

Der Kolbeninhalt bildete zunächst eine hellgelbe Flüssigkeit und einen Bodensatz, der aus Anthrachinon und dem in kaltem Benzol schwer löslichen Chinolin-Derivate bestand. Nach 3-wöchiger Insolation war die Flüssigkeit dunkelgelb, der Bodensatz heller gelb gefärbt. Bei Beendigung der Belichtung bestand der Kolbeninhalt aus einer klaren, gelben Flüssigkeit und einem weißen Bodensatz.

Aufarbeitung wie oben. Ergebnis: 2.6 g [2'-Phenyl-4'-chinolyl]-propandiol-(1.3)-Chlorhydrat (Schmp. 195<sup>0</sup>), 0.06 g eines braunen, harzartigen Produktes, in dessen salzsauren Lösungen auf Zusatz von Quecksilberchlorid und Kaliumchromat undeutlich kristallisierte Fällungen entstanden, und Rückgewinnung von 1.95 g Anthrachinon.

Diese Untersuchung wird fortgesetzt.

### 65. Edmund Speyer und August Popp:

#### Über die Einwirkung von Ozon auf Dihydro-kodein und Äthyl-dihydro-morphin. (Ein Beitrag zur Aufspaltung des Morphin-Moleküls.)

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

(Eingegangen am 5. Januar 1926.)

Pschorr und Einbeck<sup>1)</sup> haben in einer vorläufigen Mitteilung die Einwirkung von Ozon auf eine wäßrige Lösung von Thebain-Chlorhydrat studiert und sind hierbei zu einer Verbindung von der Summenformel  $C_{16}H_{21}O_5N$  gelangt, welche sie  $\alpha$ -Thebaizon nannten.

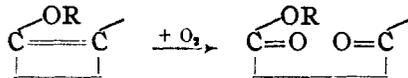
Dieses  $\alpha$ -Thebaizon, das sich vom Thebain durch den Mehrgehalt von  $O_2$  unterscheidet, besitzt noch die beiden im Thebain vorhandenen Methoxylgruppen. Ein Sauerstoffatom des  $\alpha$ -Thebaizons ist an ein Kohlenstoffatom doppelt gebunden, was durch die Bildung eines Monosemicarbazons zum Ausdruck gebracht wird. Da das  $\alpha$ -Thebaizon aus seinen sauren Lösungen durch Soda gefällt, aber in Natronlauge wieder gelöst wird, so ergab sich daraus die nächstliegende Vermutung, daß das  $\alpha$ -Thebaizon phenolischen Charakter besitzt. Diese Vermutung erwies sich als unzutreffend; denn durch Einleiten von Kohlensäure in die natron-alkalische Lösung erfolgte weder eine Fällung, noch die Rückbildung des Ausgangsproduktes.

Pschorr und Einbeck fanden, daß das  $\alpha$ -Thebaizon beim Behandeln mit fixen Alkalien Methylalkohol abspaltet unter Bildung des Natriumsalzes einer Säure. Der Beweis für diese Annahme wurde durch Titration des  $\alpha$ -Thebaizon-Chlorhydrates erbracht, aus der deutlich das Vorhandensein einer Carboxylgruppe hervorging.

Die beiden Autoren erklären den Reaktionsvorgang so, daß durch die Einwirkung von Natronlauge die Verseifung eines Methylesters zur Säure erfolgt. Die Sauerstoff-Brücke ist allem Anschein nach im  $\alpha$ -Thebaizon noch vorhanden, da Acetylierungs- und Benzoylierungsversuche erfolglos waren.

Die  $\alpha$ -Thebaizon-Bildung findet durch Pschorr und Einbeck in der Weise ihre Erklärung, daß im Thebain eine ungesättigte Bindung benachbart einem mit Sauerstoff verbundenen Kohlenstoffatom gespalten wird unter Anlagerung von Sauerstoff.

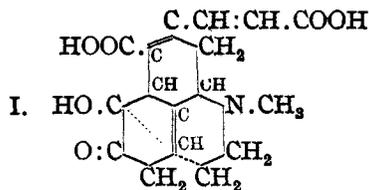
<sup>1)</sup> B. 40, 3652 [1907].



Die Frage, ob im  $\alpha$ -Thebaizon ein Aldehyd oder ein Keton vorliegt, ist bis heute nicht geklärt worden. Faltis und Heczko<sup>3)</sup> haben bezügliche Versuche mit Benzol-sulphydroxamsäure ausgeführt, konnten aber eine Aldehyd-Reaktion nicht wahrnehmen.

Durch die Pschorrsche Arbeit ist ein wertvoller Weg für die Konstitutionsaufklärung des Thebains angebahnt worden. Die Anwendung von Ozon in der Alkaloid-Chemie zur Konstitutionsaufklärung ist verhältnismäßig selten; sie ist bis vor kurzer Zeit nur ein einziges Mal in einer Arbeit von Seekles<sup>4)</sup> beschrieben, der Chinin und Cinchonin, bzw. ihre Acylverbindungen, durch Ozon in Aldehyde verwandelte.

Einen anderen Weg, durch oxydativen Abbau in die Konstitution der Morphin-Alkaloide einzudringen, verdanken wir Wieland und Kappelmaier<sup>5)</sup>, die durch Einwirkung von salpetriger Säure auf Morphin zu einer Dicarbonsäure gelangten. Sie besaß die Zusammensetzung  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}$  und wurde Morphinsäure (I) genannt.



Die Einwirkung von Ozon auf Thebain hatte, wie bereits erwähnt, die Bildung des  $\alpha$ -Thebaizons zur Folge. Über die von Pschorr<sup>5)</sup> angestellten Versuche mit Morphin und Kodein finden wir in der Literatur keine weiteren Angaben.

Wir haben deshalb in dieser Richtung die Versuche wieder aufgenommen, indem wir Kodein sowohl in neutraler als auch in ameisenaurer Lösung ozonisierten. Wir konnten hierbei wohl eine durchgreifende Veränderung des Kodeins beobachten. Es gelang jedoch nicht, ein krystallisiertes Produkt zu fassen. Möglicherweise ist an dem Mißlingen der Reaktion der ungesättigte Charakter des Kodeins schuld, der durch die von Knorr<sup>6)</sup> angenommene Doppelbindung in Stellung  $\Delta 8.14$  bedingt ist.

Von dieser Erwägung ausgehend, erschienen uns Versuche mit Dihydrokodein aussichtsreicher, da erfahrungsgemäß die Stabilität des Dihydrokodeins gegen oxydative Eingriffe eine größere ist.

Bei der Einwirkung von Ozon auf eine ameisenaurer Lösung von Dihydrokodein färbt sich die Lösung zuerst gelb, dann rotbraun, dunkelbraun und wird schließlich annähernd farblos. Die so erhaltene Flüssigkeit wurde nach Zugabe von Ammoniak wieder dunkelbraun. Mit Hilfe von Chloroform ließ sich aus der ammoniakalischen Lösung ein Öl isolieren, das nicht in krystallisiertem Zustande erhalten werden konnte. Dieses wasser-

<sup>3)</sup> M. 43, 377—385.

<sup>4)</sup> R. 42, 69—104 [1923].

<sup>5)</sup> A. 382, 306 [1911].

<sup>6)</sup> B. 40, 3652 [1907].

<sup>7)</sup> B. 40, 3341 [1907].

lösliche Öl hatte ausgesprochen basische Eigenschaften, was aus seiner Salzbildung hervorgeht. Chlorhydrat, Bromhydrat und Jodhydrat waren schön krystallisierte Verbindungen und besaßen die Summenformel  $C_{18}H_{23}O_5N$ ,  $HCl$  ( $HBr$ ,  $HJ$ ). Das Chlorhydrat war optisch rechtsdrehend.

Mit alkoholischer Pikrinsäure entstand ein Pikrat von der Zusammensetzung  $C_{24}H_{26}O_{12}N_4$ . Die tertiäre Natur des Stickstoffs zeigte sich in der glatten Bildung eines Jodmethylats von der Zusammensetzung  $C_{18}H_{23}O_5N$ ,  $CH_3J$ .

