

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.

1930, Nr. 3.

— Abteilung B (Abhandlungen) —

5. März.

77. Edmund Speyer und Ludwig F. Roell: Über die Einwirkung von Ozon auf hydrierte und nicht-hydrierte Basen der Morphin-Reihe.

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

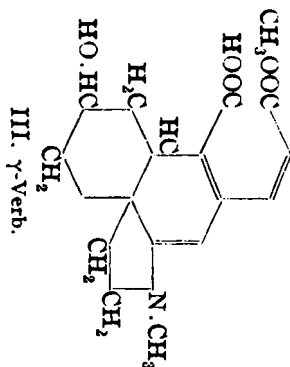
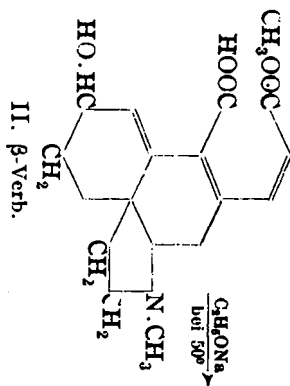
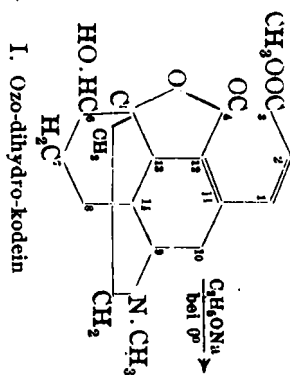
(Eingegangen am 7. Januar 1930.)

Vor einiger Zeit beobachteten Speyer¹⁾ und Vogt, daß das Ozo-dihydro-kodein (I) beim Behandeln mit Natriumalkylat eine Umwandlung in β - und γ -Ozo-dihydro-kodein erfährt, für welche sie die Konstitutionsformeln II und III vorschlugen.

Es wurde damals angenommen, daß durch die Einwirkung des Natriumalkylats eine Umwandlung der Lacton-Brücke im Ozo-dihydro-kodein erfolgt, in analoger Weise, wie dies Fittig²⁾ bei der Umlagerung von Butyro- und Valerolactonsäure-ester mit Hilfe von Natriumäthylat beobachten konnte.

Überträgt man diese Reaktion auf das Ozo-dihydro-kodein, so müßte bei der β -Verbindung eine neue Doppelbindung in Stellung C₅-13 entstehen, deren Anwesenheit auch exakt nachgewiesen werden konnte. Gleichzeitig mit dieser Umwandlung wurde eine Verlagerung des Stickstoff-Nebenringes von Stellung C₅ nach C₁₄ angenommen, in ähnlicher Weise, wie dies Schoepf³⁾ bei der Umlagerung und Reduktion des Thebains zum *meta*-Thebainon beschreibt.

Diese Formulierung konnte auf Grund einer späteren Überlegung nicht länger aufrecht erhalten werden. Bei genauerem Studium des Umwandlungsvorganges mit Hilfe von Natriumalkylat zeigte sich, daß nicht nur eine Umsetzung im Sinne der Fittigschen Reaktion, sondern auch gleichzeitig eine Verseifung des am C-Atom 3 befindlichen Methylesters zur Carbonsäure eingetreten war. Bei der darauf folgenden Behandlung dieser Aminosäure mit alkoholischer Salzsäure erfolgte eine erneute Esterifizierung der freien Carboxylgruppe am C-Atom 3. Es entstand je nach der Wahl des Alkohols der Methyl- bzw. der Äthylester.



1) B. 62, 210 [1929].

2) A. 256, 50 [1890].

3) A. 458, 153 [1927].

Die damals vertretene Ansicht, daß das Ozo-dihydro-kodein und die durch Umsetzung mit Natriumalkylat daraus entstandene β - und γ -Verbindung isomer sind, kann nur dann aufrecht erhalten werden, wenn in allen drei Fällen die in Stellung C_3 befindlichen Estergruppen gleichartig sind. Dementsprechend sind die in B. 62, 216 und 217 [1929] beschriebenen Verbindungen in β - und γ -Ozo-dihydro-äthyl-morphin umzubenennen, da zu ihrer Darstellung Äthylalkohol verwandt wurde.

Wir haben neuerdings das Studium dieser Umwandlungsprodukte wieder aufgenommen, um einen Einblick in die Isomerie-Verhältnisse der β - und γ -Verbindung zu gewinnen. Zu diesem Zweck unterwarfen wir sowohl die β - als auch die γ -Verbindung der Ozonisierung und erhielten neben Glyoxylsäure-ester einen stickstoff-haltigen Aldehyd, der durch ein gut krystallisierendes Oxim von der Zusammensetzung $C_{15}H_{20}N_2O_4$ gekennzeichnet war. In gleicher Weise reagierte die essigsäure Lösung des Aldehyds mit Phenyl-hydrazin, wobei sich zuerst das Phenyl-hydrazon des Glyoxylsäure-esters bildete, während sich aus der mit Ammoniak versetzten Mutterlauge ein amorphes Phenyl-hydrazon abschied, das mit verdünnter Essigsäure ein krystallisiertes Acetat von der Zusammensetzung $C_{21}H_{25}N_3O_3 \cdot CH_3 \cdot COOH$ lieferte.

Das Oxim und das Acetat des Phenyl-hydrazons der β - und γ -Verbindung erwiesen sich völlig identisch. Da sowohl das β - als auch das γ -Ozo-dihydro-kodein voneinander verschieden, die Ozon-Spaltprodukte dagegen identisch sind, so bleibt nur übrig, eine Isomerie anzunehmen, die durch die Lage der Estergruppen bedingt ist. Es käme somit nur eine *cis-trans*-Isomerie in Frage, wie sie jüngst von Wieland⁴⁾ beim α - und β -Thebaizon angenommen wird. Speyer und Vogt haben bei der Formulierung dieser Verbindungen die ursprünglich angenommene Verlagerung des Stickstoff-Nebenringes von C_5 nach C_{14} dahingehend abgeändert, daß sie die Haftstelle desselben an C_5 annehmen. Die Annahme der Haftstelle an C_{13} kommt nicht in Betracht, da diese durch die Doppelbindung C_8-13 blockiert ist. Man kann darin einen Beweis für die Haftstelle des an C_5 befindlichen Stickstoff-Nebenringes erblicken. Für den hier geschilderten Reaktionsvorgang gilt die Formulierung auf S. 541.

