

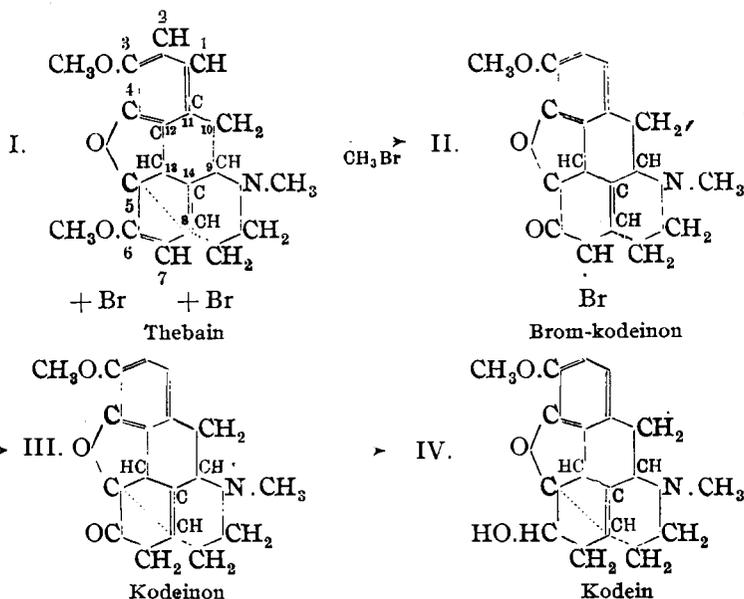
**280. Edmund Speyer und Karl Sarre: Über die Einwirkung von Reduktionsmitteln auf Brom-kodeinon.**

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 11. Juli 1924.)

Ach und Knorr<sup>1)</sup> fanden, daß sowohl beim Verseifen von Thebain als auch durch Oxydation von Kodein ein und dieselbe Verbindung entsteht, die als Kodeinon bezeichnet wurde. Das Kodeinon ist somit als die Brücke zwischen Kodein und Thebain aufzufassen. Durch diese Beobachtung wurden gleichzeitig die nahen verwandtschaftlichen Beziehungen beider Alkaloide einwandfrei zum Ausdruck gebracht, indem man dem Thebain die Konstitution eines Methyläthers der Enolform des Kodeinons zugrunde legte. Ein weiterer Übergang von Thebain zum Kodein fand M. Freund<sup>2)</sup>, als er Thebain mit Brom-Eisessig behandelte. Hierbei entstand das Brom-kodeinon, das er durch Reduktion mit Eisenfeile und Schwefelsäure in Kodeinon verwandelte. In seiner Zersetzlichkeit Säuren gegenüber erinnert das Brom-kodeinon an Thebain wie auch an das Kodeinon selbst, nur daß diese Eigenschaft hier etwas abgeschwächt ist.

Wenn man für das Thebain die von Knorr vorgeschlagene Konstitutionsformel I annimmt, so darf die Bildung von Brom-kodeinon und somit auch von Kodeinon und Kodein folgenden Formelbildern entsprechen:



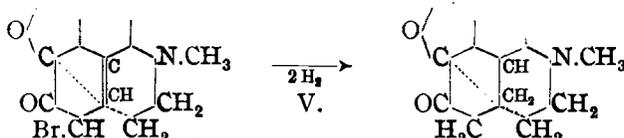
Wie eingangs bemerkt, fand Freund, daß die Reduktion des Brom-kodeinons mit Eisen und Schwefelsäure zum Kodeinon führte. Es war daher von Interesse festzustellen, ob die Einwirkung anderer Reduktionsmittel auf Brom-kodeinon neue Reduktionsprodukte des Kodeinons ergebe, zumal im Brom-kodeinon die in Stellung 8.14 befindliche Doppelbindung noch vorhanden ist.

<sup>1)</sup> B. 36, 3070 [1903].

<sup>2)</sup> B. 39, 844 [1906].