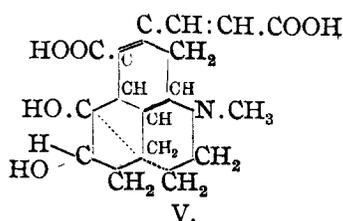
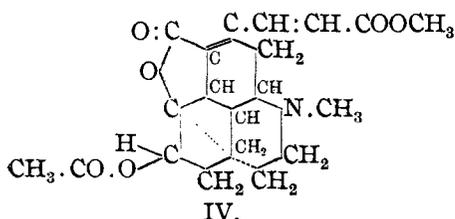
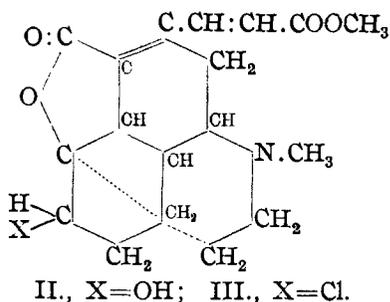
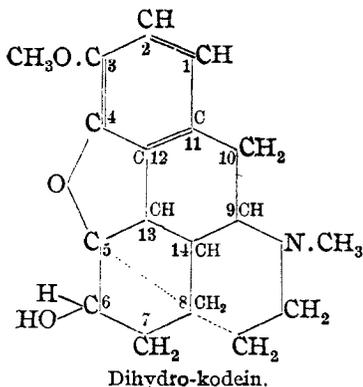
Da die Verbindung sich vom Ausgangsmaterial durch den Mehrgehalt von  $O_2$  unterscheidet, so war es wichtig, sich über die Funktionen der Sauerstoffatome zu orientieren. Es wurde festgestellt, daß die im Dihydro-kodein vorhandene sekundäre Alkoholgruppe auch in der neuen Verbindung erhalten geblieben war; denn mit Essigsäure-anhydrid ließ sich einerseits eine Monoacetylverbindung darstellen, die in Form ihres Pikrats von der Formel  $C_{26}H_{28}O_{13}N_4$  gefaßt werden konnte. Andererseits konnte bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid die alkoholische Hydroxylgruppe durch Chlor ersetzt werden. Die erhaltene Chloro-Verbindung von der Zusammensetzung  $C_{18}H_{22}O_4NCl$  lieferte außerdem ein Pikrat  $C_{24}H_{25}O_{11}N_4Cl$ .

Die Sauerstoff-Brücke des Dihydro-kodeins war erhalten geblieben, was aus der Unlöslichkeit der Verbindung in fixen Alkalien in der Kälte ersichtlich ist. Die Bildung eines Ketons oder eines Aldehyds konnte mit keinem der üblichen Reagenzien festgestellt werden. Auch Fehlingsche Lösung blieb unverändert. Die Zeiselsche Methoxyl-Bestimmung ergab die Anwesenheit einer Methoxylgruppe.

Die beiden in das Molekül neu eingetretenen Sauerstoffatome konnte man demnach nur im Benzolkern vermuten. Da eine Aldehyd-Bildung, wie bereits erwähnt, nicht eingetreten war, so kann für die Aufspaltung nur die Doppelbindung an den Kohlenstoffatomen  $\Delta$  3.4 des Benzolkerns in Betracht kommen. Es mußte somit das eine Sauerstoffatom am Kohlenstoffatom 3 unter Entstehung eines Esters, das andere Sauerstoffatom am Kohlenstoffatom 4 unter Bildung eines Lactons eingetreten sein.

Wenn diese Annahme richtig ist, dann mußte dieser Körper durch Verseifung entweder in eine Mono- oder in eine Dicarbonsäure übergehen. In der Tat ergab die elektrometrische Titration genau die für eine Dicarbonsäure berechneten Werte. Bei der Verseifung des Ozonisierungsproduktes mit Alkali gelang es, nach erfolgtem Neutralisieren und Eindampfen der Lösung durch Extraktion mit absol. Alkohol eine krystallisierende, die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts drehende Verbindung zu fassen, deren Analysenwerte auf die Formel  $C_{17}H_{23}O_6N$  stimmten. Die neue Substanz war in Wasser spielend leicht löslich und reagierte sauer. Die basischen Eigenschaften waren in dieser Aminosäure derart zurückgedrängt, daß weder eine Salzbildung noch eine Addition von Jodmethyl erfolgte. Die Methoxyl-Bestimmung nach Zeisel ergab, wie zu erwarten war, das Nichtvorhandensein einer Methoxylgruppe.

Auf Grund dieser Tatsachen dürfte dem Einwirkungsprodukt von Ozon auf Dihydro-kodein Formel II, dem entsprechenden Chloro-Derivat Formel III, dem Acetyl-Derivat Formel IV und der durch Verseifung entstandenen Verbindung Formel V zukommen:



Danach steht die hier erhaltene Dicarbonsäure in außerordentlich naher Verwandtschaft zu der von Wieland und Kappelmaier<sup>7)</sup> beschriebenen Morphinsäure (I).

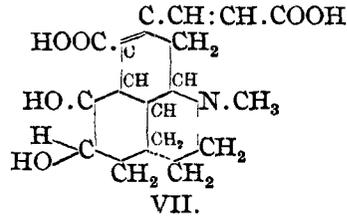
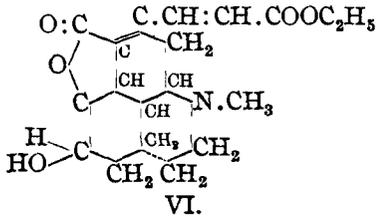
Bezüglich der Benennung des Einwirkungsproduktes von Ozon auf Dihydro-kodein schlagen wir einstweilen die Bezeichnung Ozo-dihydro-kodein vor. Die durch Verseifung erhaltene Säure bezeichnen wir unter Anlehnung an die von Wieland und Kappelmaier eingeführte Nomenklatur als Dihydro-morphinsäure. Singgemäß müßte dann die Wieland-Kappelmaiersche Säure wegen ihrer Keton-Eigenschaften Morphinon-säure heißen.

Wenn auch aus dem Vorhergegangenen ersichtlich ist, daß die Sprengung des Dihydro-kodeins an der Doppelbindung  $\Delta$  3.4 erfolgt ist, so konnte der Beweis dafür noch auf einem andern Wege erbracht werden. Läßt man unter den gleichen Bedingungen wie beim Dihydro-kodein Ozon auf das Dihydro-äthylmorphin einwirken, so ist ein dem Ozo-dihydro-kodein entsprechendes Ozo-dihydro-äthylmorphin zu erwarten, dessen Verseifungsprodukt mit dem aus dem Ozo-dihydro-kodein erhaltenen identisch sein müßte.

In der Tat ergab die Ozonisierung des Dihydro-äthylmorphins eine ölige Base, die ein gut kristallisierendes, rechtsdrehendes Jodhydrat von der Zusammensetzung  $C_{19}H_{25}O_5N$ , HJ lieferte. Bei der Verseifung dieser öligen Base mit Alkali konnte man nach erfolgter Neutralisation eine Aminosäure isolieren, deren Analysenwerte auf die Formel  $C_{17}H_{23}O_6N$  stimmten. Sowohl in der Krystallform als auch in der Löslichkeit und im Schmelzpunkt zeigte diese Aminosäure mit der auf anderem Wege, nämlich aus dem Ozo-dihydro-kodein erhaltenen Dihydro-morphinsäure, vollkommene Identität. Der Schmelzpunkt der Mischprobe ergab keine Depression.

<sup>7)</sup> A. 382, 306ff. [1911].

Damit steht die Doppelbindung  $\Delta$  3.4 als Ort der Aufspaltung einwandfrei fest. Für das Ozo-dihydro-äthylmorphin und für sein Verseifungsprodukt kommen die Formelbilder VI und VII in Betracht.

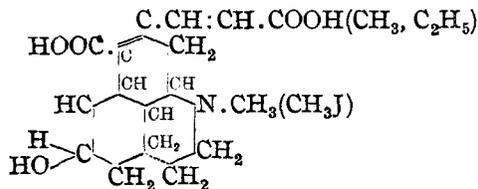


Es war nunmehr von Interesse, festzustellen, wie sich Ozo-dihydrokodein, Ozo-dihydro-äthylmorphin und Dihydro-morphinsäure reduzierenden Agenzien gegenüber verhalten, zumal alle drei Verbindungen zwei konjugierte Doppelbindungen in Stellung  $\Delta$  1.2,  $\Delta$  11.12 und die beiden ersteren eine Lacton-Bindung enthalten.

Bei der elektrolytischen Reduktion nach Tafel verwandelte sich das Ozo-dihydro-kodein in eine in Wasser sehr leicht lösliche und optisch rechtsdrehende Aminosäure, die gut krystallisierte und die Summenformel  $C_{17}H_{23}O_5N$  besaß. Die erhaltene Verbindung war kein Ester mehr; denn sowohl die Methoxyl-Bestimmung nach Zeisel, als auch ein Verseifungsversuch in alkalischer Lösung verliefen negativ. Ihr Charakter als Aminosäure dokumentierte sich durch die Bildung eines Pikrates  $C_{23}H_{26}O_{12}N_4$ .

