

denartigen Zusammenhanges zwischen Stärke und Wirkung von Säuren mit Hilfe der Ionentheorie und der Lehre vom Wechsel der Valenz (Sauerstoff zwei- und vierwertig, Stickstoff drei- und fünfwertig) auf später verschoben werden.

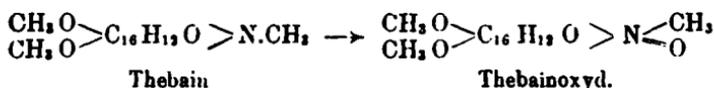
**508. Martin Freund und Edmund Speyer:
Einwirkung von Wasserstoffsperoxyd auf Thebain, Morphin
und dessen Äther.**

[Mitteilung aus dem Chemischen Institut des Physikalischen Vereins und der Akademie zu Frankfurt a. M.]

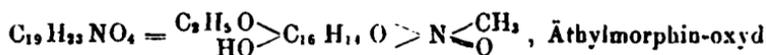
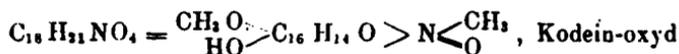
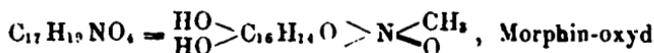
(Eingegangen am 14. November 1910.)

Bei Versuchen, das Thebain, $C_{15}H_{21}NO_3$, zu oxydieren, haben wir schon vor längerer Zeit¹⁾ beobachtet, daß das Alkaloid beim Digerieren mit 30-proz. Wasserstoffsperoxyd in Lösung geht und dann auf Zusatz von Salzsäure ein Chlorhydrat, $C_{15}H_{21}NO_4 \cdot HCl$, liefert.

Da die neue Substanz mit schwelliger Säure wieder in das Thebain zurückverwandelt wird, so ist sie zu der Klasse der Aminoxyde zu zählen und ihre Bildung folgendermaßen zu formulieren:



Ebenso wie Thebain lassen sich auch Morphin und seine Äther das Kodein (Methylmorphin) und Dionin (Äthylmorphin) durch Wasserstoffsperoxyd leicht in die Aminoxyde



überführen.

Während die meisten Aminoxyde in saurer Lösung Jodkalium unter Jodabscheidung zersetzen, zeigen die von uns erhaltenen Basen eine bemerkenswerte Beständigkeit. Sie bilden Jodhydrate, die sich aus Wasser ohne Zersetzung krystallisieren lassen und Stärkelösung

¹⁾ Vergl. Ztschr. f. angew. Chem. 1909, 2472.

— auch bei Gegenwart von verdünnter Schwefelsäure und Zusatz von Eisensulfat — nicht bläuen.

Von Interesse ist ferner das physiologische Verhalten der neuen Substanzen. Während die Alkaloide der Morphinumgruppe, wie bekannt, schon in geringer Quantität außerordentlich intensive Wirkungen im Organismus hervorrufen, sind die neuen Substanzen, wie Hr. Prof. Dr. Heinz in Erlangen festgestellt hat, nahezu unwirksam. Obwohl durch die Anlagerung von Sauerstoff an den Stickstoff der Alkaloidkomplex nur ganz unwesentlich modifiziert wird, so ist diese geringfügige Änderung dennoch ausreichend, um die Aufnahme der Körper durch die Nervensubstanz und dadurch deren Wirksamkeit zu verhindern. Auch vermag der Organismus anscheinend nicht, das an den Stickstoff angelagerte Sauerstoffatom — welches durch chemische Agenzien so leicht entfernt wird — zu reduzieren, sonst müßte die charakteristische Alkaloidwirkung, wenn auch verzögert, eintreten. Auffällige Änderungen der physiologischen Wirkungen sind schon früher von anderen Forschern beim Übergang von Methylpiperidin, Brucin und Strychnin in die entsprechenden Aminoxyde beobachtet worden.

Durch Einwirkung von Schwefelsäure auf die Oxyde des Morphins und Kodeins erhielten wir Sulfosäuren, mit deren Studium wir zurzeit noch beschäftigt sind.

Thebain-oxyd, $C_{19}H_{21}NO_4$.

5 g Thebain wurden mit 5 ccm 30-proz. Wasserstoffsperoxyd auf dem Wasserbade unter beständigem Rühren so lange erhitzt, bis die stark schäumende Masse sich in eine klare Lösung verwandelt hatte. Die gelbgefärbte Flüssigkeit wurde nach dem Erkalten mit konzentrierter Salzsäure versetzt, worauf bald Abscheidung des Chlorhydrats in Krystallen erfolgte. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Aus der Lösung in heißem Alkohol scheidet sich das Salz in verfilzten, farblosen Nadeln ab, welche bei 238 — 239° unter Zersetzung schmelzen. Auch aus Wasser läßt es sich krystallisieren.

