

I. 0.1655 g Sbst.: 0.4421 g CO<sub>2</sub>, 0.0888 g H<sub>2</sub>O. — 0.1477 g Sbst.: 19.2 ccm N (16°, 763 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ON<sub>3</sub>. Ber. C 73.09, H 6.14, N 15.05.  
Gef. » 72.85, » 6.00, » 15.25.

II. 0.1337 g Sbst.: 0.3818 g CO<sub>2</sub>, 0.0691 g H<sub>2</sub>O. — 0.1580 g Sbst.: 22.0 ccm N (16°, 744 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>. Ber. C 78.12, H 5.79, N 16.09.  
Gef. » 77.88, » 5.78, » 15.93.

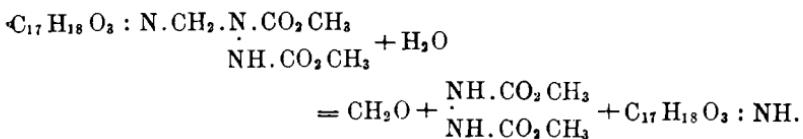
### 186. Otto Diels und Ernst Fischer: Über das *N*-Demethylo-kodein. (2. Mitteilung.)

[Aus dem Chemischen Institute der Universität Kiel.]

(Eingegangen am 3. Juli 1916.)

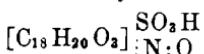
Vor etwa 2 Jahren haben wir<sup>1)</sup> gezeigt, daß sich die am Stickstoff haftende Methylgruppe des Kodeins herausnehmen und gegen Wasserstoff ersetzen läßt, wobei eine sekundäre, mit dem Morphin isomere Base entsteht, die wir *N*-Demethylo-kodein genannt haben.

Diese Entmethylierung gelingt in der Weise, daß man Kodein mit Azodicarbonsäureester in geeigneter Weise reagieren läßt und das entstehende Additionsprodukt durch verdünnte Säuren spaltet. Es zerfällt hierbei in Formaldehyd, Hydrazodicarbonsäureester und *N*-Demethylo-kodein:



Bereits in der ersten Mitteilung haben wir darauf hingewiesen, daß möglicherweise schon vor unserer Beobachtung M. Freund und E. Speyer<sup>2)</sup> das *N*-Demethylo-kodein in Händen gehabt haben, ohne es freilich als solches zu erkennen.

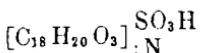
Freund und Speyer beschäftigten sich mit der Sulfosäure des Kodeinoxyds, die, wie sie fanden, bei der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf Kodeinoxyd entsteht und die Formel:



<sup>1)</sup> B. 47, 2043 [1914].

<sup>2)</sup> B. 44, 2339 [1911].

besitzt. Sie geht bei der Reduktion mit schwefliger Säure in eine Sulfosäure des Kodeins über:



die durch Überhitzen mit Wasser in Kodein selbst verwandelt werden kann. Beide Säuren enthalten demnach den unveränderten Kern der Muttersubstanz.

Wird aber die wässrige Suspension der Kodeinoxydsulfosäure mit Kaliumchromat behandelt, so bildet sich nach den Beobachtungen der genannten Autoren unter Abspaltung von Formaldehyd eine neue Verbindung, der sie vorläufig die Formel:



beilegten und die sie als »Kodeinoxyd-sulfosäure-hydrat« bezeichneten. Maßgebend für diese Auffassung war wohl das Ergebnis der Elementaranalyse, das mit den für eine solche Formel geforderten Werten tatsächlich gut übereinstimmt. Leider haben es Freund und Speyer unterlassen, auch die Zahlen für Stickstoff und Schwefel zu bestimmen, sie hätten sich sonst ohne weiteres von der Unrichtigkeit ihrer Vermutung überzeugen müssen. Auch die starke Formaldehydentwicklung hätte sie auf den richtigen Weg führen und Bedenken erwecken müssen, unter diesen Bedingungen ein Reaktionsprodukt mit der gleichen Anzahl von Kohlenstoffatomen anzunehmen.

Die von uns angestellte Nachprüfung hat denn auch tatsächlich ergeben, daß das vermeintliche »Kodeinoxyd-sulfosäure-hydrat« nichts anderes ist als eine Sulfosäure des *N*-Demethylo-kodeins, die sich aus der Kodeinoxydsulfosäure durch Abspaltung der am Stickstoff haftenden Methylgruppe als Formaldehyd bildet.

Wie nicht anders zu erwarten, geht sie beim Behandeln mit überheiztem Wasserdampf in eine mit dem Morphin isomere Base«, nämlich *N*-Demethylo-kodein, über, wie auch die genannten Autoren beobachtet haben.

Die Tatsache, daß an Stickstoff gebundene Methylgruppen als Formaldehyd abgespalten werden können, ist durchaus nicht neu. So haben, um nur zwei Beispiele zu nennen, Dunstan und Goulding<sup>1)</sup> Trimethylaminoxyd durch Erhitzen mit Säuren unter Abspaltung von Formaldehyd in Dimethylamin, und E. Bamberger und P. Leyden<sup>2)</sup> Dimethylaminooxyd durch bloßes Erhitzen bis zu 40% in Monomethylanilin übergeführt.

<sup>1)</sup> Soc. 75, 793 [1899].

<sup>2)</sup> B. 34, 12 [1901].

Danach erschien es höchst wahrscheinlich, daß für die Entmethylierung des Kodeins die Umwandlung des Kodeinoxyds in eine Sulfosäure unnötig ist und mit dem Kodeinoxyd selbst gelingen muß.

