

Tabelle 4. p_H von alkalischen Formaldehyd-Lösungen in Abhängigkeit von der Zeit. 0.0092-n. NaOH, entsprechend $p_H = 11.93$ bei Abwesenheit von Formaldehyd.

Gemessen nach Min.	p_H bei Formaldehyd-Konzentration		
	0.0051-n.	0.051-n.	0.51-n.
5	11.82	—	10.65
10	11.84	11.48	10.68
20	11.89	11.60	—
30	11.90	11.63	10.73
45	—	11.64	10.74
60	11.89	11.64	10.76
90	—	—	10.78
120	11.89	11.62	10.79
150	—	—	10.79
1080	11.91	11.64	10.81

40. F. Vieböck: Oxydation des Thebains mit Manganiacetat.

[Aus d. Pharmazeut.-chem. Universitäts-Laborat. Wien.]

(Eingegangen am 28. Dezember 1933.)

Bei Oxydations-Versuchen am Bixin, die ich in der Absicht, einen schrittweisen Abbau zu erreichen, unternahm, konnte ich beobachten, daß mit Manganiacetat je nach der Wahl des Lösungsmittels 1 bzw. 2 Sauerstoffatome besonders rasch verbraucht werden¹⁾. Eine weitere Oxydation verläuft dann vergleichsweise nur mehr sehr langsam. Das Manganiacetat wirkt dabei so, daß für 1 Sauerstoffatom an eine Doppelbindung 1 Hydroxyl und 1 Acetoxyl angelagert werden, was einer Addition von Peressigsäure gleichkommt. Wurde die Oxydation bei Gegenwart von Essigsäureanhydrid vorgenommen, so ergab sich z. B. bei der Oxydation mit 2 Sauerstoffatomen lediglich ein Triacetat. 1 Hydroxyl war also nicht veresterbar, was vermutlich mit seiner tertiären Natur zusammenhängt²⁾. Beim weiteren Abbau wurde nach vollständiger Hydrierung und Verseifung der Acetylgruppen mit Erfolg von der Glykol-Spaltung nach R. Criegee³⁾ mit Bleitetraacetat Gebrauch gemacht. Dabei zeigte sich aber überraschender Weise, daß das Molekül in der Mitte gespalten wurde und das Manganiacetat demnach die in der Mitte liegende Doppelbindung angegriffen haben mußte.

Isolierte Doppelbindungen werden von Manganiacetat, wie aus quantitativen Versuchen an Crotonsäure, Itaconsäure, Ölsäure usw. hervorgeht, kaum oder garnicht angegriffen. Ich kann daher vorläufig nur aussagen, daß zum Angriff an einer Doppelbindung eine besondere Reaktionsfähigkeit gegeben sein muß.

In derartige Oxydationen mit Manganiacetat wurde auch das Thebain einbezogen, das nach der Formulierung von Schöpf zwei konjugierte Doppelbindungen aufweist. Die Oxydation verläuft hier ebenfalls derart, daß an eine Doppelbindung (8:14) Hydroxyl und Acetoxyl angelagert werden. Es entsteht ein gut krystallisierender Körper (I) vom Schmp. 198° (Kupfer-

¹⁾ Da das Ausgangsmaterial (Orlean-Paste) derzeit nicht zu beschaffen ist, mußte die Arbeit unterbrochen werden.

²⁾ vergl. a. A. Windaus u. Lüttringhaus, A. 481, 123.

³⁾ A. 507, 159.

Block). Im Gegensatz zur Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd, das Thebain in Oxy-kodeinon überführt, wird aber hierbei das enolische Methoxyl nicht abgespalten. Formel Ia) unterscheidet sich von I nur durch die Vertauschung von Hydroxyl und Acetoxyl, ist aber aus Gründen, die schon oben angeführt wurden, weniger wahrscheinlich (tertiäres Hydroxyl).

