

war dann noch vorhanden. Unter Zusatz von 6 ccm *n*-Acetat dampfte man im Vak.-Kolben ein, machte mit 2-*n*. HClO<sub>4</sub> kongosauer und erhielt dann 2 Fraktionen Krystalle: 0.05 g und 0.35 g. Die zweite löste man aus reinem und weiter aus angesäuertem Wasser um: keilförmige Blättchen, auch 4- und 6-seitige. Sie enthielten keine Bromionen, erst nach alkalischer Hydrolyse war eine sehr geringe Menge nachweisbar.

Verlust bei 100°/Hoch-Vak.: 0.6—1.0.

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>ClO<sub>4</sub> (434.5). Ber. C 49.73, H 5.77.  
Gef. „ 49.05, 49.25, „ 5.71, 5.60 (M.).

### 2.3-Dioxo-dihydronucidin.

0.6 g Base (2 M.M.) gaben mit 10 ccm 0.4-*n*. Brom ein bald krystallisierendes Perbromid, verdruste spitzige Blättchen. Sie verschwanden weder beim Aufbewahren über Nacht noch beim 1/2-stdg. Erhitzen auf 40—50° im verschlossenen Kolben. Man isolierte mit Schwefeldioxyd, Ammoniak und Chloroform fast 0.6 g bromfreie Base, die nur einige Grad niedriger schmolz als zuvor.

## 121. Eiji Ochiai und Tosiharu Nakamura: Substitution des aromatischen Ringes bei Morphin-Alkaloiden.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Kaiserl. Universität Tokio.]  
(Eingegangen am 15. März 1939.)

Vor kurzem haben wir<sup>1)</sup> gezeigt, daß das 2-Nitroso-morphin, das Wieland und Kappelmeier<sup>2)</sup> durch Einwirkung von nitrosen Gasen auf eine wäßrige Suspension von salzsaurem Morphin bei —2 bis —3° erhielten, kein Nitroso- sondern ein Nitroderivat ist.

Dieses Nitromorphin wurde durch Einwirkung von Diazomethan in das entsprechende Nitrokodein übergeführt. Es bildet gelbe Prismen mit einem Mol. Wasser vom Schmp. 116.5—117.5° (wasserfrei, Zers.-Pkt. etwa 172°) und ein gelbes nadelförmiges Chlorhydrat vom Zers.-Pkt. 249°.

In der Literatur sind bisher zwei isomere Nitrokodeine beschrieben, und zwar: a) das Andersonsche Nitrokodein<sup>3)</sup>, Nadeln vom Schmp. 221°; b) das  $\alpha$ -Nitrokodein<sup>4)</sup>, Blätter vom Schmp. 197°.

Das Andersonsche Nitrokodein wurde durch direkte Nitrierung von Kodein, das  $\alpha$ -Nitrokodein durch Einwirkung von schwefliger Säure auf Nitro- $\alpha$ -kodeinoxydsulfonsäure, das Nitrierungsprodukt der  $\alpha$ -Kodeinoxydsulfonsäure, erhalten.

Da beide Isomere bei der Reduktion dasselbe Aminokodein (Schmp. 228° gaben<sup>5)</sup>, ist die Stellung der Nitrogruppe in beiden Nitrokodeinen dieselbe.

Das aus dem Nitromorphin stammende Nitrokodein gab bei der elektrolitischen Reduktion ein ganz anderes Aminokodein, das mit 1 Mol. Krystall-Aceton lange Prismen vom Schmp. 95—96.5° bildete. Hieraus folgt, daß es mit keinem bekannten Nitrokodein identisch ist und die Nitrogruppe an einer anderen Stelle trägt.

<sup>1)</sup> Proceed. Imp. Acad. Tokyo, XIV, 134.

<sup>2)</sup> A. **382**, 315 [1911].

<sup>3)</sup> Anderson, A. **77**, 341 [1851]; Ach, Knorr, Lingenbrink u. Hörlein, B. **42**, 3503 [1909].

