

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).

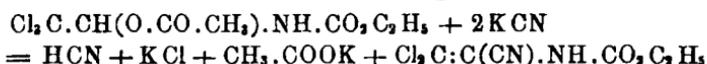
509. Otto Diels und Armenak Gukassianz: Über Chloral-urethan.

(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:



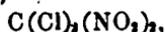
zukommt.

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

¹⁾ Diese Berichte 42, 4062 [1909].

Im ersteren Falle entstehen Phosgen und ein Oxalsäurederivat:
 $\text{Cl}_2 \text{C} : \text{C}(\text{CN}) \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}_2 \text{C}_2 \text{H}_5 + \text{Ozon} \rightarrow \text{COCl}_2 + \text{CO}(\text{CN}) \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}_2 \text{C}_2 \text{H}_5$,
 das nicht näher untersucht, sondern durch Verseifung in Oxal-
 säure übergeführt und als solche charakterisiert wurde.

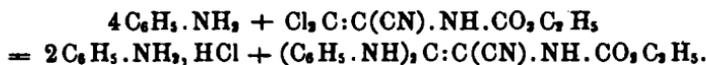
Bei der Spaltung mit Salpetersäure wird als eine Komponente
 Dichlor-dinitro-methan,



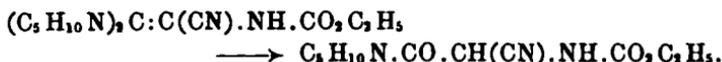
erhalten, während der Rest des Moleküls auch in diesem Falle in
 Oxalsäure übergeht.

Die weitere Untersuchung erstreckte sich auf das Verhalten des
 Nitrils gegen Amine und Alkoholate, die beide die Substanz mit
 überraschender Leichtigkeit verändern. Die hierbei gewonnenen Re-
 sultate stehen gleichfalls mit der oben angeführten Strukturformel des
 Nitrils im Einklang.

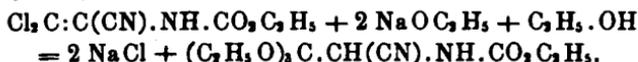
Von Aminen kamen Äthylamin, Anilin und Piperidin zur An-
 wendung. Sie wirken sämtlich in der Weise auf das Nitril ein, daß
 an Stelle je eines Halogenatoms ein Aminrest in das Molekül
 eintritt, z. B.:



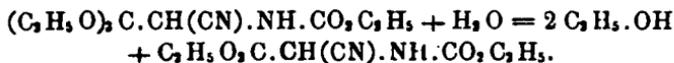
Das primäre Reaktionsprodukt mit Piperidin konnte in reinem
 Zustande nicht gefaßt werden, doch läßt es sich sehr leicht in ein
 wohlcharakterisiertes Piperidid überführen:



Auch von Alkoholaten wird das Molekül des Nitrils sehr leicht
 verändert. Aber hierbei werden nicht bloß die beiden Halogenatome
 durch den Oxalkylrest ersetzt, sondern gleichzeitig auch noch 1 Mol.
 des betreffenden Alkohols an die Doppelbindung addiert. Mit Na-
 triumäthylat spielt sich demnach folgender Vorgang ab:



Das entstehende Produkt, das die charakteristische Gruppe eines
 Orthoesters enthält, läßt sich dementsprechend durch sehr vorsich-
 tige Verseifung in den Ester der normalen Säure überführen:



Es unterliegt keinem Zweifel, daß dieser durch weitere Ver-
 seifung entweder in Carboxäthylamino-malonsäure oder direkt in Car-
 boxäthyl-glycin umgewandelt werden kann; doch wurde auf diese Fest-

stellung verzichtet, weil einmal die Beschaffung größerer Mengen des letztgenannten Esters mit ziemlich erheblichen Schwierigkeiten verknüpft ist und außerdem von einer solchen Umwandlung keine wesentlich neuen Gesichtspunkte zu erwarten waren.

Spaltung des Nitrils durch Ozon.

