

KJ-Lösung gelb, ein Zeichen, daß nunmehr Chlor-Abspaltung eintrat. Der Eindampfversuch wurde mit der anderen Hälfte der Lösung wiederholt und dabei das gleiche Resultat erhalten. Dieser Versuch zeigt, daß in einer Lösung von Ruthenhydroxytrichlorid in hochkonzentrierter Salzsäure nicht so viel Tetrachlorid vorhanden ist, daß dessen Chlor-Druck einen merklichen Wert erreicht.

27. Edmund Speyer: Über Ozon-Spaltungen in der Morphin-Reihe (Vorläufige Mitteilung).

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

(Eingegangen am 6. Dezember 1928.)

Eine soeben erschienene Veröffentlichung von Heinrich Wieland und Lyndon F. Small¹⁾ „Über Morphin-Alkaloide, VI.: Thebaizon und andere Ozonisationsprodukte“, welche mein Arbeitsgebiet berührt, veranlaßt mich, über meine noch unabgeschlossenen Untersuchungen schon heute kurz zu berichten, um mir eine ungestörte Weiterarbeit zu sichern und eine Abgrenzung der Arbeitsgebiete zu ermöglichen.

Die von den genannten Forschern beschriebene Thebaizon-disäure ist bereits von Hrn. stud. Roell auf meine Veranlassung im Anfang des Sommer-Semesters 1928 dargestellt worden²⁾. Meine Befunde über Darstellung und Eigenschaften dieser Säure decken sich mit den Beobachtungen von Wieland und Small; darüber hinaus ist uns der Nachweis beider Carboxylgruppen durch potentiometrische Titration gelungen. Auch die Auffassung über die Konstitution der Thebaizon-disäure und des α -Thebaizons ist bereits damals von mir in der gleichen Weise vertreten worden, wie dies von Wieland und Small jetzt geschehen.

Die im Gange befindlichen Untersuchungen betreffen die Einwirkung von Ozon auf hydrierte Morphin-Alkaloide und deren Abkömmlinge. Versuche, welche in dieser Richtung unternommen wurden, haben bis jetzt Folgendes ergeben: Eine mit A. Popp³⁾ ausgeführte Arbeit: „Über die Einwirkung von Ozon auf Dihydro-kodein und Äthyl-dihydro-morphin“ hatte schon das Ergebnis, daß Ozon bei diesen Verbindungen die Doppelbindung C_3-C_4 des Benzolkerns unter Bildung eines Ester-Lactons sprengt, wobei Substanzen der Formel I entstehen.

Bei weiterer Ozonisation des so erhaltenen α -Ozo-dihydro-kodeins (I) und des α -Ozo-dihydro-äthyl-morphins gelang es mir mit H. Molzahn⁴⁾, unter Abspaltung von Glyoxylsäure-methyl- bzw. -äthylester

¹⁾ A. 467, 17 [1928].

²⁾ Ich habe gelegentlich einer Sitzung des Bezirksvereins Frankfurt a. M. des Vereins Deutscher Chemiker und der Chemischen Gesellschaft Frankfurt a. M. in einem Vortrage: „Über die Ozon-Spaltung von Alkaloiden der Morphin-Reihe“ am 19. Juli 1928 darüber berichtet.

³⁾ B. 59, 390 [1926].

⁴⁾ Dissertat., Frankfurt a. M. 1927.

auch die Doppelbindung C_1-C_2 zu lösen, wobei sich ein Aldehyd bildet, für den die Bezeichnung „Dihydro-kodinal“ (II) gewählt wurde. Analoge

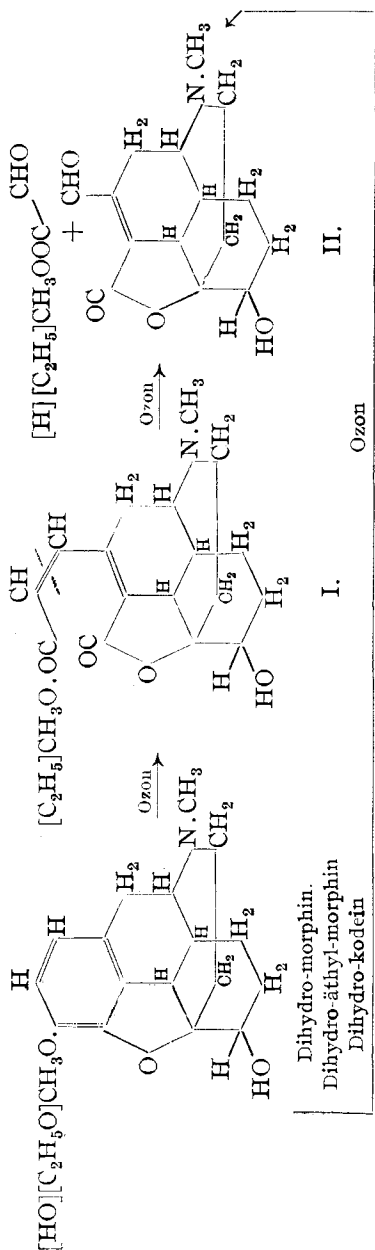
Reaktionen wurden bei der Ozonisation des Chloro-ozo-dihydro-kodeins erzielt, wobei je nach den Versuchsbedingungen, die neu entstandene Lacton-Bindung bestehen blieb, oder verseift wurde (III–V). Das Verseifungsprodukt erhielt die Bezeichnung: „Chloro-dihydro-dikonal“ (V).

