

1- és 2-nitro-kodein-származékokról*

D. GAÁL GYÖRGY és BOGNÁR REZSŐ

A kodeinnek három nitroszármazéka ismeretes. Ezek közül az egyik az ún. Anderson-féle nitro-kodein (op. 221 C°), amely a kodein direkt nitrálásával állítható elő^{1,2}. A vegyület szerkezetét *Ochiai* és *Nakamura* bizonyították³ úgy, hogy a nitrocsoportot aminocsoporttá redukálták, és a kapott amino-kodein aminocsoportját diazóniumvegyületen keresztül brómmal cserélték ki. Az így kapott termék azonosnak bizonyult a kodein brómozásával nyert⁴ bróm-kodeinnel, amelyről *Small* és *Turnbull*⁵ bróm-fenantrén-származékká való lebontás útján igazolták, hogy a vegyület 1-bróm-kodein. Ilyenformán tehát bizonyított, hogy az „Anderson-féle” nitro-kodein 1-nitro-kodein.

A másik nitro-kodein az ún. α -nitro-kodein (op.: 197 C°), amelyet kerülő úton állítottak elő úgy, hogy a kodein-N-oxidből ecetsav-anhidrid és kénsav keverékével α -kodein-oxid-szulfonsavat, ebből salétromsavval nitro- α -kodein-oxid-szulfonsavat nyertek. Utóbbit kénessavval redukálták, így kapták a 197° olvadáspontú α -nitro-kodeint⁶.

Bár a vegyület redukálva ugyanahhoz az amino-kodeinhez vezet, amely az Anderson-féle 1-nitro-kodeinből is megkapható, az α -nitro-kodein szerkezete mégsem tekinthető véglegesen tisztázottnak.

A harmadik nitro-kodein a 2-nitro-kodein, amely a 2-nitro-morfin metilézésével állítható elő³ (op.: 117–119°). Az utóbbi vegyületet *Wieland* és *Kappelmeier*⁷ állították elő úgy, hogy morfin-klórhidrát vizes szuszpenziójába nitrózus gázokat vezettek. Az így kapott anyagot 2-nitrozo-morfinnak tartották. *Ochiai* és *Nakamura*⁸ analízisadatok és jellegzetes reakciók alapján feltételezték, hogy nem nitrozo-, hanem nitroszármazékról van szó, és levezették elméleti megfontolások alapján a szubsztitúció lefolyását és helyzetét.

* Előadva a Magyar Kémikusok Egyesülete budapesti „Természetes és gyógyhatású szerves anyagok kémiaja” tárgyú szimpóziumán 1959. november 19-én.

¹ *Th. Anderson*: Ann. 77. 341. 1851.

² *F. Ach, L. Knorr, H. Lingensbrink und H. Hörlein*: Ber., 42. 3503. 1909.

³ *E. Ochiai und T. Nakamura*: Ber., 72. 684. 1939.

⁴ *E. Speyer und H. Rosenfeld*: Ber., 58. 1110. 1925.

