

72. J. v. Braun: Untersuchungen über Morphin-Alkaloide. II.

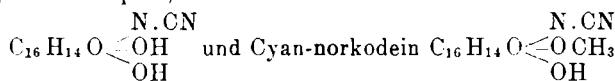
[Aus dem Chemischen Institut der Universität Breslau.]

(Eingegangen am 23. März 1916.)

Wie ich in der ersten Mitteilung¹⁾ schon kurz angedeutet habe, kann man im Moleköl des Morphins und Kodeins, nachdem die *N*-Methylgruppen durch Cyankomplexe oder weiterhin noch durch Wasserstoff ersetzt worden sind, eine Reihe von Umformungen vornehmen, die den bekannten Umformungen der Stammalkaloide entsprechen. Im Folgenden seien einige dieser Umwandlungen beschrieben: sie wurden im wesentlichen — zum Teil unter Mitwirkung der HHrn. Dr. E. Aust und Dr. K. Kindler — ausgeführt, um Ausgangsmaterial für die Darstellung gewisser Morphinderivate zu gewinnen, deren Synthese mir in pharmakologischer Hinsicht wünschenswert schien.

I. Dibydro-normorphin und Dihydro-norkodein.

Cyan-normorphin,



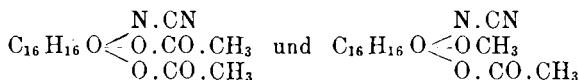
eignen sich — vermutlich infolge ihrer Schwerlöslichkeit — nicht zu einer Wasserstoffsäufnahme nach der Paal-Skitaschen Methode.

Man kann zum Cyan-dihydroronormorphin $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O} \begin{cases} \text{N.CN} \\ \text{OH} \end{cases}$ und Cyan-

dihydroronkodein $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O} \begin{cases} \text{N.CN} \\ \text{OCH}_3 \end{cases}$ und von da zum Dihydro-normor-

phin $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O} \begin{cases} \text{NH} \\ \text{OH} \end{cases}$ und Dihydro-norkodein $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O} \begin{cases} \text{NH} \\ \text{OCH}_3 \end{cases}$ gelan-

gen, wenn man die in der ersten Mitteilung beschriebenen Acetyl-derivate:



stufenweise verseift; einfacher kommt man jedoch zum Ziel, wenn man auf Normorphin und Norkodein Palladium und Wasserstoff einwirken lässt.

¹⁾ B. 47, 2312 [1914].

Cyan-dihydronorkodein scheidet sich als feiner, krystallischer Niederschlag ab, wenn man sein Acetyl derivat mit der 15-fachen Menge konzentrierter Salzsäure übergießt, die gelblich gefärbte Lösung 5 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt, in kaltes Wasser gießt und die zunächst klare Flüssigkeit etwas stehen lässt. Im Gegensatz zur wasserstoffärmeren Kodeinreihe, wo das Acetyl derivat bedeutend leichter in Alkohol löslich ist, als das Cyan-norkodein, wird das Cyan-dihydronorkodein von Alkohol viel leichter wie das darin sehr schwer lösliche Cyan-acetyl-dihydronorkodein aufgenommen. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol schmilzt es bei 213—214°.

0.1311 g Sbst.: 0.3325 g CO₂, 0.0748 g H₂O.

C₁₈H₂₀O₃N₂. Ber. C 69.23, H 6.41.

Gef. » 69.17, » 6.39.

Cyan-dihydronormorphin wird wie in der wasserstoffärmeren Reihe am besten durch kurzes Erwärmen der Diacetylverbindung mit 2 Mol. Kaliumhydroxyd bei Gegenwart von etwas Alkohol gewonnen. Auf Zusatz von Essigsäure fällt die Verbindung farblos aus. Sie ist in Alkohol sehr schwer löslich und krystallisiert in schönen, weißen Blättchen vom Schmp. 291°.

0.1450 g Sbst.: 0.3626 g CO₂, 0.0808 g H₂O.

C₁₇H₁₈O₃N₂. Ber. C 68.45, H 6.04.

Gef. » 68.20, » 6.24.

Dihydro-norkodein C₁₆H₁₆O₂ NH
OCH₃ kann wie das Norkodein OH

gewonnen werden, wenn man die Cyanverbindung 6—8 Stunden lang mit 6-proz. Salzsäure auf dem Wasserbade erwärmt, die beim Erkalten kein schwer lösliches Chlorhydrat abscheidende Lösung mit Alkali versetzt und mit Chloroform auszieht. Die beim Verdampfen der Lösung zurückbleibende, feste, sekundäre Base wird durch Umkristallisieren aus Alkohol, der sie leicht löst, gereinigt. Bequemer — bei der Leichtzugänglichkeit des Norkodeins — gelangt man zum Dihydronorkodein, wenn man salzaures Norkodein fein verreibt, mit der etwa 15-fachen Menge Wasser übergießt und ohne Rücksicht auf unvollständige Lösung in der üblichen Weise mit Pd + H₂ behandelt: in dem Maße, wie die Reduktion fortschreitet, findet vollständige Auflösung statt. Die Isolierung der sekundären Base geschieht wie oben.