Eine direkte Abspaltung von Glyoxylsäure-ester und Bildung von Derivaten des Dihydro-kodinals (II) erreichte ich mit H. Molzahn bei der Ozonisation des Dihydro-oxy-kodeinons (VII) und mit H. Vogt durch Ozonisation des Dihydro-morphins zum Produkt VIII und des Dihydro-chlorokodids (VI).

In Gemeinschaft mit H. Vogt⁵⁾ konnte ich weiter zeigen, daß das α -Ozo-dihydro-kodein (I) bei der Behandlung mit Natriumäthylat, je nach der Reaktions-Temperatur, zwei mit dem Ausgangsmaterial isomere Verbindungen liefert, die β - und γ -Ozo-dihydro-kodein genannt wurden, welchen ich vorläufig die Formeln IX und X zuerteile.

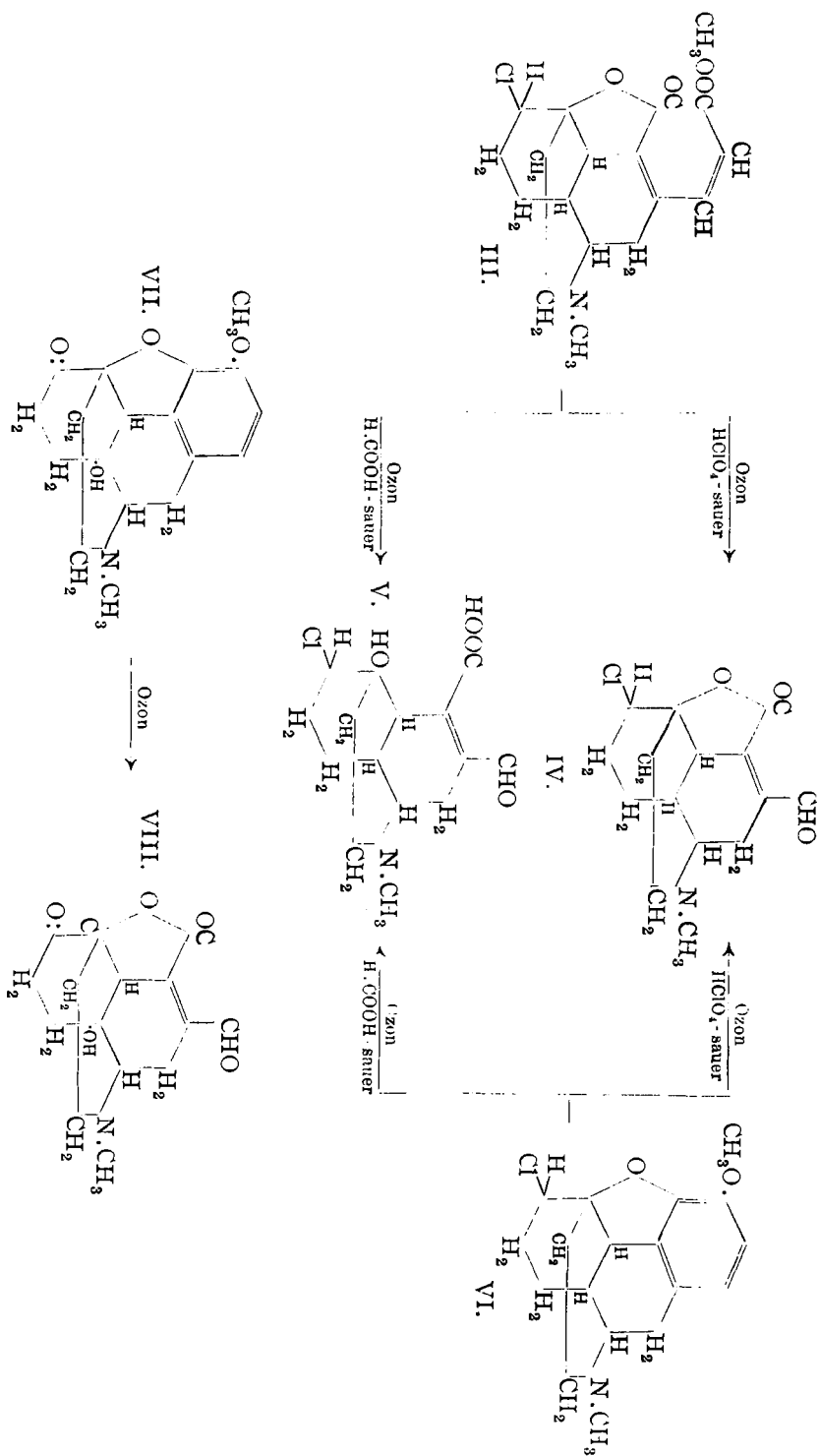
Das Zustandekommen dieser Formeln, die sich an die Schoepfsche *meta*-Thebainon-Formel⁶⁾ anlehnen, soll später in einer ausführlichen Veröffentlichung näher erläutert werden. Es existieren außerdem noch zwei weitere Isomere des Ozo-dihydro-kodeins, deren Studium noch nicht abgeschlossen ist. Die Ozonisation der *des*-Basen hydrierter Kodeine ist ebenfalls mit Erfolg in Angriff genommen.

