

sie in haardünnen Nadeln krystallisiert, und dann im Hochvakuum über P_2O_5 bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Schmp. 175° (korr. 177°).

4.928 mg Sbst.: 9.895 mg CO_2 , 1.93 mg H_2O . — 3.002 mg Sbst.: 0.114 ccm N (25° , 756 mm). — 12.217 mg Sbst.: 9.280 mg $BaSO_4$.

$C_{14}H_{13}O_5NS$ (307). Ber. C 54.7, H 4.3, N 4.6, S 10.4.

Gef. „ 54.8, H 4.4, „ 4.3, „ 10.4.

Wie die Analyse zeigt, stellt die Verbindung das Lacton der $[\beta$ -Naphthalinsulfo- α -amino]- β, γ -dioxy-*n*-buttersäure dar. Damit steht im Einklang, daß sie in Bicarbonat unlöslich und gegen Lackmus neutral ist.

230. Heisaburo Kondo und Shunichi Ikawa: Über das 7-Amino-dihydro-thebainon (ein neues Verfahren für Sauerstoff-Ringschluß der Alkaloide vom Thebainon-Typus).

[Aus d. Pharmazeut.-chem. Laborat. d. Kaiserl. Universität Tokyo.]

(Eingegangen am 13. Juni 1932.)

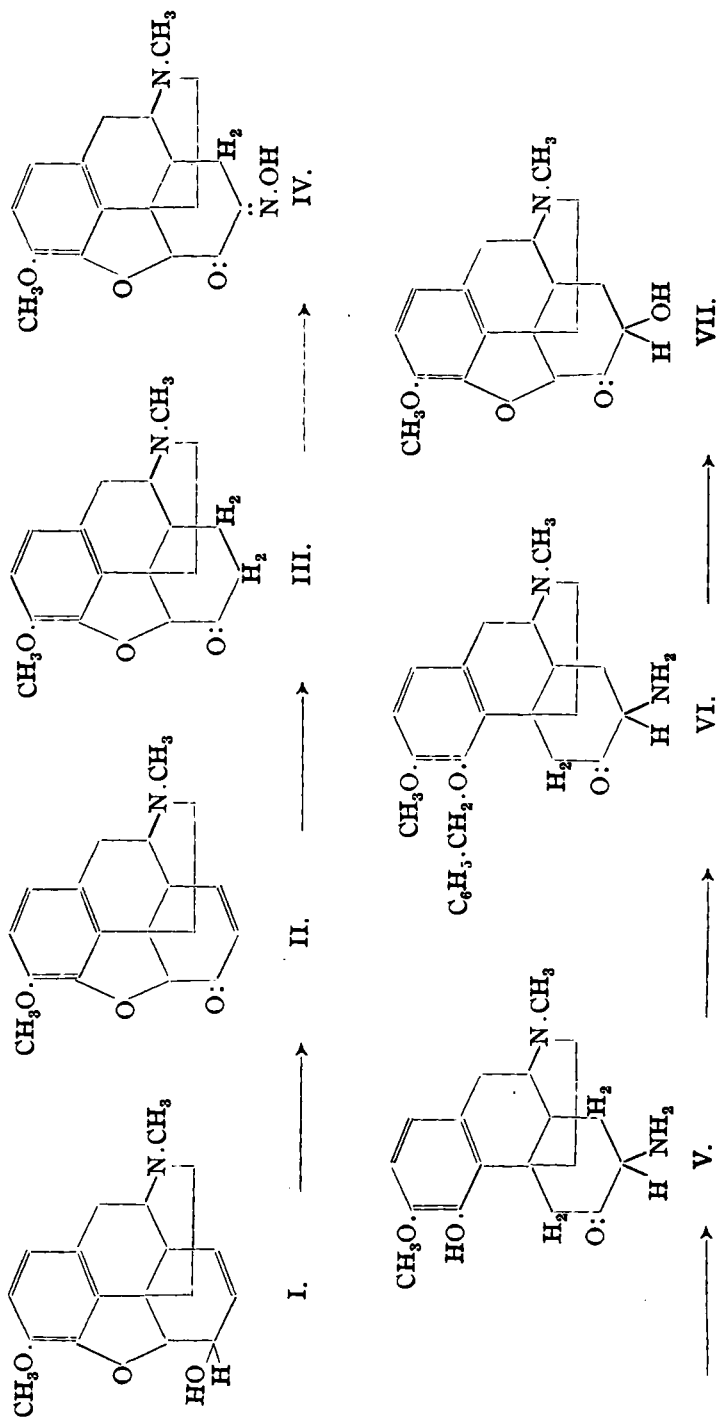
Seitdem Cl. Schöpf¹⁾ das 1-Brom-dihydro-kodeinon durch Einwirkung von Brom auf Dihydro-thebainon und darauffolgende Behandlung mit Alkali synthetisiert hatte, wird diese als die einzige Methode für den obengenannten Zweck immer angewandt. So ließen sich das 14-Oxy-dihydro-thebainon¹⁾ und Sinomenin¹⁾ usw. analog in 1-Brom-14-oxy-dihydro-kodeinon bzw. 1-Brom-7-methoxy-kodeinon (1-Brom-sinomenin) usw. überführen. Die Entbromierung dieser Produkte gelingt leicht durch katalytische Hydrierung. Beim 1-Brom-sinomenin aber öffnet sich, wenn der Wasserstoff in der Stellung C_7 durch irgendeine andere Atomgruppe ersetzt ist, gleichzeitig die Sauerstoff-Brücke in C_4-C_5 , und es bildet sich 1-Brom-sinomenin wieder zurück.

