ber. H_2O 16.28. Gef. H_2O 16.57, 16.35.

0.2029 g Sbst. (vakuumtr.): 0.4807 g CO_2 , 0.1254 g H_2O . — 0.2338 g Sbst. (vakuumtr.): 0.5533 g CO_2 , 0.1503 g H_2O .

$C_{36}H_{44}N_2O_9 + H_2O$. Ber. C 64.86, H 6.90.

Gef. » 64.61, 64.54, » 6.86, 7.14.

0.2131 g Sbst. (bei 100° getr.): 0.5235 g CO_2 , 0.1257 g H_2O . — 0.2088 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.5106 g CO_2 , 0.1295 g H_2O .

$C_{36}H_{44}N_2O_9$. Ber. C 66.67, H 6.79.

Gef. » 66.99, 66.69, » 6.56, 6.89.

Das vakuumtrockne und in der Hitze getrocknete Präparat schmilzt bei 211—215° unter Bräunung und Aufblähen, wobei schon bei 190° Zersetzung beginnt. Die Höhe des Schmelzpunktes ist merklich von der Raschheit des Erhitzens abhängig. Der Körper ist in Wasser 1:26.5 und auch in Alkohol leicht löslich.

Die Bestimmung des aktiven Sauerstoffes wurde mit Schwefeldioxyd ausgeführt, wobei sich eine Spur von Manganchlorid als Katalysator zur Erzielung der richtigen Werte als zweckmäßig erwies, da der Sauerstoff vergleichsweise zu anderen Aminoxyden viel fester gebunden ist.

0.3995 g Sbst. (bei 100° getr.): 0.2860 g $BaSO_4$. — 0.3842 g Sbst.: 0.2811 g $BaSO_4$.

$C_{36}H_{44}N_2O_9$ (2 aktive O). Ber. $BaSO_4$ 71.82. Gef. $BaSO_4$ 71.58, 73.16.

Die Molekulargewichtsbestimmung, aus welcher sich die Molekülgröße $C_{36}H_{44}N_2O_9$ ergibt, wurde nach der Siedepunktmethode in Wasser ausgeführt.

0.6382 g Sbst. (bei 100° getr.) in 12 g Wasser: $\Delta^\circ = 0.045^\circ$, in 14.1 g Wasser: $\Delta^\circ = 0.035^\circ$. — 1.1075 g Sbst. in 15.6 g Wasser: $\Delta^\circ = 0.060^\circ$.

$C_{36}H_{44}N_2O_9$. Ber. 648. Gef. 614, 666, 638.

Das spezifische Drehungsvermögen des vakuumtrocknen Präparates beträgt in Wasser -97.6° , in Alkohol (95%) -105.9° .

Wasser $c = 2.51$, $l = 1$ dm, $t^\circ = 20^\circ$, $\alpha = -2.45^\circ$, $[\alpha]_D = -97.6^\circ$.

Alkohol $c = 2.51$, $l = 1$ dm, $t^\circ = 19^\circ$, $\alpha = -2.66^\circ$, $[\alpha]_D = -105.9^\circ$.

Das spezifische Drehungsvermögen des krystallwasserfreien Körpers ist in Wasser -99.6° , in Alkohol (95%) -107.2° . (Kodein in Alkohol ($c = 2-8$) $[\alpha]_D = -135.8^\circ$)

Wasser $c = 2.46$, $l = 1$ dm, $t^\circ = 19^\circ$, $\alpha = -2.45^\circ$, $[\alpha]_D = -99.6^\circ$.

Alkohol $c = 2.50$, $l = 1$ dm, $t^\circ = 19^\circ$, $\alpha = -2.68^\circ$, $[\alpha]_D = -107.2^\circ$.

Kodein-oxyd-Chlorhydrat, $C_{18}H_{21}NO_4, HCl + H_2O$.

Eine konzentrierte, heiße, alkoholische Lösung des vorstehend beschriebenen Körpers wurde mit Salzsäure versetzt, worauf sich beim Erkalten die Krystalle des Chlorhydrats abschieden. Dieses besitzt lufttrocken die Zusammensetzung $C_{18}H_{21}NO_4, HCl + H_2O$, das Krystallwasser entweicht bei 110° . Der Schmelzpunkt des getrockneten Salzes ist $219-220^\circ$, wobei schon bei 190° Bräunung beginnt.