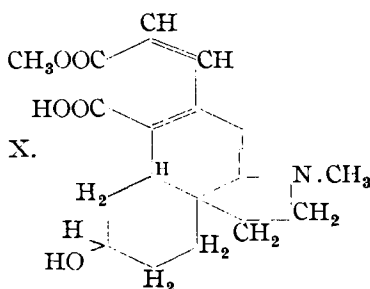
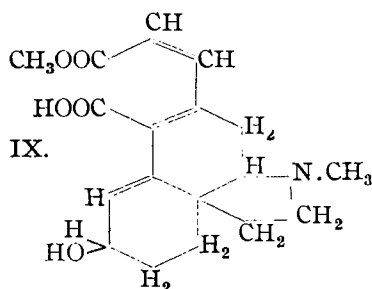
Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, liegt meine Arbeitsrichtung auch heute noch in der Ozonisation hydrierter Morphin-Alkaloide und deren Abkömmlinge, ich möchte mir mit dieser kurzen Veröffentlichung die ungestörte Fortsetzung dieser Arbeiten — schon im Interesse meiner Mitarbeiter — sichern.



⁵⁾ Dissertat., Frankfurt a. M. 1928.

⁶⁾ A. 458, 153 [1927].





Auch diesesmal verdanke ich das wertvolle Ausgangsmaterial dem Entgegenkommen der chemischen Fabrik E. Merck in Darmstadt.

Beschreibung der Versuche.

Thebaizon-disäure.

4.5 g α -Thebaizon wurden mit 5 ccm 30-proz. Wasserstoffsperoxyd versetzt, wobei zunächst Lösung, beim Erwärmen Aufschäumen eintrat. Ein längeres Erhitzen führt zur Verharzung. Nach kurzer Zeit erfolgt reichlich Krystall-Abscheidung von Thebaizon-disäure, deren Menge sich bei $\frac{1}{4}$ -stdg. Stehen noch vermehrt. Die Krystalle wurden abfiltriert und mit kaltem Alkohol und Äther gewaschen. Zwecks Reinigung wurden sie in verd. Ammoniak gelöst und mit verd. Essigsäure gefällt. Zers.-Pkt. 208—210° (Wieland und Small: 189—190°).

0.1661, 0.1028 g Sbst. (bei 110° im Vakuum getr.): 0.3653, 0.2211 g CO₂, 0.0856, 0.0539 g H₂O. --- 0.1600 g Sbst.: 0.1038 g AgJ (Zeisel).

C₁₈H₁₉O₆N + H₂O. Ber. C 59.50, H 5.78, OCH₃ 8.54.

Gef. „ 59.98, 59.94, „ 5.77, 5.99, „ 8.57.

Unter Zugrundelegung eines Molekulargewichtes von 365.12 wurde die Anzahl der Carboxylgruppen durch Titration mit n_{10} -NaOH bei potentiometrischer Bestimmung des Endpunktes ermittelt⁷⁾.

466.4 mg Sbst., d. h. 1.277 Millimol bei einem Molargewicht von 365.12, wurden in 37 ccm 0.1-n. HCl gelöst und mit 0.0995-n. NaOH an einer Wasserstoff-Elektrode zurücktitriert. Der erste Potentialsprung trat auf, nachdem die zugesetzte Salzsäure neutralisiert war, nämlich nach Verbrauch von 37.10 ccm NaOH (ber. 37.18 ccm), der zweite bei 51.00 ccm (ber. 37.18 + 12.84 = 50.02 ccm), der dritte bei 63.45 ccm (ber. 37.18 + 2 × 12.84 = 62.86 ccm).

Die Wendepunkte entsprechen also mit sehr guter Annäherung der Zusammensetzung der freien Amino-säure und ihres primären und sekundären Natriumsalzes; ein dem Hydrochlorid entsprechender Wendepunkt bei 24.34 ccm NaOH trat nicht auf.

Beobachteter Potentialgang:						
	22	23	24	25	26	27 ccm NaOH
$\Delta \epsilon$	0.2	0.9	1.4	2.5	2.8	Millivolt
	35	36	37	38	39	40 ccm NaOH
	14.2	23.7	24.6	15.8	9.6	Millivolt

⁷⁾ Die Titration wurde von Hrn. stud. Klockmann mit einer Apparatur durchgeführt, die eine Potentialmessung auf etwa 0.2 Millivolt genau gestattet; über Einzelheiten der Anordnung werden F. L. Hahn und Klockmann demnächst berichten.

49	50	51	52	53	54	ccm NaOH
22.5	48.8	59.9	11.2	8.9		Millivolt
61	62	63	64	65	66	ccm NaOH
16.7	23.6	31.2	22.3	12.9		Millivolt

Innerhalb der ganzen Kubikzentimeter wurde der Wendepunkt durch Interpolation nach Hahn und Frommer⁸⁾ festgelegt.