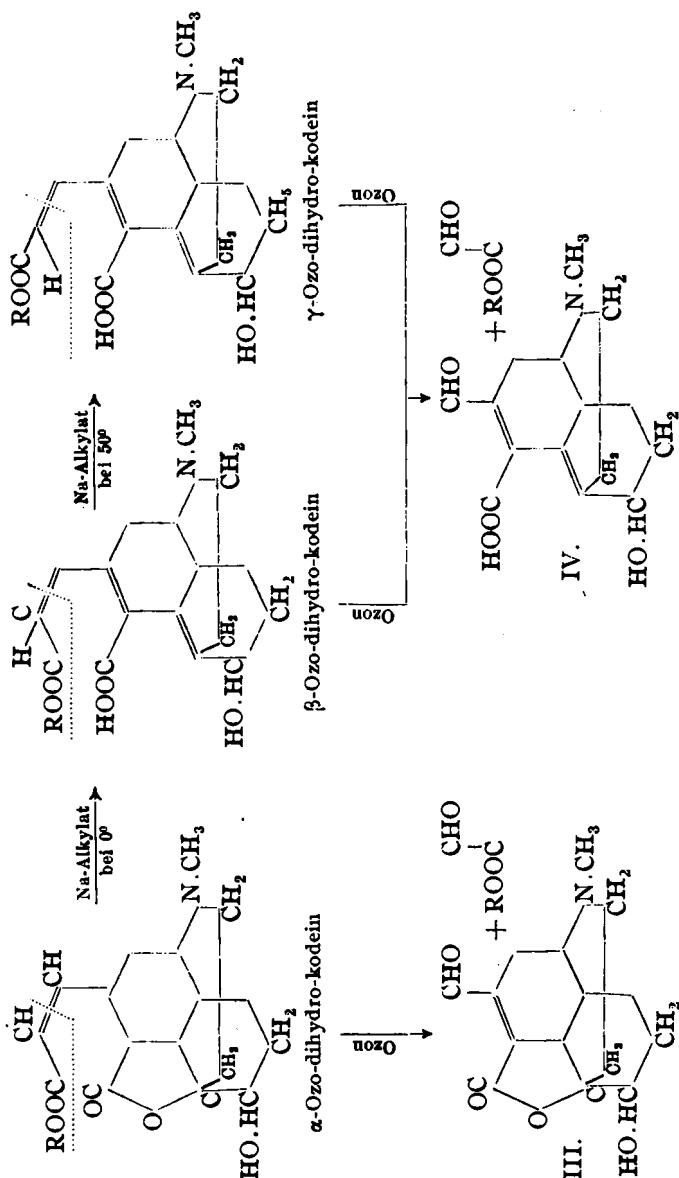
Da der von Speyer und Molzahn⁵⁾ durch Ozonisierung von α -Ozo-dihydro-kodein erhaltene stickstoff-haltige Aldehyd „Dihydro-kodinal“, der durch Sprengung der Lacton-Brücke erhaltene stickstoff-haltige Aldehyd „Dihydro-dikonal“ benannt wurde, schlugen wir für den durch Ozonisieren von β - und γ -Ozo-dihydro-kodein erhaltenen Aldehyd (Formel IV) die Bezeichnung „ β -Dihydro-dikonal“ vor.

Wir haben unsere Ozonisierungs-Versuche auch auf solche Derivate des Ozo-dihydro-kodeins ausgedehnt, die bezüglich ihres molekularen Baues in naher Beziehung zu ihm stehen. Besonders geeignet erschien uns der durch Reduktion des α -Ozo-dihydro-kodeins sich bildende 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester (V). Aus der essigsäuren Lösung desselben ließ sich nach der Einwirkung von Ozon auf Zusatz von Ammoniak

⁴⁾ A. 467, 21 [1928].

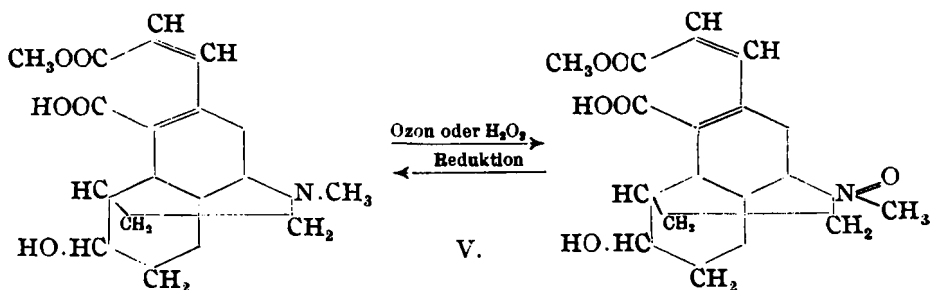
⁵⁾ B. 62, 210 [1929].

eine basische Verbindung isolieren, die im Gegensatz zu den hier besprochenen Reaktionen weder Aldehyd- noch Keton-Charakter aufwies. Sie war optisch rechtsdrehend und besaß die empirische Formel $C_{18}H_{25}NO_6$. Der



basische Charakter dokumentierte sich in der Bildung eines Hydrochlorides und eines Pikrates. Die neu entstandene Verbindung ließ sich sowohl durch katalytische Hydrierung als auch durch Reduktion mit schwefliger Säure leicht in den Ausgangskörper zurückverwandeln. Ein derartiges

Verhalten deutet auf eine Amin-oxyd-Bildung hin. Diese Annahme ist durchaus berechtigt, da bei der Ozonisierung stets Hydroperoxyd entsteht, das in diesem Falle genügt, die Amin-oxyd-Bildung herbeizuführen. Für das Vorhandensein eines Amin-oxydes spricht ferner die leichte Umwandlung in das Ausgangsmaterial durch reduzierende Agenzien und die direkte Entstehung der gleichen Verbindung beim Erwärmen des 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylesters mit 30-proz. Hydroperoxyd, wie nachstehende Formelbilder zeigen:



Schon früher hat der eine von uns (Speyer⁶⁾) die spaltende Wirkung des Ozons für den Abbau des Dihydro-oxy-kodeinons benutzt. Der günstige Erfolg dieser Versuche veranlaßte uns, das gleiche Verfahren auf das Dihydro-kodeinon zu übertragen. Es gelang uns auch hier, einen stickstoffhaltigen Aldehyd nachzuweisen und in Form seines Di-semicarbazons von der Zusammensetzung $C_{17}H_{22}N_2O_4$ zu charakterisieren. Der Reaktionsverlauf ist der gleiche, wie er bei der Ozonisierung des Dihydro-oxy-kodeinons⁷⁾ wiedergegeben ist.