Es ist uns jetzt gelungen, ohne Brom einzuführen, direkt aus 4-Benzyl-7-amino-dihydro-thebainon durch Diazotierung mit salpetriger Säure gleichzeitig mit der Überführung der Amino- in die Hydroxylgruppe den Sauerstoff-Ringschluß zwischen den Stellungen C_4 und C_5 zu bewirken.

Das 7-Isonitroso-dihydro-kodeinon (IV) wird gewonnen, indem man von Kodein (I) ausgeht, aus diesem über das Kodeinon (II) durch katalytische Reduktion das Dihydro-kodeinon (III) darstellt und dann durch Behandlung mit Amylnitrit und Salzsäure die Isonitrosogruppe einführt. Diese Isonitrosogruppe ist sehr schwer (nur durch die Skitasche Hydrierung) zur Aminogruppe reduzierbar. Gewöhnlich geht beim Vorhandensein kleiner Mengen freier Salzsäure das 7-Amino-dihydro-kodeinon bei der katalytischen Hydrierung in das 7-Amino-dihydro-thebainon über; eine solche Ringöffnung tritt auch bei der gleichen Hydrierung des Kodeinons ein.

Das 7-Amino-dihydro-thebainon (V) wurde dann mit Benzylchlorid in verd. Alkohol so lange ätherifiziert, bis eine kleine Probe die grüne Eisenchlorid-Reaktion nicht mehr zeigte. Das 4-Benzyl-7-amino-dihydro-thebainon (VI) wurde dann mit Natriumnitrit in verd. Schwefelsäure in der üblichen Weise diazotiert, wobei, neben der Hauptreaktion, der Sauerstoff-Ringschluß zwischen C_4 und C_5 unter Ablösung der Benzylgruppe statt-

¹⁾ A. 483, 157—169 [1930].



fand. Hierbei wird wahrscheinlich zuerst der Wasserstoff in C_5 zum Hydroxyl oxydiert, dann die Benzylgruppe abgelöst und der Ringschluß zwischen C_4 und C_5 vollzogen.

Beschreibung der Versuche.

7-Isonitroso-dihydro-kodeinon.