1 g Nitril wird in der Kälte in der gerade ausreichenden Menge Chloroform gelöst und durch die angewärmte Lösung fünf Stunden lang ein mäßig starker Ozonstrom geleitet, wobei dafür zu sorgen ist, daß die Temperatur ungefähr die gleiche bleibt und das verdunstete Chloroform ersetzt wird. Hierbei beobachtet man nach einiger Zeit den erstickenden, für Phosgen charakteristischen Geruch. Nach fünf Stunden wird der Versuch unterbrochen und das Chloroform im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure abgedunstet, wobei ein schwer bewegliches Öl zurückbleibt. Zu diesem fügt man 1 ccm konzentrierte Salzsäure hinzu und verdünnt dann die Lösung mit etwas Wasser. Nach Zusatz von Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion fällt ein krystallinischer Niederschlag aus, den man in verdünnter Schwefelsäure löst und mit Äther ausschüttelt. Wird nunmehr der ätherische Auszug verdampft, so hinterbleibt eine krystallinische Substanz vom Schmelzpunkt und den sonstigen Eigenschaften der Oxalsäure.

Einwirkung von konzentrierter Salpetersäure auf das Nitril.

2 g Nitril werden mit ca. 15 ccm konzentrierter Salpetersäure erwärmt, wobei nach einiger Zeit eine heftige Reaktion unter gleichzeitiger Entwicklung von Stickoxyden eintritt. Nachdem diese beendet ist, wird noch einige Zeit erwärmt, dann mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und die Reaktionsflüssigkeit aus einem Destillationskolben abdestilliert. Hierbei geht mit den Wasserdämpfen ein stark zu Tränen reizendes Öl über. Um dieses zu isolieren, haben wir das Destillat mit Äther extrahiert und den ätherischen Auszug in einem Vakuumexsiccator eingedunstet. Hierbei bleibt ein farbloses, stechend riechendes Öl zurück, das, mit alkoholischer Kalilauge erwärmt, sich sofort in eine gelb gefärbte, krystallinische Substanz verwandelt, die durch Absaugen von der Mutterlauge getrennt und zur Reinigung aus Wasser umkrystallisiert wird. Sie löst sich leicht in warmem Wasser, sehr schwer dagegen in Alkohol. Beim Erhitzen im Capillarrohr fängt sie bei 145° an, sich zu zersetzen. Diese Löslichkeitsverhältnisse und das Verhalten beim Erhitzen stimmen genau überein mit

den Angaben über das Kaliumsalz des Dinitro-dichlor-methans.

Die in dem Destillationskolben zurückgebliebene Flüssigkeit wird in einer Platinschale zur Trockne eingedampft. Der Rückstand, eine krystallinische Substanz, wird aus Wasser umkrystallisiert, abfiltriert und im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure getrocknet. Der Schmelzpunkt -101° — und die Chlorcalcium-Reaktion erbringen den Beweis für die Identität mit Oxalsäure.

Einwirkung von Äthylamin auf das Nitril,
 $(C_2H_5.NH)_2C:C(CN).NH.CO_2C_2H_5$.

1 g Nitril wird in überschüssigem, absolutem Äther gelöst und zu dieser Lösung unter guter Eiskühlung 1 g Äthylamin zugegeben. Nach kurzer Zeit entsteht ein krystallinischer Niederschlag. Zur Vervollständigung der Reaktion wird das Gemisch 3—4 Stunden sich selbst überlassen und dann filtriert. Zur Trennung von dem gleichfalls abgeschiedenen salzsauren Äthylamin wird der Niederschlag mit wenig Wasser behandelt, die zurückbleibende krystallinische Substanz abgesaugt und mit kaltem Wasser ausgewaschen. Zur Reinigung wird sie aus Essigester umkrystallisiert, aus dem sie in sehr schön ausgebildeten, glänzenden, flachen Tafeln erhalten wird. Die Ausbeute an dem reinen Produkt beträgt 0.5—0.7 g.

Zur Analyse wurde die Substanz im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure getrocknet.

0.1578 g Sbst.: 0.3078 g CO_2 , 0.1136 g H_2O . — 0.1671 g Sbst.: 35.2 ccm N (17° , 771 mm).

$C_{10}H_{18}O_2N_4$. Ber. C 53.09, H 7.96, N 24.77.
 Gef. » 53.19, » 8.05, » 24.67.

Im Capillarrohr erhitzt, schmilzt die Verbindung scharf bei 104° (korr.). Sie ist in heißem Wasser schwer löslich und bildet beim Auskrystallisieren ein lockeres Gefüge von schönen, langen, seidenartigen Nadeln. In Methyl- und Äthylalkohol, sowie Chloroform, Benzol und Aceton ist sie dagegen außerordentlich leicht, in Petroläther und Äther schwer löslich.

Einwirkung von Anilin auf das Nitril,
 $(C_6H_5.NH)_2C:C(CN).NH.CO_2C_2H_5$.

