

Tableau de la scission.

Heures	1	3	9	24	38
Scission en %	2,5%	4,4%	9,3%	16,7%	17,0%

Mesure de la décarboxylation du reste glucuronique. Une prise de chondroïtine-sulfate de Na est dissoute dans HCl 1-n. et placée au thermostat à 65°. On y fait passer un courant d'azote qui entraîne le CO₂ formé, dans une solution de baryte absolument limpide. On compare le trouble obtenu avec celui que donnent des solutions de Na₂CO₃ contenant des quantités connues de CO₂. Résultat: décarboxylation de 7—8% au bout de 90 h.

RÉSUMÉ.

Reprenant l'étude de la constitution de l'acide chondroïtine-sulfurique, nous avons pu établir:

1° Que la liaison chondrosaminique se trouve bien en C₁—C₄, conformément aux conclusions de *Wolfrom*.

2° Que la liaison glucuronique se trouve en C₁—C₆ et non pas C₁—C₃.

3° Que le groupe sulfate est situé en C₃ ou C₄ de la chondrosamine.

Laboratoire de chimie organique de l'Université de Genève.

76. Neue Synthese des Dihydro-desoxycodeins

von P. Karrer und R. Saemann.

(28. II. 53.)

Durch Tosylierung von Codein und Reduktion des Codein-toluolsulfonsäureesters wurde vor einiger Zeit Desoxycodein E = 47-Desoxycodein hergestellt¹⁾. Später ist die Verbindung auch von *H. Rapoport & R. M. Bonner* auf demselben Weg erhalten worden²⁾. Wir beschreiben im folgenden eine einfache Darstellungsmethode für Dihydro-desoxycodein (II), das unter der Bezeichnung Dihydro-desoxycodein D (früher Dehydroxy-dihydro-codein³⁾) schon länger bekannt ist.

Aus Dihydro-codein⁴⁾ wurde der p-Toluolsulfonsäureester (I) hergestellt; er lässt sich am besten über das kristallisierte Tartrat reini-

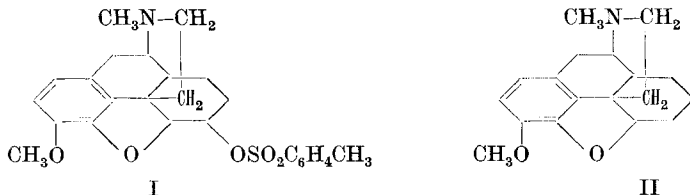
¹⁾ P. Karrer & G. Widmark, *Helv.* **34**, 34 (1951).

²⁾ *Am. Soc.* **73**, 2872 (1951).

³⁾ C. Mannich & H. Löwenheim, *Arch. Pharm.* **258**, 311 (1920).

⁴⁾ C. Mannich & H. Löwenheim, *Arch. Pharm.* **258**, 304 (1920). – M. Freund, *J. pr.* **101**, 12 (1921).

gen, doch wurde auch das kristallisierte Pikrat (Smp. 197–199°) und einmal das kristallisierte Trihydrat des freien Esters erhalten. Durch Reduktion des Dihydro-codeintosylesters mit LiAlH_4 entstand Dihydro-desoxycodein (II), das in Übereinstimmung mit früheren Angaben bei 107° schmolz. Smp. des Tartrates nach vorgängigem Sintern bei 155°.



Nach Abschluss dieser Versuche erschien eine Mitteilung von T. D. Perrine & L. F. Small¹⁾, in welcher in einer Anmerkung gesagt wird, dass die Autoren Dihydro-desoxycodein in ähnlicher Weise aus dem Tosylester des Dihydro-codeins gewonnen haben.

Experimentelles.

Dihydro-codeintosylat. 4,8 g gut getrocknetes Dihydro-codein (Nadeln aus abs. Äther; Smp. 110–112°) wurden in 25 cm³ trockenem Pyridin gelöst, die Lösung im Eisbad gekühlt und in kleinen Portionen mit 4,0 g reinem, getrocknetem p-Toluolsulfonylchlorid versetzt. Man liess über Nacht bei 0° stehen und anschliessend noch 5 Tage bei Zimmertemperatur. Darauf goss man in ca. 300 cm³ wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung, wobei sich eine Emulsion bildete. Abkühlen auf 0° und Kratzen an der Glaswand bewirkte allmähliches Ausfallen weisser Flocken. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur wurden diese abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das leicht rosa gefärbte Rohprodukt liess sich aus Alkohol umkristallisieren. Das Tosylat schied sich ganz langsam in feinen Nadelchen als Trihydrat ab (Ausbeute: 5,5 g, d. s. 75% d. Th.). Nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 100° gab die Verbindung folgende Analysenresultate:

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{NS}$, 3 H_2O	Ber. C 58,93	H 6,87	N 2,75	S 6,29%
(509)	Gef. „ 58,53	„ 6,79	„ 2,78	„ 6,55%

Das Produkt besitzt keinen eigentlichen Smp., sondern erweicht allmählich oberhalb 123°.