Thebaizon-disäure-Hydrochlorid bildet sich leicht beim Versetzen der Thebaizon-disäure mit verd. Salzsäure. In Alkohol unter Zusatz einiger Tropfen Wasser gelöst, schieden sich auf Zusatz von Äther Blättchen ab, die krystallwasser-haltig waren und bei 242° unt. Zers. schmolzen.

0.1191 g Sbst. (luft-trocken): 0.2264 g CO₂, 0.0596 g H₂O. — 0.2810 g Sbst. verloren bei 110° im Vakuum 0.0132 g H₂O.

C₁₈H₂₁O₇N, HCl + H₂O. Ber. C 51.7, H 5.7, H₂O 4.3. Gef. C 51.84, H 5.60, H₂O 4.7.

0.2051, 0.2113, 0.1397 g Sbst. (bei 110° im Vakuum getr.): 0.4041, 0.4181, 0.2756 g CO₂, 0.1046, 0.1075, 0.0726 g H₂O.

C₁₈H₂₁O₇N, HCl. Ber. C 54.06, H 5.5.
Gef. „ 53.73, 53.96, 53.84, „ 5.70, 5.69, 5.81.

Ozon-Spaltung des Ozo-dihydro-kodeins. (Dihydro-kodinal und Glyoxylsäure-ester, II.)

10 g Ozo-dihydro-kodein-Chlorhydrat wurden in 60 ccm Wasser gelöst und 26 Stdn. ozonisiert (Ozon-Ausbeute 3 Vol.-Proz.). Die anfangs farblose Lösung wurde im Laufe der Reaktion rot und zum Schluß wieder hellcitronengelb. Versetzte man die Reaktionsflüssigkeit tropfenweise mit der auf 2 Aldehydgruppen berechneten Menge Phenyl-hydrazin-Acetat, so fiel ein gelber Niederschlag aus, der sich bei längerem Stehen vermehrte. Nadeln (aus Wasser), Schmp. 138°. Ausbeute ca. 40% der Theorie.

0.1421, 0.1840 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.3176, 0.4111 g CO₂, 0.0732, 0.0943 g H₂O. — 0.1079 g Sbst. (bei 110° getr.): 14.45 ccm N (20°, 753 mm).

C₉H₁₀O₂N₂ (178.10). Ber. C 60.64, H 5.66, N 15.73.
Gef. „ 60.96, 60.93, „ 5.76, 5.74, „ 15.46.

Die Verbindung erwies sich identisch mit dem Phenyl-hydrazon des Glyoxylsäure-methylesters.

Die nach dem Ausfällen von Glyoxylsäure-methylester-Phenyl-hydrazon erhaltene Mutterlauge wurde mit Ammoniak versetzt. Hierbei entstand ein rotgelbes, amorphes Phenyl-hydrazon, das nicht krystallisiert werden konnte. Beim Lösen desselben in verd. Essigsäure und Versetzen mit Jodnatrium schied sich das Phenyl-hydrazon-Jodhydrat des Dihydro-kodinals krystallisiert ab. Aus Wasser gelbe Stäbchen. Zers.-Pkt. 247°. Ausbeute ca. 40% d. Th.

0.1787 0.1640 g Sbst. (bei 130° getr.): 0.3320, 0.3044 g CO₂, 0.0920, 0.0836 g H₂O. — 0.1734 g Sbst. (bei 130° getr.): 12.55 ccm N (23°, 751 mm). — 0.2084 g Sbst. (bei 130° getr.): 0.0986 g AgJ.

C₂₁H₂₆O₃N₃, HJ (495.15). Ber. C 50.89, H 5.29, N 8.48, J 25.65.
Gef. „ 50.67, 50.62, „ 5.76, 5.70, „ 8.25, „ 25.58.

Ozon-Spaltung des Ozo-dihydro-äthylmorphins. (Glyoxylsäure-ester und Dihydro-kodinal, II.)

10 g Ozo-dihydro-äthylmorphin wurden in 10-proz. Essigsäure gelöst und 12 Stdn. ozonisiert (4 Vol.-Proz. Ozon). Im Verlauf der Ozonisierung

⁸⁾ Ztschr. physikal. Chemie **133**, 390 [1928].

wurde die anfangs dunkelbraun gefärbte Flüssigkeit braunrot, dann rot und schließlich goldgelb. Nach Zugabe der auf 2 Aldehydgruppen berechneten Menge Phenyl-hydrazin-Acetat-Lösung schied sich ein dunkelgelber bis brauner Niederschlag ab, der in Äthanol schwer und in Wasser leichter löslich war. Büschelförmig angeordnete Blättchen aus verd. Äthanol; Schmp. 130°. Ausbeute etwa 40% d. Th. Die erhaltene Verbindung war mit dem Phenyl-hydrazon des Glyoxylsäure-äthylesters identisch.

3.900, 3.835 mg Sbst. (bei 110° getr.): 8.88, 8.74 mg CO₂, 2.20, 2.17 mg H₂O. — 4.880, 4.497 mg Sbst. (bei 110° getr.): 0.602, 0.559 ccm N (21°, 758 mm).

