

quantitativ. Das Äthyl-dihydrocuprein-oxyd ist in Alkohol, Benzol und Chloroform leicht, in Äther schwer und in Wasser unlöslich.

0.1543 g Sbst.: 0.4000 g CO<sub>2</sub>, 0.1095 g H<sub>2</sub>O. — 0.1412 g Sbst.: 9.75 ccm N (24°, 745 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 70.74, H 7.86, N 7.87.

Gef. » 70.70, » 7.88, » 7.58.

Äthyl-dihydrocuprein-oxyd-Dinitrat entsteht beim Versetzen des Oxyds mit verd. Salpetersäure (spez. Gew. 1.2). Aus Alkohol umkrystallisiert, farblose, büschelförmig angeordnete Säulen vom Zers.-Pkt. 153°.

0.1735 g Sbst.: 0.3321 g CO<sub>2</sub>, 0.0971 g H<sub>2</sub>O. — 0.1520 g Sbst.: 15.6 ccm N (24°, 745 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>. Ber. C 52.25, H 6.27, N 11.62.

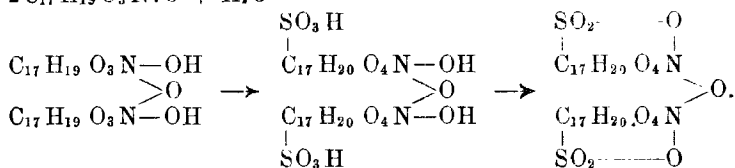
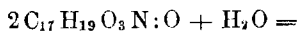
Gef. » 52.22, » 6.22, » 11.26.

### 157. Edmund Speyer und Günther Becker: Zur Kenntnis des Morphins.

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

(Eingegangen am 24. März 1922.)

Martin Freund und Edmund Speyer<sup>1)</sup> beobachteten, daß bei Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Morphin, C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, die Bildung eines Körpers von der Zusammensetzung C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> eintritt, welcher dem Typus der Amin-oxyde angehörte. Beim Behandeln dieses Amin-oxyds mit Essigsäure-anhydrid und konz. Schwefelsäure ließ sich eine stark saure Verbindung von der empirischen Formel C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>15</sub> isolieren<sup>2)</sup>, deren Zustandekommen in der Weise erklärt wurde, daß zunächst 2 Mol. Morphin-oxyd unter Aufnahme von 1 Mol. Wasser zu einer bimolekularen Verbindung zusammentreten, in analoger Weise wie dies Moßler und Tschebull<sup>3)</sup> für das bimolekulare Kodein-oxyd angenommen haben. Wenn nun in diese bimolekulare Verbindung durch den Einfluß der Schwefelsäure zwei Sulfogruppen substituierend einwirken und dabei im Kern des Morphin-Moleküls je 1 Mol. Wasser aufgenommen wird, so entstände eine neue Verbindung, die ihrerseits ein inneres Salz bilden könnte.



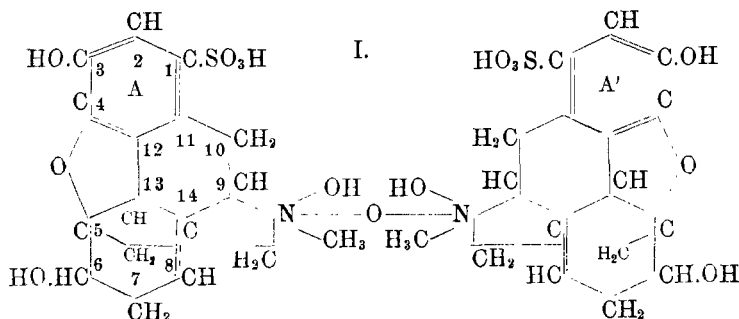
<sup>1)</sup> B. 43, 3310 [1910]

<sup>2)</sup> B. 44, 2342 [1911]; 48, 497 [1915].

<sup>3)</sup> B. 44, 105 [1911].

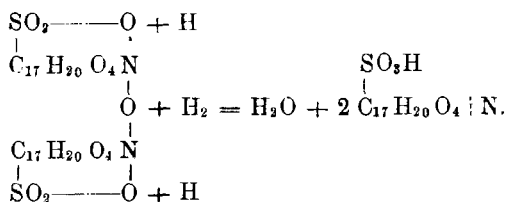
Freund und Speyer bezeichneten das Einwirkungsprodukt von Essigsäure-anhydrid und Schwefelsäure auf Morphin-oxyd als eine Morphin-hydrat-oxyd-sulfonsäure.

