

Wasser wurden feine, zu Drusen vereinigte Nadeln vom unscharfen Zers.-Pkt. 310^0 erhalten. Ausbeute 0.4 g.

0.1344 g Sbst. (bei 110^0 getr.): 0.2668 g CO_2 , 0.0592 g H_2O . — 0.1611 g Sbst. (bei 110^0 getr.): 0.0999 g BaSO_4 .

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4 \cdot \text{SO}_3\text{H}$ (393.31). Ber. C 54.94, H 4.87, S 8.15. Gef. C 54.56, H 4.93, S 8.52.

Versuche, die Sulfogruppe durch Brom zu ersetzen, um so zu bromierten Derivaten des Oxy-kodeinons zu gelangen, führten nicht zu dem gewünschten Ergebnis.

282. Edmund Speyer und Karl Sarre: Über die katalytische Hydrierung von Oxy-kodeinon- und Dihydro-oxykodeinon-Hydrazon mittels Palladium-Wasserstoffs.

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

(Eingegangen am 11. Juli 1924.)

Die Konfiguration der im Oxy-kodeinon zur Ketogruppe benachbarten in Stellung 7 befindlichen sekundären Alkoholgruppe legte den Gedanken nahe, ein isomeres Kodein zu schaffen, das, im Gegensatz zum Kodein die sekundäre Alkoholgruppe in Stellung 7, die Methylengruppe in Stellung 6 innehat. Es war daher erforderlich, die Carbonylgruppe zu chlorieren und das Chlorierungsprodukt zu reduzieren. Bei Anwendung von Phosphorpentachlorid bildeten sich stets verschmierte Produkte, die sich zu weiteren Untersuchungen nicht eigneten. Desgleichen versagten die Versuche, nach der Wolffschen Methode¹⁾, die Ketogruppe über das Hydrazon mit Natriumäthylat unter Druck in eine Methylengruppe zu verwandeln. Beim Digerieren des Oxy-kodeinons mit Hydrazinhydrat entstand lediglich ein Oxykodeinon-hydrazon, $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$, und ebenso beim Behandeln von Dihydro-oxykodeinon mit Hydrazinhydrat ein Dihydro-oxykodeinon-hydrazon, $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$.

Speyer²⁾ beobachtete bei der Reduktion von Oxykodeinon-oxim mit Palladium-Wasserstoff die Entstehung von Dihydro-oxykodeinon unter Entweichen von Ammoniak und erklärte diesen Vorgang in der Weise, daß von den beiden aufgenommenen Molekülen Wasserstoff, das eine die in Stellung 8.14 befindliche Doppelbindung absättigt und das zweite Molekül unter Ammoniak-Abspaltung die Ketogruppe zurückbildet, ein Vorgang, der vielleicht über ein primär gebildetes Ketimin läuft.