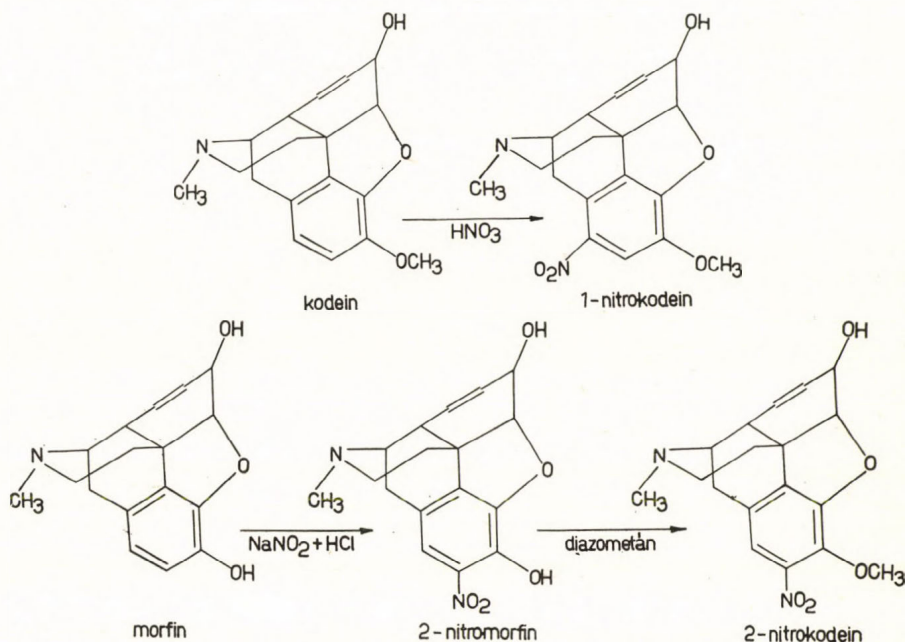
⁵ *L. Small and S. G. Turnbull*: J. Amer. Chem. Soc., 59. (2) 1541. 1938.

⁶ *M. Freund und E. Speyer*: Ber., 44. 2339. 1911.

⁷ *H. Wieland und P. Kappelmeier*: Ann., 382. 306. 1911.

⁸ *E. Ochiai és T. Nakamura*: Proeed. Imp. Akad., 14. 134. 1938.

A vegyület előállításával és szerkezetigazolásával legutóbbi közleményünkben foglalkoztunk⁹. Beszámoltunk arról, hogy a vegyület jó termeléssel előállítható salétromsav hatására is, ha morfin sósavas szuszpenziójába nátrium-nitritet adagolunk, és ugyanez a vegyület keletkezik az előkészítés során a morfin *Rasmussen*¹⁰ szerinti polarográfiai meghatározásánál. Preparatív úton igazoltuk továbbá, hogy a vegyület valóban nitro- és nem nitrozosoportot tartalmaz.



A fentiek szerint tehát az 1-nitro- és 2-nitro-kodeinek szerkezete bizonyítottan tekinthető.

Ismeretes továbbá egy nitro-nor-kodein, amelyet 1916-ban *Braun* állított elő¹¹ a következőképpen: *Knorr* és munkatársai által megadott módszerrel előállított nitro-kodeint acetilezett, majd bróm-ciánnal reagáltatta kloroformos közegben. A nitro-acetil-ciano-nor-kodeint tömény sósavval hidrolizálta, így kapta a nitro-ciano-nor-kodeint. Az így kapott nitro-ciano-nor-kodeint előállította úgy is, hogy a ciano-nor-kodeint salétromsavval nitrálta. Ezt a vegyületet híg sósavval hosszasan melegítve előzte a CN-csoportot és eljutott a nitro-nor-kodeinhez. *Braun* ezt a vegyületet 2-nitro-nor-kodeinnek tartotta.

Az eddig elmondottakból világosan látszik, hogy a kodein *Knorr* és munkatársai által megadott nitrálásával *Braun* tulajdonképpen 1-nitro-

⁹ *Bognár R. és D. Gaál Gy.*: Izvestija (Szófia), 7. 399. 1960.

¹⁰ *H. B. Rasmussen, C. Hahn és K. Ilver*: Dansk Tidsskrift for Farmaci Kopenhagen, 19.41. 1945.

H. B. Rasmussen és O. Lanng: Ibid. 1948. 201.

H. B. Rasmussen: Ann. Pharm. Francaise, 10. 693. 1952.

H. B. Rasmussen és P. M. Boll: Acta Scand., 12. 885. 1958.

¹¹ *J. Braun*: Ber., 49. 750. 1916.