Wir haben nunmehr versucht, unter Zugrundelegung der von Knorr und Hörlein aufgestellten Morphin-Formel<sup>1)</sup> die Bildung der Morphin-hydrat-oxyd-sulfonsäure zu erklären, indem wir für diese Säure das Formelbild I aufstellten, welches der von Freund und Speyer angegebenen Summenformel  $C_{34}H_{40}N_2S_2O_{15}$  entspricht.



Danach wäre je eine Sulfogruppe in je einen Morphin-kern und zwar voraussichtlich in den benzolischen Kern A, A' eingetreten. Hierfür kann nur die Stelle 1 oder 2 des Moleküls in Frage kommen; welche dieser beiden Stellen besonders bevorzugt ist, läßt sich noch nicht entscheiden.

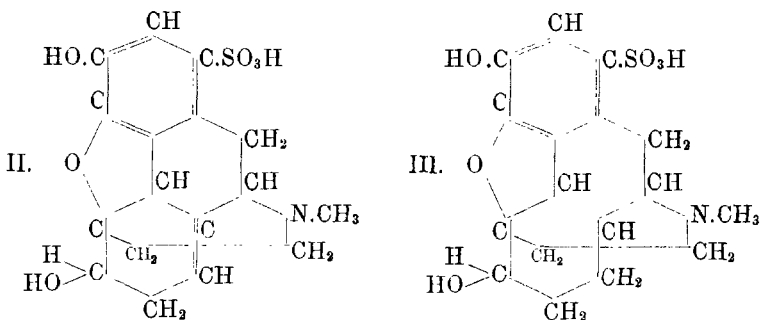
Freund und Speyer<sup>2)</sup> fanden, daß die Morphin-hydrat-oxyd-sulfonsäure bei der Reduktion mit schwefliger Säure gemäß ihrem Charakter als Amin-oxyd in eine Morphin-hydrat-sulfonsäure von der Zusammensetzung  $C_{17}H_{21}NSO_7$  übergeht, deren Entstehung sie folgendermaßen deuteten:



Wenn man nun die Einwirkung der schwefligen Säure auf Morphin-hydrat-oxyd-sulfonsäure gemäß der neuen Formel erklären will, so kommt man zu einem andern Resultat. Es ließe sich dabei nicht die Bildung einer Morphin-hydrat-sulfonsäure, wie Freund und Speyer annahmen, erklären, sondern einer Morphin-sulfonsäure.

<sup>1)</sup> B. 40, 3341 [1907].    <sup>2)</sup> B. 44, 2342 [1911]; 48, 497 [1915].

Ihr Zustandekommen kann in der Weise interpretiert werden, daß zunächst das Amin-Sauerstoffatom mit zwei Wasserstoffatomen unter Wasserbildung und gleichzeitig die zwei am Stickstoff befindlichen Hydroxylgruppen mit je einem Wasserstoffatom unter Wasser-  
austritt reagieren, so daß folgendes Formelbild II. zustande kommt, das mit der Freund-Speyerschen Auffassung um 1 Mol. Wasser differiert.



Es mußte daher die Rolle dieses Wassermoleküls — ob Konstitutionswasser oder Krystallwasser — aufgeklärt werden, um so mehr, als die Annahme von Freund und Speyer, daß dieses Mol. Wasser als Konstitutionswasser aufzufassen sei, schon aus dem Grunde zweifelhaft erschien, als die Herstellung des Einwirkungsprodukts von Sulfo-essigsäure auf Morphin-oxyd mit wasserfreien Reagenzien ausgeführt wurde.

Auf Grund der Freund-Speyerschen Annahme mußte bei der Hydrierung der Morphin-hydrat-sulfonsäure nach Paal und Gerum<sup>1)</sup> unter Absättigung der Doppelbindung 8, 14 eine Dihydro-morphin-hydrat-sulfonsäure entstehen, während die Analysen des von uns auf diese Weise dargestellten Produkts nur auf eine Dihydro-morphin-sulfonsäure von der Zusammensetzung  $C_{17}H_{21}NSO_6$  hinwiesen.