Interessant ist das Verhalten des Oxydationsproduktes gegen Salzsäure, das bisher mit 20-proz. und stärkerer Säure untersucht wurde. Kurzes Erwärmen mit 20-proz. Salzsäure verursacht eine Abspaltung von Methoxyl und Acetyl, und es entsteht eine gut krystallisierende Base (II) vom Schmp. 171° (Kupfer-Block), die nach den Analysen einem Kodeinon entspricht, das 2 Hydroxyle an die Doppelbindung angelagert hat. Als Nebenprodukt findet man stets eine kleine Menge Oxy-kodeinon (III), das sich nach Analyse, Schmp., Misch-Schmp., Drehvermögen und sonstigem Verhalten mit dem von Freund und Speyer⁴⁾ dargestellten Produkt identisch erwies. Das gleiche gilt für die beiden Oxime. Bei längerem Erhitzen entsteht fast nur Oxy-kodeinon, und zwar aus Base I und II. Base II geht auch beim Erwärmen mit alkohol. Lauge in Oxy-kodeinon über. Vom Oxy-kodeinon unterscheidet sich Base II vor allem durch ihre größere Löslichkeit in Wasser und Alkohol, sowie auch durch das größere Drehvermögen. In Lauge ist sie unlöslich und daher kein Phenol, was trotz ihres nahen Zusammenhangs mit dem Oxy-kodeinon erwähnt werden soll, da derartige Umwandlungen und Rück-umwandlungen nicht unbekannt sind.

Es muß zunächst überraschen, mit welcher Leichtigkeit die Acetyl-Gruppe in I verseift wird. Möglicherweise handelt es sich hierbei um den Einfluß der β -ständigen Ketogruppe. Um hierüber noch Genaueres aussagen zu können, sollen analoge Verseifungsversuche an Acetyl-kodein und Acetyl-oxykodeinon, also an Körpern vorgenommen werden, bei denen Essigsäure nicht unter Bildung einer Doppelbindung, sondern nur durch wirkliche Verseifung abgespalten werden kann.

Der leichte Übergang der Base II in Oxy-kodeinon durch einfache Abspaltung von Wasser ermöglicht eine andere Deutung des Reaktions-Verlaufes bei der Oxydation des Thebains mit Wasserstoffsuperoxyd, da die Bildung des Oxy-kodeinons auch hier über Base II verlaufen könnte.

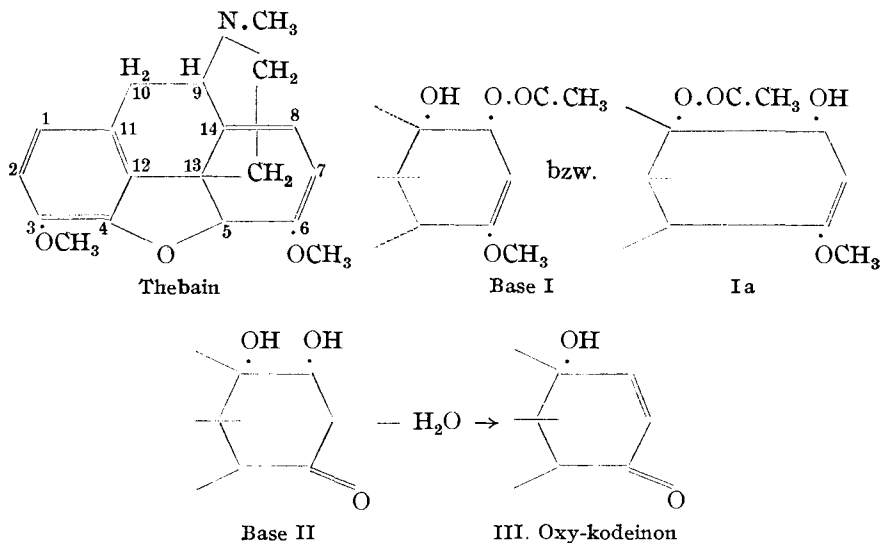
Base II, die als 1.2-Glykol bei der Einwirkung von Bleitetraacetat Ring-Spaltung erleiden müßte, ergab nach bisherigen Versuchen lediglich eine kleine Menge Ausgangs-Substanz. Im übrigen scheint die Stickstoff-Kette abgelöst zu werden. Genau so wenig war mit fuchsin-schwefliger Säure nach der Einwirkung von Bleitetraacetat eine Aldehyd-Reaktion zu erhalten. Möglicherweise ist die zu den Hydroxylen β - bzw. γ -ständige Ketogruppe die Ursache des Versagens dieser sonst so glatt verlaufenden Reaktion. Die Versuche sollen daher auch auf den entsprechenden, noch methoxyl-haltigen Körper, dessen Herstellung zu versuchen bleibt, ausgedehnt werden.

