

301. **Martin Freund und Edmund Speyer:**  
**Untersuchungen über das Kodeinoxyd.**

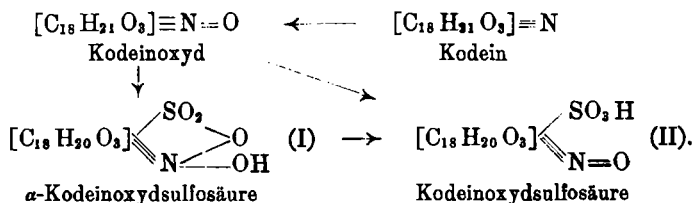
[Mitteil. a. d. Chem. Institut des Physik. Vereins u. d. Akad. zu Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 14. Juli 1911.)

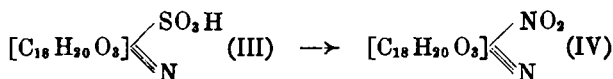
Wenn man das vor kurzem von uns beschriebene Kodeinoxyd<sup>1)</sup>, in Essigsäureanhydrid gelöst, mit Schwefelsäure behandelt, so tritt es mit dieser in Reaktion. Je nach der Art der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes lassen sich zwei isomere Verbindungen von der Zusammensetzung



isolieren, die beide sauren Charakter aufweisen und sich von dem Kodeinoxyd durch Ersatz eines Wasserstoffatoms gegen die Sulfo-Gruppe herleiten. Die eine von diesen Verbindungen, welche als  $\alpha$ -Kodeinoxyd-sulfosäure bezeichnet werden soll, läßt sich leicht in die andere — Kodeinoxyd-sulfosäure benannte — überführen. Für die letzte dürfte Formel I, für die  $\alpha$ -Verbindung Formel II in Betracht zu ziehen sein:



Mit Reduktionsmitteln, wie schweflige Säure, behandelt, liefern beide Isomere dieselbe Verbindung, welche um ein Sauerstoffatom ärmer und als Kodein-sulfosäure (Formel III) anzusprechen ist. Über die Stellung der Sulfo-Gruppe hat sich ein Anhalt dadurch gewinnen lassen, daß es gelang, sie durch Behandlung des Körpers mit Salpetersäure glatt durch die Nitro-Gruppe zu ersetzen. Hierbei entstand das von Anderson beschriebene Nitrokodein (Formel IV), woraus zu schließen ist, daß die Substituenten in der Kodeinsulfosäure und im Nitrokodein dieselbe Stellung einnehmen.

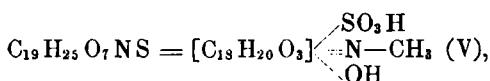


<sup>1)</sup> B. 43, 3310 [1910].

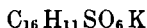
Sowohl die Kodeinsulfosäure wie auch die Kodeinoxydsulfosäure liefern beim Überhitzen mit Wasser wieder Kodein, ein Beweis dafür, daß bei der Sulfurierung des Kodeinoxyds bei Gegenwart von Essigsäureanhydrid und auch bei der Nitrierung des Kodeins außer der Substitution sonst keinerlei Veränderung des Alkaloidkomplexes eintritt. Dagegen scheint es, als ob weitergehende Umwandlungen erfolgen, wenn man die Kodeinoxydsulfosäure oder die Kodeinsulfosäure in kalter, konzentrierter Schwefelsäure löst. In beiden Fällen entstehen neue Produkte, die im experimentellen Teil beschrieben sind und noch näher untersucht werden sollen.

Der weiteren Aufklärung bedürftig ist auch eine gut krystallisierte Substanz von der Zusammensetzung  $C_{18}H_{23}O_8NS$ , welche aus Kodeinoxydsulfosäure bei der Behandlung mit Kaliumchromat entsteht.

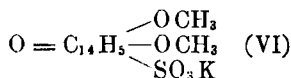
Um einen Einblick in die Konstitution der Kodeinsulfosäure zu gewinnen, haben wir sie dem Hofmannschen Abbau unterworfen. Bei der Behandlung der alkalischen Lösung mit Jodmethyl entstand ein halogenfreier Körper von der Zusammensetzung



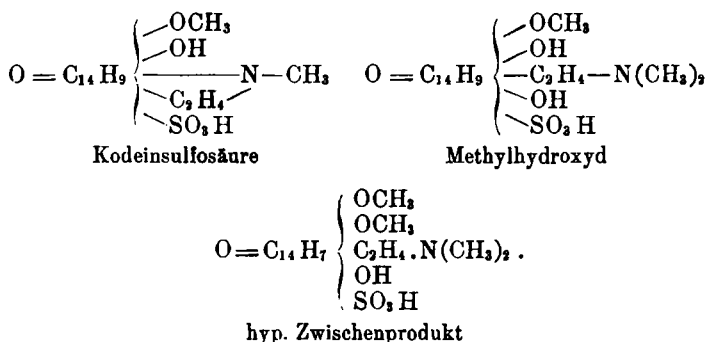
der also um die Elemente des Methylalkohols reicher ist als das Ausgangsmaterial, und als Kodeinsulfosäure-methylhydroxyd (V) bezeichnet werden soll. Daß eine Methylgruppe sich an den Stickstoff des Kodeinkomplexes angelagert hat, geht daraus hervor, daß beim Kochen mit Alkali Tetramethyl-äthylendiamin abgespalten wird. Das dabei entstehende stickstofffreie Produkt ist so veränderlich, daß es nicht in reinem Zustande isoliert werden konnte. Dagegen gelangt man zu einem wohldefinierten Körper, wenn man das Kodeinsulfosäure-methylhydroxyd, in Alkali gelöst, mit Jodmethyl und Alkohol längere Zeit stehen läßt und dann kocht. Unter Entweichen von Tetramethyläthylendiamin findet dabei die Bildung eines beständigen, gut krystallisierten Kaliumsalzes von der Zusammensetzung



