

0.1731 g Sbst.: 0.1777 g BaSO₄.

C₁₇H₁₅ONS. Ber. S 14.51. Gef. S 14.09.

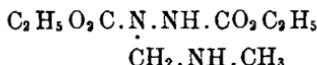
Beim Versuch, das gleiche Silbersalz mit Acetobromglucose umzusetzen, wurde stets nur eine stark dunkel gefärbte, sirupöse Masse erhalten, die stark nach Allylsenföhl roch und aus der trotz aller Bemühungen kein kristallisiertes Tetraacetylglykosid erhalten werden konnte.

286. Otto Diels und Ernst Fischer: Über *N*-Demethylkodein.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

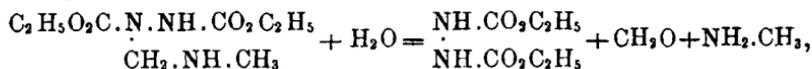
(Eingegangen am 15. Juni 1914.)

Nach Beobachtungen von O. Diels und P. Fritzsche¹⁾, sowie O. Diels und M. Paquin²⁾ vereinigen sich die intensiv gefärbten Azodicarbonsäureester mit Aminen aller Art zu charakteristischen, meist kristallinischen, farblosen Additionsprodukten. So tritt z. B. der Azodicarbonsäure-diäthylester mit Dimethylamin zu einer schön kristallisierenden Verbindung zusammen, der auf Grund ihrer Eigenschaften die Strukturformel:



zuerteilt wurde.

Sie erleidet beim Erwärmen mit verdünnten Säuren eine Spaltung in Hydrozoester, Formaldehyd und Monomethylamin:



und in ganz analoger Weise lassen sich auch die anderen Azoester-Additionsprodukte spalten.

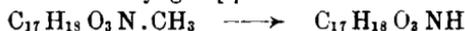
Hierdurch ist ein neuer Weg zur Entalkylierung von Aminen und damit zu einem milden Abbau von am Stickstoff alkylierten Alkaloiden vorgezeichnet, der, wie es scheint, allgemein gangbar ist.

So haben wir bis jetzt feststellen können, daß beim Methylpiperidin, Atropin, Morphin und Kodein die erwähnten Reaktionen stattfinden, und berichten zunächst ganz kurz über die beim Kodein erhaltenen Resultate.

¹⁾ B. 44, 3021 [1911].

²⁾ B. 46, 2008 [1913].

Azoester wird von diesem Alkaloid in methylalkoholischer oder Acetonlösung leicht aufgenommen, und auch in diesem komplizierten Falle wird zunächst ein Additionsprodukt gebildet. Es läßt sich zwar leicht isolieren, ist aber amorph und ziemlich zersetzlich, und so wurde auf die exakte Bestimmung seiner analytischen Zusammensetzung verzichtet. Beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure wird unter Abspaltung von Formaldehyd und Hydrazoester ein schön krystallisierendes Hydrochlorat gebildet, das leicht in die entsprechende Base verwandelt werden kann. Diese unterscheidet sich vom Kodein durch den Verlust der in letzterem vorhandenen, an Stickstoff gebundenen Methylgruppe:



und kann daher als *N*-Demethylo-kodein¹⁾ bezeichnet werden.

Zu ihrer vorläufigen Charakterisierung wurde die Diacetylverbindung dargestellt.

Die nähere Untersuchung der Base und die weitere Verwertung der Azoester-Reaktion behalten wir uns vor.

Additionsprodukt aus Kodein und Azodicarbonsäure-dimethylester.

3 g Kodein werden in 10 ccm reinem, warmem Aceton gelöst und zu der auf Zimmertemperatur abgekühlten Lösung 3 ccm Azodicarbonsäure-dimethylester tropfenweise hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich, man beobachtet eine geringe Gasentwicklung, und die zunächst rotgelbe Farbe der Lösung wird allmählich hellgelb. Nach Beendigung der Reaktion, die man durch gelegentliches Kühlen regulieren muß, läßt man die Flüssigkeit noch $\frac{1}{2}$ Stde. bei Zimmertemperatur stehen und verdunstet sie dann im Vakuum. Dabei bleibt

¹⁾ M. Freund und E. Speyer (B. 44, 2339 [1911]) haben durch Behandlung der Kodeinoxyd-sulfosäure mit Kaliumchromat eine Verbindung erhalten, der sie die Formel $C_{18}H_{23}NO_8S$ beilegen. Sie konnten daraus durch Erhitzen mit Wasser auf 180° eine mit dem Morphin anscheinend isomere Base darstellen, deren Bildung und Struktur sie nicht interpretieren konnten, und deren Eigenschaften, soweit sich aus den sehr kurzen Angaben ersehen läßt, denen des *N*-Demethylo-kodeins recht ähnlich sind. Es wäre zweifellos von großem Interesse, wenn sich bei der weiteren Untersuchung die Identität der beiden Verbindungen herausstellen würde. Allerdings müßte in diesem Falle die von den erwähnten Autoren aufgestellte Formel $C_{18}H_{23}NO_8S$ eine Berichtigung erfahren, da die Abspaltung des Methyls doch wohl bereits bei der Einwirkung der Chromsäure und nicht erst bei der Behandlung mit Wasser stattgefunden hat.