Die gleiche Säure konnten wir auf dieselbe Weise aus der von Freund und Speyer mit Morphin-hydrat-oxyd-sulfonsäure bezeichneten Säure erhalten, wobei insgesamt 4 Mol. Wasserstoff aufgenommen wurden. Diese Wasserstoffaufnahme findet so ihre Erklärung, daß zunächst das Amin-Sauerstoffatom mit 2 Wasserstoffatomen, ferner die beiden N-ständigen Hydroxylgruppen mit je einem Wasserstoffatom reagieren, wobei im ganzen 3 Mol. Wasser gebildet werden, während die restlichen 2 Mol. Wasserstoff sich an die beiden in Stellung 8, 14 befindlichen Doppelbindungen der beiden Morphinkerne addieren, so daß das Formelbild III entsteht.

<sup>1)</sup> B. 40, 2209 [1907]; 41, 2273 [1908].

Es war also beide Male nicht eine Dihydro-morphin-hydrat-sulfonsäure von der Zusammensetzung  $C_{17}H_{23}NO_7S$ , sondern eine um 1 Mol. Wasser ärmere Säure von der Summenformel  $C_{17}H_{21}NSO_6$  entstanden. Aus diesen Erörterungen läßt sich der Schluß ziehen, daß die als Morphin-hydrat-sulfonsäure bezeichnete Verbindung das Wasser nur als Krystallwasser enthalten kann. In der Tat stellte sich heraus, daß, wenn man die lufttrockne Substanz längere Zeit auf  $170-180^\circ$  erhitzt, sie quantitativ 1 Mol. Wasser verliert. Die von dem getrockneten Material angefertigten Analysen stimmen auf eine Morphin-sulfonsäure von der Bruttoformel  $C_{17}H_{19}NSO_6$ . Durch diesen Befund dürfte der »Morphin-hydrat-oxyd-sulfonsäure« die Bezeichnung »bimolekulare Morphin-oxyd-sulfonsäure« und der »Morphin-hydrat-sulfonsäure« die Bezeichnung »monomolekulare Morphin-sulfonsäure« zukommen.

Wir haben sowohl das Natriumsalz als auch die freie Morphin-oxyd-sulfonsäure der Hydrierung nach Paal unterworfen und konnten bei der Reduktion des Natriumsalzes eine schwer lösliche Verbindung, bei der Reduktion der freien Säure eine leicht lösliche Verbindung isolieren, die sich als isomer erwiesen und die Zusammensetzung  $C_{17}H_{21}NSO_6$  besaßen. Für die schwer lösliche Modifikation möchten wir die Bezeichnung »gewöhnliche Dihydro-morphin-sulfonsäure«, für die leicht lösliche die Bezeichnung » $\alpha$ -Dihydromorphin-sulfonsäure« vorschlagen. Einen analogen Fall von Isomerie hat der eine von uns in Gemeinschaft mit H. Wieters<sup>1)</sup> bei der Hydrierung der Kodein-*N*-oxyd-sulfonsäure gefunden und näher beschrieben.

Ein zweiter Weg zur Gewinnung der Dihydro-morphin-sulfonsäure ging über das von Oldenberg<sup>2)</sup> dargestellte Dihydro-morphin, das wir in das bisher noch nicht beschriebene Amin-oxyd von der Zusammensetzung  $C_{17}H_{21}NO_4$  verwandelten. Beim Behandeln desselben mit Sulfo-essigsäure entstand quantitativ eine Dihydromorphin-*N*-oxyd-sulfonsäure, deren Zusammensetzung  $C_{34}H_{44}N_2S_2O_{15}$  auf eine bimolekulare Form schließen läßt, was durch Formelbild IV. zum Ausdruck kommt.

Durch Reduktion mit schwefliger Säure wurde aus der Dihydro-morphin-*N*-oxyd-sulfonsäure eine in Wasser leicht lösliche Dihydromorphin-sulfonsäure gewonnen, die in ihren Eigenschaften mit der aus der bimolekularen Morphin-*N*-oxyd-sulfonsäure und aus der Morphin-sulfonsäure erhaltenen  $\alpha$ -Dihydromorphin-sulfonsäure sich als völlig identisch erwies.

<sup>1)</sup> B. 54, 2976 [1921].    <sup>2)</sup> B. 44, 1829 [1911].