Man kann die Reaktion in der Weise erklären, daß bei der elektrolytischen Reduktion in schwefelsaurer Lösung eine Verseifung des Methylesters in Stellung  $\Delta$  3 unter gleichzeitiger Addition von 1 Mol. Wasserstoff an die Lacton-Bindung erfolgt. Dementsprechend sind in dem Molekül zwei Carboxylgruppen vorhanden, während in Stellung  $\Delta$  5 ein Wasserstoffatom steht. Die neue Verbindung unterscheidet sich somit von der Dihydro-morphinsäure durch den Ersatz der Hydroxylgruppe in Stellung  $\Delta$  5 gegen Wasserstoff.

Die neue Verbindung bezeichnen wir als 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure und geben ihr die Konstitutionsformel VIII.



IX., Methylester-Jodmethylat; X., Methylester; XI., Äthylester.

Ist diese Annahme richtig, dann müßte auch das Ozo-dihydro-äthylmorphin bei der elektrolytischen Reduktion zu der gleichen Verbindung führen. In der Tat lieferte das Ozo-dihydro-äthylmorphin dieselbe 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure.

Eigenartigerweise sind demnach die beiden im Molekül vorhandenen Doppelbindungen in Stellung  $\Delta$  1.2,  $\Delta$  11.12 reduzierenden Agenzien gegenüber resistenter als die Lacton-Bindung.

Es war daher interessant, zu erfahren, ob die Doppelbindungen von Palladium-Wasserstoff angegriffen werden. Zu diesem Zwecke wurde das Ozo-dihydrokodein-Chlorhydrat in neutraler Lösung mit Palladium-Wasserstoff geschüttelt und hierbei die Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff festgestellt.

Die erhaltene, schön kristallisierte Verbindung hatte basische Eigenschaften und besaß die Zusammensetzung  $C_{18}H_{25}O_5N$ . Ihr basischer Charakter ergab sich aus der Bildung eines rechtsdrehenden Chlorhydrats, eines Jodhydrats und eines Pikrats. Die tertiäre Natur des Stickstoffs wurde durch die Bildung eines Jodmethylats (IX) erkannt.

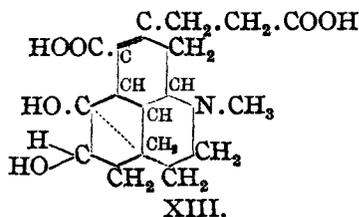
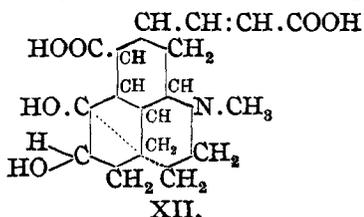
Das Vorhandensein der sekundären Alkoholgruppe in Stellung  $\Delta 6$  wurde einmal durch die Bildung einer Monoacetylverbindung, ferner eines Chlorproduktes bewiesen.

Da die hydrierte Verbindung bei der Verseifung in saurer und in alkalischer Lösung sehr leicht in die schon beschriebene 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure übergeht, so kann die Addition von 1 Mol. Wasserstoff an Ozo-dihydro-kodein mit Palladium-Wasserstoff nur am Lacton-Ring erfolgt sein. Die so erhaltene Verbindung, für die wir die Bezeichnung 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester vorschlagen, entsteht wahrscheinlich auch bei der Elektrolyse des Ozo-dihydro-kodeins als Zwischenprodukt, konnte aber infolge ihrer leichten Verseifbarkeit dort nicht gefaßt werden. Für diesen Ester schlagen wir Formel X vor.

Ein entsprechendes Zwischenprodukt ließ sich bei der Hydrierung des Ozo-dihydro-äthylmorphins mittels Palladium-Wasserstoffs isolieren. Unter Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff wurde hier eine ölige Base gefaßt und durch ihr Pikrat von der Zusammensetzung  $C_{25}H_{30}O_{12}N_4$  charakterisiert. Die Base selbst lieferte bei der Verseifung mit Kalilauge wieder die gleiche 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure, welche bereits des öfteren hier beschrieben worden ist.

Wie ersichtlich, wirken die angewandten Reduktionsmittel auf Ozo-dihydro-kodein und Ozo-dihydro-äthylmorphin in der Weise ein, daß stets die Lacton-Bindung gesprengt wird, die Doppelbindungen dagegen intakt bleiben.

Behandelt man jedoch die Dihydro-morphinsäure, bei der die Lacton-Bindung nicht mehr besteht, mit Palladium-Wasserstoff, so wird 1 Mol. Wasserstoff in das Molekül aufgenommen. Für die so erhaltene gut kristallisierende Säure von der Zusammensetzung  $C_{17}H_{25}O_6N$  stellen wir Formelbild XII oder XIII zur Diskussion und bezeichnen die Verbindung vorläufig als Tetrahydro-morphinsäure.



Welche der beiden Doppelbindungen sich absättigt, konnte nicht entschieden werden. Leider war das Material infolge schlechter Ausbeuten so knapp, daß auf eine genauere Untersuchung dieser Verbindung verzichtet werden mußte.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Es ist mit Hilfe von Ozon gelungen, das Morphin-Molekül zu sprengen. Als Ort der Aufspaltung konnte die Doppelbindung in Stellung  $\Delta$  3.4 im Benzolkern mit Sicherheit erkannt werden. Im Gegensatz zu den bisher bekannten Abbaureaktionen ist der Stickstoffring an seiner ursprünglichen Stelle erhalten geblieben. Die beiden übrigbleibenden Doppelbindungen des Benzolkerns sind starken Reduktionsmitteln gegenüber ziemlich widerstandsfähig, während die bei der Ozonspaltung entstehende Lacton-Bindung durch Anlagerung sowohl von Wasser, als auch von Wasserstoff leicht geöffnet wird.

Die Arbeit wird fortgesetzt, insbesondere sind Versuche über die Einwirkung von Ozon auf hydrierte Methinbasen im Gange.

Der Chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt, der wir die für diese Untersuchungen erforderlichen wertvollen Ausgangsmaterialien verdanken, möchten wir auch an dieser Stelle unseren verbindlichsten Dank zum Ausdruck bringen.

### **Beschreibung der Versuche.**

#### Ozo-dihydro-kodein (II).

Zur Darstellung dieser Verbindung wurden 10 g reines Dihydrokodein, bereitet nach den Angaben Oldenbergs<sup>6)</sup>, in 20 ccm 25-proz. Ameisensäure gelöst und diese Lösung 8—10 Stdn. ozonisiert. Als Ozonisator wurde die Apparatur von Siemens-Halske, Berlin, verwendet. Der Ozonapparat bestand aus einem Transformator, der mit drei hintereinander geschalteten Ozonröhren verbunden war. Der zur Verwendung gelangende Sauerstoff wurde vor seinem Eintritt in die Ozonröhren durch zwei Waschflaschen, die mit konz. Schwefelsäure gefüllt waren, hindurchgeschickt. Die Einleitung von Ozon erfolgte so, daß in der Sekunde etwa 5 Blasen durch die Lösung hindurchgingen. Die Ozonausbeute betrug in allen Fällen 8 bis 10 Vol.-Prozente. Nach Verlauf von einer Stunde färbte sich die Flüssigkeit gelb; während des Durchleitens von Ozon vertiefte sich die Farbe immer mehr über Dunkelbraun bis Schwarz. Bei weiterem Ozonisieren trat dann allmählich Aufhellung ein, und nach 7-stdg. Dauer war bei der angewandten Menge die Ozonisierung in den meisten Fällen beendet. Hierauf wurde der Versuch unterbrochen, die ameisensaure Lösung unter guter Kühlung mit überschüssigem Ammoniak versetzt und die nunmehr dunkelbraun gefärbte, klare Flüssigkeit erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Nach dem Verdunsten des Chloroforms hinterblieb ein rotgelbes Öl, das keine Neigung zur Krystallisation zeigte. Das so erhaltene Ozo-dihydro-kodein war in der Kälte in fixen Alkalien nicht löslich, beim Erwärmen mit Alkali trat Lösung unter Veränderung des Moleküls ein. In Ligroin erwies sich die Verbindung als schwer löslich im Vergleich zu Wasser, Alkohol, Chloroform und Äther, in denen sich die Substanz spielend leicht auflöste. Ausbeute 30% der Theorie.

Das Ozo-dihydro-kodein zeigte weder Aldehyd- noch Keton-Charakter. Mit Hydroxylamin, Phenyl-hydrazin und Semicarbazid trat keine Reaktion ein. Weder Fehlingsche Lösung, noch Fuchsin-Schweflige-Säure wurden durch die Ozonbase verändert.

