

## 120. Hermann Leuchs und Hubert Grunow: Über die Einwirkung von Bromwasser auf 2,3-Dioxo-nucidin. (Über Strychnos-Alkaloide, 105. Mittel.)

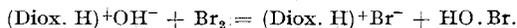
[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.

(Eingegangen am 21. Februar 1939.)

Über das Verhalten des Dioxonucidins,  $C_{17}H_{20}O_3N_2$ , gegen Brom in wäßriger Lösung finden sich an drei Stellen Angaben. Zunächst<sup>1)</sup> war die Base bei Gegenwart von 2,5-n. HBr-Säure mit 5 Äquival. Brom bei 100° behandelt worden. Das analysierte Produkt entsprach wie in analogen Fällen der Aufnahme von 2 O-Atomen, lieferte aber mit Quecksilberoxyd gekocht nur  $\frac{2}{3}$  der sonst gefundenen HgI-Menge. In der Tat ließ sich später<sup>2)</sup> feststellen, daß dem reinen Produkt die Formel des Hydrats  $C_{17}H_{22}O_6N_2$ ,  $HClO_4$  zukommt, und daß dieses in einer Ausbeute von mehr als 50% beim Arbeiten mit 3-n. HBr gewinnbar war. Das alte Präparat hatte also noch  $\frac{1}{3}$  Ausgangsstoff enthalten. Das neue reduzierte nun 2 Mol. Quecksilberoxyd, indem sich eine Säure  $C_{17}H_{22}O_7N_2$ , also wieder ein Hydrat, bildete, während sich das zugehörige Semicarbazon-perchlorat von der Anhydrid-Form ableitete, wie übrigens auch das Di-oximsalz des ersten Produkts, das ein Aldehyd ist.

Anders verlief die Einwirkung von Brom (1 Mol.) auf freies Dioxonucidin in Wasser bei niedriger Temperatur<sup>3)</sup>. Es wurde ein Stoff  $C_{17}H_{21}O_4N_2Br$ ,  $HClO_4$  isoliert, der durch Bromierung einer Gruppe  $:N.CO.CO.CH$  unter analoger Aufnahme von Wasser wie in den obigen Fällen zu  $:NH:HO_2C.CO.CBr$  entstanden sein sollte. Die Oxydation an der C:C-Bindung mußte dann zurückgedrängt sein, während sonst die starke HBr-Säure die Bromierung verhindert hätte. Um diese Verhältnisse sicher zu stellen, wurde die Frage erneut geprüft. Zunächst ergab sich, daß das Dihydro-dioxo-nucidin, in dem die C:C-Bindung fehlt, die vermutete reaktive Gruppe  $:N.CO.CO.CH$  aber noch vorhanden sein mußte, mit Bromwasser (2 Äquival.) ein selbst bei 40° recht beständiges krystallisiertes Perbromid bildet, aus dem es zurückzugewinnen ist.

Dies machte wahrscheinlich, daß das erwähnte Bromierungsprodukt durch Beteiligung dieser C:C-Bindung des Dioxo-nucidins zustande kommt. Es läge dann eine Aufnahme von HO-Br an sie zu dem Bromhydrin  $:C(OH).CBr$ : vor. HOBr kann sich so bilden:



Beide erörterte Reaktionen mußten auch zu chemisch unterscheidbaren Stoffen führen. Die erste sollte eine basische Aminosäure ergeben, die aus ammoniakalischer Lösung wohl nicht in Chloroform gehen dürfte, und die bei der katalytischen Hydrierung mit dem Brom, der Ketogruppe und der Lückenbindung reagieren, also 6 H-Äquivalente verbrauchen sollte.

Die andere mögliche Reaktion mußte eine (abgeschwächte) Base liefern, deren Gruppen  $:CBr.C(OH):$  und  $:N.CO.CO$  nur 4 H-Atome aufnehmen könnten. Die neuen Versuche zeigten zunächst, daß die Bromierung des Dioxonucidins weniger glatt verläuft als es früher schien, indem noch viel Dioxonucidin unverändert blieb. Dessen Abtrennung gelang aber als HBr-Salz, während das leicht lösliche Salz des Bromproduktes amorph anfiel. Aus diesem wurde nun sofort die HBr-freie Substanz isoliert, was leicht mit Ammoniak-Chloroform gelang. Sie krystallisierte gut aus Alkohol und entsprach ebenfalls

<sup>1)</sup> B. 63, 1050 [1930].