Ehe wir aber an derartige Reduktionsversuche herantreten konnten, war es erforderlich, die Freundsche Darstellungsweise des Bromkodeinons zwecks Verbesserung der Ausbeuten zu modifizieren. Dies geschah durch Zusatz von Kaliumbromid nach beendeter Bromierung, wodurch nicht nur eine schnellere Abscheidung des bromwasserstoffsäuren Bromkodeinons erreicht wurde, sondern auch die Ausbeute eine Steigerung erfuhr. Die Abscheidung der freien Base aus dem Bromhydrat, welche Freund mittels Ammoniaks in der Wärme vornahm, was häufig zur teilweisen Zersetzung der Substanz führte, wurde von uns in der Kälte durchgeführt nach einem im experimentellen Teil der Arbeit näher beschriebenen Verfahren, welches gestattete, ein durchaus einwandfreies Material zu erhalten.

Nachdem die Einwirkung von Natrium und Alkohol, ferner die Reduktion mit Zinkstaub in ameisensäurer Lösung und noch andere Reduktionsmittel versagten, ließ sich durch Wasserstoff-Katalyse einer essigsauren Lösung von Bromkodeinon eine Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff feststellen. Es entstand hierbei Dihydrokodeinon von der Formel  $C_{18}H_{21}NO_3$ , welches sowohl Freund und Speyer<sup>3)</sup> als auch Mannich und Löwenheim<sup>4)</sup> und die Firma Knoll, Ludwigshafen<sup>5)</sup>, auf anderen Wegen erhielten. Die Bildung von Dihydrokodeinon aus Bromkodeinon durch katalytische Reduktion läßt sich in der Weise erklären, daß das Bromatom durch Wasserstoff ersetzt wird, während ein zweites Mol. Wasserstoff die Doppelbindung 8.14 absättigt, was durch folgende verkürzte Formelbilder zum Ausdruck gebracht wird.



Ganz eigenartig verhielt sich das Bromkodeinon bei der elektrolitischen Reduktion in schwefelsaurer Lösung an präparierten Blei-Elektroden, wobei eine halogenfreie Verbindung von der Zusammensetzung  $C_{18}H_{23}NO_2$  isoliert werden konnte. Sie besaß basischen Charakter, was durch die Bildung eines gut kristallisierenden Salicylats von der Formel  $C_{18}H_{23}NO_2 \cdot C_6H_4(OH) \cdot COOH$  zum Ausdruck kam, während Chlor- und Jodhydrat keinerlei Neigung zur Krystallisation zeigten. Die tertiäre Natur des Stickstoffatoms konnte durch ein gut kristallisierendes Jodmethylat bewiesen werden. Dagegen war die ursprünglich im Molekül vorhandene Ketogruppe reduziert worden, denn weder durch Phenyl-hydrazin noch durch Hydroxylamin ließ sich der Nachweis einer Carbonylgruppe erbringen. Die neue Verbindung besaß Phenol-Charakter; sie löste sich in fixen Alkalien und schied sich daraus auf Zusatz von Ammoniumchlorid unverändert wieder ab, und bildete ferner einen in fixem Alkali unlöslichen Methyläther, dessen Jodmethylat die Zusammensetzung  $C_{18}H_{22}NO \cdot OCH_3 \cdot CH_3J$  besaß.

Beim Kochen des Methyläther-Jodmethylats mit starker Kalilauge entstand eine ölige *des*-Base, welche in Form ihres Jodhydrates kristallisiert erhalten werden konnte und die Zusammensetzung  $C_{20}H_{27}NO_2 \cdot HJ$  aufwies. Die ölige *des*-Base addierte quantitativ 1 Mol. Jodmethyl. Das hierbei entstandene *des*-*N*-Methyl-methyläther-jodmethylat hatte die Zu-

<sup>3)</sup> B. 53, 2255 [1920].

<sup>4)</sup> Ar. 258, 307 [1920].

<sup>5)</sup> D. R. P. 365683, Kl. 12 p.

sammensetzung  $C_{20}H_{27}NO_2$ ,  $CH_3J$  und ging bei weiterem Kochen mit starkem Alkali unter Trimethylamin-Abspaltung in ein stickstoff-freies Abbauprodukt über, das seiner leichten Zersetzlichkeit wegen nicht gefaßt werden konnte.