Versuche, in analoger Weise das Kodein zu ozonisieren, führten nicht zu krystallisierten Produkten. Ebenso konnte bei der Ozonisierung des Kodeins in wäßriger

<sup>6)</sup> D. R. P. 260233, Kl. 12 p.

Suspension eine Veränderung des Moleküls beobachtet werden. Es traten Färbungserscheinungen ähnlich wie beim Dihydro-kodein auf, die Lösung reagierte nach längerem Durchleiten von Ozon sauer; es gelang jedoch auch in diesem Falle nicht, ein krystallisiertes Produkt zu fassen.

Das Ozo-dihydro-kodein-Chlorhydrat bildet sich beim Versetzen einer alkoholischen Lösung der Base mit alkoholischer Salzsäure bis zur sauren Reaktion. Zu seiner Reinigung wurde das sehr wasserlösliche Salz aus 96-proz. Alkohol unter Zusatz weniger Tropfen Wasser umkrystallisiert. Nadeln vom Zers.-Pkt. 242°.

0.1002, 0.2302, 0.1010 g Sbst. (lufttr.): 0.2157, 0.4956, 0.2176 g CO<sub>2</sub>, 0.0562, 0.1374, 0.0589 g H<sub>2</sub>O. — 0.1487 g Sbst. (lufttr.): 0.0996 g AgJ.

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N, HCl (369.65).

Ber. C 58.43, H 6.54, OCH<sub>3</sub> (1 Mol.) 8.4.

Gef. „ 58.71, 58.71, 58.76, „ 6.23, 6.63, 6.48, „ (1 „ ) 8.85.

Eine Lösung von 0.5000 g lufttr. Sbst. in 10 ccm Wasser drehte im 1-dm-Rohr um 3.88° nach rechts, im 0.5-dm-Rohr um 1.97° nach rechts.

[α<sub>D</sub>]<sup>18</sup> = + 77.6°; + 78.6°.

Ozo-dihydro-kodein-Jodhydrat: Löst man eine Probe des Ausgangsmaterials in verdünnter Essigsäure, so scheidet sich nach Zusatz von Jodnatrium sofort das Jodhydrat krystallisiert ab. Aus Wasser umkrystallisiert, wurden langgestreckte Säulen vom Zers.-Pkt. 248—250° erhalten.

0.1720, 0.1731, 0.1801, 0.1366 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.2974, 0.2988, 0.3078, 0.2341 g CO<sub>2</sub>, 0.0810, 0.0832, 0.0886, 0.0654 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>N, HJ (461.11).

Ber. C 46.84,

H 5.24.

Gef. „ 47.16, 47.08, 46.61, 46.74, „ 5.23, 5.34, 5.46, 5.32.

Das Pikrat bildet sich beim Versetzen einer alkoholischen Lösung von Ozo-dihydro-kodein mit einer alkoholischen Pikrinsäure-Lösung als gelbe Fällung, die bei kurzem Erwärmen der Lösung krystallinisch wird. Aus Eisessig umkrystallisiert, verfilzte Nadeln, die bei 230° sintern und bei 238—239° sich zersetzen. Auch aus Alkohol unter Zusatz einiger Tropfen Wasser läßt sich das Pikrat krystallisieren.

0.0999, 0.1421, 0.1278, 0.1208 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.1873, 0.2657, 0.2402, 0.2257 g CO<sub>2</sub>, 0.0408, 0.0625, 0.0561, 0.0516 g H<sub>2</sub>O. — 0.0813 g Sbst. (bei 110° getr.): 6.95 ccm N (21°, 759 mm).

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>12</sub>N<sub>4</sub> (562.25).

Ber. C 51.22,

H 4.66,

N 9.967.

Gef. „ 51.13, 50.99, 51.26, 50.95, „ 4.538, 4.887, 4.877, 4.746, „ 9.912.

Ozo-dihydro-kodein-Bromhydrat: Löst man das Ausgangsprodukt in wenig verdünnter Bromwasserstoffsäure auf, so scheidet sich nach kurzer Zeit das Bromhydrat ab. Zu seiner Reinigung wurde es in Alkohol gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit Äther versetzt. Rhombische Krystalle vom Zers.-Pkt. 238°.

0.1612 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.3098 g CO<sub>2</sub>, 0.0841 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>N, HBr (414.11). Ber. C 52.16, H 5.842. Gef. C 52.41, H 5.798.

#### Ozo-dihydro-kodein-Jodmethylat.

Die Darstellung des Jodmethylats erfolgte in der Weise, daß eine Lösung von Ozo-dihydro-kodein in wenig Chloroform mit etwas mehr als der berechneten Menge Jodmethyl 4 Stdn. im Einschlußrohr bei 100° erhitzt wurde. Nach Entfernung des überschüssigen Jodmethyls wurde der Bombeninhalte aus 96-proz. Alkohol umkrystallisiert. Trapezförmige Säulen, die sich an der Luft orangegelb färben. Zers.-Pkt. 155°; bei 152° sinternd. Ausbeute nahezu quantitativ.

0.1376, 0.1309 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.2432, 0.2296 g CO<sub>2</sub>, 0.0680, 0.0684 g H<sub>2</sub>O. —  
0.1858, 0.1794 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.0910, 0.0898 g AgJ.

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N, CH<sub>3</sub>J (475.13). Ber. C 47.99, H 5.516, J 26.71.  
Gef. „ 48.2, 47.84, „ 5.49, 5.806, „ 26.47, 27.06.

### Chloro-ozo-dihydro-kodein (III).

3 g bei 120° getrocknetes Ozo-dihydro-kodein-Chlorhydrat wurden mit 20 ccm Chloroform überschichtet, welches vorher über Phosphorpentoxyd destilliert worden war. Hierzu wurde portionsweise unter guter Kühlung ein Gemisch von 3 g fein pulverisiertem Phosphorpentachlorid in 10 ccm Chloroform gegeben. Schon nach 5 Min. trat Lösung ein. Die Reaktionsflüssigkeit blieb dann noch 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Beim Eingießen derselben in etwa 200 ccm Äther schied sich das Chlorhydrat der chlorierten Ozonbase als wachsartige Masse (A) ab. Nach dem Abdekantieren des darüberstehenden Äthers (B) wurde der Rückstand mit Sodalösung einige Zeit auf dem Wasserbade erhitzt. Durch die Zugabe von Sodalösung verwandelte sich das zähflüssige Chlorhydrat in eine ölige Base, die sich in Äther schütteln ließ. Nach dem Verdunsten des Äthers blieb sie meistens wieder ölig zurück. Zu ihrer Reinigung wurde sie in wenig Salzsäure gelöst, dann die salzsaure Lösung mit Ammoniak versetzt und mit Äther extrahiert. Beim Verdunsten des Äthers schied sich die Chlorbase zuerst ölig ab, wurde aber nach einiger Zeit krystallinisch. Die abdekantierte ätherische Lösung (B), welche neben Phosphoroxychlorid und Chloroform noch geringe Mengen Chlorhydrat enthielt, wurde mit soviel gesättigter Sodalösung geschüttelt, bis die Lösung deutlich alkalisch reagierte. Hierauf wurde die ätherisch-chloroformische Schicht von der wäßrigen getrennt und mit Chlorcalcium getrocknet. Beim Verdampfen des Äther-Chloroform-Gemisches hinterblieben noch geringe Mengen der neu entstandenen Chlorbase als Öl, das beim Anreiben fest wurde. Die Rohausbeute der gesamten Chlorbase betrug 1 g. Die Verbindung war in Alkohol, Chloroform und Äther leicht, in Wasser schwer löslich. Zu ihrer Reinigung wurde sie aus 96-proz. Alkohol umkrystallisiert. Verfilzte Nadeln vom Schmp. 157—158°; bei 152° sinternd.

0.1833, 0.1287, 0.1523 g Sbst. (lufttr.): 0.4161, 0.2931, 0.3465 g CO<sub>2</sub>, 0.1038, 0.0698, 0.0886 g H<sub>2</sub>O. — 0.1634, 0.1503 g Sbst. (lufttr.): 0.0670, 0.0594 g AgCl.

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>NCl (351.64). Ber. C 61.43, H 6.30, Cl 10.08.  
Gef. „ 61.91, 62.11, 62.05, „ 6.29, 6.05, 6.46, „ 10.13, 9.772.

### Chloro-ozo-dihydro-kodein-Pikrat.

Eine alkoholische Lösung der chlorierten Base wurde mit einer alkoholischen Pikrinsäure-Lösung versetzt. Hierbei schied sich ein gelbes Pikrat krystallinisch ab, das aus Eisessig umkrystallisiert wurde. Nadeln vom Zers.-Pkt. 249—250°.