Wieland und Small⁸⁾ berichteten, daß sie bei der Ozonisierung von α -Chlorokodid eine Verbindung erhalten hätten, welche um 2 Sauerstoffatome reicher als das Ausgangsmaterial sei. Die neu entstandene Verbindung, die den Namen Chlorokodizon führte, besaß die Summenformel $C_{18}H_{20}NO_4Cl$. In dieser Verbindung stellten die Autoren fest, daß es sich um einen Dialdehyd handelt, dem sie Konstitution VI zuschrieben. Gemäß der von uns gemachten Erfahrung bei der Ozonisierung hydrierter Basen der Morphin-Reihe halten wir diese Formulierung für wenig wahrscheinlich. Wir haben das von Wieland erhaltene Ozonisierungsprodukt hergestellt und können die von ihm angegebene Summenformel bestätigen. Dagegen gelang es uns nicht, selbst mit den empfindlichsten Reagenzien, den Aldehyd-Charakter der Substanz zu erkennen.

Unterwirft man das von Wieland beschriebene Chlorokodizon einer weiteren Ozonisierung, so entsteht eine andere Verbindung mit Aldehyd-Charakter, die wir in Form ihres allerdings amorphen Phenyl-hydrazons von der Zusammensetzung $C_{21}H_{22}N_3O_2Cl$ isolieren konnten. Diese Verbindung tritt bereits in kleiner Menge bei der Darstellung des Chlorokodizons auf. Es ist möglich, daß Wieland und Small dadurch in der Interpretation des von ihnen dargestellten Chlorokodizons irregeführt wurden. Die Erfahrungen, welche wir bei der Ozonisierung hydrierter Morphin-Derivate

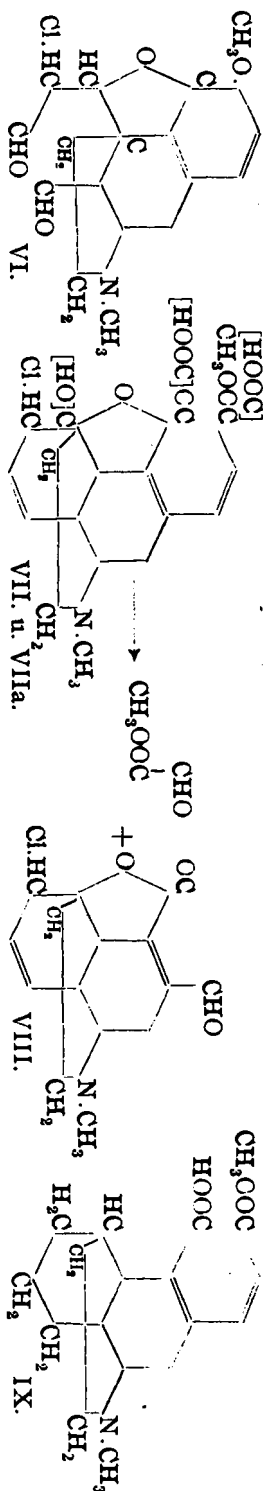
⁶⁾ B. 62, 209 [1929].⁷⁾ B. 62, 211 [1929].⁸⁾ A. 467, 23 [1928].

gemacht haben, lassen die Konstitution eines Dialdehyds nicht zu. Nach unserer Auffassung vollzieht sich die Einwirkung von Ozon auf α -Chlorokodid unter Bildung eines Ester-lactons in ganz analoger Weise, wie dies bereits früher an verschiedenen Beispielen zum Ausdruck gekommen ist.

Dem Wielandschen α -Chlorokodizon käme somit Formel VII und dem durch weitere Ozonisierung des α -Chlorokodizons entstandenen Aldehyd Formel VIII zu.

Das Formelbild VII hat die gleiche empirische Zusammensetzung, wie sie Wieland für das Chlorokodizon angibt. Es erscheint uns daher zweckmäßig, die von Wieland gegebene Bezeichnung „Chlorokodizon“ in „Ozo- α -chlorokodid“ umzuändern und den daraus durch weitere Ozonisierung dargestellten basischen Aldehyd „ α -Chloro-kodinal“ zu benennen.

Um die hier aufgestellte Konstitutionsformel weiter zu stützen, haben wir das Ozo- α -chlorokodid der Verseifung unterworfen. Die Verseifung erfolgte außerordentlich leicht zu einer Aminosäure von der Zusammensetzung $C_{17}H_{20}NO_5Cl$. Dieses Verhalten spricht für eine an C_3 befindliche Estergruppe. Bestände nach Wielands Ansicht an C_3 eine Methoxylgruppe, so würde die Verseifung derselben viel schwerer zu bewirken sein. Der Aminosäure kommt nach unserer Auffassung Formel VIIa zu, die ihr Analogon in der von Speyer und Popp zuerst beschriebenen Dihydro-morphinsäure hat. Wir benennen diese Verbindung α -Chloromorphinsäure. Bei der katalytischen Hydrierung des Ozo- α -chlorokodids konnten wir unter Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff eine halogen-freie Base in Form ihres Pikrats von der Zusammensetzung $C_{18}H_{26}NO_4$, $C_6H_2(NO_2)_3.OH$ fassen. Die Aufnahme der 3 Mol. Wasserstoff verteilt sich in der Weise, daß die Doppelbindung C_{7-8} durch 1 Mol. Wasserstoff abgesättigt wird, das zweite Mol. Wasserstoff die Lacton-Brücke zur Säuregruppe aufrichtet, während das dritte Mol. das Halogen am C-Atom 6 durch Wasserstoff ersetzt. Wir benennen diese Verbindung 6-Desoxy-7.8-dihydro-morphinsäure-3-methylester und erteilen ihr Formel IX. In gleicher Weise wie das α -Chlorokodid verhielt sich das β -Chlorokodid bei der Ozonisierung. Die entstandene Base war ölig und konnte in Form ihres Pikrates von der Zusammensetzung $C_{18}H_{20}NO_4Cl$, $C_6H_2(NO_2)_3.OH$ charakterisiert werden.



Im Gegensatz zu Wieland gelang es uns, durch Ozonisierung von Kodein und Morphin in überaus leichter Weise und in guten Ausbeuten aldehyd-artige Basen in Form ihrer Phenyl-hydrazone zu fassen. Dabei zeigte sich, daß die beiden Phenyl-hydrazone in allen ihren Eigenschaften identisch waren. Die Analysen-Werte der Phenyl-hydrazone stimmen am besten auf die Formel $C_{21}H_{23}N_3O_3$. Es scheint, daß sich bei der Ozonisierung von Morphin und Kodein der gleiche Reaktionsvorgang abspielt, wie er bei der Bildung des Ozo- α -chlorokodids und Ozo- β -chlorokodids geschildert wurde, daß nämlich intermediär ein Ester-lacton entsteht, das unter dem Einfluß von Ozon rasch in Glyoxylsäure-ester und in einen stickstoff-haltigen Aldehyd gespalten wird.