3 g Dihydro-kodeinon wurden in 22.5 ccm wasser-freiem Chloroform gelöst, mit 5.1 g Amylnitrit versetzt und auf -15° abgekühlt; dann wurden 24 ccm konz. Salzsäure ($d = 1.185$) unter weiterem Kühlen und Schütteln in etwa 2 Stdn. eingetroppt. Nach dem Hinzusetzen der Säure schüttelte man noch etwa 1 Stde. bei -15° und ließ dann im Kühlraum über Nacht stehen, wobei die obere Salzsäure-Schicht sich tiefblutrot färbte. Die Salzsäure-Schicht wurde bei etwa -15° mit starkem Ammoniakwasser ($d = 0.9$) versetzt, das ausgeschiedene rotbraune Öl, das nach einiger Zeit erstarrte, wurde mit Chloroform aufgenommen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die freie Base wurde aus der konz. Chloroform-Lösung durch Zusatz von Äther als gelbes Pulver gefällt. Ausbeute 2.5 g. Das Pulver schmilzt sehr unscharf, es sintert bei etwa $200-210^{\circ}$ und zersetzt sich bei etwa $230-240^{\circ}$ unter Aufschäumen.

0.1020 g Sbst.: 0.2457 g CO_2 , 0.0585 g H_2O . — 0.0891 g Sbst.: 5.6 ccm N (18° , 759.3 mm).
 $C_{18}H_{20}O_4N_2$. Ber. C 65.81, H 6.14, N 8.54. Gef. C 65.69, H 6.41, N 7.36.

7-Amino-dihydro-thebainon.

0.9 g gereinigte, frisch geglühte Tierkohle, 0.9 g Palladiumchlorür und wenig Wasser wurden zunächst mit Wasserstoff bis zur Sättigung geschüttelt, dann 4 g 7-Isonitroso-dihydro-kodeinon, in einer möglichst kleinen Menge verd. Salzsäure gelöst, zugesetzt und bei einem Druck von 31–34 Lbs/sq. In. so lange mit Wasserstoff geschüttelt, bis die Absorption zum Stillstand kam. Nach 30-stdg. Schütteln wurde die Lösung vom ausgeflockten Palladium abfiltriert, mit Ammoniak alkalisch gemacht, die amorph ausgeschiedene Base mit Chloroform aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Aus dieser eingengten Lösung ließ sich die Base mit Äther als weißliches Pulver wieder ausfällen. Ausbeute 2.6 g. Das Pulver beginnt bei ungefähr 206° zu sintern und zersetzt sich bei etwa $235-245^{\circ}$ (unter Aufschäumen).

0.0934 g Sbst.: 0.2311 g CO_2 , 0.0634 g H_2O .
 $C_{18}H_{24}O_3N_2$. Ber. C 68.31, H 7.65. Gef. C 67.48, H 7.60.

Die Verbindung ist löslich in Ätzalkali. Durch Isonitrit-, β -Naphthol-, Diazo- und Eisenchlorid-Reaktion (grün) erweist sie sich als Amino-phenol.

Oxim: 1 g 7-Amino-dihydro-thebainon wurde in 10 ccm 86-proz. Alkohol gelöst, mit 0.2 g salzsaurem Hydroxylamin und 0.25 g wasserfreiem Natriumacetat versetzt und ungefähr 1 Stde. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach 40-stdg. Stehen destilliert man im Vakuum das Lösungsmittel ab und isoliert das gebildete Oxim aus ammoniakalischer Lösung mittels Chloroforms. Der Chloroform-Auszug bildet eine rötliche, sirupöse Masse, die beim Anreiben mit trockenem Äther zu einem gelblichweißen Pulver erstarrt. Ausbeute 0.7 g. Das Pulver sintert bei etwa 199° , schmilzt bei etwa 215° bis 220° (unt. Zers.) und löst sich in Ätzkali.

0.1006 g Sbst.: 0.2392 g CO_2 , 0.0643 g H_2O .
 $C_{18}H_{25}O_3N_3$. Ber. C 65.22, H 7.60. Gef. C 64.85, H 7.15.