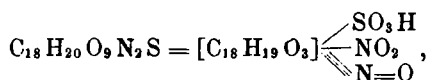
statt. Die Konstitution dieser Verbindung hat sich mit Sicherheit nicht feststellen lassen, doch wird man nicht fehlgehen, wenn man sie als ein Derivat des Morphenols auffaßt und ihr die Formel VI:



zuschreibt. Man hätte dann anzunehmen, daß im Kodeinsulfosäuremethylhydroxyd in alkalischer Lösung durch den Luftsauerstoff Wasserstoff fortoxydiert und das alkoholische Hydroxyl dadurch zu Phenolhydroxyl wird, welches durch das vorhandene Jodmethyl in Methoxyl übergeht:



Die oben erwähnte  $\alpha$ -Kodeinoxydsulfosäure verhält sich in mancher Beziehung anders wie ihr Isomeres. Bei der Behandlung mit Salpetersäure liefert sie eine wohlcharakterisierte Nitroverbindung von der Zusammensetzung



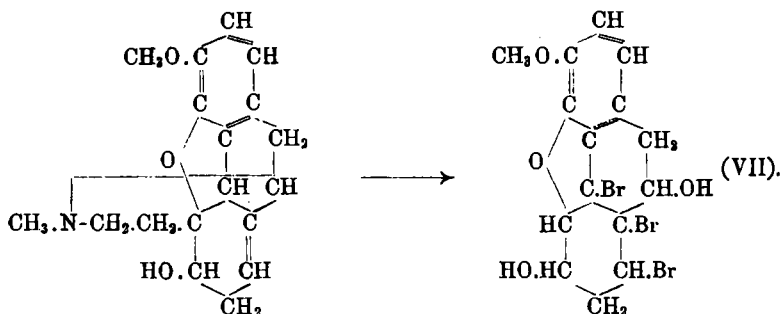
welche als Nitro- $\alpha$ -kodeinoxyd-sulfosäure anzusprechen ist. Bei dem Versuche, den Aminsauerstoff durch schweflige Säure zu eliminieren, wird gleichzeitig die Sulfogruppe abgespalten, unter Bildung einer mit dem Andersonschen Nitrokodein isomeren Verbindung, die wir  $\alpha$ -Nitro-kodein benannt haben. Welcher Art die hier vorliegende Isomerie ist, haben wir bisher nicht feststellen können. Es hat sich hier nur ermitteln lassen, daß beide Nitrokodeine bei der Reduktion dasselbe Amidokodein liefern. Die Beschreibung dieser Verbindung und einige ihrer Derivate ist in der folgenden Mitteilung enthalten.

Eine eigenartige Zersetzung erfährt die  $\alpha$ -Kodeinoxydsulfosäure, wenn man sie mit Bromwasser behandelt und das zunächst entstehende Perbromid mit Alkohol kocht. Es bildet sich dabei nämlich ein schwefel- und stickstofffreier Körper von der Zusammensetzung



über dessen Konstitution sich nur Vermutungen äußern lassen. Legt

man die Knorr'sche Kodeinformel zugrunde, so wäre für eine Verbindung  $C_{15}H_{15}Br_2O_4$  etwa die Formel VII denkbar.



Versuche, durch Abspaltung von Bromwasserstoff resp. Wasser zu einem normalen Phenanthrenderivat zu gelangen, waren erfolglos.

Das Morphinoxyd, in analoger Weise wie das Kodeinoxyd mit Essiganhydrid und Schwefelsäure behandelt, liefert eine bimolekulare Oxysulfosäure,  $C_{24}H_{40}O_{15}N_2S_2$ , welche von schwefliger Säure in eine Verbindung  $C_{17}H_{21}NO_7S$  übergeführt wird. Über diese Körper wird später berichtet werden.

Die Resultate der physiologischen Untersuchung des kodeinsulfosauren Natriums, welche wir Hrn. Prof. Heinz-Erlangen verdanken, sind im Anhang angeführt.

#### Kodeinoxyd-sulfosäure.

50 g reines, bei  $110^\circ$  getrocknetes Kodeinoxyd wurde portionsweise in ein erkaltetes Gemisch von 250 ccm Essigsäureanhydrid und 25 ccm konzentrierter Schwefelsäure eingetragen. Unter Erwärmung und Aufschäumen trat Lösung ein. Die rotbraun gefärbte Flüssigkeit wurde mit der 3—4-fachen Menge Alkohol, der portionsweise zugegeben wurde, zersetzt und ca. 2—3 Stunden auf dem Wasserbade digeriert. Schon nach kurzer Zeit trat eine reichliche Abscheidung von Krystallen ein, deren Menge sich im Laufe der Digestion beträchtlich vermehrte. Das ausgeschiedene Krystallpulver wurde filtriert, mit Wasser und dann mit Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 50 g.

Die so gewonnene Kodeinoxydsulfosäure besteht aus kleinen, anscheinend dem hexagonalen System angehörigen Krystallen. Ihr Zersetzungspunkt liegt bei  $272^\circ$ . In den gebräuchlichen Lösungsmitteln ist sie praktisch unlöslich. Zu ihrer Reinigung wurde sie in verdünnter Natronlauge gelöst und mit Säure ausgefällt. Die Kodeinoxydsulfosäure reduziert in der Hitze Fehlingsche Lösung. In al-

koholischer Suspension gibt die Oxydsulfosäure auf Zusatz von Kalilauge ein krystallisiertes Kaliumsalz, welches in Wasser leicht löslich ist.

0.1616 g Sbst.: 0.3194 g CO<sub>2</sub>, 0.0790 g H<sub>2</sub>O. — 0.1222 g Sbst.: 0.2403 g CO<sub>2</sub>, 0.0587 g H<sub>2</sub>O. — 0.2093 g Sbst.: 0.4167 g CO<sub>2</sub>, 0.1079 g H<sub>2</sub>O. — 0.2428 g Sbst.: 8.4 ccm N (18°, 758 mm). — 0.2450 g Sbst.: 0.1426 g BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>7</sub>NS. Ber. C 54.68, H 5.31, N 3.54, S 8.10.  
Gef. » 53.92, 53.64, 54.30, » 5.43, 5.34, 5.73, » 3.96, » 7.99.