Bei der von uns gewählten Versuchsanordnung hätte es möglich sein können, daß die Bildung eines Morphin-sulfonsäure-methylhydroxyds oder auch die Bildung eines Kodein-sulfonsäure-methylhydroxyds stattgefunden hätte. Die Entstehung der letzteren Verbindung erschien in diesem Falle um so wahrscheinlicher, als die phenolische Hydroxylgruppe des Morphins sich bekanntermaßen in alkalischer Lösung leicht methylieren läßt. Wir erhielten in der Tat sowohl aus der Morphin-sulfonsäure als auch aus der  $\alpha$ -Dihydromorphin-sulfonsäure wohl charakterisierte Verbindungen von der Zusammensetzung  $C_{19}H_{25}NSO_7$  und  $C_{19}H_{27}NSO_7$ , welchen man die Konstitution V. und VI. zuschreiben kann.



<sup>1)</sup> B. 44, 2341 [1911].      <sup>2)</sup> B. 54, 2976 [1921].

<sup>2)</sup> B. 54, 2976 [1921].

Danach wären diese Verbindungen als Methylhydroxyde der Kodein-sulfonsäure und der Dihydrokodein-sulfonsäure aufzufassen. In der Tat erwiesen sich diese Methylhydroxyde sowohl in Schmelzpunkt als auch in der Krystallform identisch mit den von den genannten Autoren beschriebenen Verbindungen.

Der chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt, danken wir verbindlichst für das uns überlassene Ausgangsmaterial.

## Beschreibung der Versuche.

### Morphin-sulfonsäure.

Wie im theoretischen Teil ausgeführt, erwies es sich als notwendig, diese Säure noch einmal zu untersuchen, um festzustellen, ob ihr die Bruttoformel  $C_{17}H_{21}NSO_7$  oder  $C_{17}H_{19}NSO_6 + H_2O$  zukommt. Ihre Darstellung erfolgte nach der Vorschrift von Freund und Speyer<sup>1)</sup>. Sie wurde im lufttrocknen Zustand 12 Stdn. bei 170–180° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, ohne daß eine Zersetzung eintrat.

1.2846 g Subst. (lufttrocken, ergaben bei 170–180° getrocknet 0.0589 g  $H_2O$ . — 0.5141 g Subst. (lufttrocken) ergaben bei 170–180° getrocknet 0.0243 g  $H_2O$ .

$C_{17}H_{21}NSO_7$ . Ber.  $H_2O$  4.70. Gef.  $H_2O$  4.58, 4.73.

Die so erhaltene wasserfreie Substanz erwies sich als sehr hygroskopisch.

0.3412 g Subst. (wasserfrei): 0.6925 g  $CO_2$ , 0.1620 g  $H_2O$ . — 0.1957 g Subst. (wasserfrei): 0.3990 g  $CO_2$ , 0.0936 g  $H_2O$ . — 0.1825 g Subst. (wasserfrei): 0.3719 g  $CO_2$ , 0.0866 g  $H_2O$ . 0.2105 g Subst. (wasserfrei): 7.3 ccm N (15°, 755 mm). — 0.2651 g Subst. (wasserfrei): 9.1 ccm N (15°, 754 mm). — 0.1897 g Subst. (wasserfrei): 0.1261 g  $BaSO_4$ .

$C_{17}H_{19}NSO_6$ .

Ber. C 55.85, H 5.24, N 3.84, S 8.78.

Gef. » 55.35, 55.61, 55.58, » 5.31, 5.35, 5.31, » 4.08, 4.04, » 9.13.

### $\alpha$ -Dihydromorphin-sulfonsäure aus Morphin-sulfonsäure.

2.5 g der nach Vorschrift von Freund und Speyer<sup>2)</sup> aus der Morphin-N-oxyd-sulfonsäure durch Reduktion mit schwefliger Säure gewonnenen Morphin-sulfonsäure wurden in Wasser suspendiert und nach Zugabe von 10 ccm Palladiumkolloid-Lösung<sup>3)</sup> (1 ccm 0.005 g Pd) im Wasserstoff-Strom so lange geschüttelt, bis keine Wasserstoff-Aufnahme mehr erfolgte. Gleichzeitig ging dabei die Sulfonsäure in Lösung. Im ganzen wurden im Verlauf von 2½ Stdn. 160 ccm Wasserstoff absorbiert, was einer Aufnahme von 1 Mol. Wasser-

<sup>1)</sup> B. 48, 500 [1915].      <sup>2)</sup> B. 48, 500 [1915].