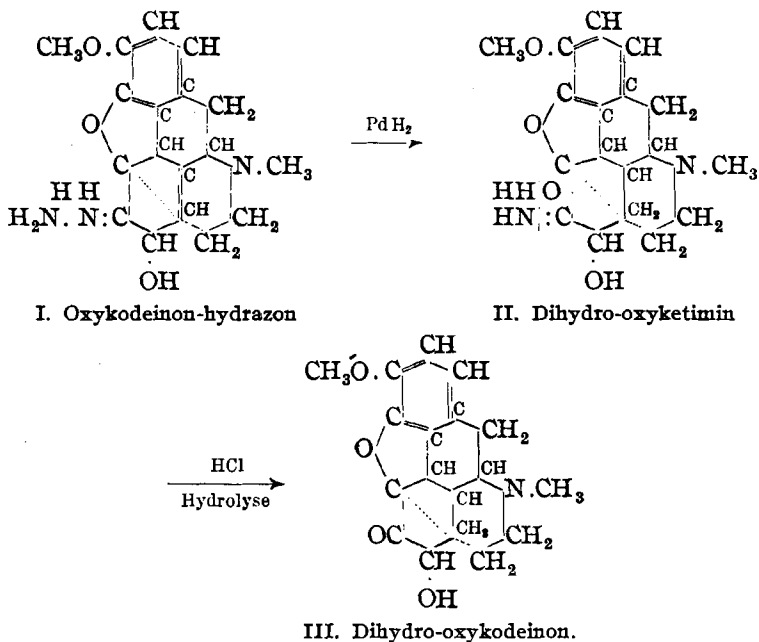
Überträgt man diese Beobachtung auf das Oxykodeinon-hydrazon und reduziert dieses in essigsaurer Lösung mit Palladium-Wasserstoff, so läßt sich unter Absorption von 2 Mol. Wasserstoff ein sehr zersetzliches Reduktionsprodukt von der Zusammensetzung $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ fassen. Gleichzeitig konnte in der Mutterlauge des Reduktionsproduktes das Vorhandensein von Ammoniak einwandfrei nachgewiesen werden. Die neue Verbindung besitzt basischen Charakter, löst sich in heißer Salzsäure auf und wird dabei verseift. Beim Versetzen der salzsauren Lösung mit Natronlauge entweicht Ammoniak, es entsteht ein krystallinischer Niederschlag, der als Dihydro-oxykodeinon identifiziert werden konnte.

Der Reduktionsvorgang beim Oxykodeinon-hydrazon läßt sich auf Grund dieser Tatsachen so interpretieren, daß 1 Mol. Wasserstoff die Doppel-

¹⁾ A. 394, 86 [1912].

²⁾ A. 430, 17 [1923].

bindung 8.14 absättigt, das andere Molekül dagegen unter Ammoniak-Ab-spaltung und unter Bildung eines Imins an den Hydrazinrest herantritt. Das entstandene Dihydro-oxykodeinon-ketimin wird beim Erwärmen mit Salzsäure unter Bildung von Ammoniak und von Dihydro-oxykodeinon hydrolysiert, was durch folgende Formelbilder erklärt werden kann:



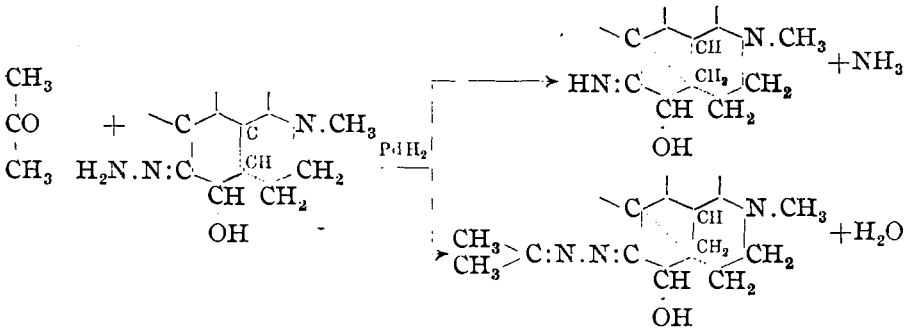
Danach scheint die Vermutung Speyers bezüglich der intermediären Bildung eines Ketimins ihre Bestätigung gefunden zu haben.

Unterwirft man das Dihydro-oxykodeinon-hydrazon der Palladium-Wasserstoff-Katalyse, so tritt keinerlei Wasserstoffaufnahme ein. Durch diesen Umstand dürften auch die von Speyer³⁾ bei der katalytischen Reduktion des Oxykodeinon-oxims angestellten Beobachtungen eine neue Stütze erfahren haben, indem derselbe annimmt, daß nur dann Wasserstoff-Aufnahme beim Oxykodeinon-oxim unter Rückbildung der Ketogruppe erfolgt, wenn sich in Nachbarschaft zur Ketogruppe eine aliphatische Doppelbindung befindet.