Das spez. Drehungsvermögen der Substanz in alkalischer Lösung beträgt  $\alpha_D = -115.4^\circ$ .

2-n. KOH, c = 4.17, l = 2.2 dm, t = 20°,  $\alpha = -10.6^\circ$ .

Einwirkung von Wasser auf Kodeinoxyd-sulfosäure.

4 Röhren, beschickt mit je 1 g Oxydsulfosäure und 25 ccm Wasser, wurden 4 Stunden lang im Schüttelofen auf 180° erhitzt. Die filtrierte und auf die Hälfte des Volumens eingedampfte Lösung wurde alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend extrahiert. Beim Verdunsten des Äthers hinterblieb ein allmählich zu kleinen Krystallen erstarrendes Öl, welches, in Salzsäure gelöst und mit Kaliumjodid versetzt, ein gut krystallisierendes Jodhydrat lieferte. Dieses erwies sich durch seine Eigenschaften und die Analyse identisch mit Kodein-jodhydrat.

0.2318 g Sbst.: 0.4272 g CO<sub>2</sub>, 0.1159 g H<sub>2</sub>O. — 0.1604 g Sbst.: 5.00 ccm N (19.9°, 762 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, HJ. Ber. C 50.59, H 5.14, N 3.27.  
Gef. » 50.29, » 5.55, » 3.57.

#### Kodein-sulfosäure.

25 g reine Kodeinoxydsulfosäure wurden mit wäßriger schwefliger Säure auf dem Wasserbade bis zur völligen Lösung digeriert. Aus der durch Eindampfen konzentrierten Flüssigkeit schieden sich Krystalle aus, welche abgesaugt und aus Wasser umkrystallisiert wurden. Die Substanz ist dimorph. Neben kleinen, gut ausgebildeten, prismatischen Krystallen bilden sich seidenartige Nadeln. Es gelang, die Nadeln in die prismatischen Krystalle und umgekehrt die Prismen in die Nadeln zu verwandeln. Kühlt man die heiße wäßrige Lösung auf 0° ab und läßt die Kodeinsulfosäure ohne anzureiben langsam krystallisieren, so erhält man einheitlich ausgebildete Prismen.

In besserer Ausbeute wird die Kodeinsulfosäure erhalten, wenn 2 g Oxydsulfosäure, in 5 ccm 10-prozentiger Natronlauge gelöst, mit 2 g Natriumhydrosulfit versetzt werden, wobei nach kurzer Digestion unter Aufschäumen Reaktion eintritt. Nach dem Erkalten wurde die

klare Lösung angesäuert, wobei die Kodeinsulfosäure sich krystallinisch abschied. Ihr Zersetzungspunkt liegt oberhalb 300°. In Alkohol ist sie unlöslich. Fehlingsche Lösung wird von ihr nur schwach in der Hitze reduziert.

Beim Erhitzen mit Wasser unter Druck wird die Sulfogruppe abgespalten und Kodein gebildet.

Bei der Oxydation der Kodeinsulfosäure mit 30-proz. Wasserstoff-superoxyd in ammoniakalischer Lösung wurde Kodeinoxyd-sulfosäure zurückerhalten.

0.2044 g Sbst. (lufttr.): 0.3844 g CO<sub>2</sub>, 0.1171 g H<sub>2</sub>O. — 0.1940 g Sbst. (lufttr.): 0.3666 g CO<sub>2</sub>, 0.1084 g H<sub>2</sub>O. — 0.2075 g Sbst. (lufttr.): 0.3931 g CO<sub>2</sub>, 0.1175 g H<sub>2</sub>O. — 1.3364 g Sbst.: 0.1216 g H<sub>2</sub>O. — 1.2072 g Sbst.: 0.1002 g H<sub>2</sub>O.



Ber. C 52.02, H 6.08, H<sub>2</sub>O 8.67.

Gef. » 51.29, 51.54, 51.67, » 6.36, 6.25, 6.33, » 9.09, 8.3.

0.2809 g Sbst. (bei 150° getr.): 0.5903 g CO<sub>2</sub>, 0.1481 g H<sub>2</sub>O. — 0.1397 g Sbst. (bei 150° getr.): 0.2901 g CO<sub>2</sub>, 0.0735 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>·SO<sub>3</sub>H. Ber. C 56.96, H 5.59.

Gef. » 57.31, 56.66, » 5.85, 5.84.

Das spez. Drehungsvermögen der lufttrocknen Substanz in alkalischer Lösung beträgt  $\alpha_D = -136.3^\circ$ .

2-n. KOH, c = 4.23, l = 2.2 dm, t = 20°,  $\alpha = -12.7^\circ$ .

#### Einwirkung von Salpetersäure auf Kodein-sulfosäure.

Die Kodeinsulfosäure löst sich in kalter Salpetersäure vom spez. Gewicht 1.3 auf. Versetzt man die Lösung mit überschüssigem Ammoniak, so fällt Nitro-kodein aus, das sich in allen Eigenschaften, wie Schmelzpunkt (217°), Krystallform und Löslichkeit, als identisch mit dem von Anderson hergestellten Nitrokodein erwies.

#### Kodeinsulfosäure-methylhydroxyd.

5 g reine Kodeinsulfosäure wurden mit 50 ccm 96-proz. Alkohol und 5 ccm Kalilauge (1:1) in der Wärme in Lösung gebracht und nach dem Abkühlen mit 10 ccm Jodmethyl versetzt. Nach einigen Stunden schieden sich Krystalle ab, die von der Mutterlauge (A) abfiltriert und aus 96-proz. Alkohol unter Zusatz weniger Tropfen Wasser umkrystallisiert wurden. Schöne Nadeln vom Zersetzungspunkt 284°. Der Körper ist in Wasser spielend leicht löslich.

0.1050 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.2132 g CO<sub>2</sub>, 0.0606 g H<sub>2</sub>O. — 0.1086 g Sbst.: 0.2190 g CO<sub>2</sub>, 0.0613 g H<sub>2</sub>O.