Das Dihydro-norkodein schmilzt bei 194° (Norkodein bei 184°, ein Gemisch beider bei 174°), liefert ein in Wasser leicht lösliches Chlorhydrat vom Schmp. 295° und ein aus Wasser in derben, roten

Nadeln krystallisierendes Platinsalz, das sich bei 235° schwärzt und bei 245° unter Aufschäumen zersetzt.

0.1277 g Sbst.: 0.3321 g CO₂, 0.0853 g H₂O. — 0.1053 g Sbst.: 4.7 ccm N (22°, 744 mm).

C₁₇H₂₁O₃N. Ber. C 71.08, H 7.31, N 4.88.
Gef. » 70.92, » 7.42, » 4.91.

Das Nitroso-dihydronorkodein ist bedeutend leichter löslich in Wasser wie das Nitrosonorkodein und schmilzt nach dem Umkristallisieren bei 198°.

0.0978 g Sbst.: 0.2320 g CO₂, 0.0580 g H₂O. — 0.1039 g Sbst.: 8.35 ccm N (20°, 745 mm).

C₁₇H₂₀O₄N₂. Ber. C 64.5, H 6.3, N 8.9.
Gef. » 64.7, » 6.6, » 9.0.

Dihydro-normorphin C₁₆H₁₆O₂^{NH}OH kann entsprechend dem OH

Dihydronorkodein durch Verseifen der Cyanverbindung mit 6-proz. Salzsäure oder zweckmäßiger durch katalytische Hydrierung des Normorphin-chlorhydrats gewonnen werden. Es fällt mit Ammoniak in wenig gefärbten Nadeln aus, ist wie das Normorphin kaum löslich in organischen Lösungsmitteln, etwas löslich in heißem Wasser, wird aber dabei wie das Normorphin etwas zersetzt. Der Schmelzpunkt liegt bei 267°. Das Chlorhydrat kann leicht rein durch Auflösen der Base in etwas überschüssiger 10-proz. Salzsäure und Abkühlen (als Brei von farblosen Nadeln gewonnen werden, die bei 303° schmelzen. Zur Analyse wurde die exsiccatortrockne Substanz im Vakuum bei 120° getrocknet, wobei nur ein geringerer Gewichtsverlust eintrat, als 1 Mol. Krystallwasser entspricht: im Gegensatz zum Normorphin-chlorhydrat darf man also wohl das Dihydronormorphin-chlorhydrat als wasserfrei annehmen.

0.1586 g Sbst.: 0.3488 g CO₂, 0.0945 g H₂O, 0.0184 g Cl.
C₁₆H₂₀O₃NCl. Ber. C 62.01, H 6.52, Cl 11.45.
Gef. » 61.95, » 6.82, » 11.99.

Das Platinsalz scheidet sich nach kurzer Zeit als hellgelber, kristalliner Niederschlag ab und ist gleichfalls wasserfrei.

0.1068 g Sbst.: 0.0214 g Pt.

C₃₂H₄₀O₆N₂Cl₆Pt. Ber. Pt 20.38. Gef. Pt 20.09.

Pharmakologisch erweist sich Dihydronormorphin nach Versuchen, die auf Veranlassung von Hrn. Geh. Rat Pohl im biesigen pharmakologischen Institut ausgeführt worden sind¹⁾, in seiner narkotischen

¹⁾ Hertha Heimann, Ztschr. f. exper. Pathologie u. Therapie 17, Heft 3 [1915].

Wirkung als fast äquivalent dem Dihydromorphin, besitzt aber auf-fallenderweise zugleich auch recht stark antipyretische Eigenschaften; das Dihydronorkodein dagegen ist nur ganz schwach physiologisch wirksam.

II. Chloro-cyan-normorphid, α - und β -Chloro-cyan-norkodid.

Wie im Morphin und Kodein, so lassen sich auch im Cyannormorphin und Cyannorkodein die alkoholischen Hydroxylgruppen und zwar äußerst glatt durch Chlor ersetzen. Das Chlorocyannorkodid, das man so in der Kodeinreihe erhält, kann man auch gewinnen, wenn man im α -Chlorokodid die N-Methylgruppe durch Cyan substituiert, die Verbindung kann also als α -Chlorocyannorkodid bezeichnet werden. Führt man dieselbe Substitution beim β -Chlorokodid aus, das bekanntlich wahrscheinlich als Stereoisomeres des α -Chlorokodids aufgefaßt werden kann und daraus u. a. durch Erhitzen über den Schmelzpunkt entsteht, so erhält man eine isomere chlor- und cyanhaltige Verbindung, die dem α -Körper bis auf den großen Unterschied in der optischen Aktivität sehr ähnelt, sich aus der α -Verbindung auch durch Erhitzen über den Schmelzpunkt bildet und daher als das stereoisomere der β -Reihe angehörende Chlorocyannorkodid bezeichnet werden kann. Eine glatte Hydrolyse des Chlors in diesen gechlorten Verbindungen, die zu den isomeren Cyannorphinen und Cyannorkodeinen führen dürfte, hat sich bis jetzt noch nicht bewerkstelligen lassen, da es noch nicht gelungen ist, die Bedingungen ausfindig zu machen, unter denen die Cyangruppen nicht merklich angegriffen werden. Dagegen konnte in einer anderen Reihe von Versuchen festgestellt werden, daß die Reaktionsfähigkeit des Chlors in diesen Verbindungen eine noch größere wie in den basischen Ausgangssubstanzen ist, so daß sie ein willkommenes Ausgangsmaterial für eine ganze Anzahl von Synthesen der Morphin- und Kodeinreihe abgeben dürften.