0.4910 g Sbst. verlieren bei 110° 0.0232 g H_2O . — 1.2429 g Sbst.: 0.0560 g H_2O .

$C_{18}H_{21}NO_4, HCl + H_2O$. Ber. H_2O 4.87. Gef. H_2O 4.72, 4.50.

0.2212 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.4952 g CO_2 , 0.1287 g H_2O . — 0.1590 g Sbst.: 0.0814 g $AgCl$. — 0.2103 g Sbst.: 0.1350 g $BaSO_4$ als aktiven O.

$C_{18}H_{21}NO_4, HCl$ Ber. C 61.45, H 6.22, Cl 10.09, $BaSO_4$ 66.2.

Gef. » 61.05, » 6.46, » 10.32, » 64.2.

Durch die Überführung in das Salz geht das bimolekulare Kodeinoxid, $C_{36}H_{44}N_2O_9$, in das monomolekulare Chlorhydrat, $C_{18}H_{21}NO_4, HCl$, über, wie sich aus der Molekulargewichtsbestimmung der durch Natriumcarbonat erhaltenen freien Base und der Reduktion zu Kodein ergibt.

Die spezifische Drehung für Kodeinoxid-chlorhydrat + H_2O in Wasser, in welchem es 1 : 9.5 löslich ist, beträgt -105.8° (für Kodeinchlorhydrat + $2H_2O$ ($c = 2$) -108.2° .)

$c = 2.05$, $l = 1$ dm, $t^\circ = 20^\circ$, $\alpha = -2.17^\circ$, $[\alpha]_D = -105.8^\circ$.

Monomolekulares Kodein-oxyd, $C_{18}H_{21}NO_4 + H_2O$.

Das Chlorhydrat wurde in wäßriger Lösung mit Natriumcarbonat übersättigt, die Lösung im Vakuum eintrocknen gelassen und der Rückstand mit absolutem Alkohol ausgezogen. Die erhaltenen Kristalle schmelzen im vakuumtrocknen Zustande gegen 215° und besitzen dann die Zusammensetzung $C_{18}H_{21}NO_4 + H_2O$.

0.2223 g Sbst. (vakuumtr.): 0.5255 g CO_2 , 0.1327 g H_2O . — 0.5160 g Sbst. gaben in 16.2 g Wasser eine Siedepunktserhöhung um 0.048° .

$C_{18}H_{21}NO_4 + H_2O$. Ber. C 64.86, H 6.90, Mol.-Gew. 334.
Gef. » 64.47, » 6.63, » 345.

Die spezifische Drehung des monomolekularen Kodeinoxids in Wasser beträgt -97.1° .

$c = 2.08$, $l = 1$ dm, $t = 18^\circ$, $\alpha = -2.02^\circ$, $[\alpha]_D = -97.1^\circ$.

Wird die Lösung des Kodeinoxid-chlorhydrats mit Schwefeldioxyd reduziert, so erhält man unverändertes Kodein zurück, wie Verbrennung, Schmelzpunkt und Polarisation ergaben.

Die leichte Überführbarkeit des bimolekularen Kodeinoxids in den monomolekularen Zustand durch Einwirkung von Säure, wobei aus dem Kodeinoxid-chlorhydrat unverändertes Kodein zurückerhalten werden kann, schließt eine Verknüpfung im bimolekularen Körper durch Kohlenstoffbindung aus, vielmehr wird man in dem bei der Aminoxydbildung beteiligten Sauerstoffe das 2 Moleküle zu einem bimolekularen Körper vereinigende Glied suchen müssen. Schreibt man das Hydrat eines Aminoxyds als $:N \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{OH} \end{array}$, so ist einem durch Vereinigung von 2 Molekülen entstandenem Anhydrid die Formulierung $:N \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{OH} \quad \text{HO} \end{array} N:$ zu erteilen. Das im Vorstehenden beschriebene Kodeinoxid, $C_{36}H_{44}N_2O_9$, wird man als ein solches Anhydrid, $(C_{18}H_{21}O_4):N \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{OH} \quad \text{HO} \end{array} N:(O_3H_{21}C_{18})$, auffassen dürfen, das bei Einwirkung von Salzsäure nach der Gleichung $C_{36}H_{44}N_2O_9 + 2 HCl = 2 C_{18}H_{21}NO_4, HCl + H_2O$ in das monomolekulare Kodeinoxid-chlorhydrat, $(C_{18}H_{21}O_3):N \begin{array}{l} \text{Cl} \\ \text{OH} \end{array}$, übergeht.