Pikrat: Zur Lösung des Tosylates in absolutem Alkohol wurde so lange eine gesättigte Lösung von Pikrinsäure in absolutem Alkohol tropfenweise zugegeben, bis keine Fällung mehr entstand. Das erhaltene Pikrat hat man zweimal aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Es entstanden feine, hellgelbe Nadelchen, die man bei 100° im Vakuum trocknete. Smp. 197–199°.

$\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_{12}\text{N}_4\text{S}$	Ber. C 54,39	H 4,68	N 8,19	S 4,68%
(684)	Gef. „ 54,44	„ 4,66	„ 8,30	„ 4,31%

Da der Tosylester des Dihydro-codeins nur sehr schwer kristallisiert, versuchten wir mit Erfolg, den Ester über das Tartrat zu reinigen. Man verfuhr dabei wie folgt:

Tartrat: Man versetzte den rohen Ester mit heisser, wässriger D-Weinsäurelösung im Überschuss, wobei eine klare Lösung entstand. Abkühlen auf 0° und Kratzen bewirkte Ausfallen eines farblosen Niederschlages, den man nach dem Abnutschen zweimal aus

¹⁾ J. Org. Chem. **17**, 1540 (1952), Anmerk.

Wasser umkristallisierte. Das Tartrat wurde bei 110° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 130–150° (allmähliches Sintern).

$C_{28}H_{35}O_{11}NS, H_2O$	Ber. C 55,86	H 5,93	S 5,14%
(623)	Gef. „ 55,60	„ 5,67	„ 5,40%

Wenn der Dihydro-codeintosylester nach dem Eingiessen des Reaktionsgemisches in Natriumhydrogencarbonat-Lösung nicht kristallin ausfällt, wird er mit Essigester extrahiert, der Extrakt mehrere Male mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und darauf im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der rötliche, zähflüssige Rückstand wird nun, wie oben beschrieben, in das Tartrat übergeführt. Das mehrfach umkristallisierte Derivat wird bei Zimmertemperatur in Wasser gelöst, evtl. filtriert, und bis zur alkalischen Reaktion mit einigen Tropfen Ammoniak versetzt. Der Tosylester fällt hierbei als flockig-kristalliner Niederschlag aus. Als Ausgangsmaterial für die folgende Reduktion diente das nach der Reinigung über das Tartrat gewonnene Produkt, das im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet wurde.

Dihydro-desoxycodein. 3,0 g Dihydro-codeintosylat wurden in 10 cm³ trockenem Tetrahydro-furan gelöst und langsam zur Aufschlammung von 2,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 cm³ trockenem Tetrahydro-furan zugetropft. Nach vollendeter Zugabe hielt man die Reaktionsmischung noch 3½ Std. in gelindem Sieden, worauf man sie mit Wasser zersetzte. Nach dem Zusatz von etwas Natriumsulfat wurde über Hyflosupercel abfiltriert, der Rückstand mehrmals mit Chloroform ausgekocht und die vereinigten Filtrate mit Natriumsulfat getrocknet. Den nach dem Eindampfen im Vakuum zurückbleibenden gelblichen, klebrigen Rückstand hat man in heisser, wässriger D-Weinsäurelösung (1,5 g in 25 cm³) gelöst, die Lösung filtriert und auf 0° gekühlt. Zunächst fielen hierbei in geringer Menge Flocken aus, die man abfiltrierte. Aus dem Filtrat schieden sich bald weitere Mengen Substanz ab. Nach längerem Stehen in Eiswasser hat man das Rohprodukt abgenutscht und zweimal aus Wasser (das erste Mal unter Zusatz von Tierkohle) umkristallisiert, wobei sich nadelförmige Prismen bildeten. Nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 100–110° schmolz das Dihydro-desoxycodein-tartrat nach vorgängigem Sintern bei 155°. Ausbeute: 1,0 g, d. s. 40% d. Th.

Zur Freisetzung der Base hat man das reine Tartrat bei Zimmertemperatur in Wasser gelöst und bis zur alkalischen Reaktion mit Ammoniak versetzt. Hierbei bildete sich eine trübe Lösung, aus welcher sich nach leichtem Erwärmen (ca. 30°) eine kristalline Fällung abschied. Nach kurzem Abkühlen wurde sie abgenutscht und aus wenig absolutem Äther umkristallisiert. Nach längerem Stehen im Eisschrank kristallisierte das Dihydro-desoxycodein D in prächtig ausgebildeten grösseren Prismen. Smp. 107°. Mit Formalin-Schwefelsäure färbt sich die Substanz tiefviolett.

Zusammenfassung.

Dihydro-codein wurde in den p-Toluolsulfonsäureester und letzterer durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Dihydro-desoxycodein übergeführt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.