<sup>3)</sup> B. 40, 2209 [1907]; 41, 805, 2273 [1908].

stoff gemäß der Absättigung einer in Stellung 8.14 befindlichen Doppelbindung entspricht. Alsdann wurde das Palladium ausgeflockt und die filtrierte Lösung auf dem Wasserbade fast zur Trockne eingedampft. Nach einiger Zeit trat Krystallisation ein. Die Krystalle wurden auf Ton gepreßt und aus 50-proz. Alkohol in Form feiner Schuppen rein erhalten. Die so dargestellte  $\alpha$ -Dihydromorphin-sulfonsäure schwärzte sich zwischen 338 und 350° und zersetzte sich oberhalb 360°.

0.1145 g Sbst. (bei 160–170° getrocknet): 0.2324 g CO<sub>2</sub>, 0.0603 g H<sub>2</sub>O.  
— 0.1962 g Sbst. (bei 160–170° getrocknet): 6.1 ccm N (18°, 746 mm). —  
0.1837 g Sbst. (bei 160–170° getrocknet): 0.1205 g BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NSO<sub>6</sub>. Ber. C 55.55, H 5.76, N 3.82, S 8.73.

Gef. » 55.36, » 5.89, » 3.58, » 9.01.

Durch Erwärmen mit verd. Salpetersäure (1.05 spez. Gew.) auf dem Wasserbade entsteht beim Einengen der Lösung ein in Wasser und Alkohol leicht lösliches Nitroprodukt. Es konnte nur in amorphem Zustande erhalten werden und schmolz zwischen 250 und 260°. Es scheint, daß die Sulfogruppe durch die Nitrogruppe ersetzt worden ist, denn in der Mutterlauge ließ sich auf Zusatz von Bariumchlorid-Lösung die Schwefelsäure nachweisen.

#### Gewöhnliche Dihydromorphin-sulfonsäure aus der bimolekularen Morphin-*N*-oxyd-sulfonsäure.

3 g Morphin-*N*-oxyd-sulfonsäure, bereitet nach der Vorschrift von Freund und Speyer<sup>1)</sup>, wurden in Wasser aufgeschlämmt, mit verd. Natronlauge neutralisiert und die klare Flüssigkeit mit 5 ccm Palladiumkolloid-Lösung (0.0025 g Pd = 1 ccm) im Wasserstoff-Strom geschüttelt. In 2½ Stdn. wurden zur Absättigung der Doppelbindungen in Stellung 8.14 und zur Eliminierung des Amin-Sauerstoffs 330 ccm Wasserstoff aufgenommen, was einer Absorption von 4 Mol. Wasserstoff entspricht. Das kolloidale Palladium wurde durch Zusatz von wenig verd. Salzsäure unter schwachem Erwärmen ausgeflockt und die filtrierte Lösung auf ⅓ ihres Volumens auf dem Wasserbade eingengt, worauf sich beim Erkalten das Hydrierungsprodukt in Form feiner Nadeln absetzte. Einmal ausgeschieden, erwies es sich in heißem Wasser und in sämtlichen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln als schwer löslich. Zu seiner Reinigung wurde es in Ammoniak gelöst, die Lösung filtriert und die Säure mit verd. Salzsäure ausgefällt. Die gewöhnliche Dihydromorphin-sulfonsäure schwärzt sich zwischen 301 und 306°. Der Zers.-Pkt. liegt oberhalb 360°. Ausbeute 1 g.

<sup>1)</sup> B. 48, 499 [1915].

0.1005 g Sbst. (bei 150—160° getrocknet): 0.2030 g CO<sub>2</sub>, 0.0530 g H<sub>2</sub>O.  
 — 0.1003 g Sbst. (bei 150—160° getrocknet): 0.2027 g CO<sub>2</sub>, 0.0513 g H<sub>2</sub>O.  
 — 0.2096 g Sbst. (bei 150—160° getrocknet): 6.9 ccm N (17°, 745 mm). —  
 0.1549 g Sbst. (bei 150—160° getrocknet): 0.0955 g BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NSO<sub>6</sub>. Ber. C 55.55, H 5.76, N 3.82, S 8.73.  
 Gef. » 55.09, 55.12, » 5.91, 5.72, » 3.8, » 8.46.

Im Gegensatz zur  $\alpha$ -Dihydromorphin-sulfonsäure ist die Säure in Wasser schwer löslich und in der Krystallform verschieden. In ihrem Verhalten gegen verd. Salpetersäure erwies sie sich der  $\alpha$ -Dihydromorphin-sulfonsäure gegenüber analog.