<sup>4)</sup> Freund u. Speyer, B. **44**, 2339 [1911].

<sup>5)</sup> Freund u. Speyer, B. **43**, 3310 [1910].

Um die Stellung der Nitrogruppe in diesen isomeren Nitrokodeinen aufzuklären, haben wir die beiden isomeren Aminokodeine über die Diazotate in die entsprechenden Bromkodeine übergeführt. Die beiden Aminokodeine gaben nadelförmige Bromide je vom Schmp. 160°. Die Mischprobe beider Bromkodeine schmolz bei 145° (Auftaupunkt etwa 128°).

Die Konstitution des Bromkodeins vom Schmp. 161—162°, welches wohl durch direkte Bromierung des Kodeins<sup>6)</sup> als auch durch Methylierung des Brommorphins<sup>7)</sup> erhalten werden kann, wurde neuerdings von I. Small und S. G. Turnbull<sup>8)</sup> als 1-Brom-kodein sichergestellt. Der direkte Vergleich dieses 1-Brom-kodeins mit den oben beschriebenen isomeren Bromkodeinen ergab:

	Bromkodein (aus Nitromorphin)	Bromkodein (aus Andersonschem Nitrokodein)
Schmp. . . . .	160—161°	159.5—160.5°
Mischprobe . . . .	Schmp. 140° (Auftau-Pkt. 131°)	160—161°

Das Bromkodein aus dem Andersonschen Nitrokodein ist also 1-Brom-kodein, das Bromkodein aus dem Nitromorphin 2-Brom-kodein.

Die Konstitution der isomeren Nitrokodeine bzw. ihrer Derivate wurde damit geklärt; ihre Eigenschaften zeigt folgende Tafel.

	Freie Base	Hydrochlorid
2-Nitro-morphin . . . . .	orange Nadeln, Zers.-Pkt. etwa 224°	gelbe Nadeln, Zers.-Pkt. etwa 248°
2-Nitro-kodein . . . . .	gelbe Prismen, Schmp. 116.5 bis 117.5°	gelbe Nadeln, Zers.-Pkt. 249°
2-Amino-kodein . . . . .	Prismen, Schmp. 95—96.5°	—
2-Brom-kodein . . . . .	Nadeln, Schmp. 160—161°	—
1-Nitro-kodein <sup>9)</sup> . . . . .	gelbe Nadeln, Schmp. 221°	—
1-Amino-kodein . . . . .	Blätter, Schmp. 228°	—
1-Brom-kodein . . . . .	Prismen, Schmp. 160—161°	—
1-Brom-morphin . . . . .	Prismen	—

Hieraus folgt, daß die Substitution sowohl beim Bromieren des Morphins und Kodeins als auch beim Nitrieren des Kodeins an C<sub>1</sub> erfolgt. Der richtende Einfluß des Brückensauerstoffs bei der Substitution ist stärker als derjenige der Hydroxyl- bzw. Methoxylgruppe. Beim Nitrieren des Morphins durch nitrose Gase tritt die Nitrogruppe aber an C<sub>2</sub>, d. h. in die *o*-Stellung zur Hydroxylgruppe. Diese eigentümliche Substitution des aromatischen Ringes im Morphin bzw. Kodein, die mit der Substitutionsregel unvereinbar ist, kann man wie folgt erklären.

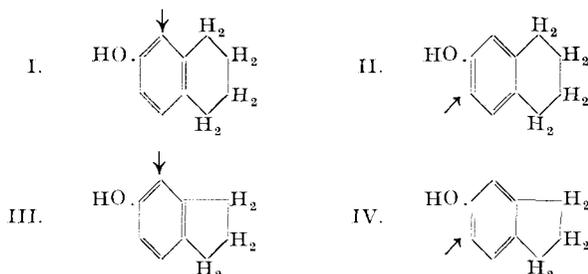
<sup>6)</sup> Speyer u. Rosenfeld, B. **58**, 1110 [1925].