0.2027 g Subst. (bei 110° getr.): 0.4675 g CO_2 , 0.1145 g H_2O . — 0.2000 g Subst.: 0.2667 g AgJ (nach Zeisel).

$C_{19}H_{21}NO_4, HCl$. Ber. C 62.7, H 6.05, O CH_3 17.05.

Gef. » 62.9, » 6.27, » 17.59.

Eine wäßrige Lösung des Chlorhydrats wurde mit Soda versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Beim Verdunsten desselben hinterblieb die Base als zähflüssiger Rückstand, der mit Äther verrieben, fest wurde und unscharf gegen 80° schmolz. Als die Lösung des Chlorhydrats in wäßriger, schweflicher Säure gelinde erwärmt und dann

mit Ammoniak gefällt wurde, ließ sich aus dem Niederschlag Thebain vom Schmp. 193° isolieren.

Morphin-oxyd, $C_{17}H_{19}NO_4$.

20 g fein pulverisiertes Morphin wurden längere Zeit mit 20 ccm 30-proz. Wasserstoffsuperoxyd auf dem Wasserbade digeriert, wobei, ohne daß völlige Lösung einzutreten braucht, Übergang in das Aminoxyd stattfindet. Das abgesaugte Produkt, welches sowohl in Alkohol als auch in Wasser schwer löslich ist, wird am besten aus 50-proz. Alkohol umkrystallisiert und daraus in kleinen, prismatischen Krystallen vom Schmp. -275° erhalten.

0.1921 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.4810 g CO_2 , 0.1123 g H_2O .

$C_{17}H_{19}NO_4$. Ber. C 67.77, H 6.31.

Gef. » 68.20, » 6.49.

In Ligroin, Aceton, Benzol und Chloroform ist die Base unlöslich. Ihre wäßrige Lösung reagiert schwach sauer; sie gibt (wenn sorgfältig durch Krystallisation von anhaftendem Wasserstoffsuperoxyd befreit) mit Jodzink-Stärke-Lösung keine Blaufärbung, selbst nicht nach Zusatz von Eisenvitriol.

Mit verdünnter Salpetersäure liefert die Base ein aus Wasser gut krystallisierendes Nitrat vom Schmp. 206—208°, welches mit Ammoniumhydroxyd das Aminoxyd zurückerliefert.

Das aus Wasser umkrystallisierte Morphinoxynitrat hat die Zusammensetzung $C_{17}H_{19}NO_4, HNO_3 + 1\frac{1}{2}H_2O$.

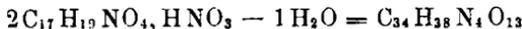
I. 0.2986 g Sbst. (lufttr.): 0.5655 g CO_2 , 0.1670 g H_2O . — II. 0.1849 g Sbst. (lufttr.): 0.3526 g CO_2 , 0.1097 g H_2O .

$C_{17}H_{19}NO_4, HNO_3 + 1\frac{1}{2}aq.$

Ber. C 51.65, H 5.98.

Gef. I. » 51.65, II. 52.01, » I. 6.214, II. 6.64.

Beim Trocknen auf 150° entweicht nicht nur das Krystallwasser, sondern es verlieren außerdem 2 Mol. Morphinoxynitrat 1 Mol. Konstitutionswasser, so daß ein Produkt von der Zusammensetzung



zurückbleibt.

0.5592 g Sbst. (bei 150° getr.): 0.0518 g H_2O . — 0.8270 g Sbst. (bei 150° getr.): 0.0734 g H_2O . — 1.0314 g Sbst. (bei 150° getr.): 0.0930 g H_2O .

Ber. $2H_2O$ 9.21. Gef. $2H_2O$ 9.26, 8.87, 9.01.

0.1912 g Sbst. (bei 150° getr.): 0.3984 g CO_2 , 0.1041 g H_2O . — 0.1113 g Sbst. (bei 150° getr.): 0.2322 g CO_2 , 0.0625 g H_2O . — 0.1015 g Sbst. (bei 150° getr.): 0.2134 g CO_2 , 0.0531 g H_2O . — 0.3373 g Sbst. (bei 150° getr.): 23.2 ccm N (18°, 759 mm).

$C_{24}H_{38}N_4O_{12}$: Ber. C 57.40, H 5.35, N 7.80.
Gef. » 56.82, 56.91, 57.42, » 6.04, 6.23, 5.92, » 8.19.

Bei der Krystallisation des entwässerten Morphinoxynitrats aus Wasser wird sowohl das Krystallwasser als auch das Konstitutionswasser wieder aufgenommen.

Kodein-oxyd, $C_{18}H_{21}NO_4$.

