

Auch der Methylester der 2-Keto-gluconsäure erleidet bei der Verseifung interessante Umwandlungen, die zum Teil anders zu verlaufen scheinen als bei den Salzen der 2-Keto-gluconsäure selbst. Doch bedürfen diese Vorgänge noch eines eingehenden Studiums und der Entwicklung spezieller Methoden, um die komplizierten Reaktionsgemische zu entwirren.

Die Diaceton-2-keto-gluconsäure und ihre Derivate eröffnen nun die Möglichkeit zur Darstellung homologer Fructosen und Glucosone mit gerader oder verzweigter Kohlenstoffkette, sowie zur Einführung von Fructose-Seitenketten in aromatische Verbindungen, deren eingehende Durcharbeitung wertvolle Beiträge zum Tautomerie-Problem der Zucker liefern wird. Zu analogen Aldose-Derivate gelangt man von der Diaceton-d-galakturonsäure. Über unsere ersten Versuche auf diesem Gebiete werden wir demnächst berichten.

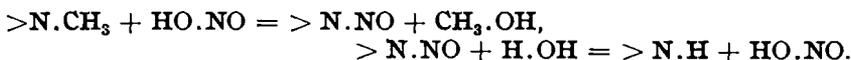
125. Edmund Speyer und Ludwig Walther: Über die Einwirkung von salpetriger Säure auf Morphin und seine Derivate.

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

(Eingegangen am 5. März 1930.)

Nach einem der chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt¹⁾, patentierten Verfahren ist es mit Hilfe von salpetriger Säure möglich, tertiäre aliphatische Amine in sekundäre zu verwandeln. Dieses Verfahren gab uns Veranlassung, die Einwirkung von salpetriger Säure auf Morphin, Kodein und deren Derivate zu untersuchen, um festzustellen, ob solche cyclischen Verbindungen mit tertiärem Stickstoffatom in gleicher Weise befähigt sind, die *N*-Methylgruppe durch Wasserstoff zu ersetzen. Eine derartige Umsetzung hätte zur Folge, daß die gleichen Nor-Verbindungen entstünden, welche Diels und Fischer²⁾, sowie J. v. Braun³⁾ auf anderem Wege erhielten.

Es zeigte sich in der Tat, daß beim Diacetyl-morphin, Kodein, Dihydro-kodein, Kodeinon, Dihydro-oxy-kodeinon zunächst die Nitroverbindung entstand, welche beim Erwärmen mit Salzsäure in das Hydrochlorid der Nor-Verbindung überging. Die Reaktion wird vermutlich nach folgendem allgemeinen Schema verlaufen:



Die von uns beschriebene Entalkylierungsmethode des Diacetyl-morphins bzw. des Kodeins und seiner Derivate hat der Dielsschen und v. Braunschen Methode gegenüber den Vorteil, daß sie schneller zum Ziel führt. Die Ausbeuten sind etwa die gleichen, wie sie v. Braun bei seiner Bromcyan-Methode angibt.

Eine der hier geschilderten Reaktion entsprechende Ausnahme macht das Morphin, welches, wie bereits Vongerichten⁴⁾ zeigen konnte, einen

¹⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 400313 [1924].

²⁾ B. 47, 2043 [1914].

³⁾ B. 47, 2312 [1914].

⁴⁾ A. 294, 219 [1897].

Zusammenschluß zweier Moleküle unter Abspaltung je eines Wasserstoffatoms bewirkt, unter Bildung von Oxy-dimorphin, das sich bekanntermaßen durch Oxydation des Morphins sowohl in saurer als auch in alkalischer Lösung leicht bildet.

Immerhin ist es bemerkenswert, daß nicht nur aliphatische tertiäre Amine, sondern auch cyclische Verbindungen mit tertiärem Stickstoffatom mit salpetriger Säure in sekundäre Amine verwandelt werden können.