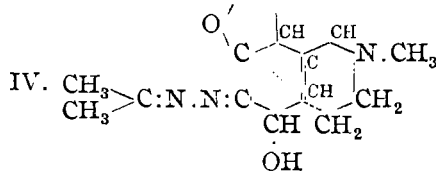
In anderer Richtung verläuft die Palladium-Wasserstoff-Katalyse des Oxykodeinon-hydravons in wäßrig-acetonischer Lösung, wobei die Wasserstoff-Aufnahme etwas mehr als 1 Mol. entspricht. Neben kleinen Mengen des eben beschriebenen Dihydro-oxykodeinon-ketimins gelang es, eine gut krystallisierte Verbindung von der Zusammensetzung C₂₁H₂₇N₃O₃ zu isolieren. Aus den Analysenzahlen geht hervor, daß hier das Lösungsmittel an der Reaktion teilgenommen hat, indem nicht nur die Doppelbindung 8.14 abgesättigt worden ist, sondern auch eine Kondensation zwischen Aceton und dem Hydrazon unter Wasseraustritt und unter Bildung eines Ketazins erfolgte.

³⁾ A. 430, 19 [1923].

Auf Grund der von Curtius⁴⁾ eingeführten Nomenklatur, schlagen wir die Bezeichnung „Dihydro-oxykodeinon-dimethyl-ketazin“ vor. Der Reaktionsverlauf ergibt sich aus folgenden abgekürzten Formelbildern:



An der hier geschilderten Kondensation scheint das bei der Reaktion als Nebenprodukt auftretende Ammoniak als Kondensationsmittel beteiligt zu sein; denn es zeigt sich, daß bei der Kondensation von Oxykodeinon-hydrazon mit Aceton eine Spur Ammoniak genügt, um das Oxykodeinon-dimethyl-ketazin entstehen zu lassen. Die von uns dargestellte Verbindung hatte die Zusammensetzung $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ und die Konstitution IV (in abgekürzter Schreibweise).



Versuche, durch katalytische Reduktion mit Palladium-Wasserstoff die im Molekül vorhandene Doppelbindung 8.14 abzusättigen, um so zu dem eben beschriebenen dihydrierten Ketazin zu gelangen, scheiterten an der leichten Zersetzlichkeit des Oxykodeinon-dimethylketazins verd. Säuren gegenüber.

Der chemischen Fabrik E. Merck in Darmstadt sind wir für die Überlassung des Thebains, der chemischen Fabrik F. Raschig in Ludwigshafen für die Überlassung des Hydrazinhydrats zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche.

Oxykodeinon-hydrazon (I).

Übergießt man trocknes Oxy-kodeinon mit so viel Hydrazinhydrat, daß die ganze Masse damit gut durchfeuchtet ist, so erfolgt sofort die Bildung des Oxy-kodeinon-hydrazons. Das Produkt wird auf dem Wasserbad getrocknet und aus Alkohol unter Zusatz von etwas Wasser umkristallisiert. Gut ausgebildete Blättchen vom Schmp. 221–222°. Ausbeute quantitativ.

0.1583 g Sbst. (bei 100° getr.): 0.3814 g CO_2 , 0.0933 g H_2O . — 0.2163 g Sbst. (bei 100° getr.): 22.45 ccm N (19°, 759 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (327.29). Ber. C 66.02, H 6.47, N 12.84. Gef. C 65.73, H 6.60, N 13.09.

⁴⁾ J. pr. [2] 44 96 [1891].

Das Oxy-kodeinon-hydrazon ist gegen anorganische Säuren sehr empfindlich, besonders gegen verd. Schwefelsäure, von der es anfangs gelöst wird. Nach kurzem Stehen scheidet sich ein amorpher, gelbgefärbter Niederschlag ab, der in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich ist und keine Neigung zur Krystallisation zeigt.

Um die im Oxykodeinon vorhandene Ketogruppe in eine Methylengruppe überzuführen, wurden 3 g Oxy-kodeinon-hydrazon nach der Vorschrift von Wolff⁵⁾ mit 12 ccm Natriumäthylat-Lösung (8 g Natrium zu 100 ccm Alkohol) 16 Stdn. unter Druck auf 150—160° erhitzt. Das ölige Reaktionsprodukt wurde mit Wasser verdünnt und der Alkohol verdunstet. Beim Versetzen der Lösung mit Ammoniumchlorid fiel ein dunkelgrün gefärbter Niederschlag aus, der beim Erhitzen der Lösung sich zusammenballte. Es gelang nicht, die erhaltene Substanz in eine krystallisierte Form überzuführen.