20 g fein gepulvertes Kodein wurden mit der gleichen Menge 30-proz. Wasserstoffsuperoxydlösung auf dem Wasserbade erwärmt, wobei unter starkem Aufschäumen nach einiger Zeit Lösung eintrat. Beim Erkalten entstand ein dicker Krystallbrei, der, abgesaugt und aus wenig Wasser umkrystallisiert, rechtwinklige Tafeln vom Schmp. 230—231° ergab. Dieselben enthalten etwas Wasserstoffsuperoxyd, welches durch öfteres Umkrystallisieren oder Trocknen bei 110° entfernt werden kann. Die Ausbeute an Kodeinoxid ist nahezu quantitativ.

0.1922 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.4838 g CO_2 , 0.1207 g H_2O .

$C_{18}H_{21}NO_4$. Ber. C 68.57, H 6.66.

Gef. » 68.64, » 6.98.

Von den Salzen des Kodeinoxids ist das Chlorid leicht löslich. Bromid, Jodid und Nitrat lassen sich leicht krystallisiert erhalten, Letzteres bildet asbestartige Nadeln vom Schmp. 187°. Analysiert wurde das Bromhydrat, das bei 196° schmilzt.

0.1732 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.0794 g AgBr.

$C_{18}H_{21}NO_4 \cdot HBr$. Ber. Br 20.25. Gef. Br 19.51.

Bei einem Versuch, das Kodeinoxid mit Chromsäure zu oxydieren, trat Rückbildung von Kodein ein.

Äthylmorphin-oxyd, $C_{19}H_{23}NO_4$.

5 g im Vakuum getrocknetes Äthylmorphin wurden mit der gleichen Menge 30-proz. Wasserstoffsuperoxyd bis zur Lösung auf dem Wasserbade digeriert. Die Flüssigkeit erstarrte nach einiger Zeit zu einem Krystallbrei, der, abgesaugt und aus wenig Wasser umkrystallisiert, schöne, verfilzte Nadeln vom Schmp. 220—221° ergab. Das so erhaltene Äthylmorphinoxid bildet ein in Wasser leicht lösliches Chlorhydrat, Sulfat und Nitrat. Das Jodhydrat bildet schöne, aus heißem Wasser krystallisierende, langgestreckte Tafeln.

0.2197 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.5612 g CO_2 , 0.1429 g H_2O .

$C_{19}H_{23}NO_4$. Ber. C 69.30, H 7.00.

Gef. » 69.66, » 7.22.

Reines Äthylmorphinoxid gibt, mit Jodzink-Stärke-Lösung versetzt, selbst bei Zugabe von Eisenvitriol keine Blaufärbung.

Über die physiologische Prüfung von Morphinoxyd-Nitrat und Kodeinoxyd berichtet Hr. Prof. Dr. Heinz folgendes:

Morphinoxyd-Nitrat. In Wasser leicht löslich, lokal ohne Wirkungen. Die Substanz besitzt, verglichen mit Morphin, außerordentlich geringe physiologische Wirkungen. Beim Frosch sind Dosen bis zu 0.05 g wirkungslos. Beim Kaninchen erzeugen Injektionen von 0.1 g keinerlei ausgesprochene Wirkungen, insbesondere keine Morphinwirkungen: keine Betäubung, Schmerzstillung oder Schlaferzeugung, keine ausgesprochene Atmungsverlangsamung (welch letztere schon bei 0.001 g Morphin deutlich, bei 0.01 sehr ausgesprochen ist). Die Substanz ist somit ungiftig und unwirksam, was wohl mit anderen an Oxydationsprodukten des Morphins gemachten Erfahrungen übereinstimmt.

Kodeinoxyd (Base), mit wenig Salzsäure zu 5-proz. Lösung gelöst: Ist lokal wie resorptiv ohne ausgesprochene Wirkung. 0.05 g beim Frosch, 0.1 g beim Kaninchen sind unwirksam. Es tritt keine Atmungsverlangsamung ein, kein Schlaf, keine Betäubung (auch keine Steigerung der Reflexerregbarkeit, welche bei Kodein bei gewissen Tierarten beobachtet wird).

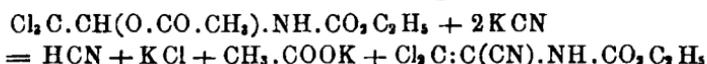
509. Otto Diels und Armenak Gukassianz: Über Chloral-urethan.

(II. Mitteilung.)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 14. November 1910.)

Gelegentlich einer Untersuchung über Chloral-urethan haben O. Diels und C. Seib¹⁾ die Beobachtung gemacht, daß die Acetylverbindung der genannten Substanz durch Cyankalium in eigenartiger Weise zersetzt wird. Nach der Gleichung:



entsteht hierbei ein Nitril, welches 2 an einem doppelt gebundenen Kohlenstoffatom haftende Chloratome enthält.

Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit dieser Verbindung und sucht den Nachweis zu erbringen, daß ihr wirklich die ursprünglich angenommene Struktur:



zukommt.

Dies ergibt sich zunächst aus den Spaltungsreaktionen mit Ozon und Salpetersäure.

¹⁾ Diese Berichte 42, 4062 [1909].