<sup>7)</sup> Vongerichten, A. **297**, 204 [1897]; Morel, Leulier u. Denoyel, Bull. Soc. chim. France [4] **45**, 435 [1929].

<sup>8)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **59**, 2, 1541 [1938].

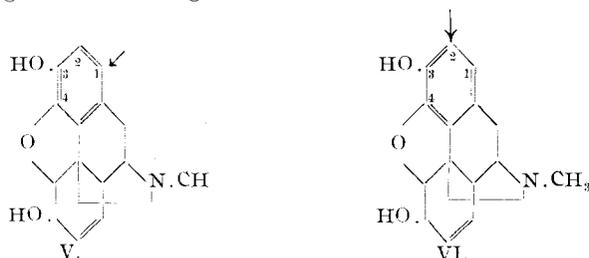
<sup>9)</sup> Andersonsches Nitrokodein. Über die Konstitution des  $\alpha$ -Nitrokodeins können wir noch nichts aussagen.

Mills und Nixon<sup>10)</sup> wiesen darauf hin, daß von den zwei möglichen Formeln von 6-Oxy-tetralin (I und II) und 5-Oxy-hydrinden (III und IV) die Formeln I und IV stabiler als II und III sein sollten<sup>11)</sup>.



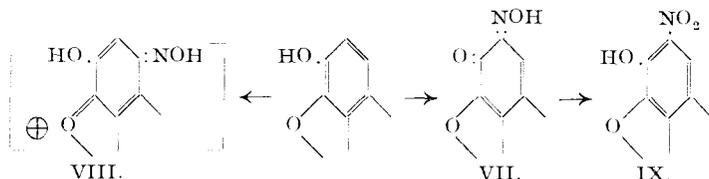
Diese Ansicht, obwohl sie nach Fieser und Lothrop nicht streng gültig ist<sup>12)</sup>, erklärt einigermmaßen die oben erwähnte eigentümliche Substitution des Morphins bzw. Kodeins.

Von den zwei möglichen Morphin-Formeln V und VI sollte V stabiler sein, wenn man nach Mills und Nixon die Stabilität seines Tetralin- bzw. Cumaran-Ringes berücksichtigt.



Bei der Bromierung von Morphin bzw. Kodein oder bei der Nitrierung von Kodein würde nach Formel V die C<sub>1</sub>-Stellung, d. h. die *m*-Stellung zur OH-Gruppe, substituiert werden.

Bei der Einwirkung von nitrosen Gasen auf Morphin könnte aber ein Chinonmonoxim, und zwar mit dem *o*-Chinon-Skelett VII, entstehen, weil beim *p*-Chinon (VIII) der Brückensauerstoff dreiwertig werden müßte. Dieses *o*-Chinonmonoxim könnte noch weiter zu *o*-Nitro-phenol (IX) oxydiert werden.



Das Reaktionsprodukt ist somit nicht 1-Nitro- sondern 2-Nitro-morphin.

<sup>10)</sup> Journ. chem. Soc. London 1930, 2510.

<sup>11)</sup> Der Pfeilstich der Formeln zeigt die Stellung an, die bei einer Reaktion substituiert werden soll.

<sup>12)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. 58, 2050 [1937]; Gilman, Journ. Organ. Chem. 1, 74 [1936].

**Beschreibung der Versuche.**

## 2-Nitro-kodein.

5 g 2-Nitro-morphin wurden in 2 l 95-proz. Alkohol gelöst, unter Kühlung mit Eiswasser mit überschüss. ätherischem Diazomethan versetzt, 24 Stdn. im Eisschrank stehengelassen, filtriert und das Filtrat vom Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst, mit 10-proz. Natronlauge geschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Der Chloroform-Rückstand wurde in Alkohol gelöst, mit wenig Wasser versetzt und eingeeengt. Die hierbei ausgeschiedenen Krystalle wurden aus Wasser umkrystallisiert. Gelbe Prismen vom Schmp. 116.5—117.5°. (Die bei 95° im Vak. getrocknete Probe zersetzt sich bei 172°.)