0.1309, 0.1249 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.2397, 0.2292 g CO<sub>2</sub>, 0.0527, 0.0513 g H<sub>2</sub>O. — 0.1571 g Sbst. (bei 110° getr.): 12.7 ccm N (20°, 761 mm).

C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>O<sub>11</sub>N<sub>4</sub>Cl (580.70). Ber. C 49.6, H 4.34, N 9.65.  
Gef. „ 49.94, 50.05, „ 4.473, 4.564, „ 9.43.

### Acetyl-ozo-dihydro-kodein (IV).

Kocht man eine Probe der Ozonbase  $\frac{1}{4}$  Stde. mit frisch destilliertem Essigsäure-anhydrid unter Zusatz von wenig Natriumacetat, destilliert hierauf das überschüssige Anhydrid zum größten Teil ab und versetzt den Rückstand mit dem doppelten Volumen Wasser, so kann man der ammoniakalisch gemachten Lösung mittels Chloroforms die Acetylverbindung ent-

ziehen. Nach dem Verdampfen des Chloroforms hinterblieb die Acetylbase in Form eines dunkelbraunen Öles, das keine Neigung zur Krystallisation zeigte.

Versetzt man eine alkohol. Lösung derselben mit alkohol. Pikrinsäure-Lösung, so erfolgte nach längerem Stehen die Ausscheidung eines gelben Pikrats. Dasselbe wurde abfiltriert, mit kaltem Alkohol und Äther nachgewaschen und aus verd. Alkohol umkrystallisiert. Nadeln vom Zers.-Pkt. 208—209°.

0.1386 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.2640 g CO<sub>2</sub>, 0.0610 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>18</sub>N<sub>4</sub> (604.26). Ber. C 51.63, H 4.67. Gef. C 51.95, H 4.89.

#### Dihydro-morphinsäure (V).

Je 4 g Ozo-dihydro-kodein wurden mit 40 ccm *n*<sub>1</sub>-Kalilauge 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht, hierauf die mit *n*<sub>1</sub>-Salzsäure neutralisierte Lösung im Vakuum eingedampft und der Trockenrückstand erschöpfend mit absol. Alkohol extrahiert. Der alkohol. Auszug schied nach längerem Stehen schmierige Beimengungen ab, von denen er durch Filtration befreit wurde. Beim Eindampfen der nunmehr klaren alkohol. Lösung auf etwa 30 ccm schieden sich Krystalle ab, die zwecks Reinigung mehrfach aus 96-proz. Alkohol umkrystallisiert wurden. Nadeln, die bei 195° sintern und sich schließlich bei 227° zersetzen. Ausbeute 10% d. Th. Die Verbindung ist in Wasser und in Eisessig sehr leicht, in Alkohol schwerer und in Aceton, Äther, Benzol und Chloroform sehr schwer löslich.

Der saure Charakter dieser Aminosäure ist derart überwiegend, daß der Stickstoff zur Bildung eines Jodmethylats nicht mehr befähigt ist. Die Zeisel'sche Methoxyl-Bestimmung ergab die Abwesenheit von Äther- bzw. Estergruppen.

Bestimmung der Verseifungszahl<sup>9)</sup>: 4.073 g Ozo-dihydro-kodein wurden mit 40 ccm *n*<sub>1</sub>-Kalilauge 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Da die Lösung sehr stark gefärbt war, konnte die unverbrauchte Kalilauge nicht unter Verwendung eines Farbstoff-Indicators zurückgemessen werden. Sie wurde daher potentiometrisch bestimmt. Es ergab sich, daß die angewandte Menge Substanz 24.3 ccm *n*<sub>1</sub>-Kalilauge neutralisiert hatte. Berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>N (Mol.-Gew. 337) und 2 Carboxylgruppen: 24.4 ccm *n*<sub>1</sub>-KOH.

0.0903, 0.1064, 0.1114, 0.1560, 0.0728 g Sbst. (im Vakuum bei 140° getr.): 0.1993, 0.2353, 0.2455, 0.3450, 0.1609 g CO<sub>2</sub>, 0.0538, 0.0657, 0.0713, 0.1004, 0.0468 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>N (337.18).

Ber. C 60.50,

H 6.874.

Gef. „ 60.19, 60.31, 60.10, 60.32, 60.28, „ 6.62, 6.86, 7.11, 7.15, 7.14.

Eine Lösung von 0.1838 g (im Vakuum bei 140° getrocknete) Sbst. in 10 ccm Wasser drehte im 1-dm-Rohr um 0.567° nach rechts, im 0.5-dm-Rohr um 0.284° nach rechts.  $[\alpha_D]^{18} = +30.9^\circ, +30.9^\circ$ .

#### Ozo-dihydro-äthylmorphin (VI).

Die Darstellung des Dihydro-äthylmorphins aus Äthylmorphin erfolgte nach der von Oldenberg<sup>10)</sup> angegebenen Methode durch Hydrierung mit Palladium-Wasserstoff.

<sup>9)</sup> Für die Ausführung der potentiometrischen Bestimmung sind wir Hrn. Prof. F. L. Hahn, Frankfurt a. M., zu Dank verpflichtet.

<sup>10)</sup> D. R. P. 260233, Kl. 12 p.

10 g des so dargestellten Dihydro-äthylmorphins wurden in 20 ccm 25-proz. Ameisensäure gelöst und die Lösung in gleicher Weise, wie beim Dihydro-kodein angegeben, der Ozonisierung unterworfen. Auch hier ließen sich während der Reaktion die gleichen Färbungserscheinungen beobachten. Nur die Dauer der Ozonisierung war verschieden. Während das Dihydro-kodein in den meisten Fällen nach 7—8 Stdn. in Ozo-dihydro-kodein verwandelt war, dauerte die Ozonisierung des Dihydro-äthylmorphins die doppelte Zeit.

Das Ende der Reaktion war an der Entfärbung der Lösung zu erkennen. Die erhaltene Reaktionsflüssigkeit wurde alsdann unter guter Kühlung mit überschüssigem Ammoniak versetzt, wobei keinerlei Fällung auftrat. Die dunkelbraun gefärbte Lösung wurde nunmehr erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Nach dem Verdunsten des Chloroforms hinterblieb das Ozo-dihydro-äthylmorphin als rotgelbes, zähflüssiges Öl, das keinerlei Neigung zur Krystallisation zeigte. Die neu erhaltene Verbindung ist in Wasser, Alkohol, Äther und Chloroform leicht löslich. In fixen Alkalien ist sie in der Kälte unlöslich. Ausbeute ca. 40% d. Th.

#### Ozo-dihydro-äthylmorphin-Jodhydrat.

Löst man eine kleine Menge Ozo-dihydro-äthylmorphin in verdünnter Essigsäure auf und versetzt die essigsäure Lösung mit Jodkalium, so scheidet sich sofort ein gut krystallisiertes Jodhydrat ab. Dasselbe wurde aus Alkohol unter Zusatz einiger Tropfen Wasser unkrystallisiert. Nadeln vom Zers.-Pkt. 255—256°.

0.1476, 0.1714, 0.1665, 0.1591 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.2592, 0.2992, 0.2951, 0.2824 g CO<sub>2</sub>, 0.0770, 0.0894, 0.0821, 0.0807 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N, HJ (475.13).

Ber. C 48.0,

H 5.516.

Gef. „ 47.9, 47.61, 48.34, 48.41, „ 5.837, 5.79, 5.48, 5.635.

Eine Lösung von 0.2508 g (bei 110° getr.) Sbst. in 10 ccm Wasser drehte im 1-dm-Rohr um 1.73° nach rechts, im 0.5-dm-Rohr um 0.88° nach rechts.

[α<sub>D</sub>]<sup>17</sup> +69.1°, +70.4°.

#### Dihydro-morphinsäure (VII) aus Ozo-dihydro-äthylmorphin (VI).

3 g Ozo-dihydro-äthylmorphin wurden mit 30 ccm n/1-Kalilauge 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit n/1-Salzsäure neutralisiert und auf dem Wasserbade zur Trockne gedampft. Der Trockenrückstand wurde erschöpfend mit absol. Alkohol in der Wärme ausgezogen. Aus der alkohol. Lösung schieden sich nach einiger Zeit schmierige Produkte ab, die durch Filtration beseitigt werden konnten. Hierauf wurde der Alkohol bis auf 30 ccm eingedampft. Beim Erkalten schieden sich Krystalle ab, die zwecks Reinigung aus 96-proz. Alkohol umkrystallisiert wurden. Nadeln vom Zers.-Pkt. 227°, bei 195° sinternd.