<sup>2)</sup> B. 65, 961 [1932].

<sup>3)</sup> B. 65, 1233, 1237 [1932].



einengte. Durch weiteres Konzentrieren im Exsiccator vervollständigte man die Abscheidung vom Salz unveränderten Dioxonucidins. Das gelbliche Filtrat von diesen 2.7 g Krystallen (35% d. Th.) wurde mit Baryt oder *n*-NH<sub>3</sub> schwach alkalisch gemacht und öfters mit Chloroform ausgeschüttelt. Dessen Rückstand gab mit 30 ccm Methanol 2 bis 2.2 g des freien Bromhydrins (25—28% d. Th.). Das Methanol-Filtrat enthielt wenig Gemisch der beiden Basen, noch weniger die wäßrige Schicht neben Harzen.

Das Bromhydrin kam aus gew. oder absol. Alkohol in rechtwinkligen Tafelchen oder Prismen, die im Vak. um 190° ein schwarzes Harz bilden, das selbst bis 320° nicht flüssig wurde. Silbernitrat fällt kein AgBr aus ihrer wäßr. Lösung. In verd. Alkohol reagieren sie kaum basisch auf Lackmus, in Wasser, worin sie sich ziemlich leicht lösen, auch nur schwach, zum Unterschied vom Dioxonucidin. Die Lösungen (H<sub>2</sub>O, C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O) sind schwach gelb, die reine feste Base gelblich nur nach dem Trocknen bei 100°/15 mm: Verlust 6.4%.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Br (397). Ber. C 51.4, H 5.3, Br 20.13.  
Gef. „ 50.95, 51.8, „ 5.44, 5.5, „ 20.43 (M.).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: 0.46° × 200/0.92 × d = +99.8°/d (absol. Alkohol).

Perchlorat: Man erhielt es leicht mit 2-*n*. HClO<sub>4</sub> in winzigen rechtwinkligen Tafelchen, die in reinem Wasser ziemlich löslich sind und auf Lackmus sauer reagieren.

Verlust bei 100°/15 mm: 1.5; bei 140°/15 mm kein weiterer Verlust an etwa fest gebundenem Krystallwasser.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Br.HClO<sub>4</sub> (497.5). Ber. C 41.01, H 4.42.  
Gef. „ 40.70, „ 4.36 (M.).

Semicarbazon: Eine Lösung von 0.2 g Base, 0.5 ccm *n*-HCl und 0.1 g Semicarbazidsalz in Wasser wurde 2-mal auf dem Wasserbad eingedampft (HCl!). Der Rückstand lieferte mit wenig Wasser ein krystallisiertes Hydrochlorid, das für die Analyse in das schwerer lösliche Perchlorat übergeführt wurde: derbe, kurze, schief abgeschnittene Prismen.

Verlust bei 100°/15 mm: 2.6.

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Br.HClO<sub>4</sub> (554.5). Ber. N 12.6. Gef. N 11.8.

Nach dem Kochen (10 Min.) von 0.2 g Base mit 5 ccm 12-*n*. HCl und Aufarbeitung mit NH<sub>3</sub>-CHCl<sub>3</sub> erhielt man wieder reines Bromhydrin.

Acetylierung bei 95° mit Acetanhydrid veränderte die Base, die man mit Perchlorsäure nicht als Salz zurückgewann. Aber auch das Umwandlungsprodukt krystallisierte nicht aus.

Jodmethylat: 0.2 g Base in 2 ccm Chloroform versetzte man mit 0.5 ccm Methyljodid und nach 15 Min. mit 2 ccm Methanol. Man erhielt einen farblosen Niederschlag, den man mit Chloroform auswusch. Aus heißem Wasser gewann man ihn unter Einengen in rechtwinkligen Tafeln und kurzen Prismen.

Kein Verlust bei 110°/15 mm.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Br.CH<sub>3</sub>J (539). Ber. C 40.07, H 4.44. Gef. C 40.0, H 4.55.