Chloro-cyan-normorphid $C_{16}H_{14}O \leqslant \begin{matrix} N.CN \\ OH \\ Cl \end{matrix}$ wird in fast quan-

titativer Ausbeute gewonnen, wenn man auf Cyannormorphin Thionylchlorid unter den von Wieland und Kappelmeier¹⁾ für das Morphin angegebenen Bedingungen einwirken läßt. Nach dem Entfernen des überschüssigen Thionylchlorids und Zusatz von Eiswasser bekommt man die Verbindung in Form einer farblosen, krümeligen Masse, die natürlich in Säuren unlöslich ist. Aus Alkohol, der sie

¹⁾ A. 382, 336 [1911].

leicht in der Wärme löst, scheidet sie sich in Form eines feinen Pulvers ab, das sich von 240° ab schwärzt und bei 300° vollständig zersetzt ist.

0.1528 g Sbst.: 0.3634 g CO₂, 0.0740 g H₂O, 0.0174 g Cl.

C₁₇H₁₅O₂N₂Cl. Ber. C 64.85, H 4.77, Cl 11.29.

Gef. » 64.86, » 5.12, » 11.38.

Übergießt man die Verbindung mit ganz wenig Chloroform und setzt etwas überschüssiges Diäthylamin zu, so findet sofort Erwärmung und Auflösung der Cyanverbindung statt. Man erwärmt kurze Zeit auf dem Wasserbade, setzt Wasser und verdünnte Salzsäure zu, filtriert von wenig Ungelöstem und fällt das Diäthylamino-cyan-

normorphid C₁₆H₁₄O₂N₂Cl mit Sodalösung aus: es scheidet sich als dunkler Niederschlag ab, der durch einmaliges Umkristallieren aus mit ein paar Tropfen Wasser versetztem Alkohol rein vom Schmp. 248° gewonnen wird.

0.1161 g Sbst.: 12.45 ccm N (19°, 748 mm).

C₂₁H₂₅O₂N₃. Ber. N 11.96. Gef. N 12.06.

α -Chloro-cyan-norkodid C₁₆H₁₄O₂N₃ wird genau so wie

N.CN
Cl

das Chlorocyan-normorphid mit Cyannorkodein als Ausgangsmaterial dargestellt. Das Rohprodukt löst man in der Siedehitze in der zur Lösung nötigen (etwa 20-fachen) Menge Alkohol, setzt Wasser bis zur beginnenden Trübung zu und läßt erkalten, worauf sich die neue Verbindung sofort rein in Form glitzernder Blättchen in einer Ausbeute von 75 % der Theorie abscheidet.

Der Schmelzpunkt liegt bei 187—188°. Für die Bestimmung der optischen Drehung wurde eine Chloroformlösung benutzt und bei c = 2.0 [α]_D²⁰ = -390° gefunden.

0.1554 g Sbst.: 0.3730 g CO₂, 0.0715 g H₂O, 0.0165 g Cl.

C₁₈H₁₇O₂N₂Cl. Ber. C 65.75, H 5.18, Cl 10.81.

Gef. » 65.45, » 5.15, » 10.62.

Ein vollkommen identisches Produkt erhält man, wenn man α -Chlorokodid in wenig Chloroform löst, etwa das halbe Gewicht Bromcyan zusetzt, $\frac{3}{4}$ Stunden auf dem Wasserbade erwärmt, den Kolbeninhalt, ohne die reichlich abgeschiedene Krystallmasse zu filtrieren, von Chloroform befreit, den Rückstand mit Alkohol anreibt, reichlich Wasser zusetzt, das Ungelöste absaugt und aus Alkohol unter Zusatz von ganz wenig Wasser umkristallisiert.

0.2331 g Sbst.: 0.5604 g CO₂, 0.1146 g H₂O, 0.254 g Cl.

C₁₈H₁₇O₂N₂Cl. Ber. C 65.75, H 5.18, Cl 10.81.
Gef. » 65.37, » 5.50, » 10.87.

Bei einer ganz analogen Behandlung mit Bromcyan liefert β -Chlorokodid die isomere β -Verbindung, die ähnliche Löslichkeitsverhältnisse aufweist, aber 10° höher (bei 197—198°) schmilzt. Eine Mischprobe des α - und β -Chlorocyan-norkodids fängt schon bei 162° an, sich zu verflüssigen.

0.1370 g Sbst.: 0.3282 g CO₂, 0.0692 g H₂O, 0.0146 g Cl.
C₁₈H₁₇O₂N₂Cl. Ber. C 65.75, H 5.18, Cl 10.81.
Gef. » 65.33, » 5.49, » 10.65.