Ähnlich wie Manganiacetat wirkt auch Bleitetraacetat auf Thebain; die Aufarbeitung ist jedoch schwieriger und die Ausbeute schlechter. Auch bei der Bearbeitung des Bixins wurde schon gefunden, daß die Wirkung

⁴⁾ Journ. prakt. Chem. [2] **94**, 135 [1916].

des Bleitetraacetats dem Manganiacetat analog, aber energischer ist, so daß kein richtiger Haltepunkt gesehen werden kann.

Wider Erwarten ist die Einwirkung des Manganiacetats auf Kodein und Oxy-kodeinon eine ganz andere als auf Thebain. Nach den bisherigen Ergebnissen wird hierbei nur die Stickstoff-Kette abgespalten. Die Versuche werden fortgesetzt.



Beschreibung der Versuche.

Darstellung von Substanz I.

Bereitung der Manganiacetat-Lösung: 3.5 g Kaliumpermanganat werden fein gepulvert und mit 7 g entwässertem Manganoacetat unter 100 ccm Eisessig etwa 2 Stdn. geschüttelt. Die nach dem Filtrieren erhaltene Lösung ist etwa normal. Die Einstellung erfolgt gegen Natriumthiosulfat. 2 ccm werden in eine Lösung von 1 g Jodkalium in 10 ccm Wasser eingetragen und das ausgeschiedene Jod titriert.

Bei der Thebain-Oxydation kann man auch mit Natriumpermanganat und wasser-haltigem Manganoacetat arbeiten. In diesem Falle verläuft wegen der größeren Löslichkeit der beiden Salze die Manganiacetat-Bildung bedeutend rascher. Ebenso ist es leichter, noch konzentriertere Lösungen (bis zu 2-n.) zu erhalten.

Oxydation des Thebains: 10 g Thebain werden mit etwa 100 ccm 1-n. Manganiacetat-Lösung (= 1.5 Atomen Sauerstoff) übergossen und die Mischung geschüttelt, bis alles Thebain gelöst ist. Da die Oxydation langsam verläuft, hält man solange auf etwa 60–70°, bis 1 ccm der Lösung beim Eintragen in eine wäßrig-alkohol. Kaliumjodid-Lösung nur mehr 0.2–0.3 ccm 1/10-n. Thiosulfat-Lösung verbraucht. Die angegebene Menge von 1.5 Atomen Sauerstoff ist am günstigsten. Man erhält auf diese Weise ein Produkt, das fast thebain-frei ist. Man kann auch mit soviel Manganiacetat-Lösung arbeiten, daß man 2 Atome Sauerstoff oder etwas mehr auf 1 Mol. Thebain

verwendet und die Reaktion in der Kälte vorsichgehen läßt. Man muß aber den Ablauf titrimetrisch verfolgen und bei einem Verbrauch, der etwa 10% über 1 Atom Sauerstoff liegt, mit der Aufarbeitung beginnen. Die Reaktions-Dauer beträgt dann etwa 2—3 Stdn. An der Ausbeute ändert sich dabei nichts.

Die Isolierung der Base erfolgt folgendermaßen: Die Lösung wird mit der gleichen Menge Wasser, dem man etwas Natriumsulfid zur Reduktion des überschüssigen Manganiacetats zugesetzt hat, verdünnt und 2-mal mit Äther ausgeschüttelt, wodurch man die Hauptmenge der Essigsäure entfernt. Nun setzt man Natriumphosphat-Lösung hinzu, macht stark ammoniakalisch und schüttelt mit Chloroform durch. Das Mangan-ammonium-phosphat wird nach kurzer Zeit krystallinisch. Da eine Trennung der Schichten nicht zu erreichen ist, filtriert man das Gemisch durch Absaugen. Das auf der Nutsche verbleibende Mangan-ammonium-phosphat wäscht man 1—2-mal mit etwas Alkohol und hierauf mit Chloroform. Die Lösungen werden getrennt und das Ausschütteln 1-mal wiederholt. Man kann auch mit Äther ausschütteln und braucht dann nicht zu filtrieren, muß aber jedesmal längere Zeit bis zum Absetzen des Mangan-ammonium-phosphates warten. Ebenso muß das Ausschütteln wegen der Schwerlöslichkeit der Base mehrmals wiederholt werden. Man erhält dafür aber auch ein bedeutend reineres Rohprodukt.