#### $\alpha$ -Dihydromorphin-sulfonsäure aus der bimolekularen Morphin-*N*-oxyd-sulfonsäure.

3 g Morphin-*N*-oxyd-sulfonsäure wurden in gleicher Weise wie die Morphin-sulfonsäure mit 5 ccm Palladiumkolloid-Lösung (1 ccm = 0.0025 g) im Wasserstoff-Strom geschüttelt. Nach einiger Zeit ging die Sulfonsäure unter Wasserstoff-Aufnahme in Lösung. Zur Absättigung der Doppelbindung in Stellung 8,14 und zur Entfernung des Amin-Sauerstoffs wurden innerhalb 2<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Stdn. 340 ccm Wasserstoff aufgenommen, was einer Absorption von 4 Mol. Wasserstoff entspricht. Die Gewinnung der hydrierten Säure erfolgte in der gleichen Weise wie die Darstellung der  $\alpha$ -Dihydromorphin-sulfonsäure aus Morphin-sulfonsäure. Sie krystallisierte in feinen Schuppen, begann bei 340° sich zu schwärzen und war bei 360° noch nicht zersetzt. In ihren Eigenschaften erwies sie sich mit der aus Morphin-sulfonsäure durch Hydrieren gewonnenen  $\alpha$ -Dihydromorphin-sulfonsäure identisch.

0.1162 g Sbst.: 0.2348 g CO<sub>2</sub>, 0.0618 g H<sub>2</sub>O. — 0.1218 g Sbst. (bei 160—170° getrocknet): 0.2471 g CO<sub>2</sub>, 0.0642 g H<sub>2</sub>O. — 0.2109 g Sbst.: 7.3 ccm N (18°, 751 mm). — 0.1935 g Sbst.: 0.1282 g BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NSO<sub>6</sub>. Ber. C 55.55, H 5.76, N 3.82, S 8.73.  
 Gef. » 55.11, 55.33, » 5.96, 5.90, » 4.01, S 9.10.

#### Dihydromorphin-*N*-oxyd.

Die Darstellung erfolgte analog der von Freund und Speyer<sup>1)</sup> gegebenen Vorschrift für die Herstellung der Amin-oxyde aus Morphin, Kodein und Thebain. 5 g Dihydro-morphin, bereitet nach der Vorschrift Oldenbergs<sup>2)</sup>, wurden mit 5 ccm 30-proz. Wasserstoffsperoxyd auf dem Wasserbade digeriert, wobei unter Aufschäumen Lösung eintrat und schließlich eine Flüssigkeit von gelblicher Farbe und von zäher Konsistenz entstand, die mit 50-proz. Alkohol aufgenommen wurde.

<sup>1)</sup> B. 43, 3310 [1910].    <sup>2)</sup> B. 44, 1829 [1911].



Nach kurzer Zeit trat Krystallisation ein. Zu seiner Reinigung wurde das Oxyd 3-mal aus Alkohol umkrystallisiert, wobei etwa 2 g des in Tafeln krystallisierenden Dihydromorphin-*N*-oxyds gewonnen wurden, welches bei 257° zu sintern begann und sich dann scharf bei 261° zersetzte. Der Rest der Substanz ist nur schwer aus der Mutterlauge zu gewinnen; man erhält beim Eindampfen der Lösung zunächst eine viscose Masse, die erst nach längerem Stehen fest wird. Das reine Amin-oxyd wird durch wäßrige schweflige Säure in das Sulfat des Dihydro-morphins verwandelt, aus welchem Ammoniak das Dihydro-morphin vom Schmp. 157° in Freiheit setzt.

0.1297 g Sbst.: 0.3207 g CO<sub>2</sub>, 0.0792 g H<sub>2</sub>O. — 0.1138 g Sbst.: 0.2817 g CO<sub>2</sub>, 0.0723 g H<sub>2</sub>O. — 0.1884 g Sbst.: 7.2 ccm N (18°, 755 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>. Ber. C 67.29, H 6.98, N 4.62.

Gef. » 67.44, 67.51, » 6.83, 7.11, » 4.45.