Auf Grund dieser Tatsachen kann das Entstehen der neuen Verbindung von der Formel  $C_{18}H_{23}NO_2$  nur so erklärt werden, daß bei der elektrolytischen Reduktion das Bromatom durch Wasserstoff ersetzt und gleichzeitig die Ketogruppe in Stellung 6 des Moleküls zur Methylengruppe reduziert worden ist. Zugleich tritt eine Sprengung der Sauerstoff-Brücke ein, wobei unter Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff die Bildung einer Phenol-Hydroxylgruppe erfolgt. Die so erhaltene Verbindung ist mit dem von Freund<sup>6)</sup> durch elektrolytische Reduktion aus Chlorokodid gewonnenen Dihydro-desoxykodein isomer, ebenso auch mit dem von Mannich und Löwenheim<sup>7)</sup> durch katalytische Hydrierung von  $\beta$ -Chlorokodid gefundenen Dehydrodihydrokodein, unterscheidet sich aber von letzterem durch seine Löslichkeit in fixen Alkalien. Auch eine von Freund<sup>8)</sup> dargestellte, in ätzenden Alkalien unlösliche, amorphe Dihydro-desoxykodein-Base, welche aus dem  $\alpha$ -Chlorokodid durch katalytische Reduktion entstanden war, zeigte dieselbe Summenformel. Keine dieser erwähnten Dihydro-desoxykodeine ist mit der von uns dargestellten Verbindung identisch. Es gelang jedoch, die von uns beschriebene Dihydro-desoxykodein-Base durch katalytische Reduktion mittels Palladium-Wasserstoffs unter Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff in das gleiche  $\beta$ -Tetrahydro-desoxykodein überzuführen, das Freund<sup>9)</sup> bei der Reduktion des von Knorr<sup>10)</sup> beschriebenen Desoxykodeins mit Palladium-Wasserstoff bei Absorption von 2 Mol. Wasserstoff erhalten hatte. Für eine Identität beider Verbindungen sprechen nicht nur die übereinstimmenden Eigenschaften der Basen selbst, sondern auch diejenigen ihrer Salze und Derivate. Möglicherweise handelt es sich bei dem von uns dargestellten Dihydro-desoxykodein um eine Strukturisomerie.

Über die Reduktion des Bromkodeinons mit Natriumhydrosulfit, welche der eine von uns mit Hrn. stud. Rosenfeld ausgeführt hat, soll später berichtet werden.

Der chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt, sagen wir für die freundliche Überlassung des teuren Ausgangsmaterials verbindlichsten Dank.

### Beschreibung der Versuche.

#### Bromkodeinon (II).

Zwecks Verbesserung der Ausbeute wurde die Freundsche<sup>11)</sup> Darstellungsweise des Bromkodeinons in der Weise modifiziert, daß 20 g Thebain (I) portionsweise in 150 ccm Eisessig in der Kälte gelöst und dieser Lösung 4 ccm Brom in 60 ccm Eisessig tropfenweise zugegeben wurden. Bei kräftigem Umschütteln ging das besonders gegen Ende der Reaktion ausfallende Perbromid in Lösung. Nach Zugabe von 15 ccm einer konz. Bromkalium-Lösung trat sofortige krystallinische Abscheidung des Bromhydrates ein. Die vollständige Abscheidung des Bromkodeinon-Bromhydrates war nach 1—2-stdg. Stehen unter Eiskühlung beendet. Die Krystalle wurden abgesaugt und erst mit Wasser, dann mit absol. Alkohol und Äther nachgewaschen. Ausbeute 13 g.

<sup>6)</sup> J. pr. [2] **101**, 22 [1921].

<sup>7)</sup> Ar. **258**, 311 [1920].

<sup>8)</sup> J. pr. [2] **101**, 21 [1921].

<sup>9)</sup> J. pr. [2] **101**, 24 [1921].

<sup>10)</sup> B. **40**, 377 [1907].