Wie das β -Chlorokodid viel schwächer als das α -Chlorokodid, aber gleichfalls linksdrehend ist, so zeigt auch das β -Chlorocyan-norkodid eine viel geringere aber dem Sinne nach gleiche Drehung des Lichtes wie die α -Cyanverbindung: für $c = 2.0$ in Chloroform wurde $[\alpha]_D^{20} = -97.5^\circ$ gefunden.

Erwärmte man α -Chlorocyan-norkodid 20 Minuten im Ölbad bis zum Schmelzpunkt, so beginnt nach einigen Minuten eine Blasenentwicklung, die sich zum Schluß verstärkt. Die nach dem Erkalten fest gewordene blasige Masse wurde gepulvert, in wenig heißem Alkohol gelöst und die Lösung erkalten gelassen. Dabei schied sich — wegen der nebenhergehenden tiefergreifenden Zersetzung allerdings nur in einer Ausbeute von knapp 15% — das reine β -Chlorocyan-norkodid vom Schmp. 196° ab, das mit der α -Verbindung keine Schmelzpunktsdepression, mit der α -Verbindung eine solche von fast 30° zeigte. Zu Kondensationen eignen sich die beiden Chlorocyan-norkodide selbstverständlich genau so wie das Chlorocyan-normorphid. Aus der α -Verbindung z. B. erhält man mit Diäthylamin unter den oben angegebenen Bedingungen mit Leichtigkeit die bei 187—188°

schmelzende Diäthylamino-Verbindung C₁₆H₁₄O \leq _{N(C₂H₅)₂}^{N.CN},

0.1005 g Sbst.: 10.3 ccm N (21°, 756 mm).

C₂₂H₂₇O₂N₃. Ber. N 11.51. Gef. N 11.55,

deren hellgelbes, in Wasser etwas lösliches Platinsalz sich bei 235° schwärzt und bei 248—250° unter Aufschäumen schmilzt.

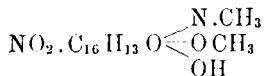
0.1124 g Sbst: 0.0190 g Pt.

Ber. Pt 17.12. Gef. Pt 16.91.

III. 2-Nitro- und 2-Amino-cyan-norkodein.

Durch Behandlung mit Salpetersäure lässt sich in das Molekül des Cyan-norkodeins leicht eine Nitrogruppe einführen und zwar an

derselben Stelle, wie beim Nitrieren des Kodeins selber: das folgt daraus, daß dasselbe Nitrocyannorkodein $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_{16}\text{H}_{13} \text{O} \begin{array}{c} \text{N.CN} \\ \swarrow \\ \text{OCH}_3 \end{array} \text{OH}$ auch gebildet wird, wenn man das bekannte 2-Nitrokodein

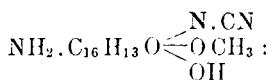


acetyliert, in der Acetylverbindung $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_{16}\text{H}_{13} \text{O} \begin{array}{c} \text{N.CH}_3 \\ \swarrow \\ \text{OCH}_3 \end{array} \text{O.CO.CH}_3$ das

N-Methyl durch Cyan ersetzt und im Nitro-Acetylcyanorkodein $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_{16}\text{H}_{13} \text{O} \begin{array}{c} \text{N.CN} \\ \swarrow \\ \text{OCH}_3 \end{array} \text{O.CO.CH}_3$ die Acetylgruppe wieder durch gemäßigte

Verseifung entfernt. Verseift man energischer, so erhält man das sekundäre Nitro-Norkodein $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_{16}\text{H}_{13} \text{O} \begin{array}{c} \text{NH} \\ \swarrow \\ \text{OCH}_3 \end{array} \text{OH}$, welches übrigens

durch direkte Nitrierung des Norkodeins nicht gefaßt werden konnte, da das Molekül dabei anscheinend tiefgreifend zerstört wird. Von besonderem Interesse erwies sich das Produkt der Reduktion des Nitro-cyanorkodeins, das basische Amino-cyanorkodein:



pharmakologisch fällt es dadurch auf, daß es ein völlig indifferenter Stoff ist; die Verlegung der basischen Eigenschaften des Kodeinmoleküls vom Ringstickstoff (welcher indifferent wird) nach dem aromatischen Kern unter Beibehaltung der gesamten übrigen Struktureinzelheiten genügt also, um die physiologische Wirkung ganz zum Verschwinden zu bringen. Chemisch zeichnet sich das Aminocyanorkodein durch einen labilen Bau auf, wie er wohl in der Reihe der Kodeinderivate noch nicht beobachtet worden ist: schon ein kurzes Erwärmen mit verdünnten Säuren genügt, um Umformungen hervorzurufen, die aus dem in Wasser sehr schwer löslichen Aminocyanorkodein ein leicht lösliches Produkt schaffen, dessen weitere Erforschung zweifellos von Bedeutung sein wird, um das komplizierte Spiel der Kräfte im Molekül des Morphins der Klärung näher zu bringen. Es ist bemerkenswert, daß diese Labilität mit der Gegenwart der Cyangruppe am Stickstoff zusammenhängt und durch sie

offenbar ebenso bedingt wird, wie im Cyanormorphin $\text{C}_{16}\text{H}_{14} \text{O} \begin{array}{c} \text{N.CN} \\ \swarrow \\ \text{OH} \end{array} \text{OH}$

die ungemein viel größere Empfindlichkeit gegen Alkali im Vergleich zum Morphin $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O} \begin{cases} \text{N}.\text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$: denn reduziert man Nitro-norkodein,

so zeigt sich, daß das Amino-norkodein $\text{NH}_2.\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O} \begin{cases} \text{NII} \\ \text{OCH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$ sich

Säuren gegenüber wieder resistent erweist, und dasselbe scheint auch

bei dem 2-Amino-kodein $\text{NH}_2.\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O} \begin{cases} \text{N}.\text{CH}_3 \\ \text{OCH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$ der Fall zu sein, wel-

ches vor einigen Jahren Wieland und Kappelmeier¹⁾ gewonnen haben.