$C_{18}H_{20}(SO_3H).NO_3, CH_3.OH.$  Ber. C 55.47, H 6.08.  
 Gef. » 55.38, 55.02, » 6.41, 6.27.

In wäßriger Lösung ist  $\alpha_D = -63.2^\circ$ . Wasser  $c = 1.76$ ,  $l = 2.2$  dm,  
 $t = 20^\circ$ ,  $\alpha = -2.48$ .

Die Mutterlauge (A) wurde mit überschüssiger Kalilauge (1:1) versetzt und auf freier Flamme eingekocht. Die hierbei sich bildenden Amindämpfe wurden in vorgelegter verdünnter Salzsäure aufgefangen und letztere bis auf einige Kubikzentimeter auf dem Wasserbad eingedampft. Nach dem Erkalten krystallisierte ein Chlorhydrat aus, das auf Zusatz von Goldchlorid ein in rhombischen Tafeln krystallisierendes Golddoppelsalz vom Schmp.  $206-207^\circ$  lieferte, welches sich durch Analyse und Vergleich mit einem synthetischen Präparat als Tetramethyl-äthylendiamin-aurat erwies.

0.2380 g Sbst. (bei  $110^\circ$  getr.): 0.1180 g Au.

$C_8H_{16}N_2, 2HAuCl_4.$  Ber. Au 49.46. Gef. Au 49.58.

Das Chloroplatinat schmolz bei  $245^\circ$ .

Nach Beendigung der Aminabspaltung wurde die erstarrte Alkalischemelze mit wenig Wasser in Lösung gebracht und mit Salzsäure angesäuert. Nach einigen Stunden, mitunter auch sofort, trat die Abscheidung kleiner Mengen eines gelblichen Körpers ein. Auf Ton getrocknet und aus wenig Wasser umkrystallisiert, wurden gut ausgebildete Blättchen vom Zersetzungspunkt  $295^\circ$  erhalten. Die Krystalle waren schwefelhaltig und stellten das Kaliumsalz eines stickstofffreien Körpers vor. Durch Erhitzen mit Salzsäure gelang es nicht, das Kaliumsalz zu zerlegen. Kaliumpermanganatlösung wurde durch eine wäßrige Lösung des Körpers entfärbt.

0.1979 g Sbst.: 0.3777 g  $CO_2$ , 0.0584 g  $H_2O$ . — 0.1009 g Sbst.: 0.1922 g  $CO_2$ , 0.0290 g  $H_2O$  und hinterließen 0.0235 g Rückstand. — 0.1072 g Sbst.: 0.2007 g  $CO_2$ , 0.0304 g  $H_2O$ .

$C_{16}H_{11}SO_6K.$  Ber. C 51.88, H 3.001,  $K_2SO_4$  23.56.

Gef. » 52.04, » 3.27.

» » 51.99, » 3.19, Asche 23.29.

» » 51.07, » 3.15.

Den gleichen stickstofffreien Körper erhält man auch, wenn man das reine, mit Alkohol versetzte Kodeinsulfosäure-methylhydroxyd mit überschüssigem Jodmethyl in alkalischer Lösung 24 Stunden stehen läßt und dann die Verkokung mit Alkali vornimmt.

Erhitzte man das Kodeinsulfosäure-methylhydroxyd dagegen direkt mit starker Kalilauge, so entstand unter Abspaltung von Tetramethyläthylendiamin nach Zugabe von Salzsäure ein in farblosen Blättchen krystallisierendes, stickstoffreies Produkt, das sich in wenig heißem Wasser löste und daraus krystallisiert erhalten werden konnte. Das umkrystallisierte Produkt erwies sich

als äußerst zersetzlich. Schon beim Stehen wurde es braun und unansehnlich und zeigte so unerquickliche Eigenschaften, daß von einer Analyse Abstand genommen wurde.

Einwirkung von Schwefelsäure auf Kodeinoxyd-sulfosäure.

5 g reine trockne Kodeinoxydsulfosäure wurden mit 5 ccm konzentrierter Schwefelsäure in der Kälte bis zur Lösung verrührt. Beim Eingießen in die 4-fache Menge Wasser schied sich nach kurzer Zeit eine reichliche Menge von Krystallen ab, welche wie das Ausgangsmaterial in den gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich sind. Ihre Reinigung erfolgte durch Lösen in ganz verdünntem Ammoniak, Filtrieren und Ausfällen mit Schwefelsäure. Unter dem Mikroskop bildete die Verbindung langgestreckte, zu Büscheln vereinigte Tafeln, die gegen  $243^{\circ}$  unter langsamer Schwärzung sich zersetzen. Fehlingsche Lösung wird durch die Substanz nicht reduziert.

0.1014 g Sbst.: 0.2105 g  $\text{CO}_2$ , 0.0480 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1284 g Sbst.: 0.2670 g  $\text{CO}_2$ , 0.0630 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1347 g Sbst.: 0.2826 g  $\text{CO}_2$ , 0.0659 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

Gef. C 56.91, 56.73, 57.24, H 5.54, 5.45, 5.43.

Die Analysen deuten darauf hin, daß die neue Substanz aus der Kodeinoxydsulfosäure durch Abspaltung von einem Mol. Wasser entstanden ist; sie hätte alsdann die Zusammensetzung  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S}$ . Der Umstand, daß der Körper Fehlingsche Lösung nicht zu reduzieren vermag, läßt aber auch die Deutung zu, daß nur das am Stickstoff hängende Sauerstoffatom abgespalten worden ist. Alsdann käme der Verbindung die Formel  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$  zu, und sie wäre isomer mit der Kodeinsulfosäure; wir wollen sie vorläufig  $\beta$ -Kodein-sulfosäure nennen.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S}$ . Ber. C 57.26, H 5.09.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$ . » » 56.96, » 5.58.

Die spez. Drehung der Substanz, gelöst in Wasser unter Zusatz eines Tropfens Kalilauge, beträgt  $\alpha_D = -190.1^{\circ}$ .

Wasser c 3.024,  $l = 1$  dm,  $t = 20^{\circ}$ ,  $\alpha = -5.75^{\circ}$ .