Der chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt, sowie der chemischen Fabrik Knoll & Co., Ludwigshafen, danken wir auch an dieser Stelle verbindlichst für die freundliche Überlassung von Ausgangsmaterialien.

Beschreibung der Versuche.

I. Die isomeren Ozo-dihydro-kodeine.

β -Ozo-dihydro-kodein.

In eine auf 5° abgekühlte Lösung von 2 g Natrium in 20 ccm über entwässertem Kupfersulfat getrocknetem Methylalkohol werden unter Umschütteln 7 g trocknes α -Ozo-dihydro-kodein-Hydrochlorid eingetragen. Die zuerst ockerfarbene, dann olivgrüne, später dunkelbraune Lösung läßt man unter zeitweiligem Umschütteln $\frac{1}{2}$ Stde. stehen. Dann leitet man in das Reaktionsgemisch unter Kühlung gasförmige Salzsäure, bis die Farbe über pfirsichrot nach gelb umgeschlagen ist. Nach kurzem Stehen wird die zähflüssige Masse in einen mit 150 ccm Äther beschickten Scheidetrichter gegossen und mit 50 ccm Wasser durchgeschüttelt. Die nach dem Abtrennen des Äthers erhaltene wäßrige Lösung wird mit Ammoniak versetzt und erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Das nach dem Verdunsten des Chloroforms zurückbleibende Öl zeigt keine Neigung zur Krystallisation.

Hydrojodid: Wird das erhaltene Öl mit wenig verd. Essigsäure aufgenommen, so krystallisiert auf Zusatz von Natriumjodid allmählich das Hydrojodid. Blättchen und Nadeln aus Wasser. Beide Formen löschen zwischen gekreuzten Nicols aus. Zers.-Pkt. 229°.

0.1694 g Subst. (130° im Vakuum getrockn.): 0.2883 g CO_2 , 0.0805 g H_2O . — 0.1745 g Subst.: 0.2982 g CO_2 , 0.0832 g H_2O .

$C_{18}H_{23}NO_5$, HJ (461.11). Ber. C 46.84, H 5.24. Gef. C 46.45, 46.71, H 5.31, 5.33.

0.1007 g Subst. (130°, im Vakuum) in 1.7349 g H_2O drehen im 1-dm-Rohr um 3.09° nach rechts; $[\alpha]_D^{20} = +52.5^\circ$.

Dibrom- β -ozo-dihydro-kodein.

Man läßt zu einer Lösung von 1.6 g β -Ozo-dihydro-kodein in 10 ccm Chloroform eine Lösung von 1 ccm Brom in 30 ccm Chloroform zutropfen. Die ersten Anteile werden glatt aufgenommen, später tritt die Abscheidung eines öligen Perbromids ein. Das Reaktionsgemisch wird zuerst mit konz., dann mit verd. Salzsäure durchgeschüttelt, bis sich das Perbromid gelöst hat. Die vereinigten Auszüge werden mit Wasser verdünnt und mit Ammoniak versetzt, wobei sich die bromierte Base abscheidet. Aus 96-proz. Alkohol

umkrystallisiert, vierseitige Blättchen, die bei 170° sintern und sich ab 222° zersetzen.

3.670 mg Subst. (150° , im Vakuum): 1.175 mg Br.

$C_{18}H_{23}NO_5Br_2$ (493.03). Ber. Br 32.41. Gef. Br 32.02.

γ -Ozo-dihydro-kodein.

In eine auf 50° abgekühlte Lösung von 2 g Natrium in 30 ccm absol. Methylalkohol werden 5 g trocknes α -Ozo-dihydro-kodein-Hydrochlorid eingetragen. Unter Umschütteln tritt sofortige Lösung ein, wobei die Farbe in violett umschlägt. Nach Verlauf von 20 Min. wird unter Kühlung gasförmige Salzsäure eingeleitet. Die weitere Verarbeitung geschieht in derselben Weise, wie sie bei der Darstellung der β -Verbindung angegeben ist. Das entstandene hellbraune Öl zeigt keine Neigung zur Krystallisation.

Hydrojodid: Das Hydrojodid krystallisiert aus der essigsäuren Lösung der Base auf Zusatz von Natriumjodid. Es wird aus Äthanol umgelöst. Stäbchen, die bei 215° weich werden und bei $219-220^{\circ}$ unter Gasentwicklung schmelzen.

0.1421 g Subst. (luft-trocken): 0.2368 g CO_2 , 0.0724 g H_2O . — 0.1594 g Subst. (130° , im Vakuum): 0.0064 g H_2O .

$C_{18}H_{23}NO_6$, HJ + H_2O (461.11). Ber. C 45.08, H 5.47, H_2O 3.76.

Gef. „ 45.44, „ 5.70, „ 4.01.

0.1525 g Subst. (130° , im Vakuum) in 3.0759 g Alkohol drehten im 1-dm-Rohr 0.71° nach rechts; $[\alpha]_D^{25} = 17.6^{\circ}$.

II. Spaltung des β -Ozo-dihydro-äthyl-morphins in Glyoxylsäure-äthylester und β -Dihydro-dikonal.

Glyoxylsäure - äthylester - Phenyl - hydrazon: 4 g β -Ozo-dihydro-äthyl-morphin werden in 40 ccm verd. Essigsäure gelöst und unter Eiskühlung $1\frac{1}{2}$ Stdn. ozonisiert (8 Vol.-% Ozon). Dann wird die Reaktionsflüssigkeit tropfenweise mit einer Lösung von Phenyl-hydrazin in Eisessig versetzt, wobei sich nach einiger Zeit das Phenyl-hydrazon des Glyoxylsäure-äthylesters krystallisiert abscheidet. Aus Alkohol umgelöst: Blättchen, Schmp. 130° .

0.1245 g Subst. (110° , im Vakuum): 0.2863 g CO_2 , 0.0731 g H_2O .

$C_{10}H_{15}N_2O_5$ (192.10). Ber. C 62.50, H 6.25. Gef. C 62.71, H 6.56.

β -Dihydro-dikonal-Phenyl-hydrazon: Versetzt man die nach dem Abfiltrieren des Glyoxylsäure-äthylester-Phenyl-hydrazons verbleibende Mutterlauge mit Ammoniak, so fällt ein amorphes Phenyl-hydrazon aus, das keine Neigung zur Krystallisation zeigt und zwecks Darstellung des Acetats sofort abfiltriert werden muß, weil sonst Zersetzung eintritt.

Acetat: Das amorphe Phenyl-hydrazon wird in möglichst wenig verd. Essigsäure in der Wärme gelöst. Beim Erkalten tritt reichlich Krystall-Abscheidung ein. Das gebildete Acetat wird aus Wasser unter Zusatz von Alkohol umkrystallisiert. Schmp. $205-206^{\circ}$. Die Substanz krystallisiert mit 1 Mol. Krystallwasser.