<sup>11)</sup> B. **39**, 847 [1906].

Das so erhaltene, trockne und leicht zersetzliche Bromhydrat wurde zwecks Darstellung der freien Base in Aceton aufgeschlämmt und mit konz. Ammoniak tropfenweise bis zur vollständigen Lösung und alkalischen Reaktion versetzt. Nach Zugabe von Wasser fiel die Base krystallisiert aus. Der abgeschiedene Krystallbrei wurde mit Wasser, absol. Alkohol und Äther gewaschen und auf Ton getrocknet. Ausbeute 9,5 g.

Das freie Brom-kodeinon ist ähnlich wie das Kodeinon, sehr zersetzlich und verfärbt sich bei ungenügendem Auswaschen bereits merklich beim Erwärmen auf 100°.

#### Dihydro-kodeinon (V) aus Brom-kodeinon (II).

5 g Brom-kodeinon wurden in verd. Essigsäure gelöst und mit Palladium-Kohle in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt, wobei langsam Absorption erfolgte. Die Gesamtaufnahme betrug ca. 640 ccm und entspricht einer Addition von 2 Mol. Wasserstoff. Die von der Palladium-Kohle abfiltrierte Lösung wurde mit Ammoniak versetzt und der entstehende Niederschlag in Chloroform geschüttelt. Nach Verdunsten desselben hinterblieb ein dunkelgefärbtes Öl, das beim Anreiben mit warmem Alkohol zum Teil krystallisierte. Die Krystalle wurden von den anhaftenden Schmierern durch Absaugen und Nachwaschen mit Alkohol befreit und aus gewöhnlichem Alkohol umkrystallisiert. Säulen vom Schmp. 197—198°. Ausbeute 1,5 g.

Das so gewonnene Dihydro-kodeinon wurde nach Angaben von Freund und Speyer<sup>12)</sup> in das Jodhydrat bzw. in das Oxim verwandelt. Sowohl im Schmelzpunkt des Jodhydrates (218—220°) als auch im Zersetzungspunkt des Oxims (264°), ferner in der Krystallform beider Verbindungen erwies sich der von uns dargestellte Körper mit dem von Freund und Speyer durch Verseifen des Dihydro-thebains erhaltenen Dihydro-kodeinon völlig identisch.

#### Dihydro-desoxykodein.

10 g reines Brom-kodeinon wurden in 200 ccm 25-proz. Schwefelsäure aufgeschlämmt und ohne Rücksicht auf das sich abscheidende, schwerlösliche Sulfat an präparierten Blei-Elektroden bei einer Stromdichte von 7—8 Amp. pro qdm unter guter Eiskühlung elektrolysiert. Um ein allzu starkes Schäumen der Kathodenflüssigkeit zu vermeiden, wurden dieser anfänglich kleine Mengen Alkohol zugesetzt. Nach 5—6 Stdn. war fast die gesamte Menge des angewandten Brom-kodeinons bis auf einen geringen Bodensatz in Lösung gegangen. Die filtrierte Kathodenflüssigkeit wurde alsdann mit Ammoniak versetzt und der entstandene Niederschlag mit reichlichen Mengen Äther gelöst. Nach Verdampfen des Äthers blieben derbe, halogenfreie Krystalle zurück, die mit wenig Alkohol gewaschen wurden. Rohausbeute 5,5 g. Aus absol. Alkohol zweimal umkrystallisiert, wurden Prismen vom Zers.-Pkt. 139—140° erhalten.

Die so dargestellte Base ging beim längeren Digerieren mit NaOH in Lösung und schied sich bei Zusatz von Chlorammonium-Lösung unverändert wieder ab. Sie reagierte weder mit Phenylhydrazin noch mit Hydroxylamin-Chlorhydrat und wurde durch Kochen mit Essigsäure-anhydrid nicht verändert. Chlor- und Jodhydrat der Base konnten nicht krystallinisch erhalten werden.

0,1845 g Sbst. (lufttrocken): 0,5004 g CO<sub>2</sub>, 0,1392 g H<sub>2</sub>O. — 0,1663 g Sbst. (lufttrocken): 0,4516 g CO<sub>2</sub>, 0,1251 g H<sub>2</sub>O.