Einwirkung von schwefliger Säure auf  $\beta$ -Kodein-sulfosäure.

5 g  $\beta$ -Kodeinsulfosäure wurden mit der 10-fachen Menge schwefliger Säure digeriert, wobei nach kurzer Zeit Lösung eintrat und dann alsbald die ganze Flüssigkeit mit verfilzten Nadeln sich durchsetzte. Nach dem Absaugen derselben wurde der Körper aus 50-proz. Alkohol, in dem er sehr schwer löslich ist, umkrystallisiert. Zersetzungspunkt gegen  $230^{\circ}$ . Er reduziert nicht Fehlingsche Lösung.

0.2227 g Sbst. (bei  $120^{\circ}$  getr.): 0.4776 g  $\text{CO}_2$ , 0.1165 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1055 g Sbst. (bei  $120^{\circ}$  getr.): 0.2230 g  $\text{CO}_2$ , 0.0551 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1265 g Sbst. (bei



120° getr.): 0.2654 g CO<sub>2</sub>, 0.0629 g H<sub>2</sub>O. — 0.1383 g Sbst. (bei 120° getr.): 0.2891 g CO<sub>2</sub>, 0.0701 g H<sub>2</sub>O. — 0.1982 g Sbst. (bei 120° getr.): 0.1403 g S.  
Gef. C 58.51, 57.66, 57.23, 57.02, H 5.81, 5.80, 5.52, 5.63, S 9.72.

Die Zusammensetzung der neuen Verbindung ist demzufolge dieselbe wie diejenige des Ausgangsmaterials; es ist anscheinend nur eine Isomerisierung eingetreten. Wir bezeichnen den Körper vorläufig als  $\gamma$ -Kodein-sulfosäure.

Einwirkung von Kaliumchromat auf Kodeinoxyd-sulfosäure.

5 g Kodeinoxydsulfosäure wurden in 10 ccm Wasser aufgeschlämmt und mit 5 ccm einer 10-proz. Kaliumchromatlösung erhitzt, wobei sich Formaldehydgeruch bemerkbar macht und unter Schäumen Lösung eintritt. Nach dem Erkalten schieden sich kleine Nadeln ab, die aus heißem Wasser umkrystallisiert wurden. Sie lösten sich in verdünntem Ammoniak auf und krystallisierten auf Zusatz von Säuren wieder aus. Ausbeute ca. 2 g. Die Verbindung enthält Stickstoff und Schwefel.

0.2078 g Sbst. (bei 130° getr.): 0.3995 g CO<sub>2</sub>, 0.1069 g H<sub>2</sub>O. — 0.1395 g Sbst.: 0.2683 g CO<sub>2</sub>, 0.0732 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>8</sub>S. Ber. C 52.3, H 5.56.  
Gef. » 52.42, 52.47, » 5.7, 5.8.

Die Analysen weisen auf die Zusammensetzung C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>8</sub>S hin, zu welcher Formel man gelangt, wenn man zur Kodeinoxydsulfosäure 1 Mol. Wasser addiert. Die Verbindung soll daher bis auf weiteres als Kodeinoxyd-sulfosäure-hydrat bezeichnet werden. Durch schweflige Säure wird sie nicht verändert.

Von dem so erhaltenen Produkt wurden je 2 g im Schüttelofen bei einer Temperatur von 180° mit 25 ccm Wasser 8 Stdn. lang unter Druck erhitzt. Nach dem Filtrieren des Bombeninhalts wurde die gelblich gefärbte Flüssigkeit mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und im Hagemannschen Extraktionsapparat erschöpfend extrahiert. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterblieb sehr wenig einer zähen Masse, die, mit wenig verdünnter Salzsäure verrieben, ein gut krystallisierendes Chlorhydrat lieferte. Aus Wasser umkrystallisiert, wurden gut ausgebildete Nadeln erhalten, die gegen 310° sich zersetzen. Aus dem Chlorhydrat kann die Base leicht mit Soda oder Ammoniak abgeschieden werden. Sie krystallisiert aus heißem Wasser in derben, prismatischen Tafeln aus. Häufig wurden auch lange Nadeln beobachtet. Die bei 140° getrocknete Base schmolz scharf bei 180°. Mit Formalinschwefelsäure trat violette Färbung auf.

0.1968 g Sbst. (bei 120° getr.): 0.4550 g CO<sub>2</sub>, 0.1141 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, HCl. Ber. C 63.45, H 6.22.

Gef. » 63.05, » 6.44.

Die Analysen weisen auf Morphinchlorhydrat hin, womit die vorliegende Substanz aber nicht identisch ist.

#### Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf Kodein-sulfosäure.

1 g Kodeinsulfosäure wurde in 2 ccm konzentrierter Schwefelsäure in der Kälte gelöst und die Lösung in 10 ccm Wasser gegossen. Nach kurzer Zeit krystallisierte eine kleine Quantität haarfeiner Nadeln, die zur Reinigung in Ammoniak gelöst und mit verdünnter Salzsäure gefällt wurden. Nach dem Trocknen bei 110° zeigte der Körper den Zersetzungspunkt von 285—290°.

0.2068 g Sbst. (bei 120° getrocknet): 0.4212 g CO<sub>2</sub>, 0.1101 g H<sub>2</sub>O. —  
0.1534 g Sbst. (bei 120° getrocknet): 0.3108 g CO<sub>2</sub>, 0.0749 g H<sub>2</sub>O.

Gef. C 55.54, 55.27, H 5.91, 5.42.

Die Analysen weisen auf eine Verbindung der Zusammensetzung C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>.SO<sub>3</sub>H, zu der man gelangt, wenn man von der Kodein-sulfosäure »CH<sub>2</sub>« in Abrechnung bringt. Es wäre nicht ausgeschlossen, daß die Methoxylgruppe in Hydroxyl übergegangen ist.