0.1760 g Subst. (luft-trocken): 0.3988 g CO_2 , 0.1060 g H_2O . — 0.2316 g Subst.: 0.5237 g CO_2 , 0.1334 g H_2O . — 0.1003 g Subst. (130° , im Vakuum): 0.0043 g H_2O .

$C_{21}H_{25}O_5N_3$, $C_2H_4O_2$ + H_2O (427.25). Ber. C 61.98, H 7.01, H_2O 4.04.

Gef. „ 61.80, 61.87, „ 6.74, 6.45, „ 4.28.

β -Dihydro-dikonal-Oxim: 2 g β -Ozo-dihydro-äthyl-morphin werden in 25 ccm verd. Essigsäure gelöst und unter Eiskühlung $1\frac{1}{4}$ Std. ozonisiert (8 Vol.-% Ozon). Ein Teil der Lösung wird mit 1 g Hydroxylamin-Hydrochlorid kurze Zeit aufgeköcht. Nach dem Erkalten scheidet sich auf Zusatz von Ammoniak ein krystallisiertes Oxim ab, das in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich ist. Zwecks Reinigung wird es in verd. Essigsäure gelöst und mit Ammoniak gefällt oder in verd. Natronlauge gelöst und mit Ammoniumcarbonat abgeschieden. Der Zers.-Pkt. ist abhängig von der Schnelligkeit des Erhitzens und schwankt zwischen 267° und 287° . Das Oxim krystallisiert mit 2 Mol. Krystallwasser, wovon nur 1 Mol. ausgetrieben werden konnte. Die Zeiselsche Äthoxylbestimmung zeigte die Abwesenheit einer Äthoxylgruppe.

2.685 mg Sbst. (luft-trocken): 5.410 mg CO_2 , 1.620 mg H_2O . — 0.1198 g Sbst.: 0.2428 g CO_2 , 0.0744 g H_2O . — 2.510 mg Sbst. (150° , im Vakuum): 5.365 mg CO_2 , 1.500 mg H_2O . — 0.1615 g Sbst. (150° , im Vakuum): 0.0096 g H_2O .

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$, $\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}$ (310.20).

Ber. C 54.84, 58.03,

H 7.37, 7.15.

H_2O 5.49.

Gef. „ 54.97, 55.27, 58.29, „ 6.95, 6.95, 6.69, „ 5.94.

Hydrochlorid: 0.4 g β -Dihydro-dikonal-Oxim werden mit wenig verd. Salzsäure in der Wärme gelöst. Nach dem Erkalten krystallisiert das Hydrochlorid aus. In Alkohol gelöst und mit Äther versetzt, derbe Prismen. Zers.-Pkt. 266° . Die Substanz krystallisiert mit 1 Mol. Wasser; 0.1654 g Sbst. (luft-trocken): 0.3128 g CO_2 , 0.0930 g H_2O . — 0.2386 g Sbst. (130° , im Vakuum): 0.0128 g H_2O .

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$, $\text{HCl} + \text{H}_2\text{O}$ (328.65). Ber. C 51.92, H 6.68, H_2O 5.2.

Gef. „ 51.58, „ 6.29, „ 5.36.

Ein anderer Teil der ozonisierten Reaktionsflüssigkeit scheidet nach dem Aufkochen mit salzsaurem Semicarbazid nach dem Erkalten das Semicarbazon des Glyoxylsäure-äthylesters ab, das, aus viel Wasser umkrystallisiert, den Schmp. 216° zeigt.

Aus dem ammoniakalisch gemachten Filtrat fällt nach einiger Zeit das Semicarbazon des β -Dihydro-dikonals krystallisiert aus. Krystalldrusen aus Alkohol, Zers.-Pkt. 247° .

III. Spaltung des γ -Ozo-dihydro-äthyl-morphins in Glyoxylsäure-äthylester und β -Dihydro-dikonal.

Glyoxylsäure-äthylester-Phenyl-hydrazon: Eine Lösung von 1.2 g γ -Ozo-dihydro-äthyl-morphin in 10 ccm verd. Essigsäure wird unter Eiskühlung 1 Stde. ozonisiert (8 Vol.-% Ozon). Auf tropfenweisen Zusatz einer essigsäuren Phenyl-hydrazin-Lösung krystallisiert das Phenylhydrazon des Glyoxylsäure-äthylesters aus. Ausbeute 0.4 g.

2.685 mg Sbst. (luft-trocken): 6.145 mg CO_2 , 1.385 mg H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (192.10). Ber. C 62.50, H 6.25. Gef. C 62.44, H 5.77.

β -Dihydro-dikonal-Phenyl-hydrazon: Das essigsäure Filtrat des Glyoxylsäure-äthylester-Phenyl-hydrazons wird mit Ammoniak versetzt. Dabei bildet sich ein amorphes Phenyl-hydrazon, das schnell abgesaugt wird. In wenig verd. Essigsäure gelöst, scheidet sich das krystallisierte Acetat ab, das aus Wasser unter Zusatz von Alkohol umkrystallisiert wird; Schmp. $205 - 206^{\circ}$.

β -Dihydro-dikonal-Oxim: 1.1 g γ -Ozo-dihydro-äthyl-morphin werden in 10 ccm verd. Essigsäure gelöst und unter Eiskühlung 1 Stde.

ozonisiert (8 Vol.-% Ozon). Die Reaktionsflüssigkeit wird mit 0.5 g Hydroxylamin-Hydrochlorid kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Die erkaltete, ammoniakalisch gemachte Lösung scheidet ein Oxim ab, das in allen Eigenschaften mit dem aus dem β -Ozo-dihydro-äthyl-morphin dargestellten übereinstimmt. Ausbeute 0.5 g.

Hydrochlorid: Das Hydrochlorid bildet sich leicht beim Erwärmen der freien Base mit alkohol. Salzsäure. In Alkohol gelöst, krystallisiert auf Zusatz von Äther das Hydrochlorid in Prismen vom Zers.-Pkt. 266°. Ammoniak fällt aus der wäßrigen Lösung die freie Base.

2.615 mg Sbst. (luft-trocken): 4.995 mg CO₂, 1.475 mg H₂O.
C₁₈H₂₀N₂O₄, HCl + H₂O (328.65). Ber. C 51.92, H 6.68. Gef. C 52.11, H 6.31.

IV. Einwirkung von Ozon und von Hydroperoxyd auf die Ester der 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure.

5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester-N-oxyd.