das Additionsprodukt als äußerst lockeres, hellgelbes, amorphes Pulver zurück, das mit absolutem Äther verrieben, abgesaugt und getrocknet wird. Die Ausbeute beträgt 4.5 g.

Spaltung des Additionsproduktes in Formaldehyd,
Hydrazodicarbonsäure-dimethylester und *N*-Demethyl-
kodein-Chlorhydrat.

Werden 4.5 g des Additionsproduktes in 9 ccm $\frac{1}{10}$ -n. Salzsäure gelöst und auf dem Wasserbade erwärmt, so beginnt nach kurzer Zeit die Formaldehydabspaltung und die hellgelbe Lösung färbt sich allmählich dunkler. Sobald der Geruch nach Formaldehyd nur noch schwach zu bemerken ist, wird der Versuch unterbrochen und die beim Abkühlen einsetzende Krystallisation durch Kühlen mit Eis befördert. Die Krystalle werden abgesaugt und zur Reinigung aus 50-prozentigem Alkohol umkrystallisiert. Die Ausbeute beträgt 1.2 g.

Direkte Überführung von Kodein in *N*-Demethyl-kodein-
Chlorhydrat.

Zu einer Lösung von 10 g Kodein in 30 ccm Methylalkohol werden 10 ccm Azoester tropfenweise und unter Vermeidung eines zu stürmischen Reaktionsverlaufes hinzugefügt. Nach Beendigung der Reaktion wird der Methylalkohol bei gelinder Wärme im Vakuum abdestilliert und die Badtemperatur so lange bei etwa 40° gehalten, bis der zurückbleibende Sirup zu einer hellgelben, spröden Masse eingetrocknet ist, die man in 40 ccm $\frac{1}{10}$ -n. Salzsäure löst und auf dem Wasserbade erhitzt. Nach kurzer Zeit tritt starke Formaldehydentwicklung ein, und man muß das Erwärmen so lange fortsetzen, bis diese aufhört. Beim Abkühlen erstarrt die rotbraune Lösung zu einem dicken Krystallbrei, der abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser nachgewaschen und aus 50-prozentigem Alkohol umkrystallisiert wird. Die Ausbeute an der so gereinigten Verbindung beträgt 4 g.

Zur Analyse wurde das Salz bei 130° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet:

0.1674 g Sbst.: 0.3895 g CO₂, 0.0974 g H₂O. — 0.1566 g Sbst.: 0.3654 g CO₂, 0.0966 g H₂O. — 0.1812 g Sbst.: 7 ccm N (20°, 760 mm). — 0.1940 g Sbst.: 7 ccm N (18°, 751 mm). — 0.1974 g Sbst.: 0.0884 g AgCl. — 0.1978 g Sbst.: 0.0875 g AgCl.

C₁₇H₁₉O₃N, HCl.

Ber. C 63.45, H 6.22, N 4.35, Cl 11.04.

Gef. > 63.45, 63.63, > 6.51, 6.9, > 4.43, 4.13, > 11.08, 10.93.

Das nach der einen oder andren Methode dargestellte Salz krystallisiert aus 50-prozentigem Alkohol in feinen, verfilzten Nadeln, zersetzt sich beim Erhitzen gegen 314° , ohne vorher zu schmelzen, ist löslich in heißem Wasser, sehr leicht löslich in Methyl- und Äthylalkohol, schwieriger in kaltem Wasser und nur sehr wenig löslich in Aceton.

Zum Nachweis des bei der Reaktion entstehenden Hydrazodicarbonsäuredimethylesters wird das Filtrat von dem nach der Spaltung auskrystallisierten Hydrochlorid 3—4-mal mit je 30 ccm Äther ausgeschüttelt und der Äther verdunstet. Der Rückstand wird aus alkoholhaltigem Äther umkrystallisiert und zeigt dann den richtigen Schmp. 131° .

N-Demethylo-kodein.

10 g des reinen Chlorhydrats werden in einer Stöpselflasche mit 50 ccm konzentriertem, wäßrigem Ammoniak 12 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Die weiße Krystallmasse wird dann abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und aus siedendem Aceton umkrystallisiert. Die Ausbeute an der reinen Base beträgt 4 g.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 100° im Vakuum über Phosphor-pentoxyd getrocknet.

