

0.1532 g Subst. (bei 100° getr.): 0.3850 g CO<sub>2</sub>, 0.0959 g H<sub>2</sub>O. — 0.1493 g Subst. (bei 100° getr.): 15.0 ccm N (13°, 742 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (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. Braun<sup>1)</sup>, 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 Speyer<sup>2)</sup> dargestellt. Beim Verseifen desselben mit 25-proz. Schwefelsäure gelang es uns, die Cyangruppe durch Wasserstoff unter Bildung eines Körpers von der Zusammensetzung C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> zu ersetzen. Er besaß basischen Charakter und lieferte mit Natriumnitrit eine Nitrosoverbindung von der Formel C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>.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 C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>.CH<sub>2</sub>.CH:CH<sub>2</sub>, HJ hatte.

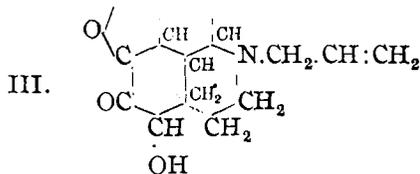
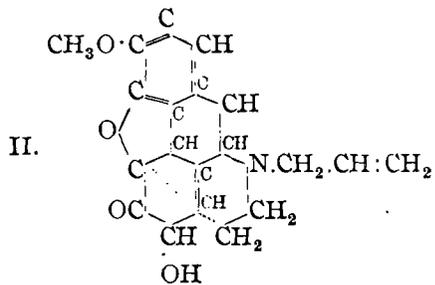
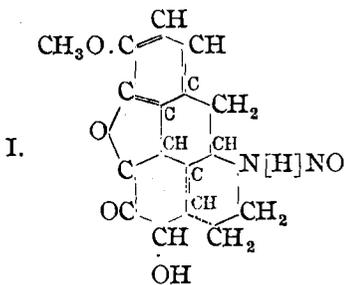
Die analog dem Acetyl-oxykodeinon mit Bromcyan durchgeführte Behandlung des Acetyl-dihydro-oxykodeinons zeitigte insofern ein etwas abweichendes Ergebnis, als hierbei der Acetylrest erhalten blieb, unter

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

Bildung von Acetyl-cyan-nor-dihydro-oxykodeinon von der Zusammensetzung  $C_{19}H_{20}NO_5 \cdot CN$ . Diese Verbindung lieferte bei der Verseifung mit 25-proz. Schwefelsäure ein öliges Nor-dihydro-oxykodeinon, welches durch ein krystallisiertes Jodhydrat von der Formel  $C_{17}H_{19}NO_4$ , HJ und durch eine Nitrosoverbindung von der Zusammensetzung  $C_{17}H_{18}NO_4 \cdot NO$  näher charakterisiert wurde.

Die Einführung des Allylrestes in das Nor-dihydro-oxykodeinon vollzog sich unter Druck und bei den gleichen Bedingungen, wie sie beim Nor-oxykodeinon angegeben sind. Das entstandene Allyl-nor-dihydro-oxykodeinon wurde in Form seines Bromhydrates von der Zusammensetzung  $C_{17}H_{18}NO_4 \cdot CH_2 \cdot CH : CH_2$ , HBr zur Analyse gebracht. In der Tat ergab die pharmakologische Prüfung von Allyl-nor-oxykodeinon-Jodhydrat und Allyl-nor-dihydro-oxykodeinon-Bromhydrat die erwartete antagonistische Wirkung; sie war wohl schwächer als bei den entsprechenden Kodein-Derivaten, was vielleicht auf die Schwerlöslichkeit der angewandten Brom- bzw. Jodhydrate zurückzuführen ist.

Dem Allyl-nor-oxykodeinon und dem Allyl-nor-dihydro-oxykodeinon erteilen wir die Konstitutionsformeln II und III.



Der chemischen Fabrik E. Merck in Darmstadt danken wir auch an dieser Stelle für die uns freundlichst gewährte Unterstützung.

### Beschreibung der Versuche.

#### Nor-oxykodeinon.

4 g reines, nach den Angaben von Freund und Speyer<sup>3)</sup> dargestelltes Cyan-nor-oxykodeinon wurden in 50 ccm 25-proz. Schwefelsäure aufgeschlämmt und 3 Stdn. unter Rückfluß in lebhaftem Sieden erhalten. Die dunkelgefärbte Lösung wurde durch Kochen mit Tierkohle entfärbt und filtriert. Beim Versetzen der Lösung mit überschüssigem Ammoniak trat nach einiger Zeit die Abscheidung einer krystallisierten Base ein. Die Krystalle wurden abgesaugt, mit etwas absol. Alkohol gewaschen und auf Ton abgepreßt. Aus verd. Alkohol krystallisierte die Verbindung in Stäbchen, die sich bei  $218^\circ$  zersetzten. Ausbeute 2.8 g.