4-Benzyl-7-amino-dihydro-thebainon.

0.2 g Benzylchlorid wurden in 10 ccm 86-proz. Alkohol gelöst, mit 0.5 g 7-Amino-dihydro-thebainon versetzt und unter tüchtigem Schütteln auf dem Wasserbade erwärmt, wobei man öfter etwas alkohol. Kalilösung zur Neutralisation sich bildender Salzsäure hinzusetzte. Das Erwärmen dauerte etwa $2\frac{1}{2}$ Stdn., bis eine kleine Probe die grüne Eisenchlorid-Reaktion nicht mehr zeigte. Nach dem Abdestillieren des Alkohols im Vakuum wurde die Benzylbase aus ammoniakalischer Lösung in Chloroform aufgenommen. Aus dem Chloroform-Auszug scheidet sich die freie Base beim Anreiben mit Äther als gelblichweißes Pulver ab, das bei ungefähr 180° sintert und bei $183-185^{\circ}$ (unt. Zers.) schmilzt.

0.1028 g Subst.: 0.2774 g CO_2 , 0.0635 g H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_2(\text{CH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_5)$. Ber. C 73.85, H 7.44. Gef. C 73.62, H 6.91.

Das Produkt ist völlig unlöslich in Ätzalkali und gibt keine Eisenchlorid-Reaktion, zeigt aber deutlich die Diazo-, Isonitril- und β -Naphthol-Reaktion.

7-Oxy-dihydro-kodeinon.

In eine Lösung von 0.3 g 4-Benzyl-7-amino-dihydro-thebainon in *n*-Schwefelsäure wurde ein kleiner Überschuß gesättigter, abgekühlter Natriumnitrit-Lösung unter Kühlen mit Eiswasser und tüchtigem Rühren portionsweise eingetragen, wobei sich ein brauner, flockiger Niederschlag allmählich abschied. Nach dem Filtrieren und Alkalisich-machen mit Ammoniak nimmt man die freie Base in Chloroform auf. Der Chloroform-Auszug bildet eine rötliche, sirupöse Masse, die beim Anreiben mit Äther zu einem gelblichweißen Pulver erstarrt, das bei ungefähr 180° sintert und bei $195-197^{\circ}$ (unt. Zers.) schmilzt.

0.0902 g Subst.: 0.2268 g CO_2 , 0.0522 g H_2O . — 0.0546 g Subst.: 2.6 ccm N (24° , 750.7 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$. Ber. C 68.53, H 6.72, N 4.44. Gef. C 68.57, H 6.48, N 5.44.

Die Verbindung ist völlig unlöslich in Ätzalkali und gibt keine Eisenchlorid-Reaktion; bei der Diazo-, Isonitril- und β -Naphthol-Reaktion verhält sie sich negativ.

7-Oxy-dihydro-kodeinon-oxim: Wurde in üblicher Weise in verd. Alkohol dargestellt. Es bildet ein gelblichweißes Pulver, sintert bei etwa 172° und schmilzt bei etwa $178-180^{\circ}$ (unt. Zers.).

0.0643 g Subst.: 4.3 ccm N (18° , 753.3 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$. Ber. N 8.48. Gef. N 7.71.

7-Oxy-dihydro-kodeinon ließ sich auch in der Weise erhalten, daß man 0.5 g 4-Benzyl-7-amino-dihydro-thebainon in 5-proz. methylalkohol. Salzsäure mit 0.2 g frisch bereitetem Silbernitrit zusammenbrachte. Nach dem Abfiltrieren des Silberchlorides wurde das Ganze mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Das so erhaltene Produkt zeigte weder Diazo- noch Eisen-Reaktion und löste sich nicht in Ätzalkali.

0.0922 g Subst.: 0.2307 g CO_2 , 0.0524 g H_2O . — 0.0300 g Subst.: 0.0222 g AgJ.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$. Ber. C 68.52, H 6.71, CH_3O 9.84. Gef. C 68.24, H 6.36, CH_3O 9.77.