#### Hydrierung des Bromhydrins.

0.4 g Base (1 M.M.) nahmen in 30 ccm Wasser mit 85 mg Platinoxyd schnell 49 ccm Wasserstoff auf, dann in 1.5 Stdn. nichts mehr. Man dampfte im Vak. zur Trockne, wobei ein neutrales (Lackmus) Harz blieb. Man nahm

es in 2-*n*. HClO<sub>4</sub> und Methanol auf und erhielt beim Reiben 0.35 g Krystalle. Sie wurden durch Lösen in 90-proz. Methylalkohol und Einengen im Exsiccator gereinigt: bromfreie, 4- und 6-seitige Tafeln, Quader, Säulen; leicht löslich in Wasser, schwerer in angesäuertem, kaum löslich in absol. Methanol.

Verlust bei 110°/1 mm: 0.6; 1.5.

C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, HClO<sub>4</sub> (420.5). Ber. C 48.57, H 5.95.  
Gef. „ 48.34, 47.86, „ 6.06, 6.07.

[C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, HClO<sub>4</sub> (422.5). Ber. C 48.28, H 6.39.]  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +0.30° × 200/1.04 × d = +57.6°/d (Wasser).

Das isolierte Salz ließ sich katalytisch nicht weiter reduzieren.

Es wurde vergeblich versucht, eine genetische Beziehung zu dem 3-Oxy-2-oxo-dihydroneucin oder dessen Hydrat C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> zu finden:

1) Obiges Salz gab in wenig Wasser mit 5-*n*. NH<sub>3</sub> auch auf Impfen nicht diese Base.

2) Das Perchlorat sollte durch Acetanhydrid Wasser abspalten (Amidbildung) und acetyliert werden. Das veränderte Salz lieferte auf Impfen mit dem Perchlorat des 3-Acetoxy-2-oxo-dihydroneucins nicht dieses Derivat.

3) 3-Oxy-2-oxo-dihydroneucin wurde mit Barytwasser und Alkohol wiederholt eingedampft. Ohne Wasser anzulagern, blieb es ganz unverändert.

Die freie Base C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> ging auf Zusatz von *n*-KHCO<sub>3</sub>, oder — NH<sub>3</sub> oder — NaOH zur Lösung des Salzes nicht in Chloroform, erst nach Bindung des Wassers durch Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde im ersten Fall wenig basisches Harz isoliert.

#### Bromhydrin und Barytwasser.

I. 2.6 g Base in 52 ccm Wasser versetzte man mit 2 g gepulvertem kryst. Baryt und hielt 10 Min. bei 95°. Dann titrierte man das Barium aus, engte im Vak.-Kolben ein, gab 4 ccm 2-*n*. HClO<sub>4</sub> zu und ließ auf dem Wasserbad krystallisieren: 1.4—1.7 g Salz von der Drehung +127° (lufttrocken) und weiter 0.2—0.4 g, +125° drehend. Aus 10 Tln. heißem Wasser kamen bromfreie Blättchen, die bei 110°/15 mm 6.7% verloren:

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, HClO<sub>4</sub> (416.5). Ber. C 49.00, H 5.05. Gef. C 49.28, H 5.5 (M.).  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +0.79° × 200/1.18 × d = +133.9°/d (Wasser).  
Kaum Verlust bei 100°/1 mm.

Die freie Base aus 0.2 g Salz isolierte man mit 2-*n*. KHCO<sub>3</sub> und Chloroform. Dessen krystalliner Rückstand gab mit 3 ccm Methanol mehr als 0.1 g halogenfreien Stoff. Reaktion auf Lackmus neutral. Man löste aus absol. Alkohol um: 4 bis 6-seitige Tafeln und derbe Prismen, auch Polyeder. Schmp. nach Sintern um 232° (Bräunung). Kaum Verlust bei 110°/1 mm.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (316). Ber. C 64.56, H 6.32. Gef. C 64.1, H 6.44 (M.).  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: —0.33° × 200/2.26 × d = —29.3°/d (in Alkohol).

Jodmethylat: Aus 0.1 g Base in wenig Methanol mit Methyljodid bei 20°: 0.1 g Prismen bei längerem Aufbewahren. Umlösen aus viel Methanol durch Eindampfen.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>J (458). Ber. C 47.16, H 5.02. Gef. C 46.8, H 5.2 (M.).

Semicarbazon: Aus 0.1 g Perchlorat mit 0.1 g Semicarbazidsalz in Wasser bei 100°: 0.1 g Tafeln, die man aus heißem, angesäuertem Wasser umlöst.

Verlust bei 110°/15 mm: 9.8; 9.0.