Nitro-acetyl-kodein $\text{NO}_2.\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O} \begin{cases} \text{N}.\text{CH}_3 \\ \text{OCH}_3 \\ \text{O.CO.CH}_3 \end{cases}$ kann leicht aus

Nitrokodein²⁾ gewonnen werden, wenn man es $\frac{1}{2}$ Stunde mit der 5-fachen Menge Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbade erwärmt, in Wasser gießt, nach ein paar Stunden mit Ammoniak neutralisiert, von geringen ölichen Verunreinigungen filtriert und das Filtrat ammoniakalisch macht: es scheidet sich als feiner Niederschlag ab, ist in Alkohol schwer löslich und krystallisiert daraus in schönen, glänzenden Blättchen vom Schmp. 203°. Die Ausbeute beträgt ca. 85 %.

0.0996 g Sbst.: 6.7 ccm N (23°, 760 mm).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2$. Ber. N 7.25. Gef. N 7.54.

Nitro-acetyl-cyan-norkodein $\text{NO}_2.\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O} \begin{cases} \text{N.CN} \\ \text{OCH}_3 \\ \text{O.CO.CH}_3 \end{cases}$ ent-

steht, wenn die vorhergehende Verbindung in etwas Chloroform mit der halben Gewichtsmenge Bromcyan $1\frac{1}{2}$ Stunden auf dem Wasserbade erwärmt wird. Man vertreibt das Chloroform, zieht den Rückstand mit warmem Wasser aus und krystallisiert aus heißem Alkohol, worin er sich schwer löst, um; man erhält die Verbindung in Form von zarten, zu einem Filz verwachsenen Nadeln, die bei 222° zu einer roten Flüssigkeit schmelzen. Ausbeute ca. 60 %.

0.1089 g Sbst.: 10.5 ccm N (22°, 761 mm).

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}_3$. Ber. N 10.58. Gef. N 10.88.

Bei 5 Minuten langem Erwärmen auf dem Wasserbade mit der 6-fachen Menge rauchender Salzsäure und Eingießen der braunen

¹⁾ A. 382, 325 [1921].

²⁾ Wegen der Darstellung vergl. Knorr, Lingenbrink und Hörlein, B. 42, 3504 [1909].

Flüssigkeit in Wasser erhält man das Nitro-cyan-norkodein
 $\text{NO}_2 \cdot \text{C}_{16}\text{H}_{13} \text{O} \begin{cases} \text{N.CN} \\ \text{OCH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$ als feinen, gelben Niederschlag; zur Reinigung

genügt es, die Verbindung mit etwas Alkohol zu übergießen, aufzukochen, in Eis abzukühlen und abzusaugen. Schmp. 238°, Ausbeute 80 %.

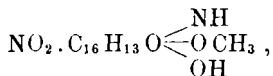
0.1391 g Sbst.: 0.3099 g CO_2 , 0.0612 g H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_3$. Ber. C 60.84, H 4.79.

Gef. » 60.76, » 4.92.

Dasselbe Produkt wird erhalten, wenn man Cyannorkodein mit Salpetersäure behandelt. Man kann sich eng an die für das Kodein angegebenen Bedingungen der Nitrierung halten, nur muß die Menge des Eisessigs wegen der Schwerlöslichkeit der Ausgangssubstanz verfünffacht werden. Man gießt in Wasser und krystallisiert aus Alkohol um. Die Ausbeute beträgt ca. 60 %, während die des Nitrokodeins im Durchschnitt 80 % zu betragen pflegt. Während somit beim tertären Kodein nur ein verhältnismäßig kleiner Bruchteil unter der Einwirkung der Salpetersäure einer tiefergreifenden Zerstörung unterliegt, scheint diese beim Norkodein ganz in den Hintergrund zu treten: auch wenn man unter sorgfältigster Kühlung nitriert, gelingt es, aus der sauren Lösung mit Soda oder Ammoniak nur eine minimale Menge eines basischen Körpers zu isolieren, der dazu noch einen ganz unscharfen Schmelzpunkt besitzt und weit mehr Stickstoff enthält, als man beim Nitronorkodein zu erwarten hat. Das tiefrote ammoniakalische resp. sodaalkalische Filtrat enthält eine Verbindung vom Charakter einer Aminosäure — vielleicht die Nitronorkodeinsäure — deren Isolierung in reinem Zustand demnächst versucht werden soll.