Wir verdanken der chemischen Fabrik E. Merck in Darmstadt die freundliche Überlassung des wertvollen Ausgangsmaterials.

Beschreibung der Versuche.

Nitroso-nor-diacetyl-morphin.

10 g Diacetyl-morphin werden in 300 ccm 20-proz. Natriumnitrit-Lösung auf dem Wasserbade erwärmt und bei einer Temperatur von 70° tropfenweise mit 2-n. Schwefelsäure versetzt, wobei allmähliche Auflösung des Diacetyl-morphins erfolgt. Der Verbrauch an Schwefelsäure beträgt bei der angegebenen Menge Diacetyl-morphin bis zur Auflösung 20—25 ccm. Bei einer Temperatur-Steigerung auf 85° erfolgte auf Zusatz weiterer Mengen Schwefelsäure ein voluminöser Niederschlag, der sich im Verlaufe der Reaktion noch vermehrte. Nach 2-stdg. Einwirkungsdauer wird der Niederschlag filtriert und aus Alkohol unter Zusatz von Wasser umgelöst. Nadeln vom Schmp. 202—203°.

Während der Reaktion muß darauf geachtet werden, daß die Lösung stets Nitrit im Überschuß enthält.

0.1517 g Sbst. (bei 110° getrockn.): 0.3494 g CO₂, 0.0739 g H₂O. — 0.1800 g Sbst.: 0.4116 g CO₂, 0.0880 g H₂O. — 0.1383 g Sbst.: 9.00 ccm N (22°, 751 mm).

C₂₀H₂₀O₆N₂ (384.28). Ber. C 62.48, H 5.25, N 7.29.
Gef. „ 62.83, 62.38, „ 5.45, 5.47, „ 7.44.

Erwärmt man das Nitroso-nor-diacetyl-morphin mit wenig 2-n. Natronlauge, so entsteht unter Verseifung beider Acetylgruppen das Natriumsalz des Nitroso-nor-morphins. Eine wäßrige Lösung desselben scheidet beim Ansäuern mit Essigsäure das Nitroso-nor-morphin kristallisiert ab. Aus Alkohol umgelöst: Nadeln vom Zers.-Pkt. 267°.

0.1300 g Sbst. (bei 110° getrockn.): 0.3049 g CO₂, 0.0651 g H₂O. — 0.1205 g Sbst.: 0.2824 g CO₂, 0.0610 g H₂O. — 0.1243 g Sbst.: 10.37 ccm N (24°, 757 mm).

C₁₆H₁₆O₄N₂ (300.23). Ber. C 63.98, H 5.37, N 9.33.
Gef. „ 63.99, 63.93, „ 5.60, 5.67, „ 9.55.

Nor-morphin.

Wird das Nitroso-nor-morphin mit der 4—6-fachen Menge alkohol. Salzsäure erwärmt, so erfolgt unter lebhafter Gasentwicklung Auflösung desselben. Bereits nach kurzer Zeit kristallisiert das Nor-morphin-Hydrochlorid aus. Es wurde in 2-n. Natronlauge gelöst und die natron-alkalische Lösung zwecks Abscheidung der freien Base mit Ammoniumcarbonat-Lösung versetzt. Stäbchen vom Schmp. 263—264°. Der Misch-Schmp. mit dem von J. v. Braun hergestellten Nor-morphin zeigt keine Depression.

0.1507 g Sbst. (bei 110° getrockn.): 0.3928 g CO₂, 0.0842 g H₂O. — 0.1335 g Sbst.: 6.33 ccm N (20°, 748 mm).

C₁₆H₁₇O₃N (271.23). Ber. C 70.82, H 6.32, N 5.17. Gef. C 71.11, H 6.25, N 5.44.

Nitroso-nor-kodein.