2,5 g Oxykodeinon-hydrazon wurden 16 Stdn. unter Druck mit 5 g Hydrazinhydrat nach den Angaben von Staudinger und Kupfer⁶⁾ auf 150—160° erhitzt. Das Hydrazon blieb unverändert.

Dihydro-oxykodeinon-hydrazon.

Bei der direkten Einwirkung von Hydrazinhydrat auf Dihydro-oxykodeinon trat keine Hydrazonbildung ein. Löste man aber 2 g Dihydro-oxykodeinon in 5 ccm Eisessig und gab dann tropfenweise Hydrazinhydrat hinzu, so fiel sofort ein krystallinischer Niederschlag aus, der abgesaugt und auf Ton getrocknet wurde. Die getrocknete Substanz wurde in Chloroform gelöst und nach dem Filtrieren mit der 2—3-fachen Menge Äther ausgefällt. Ausbeute 1,5 g. Blättchen, die bei 213—214° unter geringer Zersetzung schmelzen.

0,1649 g Sbst. (bei 110° getr.): 0,3949 g CO₂, 0,1045 g H₂O. — 0,2032 g Sbst. (bei 110° getr.): 22,1 ccm N (17°, 755 mm).

C₁₈H₂₃N₃O₃ (329,30). Ber. C 65,62, H 7,04, N 12,76. Gef. C 65,33, H 7,09, N 12,72.

Das Dihydro-oxykodeinon-hydrazon wird von anorganischen Säuren noch leichter als Oxykodeinon-hydrazon zersetzt. Beim Schütteln des Hydrazons in ganz schwach essigsaurer Lösung mit Palladium-Kohle in einer Wasserstoff-Atmosphäre konnte keine Wasserstoff-Aufnahme beobachtet werden.

Reduktion von Oxykodeinon-hydrazon mit Palladium-Wasserstoff.

3,3 g Oxykodeinon-hydrazon wurden mit Palladium-Kohle in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt, wobei innerhalb 2 Stdn. 450 ccm Wasserstoff = 2 Mol. aufgenommen wurden. Aus der filtrierten Flüssigkeit fiel auf Zusatz von Ammoniak ein weißer, amorpher Niederschlag aus, der mit Chloroform aufgenommen wurde. Nach dem Verdampfen des Chloroforms hinterblieb ein hellbraun gefärbtes Öl, das beim Erkalten erhärtete und sich aus Alkohol unter Zusatz einiger Tropfen Chloroform krystallisieren ließ. Ausbeute 1,4 g. Verfilzte Nadeln, die bei 216—217° nach vorhergehendem Sintern schmelzen.

0,1889 g Sbst. (bei 100° getr.): 0,4740 g CO₂, 0,1171 g H₂O. — 0,2135 g Sbst. (bei 100° getr.): 16 ccm N (19°, 747 mm).

C₁₈H₂₂N₂O₃ (314,29). Ber. C 68,75, H 7,06, N 8,92. Gef. C 68,46, H 6,97, N 8,61.

Die erhaltene Verbindung ist in wässriger Natronlauge unlöslich, in Natriumäthylat-Lösung leicht löslich.

Fällt man nach der Hydrierung die essigsaurer Lösung anstatt mit Ammoniak mit Natronlauge, filtriert den entstandenen Niederschlag ab und erhitzt

⁵⁾ A. 394, 86 [1912]. ⁶⁾ B. 44, 2197 [1911].

das Filtrat zum Sieden, so läßt sich das Entweichen von Ammoniak einwandfrei feststellen. Die neue Verbindung ist in Salzsäure in der Kälte nicht löslich; erst beim Erhitzen der salzsauren Flüssigkeit tritt vollkommene Lösung ein. Versetzt man diese salzsaure Lösung mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion, so entsteht ein krystallisierter Niederschlag, der sich als Dihydro-oxykodeinon vom Schmp. 218—220° erweist. Beim Erhitzen der vom Dihydro-oxykodeinon abfiltrierten, natron-alkalischen Flüssigkeit bilden sich deutlich nachweisbare Mengen von Ammoniak.