Die nach dem Trocknen und Eindampfen der Chloroform-Lösung durch Aufnehmen mit wenig Äther erhaltene Base, deren Menge etwa 5 g beträgt, enthält noch eine braune, flockige Substanz, die beim Umkrystallisieren mit Äther, in der Hülse des Extraktions-Apparates zurückbleibt.

Die Base ist meist nach 1-maligem Umkrystallisieren rein. Auf beigemengtes Thebain kann man mit konz. Schwefelsäure prüfen, denn die Base zeigt in der Kälte die Rotfärbung des Thebains nicht mehr. In der Hitze entsteht eine grüne Lösung, ähnlich der des Thebains. Die Substanz wird bei 196° weich und ist bei 198° klar durchgeschmolzen (Kupfer-Block).

4.830 mg Sbst. (bei 100° getrocknet): 11.512 mg CO₂, 2.870 mg H₂O. — 5.012 mg Sbst.: 11.940 mg CO₂, 2.990 mg H₂O. — 5.712 mg Sbst.: 17.92 $\frac{1}{100}$ -n. Thiosulfat. — 6.482 mg Sbst.: 20.26 ccm $\frac{1}{100}$ -n. Thiosulfat. — 20.033 mg Sbst.: 1.36 ccm Methan (18°, 741 mm) (nach Zerewitinoff). — 27.438 mg Sbst.: 1.84 ccm Methan (18.6°, 746 mm). — Acetyl-Bestimmung: 34.598 mg Sbst.: 8.87 ccm $\frac{1}{100}$ -n. Lauge. — 36.415 mg Sbst.: 9.26 ccm $\frac{1}{100}$ -n. Lauge. — Äquiv.-Gew.: 36.060 mg Sbst.: 9.30 ccm $\frac{1}{100}$ -n. Säure. — 34.620 mg Sbst.: 8.94 ccm $\frac{1}{100}$ -n. Säure.

C₂₁H₂₅O₆N (387.203).

Ber. C 65.08, H 6.51, CH₃O 16.02, OH 4.39, CH₃.CO 11.11,
Äquiv.-Gew. 387.203.

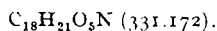
Gef. C 65.00, 64.97, H 6.65, 6.68, CH₃O 16.22, 16.16, OH 4.72, 4.69, CH₃.CO 11.03,
10.94, Äquiv.-Gew. 387.74, 387.24.

Die Acetyl-Bestimmung wurde durch Verseifung mit starker Phosphorsäure und Abdestillieren der Essigsäure in überschüssige Lauge vorgenommen. Die Titration der Base erfolgte nach dem Lösen in wenig Alkohol mit Salzsäure gegen Bromkresolpurpur.

Darstellung der Substanz II: 3 g des Acetylproduktes (I) wurden mit einer Mischung von 5 ccm konz. Salzsäure und 5 ccm Wasser aufgenommen und 3 Min. auf ein siedendes Rapidwasserbad gestellt. Aus der Lösung schied sich nach dem Erkalten ein Brei von weißen Nadeln aus. Diese wurden abfiltriert und mit 2-n. Salzsäure gewaschen, in der sie fast