<sup>3)</sup> J. pr. [2] 94, 161 [1916].

0.1687 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.4193 g CO<sub>2</sub>, 0.0900 g H<sub>2</sub>O. — 0.1347 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.3357 g CO<sub>2</sub>, 0.0716 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (299.24). Ber. C 68.20, H 5.73. Gef. C 67.81, 67.99, H 5.97, 5.95.

Das Nor-oxykodeinon besitzt basischen Charakter und bildet, in verd. Essigsäure gelöst und mit festem Kaliumbromid versetzt, ein gut krystallisierendes Bromhydrat. Es ist in wäßriger Natronlauge unlöslich, in alkohol. Natronlauge löslich.

Das spez. Drehungsvermögen der Base in verd. Essigsäure beträgt:

$$[\alpha]_D^{13} = \frac{-2.50^{\circ} \times 100}{2.2 \times 0.914} = -123.33^{\circ}.$$

Nitroso-nor-oxykodeinon: Wurde 1 g Nor-oxykodeinon in ganz schwach essigsaurer Lösung unter guter Kühlung tropfenweise mit 2 ccm einer gesättigten Natriumnitrit-Lösung versetzt, so fiel nach einiger Zeit ein feiner, krystallinischer Niederschlag aus, der nach dem Absaugen und Waschen mit absol. Alkohol in feinen farblosen Nadeln vom Schmp. 234° krystallisierte. Ausbeute 0.7 g. Gibt mit Phenol-Schwefelsäure deutlich die Liebermannsche Reaktion.

0.1702 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.3882 g CO<sub>2</sub>, 0.0835 g H<sub>2</sub>O. — 0.1473 g Sbst. (bei 110° getr.): 11.1 ccm N (20°, 758 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>.NO (328.24). Ber. C 62.18, H 5.22, N 8.54. Gef. C 62.22, H 5.49, N 8.76.

#### Allyl-nor-oxykodeinon-Jodhydrat.

Eine alkohol. Lösung von 3 g reinem Nor-oxykodeinon wurde mit 12 ccm Natriumäthylat-Lösung (enthaltend 2.3 g Na zu 100 ccm Alkohol) so lange erwärmt, bis Lösung erfolgte, dann 1.4 g Allylbromid zugegeben und auf dem Wasserbad erhitzt, bis sich das ausfallende Natriumbromid klar abgesetzt hatte. Das Filtrat wurde mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt, mit verd. Essigsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt, um das überschüssige Allylbromid zu entfernen. Aus der essigsaurer Lösung ließ sich mit Natronlauge die Allylbase in Freiheit setzen, die in Chloroform aufgenommen wurde. Die nach dem Verdunsten des Chloroforms hinterbleibende ölige Base zeigte keine Neigung zur Krystallisation. In verd. Essigsäure gelöst und mit Jodkalium versetzt, schied sich ein öliges Jodhydrat ab, das aus stark verd. Alkohol in Würfeln krystallisierte und sich bei 192° zersetzte. Ausbeute 1.5 g.

0.1563 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.2925 g CO<sub>2</sub>, 0.0662 g H<sub>2</sub>O. — 0.1359 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.0685 g AgJ.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>.CH<sub>2</sub>.CH:CH<sub>2</sub>, HJ (467.21).

Ber. C 51.39, H 4.75, J 27.17. Gef. C 51.05, H 4.74, J 27.25.

#### Cyan-nor-acetyl-dihydro-oxykodeinon.

15 g in Chloroform gelöstes Acetyl-dihydro-oxykodeinon, das nach der Vorschrift von Freund und Speyer<sup>4)</sup> dargestellt worden war, wurden in eine Lösung von 10 g Bromcyan in 30 ccm Chloroform eingetragen und auf dem Wasserbade so lange erwärmt, bis sich das Chloroform verflüchtigt hatte. Der ölige Rückstand krystallisierte nach Zugabe von Äther und wurde aus Eisessig umkrystallisiert. Rechteckige Tafeln vom Zers.-Pkt. 256° unter vorhergehendem Sintern. Ausbeute 11.5 g. Die Verbindung hat schwach basischen Charakter. Die Analysenresultate zeigen, daß eine Abspaltung der Acetylgruppe nicht stattgefunden hat.

<sup>4)</sup> J. pr. [2] 94, 171 [1916].