0.1652 g Sbst.: 0.4334 g CO_2 , 0.0960 g H_2O . — 0.1483 g Sbst.: 0.3891 g CO_2 , 0.0800 g H_2O . — 0.1436 g Sbst.: 6.1 ccm N (23° , 766 mm). — 0.1578 g Sbst.: 6.4 ccm N (19° , 756 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$. Ber. C 71.57, H 6.68, N 4.91.
Gef. » 71.55, 71.56, » 6.5, 6.03, » 4.85, 4.65.

Die Verbindung bildet, aus Aceton krystallisiert, kleine, flache, sechseckige Blättchen.

Sie schmilzt bei 185° . Mit Salzsäure verwandelt sie sich augenblicklich in das oben beschriebene Salz zurück. Sie ist sehr leicht löslich in warmem Methyl- und Äthylalkohol, ziemlich leicht löslich in Aceton, schwer löslich in Wasser und Äther.

Diacetyl-N-demethylo-kodein.

Wird 1 g der Base mit 2 ccm Essigsäureanhydrid versetzt, so löst sie sich unter deutlicher Erwärmung auf und nach einigen Minuten beginnt die Krystallisation des Acetylderivates. Das überschüssige Essigsäureanhydrid wird im Vakuumexsiccator über Ätzkali verdunstet und der Rückstand aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 0.7 g.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 100° im Vakuum über Phosphor-pentoxyd getrocknet.

0.1536 g Sbst.: 0.3846 g CO_2 , 0.0906 g H_2O . — 0.1376 g Sbst.: 4.8 ccm N (20° , 756 mm).

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$. Ber. C 68.29, H 6.23, N 3.79.
Gef. » 68.29, » 6.6, » 3.9.

Der Schmelzpunkt der Verbindung liegt bei 176—178°. Sie krystallisiert aus absolutem Alkohol in flachen, durchsichtigen Krystallen, aus Benzol in zu Büscheln vereinigten Nadeln. Sie ist sehr leicht löslich in Aceton und Chloroform, ziemlich leicht löslich in Methylalkohol und warmem absolutem Alkohol, fast unlöslich in Äther, Petroläther und kaltem Wasser.

287. Emil Fischer und George O. Curme jr.:
Über Lactal und Hydro-lactal.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 15. Juni 1914.)

Wie früher schon erwähnt¹⁾, wird die Aceto-bromlactose durch Zinkstaub und Essigsäure leicht reduziert. Das dabei entstehende Produkt $C_{24}H_{32}O_{13}$ entspricht dem aus Aceto-bromglucose erhaltenen Triacetyl-glucal. Es wurde in der ersten Mitteilung als Aceto-lactal bezeichnet. Nachdem es aber gelungen ist, die Substanz zu krystallisieren und ihre Einheitlichkeit festzustellen, halten wir es für zweckmäßig, ihr den genaueren Namen »Hexaacetyl-lactal« zu geben.

Durch Verseifung mit Baryt entsteht daraus das freie Lactal, $C_{12}H_{20}O_9$, das ebenso wie der Milchzucker mit einem Mol. Wasser schön krystallisiert und deshalb leicht zu reinigen war. Die sichere Feststellung seiner Zusammensetzung ist wichtig für die Formel des Glucals, das wegen seiner sirupösen Beschaffenheit²⁾ nicht analysiert werden konnte, und dessen Formel $C_6H_{10}O_4$ indirekt abgeleitet werden mußte. Das Lactal zeigt manche Ähnlichkeit mit dem Glucal, denn es färbt die Fuchsin-schwefligsäure rotviolett, und wird durch Erwärmen mit Salzsäure rasch in eine dunkle, unlösliche Masse verwandelt. Dagegen ist es beständiger gegen Alkalien, und reduziert auch die Fehlingsche Lösung kaum. Ferner gibt es mit Fichtenspan und Salzsäure nicht die schöne grüne Farbe des Glucals.

Bei der Behandlung mit Wasserstoff und Platinmohr verwandelt es sich in das ebenfalls gut krystallisierende Hydro-lactal, $C_{12}H_{22}O_9$, das auch aus Hexaacetyl-lactal durch Reduktion und nachträgliche Verseifung mit Baryt erhalten wird. Das Hydro-lactal gleicht durchaus dem Hydroglucal; es zeigt nicht mehr die Färbung der fuchsin-schwefligen Säure

¹⁾ B. 47, 209 [1914].

²⁾ Beim monatelangen Stehen im Exsiccator verwandelte sich ein solcher Sirup zum größten Teil in eine strahlig-krystallinische Masse, die aber noch nicht genau untersucht ist.