#### Dihydromorphin-*N*-oxyd-sulfonsäure.

Ihre Darstellung erfolgte analog derjenigen der Morphin-*N*-oxyd-sulfonsäure<sup>1)</sup>. 5 g Dihydromorphin-*N*-oxyd wurden portionsweise in ein erkaltetes Gemisch von 25 ccm Essigsäure-anhydrid und 2.5 ccm konz. Schwefelsäure eingetragen und bis zur Lösung schwach erwärmt. Alsdann wurde die Lösung durch vorsichtiges Zugeben von Alkohol zersetzt, worauf sich das Sulfurierungsprodukt allmählich abschied. Durch öfteres Zufügen von Alkohol und Erwärmen auf dem Wasserbade wurden etwa 6.3 g Dihydro-morphin-*N*-oxyd-sulfonsäure erhalten. Zu ihrer Reinigung wurde sie, da sie sowohl in Wasser als auch in allen organischen Lösungsmitteln unlöslich war, in verd. Ammoniak gelöst und mit verd. Salzsäure gefällt. Die Säure krystallisiert in Prismen, welche sich bei 334° schwärzten und oberhalb 360° zersetzten. Das durch mehrfaches Umfällen gereinigte und bei 160—170° getrocknete Material ergab folgende Analysenwerte:

0.1248 g Sbst.: 0.2373 g CO<sub>2</sub>, 0.0638 g H<sub>2</sub>O. — 0.1183 g Sbst.: 0.2243 g CO<sub>2</sub>, 0.0593 g H<sub>2</sub>O. — 0.1815 g Sbst.: 6.1 ccm N (18°, 756 mm). — 0.1936 g Sbst.: 0.1205 g BaSO<sub>4</sub>.

C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>15</sub>. Ber. C 52.01, H 5.65, N 3.57, S 8.18.

Gef. » 51.86, 51.71, » 5.72, 5.60, » 3.92, » 8.55.

Erwärmt man die Dihydromorphin-*N*-oxyd-sulfonsäure mit wenig konz. Schwefelsäure auf 100—110° und gießt die noch heiße Lösung vorsichtig in die 10-fache Menge Wasser, so scheiden sich beim Abkühlen farblose Nadeln aus. Die Krystalle waren in heißem Wasser löslich und zersetzten sich oberhalb 360°. Aus Mangel an Material mußte von einer Analyse abgesehen werden.

<sup>1)</sup> B. 48, 499 [1915].

$\alpha$ -Dihydromorphin-sulfonsäure aus der bimolekularen  
Dihydromorphin-*N*-oxyd-sulfonsäure.

4 g Dihydromorphin-*N*-oxyd-sulfonsäure wurden mit 20 ccm frisch bereiteter schwelliger Säure auf dem Wasserbade so lange erwärmt, bis Lösung eintrat. Nach dem Eindampfen der Lösung schied sich die  $\alpha$ -Dihydromorphin-sulfonsäure ab, welche aus 50-proz. Alkohol umkrystallisiert wurde. Blättchen, die bei 340° sich schwärzten und sich oberhalb 360° zersetzten. Die Säure erwies sich in ihren Eigenschaften mit der aus der bimolekularen Morphin-*N*-oxyd-sulfonsäure und der Morphin-sulfonsäure gewonnenen  $\alpha$ -Dihydromorphin-sulfonsäure als identisch.

0.1326 g Sbst.: 0.2686 g CO<sub>2</sub>, 0.0694 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NSO<sub>6</sub>. Ber. C 55.55, H 5.76.

Gef. » 55.25, » 5.86.

Kodein-sulfonsäure-methylhydroxyd.

3 g Morphin-sulfonsäure wurden in Alkohol aufgeschlämmt, mit alkoholischer Kalilauge genau neutralisiert und die filtrierte Lösung mit 2 ccm Jodmethyl versetzt. Nach kurzer Zeit trat die Abscheidung kleiner Krystalle ein, die sich nach 12-stündigem Stehen des Reaktionsgemisches vermehrten. Die Krystalle wurden abfiltriert und aus wenig Wasser umkrystallisiert. Nadeln vom Zers.-Pkt. 284°, bei 282° sinternd. Das Kodein-sulfonsäure-methylhydroxyd war in Alkohol schwer löslich, zeigte neutrale Reaktion und erwies sich mit dem von Freund und Speyer<sup>1)</sup> auf anderem Wege erhaltenen Kodein-sulfonsäure-methylhydroxyd als identisch.

0.1651 g Sbst.: 0.3337 g CO<sub>2</sub>, 0.0917 g H<sub>2</sub>O. — 0.2018 g Sbst.: 0.1163 g AgJ (nach Zeisel).

C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NSO<sub>7</sub>. Ber. C 55.44, H 6.13, OCH<sub>3</sub> 7.54.

Gef. » 55.12, » 6.21, » 7.62.

Dihydrokodein-sulfonsäure-methylhydroxyd.