5 g Nitril werden mit 12 ccm Anilin in einem weiten Reagensglase zusammengebracht, wobei eine klare Lösung entsteht, die $1\frac{1}{2}$ Stunden im siedenden Wasserbade erhitzt wird. Hierbei färbt sich das Reaktionsgemisch allmählich braun und erstarrt schließlich unter reichlicher Krystallabscheidung. Dann werden 15 ccm 50-pro-

zentiger Essigsäure hinzugegeben, wobei wieder eine klare Lösung entsteht. Überläßt man die letztere etwa 12 Stunden bei 0° sich selbst, so erfolgt eine reichliche Abscheidung von mikroskopisch kleinen, harten Krystallen. Dieselben werden auf der Pumpe scharf abgesaugt und auf einer Tonplatte abgepreßt. Zur weiteren Reinigung wird die Substanz zweimal aus wenig Methylalkohol umkrystallisiert. Die Ausbeute beträgt 2 g.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 105° getrocknet.

0.1784 g Sbst.: 0.4396 g CO₂, 0.0895 g H₂O. — 0.1515 g Sbst.: 23 ccm N (17°, 751 mm).

C₁₈H₁₈O₂N₄. Ber. C 67.08, H 5.59, N 17.39.
Gef. » 67.21, » 5.62, » 17.32.

Der Schmelzpunkt der Verbindung liegt zwischen 166° und 167° (korr.). Sie ist unlöslich in Wasser und Petroläther, schwerer löslich in Äther, leicht in Benzol, Alkohol, Chloroform, Aceton, Essigäther.

Einwirkung von Piperidin auf das Nitril,
C₅H₁₀N.CO.CH(CN).NH.CO₂C₂H₅.

Man löst 4 g des Nitrils in überschüssigem Äther und gibt dazu eine ätherische Lösung von 6.5 g Piperidin, worauf sofort eine Abscheidung von salzsaurem Piperidin eintritt. Zur Vervollständigung der Reaktion läßt man das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen und filtriert alsdann. Die abgeschiedene Menge von salzsaurem Piperidin beträgt 4.65 g, was genau der nach der Gleichung berechneten Menge entspricht. Das ätherische Filtrat wird zuerst auf dem Wasserbade, dann im Exsiccator verdunstet, wobei ein ziemlich schwer bewegliches Öl zurückbleibt. Wird dieses unter guter Eiskühlung mit 6 ccm konzentrierter Chlornitrosylsäure (37%) versetzt, so entsteht unter Erwärmung eine klare Lösung. Auf Zusatz von ca. 3 ccm Wasser scheidet sich ein Öl aus, das beim Reiben in kurzer Zeit zu einer krystallinischen Masse erstarrt. Die Krystalle werden auf einer kleinen Nutsche scharf abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen. Die Ausbeute an diesem Rohprodukt beträgt 3.7 g.

Zur Analyse wurde die Substanz zweimal aus wenig Methylalkohol umgelöst und bei 56° über Phosphorperoxyd getrocknet.

0.1780 g Sbst.: 0.3624 g CO₂, 0.1160 g H₂O. — 0.1840 g Sbst.: 0.2714 g CO₂, 0.0866 g H₂O. — 0.1549 g Sbst.: 23.3 ccm N (16°, 767 mm).

C₁₁H₁₇O₂N₃. Ber. C 55.23, H 7.11, N 17.57.
Gef. » 55.52, 55.24. » 7.29, 7.11, » 17.63.

Die Verbindung schmilzt unscharf zwischen 131.5° und 132.5° (korr.). Sie ist in Wasser nur in der Hitze und zwar schwer löslich;

in Petroläther löst sie sich gleichfalls schwer; dagegen leicht in den anderen üblichen Lösungsmitteln.

Einwirkung von Natriummethylat und -äthylat auf
das Nitril.