C<sub>18</sub>HClH<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N<sub>5</sub>, O<sub>4</sub> (473.5). Ber. N 14.76. Gef. N 14.66.  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +0.95° × 200/1.18 × d = —161°/d.

Hydrierung: 0.5 M.M. Perchlorat nahmen in 20 ccm Wasser mit 45 mg PtO<sub>2</sub> in 2 Stdn. 24.5 ccm H<sub>2</sub> auf : ~ 2 Mol. Man dunstete im Exsiccator ein und nahm den krystallinen Rest in 3 ccm *n*/2 HClO<sub>4</sub> auf. Ungelöst blieben 0.18 g Salz, das man aus wenig heißem Wasser unter schwachem Ansäuern umlöst: flache Prismen, auch 6-seitige Tafeln aus stärker saurer Methanol-Lösung.

Verlust bei 110°/1 mm: 3.7.

C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>, HClO<sub>4</sub> (420.5). Ber. C 48.5, H 5.94. Gef. C 48.0, H 6.0.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +0.45° × 200/1.55 × d = +58.0°/d.

Das Produkt ist nach der Formel und Drehung identisch mit dem durch Hydrierung des Bromhydrins gewonnenen.

Acetylierung von C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>HClO<sub>4</sub>: 0.1 g Salz hielt man mit 3 ccm Acetanhydrid und 3 cg Acetat 1 Stde. bei 95°, dunstete über Kali ein und behandelte das Harz mit 2-*n*. KHCO<sub>3</sub> und Chloroform. Dessen amorpher basischer Rückstand blieb über Nacht mit Methanol-Methyljodid (2:1) stehen, wobei derbe Krystalle ausfielen. Man löste sie aus Methylalkohol unter Einengen um: neutrale 3- bis 6-seitige derbe Tafeln und Polyeder; nach Sintern Schmelzen gegen 285° (unt. Zers.).

Kein Verlust bei 110°/15 mm.

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>J (546). (Diacyl-derivat).

Ber. C 48.34, H 5.7, J 23.25. Gef. C 48.65, H 5.9, J 22.94.

II. 1.3 g Bromhydrin wurden mit 2 g kryst. Baryt in 20 ccm Wasser 10 Min. gekocht. Die von Barium (fast) befreite Lösung engte man auf 5 ccm ein, versetzte mit 2—3 ccm 2-*n*. HClO<sub>4</sub> und dunstete im Exsiccator weiter ein: 0.6 g glänzende 6-seitige Tafeln und Prismen, auch schief abgeschnittene flache, die man aus wenig angesäuertem Wasser umlöst.

Verlust bei 110°/1 mm: 3.6; 2.6.

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>, HClO<sub>4</sub> (434.5). Ber. C 46.97, H 5.30, N 6.47.

Gef. „, 46.34, 46.22, „, 5.5, 5.3 (M.), „, 6.48.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -0.29° × 200/1.87 × d = -31°/d.

Aus dem letzten Filtrat erhielt man mit KHCO<sub>3</sub> und Chloroform etwas Base vom Schmp. 232° (nach I.).

Hydrierung des Salzes C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>, HClO<sub>4</sub>: 0.5 M.M. nahmen in 15 ccm Wasser mit 75 mg Platinoxid schnell 12 ccm Wasserstoff auf, dann verschwanden in 3 Stdn. nur noch 3 ccm. Die im Exsiccator eingedunstete Lösung hinterließ ein Harz, das weder mit *n*-HClO<sub>4</sub> nach Zugabe von Methanol oder Alkohol-Äther krystallisierte noch mit *n*-KHCO<sub>3</sub> bzw. *n*-NH<sub>3</sub> die freie Base an Chloroform abgab.

Umwandlung des Stoffes C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> in das Hydrat.

0.2 g Perchlorat aus I. kochte man mit 0.4 g kryst. Baryt in 2 ccm Wasser einige Minuten und isolierte wie zuvor unter Impfen mit dem Salz aus II. etwa 0.1 g Perchlorat von C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>, das in Wasser hatte: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -28°/d. Auch nach der Krystallform lag Salz II. vor.

Dioxonucidin-methylperchlorat und Bromwasser.