C₁₀H₁₂O₂N₂ (192.10). Ber. C 62.50, H 6.25, N 14.53.
Gef. „ 62.10, 62.16, „ 6.31, 6.33, „ 14.28, 14.39.

Das nach dem Abfiltrieren des Glyoxylsäure-äthylester-Phenyl-hydrazons verbleibende Filtrat wurde mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Hierbei entstand ein amorphes Phenyl-hydrazon. Es löste sich in Äther auf und blieb nach dem Verdunsten desselben als braunrotes Öl zurück. Zu seiner Charakterisierung wurde die verd. essigsäure Lösung mit Jodnatrium in das Jodhydrat verwandelt. Gelbe Stäbchen (aus verd. Äthanol) vom Zers.-Pkt. 245°. Ausbeute etwa 40% d. Th. Sowohl im Schmelzpunkt, als auch in der Krystallform zeigte dieses Jodhydrat keine Verschiedenheit von demjenigen Phenyl-hydrazon-Jodhydrat, das bei der Ozon-Spaltung des Ozo-dihydro-kodeins entstanden war. Auch im Misch-Schmelzpunkt beider Verbindungen konnte keine Depression beobachtet werden.

0.1487 g Sbst. (bei 130° getr.): 0.2769 g CO₂, 0.0768 g H₂O. — 0.1292 g Sbst. (bei 130° getr.): 9.70 ccm N (31°, 754 mm).

C₂₁H₂₅O₃N₃, HJ (495.15). Ber. C 50.89, H 5.29, N 8.48. Gef. C 50.79, H 5.78, N 8.36.

Wird die ozonisierte Lösung des Ozo-dihydro-äthyl-morphins bzw. des Ozo-dihydro-kodeins mit Semicarbazid-Chlorhydrat gekocht, so fällt auf Zusatz von Ammoniak das Dihydro-kodinal-Semicarbazon aus, das, in Essigsäure gelöst und mit Ammoniak gefällt, den Zers.-Pkt. 278° zeigte.

Ozon-Spaltung des Chloro-ozo-dihydro-kodeins.

A. Chloro-dihydro-kodinal (IV).

6 g Chloro-ozo-dihydro-kodein wurden mit 15 ccm 20-proz. Perchlorsäure, 45 ccm 96-proz. Äthanol und 25 ccm 10-proz. Essigsäure versetzt und bis zur Lösung erwärmt. Die klare Lösung wurde dann bei einer Ozon-Ausbeute von 8 Vol.-Proz. 24 Stdn. ozonisiert. Nach beendeter Reaktion wurde die farblose Flüssigkeit etwa zur Hälfte eingedampft, worauf eine Krystall-Ausscheidung erfolgte. Bei weiterem Eindampfen schieden sich erneut Krystalle ab. Die Substanz erwies sich als ein Perchlorat; sie war in Wasser und in Äthanol in der Kälte schwer löslich und wurde aus heißem Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 2 g. Stäbchen, die krystallwasser-haltig bei 165° sintern und wasser-frei sich bei 270° zersetzen.

3.299 mg Sbst. (im Vakuum bei 110° getr.): 5.447 mg CO₂, 1.360 mg H₂O. — 5.050 mg Sbst. (im Vakuum bei 110° getr.): 0.158 ccm N (21°, 751 mm). — 4.730 mg Sbst. (im Vakuum bei 110° getr.): 0.840 mg Cl.

C₁₅H₁₈O₃NCl, HClO₄ (396.07). Ber. C 45.45, H 4.84, N 3.54, Cl 17.91.
Gef. „ 45.04, „ 4.61, „ 3.59, „ 17.67.

0.4053 g Sbst. (bei 130°, getr.) zu 100 ccm in Wasser gelöst, drehten im 1-cm-Rohr um 0.08° nach links.

$$[\alpha]_D^{20} = -19.74^{\circ}$$

Eine wäßrige Lösung von Chloro-dihydro-kodinal-Perchlorat gibt beim Versetzen mit Soda einen krystallisierten Niederschlag, der in kalter verd. Natronlauge unlöslich ist. Er löst sich in Chloroform leicht, in Äther schwer und wird aus 96-proz. Äthanol umkrystallisiert. Rötlichgelbe Blättchen vom Schmp. 206--207° unt. Zers.

0.1493 g Sbst. (bei 130° getr.): 0.3325 g CO₂, 0.0840 g H₂O. — 0.1757 g Sbst. (bei 130° getr.): 0.0873 g AgCl.

C₁₈H₁₈O₃NCl (295.61). Ber. C 60.91, H 6.09, Cl 12.00. Gef. C 60.74, H 6.29, Cl 12.29.