Versuche, den Nachweis der Imidogruppe durch Darstellung einer Nitroverbindung zu erbringen, scheiterten an der großen Zersetzlichkeit des Körpers. Desgleichen konnte mit Phenylsenföf kein krystallisierter Thioharnstoff erhalten werden.

Dihydro-oxykodeinon-dimethyl-ketazin.

3.3 g Oxykodeinon-hydrazon wurden in Aceton gelöst und mit 10 ccm einer kolloidalen Palladium-Lösung in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Es wurden 350 ccm Wasserstoff absorbiert, eine Addition, die zwischen 1 und 2 Mol. Wasserstoff liegt. Die von dem ausgeflockten Palladium befreite Lösung wurde nach Zusatz einiger Tropfen Ammoniak mit Chloroform aufgenommen. Nach dem Abdunsten desselben hinterblieb ein gelbgrünlich gefärbtes Öl, das nach Zugabe von Äther nur zum Teil krystallinisch erstarrte. Die Krystalle wurden durch Absaugen von dem Öl getrennt, mit Äther gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert. Prismen, die bei 159° klar zusammenflossen. Ausbeute 1.2 g.

0.1636 g Sbst. (bei 100° getr.): 0.4088 g CO₂, 0.1080 g H₂O. — 0.1535 g Sbst. (bei 100° getr.): 0.3831 g CO₂, 0.1005 g H₂O. — 0.2002 g Sbst. (bei 100° getr.): 19.6 ccm N (15°, 756 mm). — 0.1452 g Sbst. (bei 100° getr.): 14.2 ccm N (15°, 755 mm).

C₂₁H₂₇N₃O₃ (369.36).

Ber. C 68.26, H 7.37, N 11.38. Gef. C 68.17, 68.09, H 7.39, 7.33, N 11.56, 11.52.

Die Analysen weisen auf die Bildung eines Dihydro-oxykodeinon-dimethyl-ketazins hin, das durch Kondensation von 1 Mol. Aceton mit 1 Mol. Dihydro-oxykodeinon-hydrazon unter Wasseraustritt entstanden ist.

Das bei der Isolierung des Dihydro-oxykodeinon-dimethyl-ketazins in der Mutterlauge verbliebene gelbgrüne Öl wurde nach dem Verjagen des Äthers beim Behandeln mit Alkohol krystallinisch. Der Körper erwies sich im Schmelzpunkt und in seinem sonstigen Verhalten als das oben beschriebene Dihydro-oxykodeinon-ketimin. Ausbeute: 0.8 g.

Oxykodeinon-dimethyl-ketazin.

Da es nicht gelang, durch direkte Einwirkung von Aceton auf Dihydro-oxykodeinon-hydrazon das bereits beschriebene Dihydro-oxykodeinon-dimethyl-ketazin zu gewinnen, so wurde durch Kondensation von Aceton mit Oxykodeinon-hydrazon ein Oxykodeinon-dimethyl-ketazin in folgender Weise hergestellt:

3 g Oxykodeinon-hydrazon wurden mit 25 ccm Aceton unter Zugabe von 2 ccm konz. Ammoniak einige Minuten gekocht und die Lösung sich dann selbst überlassen. Nach einigen Tagen hatten sich in der gelbgefärbten Flüssigkeit wohlausgebildete Prismen abgeschieden. Durch vorsichtiges Eindampfen der Mutterlauge auf die Hälfte des Volumens gelang es, die Ausbeute an krystallisiertem Material zu steigern. Die Krystalle wurden zwecks Reinigung aus Aceton umkrystallisiert. Prismen, die bei 171° klar zusammenflossen. Ausbeute 2.1 g.