0.8 g Salz (2 M.M.) erhitzte man mit 16 ccm Wasser und 10 ccm 0.4-*n*. Brom im verschlossenen Gefäß von 40° auf 100°, bis das Halogen verbraucht und das anfangs amorphe, dann krystallisierte Perbromid gelöst war, und nach Zugabe von weiteren 5 ccm Bromwasser noch 1 Stde. auf 100°. Etwas Halogen

war dann noch vorhanden. Unter Zusatz von 6 ccm *n*-Acetat dampfte man im Vak.-Kolben ein, machte mit 2-*n*. HClO<sub>4</sub> kongosauer und erhielt dann 2 Fraktionen Krystalle: 0.05 g und 0.35 g. Die zweite löste man aus reinem und weiter aus angesäuertem Wasser um: keilförmige Blättchen, auch 4- und 6-seitige. Sie enthielten keine Bromionen, erst nach alkalischer Hydrolyse war eine sehr geringe Menge nachweisbar.

Verlust bei 100°/Hoch-Vak.: 0.6—1.0.

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>ClO<sub>4</sub> (434.5). Ber. C 49.73, H 5.77.  
Gef. „ 49.05, 49.25, „ 5.71, 5.60 (M.).

### 2.3-Dioxo-dihydronucidin.

0.6 g Base (2 M.M.) gaben mit 10 ccm 0.4-*n*. Brom ein bald krystallisierendes Perbromid, verdruste spitzige Blättchen. Sie verschwanden weder beim Aufbewahren über Nacht noch beim 1/2-stdg. Erhitzen auf 40—50° im verschlossenen Kolben. Man isolierte mit Schwefeldioxyd, Ammoniak und Chloroform fast 0.6 g bromfreie Base, die nur einige Grad niedriger schmolz als zuvor.

## 121. Eiji Ochiai und Tosiharu Nakamura: Substitution des aromatischen Ringes bei Morphin-Alkaloiden.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Kaiserl. Universität Tokio.]  
(Eingegangen am 15. März 1939.)

Vor kurzem haben wir<sup>1)</sup> gezeigt, daß das 2-Nitroso-morphin, das Wieland und Kappelmeier<sup>2)</sup> durch Einwirkung von nitrosen Gasen auf eine wäßrige Suspension von salzsaurem Morphin bei —2 bis —3° erhielten, kein Nitroso- sondern ein Nitroderivat ist.

Dieses Nitromorphin wurde durch Einwirkung von Diazomethan in das entsprechende Nitrokodein übergeführt. Es bildet gelbe Prismen mit einem Mol. Wasser vom Schmp. 116.5—117.5° (wasserfrei, Zers.-Pkt. etwa 172°) und ein gelbes nadelförmiges Chlorhydrat vom Zers.-Pkt. 249°.

In der Literatur sind bisher zwei isomere Nitrokodeine beschrieben, und zwar: a) das Andersonsche Nitrokodein<sup>3)</sup>, Nadeln vom Schmp. 221°; b) das  $\alpha$ -Nitrokodein<sup>4)</sup>, Blätter vom Schmp. 197°.

Das Andersonsche Nitrokodein wurde durch direkte Nitrierung von Kodein, das  $\alpha$ -Nitrokodein durch Einwirkung von schwefliger Säure auf Nitro- $\alpha$ -kodeinoxydsulfonsäure, das Nitrierungsprodukt der  $\alpha$ -Kodeinoxydsulfonsäure, erhalten.

Da beide Isomere bei der Reduktion dasselbe Aminokodein (Schmp. 228° gaben<sup>5)</sup>, ist die Stellung der Nitrogruppe in beiden Nitrokodeinen dieselbe.

Das aus dem Nitromorphin stammende Nitrokodein gab bei der elektrolitischen Reduktion ein ganz anderes Aminokodein, das mit 1 Mol. Krystall-Aceton lange Prismen vom Schmp. 95—96.5° bildete. Hieraus folgt, daß es mit keinem bekannten Nitrokodein identisch ist und die Nitrogruppe an einer anderen Stelle trägt.

<sup>1)</sup> Proceed. Imp. Acad. Tokyo, XIV, 134.

<sup>2)</sup> A. **382**, 315 [1911].

<sup>3)</sup> Anderson, A. **77**, 341 [1851]; Ach, Knorr, Lingenbrink u. Hörlein, B. **42**, 3503 [1909].

<sup>4)</sup> Freund u. Speyer, B. **44**, 2339 [1911].

<sup>5)</sup> Freund u. Speyer, B. **43**, 3310 [1910].