#### α-Kodeinoxyd-sulfosäure.

50 g trocknes Kodeinoxyd wurden in einer Mischung von 250 ccm Essigsäureanhydrid und 25 ccm konzentrierter Schwefelsäure gelöst, wobei starke Erwärmung auftritt und die noch heiße Lösung in die fünffache Menge Wasser eingegossen. Nach einiger Zeit, besonders leicht beim Abkühlen in einer Kältemischung, fiel ein krystallinisches Produkt aus, das aus Wasser umkrystallisiert, sich in derben Prismen abschied. Die so erhaltene α-Kodeinoxyd-sulfosäure enthält Krystallwasser, das bei 130° entweicht. Ausbeute 35 g.

0.1831 g Sbst. (bei 130° getrocknet): 0.3679 g CO<sub>2</sub>, 0.0920 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>.SO<sub>3</sub>H. Ber. C 54.68, H 5.31.

Gef. » 54.77, » 5.58.

Fehlingsche Lösung wird von der α-Kodeinoxyd-sulfosäure beim Erwärmen reduziert. Sowohl Kochen mit 10-proz. Natronlauge und Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure, als auch Erhitzen der α-Kodeinoxyd-sulfosäure mit 20-proz. Salzsäure bewirkt die vollkommene Umwandlung in Kodeinoxyd-sulfosäure, die an ihrer geringen Löslichkeit in Wasser und in organischen Solvenzien und an ihrer charakteristischen Krystallform erkannt wurde.

Die  $\alpha$ -Kodeinoxyd-sulfosäure geht beim Behandeln mit schwefliger Säure leicht in die Kodein-sulfosäure über, die zur näheren Identifizierung mit Jodmethyl in alkalischer Lösung in das Kodeinsulfosäuremethylhydroxyd verwandelt wurde. Die Analyse desselben ergab:

0.1137 g Sbst. (bei 130° getrocknet): 0.2314 g CO<sub>2</sub>, 0.0622 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>7</sub>NS. Ber. C 55.47, H 6.08.

Gef. » 55.53, » 6.08.

Beim 7-stündigen Erhitzen der  $\alpha$ -Kodeinoxyd-sulfosäure mit Wasser unter Druck auf 160° wurde, nachdem die Flüssigkeit alkalisch gemacht war, mit Äther ein basisches Öl extrahiert, das in das Jodhydrat verwandelt wurde. Dies war identisch mit dem Jodhydrat des Kodeins. Beim Kochen der  $\alpha$ -Kodeinoxyd-sulfosäure mit Kaliumchromat-Lösung trat Abspaltung von Formaldehyd ein. Es war jedoch unmöglich, ein krystallinisches Produkt zu erhalten, wie es die Kodeinoxyd-sulfosäure lieferte.

#### Nitro- $\alpha$ -kodeinoxyd-sulfosäure.

1 g  $\alpha$ -Kodeinoxyd-sulfosäure wurde mit 2 ccm konzentrierter Salpetersäure, spez. Gew. 1.4, unter Wasserkühlung solange verrieben, bis Lösung eintrat. Die klare, etwas rotbraun gefärbte Flüssigkeit wurde mit der zehnfachen Menge Wasser versetzt, wobei nach kurzer Zeit Krystallisation eines gelblich aussehenden Körpers eintrat. Auf Ton getrocknet und aus wenig Wasser umkrystallisiert, wurden gelblich aussehende Tafeln vom Zersetzungspunkt 167—170° erhalten.

0.1120 g Sbst. (bei 110° getrocknet): 0.2022 g CO<sub>2</sub>, 0.0530 g H<sub>2</sub>O. —  
0.1622 g Sbst. (bei 110° getrocknet): 0.2991 g CO<sub>2</sub>, 0.0811 g H<sub>2</sub>O. — 0.1524 g  
Sbst. (bei 110° getrocknet): 0.2794 g CO<sub>2</sub>, 0.0720 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>(SO<sub>3</sub>H).NO<sub>2</sub>. Ber. C 49.10, H 4.54.

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>(SO<sub>3</sub>H).NO<sub>2</sub>. » » 50.94, » 4.71.

Gef. » 49.23, 50.30, 50.01, » 5.25, 5.55, 5.25.

#### $\alpha$ -Nitro-kodein.

1 g Nitro- $\alpha$ -kodeinoxyd-sulfosäure wurden mit 3 ccm schwefliger Säure solange mäßig erwärmt, bis Lösung eintrat. Die klare Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbade zur Entfernung der schwefligen Säure eingeeengt und dann mit überschüssigem Ammoniak versetzt. Der sich abscheidende basische Körper wurde aus Alkohol umkrystallisiert und zeigte unter dem Mikroskop vierseitige Tafeln vom Schmp. 197°.

0.1232 g Sbst. (bei 110° getrocknet): 0.2817 g CO<sub>2</sub>, 0.0648 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>.NO<sub>2</sub>. Ber. C 62.79, H 5.81.

Gef. » 62.37, » 5.84.

Eine Mischprobe mit dem bei 217° schmelzenden Andersonschen Nitro-kodein ergab eine Schmelzpunktserniedrigung von mehr als 10°.

#### Einwirkung von Brom auf $\alpha$ -Kodeinoxyd-sulfosäure.

3 g  $\alpha$ -Kodeinoxyd-sulfosäure wurden in heißem Wasser gelöst und der heißen Flüssigkeit solange Bromwasser zugefügt, bis keine Fällung mehr eintrat. Das sich ausscheidende gelbe Perbromid wurde abfiltriert und solange mit Alkohol gekocht, bis es vollkommen weiß war. Die so erhaltene Substanz wurde alsdann aus 50-proz. Alkohol, in dem sie schwer löslich ist, unkrystallisiert. Sie ist in Alkohol unter Zusatz einiger Tropfen Natronlauge löslich und krystallisiert auf Zusatz von Salzsäure in langen Nadeln aus. Nadeln resp. Säulen vom Schmp. 258—260° unter Zersetzung. Der Bromkörper erwies sich als schwefel- und stickstofffrei.

0.1949 g Sbst. (bei 110° getrocknet): 0.2502 g CO<sub>2</sub>, 0.0633 g H<sub>2</sub>O. —  
0.2191 g Sbst. (bei 110° getrocknet): 0.2867 g CO<sub>2</sub>, 0.0765 g H<sub>2</sub>O. — 0.1788 g  
Sbst.: 0.2008 g AgBr.