3.330 mg Sbst.: 7.310 mg CO<sub>2</sub>, 1.735 mg H<sub>2</sub>O. — 15.048 mg Sbst.: 0.757 mg H<sub>2</sub>O.  
 $C_{18}H_{20}O_5N_2 + H_2O$ . Ber. C 59.66, H 6.12, H<sub>2</sub>O 4.97.  
 Gef. „ 59.91, „ 5.83, „ 5.03.

Hydrochlorid: Gelbe Nadeln, Zers.-Pkt. 249°.

3.165 mg Sbst.: 6.595 mg CO<sub>2</sub>, 1.480 mg H<sub>2</sub>O. — 3.595 mg Sbst.: 7.470 mg CO<sub>2</sub>, 1.645 mg H<sub>2</sub>O. — 7.592 mg Sbst.: 2.07 ccm  $n_{D,100}^{20}$ -AgNO<sub>3</sub> (F 1.004), Bromphenolblau als Indicator<sup>13)</sup>.

$C_{18}H_{20}O_5N_2, HCl$ . Ber. C 56.77, H 5.56, Cl 9.15.  
 Gef. „ 56.86, 56.70, „ 5.23, 5.12, „ 9.68.

## 1-Nitro-kodein.

Nach der Vorschrift von Ach, Knorr, Lingenbrink u. Hörlein<sup>3)</sup> dargestellt. Schmp. 220—221.5°. Die Mischprobe mit dem 2-Nitro-kodein schmolz bei 116°.

3.050 mg Sbst.: 7.030 mg CO<sub>2</sub>, 1.645 mg H<sub>2</sub>O.  
 $C_{18}H_{20}O_5N_2$ . Ber. C 62.78, H 5.85. Gef. C 62.90, H 6.03.

## 2-Amino-kodein.

2.8 g 2-Nitro-kodein wurden in 300 ccm 20-proz. Schwefelsäure gelöst und mittels einer vorher präparierten Bleikathode von etwa 55 qcm Oberfläche und 3.4 Amp. Stromstärke bei etwa 40° elektrolysiert. Nach etwa 5 Stdn. verfärbte sich die Kathodenflüssigkeit. Nach etwa 10 Stdn. wurde sie vom Ungelösten abfiltriert, mit Pottasche gesättigt und wiederholt mit Essigester ausgeschüttelt. Die gelbe Essigester-Lösung wurde nach dem Trocknen mit Natriumsulfat vom Lösungsmittel abdestilliert und der braune ölige Rückstand mit einigen Tropfen Aceton behandelt. Der hierbei ausgeschiedene Krystallbrei wurde in Aceton gelöst und mit einer Aluminiumoxyd-Säule (Länge 20, Ø 1 cm) chromatographisch gereinigt. Das Filtrat gab beim Einengen Prismen, die, aus Aceton umgelöst, bei 95—96.5° schmolzen. Die Krystalle wurden zur Analyse im Vak. bei etwa 60° getrocknet.

3.005 mg Sbst.: 7.465 mg CO<sub>2</sub>, 2.085 mg H<sub>2</sub>O. — 15.898 mg Sbst.: 2.676 mg Aceton.  
 $C_{18}H_{22}O_3N_2 + CH_3COCH_3$ . Ber. C 67.73, H 7.58, Aceton 15.9.  
 Gef. „ 67.79, „ 7.76, „ 16.8.

3.040 mg Sbst. (geschmolzen): 7.635 mg CO<sub>2</sub>, 1.930 mg H<sub>2</sub>O.  
 $C_{18}H_{22}O_3N_2$ . Ber. C 68.75, H 7.05. Gef. C 68.54, H 7.10.

Perchlorat: Feine Nadeln aus Aceton. Zers.-Pkt. 170°.

<sup>13)</sup> Nach der Adsorptionsmethode von S. Uyeo u. S. Sakamoto (Journ. pharmac. Soc. Japan 58, 212) durchgeführt.