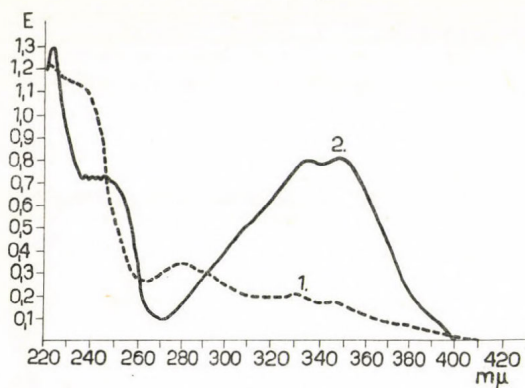
-kodeint állított elő, és így a N-demetilezés után nem 2-nitro-nor-kodeint, hanem 1-nitro-nor-kodeint kapott.

Mi ezt a kérdést kívántuk tisztázni, és az ismert szerkezetű 1-, illetve 2-nitro-kodeinekből kiindulva előállítottuk a megfelelő két nitro-nor-kodeint.

Az 1-nitro-kodeinból kiindulva elvégeztük a N-demetilризést és valóban úgy találtuk, hogy a Braun által nyert termék 1-nitro-nor-kodein. Ugyanakkor az ugyancsak bizonyított szerkezetű 2-nitro-kodein N-demetilizését is elvégeztük az 1-nitro-nor-kodein előállítására kidolgozott reakciómenetben, és így megkaptuk a 2-nitro-6-acetil-kodeinen, 2-nitro-6-acetil-ciano-nor-kodeinen és a 2-nitro-ciano-nor-kodeinen keresztül a 2-nitro-nor-kodeint. Ezek a vegyületek az irodalomban eddig nem voltak leírva.

Kísérleteinkről röviden az alábbiakban számolunk be.

Mind az 1-nitro-kodeint, mind a 2-nitro-kodeint acetileztük. A kapott 1-nitro-6-acetil-kodein olvadáspontja megegyezett a Braun által előállított¹¹ hasonló vegyületével (202°), a 2-nitro-6-acetil-kodeiné mintegy 20 C°-kal alacsonyabb (185°). A két vegyület ultraibolya abszorpciós spektruma is lényegesen különbözik egymástól:



1. ábra
1. 2-Nitro-6-acetil-kodein
2. 1-Nitro-6-acetil-kodein
0,0001 M etanol

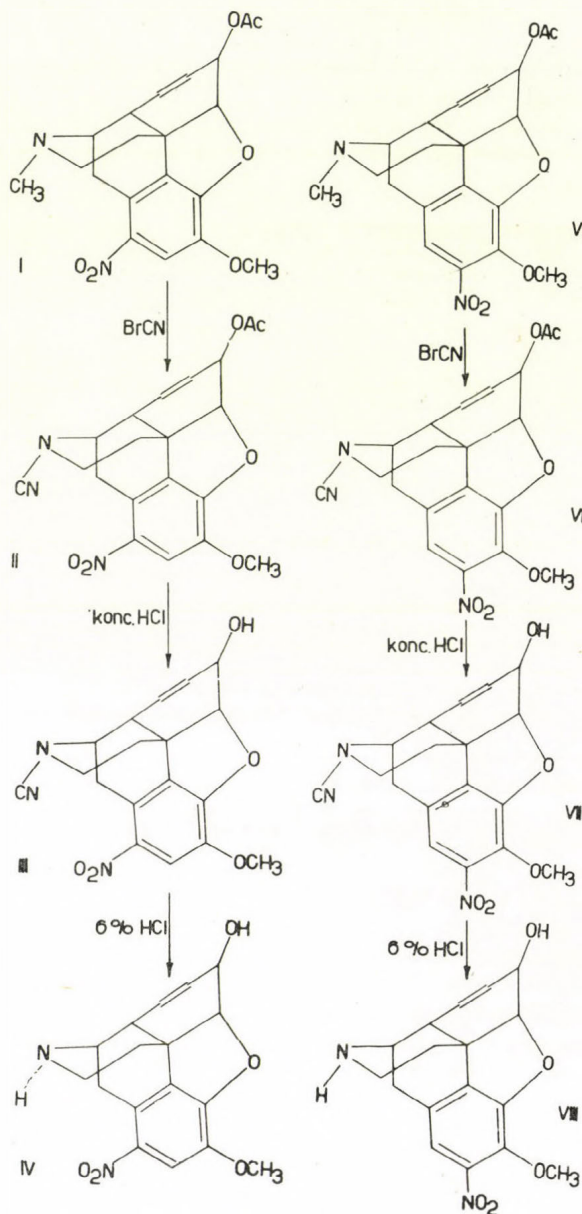
Az 1-nitro-6-acetil-kodeint, illetve a 2-nitro-6-acetil-kodeint számított mennyiségű bróm-ciánnal reagáltattuk forró kloroformos közegben. Bepárlás után a termékeket abszolút alkoholból kristályosítottuk. Az 1-nitro-6-acetil-ciano-nor-kodein olvadáspontja 2–3°-kal magasabb volt, mint a Braun által előállított azonos vegyületé, a 2-nitro-6-acetil-ciano-nor-kodein pedig 4–6°-kal olvadt magasabban. Az 1- és 2-nitro-vegyületek keverési olvadáspontja viszont mintegy 25° depressziót mutatott.