5 g fein pulverisiertes Kodein werden zusammen mit 50 g Natriumnitrit in 100 ccm Wasser auf dem Wasserbade erwärmt. Sobald die Temperatur 85—90° erreicht hat, läßt man langsam eine kaltgesättigte Lösung von Natriumbisulfat zutropfen. Das Kodein geht bei öfterem Umschütteln des Kolbens allmählich in Lösung. Nach einiger Zeit trübt sich die Lösung und bildet im weiteren Verlauf der Reaktion einen weißen Krystallschaum. Nach Verbrauch weiterer 100 ccm Natriumbisulfat-Lösung saugt man die entstandenen Krystalle noch heiß ab. Das Filtrat scheidet auf erneuten Zusatz von Natriumbisulfat-Lösung nochmals eine kleine Menge der gleichen Verbindung aus. Aus verd. Alkohol umkrystallisiert: Pyramiden vom Schmp. 246°. Ausbeute 50% d. Th.

0.1240 g Sbst. (bei 110° getrockn.): 0.2937 g CO₂, 0.0644 g H₂O. — 0.1429 g Sbst.: 0.3390 g CO₂, 0.0753 g H₂O. — 0.1743 g Sbst.: 13.8 ccm N (20°, 749 mm).

C₁₇H₁₈O₄N₂ (314.25). Ber. C 64.94, H 5.77, N 8.92.
Gef. „ 64.62, 64.72, „ 5.81, 5.90, „ 9.11.

Nor-kodein.

Erwärmt man das Nitroso-nor-kodein mit alkohol. Salzsäure so tritt unter Gasentwicklung Lösung ein. Nach kurzer Zeit, besonders leicht beim Abkühlen krystallisiert aus der Lösung das Nor-kodein-Hydrochlorid aus. Dasselbe wird abfiltriert, in Wasser gelöst, mit Soda die freie Base abgeschieden und in Chloroform aufgenommen. Beim Verdampfen desselben scheidet sich das Nor-kodein als Öl ab, das schnell krystallisiert. Nadeln, aus Essigester, Schmp. 186°.

0.1240 g Sbst. (bei 110° getrockn.): 0.3245 g CO₂, 0.0739 g H₂O.

C₁₇H₁₈O₃N (285.25). Ber. C 71.55, H 6.71. Gef. C 71.39, H 6.67.

Nitroso-nor-dihydro-kodein.

2 g Dihydro-kodein werden mit 10 g Natriumnitrit und 60 ccm Wasser auf dem Wasserbade erhitzt. Nach tropfenweiser Zugabe von 2-n. Schwefelsäure entsteht nach einiger Zeit ein Niederschlag, der noch heiß abgesaugt und getrocknet wird. Im ganzen wurden 40—50 ccm 2-n. Schwefelsäure verbraucht. Schmp. 196°, nach dem Umlösen aus 60-proz. Alkohol. Ein vergleichender Misch-Schmp. mit dem nach der v. Braunschens Arbeitsweise dargestellten Nitroso-nor-dihydro-kodein ergab keine Depression.

Nitroso-nor-dihydro-oxy-kodeinon.

2 g des nach der Vorschrift von Freund und Speyer⁵⁾ dargestellten Dihydro-oxy-kodeinons wurden mit 50 ccm einer 20-proz. wäßrigen Natriumnitrit-Lösung auf 85—90° erwärmt. Bei tropfenweiser Zugabe von 2-n. Schwefelsäure erfolgt die Ausscheidung des Nitroso-nor-dihydro-oxy-kodeinons. Im ganzen wurden 35—40 ccm 2-n. Schwefelsäure verbraucht. Stäbchen (aus verd. Alkohol), Schmp. 259°. Die Verbindung erwies sich mit dem von Speyer und Sarre⁶⁾ auf anderem Wege dargestellten Nitroso-nor-dihydro-oxy-kodeinon identisch.

⁵⁾ C. 1917, II 716; Journ. prakt. Chem. [2] 94, 166 [1916].

⁶⁾ B. 57, 1430 [1924].

Nitroso-nor-kodeinon.