2 g  $\alpha$ -Dihydromorphin-sulfonsäure wurden in 96-proz. Alkohol aufgeschlämmt, nach erfolgter Neutralisation mit alkoholischem Kali, mit 2 ccm Jodmethyl versetzt und das Reaktionsgemisch sich selbst überlassen. Nach einigen Stunden schied sich das Dihydrokodein-sulfonsäure-methylhydroxyd krystallinisch ab, dessen Menge sich nach eintägigem Stehen noch vermehrte. Die Krystalle wurden abfiltriert und aus wenig Wasser umkrystallisiert. Blättchen vom Zers.-Pkt. 280—286°. Ein Vergleich mit dem von Speyer und Wieters<sup>2)</sup> beschriebenen Dihydrokodein-sulfonsäure-methylhydroxyd

<sup>1)</sup> B. 44, 2344 [1911].    <sup>2)</sup> B. 54, 2986 [1921].

ergab sowohl im Schmelzpunkt und im Misch-Schmelzpunkt, als auch in der Krystallform vollkommene Identität.

0.1254 g Sbst.: 0.2531 g CO<sub>2</sub>, 0.0730 g H<sub>2</sub>O. — 0.1448 g Sbst.: 0.2919 g CO<sub>2</sub>, 0.0856 g H<sub>2</sub>O. — 0.1936 g Sbst.: 0.1169 g AgJ (nach Zeisel).

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NSO<sub>7</sub>. Ber. C 55.17, H 6.59, OCH<sub>3</sub> 7.51.  
Gef. » 55.04, 54.98, » 6.51, 6.62, » 7.98.

### 158. Karl Freudenberg und Fritz Brauns: Die Konfiguration der einfachen $\alpha$ -Oxy-säuren.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 11. März 1922)

Vor 8 Jahren hat K. Freudenberg<sup>1)</sup> bewiesen, daß die natürliche, linksdrehende Äpfelsäure, sowie die rechtsdrehenden Formen der Glycerinsäure und Milchsäure in der nebenstehenden Atom-gruppierung die gleiche räumliche Anordnung besitzen. Da andererseits die Konfiguration der Weinsäure von der CH.OH Glucose abgeleitet ist, fehlt, um die sterische Reihe der  $\alpha$ -Oxy-säuren zu schließen, ein klarer Übergang von der Weinsäure zur Äpfelsäure.

Es ist zwar schon vor 60 Jahren gelungen, *d*-Weinsäure zur Äpfelsäure zu reduzieren<sup>2)</sup>. W. Bremer<sup>3)</sup> stellte später fest, daß dabei die rechtsdrehende Äpfelsäure entsteht; aber die Reaktion verläuft mit einer minimalen Ausbeute und vollzieht sich unter Bedingungen, die eine Waldensche Umkehrung möglich erscheinen lassen<sup>4)</sup>. Der Übergang wurde jetzt auf folgendem Wege gefunden: *d*-Weinsäure (I.) wird über ihren Dimethylester in Monacetyl-weinsäure-dimethylester (II.) übergeführt. Dieser tauscht bei der Behandlung mit Thionylchlorid und Pyridin nach G. Darzens<sup>5)</sup> das freie Hydroxyl gegen Chlor aus. Der Acetylchlor-äpfelsäure-dimethylester (III.) ist ebenso wie die daraus entstehende freie Chlor-äpfelsäure (IV.) infolge teilweiser Umlagerung des Chloratoms stereochemisch nicht ganz einheitlich. Aus der chlorhaltigen Säure entsteht durch gelinde Reduktion — diese Reaktion hat bereits W. Lossen<sup>6)</sup> an den racemischen Säuren ausgeführt — rechtsdrehende Äpfelsäure (V.), und zwar in völlig einheitlichem Zustande, da die Isomerie am chlortragenden Kohlenstoffatom wieder weggefallen ist.

<sup>1)</sup> B. 47, 2027 [1914].

<sup>2)</sup> V. Dessaignes, C. r. 50, 759 [1860]; 51, 372 [1860]; A. 117, 134 [1861]. <sup>3)</sup> Bl. [2] 25, 6 [1875]; B. 8, 861 [1875].

<sup>4)</sup> vergl. die experimentellen Einzelheiten, B. 47, 2037 [1914].

<sup>5)</sup> C. r. 152, 1314, 1601 [1911]. <sup>6)</sup> A. 348, 273 [1906].