Den gewissermaßen umgekehrten Vorgang haben Freund und Speyer bei Morphin-oxyd-Nitrat aufgefunden, indem durch Erhitzen auf 150° 2 Moleküle $C_{17}H_{19}NO_4, HNO_3$ 1 Molekül Wasser abspalten und einen Körper $C_{34}H_{38}N_4O_{13}$ gaben. Schreibt man das Morphinoxid-nitrat als $(C_{17}H_{19}O_3):N \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{O.NO}_2 \end{array}$, so wird man dem

durch Wasseraustritt entstandenen bimolekularen Körper die Formulierung $(C_{17}H_{19}O_3):N \left\langle \begin{array}{c} O \\ \text{O.NO}_2 \quad \text{O}_2\text{N.O} \end{array} \right\rangle N:(O_3H_{19}C_{17})$ zuschreiben müssen.

11. H. Killani: Über Saccharinsäuren.

[Aus der Medizinischen Abteilung des Universitäts-Laboratoriums Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 15. Dezember 1910.)

Nef hat neuerdings in einer umfangreichen Abhandlung¹⁾ den Inhalt meiner Arbeiten über Saccharinsäuren nach mancherlei Richtungen kritisiert. In der folgenden Erwiderung beschränke ich mich auf einige der wichtigsten Punkte, muß aber dabei zur Vermeidung weitergehender Verwirrung (entgegen meinem früheren Vorschlage²⁾) die alten Namen »Iso-, Meta- und Para-Saccharin« beibehalten, weil auch Nef diese durchweg benutzt.

Früher hatte ich wiederholt³⁾ die Vermutung ausgesprochen, daß die Substanz, welche Nef damals als Parasaccharin bezeichnete, ein ganz andersartiges Material sein müsse als das meinige; dies wird jetzt von Nef (S. 53) bestätigt: »es lag offenbar *d,l*-1-Oxybutyrolacton vor«. Ein ähnlich liegender Fall dürfte auch jetzt wieder vorhanden sein:

Nach Nef soll das Phenylhydrazid meines (α -)Metasaccharins bei 113—115° schmelzen; Eisenlohr und ich fanden dagegen (l. c.) 145° und diese große Abweichung ist Nef (S. 73) »geneigt, auf einen Druckfehler zurückzuführen«. Dies trifft nicht zu; der Rest unseres damaligen Präparates schmolz sowohl direkt, als nach einmaligem Umkrystallisieren aus kochendem 95-prozentigem Alkohol bei 145°, ebenso ein Produkt, welches Hr. Dr. Eissler unter möglichster Nachahmung der (nicht zahlenmäßigen) Angaben Nefs aus [Metasaccharin + Phenylhydrazin + kaltem 50-prozentigem Alkohol] frisch bereitet hatte, und die neue vollständige Analyse von Eisenlohres Hydrazid ergab dessen richtige Zusammensetzung,

0.1645 g Sbst.: 0.3182 g CO₂, 0.0998 g H₂O. — 0.165 g vakuumtrockne Sbst.: 14.6 ccm N (20°, 761 mm).

C₁₂H₁₀N₂O₅. Ber. C 53.30, H 6.71, N 10.37.

Gef. » 52.76⁴⁾, » 6.79, » 10.32.

¹⁾ A. 376, 1—119 [1910]. ²⁾ B. 42, 3904 [1909].

³⁾ B. 41, 162 [1908]; 42, 2609 [1909].

⁴⁾ Anmerkung des (Berufs-)Analytikers: »Substanz schwer verbrennbar«; vergl. übrigens die Analyse Eisenlohres, l. c.