B. Chloro-dihydro-dikonal-Perchlorat (V).

3.6 g Chloro-ozo-dihydro-kodein wurden in 30 ccm 10-proz. Essigsäure gelöst und 14 Stdn. ozonisiert. Die anfangs rotgefärbte Lösung hellte sich erst gegen Ende der Reaktion auf. Nach beendeter Ozonisierung entstand auf Zusatz von 10 ccm 20-proz. Perchlorsäure ein Öl, das sich beim Erwärmen wieder löste und beim Anreiben krystallisiert ausfiel. Das gebildete Perchlorat war in Äthanol und Wasser schwer, in Natronlauge leicht löslich. Aus der natron-alkalischen Lösung fällte Salzsäure das ursprüngliche Perchlorat wieder aus. Eine wäßrige Lösung des Perchlorats gab mit Soda keine Fällung. Doppelbrechende Oktaeder (aus Wasser). Zers.-Pkt. 266°. Ausbeute etwa 30% d. Th. Das Perchlorat krystallisiert mit 1 Mol. Wasser, welches im Vakuum bei 110° entweicht.

3.090, 4.780 mg, 0.1506 g Sbst. (bei 130° getr.): 0.1424 g Sbst. (im Vakuum bei 110° getr.): 4.888, 7.661 mg, 0.2429, 0.2268 g CO₂, 1.430, 2.195 mg, 0.0665, 0.0603 g H₂O. — 0.1431 g Sbst. (im Vakuum bei 110° getr.), 5.165 mg Sbst. (bei 130° getr.): 4.4 ccm N (26° 760 mm), 0.174 ccm N (21°, 752 mm). — 0.1494 g Sbst. (im Vakuum bei 110° getr.): 0.1028 g AgCl. — 1.1384 g Sbst. (luft-trocken) verloren, im Vakuum bei 110° getr., 0.0460 g H₂O.

C₁₅H₂₀O₄NCl, HClO₄ (414.07).

Ber. C 43.47,

H 4.63.

Gef. „ 43.18, 43.73, 43.99, 43.44, „ 5.18, 5.14, 4.94, 4.74.

Ber. N 3.38, Cl 17.13, H₂O 4.17 (1 Mol.).

Gef. „ 3.51, 3.87, „ 17.02, „ 4.04.

0.3860 g Sbst. (bei 130° getr.), zu 100 ccm in Wasser gelöst, drehen im 1-dcm-Rohr um 0.12° nach links.

$[\alpha]_D^{20} = -31.08^\circ$.

Ozon-Spaltung des Dihydro-oxy-kodeinons (VIII).

12 g Dihydro-oxy-kodeinon wurden in 60 ccm 10-proz. Essigsäure gelöst und etwa 25 Stdn. ozonisiert (3.8 Vol.-Proz. Ozon). Die anfangs farblose Lösung ging im Laufe der Ozonisierung über Dunkelbraun in Gelbrot über. Beim Versetzen der ozonisierten Lösung mit einer essigsauren Lösung von *p*-Nitrophenyl-hydrazin fiel ein gelbbrauner Niederschlag aus. Er wurde in 96-proz. Äthanol gelöst und so lange tropfenweise Ammoniak zugegeben, bis beim Anreiben Krystallisation erfolgte. Zwecks Reinigung wurde die Verbindung in 96-proz. Äthanol unter tropfenweisem Zusatz von Eisessig gelöst und dann mit Ammoniak bis zur beginnenden Krystallisation versetzt. Kugelige Aggregate vom Zers.-Pkt. 285°. Die Ausbeute betrug etwa 1 g. Die Zeiselsche Methoxyl-Bestimmung verlief negativ.

0.1330, 0.1460, 0.1406 g Sbst. (bei 130° getr.): 0.2819, 0.3095, 0.2958 g CO₂, 0.0590, 0.0662, 0.0659 g H₂O. — 4.720 mg Sbst. (bei 130° getr.): 0.710 ccm N (23°, 751 mm).

C₂₇H₂₇O₇N₇ (561.28). Ber. C 57.73, H 4.85, N 17.47.

Gef. „ 57.81, 57.82, 57.38, „ 4.96, 5.07, 5.25, „ 17.14.

Ozon-Spaltung des Dihydro-morphins.

(Dihydro-kodinal-Semicarbazon, II.)

5 g Dihydro-morphin wurden in 50 ccm 10-proz. Ameisensäure gelöst und im Sauerstoff-Strom mit einer Geschwindigkeit von 0.3 l pro Minute bei einer Ozon-Ausbeute von 3—4 Vol.-Proz. 5 Stdn. ozonisiert. Die Lösung färbte sich rasch tiefbraun und wurde später wieder hell. Sie wurde mit Semicarbazid-Hydrochlorid-Lösung aufgeköcht und mit Ammoniak versetzt. Nach dem Erkalten trat Krystallbildung ein. Ausbeute 1 g.

Das so dargestellte Dihydro-kodinal-Semicarbazon wurde zur Reinigung in Essigsäure gelöst und durch vorsichtiges Versetzen mit Ammoniak krystallisiert erhalten. Der Zers.-Pkt. 278° stimmt mit dem bereits erwähnten Semicarbazon des Dihydro-kodinals auch im Misch-Schmelzpunkt überein.

Ozon-Spaltung des Dihydro-chlorokodids.