2 g Nitril werden in 10 ccm erwärmtem absolutem Methylalkohol gelöst, mit einer Lösung von 0.67 g Natrium in ca. 15 ccm absolutem Methylalkohol versetzt und das Gemisch ca. eine Stunde auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. Da das sich bei fortschreitender Reaktion abscheidende Chlornatrium ein ungleichmäßiges Sieden verursacht, so ist es notwendig, beständig zu rühren. Darauf wird vom Chlornatrium, dessen Menge 0.9 g statt 1.14 g der Theorie beträgt, abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure eingedunstet. Es verbleibt dabei ein gelbliches Öl, das mit Chlornatrium-Krystallen verunreinigt ist. Man fügt hinzu ca. 6 ccm eiskaltes Wasser, wobei das noch vorhandene Kochsalz in Lösung geht und das Öl krystallinisch erstarrt. Nach einigem Stehen in Eis wird die Krystallmasse auf der Nutsche scharf abgesaugt, mit wenig eiskaltem Wasser nachgewaschen und auf einer Tonplatte abgepreßt. Das Rohprodukt wird aus Äther umgelöst, wobei von einem kleinen, in Äther unlöslichen Rest zu filtrieren ist. Die Ausbeute beträgt 1.1 g Rohprodukt und 0.7 g reine Substanz. Das so erhaltene Produkt, welches, im Capillarrohr erhitzt, zwischen 86° und 87° (korr.) schmilzt, wurde zur Analyse über Chlorcalcium getrocknet.

0.1454 g Sbst.: 0.2482 g CO_2 , 0.0891 g H_2O . — 0.1715 g Sbst.: 17.7 ccm N (17°, 762 mm).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2$. Ber. C 46.55, H 6.89, N 12.06.

Gef. » 46.55, » 6.87, » 11.95.

Die Verbindung ist sehr leicht löslich in Chloroform, Aceton, Essigester, Methylal und Alkohol; schwerer in Wasser, Petroläther und Äther.



2 g Nitril werden in warmem absolutem Methylalkohol gelöst und dazu eine Lösung von 0.67 g Natrium in ca. 15 ccm Äthylalkohol hinzugefügt. Darauf wird das Gemisch eine Stunde auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt, wobei sich allmählich ein aus Chlornatrium bestehender Niederschlag bildet. Alsdann wird von dem letzteren abfiltriert und der überschüssige Alkohol aus dem Filtrat im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure abgedunstet. Dabei bleibt zunächst eine ölarartige Substanz zurück, die mit 20 ccm Eiswasser versetzt wird. Nach längerem Reiben erstarrt das Öl krystallinisch.

Man trennt die Krystalle von der Mutterlauge durch scharfes Absaugen und wäscht mit verdünntem Alkohol nach. Das Rohprodukt wird zur weiteren Reinigung in warmem Alkohol gelöst und mit heißem Wasser bis zur Entstehung eines bleibenden Niederschlages versetzt. Beim Erkalten scheidet sich der Körper in schönen, feinen Nadeln aus, deren Menge 0.7 g beträgt. Zur Analyse wurde die Substanz über Schwefelsäure im Vakuum getrocknet.

0.1588 g Sbst.: 0.2949 g CO₂, 0.1106 g H₂O. — 0.1873 g Sbst.: 12.1 ccm N (23°, 761 mm).

C₁₂H₂₂O₅N₂. Ber. C 52.55, H 8.03, N 10.21.

Gef. » 52.30, » 8.04, » 9.94.

Die Verbindung schmilzt bei 56°. Sie ist sehr leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Aceton und Äther; schwer löslich in Petroläther, aus dem sie in sehr langen, glänzenden Nadeln erhalten wird.

Verseifung des Orthoesters mit Eisessig.



2 g des mit Natriummethylat erhaltenen Orthoesters werden in 5 ccm Eisessig gelöst und eine Stunde lang zum schwachen Sieden erhitzt. Wird alsdann die warme Lösung mit 6 ccm Wasser versetzt, so scheidet sich beim Erkalten ein schön krystallisierter Körper aus. Er wird abgesaugt und mit kaltem Wasser ausgewaschen. Die Ausbeute beträgt 0.6 g.

Zur Analyse wurde die Substanz zweimal aus mit etwas Wasser verdünntem Methylalkohol umkrystallisiert und über Phosphorpentoxyd bei 56° getrocknet.

0.1778 g Sbst.: 0.2921 g CO₂, 0.0884 g H₂O. — 0.1481 g Sbst.: 0.2446 g CO₂, 0.0734 g H₂O. — 0.1743 g Sbst.: 23 ccm N (25°, 761 mm).

C₇H₁₀O₄N₂. Ber. C 45.12, H 5.40, N 15.07.

Gef. » 44.83, 45.05, » 5.56, 5.54, » 14.81.

Im Capillarrohr erhitzt, sintert die Substanz bei 129° und schmilzt bei 130.5° (korr.). Sie ist leicht löslich in Aceton, Chloroform, Alkohol und Eisessig; schwer löslich in Äther und Wasser, so gut wie unlöslich in Petroläther. Von Alkali wird die Substanz leicht aufgenommen und fällt beim Ansäuern unverändert aus.