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 35.90, H 3.39, Br 47.90.  
Gef. » 35.01, 35.69, » 3.60, 3.87, » 47.75.

Bei mehreren Bestimmungen der Methoxylgruppe nach Zeisel wurde stets nur etwa die Hälfte der Jodsilbermenge gefunden, die sich für eine Methoxylgruppe berechnet.

#### Physiologische Prüfung der Kodein-sulfosäure.

Nach den Versuchen von Hrn. Prof. Heintz-Erlangen besitzt die Verbindung keinerlei Wirkung auf das Atemzentrum, da selbst bei intravenöser Injektion von 0.01, 0.05 und 0.1 g absolut keine Verlangsamung der Atmung zu konstatieren war. Kodeinsulfosäure ist somit — wie viele andere Sulfosäuren — ohne jede physiologische Wirkung, insbesondere ohne Nervenwirkung.

#### Anhang: Über Amino-<sup>1)</sup> und Oxy-kodein.

Wie S. 2344 mitgeteilt ist, ließ sich die eine Kodeinoxyd-sulfosäure in das von Anderson beschriebene Nitro-kodein überführen, die andere lieferte eine mit letzterem isomere Verbindung, die als

<sup>1)</sup> Wie wir einer in München soeben erschienenen Inaug.-Dissertation: Paul Kappelmeier: »Beiträge zur Kenntnis des Morphins« entnehmen, ist das Amino-kodein bereits dort beschrieben worden. Auch die Diazotierung dieser Verbindung wurde ausgeführt, aber unter anderen Bedingungen, und das von Hrn. Kappelmeier erhaltene Produkt ist von dem unserigen verschieden.

$\alpha$ -Nitro-kodein bezeichnet worden ist. Um einen Einblick in die Art der vorliegenden Isomerie zu gewinnen, haben wir unter anderen Versuchen die beiden Nitro-kodeine auch der Reduktion unterworfen und sind dabei zu ein und derselben Base von der Zusammensetzung  $C_{18}H_{22}N_2O_3$  gelangt, in welcher Amino-kodein,  $C_{18}H_{20}(NH_2)NO_3$ , vorliegt. Die Base, welche bei der Behandlung mit Essigsäureanhydrid in das von Vongerichten und Weilinger<sup>1)</sup> beschriebene Diacetylamino-kodein übergeht, läßt sich gut diazotieren und liefert dann beim Verkochen eine Verbindung, welche aus Methylalkohol krystallisiert, die Zusammensetzung  $C_{18}H_{22}NO_4 + H_2O$  aufweist. Die Substanz besitzt gleichzeitig basische und saure Eigenschaften und ist daher als das dem Nitro- resp. Amino-kodein entsprechende Oxy-kodein,  $C_{18}H_{20}(OH)NO_3$ , aufzufassen. Mit dem Knorr'schen 9- resp. 10-Oxy-kodein<sup>2)</sup> ist die von uns erhaltene Verbindung isomer.

#### Amino-kodein.

70 g reines Nitro-kodein vom Schmp.  $217^\circ$  wurden in 100 ccm 20-proz. Schwefelsäure gelöst und in einem vorher präparierten Bleibecher bei einer Kathodenoberfläche von ca. 3 qdm und 20 Amp. Stromstärke ohne Kühlung elektrolysiert, wobei die vorher rötlich gefärbte Lösung sich innerhalb fünf Stunden vollkommen entfärbte. Die filtrierte schwefelsaure Lösung wurde mit Ammoniak übersättigt. Das Aminokodein scheidet sich hierbei als ölige, bald krystallinisch erstarrende Masse ab. (Ausbeute 60 g.) Die Rohbase wurde mit Chloroform extrahiert und die konzentrierte Lösung mit Äther versetzt, wobei die Base rein mit dem Schmp.  $228^\circ$  auskrystallisierte. In Wasser löst sie sich ziemlich leicht und zeigt dann stark alkalische Reaktion. Auf Zusatz von Natronlauge zur wäßrigen Lösung krystallisiert die Base sofort wieder aus. Aus alkoholischer Lösung krystallisiert sie in Tafeln.

0.1631 g Sbst. (bei  $110^\circ$  getrocknet): 0.4128 g  $CO_2$ , 0.1102 g  $H_2O$ . —  
0.1539 g Sbst. (bei  $110^\circ$  getrocknet): 0.3902 g  $CO_2$ , 0.1017 g  $H_2O$ .

$C_{18}H_{20}NO_3 \cdot NH_2$ . Ber. C 68.79, H 7.06.  
Gef. » 69.01, 69.15, » 7.50, 7.34.

Auch durch Reduktion mit Zink und verdünnter Salzsäure ließ sich Nitrokodein in Aminokodein verwandeln. Die salzsaure, vollkommen entfärbte Lösung wurde mit Natronlauge übersättigt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Beim Verdunsten hinterblieb das Aminokodein vom Schmp.  $228^\circ$ .

In überschüssiger Salzsäure ist das Aminokodein leicht löslich. Auch beim Eindampfen läßt sich kein krystallinisches Salz gewinnen.

<sup>1)</sup> B. 38, 1857 [1905].

<sup>2)</sup> B. 36, 3067 [1903]; 39, 3252 [1906].

Macht man aber eine solche Lösung ammoniakalisch, so krystallisieren sofort prachtvoll Nadeln, die nach dem Trocknen unscharf bei  $290^{\circ}$  sich zersetzen.

0.1632 g Sbst. (bei  $160^{\circ}$  getrocknet): 0.3638 g  $\text{CO}_2$ , 0.0972 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.2180 g Sbst. (bei  $160^{\circ}$  getrocknet) erforderten 6 ccm  $\frac{1}{10}$ -n.  $\text{AgNO}_3 = 0.0213$  g Cl.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{NH}_2, \text{HCl}$ . Ber. C 61.62, H 6.56, Cl 10.12.