unlöslich sind. Das Filtrat enthält ein Gemisch von Base II und Oxykodeinon. Macht man nun mit 2-n. Sodalösung schwach alkalisch, so fällt nur Oxykodeinon aus, während Base II in Lösung bleibt und durch Ausschütteln mit Äther oder Chloroform gewonnen werden kann. Die aus dem Chlorhydrat durch Fällen der konz. Lösung mit 2-n. Sodalösung allmählich in Nadeln auskrystallisierende Base ist eigenartiger Weise nach Verbrennung, Methoxyl- und Zerewitinoff-Bestimmung vollständig rein, zeigt aber bei der Titration mit Salzsäure oft ein zu kleines Äquivalentgewicht. Um welche Substanz es sich bei dieser Verunreinigung handelt, konnte nicht ausfindig gemacht werden. Oxykodeinon kommt jedenfalls als Verunreinigung nicht in Betracht. Die Reinigung der Substanz kann noch über das Chromat durchgeführt werden. Aus der schwach essigsäuren Lösung fällt mit Kaliumchromat ein ziemlich schwerlösliches, in Nadeln krystallisierendes Salz. Der Schmelzpunkt der reinen Base liegt bei 171° (Kupfer-Block). Eigenartiger Weise lag auch der Schmelzpunkt obenerwähnter Rohprodukte, die z. B. ein Äquivalentgewicht von 317 statt 331 zeigten, nur um $2-3^{\circ}$ tiefer.

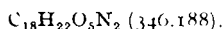
5.276 mg Sbst. (bei 100° getrocknet): 12.636 mg CO_2 , 3.041 mg H_2O . — 3.686 mg Sbst.: 8.804 mg CO_2 , 2.150 mg H_2O . — Methoxyl-Bestimmung: 10.370 mg Sbst.: 18.958 ccm $\frac{1}{100}$ -n. Thiosulfat. — Zerewitinoff-Bestimmung: 15.185 mg Sbst.: 2.38 ccm Methan (18.5°, 746 mm). — 20.385 mg Sbst.: 3.03 ccm Methan (17.3°, 750 mm). — Äquiv.-Gew.: 25.450 mg Sbst.: 7.70 ccm $\frac{1}{100}$ -n. Säure. — 19.540 mg Sbst.: 5.90 ccm $\frac{1}{100}$ -n. Säure.



Ber. C 65.22,	H 6.39,	CH_3O 9.37,	OH 10.27,	Äquiv.-Gew. 331.172.
Gef. „ 65.28, 65.14, „ 6.45, 6.53,	„ 9.46, „ 10.96, 10.49,	„ 330.51,		331.18.

Beim Erwärmen von 0.5 g Base mit 0.2 g Hydroxylamin-Chlorhydrat und 5 ccm Wasser auf dem Wasserbade entstand nach $\frac{1}{4}$ Stde. das Oxim, das durch Fällen mit Ammoniak isoliert wurde. Es ist löslich in Lauge und schmilzt bei $212-215^{\circ}$.

4.644 mg Sbst.: 10.665 mg CO_2 , 2.580 mg H_2O . — Methoxyl-Bestimmung: 5.697 mg Sbst.: 9.94 ccm $\frac{1}{100}$ -n. Thiosulfat. — Zerewitinoff-Bestimmung: 19.323 mg Sbst.: 4.10 ccm Methan (18°, 741 mm). — Dumas-Bestimmung: 4.808 mg Sbst.: 0.332 ccm N (21°, 756 mm). — Äquiv.-Gew.: 17.067 mg Sbst.: 4.92 ccm $\frac{1}{100}$ -n. Säure. — 0.0948 g Sbst., in der ber. Menge Salzsäure zu 10 ccm gelöst: $\alpha_D = -1.51^{\circ}$ (l = 1 cm, t = 18°); $\alpha_D^{18} = -159.3^{\circ}$.



Ber. C 62.39,	H 6.41,	CH_3O 8.96,	OH 14.74,	N 8.09,	Äquiv.-Gew. 346.188.
Gef. „ 62.63, „ 6.23,	„ 9.02, „ 14.76, „ 7.98,	„ 346.89.			

Darstellung von Oxykodeinon aus Base I und II.

Je 1 g der Base I oder II wurden mit 10 ccm 20-proz. Salzsäure 20 Min. am Wasserbade erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Soda oder Lauge gefällt. Die bei 100° getrocknete Base wurde mit wenig Chloroform aufgenommen, mit Alkohol verdünnt, die Hauptmenge des Chloroforms auf dem Wasserbade verjagt und durch Abkühlen zur Krystallisation gebracht. Die isolierten Krystalle schmolzen unt. Zers. bei $269-271^{\circ}$; ein Vergleichspräparat nach Freund und Speyer bei $269-272^{\circ}$. Der Misch-Schmp. aus beiden Substanzen lag bei $269-270^{\circ}$. — Der Schmelzpunkt der aus beiden

Präparaten hergestellten Oxime lag bei 273⁰ bzw. 272⁰; der Misch-Schmp. aus beiden Oximen bei 272⁰.