Sehr leicht kommt man zum Nitro-norkodein



wenn man Nitronorcyankodein mit 6-proz. Salzsäure (30-fache Menge) auf dem Wasserbade versetzt: nur muß man die Verseifung länger wie bei Abwesenheit der Nitrogruppe — und zwar zweckmäßig bis zu 24 Stunden — fortsetzen. Die röthlich gelbe, ganz klare Flüssigkeit scheidet auf Zusatz von viel Soda die neue sekundäre Base in rotgelben Flocken ab. Man schüttelt am besten mit Chloroform aus und krystallisiert den nach dem Verdunsten des Chloroforms zurückbleibenden festen Rückstand aus möglichst wenig Alkohol um.

0.1553 g Sbst.: 0.3518 g CO_2 , 0.0768 g H_2O . — 0.1049 g Sbst.: 8.2 ccm N (25°, 755 mm).

$C_{17}H_{18}O_5N_2$. Ber. C 61.82, H 5.46, N 8.48.
Gef. » 61.78, » 5.53, » 8.62.

Das Nitronorkodein ist in reinem Zustand hellgelb gefärbt, schmilzt bei 185° , löst sich in Alkohol schwerer wie das Norkodein, liefert aber auf der andern Seite ein sehr leicht lösliches Chlorhydrat.

Das Platinsalz fällt als käsiger Niederschlag aus, ist in Wasser kaum löslich, färbt sich von 230° ab dunkel und ist bei 275° ganz zersetzt.

0.1257 g Sbst.: 0.0228 g Pt.

$C_{34}H_{38}O_{10}N_4Cl_6$ Pt. Ber. Pt 18.29. Gef. Pt 18.14.

Die Acetylverbindung ist kaum löslich in Alkohol und Äther und schmilzt bei 251° .

Die Nitrosoverbindung endlich ist in Alkohol auch sehr schwer löslich und zeigt den Schmp. 236° .

0.1780 g Sbst.: 19.6 ccm N (28° , 751 mm).

$C_{17}H_{17}O_6N_3$. Ber. N 11.70. Gef. N 11.88.

Um vom Nitrocyannorkodein zum Amino-cyan-norkodein
 $N.CN$
 $NH_2.C_{16}H_{13}O\begin{smallmatrix} \swarrow \\ \searrow \end{smallmatrix}OCH_3$ zu gelangen, arbeitet man am besten mit Zinn-OH

chlorür und Salzsäure und zwar muß man die Operation, um eine gute Ausbeute zu erzielen, möglichst schnell ausführen: Man trägt den Nitrokörper in die Lösung der doppelten Gewichtsmenge Zinnchlorür in der 10-fachen Menge konzentrierter Salzsäure ein, wobei sofort Lösung, Erwärmung und fast völlige Entfärbung der zunächst gelben Flüssigkeit erfolgt, läßt, ohne zu kühlen, 30 Sekunden stehen, setzt viel kaltes Wasser zu, filtriert von kleinen, ungelösten Teilen ab und fällt unter guter Kühlung mit überschüssiger carbonatsfreier Natronlauge. Das Aminocyannorkodein scheidet sich fast rein in einer Ausbeute von etwas über 70 % in glänzenden, schwach gefärbten Nadeln ab und wird vollkommen rein und farblos durch schnelles Auflösen in kalter, verdünnter Salzsäure und Ausfällen mit Ammoniak gewonnen.

0.1363 g Sbst.: 0.3309 g CO_2 , 0.0747 g H_2O . — 0.1036 g Sbst.: 12.4 ccm (25° , 750 mm).

$C_{18}H_{19}O_3N_3$. Ber. C 66.47, H 5.85, N 11.92.
Gef. » 66.21, » 6.13, » 13.11.

Der Schmelzpunkt der Base liegt sehr hoch, nämlich bei 288° . Übergießt man sie mit 10-proz. Salzsäure, so findet im ersten Augenblick klare Lösung statt, sehr bald erstarrt aber die Flüssigkeit zu einem Krystallbrei des salzauren Salzes, das bis 300° noch nicht geschmolzen ist

0.1479 g Sbst.: 0.0147 g Cl.

$C_{18}H_{20}O_3N_3Cl$. Ber. Cl 9.82. Gef. Cl 9.94,

und nach dem Lösen in Wasser mit Platinchlorid ein gelbes, in Wasser so gut wie unlösliches, bis 300° auch nicht schmelzendes Platinsalz liefert.

Wird die salzaure Lösung des Aminocannorkodeins auf dem Wasserbade erwärmt, so verschwindet die Base allmählich, und je länger man das Erwärmen fortsetzt, um so geringer wird die mit Ammoniak noch fällbare Menge: nach etwa einer Stunde ist sie minimal. In der Flüssigkeit befindet sich dann ein in Alkali lösliches Amin, so daß es den Anschein hat, als würde der Oxydring des Morphinmoleküls gesprengt. Dieselbe Sprengung findet auch unter dem Einfluß von Essigsäureanhydrid statt; erwärmt man die Base damit in der üblichen Weise auf dem Wasserbade und gießt nach einer Stunde in Wasser, so beträgt die Menge der Acetylverbindung, die sich als fester, in verdünnten Säuren unlöslicher Stoff abscheidet, kaum 7 % der berechneten: die Substituenten im Aminocannorkodein schwächen offenbar in ihrer Gesamtwirkung den Bau des Moleküls.