Die Verbindung war sowohl im Schmelzpunkt, in der Krystallform, als auch in der Löslichkeit identisch mit der durch Verseifen des Ozo-dihydro-kodeins erhaltenen Dihydro-morphinsäure. Eine Mischprobe beider Verbindungen ergab keinerlei Schmelzpunkts-Depression.

0.1434, 0.1179 g Sbst. (im Vakuum bei 140° getr. : 0.3152, 0.2607 g CO<sub>2</sub>, 0.0923, 0.0749 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>N (337.18). Ber. C 60.5, H 6.874. Gef. C 59.95, 60.3, H 7.15, 7.06.

Reduktionsversuche des Ozo-dihydro-kodeins, des Ozo-dihydro-äthylmorphins und der Dihydro-morphinsäure.

Reduktion von Ozo-dihydro-kodein mit Zinkstaub und Essigsäure.

2 g Ozo-dihydro-kodein wurden in 50 ccm 20-proz. Essigsäure gelöst und mit 8 g verkupferten Zinkstaub 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Alsdann wurde die Reaktionsflüssigkeit mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt und von dem nicht in Reaktion getretenen Zinkstaub abfiltriert. In dem klaren Filtrat wurde das Zink durch Schwefelwasserstoff gefällt. Nach dem Abfiltrieren des Schwefelzinks wurde die klare Lösung auf dem Wasserbade bis auf 20 ccm eingedampft, mit Ammoniak bis zur deutlich alkalischen Reaktion versetzt und die Lösung mehrfach mit Chloroform extrahiert. Nach dem Verdampfen des Chloroforms hinterblieb ein hellgelbes Öl, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

Das Öl wurde mit alkoholischer Salzsäure versetzt und schwach erwärmt, wobei sich nach dem Erkalten ein krystallisiertes Chlorhydrat abschied. Dasselbe war in Alkohol und Wasser leicht löslich und zeigte nach mehrmaligem Umkrystallisieren Prismen vom Schmp. 232—233°. Ausbeute 5% d. Th. Die Ausbeuten waren zu gering, um mit dem Material weitere Versuche anzustellen.

0.0791 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.1669 g CO<sub>2</sub>, 0.0522 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>N, HCl (373.68). Ber. C 57.8, H 7.55. Gef. C 57.55, H 7.33.

Die geringeren Substanzmengen ließen eine Wiederholung der Analyse nicht zu.

#### 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure (VIII).

Durch elektrolytische Reduktion des Ozo-dihydro-kodeins (II).

3 g Ozo-dihydro-kodein wurden in 50 ccm 20-proz. Schwefelsäure gelöst und an präparierten Blei-Elektroden bei einer Stromstärke von 10 Ampère 5–6 Stdn. elektrolytisch reduziert. Die zur Verwendung gelangende Blei-Kathode hatte eine Oberfläche von 72 qcm. Nach Beendigung der Reduktion wurde die schwefelsaure Lösung von Verunreinigungen filtriert und das Filtrat bis zur ganz schwach sauren Reaktion mit fein gepulvertem Bariumcarbonat versetzt. Alsdann wurde der Bodensatz, bestehend aus Bariumsulfat und -carbonat, abfiltriert und das klare Filtrat bis auf wenige Kubikzentimeter im Vakuum eingedampft. Hierbei hinterblieb ein öliges Produkt, das nach kurzem Stehen fest und krystallinisch wurde. Die neue Verbindung wurde zwecks Reinigung von öligen Beimengungen auf Ton gepreßt und dann mit Alkohol unter Zusatz von wenig Wasser in Lösung gebracht. Setzt man dieser so erhaltenen Lösung etwas Äther zu, so scheidet sich die 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure in Nadeln ab, die bei 245° sintern und bei 248° unter Zersetzung schmelzen. Ausbeute ca. 70% d. Th. Die Zeiselsche Methode ergab die Abwesenheit von Äther- bzw. Estergruppen.

0.1840, 0.1423, 0.1638 g Sbst. (im Vakuum bei 140° getr.): 0.4250, 0.3286, 0.3796 g CO<sub>2</sub>, 0.1220, 0.0938, 0.1046 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>N (321.18). Ber. C 63.51, H 7.217. Gef. 63.00, 62.95, 63.2, H 7.367, 7.324, 7.163.

Eine Lösung von 0.5000 g Sbst. (im Vakuum bei 140° getr.) in 10 ccm Wasser drehte im 1-dm-Rohr um 1.41° nach rechts, im 0.5-dm-Rohr um 0.71° nach rechts

$$[\alpha_D]^{17} = +28.3^\circ, +28.7^\circ.$$

5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-Pikrat entsteht beim Auflösen der 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure in wenig verd. Alkohol und Versetzen der Flüssigkeit mit alkoholischer Pikrinsäure-Lösung. Zu seiner Reinigung wurde das Pikrat mehrfach aus Alkohol umkrystallisiert. Nadeln vom Zers.-Pkt. 222—223°.

0.1328, 0.1454 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.2420, 0.2657 g CO<sub>2</sub>, 0.0539, 0.0583 g H<sub>2</sub>O.  
 — 0.1298 g Sbst. (bei 110° getr.): 11.65 ccm N (22°, 757 mm).  
 C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>12</sub>N<sub>4</sub> (550.25). Ber. C 50.16, H 4.763, N 10.18.  
 Gef. „ 49.7, 49.84, „ 4.51, 4.45, „ 10.35.

### 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure (VIII).

Durch elektrolytische Reduktion des Ozo-dihydro-äthylmorphins (VI).

2.5 g Ozo-dihydro-äthylmorphin wurden in der gleichen Weise wie das Ozo-dihydro-kodein in 50 ccm 20-proz. Schwefelsäure gelöst und an präparierten Blei-Elektroden bei einer Stromstärke von 10 Ampere 5—6 Stdn. elektrolytisch reduziert. Die Oberfläche der Blei-Kathode betrug 72 qcm. Die schwefelsaure Lösung wurde nach beendeter Reduktion mit Bariumcarbonat bis zur schwach sauren Reaktion versetzt und nach dem Abfiltrieren des Bodensatzes das klare Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand war ein öliges Produkt, das nach kurzer Zeit krystallinisch erstarrte. Die Krystalle wurden auf Ton abgepreßt und aus Alkohol unter Zusatz weniger Tropfen Wasser umkrystallisiert. Nadeln vom Zers.-Pkt. 248°.

Sowohl in ihrer Krystallform, als auch in ihrem sonstigen Verhalten erwies sich die Verbindung mit der durch elektrolytische Reduktion des Ozo-dihydro-kodeins erhaltenen 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure identisch. Auch die Mischprobe beider Säuren ergab keine Schmelzpunkts-Depression.

0.1658, 0.1780 g Sbst. (im Vakuum bei 140° getrocknet): 0.3832, 0.4106 g CO<sub>2</sub>, 0.1070, 0.1201 g H<sub>2</sub>O.  
 C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub>N (321.18). Ber. C 63.51, H 7.217. Gef. C 63.04, 62.91, H 7.17, 7.497.

### Reduktion des Ozo-dihydro-kodeins mit Palladium-Wasserstoff. 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester-Chlorhydrat (X).

2.4 g Ozo-dihydro-kodein-Chlorhydrat wurden in 50 ccm Wasser gelöst und diese Lösung nach Zugabe von 6 ccm vorher mit Wasserstoff gesättigtem Palladium-Kolloid (1 ccm = 0.0025 g Pd) in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Die Wasserstoff-Absorption erfolgte sehr lebhaft und war bei der angegebenen Menge nach Aufnahme von 150 ccm in 1/2 Stde. beendet. Der Wasserstoff-Verbrauch betrug genau 1 Mol. (Theorie: 145 ccm). Die Verarbeitung der Reaktionsflüssigkeit erfolgte in der Weise, daß zunächst das Palladium in der Wärme mit einigen Tropfen Salzsäure ausgeflockt wurde. Die vom Palladium abfiltrierte Lösung wurde auf dem Wasserbad eingedampft und hinterließ ein Öl, das beim Anreiben krystallinisch erstarrte. Das Chlorhydrat wurde aus Alkohol unter Zusatz einiger Tropfen Wasser umkrystallisiert. Es schieden sich Blättchen ab, die bei 247—248° schmolzen.

0.1143, 0.2276 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.2449, 0.4856 g CO<sub>2</sub>, 0.0753, 0.1448 g H<sub>2</sub>O.  
 C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>N, HCl (371.67). Ber. C 58.12, H 7.052. Gef. C 58.43, 58.19, H 7.32, 7.07.