0.1532 g Subst. (bei 100° getr.): 0.3850 g CO₂, 0.0959 g H₂O. — 0.1493 g Subst. (bei 100° getr.): 15.0 ccm N (13°, 742 mm).

C₂₁H₂₅N₃O₃ (367.34). Ber. C 68.63, H 6.86, N 11.44. Gef. C 68.56, H 7.01, N 11.71.

Das Oxykodeinon-dimethyl-ketazin besitzt basischen Charakter, was sich durch die Bildung eines krystallisierten Chlor- und Bromhydrats ergibt. Versuche, durch katalytische Hydrierung mittels Palladium-Wasserstoffs unter Absättigung der Doppelbindung 8.14 zum Dihydro-oxykodeinon-dimethyl-ketazin zu gelangen, führten zu keinem Resultat.

283. Edmund Speyer und Karl Sarre: Über die Einwirkung von Bromcyan auf Oxy-kodeinon und Dihydro-oxykodeinon.

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

(Eingegangen am 11. Juli 1924.)

Durch Einwirkung von Bromcyan auf acetyliertes Morphin und Kodein gelang es v. Braun¹⁾, unter Abspaltung der am Stickstoff befindlichen Methylgruppe und Ersatz derselben durch den Cyanrest wohl charakterisierte Verbindungen zu erhalten, die bei der Verseifung mit Säuren den Cyanrest gegen Wasserstoff austauschten. Durch Ersatz des am Stickstoff befindlichen Wasserstoffs gegen den Allylrest trat bei *N*-Allyl-norkodein und *N*-Allyl-nor-dihydro-kodein eine dem Kodein bzw. Morphin entgegengesetzte pharmakologische Wirkung auf, die v. Braun auf den Eintritt des ungesättigten Restes in das Molekül zurückführte. Diese Versuche veranlaßten uns, die Einwirkung von Bromcyan auf Oxy-kodeinon und Dihydro-oxykodeinon zu studieren. Da das Dihydro-oxykodeinon bezüglich seiner pharmakologischen Wirkung dem Morphin sehr ähnlich ist, so war von vornherein zu erwarten, daß auch hier durch Abspaltung von Methyl am Stickstoff und Ersatz der Methylgruppe durch den Allylrest antagonistische Wirkungen auftreten würden.

Das *N*-Demethylo-cyan-oxykodeinon wurde bereits von Freund und Speyer²⁾ dargestellt. Beim Verseifen desselben mit 25-proz. Schwefelsäure gelang es uns, die Cyangruppe durch Wasserstoff unter Bildung eines Körpers von der Zusammensetzung C₁₇H₁₇NO₄ zu ersetzen. Er besaß basischen Charakter und lieferte mit Natriumnitrit eine Nitrosoverbindung von der Formel C₁₇H₁₆NO₄.NO. Der v.-Braunschen Nomenklatur uns anschließend, bezeichnen wir das von Freund und Speyer beschriebene *N*-Demethylo-cyan-oxykodeinon als „Cyan-nor-oxykodeinon“ und die daraus durch Verseifen entstandene Verbindung „Nor-oxykodeinon“. Für das Nor-oxykodeinon und für die Nitrosoverbindung käme auf Grund der v.-Braunschen Untersuchungen Konstitution I in Betracht.

Erwärmte man das Nor-oxykodeinon mit der berechneten Menge Natriumäthylat und Allylbromid, so entstand eine ölige Allylverbindung, deren krystallisiertes Jodhydrat die Zusammensetzung C₁₇H₁₆NO₄.CH₂.CH:CH₂, HJ hatte.

Die analog dem Acetyl-oxykodeinon mit Bromcyan durchgeführte Behandlung des Acetyl-dihydro-oxykodeinons zeitigte insofern ein etwas abweichendes Ergebnis, als hierbei der Acetylrest erhalten blieb, unter

¹⁾ B. 47, 2312 [1914], 49, 750, 977, 2655 [1916]. ²⁾ J. pr. [2] 94, 161 [1916].