A. Chloro-dihydro-kodinal (IV).

15 g Dihydro-chlorokodid wurden mit 30 ccm 20-proz. Perchlorsäure in 60 ccm Alkohol gelöst und 15 Stdn. ozonisiert. Damit das schwerlösliche Perchlorat des Ausgangsmaterials nicht auskrystallisierte, wurde vor Beginn der Ozonisation die Lösung schwach erwärmt. Sie färbte sich braungelb, später hellgelb. Das Lösungsmittel wurde dann auf etwa $\frac{1}{3}$ seines ursprünglichen Volumens abgedampft; beim Erkalten krystallisierte das Chloro-dihydro-kodinal-Perchlorat aus. Ausbeute 7 g (40% der Theorie).

Aus Wasser umkrystallisiert, Zers.-Pkt. 167°. Durch Soda wurde aus dem Perchlorat die freie Base abgeschieden; Schmp. 207° unt. Zers.

Aus der Mutterlauge des erhaltenen Perchlorats konnte mit Phenylhydrazin die aus dem abgespaltenen Glyoxylsäure-methylester gebildete Oxalsäure als Phenylhydrazin-Oxalat nachgewiesen werden. Farblose Blättchen aus verd. Essigsäure, Zers.-Pkt. 179—181°.

B. Chloro-dihydro-dikonal-Perchlorat (V).

12 g Dihydro-chlorokodid wurden in 50 ccm 25-proz. Ameisensäure gelöst und 20 Stdn. ozonisiert. Die hellgelbe Lösung schied, mit überschüssiger Perchlorsäure versetzt, eine krystalline Fällung aus. Aus verd. Alkohol umkrystallisiert, Zers.-Pkt. 260° (bei 250° braun werdend).

2.622 mg Sbst. (im Vakuum bei 100° getr.): 4.154 mg CO₂, 1.265 mg H₂O.

C₁₈H₂₁NO₈Cl₂. Ber. C 43.5, H 5.1. Gef. C 43.2, H 5.4.

β-Ozo-dihydro-kodein (IX).

2 g Natrium wurden in 30 ccm absol. Alkohol gelöst, die Lösung auf etwa 10° abgekühlt und ungeachtet des sich abscheidenden Natriumäthylats 7 g α-Ozo-dihydro-kodein-Hydrochlorid zugegeben. Beim Umschütteln trat schnell Lösung ein, wobei zu beachten ist, daß die Temperatur der dunkelbraun gefärbten Lösung auf 0—10° gehalten wird. Als dann wurde das Reaktionsprodukt bei 10—15° unter zeitweiligem Um-

schütteln $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stde. stehen gelassen. Die Farbe schlug hierbei nach violett um. Hierauf wurde in die Reaktionsflüssigkeit unter guter Eiskühlung und ständigem Schütteln gasförmige Salzsäure eingeletet. Es zeigten sich zwei scharfe Farbumschläge: Von violett nach fleischrot, sobald das Natrium völlig ausgefällt, und von fleischrot nach gelb, sobald das Alkaloid mit Salzsäure neutralisiert war. Das dickflüssige Reaktionsprodukt wurde in 200 ccm Äther unter Umrühren eingegossen, wobei sich sowohl das Kochsalz, als auch das gebildete β -Ozo-dihydro-kodein-Hydrochlorid abschied. Der Niederschlag wurde schnell abgesaugt, hierauf in etwa 50 ccm Wasser gelöst und zum Verjagen des anhaftenden Äthers auf dem Wasserbade erwärmt. Die klare, gelbbraun gefärbte Lösung wurde nach dem Erkalten mit Chloroform unterschichtet, alsdann mit Ammoniak versetzt, wobei sie sich trübte und eine violette Farbe annahm. Durch Schütteln gingen alle basischen Bestandteile in das Chloroform. Nach 3-maliger Extraktion wurden die Chloroform-Auszüge mit entwässertem Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform abgedampft. Das zurückbleibende klare, schwach gefärbte Öl wurde zur Entfernung des anhaftenden Chloroforms nochmals mit wenig Alkohol eingedampft, dann mit etwas Äther verrieben, wobei es fest wurde. Zur Trennung von etwa unverändertem α -Ozo-dihydro-kodein wurde die feste Masse mit ca. 30 ccm Wasser erhitzt und abgesaugt, wobei das α -Ozo-dihydro-kodein in Lösung ging.

Aus 21 g α -Ozo-dihydro-kodein-Hydrochlorid wurden in 3 Ansätzen 17.5 g β -Ozo-dihydro-kodein (93% der Theorie) gewonnen. Aus viel Wasser unter geringem Alkohol-Zusatz umkrystallisiert, wurden unregelmäßige Prismen vom Schmp. 170.5° erhalten. Das β -Ozo-dihydro-kodein ist in Alkohol, Chloroform und in verd. Säuren leicht, in Wasser, Ligroin und Äther sehr schwer löslich. Aus essigsaurer Lösung läßt es sich mit Ammoniak oder verd. Natronlauge ausfällen. Nach längerem Stehen der natronalkalischen Lösung tritt Verseifung ein. Die wäßrig-alkoholische Lösung reagiert gegen Lackmus alkalisch.

0.1714 g Subst. (im Vakuum-Exsiccator getr.): 0.4076 g CO_2 , 0.1025 g H_2O . — 0.1798 g Subst.: 0.4265 g CO_2 , 0.1143 g H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5$. Ber. C 64.8, H 7.0. Gef. C 64.9, 64.7, H 6.7, 7.1.