Gef. » 60.78, » 6.61, » 9.07.

Das bei  $110^{\circ}$  getrocknete Chlorhydrat enthält 2 Moleküle Wasser.

0.5334 g Sbst. (bei  $110^{\circ}$  getrocknet) verloren bei  $160^{\circ}$  0.0432 g = 8.9 % (ber. 9.3 %).

Die Lösung dieses Chlorhydrats scheidet mit starker Natronlauge das freie Aminokodein vom Schmp.  $228^{\circ}$  ab.

#### Amino-kodein aus $\alpha$ -Nitro-kodein.

5 g des von Freund und Speyer beschriebenen  $\alpha$ -Nitro-kodeins vom Schmp.  $197^{\circ}$  wurden in gleicher Weise wie das Nitro-kodein, Schmp.  $217^{\circ}$ , in verdünnter Schwefelsäure gelöst und bis zur Entfärbung der Lösung elektrolysiert. Die filtrierte Lösung wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Beim Verdunsten hinterblieb Amino-kodein, das, aus Alkohol krystallisiert, den Schmp.  $228^{\circ}$  aufwies. Eine Mischprobe mit dem aus Nitro-kodein bereiteten Amino-kodein ergab keine Erniedrigung.

#### Oxy-kodein.

5 g reines Amido-kodein wurden in 5 g konzentrierter Schwefelsäure und 50 ccm Wasser gelöst, unter Eiskühlung mit Natriumnitrit-Lösung (1.1 g  $\text{NaNO}_2$ : 10 ccm  $\text{H}_2\text{O}$ ) diazotiert. Die rötlich gefärbte Lösung wurde auf freier Flamme solange gekocht, bis die Stickstoff-Entwicklung nahezu beendet war. Die erkaltete, tiefrote Flüssigkeit wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht, wodurch das Oxy-kodein rot gefärbt ausfiel. Rohausbeute  $4\frac{1}{2}$  g. Aus Methylalkohol mehrfach umkrystallisiert, wurden fast farblose Täfelchen erhalten, die zwischen  $176^{\circ}$  und  $185^{\circ}$  sich stark aufblähten, hierbei Wasser verloren und dann glatt bei  $234^{\circ}$  zusammenschmolzen.

0.1878 g Sbst. (bei  $100^{\circ}$  getrocknet): 0.4455 g  $\text{CO}_2$ , 0.1103 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1834 g Sbst. (bei  $100^{\circ}$  getrocknet): 0.4322 g  $\text{CO}_2$ , 0.1163 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.5580 g (lufttrocken) verloren bei  $160^{\circ}$  0.0320 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + \text{H}_2\text{O}$ . Ber. C 64.86, H 6.90,  $\text{H}_2\text{O}$  5.40.

Gef. » 64.66, 64.26, » 6.57, 7.04, » 5.73.

0.1469 g Sbst. (bei  $160^{\circ}$  getrocknet): 0.3645 g  $\text{CO}_2$ , 0.0909 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1473 g Sbst. (bei  $160^{\circ}$  getrocknet): 6.4 ccm N ( $26^{\circ}$ , 723 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ . Ber. C 68.57, H 6.66, N 4.44.

Gef. » 67.67, » 6.29, » 4.63.

Die bei 160° bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Substanz zeigte ohne vorherige Sinterung den glatten Schmp. 234°.

Chlorhydrat. Beim Verreiben des Oxy-kodeins mit wenig Salzsäure entsteht ein gut krystallisierendes Chlorhydrat, das aus wenig Wasser in farblosen Nadelchen krystallisiert.

0.1237 g Sbst. (bei 110° getrocknet): 0.2557 g CO<sub>2</sub>, 0.0767 g H<sub>2</sub>O. — 0.4906 g Sbst. (lufttrocken) verloren bei 160° getrocknet 0.0452 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>, HCl + 2H<sub>2</sub>O. Ber. C 55.74, H 6.7, H<sub>2</sub>O 9.29.

Gef. » 56.36, » 6.8, » 9.21.

Aus der wäßrigen Lösung des Chlorhydrats wird durch Soda und Ammoniak die Base abgeschieden. Durch überschüssiges Alkali wird die zuerst entstehende Fällung gelöst.

### 302. Martin Freund und Karl Lederer<sup>1)</sup>: Zur Kenntnis des Kotarnins.

(Sechste Mitteilung über Kotarnin)

[Aus dem Chemischen Institut des Physikalischen Vereins und der Akademie zu Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 19. Juli 1911.)

In der fünften Mitteilung<sup>2)</sup> war gezeigt worden, daß das Kotarnin mit Grignard-Lösungen unter Bildung von Derivaten reagiert, die zu gewissen Alkaloiden in naher Beziehung stehen. Zu den gleichen Derivaten gelangt man, wenn an Stelle der freien Kotarnin-Base deren Salze, welche als Abkömmlinge des 3.4-Dihydroisochinolin (I) zu betrachten sind, in Anwendung bringt. Das Tarkonin-jod-methylat (III), welches sich vom Kotarnin-hydrojodid (I) um den Mindergehalt von zwei Wasserstoffatomen unterscheidet, ist ein Derivat des Isochinolin-jodmethylats. Da letzteres mit magnesium-metallorganischen Verbindungen in Reaktion tritt<sup>3)</sup>, so war das Gleiche für das Tarkonin-jodmethylat zu erwarten. Dies ist, wie wir gefunden haben, in der Tat der Fall. Die entstehenden Basen, welche sich von dem 1:2-Dihydroisochinolin herleiten, sind jedoch außerordentlich unbeständig, und es ist nur in einem Falle gelungen, ein analysenreines

<sup>1)</sup> Vergl. Lederer, Einwirkung von Grignard-Lösungen auf basische Spaltprodukte der Alkaloide Hydrastin und Narkotin, Inaug.-Diss., Gießen 1909. Siehe daselbst auch die analytischen Beobachtungswerte.

<sup>2)</sup> B. 39, 2229 [1906].

<sup>3)</sup> Vergl. Freund und Bode, B. 42, 1750 [1909].