Daß bei dieser Schwächung der am Stickstoff befindlichen Cyangruppe die Hauptrolle zufällt, kann aus dem Verhalten des Amino-

norkodeins $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O} \begin{cases} \text{NH} \\ \text{OCH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$ geschlossen werden. Man erhält

es durch Reduktion des Nitronorkodeins mit Zinnchlorür, Übersättigen der sauren Lösung mit Alkali, mehrmaliges Ausschütteln mit Chloroform und Abdestillieren dieses letzteren als fast farblose feste Masse, die sich leicht in Wasser und zwar mit alkalischer Reaktion, spielend leicht in Chloroform, etwas weniger leicht in Alkohol löst. Nach dem Reinigen mit Hilfe von Alkohol schmilzt sie bei 221°.

0.1454 g Sbst.: 0.3601 g CO_2 , 0.0880 g H_2O .

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$. Ber. C 68.00, H 6.67.

Gef. » 67.55, » 6.77.

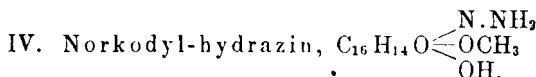
Reduziert ammonikalische Silberlösung, liefert ein in Wasser spielend leicht lösliches Chlorhydrat, das sich — ohne einen Schmelzpunkt zu zeigen, von 235° ab schwärzt, und setzt sich mit Platinchlorid unter einem in schönen glänzenden Blättchen ausfallenden Platinsalz.

Ein Erwärmen mit verdünnten Säuren unter den Bedingungen, unter welchen Aminocannorkodein völlig verändert wird, verträgt das Aminonorkodein ganz gut. Damit steht in Einklang, daß die Behandlung mit Essigsäureanhydrid in normaler Weise zu einer Acetylierung — und zwar Triacetylierung — führt: die Triacetylverbindung scheidet sich, nachdem die Reaktionsmasse in Wasser gegossen worden ist, auf Zusatz von viel Soda zur klaren essigsauren Lösung in fester Form ab. Sie ist wie die Base selber sehr leicht

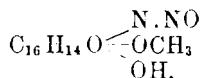
löslich in Chloroform, weniger in Alkohol, und schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 160—162°. Sie ist außerordentlich schwer verbrennlich.

0.0987 g Sbst.: 5.9 ccm N (30°, 748 mm).

$C_{23}H_{26}O_6N_2$. Ber. N 6.57. Gef. N 6.35.



Das Nitroso-norkodein,



läßt sich, wie schon in der ersten Mitteilung angedeutet worden ist, zum entsprechenden Hydrazin reduzieren, und zwar hat es sich, nachdem die relativ große Beständigkeit des Hydrazins nach einigen Versuchen erkannt worden war, zweckmäßig erwiesen, in folgender Weise zu verfahren:

Man übergießt einen Teil fein zerriebene Nitrosoverbindung mit 10 Tlu. Wasser und 5 Tln. Eisessig, wärmt auf 40° vor und setzt 10 Tle. Zinkstaub portionsweise in dem Tempo zu, daß die Temperatur durch die Reaktionswärme auf 45—50° gehalten wird. Dann wird noch $\frac{1}{2}$ Stunde auf 50° erwärmt, abgesaugt, die schwach gelblich gefärbte Flüssigkeit unter guter Kühlung mit konzentrierter Natronlauge übersättigt; das sich in fester, kaum klebriger Form abscheidende Reduktionsprodukt, dem bei gut geleiteter Operation kaum Ammoniakgeruch anhaftet, mit Chloroform ausgezogen und das Chloroform auf dem Wasserbade verjagt. Das Hydrazin hinterbleibt in fast theoretischer Ausbeute, ist nur wenig gefärbt und enthält nur Spuren von Verunreinigungen. Ganz rein und schneeweiß kann man es durch Lösen in heißem Alkohol und Abkühlen, wobei sich 70% direkt abscheiden, gewinnen.

0.1494 g Sbst.: 0.3709 g CO_2 , 0.0932 g H_2O . — 0.0904 g Sbst.: 7.6 ccm N (22°, 759 mm).

$C_{17}H_{20}O_3N_2$. Ber. C 67.77, H 6.98, N 9.30.
Gef. » 67.71, » 6.99, » 9.46.

Das Norkodylhydrazin schmilzt bei 174°, löst sich etwas in Wasser, reduziert beim Erwärmen Fehlingsche Lösung und ist in trocknem Zustand unbegrenzt haltbar: ein fast zwei Jahre aufbewahrtes Präparat zeigte weder eine Spur von Färbung, noch eine Ver-

änderung des Schmelzpunktes, was für eine Verbindung der Hydrazinreihe recht bemerkenswert erscheint.

Das Sulfat des Norkodylhydrazins ist wie das Sulfat des Norkodeins in Wasser leicht löslich; das Chlorhydrat löst sich wie das Norkodein-chlorhydrat sehr schwer und krystallisiert mit $2\text{H}_2\text{O}$.

0.2040 g Sbst.: 0.0200 g H_2O .

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl} + 2\text{H}_2\text{O}$. Ber. H_2O 9.64. Gef. H_2O 9.80.