Drehung in absol. Alkohol:

$$[\alpha]_D^{25} = (1.03^{\circ} \times 100) : (5.21 \times 0.808 \times 1.00) = +24.4^{\circ}.$$

γ -Ozo-dihydro-kodein (X).

A. Aus α -Ozo-dihydro-kodein (I).

2 g Natrium wurden in 30 ccm absol. Alkohol gelöst und die heiße Lösung auf 45 — 50° abgekühlt. Als dann wurden 5 g festes α -Ozo-dihydro-kodein-Hydrochlorid zugegeben, die sich beim Umschütteln rasch mit brauner Farbe lösten, wobei eine geringe Temperatur-Erhöhung eintrat. Bereits nach 10—20 Sek. ging die Farbe der Lösung in lila über. Als dann wurde unter Eiskühlung gasförmige Salzsäure eingeletet, wobei genau die gleichen Beobachtungen gemacht wurden, wie bei der Darstellung des β -Ozo-dihydro-kodeins. Die weitere Verarbeitung und Isolierung wurde ebenfalls nach der dort gegebenen Vorschrift ausgeführt. Ausbeute an umkrystallisierter Substanz 1.61 g = 36% der Theorie. Ein großer Teil des Materials ging durch die verseifende Wirkung der alkalischen Lösung verloren.

Wählte man bei Reaktionsbeginn die Temperatur der Natriumäthylat-Lösung höher als 50°, so entstanden als Endprodukt ölige Gemische, die sich nicht krystallisieren ließen.

Aus viel Wasser unter Zusatz von wenig Alkohol krystallisiert das γ -Ozo-dihydro-kodein in Nadeln vom Schmp. 175°. Im Misch-Schmelzpunkt mit β -Ozo-hydro-kodein vom Schmp. 170.5° tritt eine deutliche Depression auf 163° ein. Das neue Isomere ist in Alkohol, Chloroform und verd. Säuren sehr leicht, in Äther und Wasser kaum löslich. Aus der sauren Lösung fällt verd. Natronlauge die Substanz als Öl, das erst nach einigen Stehen infolge Verseifung gelöst wurde. Die wäßrig-alkoholische Lösung reagierte gegen Lackmus alkalisch.

0.1145 g Sbst. (bei 100° im Vakuum getrt.): 0.2731 g CO₂, 0.0744 g H₂O. — 0.1829 g Sbst.: 0.1237 g AgJ (nach Zeisel).

C₁₈H₂₃NO₅. Ber. C 64.8, H 7.0, OCH₃ 9.3. Gef. C 65.0, H 7.3, OCH₃ 8.9.

Drehung in absol. Alkohol:

$$[\alpha]_D^{25} = (-0.35^\circ \times 100 : (5.30 \times 0.808 \times 1.00)) = -8.2^\circ.$$

B. Aus β -Ozo-dihydro-kodein (IX).

1 g rohes β -Ozo-dihydro-kodein wurde in absol. Alkohol unter Zugabe der zur Salzbildung ausreichenden Menge alkohol. Salzsäure gelöst und auf 50° erwärmt. Hierzu wurde eine Lösung von 1 g Natrium in 15 ccm absol. Alkohol, die ebenfalls auf 50° erwärmt war, zugegeben und das Gemisch bei Zimmer-Temperatur 15 Min. sich selbst überlassen. Bereits 15 Sek. nach dem Zusammengeben der Lösungen war ein Farbumschlag nach blaß-lila eingetreten. Diese Färbung blieb bestehen. Die Aufarbeitung wurde analog dem früher beschriebenen Verfahren durchgeführt.

Die so dargestellte Substanz erwies sich als das gesuchte γ -Ozo-dihydro-kodein. Der Schmp. war auf 175° gestiegen, mit dem Ausgangsmaterial trat eine deutliche Erniedrigung auf 163° ein. Die Substanz war linksdrehend geworden.

Drehung in absol. Alkohol:

$$[\alpha]_D^{25} = (-0.16^\circ \times 100) : (2.64 \times 0.800 \times 1.00) = -7.6^\circ.$$

28. Alfred Rieche:

Über Methyl-äthyl-peroxyd und refraktometrische Untersuchungen an Alkylperoxyden (2. Mitteilung über Alkylperoxyde¹⁾).

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität, Erlangen.]

(Eingegangen am 10. Dezember 1928.)

Über die zweckmäßigste Formulierung des Hydroperoxyds sind die Ansichten immer noch geteilt. Trotzdem schon von Brühl²⁾ und anderen ernsthafte Bedenken dagegen geltend gemacht wurden, neigt man heute immer noch dazu, das Hydroperoxyd als eine Vereinigung zweier Hydroxylgruppen aufzufassen (I). Aus den von Brühl vor längerer Zeit gefundenen

¹⁾ Erste Mitteilung: B. 61, 951 [1928].

²⁾ B. 28, 2847 [1895]; vergl. auch Brühl, B. 30, 163 [1897], wo er am Beispiel des Hydrazins und seiner Derivate zeigt, daß die Anhäufung einer Atomart im Molekül