0.1564 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.3719 g CO<sub>2</sub>, 0.0762 g H<sub>2</sub>O. — 0.1664 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.3969 g CO<sub>2</sub>, 0.0832 g H<sub>2</sub>O. — 22.545 mg Sbst. (bei 110° getr.): 53.375 mg CO<sub>2</sub>, 11.880 mg H<sub>2</sub>O. — 0.1823 g Sbst. (bei 110° getr.): 12.5 ccm N (17°, 756 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>8</sub>.CN (368.28).

Ber. C 65.19, H 5.47, N 7.61. Gef. C 64.87, 65.03, 64.59, H 5.45, 5.59, 5.90, N 8.03.

#### Nor-dihydro-oxykodeinon-Jodhydrat.

Zwecks Verseifung der Cyangruppe wurden 10 g Cyan-nor-acetyl-dihydro-oxykodeinon in 100 ccm 25-proz. Schwefelsäure 3—4 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei allmählich vollkommene Lösung eintrat. Nach dem Abkühlen wurde die Flüssigkeit filtriert, dann mit Ammoniak versetzt und der in geringer Menge ausgefallene grünliche Niederschlag mit Chloroform ausgezogen. Nach dem Verdunsten des Chloroforms hinterblieb ein Öl, das auch nach längerem Stehen nicht krystallisierte; es wurde deshalb in verd. Essigsäure gelöst und mit Jodkalium-Lösung in das Jodhydrat verwandelt. Aus wenig Wasser krystallisierten verfilzte Nadeln vom Zers.-Pkt. 295°. Ausbeute 4.9 g Jodhydrat.

0.1894 g Sbst. (bei 110° getr.): 0.3276 g CO<sub>2</sub>, 0.0858 g H<sub>2</sub>O. — 4.576 mg Sbst. (bei 110° getr.): 2.500 mg AgJ.

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>.HJ (429.18). Ber. C 47.55, H 4.70, J 29.57. Gef. C 47.19, H 5.07, J 29.53.

Das spez. Drehungsvermögen der Substanz in schwach essigsaurer Lösung beträgt:

$$[\alpha]_D^{13} = \frac{-2.53^\circ \times 100}{2.2 \times 1.004} = -114.54^\circ.$$

#### Nitroso-nor-dihydro-oxykodeinon.

Das ölige Nor-dihydro-oxykodeinon schied in ganz schwach essigsaurer Lösung nach Zusatz von einigen Tropfen Natriumnitrit-Lösung bei längerem Stehen in der Kälte die Nitrosoverbindung als feinpulverigen, krystallinischen Niederschlag ab. Aus 96-proz. Alkohol umkrystallisiert, wurden derbe Stäbchen, die zu Büscheln geordnet waren, vom Zers.-Pkt. 259° erhalten. Auch diese Verbindung zeigt die Liebermannsche Reaktion.

0.1842 g Sbst. (bei 100° getr.): 0.4516 g CO<sub>2</sub>, 0.0905 g H<sub>2</sub>O. — 0.1576 g Sbst. (bei 100° getr.): 11.6 ccm N (14°, 753 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>.NO (330.25). Ber. C 61.80, H 5.49, N 8.48. Gef. C 61.55, H 5.50, N 8.71.

#### Allyl-nor-dihydro-oxykodeinon-Bromhydrat.

4.3 g Nor-dihydro-oxykodeinon-Jodhydrat wurden mit 20 ccm Natriumäthylat-Lösung (2.3 g Na zu 100 ccm Alkohol) und 1.5 g Allylbromid 1½ Stdn. unter Druck auf 100° erhitzt. Nach beendeter Reaktion hatte sich in der Lösung Natriumbromid ausgeschieden, das abfiltriert wurde. Beim Eindampfen des Filtrats auf dem Wasserbade schied sich ein wasserunlösliches Öl ab, das durch mehrfaches Waschen mit Wasser von der anhaftenden Natronlauge befreit wurde. Da das Öl keine Neigung zur Krystallisation zeigte, wurde es nach dem Auflösen in verd. Essigsäure mit Bromkalium-Lösung in ein krystallisiertes Bromhydrat übergeführt und letzteres zweimal aus sehr verd. Alkohol umkrystallisiert. Würfelförmige Krystalle, die sich unter vorherigem Sintern bei 182° zersetzten. Ausbeute 1.8 g.

21.235 mg Sbst. (bei 120° getr.): 43.940 mg CO<sub>2</sub>, 10.975 mg H<sub>2</sub>O. — 20.225 mg Sbst. (bei 120° getr.): 9.200 mg AgBr.

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>.CH<sub>2</sub>.CH:CH<sub>2</sub>.HBr (422.22).

Ber. C 56.87, H 5.73, Br 18.93. Gef. C 56.45, H 5.78, Br 19.36.