0.1039 g Sbst. (bei 120° im Vakuum getrocknet): 0.0430 g AgCl.

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$. Ber. Cl 10.52. Gef. Cl 10.24.

Das wasserhaltige Salz schmilzt bei 135° , das wasserfreie bei $182-185^\circ$.

Setzt man zur Chloroform-Lösung des Hydrazins Quecksilberoxyd, so findet nach kurzer Zeit Oxydation zum Tetrazon statt: man erhält es beim Verdampfen der gelblich gefärbten Chloroform-Lösung als festen, in Alkohol und Äther sehr schwer löslichen Rückstand, der zur Reinigung erst mit etwas Alkohol zerrieben, dann in Chloroform gelöst und mit Äther gefällt wird.

0.1409 g Sbst.: 0.3510 g CO_2 , 0.0781 g H_2O . — 0.0947 g Sbst.: 7.9 ccm N (21° , 758 mm).

$\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{N}_4$. Ber. C 68.23, H 6.35, N 9.37.

Gef. » 67.94, » 6.20, » 9.42.

Der Schmelzpunkt liegt bei 232° ; beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure geht das Tetrazon in Lösung, und es scheidet sich beim Erkalten in der erwarteten Weise Norkodein-chlorhydrat ab.

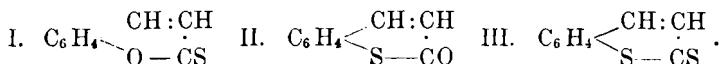
Das Bemerkenswerteste an dem Norkodylhydrazin, welches meines Wissens die erste sich von einem natürlichen Alkaloid ableitende Hydrazinverbindung darstellt, ist seine durch die Gegenwart der asymmetrischen Kohlenstoffatome des Morphiummoleküls bedingte optische Aktivität. Für das Hydrazin selbst wurde in Chloroform-Lösung, die 0.3084 g Sbst. in 10 ccm enthielt, bei 20° und 5 cm Rohrlänge eine Rechtsdrehung von 6° beobachtet, woraus sich $[\alpha]_D^{20}$ zu $+136^\circ$ berechnet; das Chlorhydrat zeigte in Alkohol gelöst (0.2932 g in 10 ccm) bei 20° und 5 cm Länge $+4.9^\circ$, woraus $[\alpha]_D^{20}$ zu $+116^\circ$ folgt. Dieser unsymmetrische Bau des neuen Hydrazins in Verbindung mit seiner leichten Herstellbarkeit, großen Haltbarkeit und, wie mir Vorversuche zeigten, bedeutenden Krystallisationsfähigkeit seiner Kondensationsprodukte lassen erwarten, daß es sich in vorzüglicher Weise dazu eignen wird, um racemische Aldehyde und Ketone in die optischen Komponenten zu spalten, um also diejenige Frage experimentell auf breiterer Grundlage in Angriff zu nehmen, die vor einer Reihe von

Jahren Neuberg¹⁾ mit Hilfe erst des Menthylhydrazins, dann des recht schwer zugänglichen *d*-Amylphenylhydrazins in Angriff genommen, später aber — wohl infolge experimenteller Schwierigkeiten — nicht weiter verfolgt hat.

73. H. Simonis und Alfred Elias: Über Dithio-cumarin.

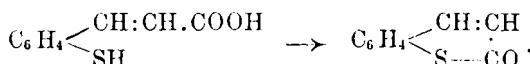
(Eingegangen am 26. Februar 1916.)

Geschwefelte Analoge des Cumarins sind in dreierlei Formen denkbar, je nachdem, ob nur eines der beiden Sauerstoffatome im Molekül $C_9H_6O_2$ durch Schwefel ersetzt ist (Formel I. und II.) oder beide (III.)



Formel I ist diejenige des längst bekannten »Thio-cumarins«. Dem Ersatz des Carbonyl-Sauerstoffs im Pyronring des Cumarins durch Schwefel steht praktisch nichts im Wege. Man bedient sich nach Tiemann²⁾ am besten des Phosphorpentasulfids als substituierenden Agenses. Verbindungen dieser Art sind gelb gefärbt, und es haftet ihnen — falls sie nicht durch besondere diesbezügliche Methoden gereinigt sind — ein unangenehmer, fäkalartiger Geruch an.

Im Gegensatz zu dem *CS*-Thiocumarin (Thioncumarin) steht das 1-Thio-cumarin³⁾ (Thiolcumarin), in welchem der Schwefel als Ringglied im Pyrongerüst fungiert. Diese Verbindung war lange Zeit unbekannt und ist erst vor wenigen Jahren (1913) von Chmelewsky und Friedländer⁴⁾ aus der *o*-Mercapto-zimtsäure durch intramolekulare Wasserentziehung hergestellt worden:



Das 1-Thio-cumarin zeigt nicht den häßlichen Geruch des Isomeren (s. oben); sein Duft ist sogar angenehm und erinnert stark an denjenigen des Cumarins, mit welchem es auch in den übrigen Eigenschaften

¹⁾ B. 36, 1192 [1903]; 38, 868 [1905].

²⁾ B. 19, 1661 [1886].

³⁾ Bezifferung des Cumarins

⁴⁾ B. 46, 1906 [1913].