Auch diese Vermutung hat sich experimentell in vollem Umfange bestätigen lassen. Kodeinoxyd geht beim Erwärmen mit verdünnter Chromsäure unter Abspaltung von Formaldehyd in *N*-Demethylokodein über.

Die Ausbeuten lassen allerdings noch zu wünschen übrig, aber ich zweifle nicht daran, daß sie wesentlich verbessert werden können, und daß man dann ein einfaches und ergiebiges Verfahren zur Herstellung des *N*-Demethylo-kodeins besitzt.

Ich hatte gehofft, alsbald nach seiner Entdeckung über weitere Untersuchungen mit dieser für die Morphinfrage sicherlich bedeutamen Verbindung berichten zu können, allein der Ausbruch des Krieges hat diese Absicht vereitelt, und so bin ich leider auch heute noch nicht in der Lage, nähere Mitteilungen machen zu können.

#### *N*-Demethylo-kodein-sulfosäure.

Diese Verbindung wurde genau nach den für das »Kodeinoxyd-sulfosäurehydrat« angegebenen Vorschriften von Freund und Speyer dargestellt. Zur Analyse, die diese Forscher vor allem zu ihrem Irrtum verführt hatte und die daher besonders vorsichtig und sorgfältig ausgeführt wurde, kam Substanz zur Anwendung, die vorher im Vakuum bei 140° über Phosphorpentoxid getrocknet war.

0.1520 g Sbst.: 0.3116 g CO<sub>2</sub>, 0.0753 g H<sub>2</sub>O. — 0.1378 g Sbst.: 0.2833 g CO<sub>2</sub>, 0.0687 g H<sub>2</sub>O. — 0.1059 g Sbst.: 3.4 ccm N (16°, 763 mm). — 0.1566 g Sbst.: 0.0958 g BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>NS. Ber. C 55.87, H 5.20, N 3.83, S 8.79.  
Gef. » 55.91, 56.07, » 5.54, 5.57, » 3.76, » 8.4.

Der Zersetzungspunkt der Säure liegt bei etwa 335°.

Zur Abspaltung der Sulfogruppe wurde nach der Vorschrift der genannten Autoren 1 g der Sulfosäure mit 5 ccm Wasser im Einschlußrohr 8 Stunden auf 180° erhitzt, dann aber der braune Rohrinhalt direkt mit verdünnter Salzsäure versetzt, worauf sich das schwer lösliche *N*-Demethylo-kodein-Chlorhydrat krystallinisch abscheidet. Die Ausbeute beträgt bei diesem Verfahren nach dem Umkristallisieren aus 50-proz. Alkohol 0.4 g.

#### Darstellung von *N*-Demethylo-kodein aus Kodein-oxyd.

Werden 4 g Kodeinoxyd mit einer 10-prozentigen, wäßrigen Kaliumchromatlösung versetzt, so tritt unter Aufschäumen und Erwärmung Lösung ein, die Farbe schlägt in Dunkelbraun um, und es macht sich ein starker Geruch nach Formaldehyd bemerkbar. Hierauf

wird so lange auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Abspaltung des Formaldehyds beendet ist. Dann läßt man abkühlen und fügt zu der Flüssigkeit so viel Alkohol hinzu, bis sich eine braune, flockige Verunreinigung gelöst hat und die anorganischen Verbindungen ausgefällt sind, zentrifugiert und dekantiert von den abgeschleuderten Chromverbindungen. Wird schließlich die klare, braune Lösung auf dem Wasserbad eingedunstet und der schmierige Rückstand mit verdünnter Salzsäure verrieben, so erstarrt er zu einem Brei von Krystallen, die sich aus 50-prozentigem Alkohol umlösen lassen. Die Ausbeute an der reinen Substanz beträgt 1 g. Sie ist identisch mit *N*-Demethylokodein-Chlorhydrat.

---

**187. A. Windaus: Überführung des Cholesterins in Koprosterin.  
(XXIV. Mitteilung zur Kenntnis des Cholesterins.)**

[Aus dem Allgemeinen Chemischen Laboratorium der Universität Göttingen.]

(Eingegangen am 4. Juli 1916.)

In den letzten Arbeiten haben sich Cl. Uibrig und A. Windaus<sup>1)</sup> mit den natürlich vorkommenden und den künstlich bereiteten Dihydrocholesterinen beschäftigt und die folgenden vier Alkohole untersucht: das  $\beta$ -Cholestanol (I.), das  $\epsilon$ -Cholestanol (II.), das Koprosterin (III.) und das Pseudokoprosterin (oder  $\delta$ -Cholestanol) (IV.)<sup>2)</sup>.

I und II lassen sich durch Kochen ihrer amyalkoholischen Lösungen mit Natriumamylat in einander umwandeln und unterscheiden sich von einander nur durch die sterische Anordnung der Hydroxylgruppe an einem asymmetrischen Kohlenstoffatom (etwa wie Borneol und Isoborneol); dasselbe gilt für III und IV.

I und III unterscheiden sich von einander nur durch die sterische Anordnung eines Wasserstoffatoms an einem andern asymmetrischen Kohlenstoffatom und haben sich bisher nicht in einander umwandeln lassen; dasselbe gilt für II und IV.

---

<sup>1)</sup> A. Windaus und Cl. Uibrig: B. 46, 2487 [1913]; 47, 2384 [1914]; 48, 857 [1915].

<sup>2)</sup> Um die Übersicht zu erleichtern, verwende ich dieselben Konstitutionsformeln wie in den früheren Arbeiten, obschon unveröffentlichte Versuche gezeigt haben, daß vermutlich eine kleine Änderung an den Formeln vorzunehmen ist.