3.6 g 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester werden in 30 ccm verd. Essigsäure gelöst und 7 Stdn. ozonisiert (8 Vol.-% Ozon). Die Lösung wird mit Chloroform unterschichtet, mit Pottasche im Überschuß versetzt und durchgeschüttelt. Nach dem Abdunsten des Chloroforms hinterbleibt ein hellgelbes basisches Öl, das, mit Äther verrieben, fest wird. Zwecks Reinigung wird die Base in Alkohol gelöst und die alkohol. Lösung mit Äther versetzt. In Wasser leicht lösliche Krystalle. Natronlauge scheidet die Base aus ihrer wäßrigen Lösung nicht aus. Zers.-Pkt. 183°. Ausbeute 2.5 g.

2.545 mg Sbst. (luft-trocken): 5.730 mg CO₂, 1.640 mg H₂O.
C₁₈H₂₂NO₆ (351.20). Ber. C 61.50, H 7.18. Gef. C 61.42, H 7.21.

0.1111 g Sbst. (luft-trocken) in 1.7523 g H₂O drehten im 1-dm-Rohr um 1.25° nach rechts; $[\alpha]_D^{20} = +19.7^\circ$.

Hydrochlorid: 1.1 g freie Base werden in 2 ccm absol. Alkohol gelöst. Nach Zugabe der erforderlichen Menge alkohol. Salzsäure krystallisiert nach dem Erwärmen das Hydrochlorid aus. In Alkohol gelöst, die alkohol. Lösung mit Äther versetzt: derbe Prismen, Zers.-Pkt. 195—199°.

2.680 mg Sbst. (luft-trocken): 5.505 mg CO₂, 1.585 mg H₂O. — 0.1325 g Sbst.: 0.2717 g CO₂, 0.0814 g H₂O.

C₁₈H₂₂NO₆, HCl (387.67). Ber. C 55.72, H 6.76. Gef. C 56.04, 55.92, H 6.61, 6.87.

Pikrat: Das Pikrat entsteht aus einer wäßrigen Lösung der Base auf Zusatz wäßriger Pikrinsäure-Lösung. Es fällt zunächst amorph aus, wird aber nach dem Anreiben krystallinisch. Blättchen aus Wasser. Zers.-Pkt. 196°. Aus verd. Alkohol scheidet sich das Pikrat gallert-artig ab.

2.595 mg Sbst. (luft-trocken): 4.765 mg CO₂, 1.185 mg H₂O.
C₁₈H₂₂NO₆, C₆H₃(NO₃)₃.OH (580.26). Ber. C 49.63, H 4.86. Gef. C 50.08, H 5.11.

5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester: 0.977 g 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester-N-oxyd wurden in 10 ccm verd. Essigsäure gelöst und im Wasserstoffstrom mit Palladium-Kohle reduziert. Im Laufe von 45 Min. wurden 60 ccm Wasserstoff aufgenommen. (Theoretische Aufnahme für 1 Mol. Wasserstoff 62 ccm.) Die nach dem Abfiltrieren der Palladium-Kohle ammoniakalisch gemachte Lösung wurde erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Nach dem Verdampfen hinterblieb ein farbloses Öl, das sofort krystallisierte. Aus Wasser: Prismen vom Schmp. 151°. Die Verbindung war identisch mit dem 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester. Ausbeute fast quantitativ.

0.0891 g Sbst. (bei 100° getrockn.) in 1.832 g Alkohol drehten im 1-dm-Rohr um 0.38° nach rechts; $[\alpha]_D^{20} = +9.7^\circ$.

5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester-*N*-oxyd: 1 g 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester werden unter Erwärmung in 5 ccm Hydroperoxyd gelöst und einige Zeit gekocht. Unter Aufschäumen tritt Reaktion ein. Die erkaltete Lösung wird mit Wasser verdünnt, mit viel fester Pottasche alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdampfen des Chloroforms erstarrt das farblose Öl auf Zusatz von wenig Äther. Beim Lösen in Alkohol scheidet sich auf Zusatz von Äther das Amin-oxyd ab, das in allen Eigenschaften mit dem früher dargestellten Amin-oxyd übereinstimmt. Ausbeute fast quantitativ.

0.1487 g Sbst. (110°, im Vakuum): 0.3355 g CO₂, 0.1004 g H₂O.

C₁₈H₂₃NO₄ (351.20). Ber. C 61.50, H 7.18. Gef. C 61.17, H 7.55.

0.2 g Base werden mit 2 ccm schwefliger Säure gekocht und die erkaltete, ammoniakalisch gemachte Lösung mit Chloroform extrahiert. Das nach dem Abdunsten des Chloroforms restierende Öl wird mit wenig Wasser aufgenommen. Nach kurzer Zeit tritt Krystallisation ein. Die Verbindung erwies sich identisch mit dem 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester.

V. Einwirkung von Ozon auf Dihydro-kodeinon.

6-Keto-dihydro-kodinal-Di-semicarbazon.

Eine Lösung von 1.2 g Dihydro-kodeinon in 15 ccm 25-proz. Ameisensäure wird 2 Stdn. lang ozonisiert (8 Vol.-% Ozon). Nach vorübergehender Braunfärbung hellt sich die Lösung wieder auf. Nach kurzem Aufkochen mit Semicarbazid-Hydrochlorid tritt Gelbfärbung der Lösung ein. Versetzt man die Lösung mit Ammoniak, so fällt sofort das Semicarbazon aus. Es ist in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln unlöslich. Zwecks Reinigung wird es in verd. Essigsäure gelöst und siedend heiß mit Ammoniak gefällt. Kleine, spießige Krystalle, Zers.-Pkt. 280°.

0.1245 g Sbst. (130°, im Vakuum): 0.2407 g CO₂, 0.0702 g H₂O. — 1.100 mg Sbst.: 0.236 ccm N (21°, 758 mm).

C₁₇H₂₃N₇O₄ (389.240). Ber. C 52.41, H 5.96, N 25.19. Gef. C 52.73, H 6.31, N 24.84.

VI. Einwirkung von Ozon auf α- und β-Chlorokodid.

Ozo-α-chlorokodid-Hydrochlorid.