Eine Lösung von 0.5000 g Sbst. (bei 110° getr.) in 10 ccm Wasser drehte im 1-dm-Rohr um 0.65° nach rechts, im 0.5-dm-Rohr um 0.333° nach rechts.

$$[\alpha_D]^{18} = +13^\circ, +13.3^\circ.$$

### 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester (X).

Zur Herstellung dieser Verbindung wurde das Ozo-dihydro-kodein in wäßriger Lösung mit Palladium-Wasserstoff hydriert und die Lösung nach dem Entfernen des Palladiums eingedampft. Das Reaktionsprodukt hinterließ als Öl, das bei längerem Stehen krystallisierte. Es wurde aus 96-proz.

Alkohol umkrystallisiert. Prismen vom Schmp. 150—151°. Der 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester erwies sich in Wasser, Äther, Chloroform als sehr leicht, in Alkohol als etwas schwerer löslich.

0.1039, 0.0948 g Subst. (im Vakuum bei 140° getrocknet): 0.2458, 0.2244 g CO<sub>2</sub>, 0.0698, 0.0663 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>N (335.2). Ber. C 64.44, H 7.518. Gef. C 64.52, 64.56, H 7.465, 7.771.

5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester-Jodhydrat: Wird eine Probe des 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylesters in verd. Essigsäure gelöst und die essigsäure Lösung mit Jodnatrium versetzt, so scheidet sich zunächst ein öliges Produkt ab, das beim Anreiben krystallinisch wird. Das Jodhydrat wird aus Alkohol unter Zusatz einiger Tropfen Wasser umkrystallisiert. Blättchen vom Zers.-Pkt. 195°.

0.1374, 0.1871 g Subst. (bei 110° getr.): 0.2356, 0.3179 g CO<sub>2</sub>, 0.0662, 0.0955 g H<sub>2</sub>O. C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>N, HJ (463.13). Ber. C 46.64, H 5.66. Gef. C 46.765, 46.34, H 5.35, 5.67.

5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester-Pikrat: Das Pikrat bildet sich leicht beim kurzen Erwärmen einer alkoholischen Lösung des Methylesters mit alkoholischer Pikrinsäure-Lösung. Aus Eisessig umkrystallisiert, schied sich Nadeln vom Zers.-Pkt. 228—229° ab.

0.1002 g Subst. (bei 110° getr.): 0.1864 g CO<sub>2</sub>, 0.0455 g H<sub>2</sub>O. — 0.1547 g Subst. (bei 110° getr.): 13.6 ccm N (23°, 758 mm).

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>12</sub>N<sub>4</sub> (564.26). Ber. C 51.04, H 5.06, N 9.93. Gef. C 50.74, H 5.045, N 10.11.

#### 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester-Jodmethylat (IX).

bildet sich beim Digerieren des Methylesters mit Jodmethyl in der Wärme als feste Krystallmasse. Aus Alkohol unter Zusatz weniger Tropfen Wasser umkrystallisiert, entstanden langgestreckte Prismen, vom Schmp. 183—184°.

0.0977, 0.1628 g Subst. (bei 110° getr.): 0.1770, 0.2841 g CO<sub>2</sub>, 0.0570, 0.0910 g H<sub>2</sub>O. — 0.2010, 0.1731 g Subst. (bei 110° getr.): 0.0986, 0.0840 g AgJ.

C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>N, CH<sub>3</sub>J (477.14).

Ber. C 47.78, H 5.914, J 26.60. Gef. C 47.45, 47.59, H 6.48, 6.21, J 26.52, 26.23.

#### Acetyl-5-desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester.

3 g 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester wurden mit 6 ccm frisch destilliertem Essigsäure-anhydrid 5 Min. unter Rückfluß gekocht, alsdann das überschüssige Essigsäure-anhydrid zum größten Teil abdestilliert, der erhaltene Rückstand mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Die vollkommen klare ammoniakalische Lösung wurde mit Chloroform extrahiert. Nach dem Verdunsten des Chloroforms hinterblieb eine ölige Acetylverbindung, die keine Neigung zur Krystallisation zeigte und keine krystallisierenden Salze lieferte. Ausbeute 2 g.

#### Acetyl-5-desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester-Jodmethylat.

2 g 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester-Jodmethylat wurden bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und mit 6 ccm frisch destilliertem Essigsäure-anhydrid ca. 15 Min. unter Rückfluß in schwachem Sieden erhalten. Schon während der Reaktion schieden sich geringe Mengen eines festen Produktes ab. Nach beendeter Reaktion wurde das überschüssige Essigsäure-anhydrid abdestilliert. Der Rückstand bildete nach dem Erkalten eine krystallisierte Masse, die auf Ton abgepreßt wurde. Die Beilsteinsche Probe ergab die Anwesenheit von Halogen. Zu ihrer Reinigung wurde die

Substanz aus 70-proz. Alkohol umkrystallisiert. Nadeln, die zu Drusen gruppiert waren, vom Zers.-Pkt. 225°. Ausbeute ca. 70% d. Th.

0.1451, 0.1368, 0.1324 g Subst. (bei 110° getr.): 0.2605, 0.2462, 0.2382 g CO<sub>2</sub>, 0.0723, 0.0678, 0.0668 g H<sub>2</sub>O. — 0.1832, 0.1576 g Subst. (bei 110° getr.): 0.0820, 0.0698 g AgJ.

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>NJ (519.16).

Ber. C 48.54,

H 5.825,

J 24.45.

Gef. „ 48.96, 49.08, 49.06, „ 5.536, 5.507, 5.606, „ 24.20, 23.94.

#### Chloro-5-desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester.

3 g bei 110° getrocknetes 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester-Chlorhydrat wurden in 20 ccm über Phosphorpentoxyd getrocknetem Chloroform aufgeschlämmt und diese Suspension unter guter Kühlung portionsweise in eine Mischung von 4 g Phosphorpentachlorid in 20 ccm Chloroform eingetragen. Das Gemisch blieb 24 Stdn. stehen. Das Phosphorpentachlorid ging allmählich in Lösung. Beim Eintragen dieser Reaktionsflüssigkeit in 200 ccm Äther schied sich das Chlorhydrat in Form einer weißen Masse ab. Nach Entfernung der überstehenden Flüssigkeit wurde das Chlorhydrat mit Sodalösung kurz aufgeköcht, wobei sich ein Öl abschied, das in Chloroform aufgenommen wurde. Beim Verdunsten des Chloroforms hinterblieb die Chlorverbindung zunächst als Öl. Zu ihrer Reinigung wurde sie in verd. Salzsäure gelöst, die salzsaure Lösung mit Ammoniak versetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Verdunsten des Chloroforms blieb die Chlorverbindung zunächst wiederum als Öl zurück, das nach längerem Stehen allmählich krystallisierte. Aus 96-proz. Alkohol umkrystallisiert, wurden Säulen vom Schmp. 143° erhalten. Ausbeute 20% d. Th. Die Chlorverbindung ist in Wasser schwer, in Alkohol, Äther und Chloroform leicht löslich.

0.1227, 0.1242 g Subst. (bei 110° getr.): 0.3224, 0.2802 g CO<sub>2</sub>, 0.0862, 0.0738 g H<sub>2</sub>O. — 0.1270 g Subst. (bei 110° getr.): 0.0519 g AgCl.

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>NCl (353.65).

Ber. C 61.08, H 6.84, Cl 10.03. Gef. C 61.62, 61.53, H 6.712, 6.60, Cl 10.1.

Chloro-5-desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester-Pikrat entsteht beim Auflösen der Chlorverbindung in wenig Alkohol und Versetzen der Lösung mit alkoholischer Pikrinsäure. Aus 96-proz. Alkohol umkrystallisiert, kleine Blättchen vom Zers.-Pkt. 213–214°.

0.1075 g Subst. (bei 110° getr.): 0.1964 g CO<sub>2</sub>, 0.0456 g H<sub>2</sub>O. — 0.1504 g Subst. (bei 110° getr.): 12.1 ccm N (18°, 758 mm).

C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>O<sub>11</sub>N<sub>4</sub>Cl (582.72). Ber. C 49.42, H 4.67, N 9.61. Gef. C 49.82, H 4.71, N 9.413.

#### 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure (VIII)

##### aus 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester.

4 g 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylester wurden mit 40 ccm *n*/<sub>1</sub>-Kalilauge 3 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Die klare alkalische Lösung wurde mit *n*/<sub>1</sub>-Salzsäure neutralisiert und dann im Vakuum eingedampft. Aus dem Rückstand konnte mit Hilfe von 96-proz. Alkohol die entstandene 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure isoliert werden. Sie schied sich beim Verdunsten der alkohol. Lösung auf etwa die Hälfte ihres Volumens krystallisiert ab. Aus 96-proz. Alkohol gereinigt, krystallisiert die Säure in Nadeln, die zu Drusen vereinigt sind. Zers.-Pkt. 248°, bei 245° sinternd. Ausbeute 60–70% d. Th.