3.480 mg Sbst.: 8.780 mg CO₂, 1.980 mg H₂O. — 4.675 mg Sbst.: 11.786 mg CO₂, 2.750 mg H₂O. — 32.600 mg Sbst.: 10.40 ccm $\frac{1}{100}$ -n. Säure.

C₁₈H₁₉O₄N (313.156). Ber. C 68.97, H 6.11, Äquiv.-Gew. 313.156.
Gef. „ 68.81, 68.75, „ 6.37, 6.58, „ 313.46.

0.1081 g Sbst., in der ber. Menge Salzsäure zu 10.0 ccm gelöst: $\alpha_D = -1.18^0$ (l = 1 dcm, t = 18⁰); $[\alpha]_D^{18} = -109.2^0$.

Oxy-kodeinon nach Freund und Speyer: 0.1165 g Sbst., wie oben gelöst: $\alpha_D = -1.28^0$; $[\alpha]_D^{18} = -109.9^0$.

41. Stefan Goldschmidt, Paul Askenasy und Hermann Grimm: Über die Bildung von Säuren aus Aldehyden und Wasserdampf.

[Aus d. Organ. Laborat. d. Techn. Hochschule, Karlsruhe.]

(Eingegangen am 23. Dezember 1933.)

Den Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit bildete die Beobachtung, daß bei der katalytischen Oxydation von Äthylalkohol über Silber¹⁾ oder Kupfer neben Acetaldehyd stets Essigsäure in geringer Menge auftritt, die auch durch einen großen Überschuß an Sauerstoff nicht zu steigern ist. Dieser Befund legte die Deutung nahe, daß sich die Säure nicht aus Aldehyd und Sauerstoff, sondern durch Umsatz von Aldehyd und Wasserdampf gebildet hatte: $\text{I. } \text{CH}_3\text{CHO} + \text{H}_2\text{O} = \text{CH}_3\text{COOH} + \text{H}_2$. Bei Durchsicht der Literatur fanden wir einige qualitative Angaben, die sich im Sinne unserer Vermutungen deuten ließen. Nach T. Hara²⁾ entstehen bei der Dehydrierung von Äthylalkohol über Kupferoxyd etwa 7 % Essigsäure, nach W. H. Lazier und H. Adkins³⁾ tritt beim Überleiten von Alkohol und Wasserdampf über Zinkoxyd eine sauer reagierende Flüssigkeit auf. E. F. Armstrong und P. Hilditch⁴⁾ haben aus Wasserdampf, Wasserstoff und Acetaldehyd über Kupfer bei 300⁰ 1.9 % Essigsäure erhalten. Auch in der Patent-Literatur⁵⁾ finden sich einige Angaben, welche in die gleiche Richtung weisen.

Die Frage, auf Grund welcher Reaktion die Säure aus dem Aldehyd sich bildet, hat nur zwei Autoren beschäftigt: Nach Lazier und Adkins³⁾ soll aus dem Aldehyd zunächst Ketten entstehen, das durch Wasser in Essigsäure übergeht. Nach K. Roka⁶⁾ soll aus Aldehyd und Wasser eine direkte Bildung von Säure stattfinden. Experimentelle Grundlagen für die geäußerten Anschauungen wurden nicht beigebracht.

Wenn die oben geäußerte Ansicht über die Entstehung der Essigsäure bei der Oxydation von Äthylalkohol richtig war, so mußte es möglich sein, eine Mischung von Aldehyd und Wasserdampf über geeigneten Kata-

¹⁾ C. 1928, II 289.

²⁾ C. 1926, II 2567.

³⁾ Journ. physical Chem. 30, 895 [1926].

⁴⁾ Proceed. Roy. Soc. 97, 259 [1920].

⁵⁾ Engl. Pat. 302759, 602820; Franz. Pat. 675076; Engl. Pat. 330350.

⁶⁾ Engl. Pat. 302579.