4 g α-Chlorokodid werden in 10 ccm Wasser aufgeschlämmt und bis zur klaren Lösung tropfenweise mit 1-n. Salzsäure versetzt. Die Lösung wird mit 10 ccm Wasser verdünnt und unter Eiskühlung 40 Min. ozonisiert (3 Vol.-% Ozon). Die citronengelbe Lösung wird mit 100 ccm Äther überschichtet und unter Umschütteln mit 10 ccm kaltgesättigter Pottaschelösung versetzt, wobei die Lösung einen rotbraunen Farbton annimmt. Nach nochmaligem Ausschütteln mit 100 ccm Äther werden die vereinigten Äther-Auszüge über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdunsten des Äthers hinterbleibt ein hellgelbes Öl. Mit wenig absol. Alkohol aufgenommen und mit alkohol. Salzsäure versetzt, krystallisiert das Hydrochlorid des Ozo-α-chlorokodids aus. In Alkohol gelöst, scheidet sich auf Zusatz von Äther das Hydrochlorid in Prismen ab. Zers.-Pkt. 213°. Ausbeute 1 g. Gegen Aldehyd-Reagenzien, wie Phenyl-hydrazin, Hydroxylamin, Semicarbazid, verhielt sich die Lösung des Hydrochlorides indifferent, im Gegen-

satz zur ozonisierten Mutterlauge, bei der auf Zusatz einer essigsäuren Phenylhydrazin-Lösung sofort ein amorphes Phenylhydrazon entsteht.

2.670 mg Sbst. (luft-trocken): 5.435 mg CO_2 , 1.360 mg H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Cl}$, HCl (386.10). Ber. C 55.94, H 5.48. Gef. C 55.53, H 5.70.

Freie Base: 0.4 g Ozo- α -chlorokodid-Hydrochlorid werden in 10 ccm Wasser gelöst. Auf Zusatz von Ammoniak scheidet sich die freie Base als Öl ab. Sie wird mit Benzol ausgeschüttelt und das Benzol verdunstet. Es hinterbleibt ein helles Öl, das nach einiger Zeit krystallisiert. Aus Ligroin umgelöst: Stäbchen vom Schmp. 104–105°.

2.020 mg Sbst. (luft-trocken): 4.571 mg CO_2 , 1.050 mg H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Cl}$ (349.63). Ber. C 61.80, H 5.72. Gef. C 61.71, H 5.82.

0.058 g Sbst. in 1.796 g Alkohol drehten im 1-dm-Rohr um 5.98° nach links; $[\alpha]_D^{22} = -231^\circ$.

Hydrobromid: Kaliumbromid scheidet aus einer konz. wäßrigen Lösung des Hydrochlorids ein öliges Hydrobromid ab, das nach einiger Zeit krystallisiert. Säulen aus 96-proz. Alkohol. Zers.-Pkt. 201°.

2.435 mg Sbst. (luft-trocken): 4.450 mg CO_2 , 1.910 mg H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Cl}$, HBr (430.56). Ber. C 50.17, H 4.92. Gef. C 49.84, H 5.22.

Hydrojodid: Eine wäßrige Lösung des Ozo- α -chlorokodid-Hydrochlorides scheidet nach Zugabe von wenig Jodkalium ein öliges Hydrojodid ab, das nach einiger Zeit krystallisiert. Prismen aus Alkohol. Zers.-Pkt. 174°, bei 160° sinternd.

2.105 mg Sbst. (luft-trocken): 3.470 mg CO_2 , 0.845 mg H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Cl}$, HJ (477.56). Ber. C 45.23, H 4.43. Gef. C 44.96, H 4.49.

Pikrat: 0.1 g Ozo- α -chlorokodid werden in 2 ccm absol. Alkohol gelöst. Auf Zusatz alkohol. Pikrinsäure fällt ein flockiges Pikrat aus, das sich beim Anwärmen zu einer zähen Masse zusammenballt und beim weiteren Erhitzen in Lösung geht. Nach dem Anreiben krystallisiert das Pikrat aus. Nadeln aus 96-proz. Alkohol, Schmp. 171°.

2.880 mg Sbst. (luft-trocken): 0.255 ccm N (27°, 751 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Cl}$, $\text{C}_6\text{H}_5(\text{OH})(\text{NO}_2)_3$ (578.67). Ber. N 9.69. Gef. N 10.01.

α -Chloro-kodinal-Phenylhydrazon.

0.9 g Ozo- α -chlorokodid-Hydrochlorid werden in 25 ccm Wasser gelöst und $1\frac{3}{4}$ Stdn. ozonisiert (3 Vol.-% Ozon). Die Lösung ergab auf Zusatz von Hydroxylamin kein Oxim. Mit Phenylhydrazin entsteht ein amorphes Phenylhydrazon, das weder selbst krystallisiert, noch krystallisierte Salze liefert. Es ist in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Ausbeute nahezu quantitativ.

2.430 mg Sbst. (luft-trocken): 5.730 mg CO_2 , 1.135 mg H_2O .

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$ (383.66). Ber. C 65.68, H 5.78. Gef. C 64.33, H 5.23.

α -Chloromorphinsäure.

2.5 g Ozo- α -chlorokodid werden in 20 ccm 15-proz. Schwefelsäure gelöst, das Reaktionsgemisch 1 Stde. zum Sieden erhitzt und dann mit Bariumcarbonat im Überschuß versetzt. Nach dem Abfiltrieren und Einengen der Lösung hinterbleibt ein rotbraunes Öl, das, mit Äthanol angerieben, zu einem Krystallbrei erstarrt. Blättchen aus Methanol, Zers.-Pkt. 192°. Die wäßrige Lösung der Base reagiert gegen Lackmus sauer. Der basische Charakter der Aminosäure ist soweit zurückgedrängt, daß sie nicht mehr imstande ist, mit Mineralsäuren krystallisierte Salze zu liefern. Die

Zeiselsche Methoxylbestimmung ergab die Abwesenheit einer Methoxylgruppe. Die Analyse deutet auf 1 Mol. fest anhaftendes Krystallwasser hin, das bei 130° nicht ausgetrieben werden konnte. Rohausbeute fast quantitativ.

2.605 mg Sbst. (130°, im Vakuum): 5.260 mg CO₂, 1.440 mg H₂O.

C₁₇H₂₀NO₆Cl + H₂O (371.64). Ber. C 54.89, H 5.97. Gef. C 55.07, H 6.18.

6-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester.

Eine wäßrige Lösung von 0.750 g Ozo-α-chlorokodid-Hydrochlorid nahm nach Zugabe einer vorher durch Wasserstoff gesättigten Aufschlämmung von Palladium-Kohle in 45 Min. 121.5 ccm (= 3 Mol.) Wasserstoff auf. Nach dem Abfiltrieren wurde die Lösung ammoniakalisch gemacht, worauf sich die Base milchig abschied. Nach 2-maligem Ausziehen mit Äther und Abdunsten desselben hinterblieb ein hellbraunes Öl, das nicht krystallisierte und keine krystallisierten Salze lieferte.

Pikrat: Wird das Öl in Alkohol aufgenommen, so entsteht auf Zusatz von alkohol. Pikrinsäure-Lösung ein amorphes Pikrat. Aus Alkohol scheidet es sich ölig ab, nach längerem Stehen beginnt aber die Krystallisation. Blättchen, die bei 170°, sintern, unscharf bei 200—205° schmelzen und sich bei 221° zersetzen. Die Beilsteinsche Halogenprobe zeigte die Abwesenheit von Halogen. Ausbeute nahezu quantitativ.