Während das Dihydro-oxy-kodeinon infolge der Absättigung der Doppelbindung durch Wasserstoff eine gewisse Stabilität Säuren gegenüber erlangt hatte, war es beim Kodeinon in Zweifel gestellt, ob sich die Einwirkung von salpetriger Säure in der gleichen Richtung wie bisher vollzieht. Die Tatsache, daß sich das Kodeinon durch verd. Säuren in Thebenin, durch konz. Säuren in Morpho-thebain verwandelt, ließ ein Ergebnis von vornherein als wenig wahrscheinlich erscheinen.

Trotzdem ist es gelungen, ein Nitroso-nor-kodeinon herzustellen unter Einhaltung beifolgender Vorschrift: 3 g Kodeinon wurden mit 15 g Natriumnitrit in 50 ccm Wasser auf 80–85° erwärmt und dann tropfenweise mit *n*-Essigsäure versetzt. Die anfangs klare Lösung trübte sich im Verlaufe der Reaktion unter Bildung eines zähflüssigen Öls. Nach Verbrauch von 22 ccm Essigsäure wurde die Reaktion unterbrochen und die saure Lösung mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform hinterließ beim Verdampfen ein braunes Öl, das beim Verreiben mit Äther fest wurde. Auf Ton abgepreßt und aus absol. Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert: prismatische Stäbchen, Schmp. 241–242°. Ausbeute 1.1 g. Das Nitroso-nor-kodeinon ist in fixen Alkalien unlöslich.

3.936 mg Sbst. (bei 110° getrockn.): 9.34 mg CO₂, 2.00 mg H₂O. — 3.345 mg Sbst.: 0.260 ccm N (22°, 746 mm).

C₁₇H₁₆O₄N₂ (312.24). Ber. C 65.36, H 5.17, N 8.97. Gef. C 64.72, H 5.6, N 8.82.

126. Gunther Lock: Zur Kenntnis der „oxydierenden“ Wirkungen der Alkalien, IV. Mittel.: Nitro-benzaldehyde, Nitro- und Halogen-benzylalkohole.

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

(Eingegangen am 13. Februar 1930.)

Von den drei Mononitro-benzaldehyden ist bekannt, daß sie mit verd. Ätzalkalien Disproportionierung zu den entsprechenden Alkoholen und Säuren erleiden¹⁾, während mit konz. Natronlauge (40° Bé nach Johann Maier²⁾) ein Gemenge von Azo- und Nitro-benzoensäuren erhalten wird. Fast gleichzeitig damit wurde von Raikow und Raschtanow³⁾ die Einwirkung von gepulvertem Ätzkali auf die drei Mononitro-benzaldehyde untersucht, doch bildeten sich hierbei nur amorphe Körper säure-artiger Natur, welche anscheinend nicht einheitlich waren. Schon J. Maier nimmt an, daß bei der Bildung von Azo-benzoensäure aus Nitro-benzaldehyd und konz. Natronlauge vorerst Disproportionierung in Säure und Alkohol stattfindet, analog der Einwirkung von verd. Ätzlaugen. Tatsächlich gelingt es leicht, den Nachweis dafür zu erbringen. Die Reaktion geht anfangs unter schwacher Erwärmung vor sich, wobei allmählich Verflüssigung eintritt, bis plötzlich das gesamte Reaktionsgemisch erstarrt. In diesem Augenblick unterbricht man die Reaktion durch Verdünnen mit Wasser. Aus dieser Lösung kann der Nitro-benzylalkohol durch Ausäthern sofort in reinem Zustande gewonnen werden.

¹⁾ Friedländer u. Henriques, B. 14, 2804 [1881]; Grimaux, Compt. rend. Acad. Sciences 65, 211; Becker, B. 15, 2090 [1882]; Basler, B. 16, 2715 [1883].

²⁾ B. 34, 4132 [1901].

³⁾ Österr. Chem.-Ztg. 5, 169 [1902].