<sup>12)</sup> C. 1921, I 409.



Ber. C 73.98, H 8.50. Gef. C 73.99, 74.08, H 8.44, 8.42.

Eine Krystallalkohol-Bestimmung war nicht durchzuführen, da die Verbindung bis zu ihrem Schmelzpunkt keine wesentlichen Gewichtsverluste zeigte. Bei höherem Erhitzen trat stets Zersetzung ein.

Spez. Drehungsvermögen in schwach essigsaurer Lösung:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{13} = \frac{+1.33^{\circ} \times 100}{2.2 \times 1.042} = +58.15^{\circ}.$$

Dihydro-desoxykodein-Salicylat: 1 g Base wurde mit 0.5 g Salicylsäure in heißem Alkohol gelöst. Bei langsamem Verdunsten krystallisierte das Salicylat in Stäbchen vom Schmp. 198° aus. Ausbeute 0.4 g.

0.1498 g Sbst. (bei 100° getr.): 0.3909 g CO<sub>2</sub>, 0.0916 g H<sub>2</sub>O.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH}).\text{COOH}$  (423.37). Ber. C 70.89, H 6.90. Gef. C 71.19, H 6.84.

#### Dihydro-desoxykodein-Jodmethylat.

Zur Darstellung wurden 0.7 g der reinen Base mit Jodmethyl in der Wärme digeriert. Das Reaktionsprodukt konnte man aus Alkohol in Stäbchen vom Schmp. 199° rein erhalten. Ausbeute quantitativ.

0.1704 g Sbst. (bei 100° getr.): 0.0935 g AgJ.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{J}$  (427.24). Ber. J 29.71. Gef. J 29.66.

#### Dihydro-desoxykodein-methyläther-Jodmethylat.

8 g reines Dihydro-desoxykodein wurden in einem Schütteltrichter mit 25 ccm 2-n. Natronlauge aufgeschlämmt und nach Zusatz von 10 ccm Dimethylsulfat so lange geschüttelt, bis vollständige Lösung eingetreten war. Dann wurde die klare Lösung mit einer konz. Jodkalium-Lösung versetzt, wobei besonders bei schwachem Erwärmen sich das Jodmethylat des Methoxy-dihydro-desoxykodeins allmählich krystallinisch abschied. Die Krystalle wurden mit Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet. Zu ihrer Reinigung wurden sie in Alkohol gelöst und die alkoholische Lösung mit Äther versetzt. Derbe Prismen vom Schmp. 245°. Ausbeute fast quantitativ.

0.1182 g Sbst. (bei 100° getr.): 0.2369 g CO<sub>2</sub>, 0.0700 g H<sub>2</sub>O. — 0.1452 g Sbst. (bei 100° getr.): 0.0764 g AgJ.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}.\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{J}$  (441.25). Ber. C 54.41, H 6.40, J 28.76. Gef. C 54.68, H 6.63, J 28.41.

#### *des-N*-Methyl-dihydrodesoxykodein-methyläther.

7.5 g Dihydro-desoxykodein-methyläther-Jodmethylat wurden in wenig Wasser in der Hitze gelöst und dieser Flüssigkeit 3 g festes Kali zugegeben. Bei längerem Kochen schied sich mit Zunahme der Konzentration an Alkali das ursprüngliche Jodmethylat wieder ab und verwandelte sich erst unter dem Einfluß des schmelzenden Kalis in ein dunkelgefärbtes Öl, das sich nach dem Erkalten in Äther löste. Beim Verdunsten des Äthers hinterblieben 5 g eines Öls von stark basischen Eigenschaften, das keine Neigung zur Krystallisation zeigte.

#### *des-N*-Methyl-dihydrodesoxykodein-methyläther-Jodhydrat.

Wurde die so erhaltene ölige *des*-Base in verd. Essigsäure gelöst und die essigsaurer Lösung mit Jodkalium versetzt, so schied sich sofort das Jodhydrat der *des*-Base krystallisiert ab. Die Krystalle wurden von den anhaftenden Schmierer durch Waschen mit absol. Alkohol befreit und aus gewöhnlichem Alkohol unter Zusatz von etwas Wasser umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 220° (nach vorhergehendem Sintern).