2.500 mg Sbst. (luft-trocken): 4.845 mg CO₂, 1.070 mg H₂O.

C₁₈H₂₈NO₄, C₆H₃(NO₂)₃.OH (549.26). Ber. C 52.53, H 5.03. Gef. C 52.85, H 4.79.

Ozo-β-chlorokodid.

2 g β-Chlorokodid werden in 10 ccm Wasser suspendiert und tropfenweise mit 1-n. Salzsäure bis zur Lösung versetzt. Unter Eiskühlung wird die Lösung 50 Min. ozonisiert (3 Vol.-% Ozon). Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ccm Äther überschichtet und tropfenweise mit Pottaschelösung unter Durchschütteln alkalisch gemacht. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein hellbraunes Öl, das mit Mineralsäuren keine krystallisierten Salze liefert.

Pikrat: Wird der Äther-Rückstand in absol. Alkohol aufgenommen, so erfolgt nach Zugabe von alkohol. Pikrinsäure die Abscheidung eines flockigen Pikrats, das nach mehrstündigem Stehen krystallisiert. Sternförmig gruppierte Nadeln aus Eisessig, Zers.-Pkt. 217°.

2.580 mg Sbst. (luft-trocken): 4.735 mg CO₂, 1.010 mg H₂O.

C₁₈H₂₀NO₄Cl, C₆H₃(NO₂)₃.OH (578.67). Ber. C 49.77, H 4.01. Gef. C 50.05, H 4.38.

VII. Einwirkung von Ozon auf Kodein.

Kodinal-Phenyl-hydrazon.

Eine Lösung von 1 g Kodein in 15 ccm 30-proz. Ameisensäure wird unter Eiskühlung 2½ Stdn. ozonisiert (8 Vol.-% Ozon). Schon nach 30 Min. ist die Lösung, die anfangs rotbraun wird, vollkommen aufgehellt. Trotzdem empfiehlt es sich, die angegebene Ozonisierungs-Dauer unbedingt einzuhalten, da nur bei Beachtung dieser vorschriftsmäßigen Zeit die Reaktion zu Ende geführt ist. Versetzt man die Reaktionsflüssigkeit mit 3 ccm Phenyl-hydrazin, so entsteht nach kurzer Zeit ein rotbraunes, zähflüssiges Phenyl-hydrazon-Formiat, dessen Menge sich nach einigen Stunden noch vermehrt. Es wird von der Mutterlauge getrennt und über Nacht stehen gelassen. Löst man das Phenyl-hydrazon-Formiat in wenig 96-proz.

Alkohol in der Wärme und fügt der alkohol. Lösung tropfenweise konz. Ammoniak hinzu, so krystallisiert aus der warmen Lösung beim Anreiben das Phenyl-hydrazon des Kodinals aus. Seine Reinigung erfolgt durch Umlösen aus Amylalkohol oder Aceton. Fächerförmig angeordnete Stäbchen, Zers.-Pkt. 215°. Die Zeiselsche Methoxylbestimmung ergab die Abwesenheit einer Methoxylgruppe.

2.460 mg Sbst. (luft-trocken): 5.740 mg CO₂, 1.370 mg H₂O. — 0.1462 g Sbst. (110°, im Vakuum): 0.0100 g H₂O.

C₂₁H₂₃N₃O₃ + 1½ H₂O (365.20). Ber. C 64.25, H 6.68, H₂O 6.89.

Gef. „ 63.64, „ 6.23, „ 6.84.

VIII. Einwirkung von Ozon auf Morphin.

Kodinal-Phenyl-hydrazon.

Eine Lösung von 1 g Morphin in 15 ccm 30-proz. Ameisensäure wird unter Eiskühlung 2 Stdn. ozonisiert (8 Vol.-% Ozon). Die Lösung ändert in schneller Folge ihre Farbe über rotbraun nach farblos. Nach tropfenweisem Zusatz von 1–2 ccm Phenyl-hydrazin beginnt die Lösung sich nach wenigen Sekunden zu trüben unter Abscheidung eines amorphen Phenyl-hydrazon-Formiats. Das nach 1-stdg. Stehen abfiltrierte amorphe Produkt wird in 96-proz. Alkohol gelöst und tropfenweise in der Wärme mit konz. Ammoniak versetzt. Besonders nach dem Anreiben tritt die Krystallisation des freien Phenyl-hydrazons ein. Aus Amylalkohol: Stäbchen vom Zers.-Pkt. 215°. Der Misch-Schmp. mit dem aus Kodein gewonnenen Präparat zeigt keine Depression. Rohausbeute fast quantitativ.

2.950 mg Sbst. (100°, auf d. Wasserbade getrockn.): 0.297 ccm N (19°, 745 mm). — 2.580 mg Sbst. (luft-trocken): 6.080 mg CO₂, 1.600 mg H₂O. — 2.605 mg Sbst.: 6.165 mg CO₂, 1.520 mg H₂O.

C₂₁H₂₃N₃O₃ + 1½ H₂O (365.20). Ber. C 64.25, H 6.68, N 11.51.

Gef. „ 64.29, 64.56, „ 6.94, 6.53, „ 11.54.

78. Gunther Lock: Zur Kenntnis der „oxydierenden“ Wirkungen der Alkalien, III. Mitteil.: Aromatische Alkohole.

[Aus d. Institut für organ. Chemie d. Techn. Hochschule Wien.]

(Eingegangen am 8. Januar 1930.)

Über die Einwirkung von Ätzkali auf den Benzylalkohol liegt von Cannizzaro nur eine qualitative Angabe vor¹⁾, nach welcher neben Benzoessäure auch Toluol-Bildung beobachtet wurde. Im Widerspruch dazu steht eine spätere Angabe von Guerbet²⁾, welcher die Ausbeute an Benzoessäure bei der Kalischmelze des Benzylalkohols mit 100% angibt, da ja die Toluol-Bildung nur aus Benzoessäure oder aus Benzylalkohol erfolgen kann.

Tatsächlich ergaben dahingehende Versuche die Bestätigung der Beobachtung von Cannizzaro. Bei der Kalischmelze des Benzylalkohols, sowohl im Autoklaven als auch im Rundkolben durchgeführt, entsteht immer Toluol. Der Reaktions-Beginn, welcher an einer heftigen Wasserstoff-Entwicklung kenntlich ist, liegt bei ca. 240°. Bei einem Versuche wurden z. B.

¹⁾ A. 90, 252 [1853].

²⁾ Compt. rend. Acad. Sciences 153, 1487 [1912]; C. 1912, I 557.