Zu der gleichen Verbindung gelangt man auch, wenn man das Chlorhydrat des 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-methylesters mit überschüssigem, feuchtem Silber-

oxyd in der Kälte kurze Zeit digeriert. Die filtrierte und auf dem Wasserbade eingeengte Lösung schied bei längerem Stehen die 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure in derben Krystallen ab, welche, aus Alkohol unter Zusatz einiger Tropfen Wasser umkrystallisiert, den Zersetzungspunkt  $248^{\circ}$  aufwiesen.

Die gleiche Säure bildet sich auch aus dem Ester durch Erwärmen mit Mineralsäuren.

Die 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure ist in Alkohol schwer, in Wasser sehr leicht, in Äther, Ligroin und Chloroform fast unlöslich. Die Zeiselsche Methoxyl-Bestimmung ergab die Abwesenheit der Estergruppe.

Die auf diese Weise hergestellte 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure erwies sich sowohl im Schmelzpunkt, in der Krystallform, als auch im Misch-Schmelzpunkt identisch mit der durch elektrolytische Reduktion aus Ozo-dihydro-kodein und Ozo-dihydro-äthylmorphin erhaltenen 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure.

0.1296, 0.1561 g Subst. (im Vakuum bei  $140^{\circ}$  getr.): 0.2995, 0.3612 g  $\text{CO}_2$ , 0.0850, 0.1066 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$  (321.18). Ber. C 63.51, H 7.217. Gef. C 63.0, 63.10, H 7.287, 7.59.

#### 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-3-äthylester (XI).

10 g Ozo-dihydro-äthylmorphin wurden in 100 ccm Wasser gelöst und nach Zugabe von 10 ccm verd. Essigsäure mit 6 ccm einer vorher mit Wasserstoff gesättigten Palladium-Kolloid-Lösung (1 ccm = 0.005 g Pd) in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Die Wasserstoff-Aufnahme erfolgte sehr rasch und war nach Verlauf von einer Stunde beendet. Im ganzen wurden 670 ccm Wasserstoff aufgenommen, was einer Absorption von 1 Mol. Wasserstoff entspricht. Nach dem Abfiltrieren des ausgeflockten Palladiums wurde das klare Filtrat bis zur alkalischen Reaktion mit Ammoniak versetzt und mit Chloroform extrahiert. Beim Verdampfen des Chloroforms hinterblieb ein Öl, das nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

Beim Erwärmen einer alkoholischen Lösung des Öles mit alkoholischer Pikrinsäure schied sich aus der erkalteten Lösung nach einiger Zeit ein Pikrat ab. Das mehrfach aus verd. Alkohol umkrystallisierte Produkt bestand aus Nadelchen, die in Drusen vereinigt waren und sich zwischen  $234$ — $235^{\circ}$  zersetzten.

0.1204, 0.0930 g Subst. (bei  $110^{\circ}$  getr.): 0.2270, 0.1774 g  $\text{CO}_2$ , 0.0579, 0.0472 g  $\text{H}_2\text{O}$ .  
 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_{12}\text{N}_4$  (578.28). Ber. C 51.88, H 5.23. Gef. C 51.42, 52.02, H 5.34, 5.64.

#### 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure (VIII) aus 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure-äthylester.

2 g Äthylester wurden in gleicher Weise wie der entsprechende Methyl-ester verseift. Nach Neutralisation mit  $n/1$ -Salzsäure und Eindampfen der Lösung wurde der Rückstand mit 96-proz. Alkohol extrahiert. Beim Verdampfen der alkohol. Lösung auf etwa die Hälfte ihres Volumens schieden sich beim Erkalten Nadeln ab, die nach öfterem Umkrystallisieren aus 96-proz. Alkohol den Zers.-Pkt. von  $248^{\circ}$  aufwiesen. Auch diese Verbindung war mit der bereits des öfteren beschriebenen und auf verschiedenem Wege erhaltenen 5-Desoxy-dihydro-morphinsäure vollkommen identisch. Ausbeute 60 bis 70 %.

0.1672 g Subst. (im Vakuum bei  $140^{\circ}$  getr.): 0.3869 g  $\text{CO}_2$ , 0.1102 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$  (321.18). Ber. C 63.51, H 7.217. Gef. C 63.11, H 7.32.

#### Tetrahydro-morphinsäure (XII oder XIII).

Um zu prüfen, ob in der Dihydro-morphinsäure die in dem Benzolkern befindlichen Doppelbindungen in Stellung  $\Delta 1.2$  oder  $\Delta 11.12$  durch Wasserstoff abgesättigt werden können, wurde eine wäßrige Lösung von 1 g Dihydro-

morphinsäure mit Palladium-Kohle, die bereits vorher mit Wasserstoff gesättigt war, in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Die Wasserstoff-Absorption erfolgte im Anfang sehr lebhaft, verlangsamte sich aber nach einiger Zeit erheblich. Nach 2-stdg. Schütteln war die Wasserstoff-Aufnahme beendet. Im ganzen wurden 35.5 ccm Wasserstoff absorbiert, was der Aufnahme von einem Mol. entspricht. Die wäßrige Lösung wurde nunmehr von der Palladium-Kohle filtriert und das klare Filtrat im Vakuum eingedampft. Es hinterblieb ein Öl, das sehr rasch krystallinisch erstarrte. Aus 96-proz. Alkoholl umkrystallisiert, wurden Stäbchen erhalten, die bei 202° sinterten und bei 217—218° zusammenschmolzen.

0.0953, 0.1127 g Subst. (bei 110° getr.): 0.2103, 0.2487 g CO<sub>2</sub>, 0.0620, 0.0742 g H<sub>2</sub>O.  
C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>O<sub>8</sub>N (339.2). Ber. C 60.14, H 7.43. Gef. C 60.18, 60.19, H 7.23, 7.315.

### 66. W. Manchot und E. Linckh:

#### Über die Konstitution und die Absorptionsspektren der Ferro- und Cupri-Stickoxyd-Salze.

[Aus d. Anorgan. Laborat. d. Techn. Hochschule München.]

(Eingegangen am 29. Januar 1926.)

#### I. Über die Absorptionsspektren und die Konstitution der dissoziierenden Ferro-Stickoxyd-Verbindungen.

In Fortsetzung meiner Studien über die dissoziierenden Ferrostickoxydsalze<sup>1)</sup> schien es mir wünschenswert, ihre Absorptionsspektren festzulegen, namentlich auch um ihre Beziehungen zu den Schwefeleisenstickoxydsalzen aufzuklären (vergl. eine folgende Mitteilung).

Schon die direkte Betrachtung der dissoziierenden Ferrostickoxydsalze läßt nach ihrer Farbe drei Reihen von Salzen unterscheiden: braune bis braunschwarze, grüne und rote. Die quantitative Untersuchung dieser Salze und ihrer Dissoziationsgleichgewichte wurde von mir bereits 1906 und 1910 veröffentlicht. Sie wurde unterstützt und bestätigt durch die Isolierung krystallisierter Verbindungen der braunen und roten Reihe, welchen nachher ein Phosphat FeHPO<sub>4</sub>, NO und neuerdings das Selenat FeSeO<sub>4</sub>, NO + 4H<sub>2</sub>O hinzugefügt wurde. Über die Absorptionsspektren hat später Kohlschütter<sup>2)</sup> in einer Betrachtung, welche sich im wesentlichen, in quantitativer Beziehung durchaus, auf meine Resultate stützt, einige vorläufige und vereinzelt qualitative Angaben gemacht, jedoch ohne Näheres über Konzentration und durchstrahlte Schichtdicke der untersuchten Lösungen.

Wir haben die Absorptionsspektren dieser Verbindungen systematisch untersucht, und zwar bei konstanter Schichtdicke unter Variation der Konzentration. Die erhaltenen Resultate wurden zur Konstruktion der für jede Substanz besonders typischen Lichtabsorptionskurven benutzt. Zur Messung diente ein Krüßscher Universalspektralapparat, dessen Skala auf Wellenlängen geeicht wurde mit Hilfe der Emissionsspektren von K, Na, Li, He. Um mit der vorhandenen Apparatur auszukommen, wurde meist ein und derselbe Trog mit planparallelen Wänden von der Schichtdicke 7 mm für die

<sup>1)</sup> A. 350, 368 [1906], 372, 153 [1910]; B. 47 1601, 1614 [1914]; Z. Ang. 23, 2113 [1910], 24, 13 [1911], 25, 1655 [1912]; Z. a. Ch. 140, 22, 37 [1924].

<sup>2)</sup> B. 44, 1423 [1911].