## 1-Amino-kodein.

I) Nach der Vorschrift von Freund und Speyer<sup>14)</sup> durch elektrolytische Reduktion dargestellt.

II) 1.8 g 1-Nitro-kodein, 3.6 g Natriumhydrosulfit und 7 ccm 10-proz. Natriumhydroxyd wurden in etwa 70 ccm Alkohol-Wasser gelöst und auf dem Wasserbade erwärmt. Nach etwa 10 Stdn. wurde mit Pottasche gesättigt und die ausgeschiedene rote ölige Substanz mit Chloroform extrahiert. Der Chloroform-Extrakt wurde aus Aceton wiederholt umkrystallisiert: farblose Blätter vom Schmp. 228°.

## 1-Brom-kodein aus 1-Amino-kodein.

0.5 g Aminokodein wurden in 30 ccm 5-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst und unter Kühlung im Eis-Kochsalz mit Natriumnitrit-Lösung diazotiert. Inzwischen wurde eine Lösung von 3.5 g Kupfersulfat, 11 g Kaliumbromid in 30 ccm Wasser hergestellt. Diese Lösung wurde mit 3 g Kupferbronze und 3.3 g konz. Schwefelsäure versetzt, auf dem Wasserbade bis zur Entfärbung erhitzt und heiß filtriert. Die filtrierte Kupferbromür-Lösung wurde auf dem Wasserbade erhitzt und mit der diazotierten Lösung in kleinen Portionen versetzt. Nach etwa 1 Stde. wurde die entfärbte Lösung nach dem Abkühlen mit Pottasche gesättigt und mit Essigester ausgeschüttelt. Die Essigester-Lösung wurde nach dem Trocknen mit Glaubersalz vom Lösungsmittel abdestilliert, der ölige Rückstand in Aceton gelöst und chromatographisch gereinigt. Der durch die Aluminiumoxyd-Säule durchgegangene Teil wurde eingedampft und aus Aceton umkrystallisiert. Prismen vom Schmp. 159.5—160.5°. Ausb. 0.4 g.

3.215 mg Sbst.: 6.715 mg CO<sub>2</sub>, 1.600 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>NBr. Ber. C 57.15, H 5.33. Gef. C 57.00, H 5.57.

Die Mischprobe mit dem durch direktes Bromieren von Kodein<sup>15)</sup> erhaltenen Bromkodein schmolz bei 160—161°.

## 2-Brom-kodein aus 2-Amino-kodein.

1.1 g 2-Amino-kodein wurden in 50 ccm 5-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst, unter Kühlung mit Eis-Kochsalz diazotiert und mit Kupferbromür-Lösung aus 7 g Kupfersulfat wie beim 1-Brom-kodein behandelt. Die Reaktionsflüssigkeit wurde wie dort aufgearbeitet und 0.8 g Nadeln vom Schmp. 160—161° erhalten.

3.320 mg Sbst.: 6.945 mg CO<sub>2</sub>, 1.600 mg H<sub>2</sub>O. — 9.610 mg Sbst.: 2.40 ccm *n*<sub>100</sub><sup>o</sup>-AgNO<sub>3</sub>. — 0.968 mg Sbst. in 12.649 mg Campher: Δ = 8.2°.

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>NBr. Ber. C 57.15, H 5.33, Br 21.13, Mol.-Gew. 378.

Gef. „ 57.09, „ 5.39, „ 19.96, „ „ 374.

Die Mischprobe mit dem 1-Brom-kodein schmolz bei 140°. (Auftaupkt. 131°.)

<sup>14)</sup> B. 44, 2351 [1911].

<sup>15)</sup> Nach der Vorschrift von Speyer u. Rosenfeld (B. 58, 1110 [1925]) sowie durch Methylierung von nach Morel (Bull. Soc. chim. France [4] 45, 435, 457) dargestelltem Brommorphin gewonnen. Die beiden Präparate wurden durch die Mischprobe identifiziert.