0.0936 g Subst. (lufttr.): 0.1877 g CO<sub>2</sub>, 0.0538 g H<sub>2</sub>O. — 0.1358 g Subst. (lufttr.): 0.0716 g AgJ.

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>, HJ (441.25). Ber. C 54.41, H 6.40, J 28.76. Gef. C 54.71, H 6.43, J 28.50.

*des-N*-Methyl-dihydrodesoxykodein-methyläther-Jodmethylat.

3 g der über das Jodhydrat gereinigten, öligen *des*-Base wurden in Chloroform-Lösung mit überschüssigem Jodmethyl in der Bombe 1 Stde. auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten krystallisierte das Jodmethylat aus; es wurde aus Wasser in gut ausgebildeten Prismen vom Schmp. 103° rein erhalten. Ausbeute 2.5 g.

0.1029 g Subst. (bei ca. 80° getr.): 0.0528 g AgJ.

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>J (455.28). Ber. J 27.88. Gef. J 27.74.

Versuche, das Jodmethylat des *des-N*-Methyl-dihydrodesoxykodein-methyläthers zum stickstoff-freien Körper abzubauen, führten zu keinem Ergebnis. Beim Erhitzen des Jodmethylates mit starker Kalilauge trat zwar Trimethylamin-Abspaltung ein, es gelang aber nicht, den stickstoff-freien Körper zu fassen.

β-Tetrahydro-desoxykodein aus Dihydro-desoxykodein.

4 g reines Dihydro-desoxykodein wurden in schwach essigsaurer Lösung mit 15 ccm Palladium-kolloid-Lösung (1 ccm = 0.003 g Pd) in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt, wobei innerhalb 5 Stdn. die Aufnahme von 310 ccm Wasserstoff beendet war; sie entsprach einer Addition von 1 Mol. Wasserstoff. Nach dem Ausflocken des Palladiums mittels Chlorammoniums wurde die filtrierte Lösung tropfenweise mit konz. Ammoniak versetzt und der sofort krystallinisch ausfallende Niederschlag nach dem Absaugen aus Alkohol umkrystallisiert. Blättchen vom Schmp. 147–148°. Ausbeute quantitativ.

0.1230 g Subst. (lufttr.): 0.3259 g CO<sub>2</sub>, 0.0995 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> + C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.OH (333.36). Ber. C 72.02, H 9.37. Gef. C 72.28, H 9.05.

In seinem Verhalten zeigte das so gewonnene Tetrahydro-desoxykodein sich identisch mit dem von Freund<sup>13)</sup> auf anderem Wege erhaltenen β-Tetrahydro-desoxykodein. Auch beim Vergleich der Chlorhydrate, Jodhydrate, Jodmethylate und Methyläther-Jodmethylate beider Verbindungen konnte sowohl im Schmelzpunkt als auch in der Krystallform vollkommene Übereinstimmung beobachtet werden.

## 281. Edmund Speyer und Karl Sarre: Über die Einwirkung von Brom auf Oxy-kodeinon und Dihydro-oxykodeinon.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 11. Juli 1924.)

Durch Oxydation des Thebains mit Bichromat oder mit Wasserstoffsuperoxyd in saurer Lösung erhielten M. Freund und E. Speyer<sup>1)</sup> eine Verbindung von der Zusammensetzung C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>, welche sie als Oxy-kodeinon bezeichneten, und welche mit dem von M. Freund dargestellten Brom-kodeinon in naher verwandtschaftlicher Beziehung steht, was daraus hervorgeht, daß das Brom-kodeinon beim Kochen mit Hydroxylamin in das Oxim des Oxy-kodeinons übergeht.

<sup>13)</sup> J. pr. [2] 101, 24.

<sup>1)</sup> J. pr. [2] 94, 137 [1916].