A dezacetilezést tömény sósavval végeztük. Rövid ideig tartó melegítés után vízre öntöttük, majd kiszűrtük, és alkohollal többször kiforraltuk a termékeket. Az 1-nitro-ciano-nor-kodein mintegy 12–13°-kal magasabb olvadáspontot mutatott, mint a Braun-féle termék, a 2-nitro-ciano-nor-kodeiné pedig annál 41°-kal volt magasabb.

A CN-csoport eliminálása 6%-os sósavval való hosszas főzéssel történt. E műveletnél sem viselkedik a két termék azonos módon. Az 1-nitro-nor-

kodein a Braun által leírt módszer szerint preparálható, a 2-nitro-nor-kodein viszont már az elegy lehűlésekor kristályosodik klórhidrát formájában.

A reakciómenetet az alábbi képletek tüntetik fel:



- I. 1-Nitro-6-acetil-kodein
- II. 1-Nitro-6-acetil-ciano-nor-kodein
- III. 1-Nitro-ciano-nor-kodein
- IV. 1-Nitro-nor-kodein
- V. 2-Nitro-6-acetil-kodein
- VI. 2-Nitro-6-acetil-ciano-nor-kodein
- VII. 2-Nitro-ciano-nor-kodein
- VIII. 2-Nitro-nor-kodein

Mint láttuk a Braun által előállított termékek megegyeznek a bizonyított szerkezetű 1-nitro-kodein megfelelő származékaival, a szintén bizonyított szerkezetű 2-nitro-kodeinből kapott termékek viszont ezektől lényeges eltérést mutatnak.

A kiindulási anyagok szerkezetének ismeretében, valamint az egyértelműen lefolyó reakciók alapján feltételezhető, hogy az általunk előállított végtermékek az 1-nitro- illetve a 2-nitro-nor-kodein.

Munkánk a Magyar Tudományos Akadémia támogatásával készült, amiért e helyen is köszönetünket fejezzük ki. Köszönetet mondunk továbbá Rákosi Miklósné Dávid Éva tanársegédnek az analitikai vizsgálatokért.

Kísérleti rész

1-Nitro-6-acetil-kodein

5 g 1-nitro-kodeint 25 ml ecetsavanhidriddel 45 percen át forró vízfürdőn tartunk. Kb. 500 ml jeges vízre öntjük vékony sugárban, állandó keverés közben. Néhány órai állás után NH_4OH -dal $\text{pH} = 7$ körüli értékre állítjuk. Az éppen zavarosodó elegyet szenes szűrőn szűrjük. A szűrlet így átlátszó zöldessárga lesz, és további ammónia adagolására az anyag kristályosan válik ki. Leszűrjük, szárítjuk. A 3,7 g nyersteget (op.: 196–198°) alkoholból átkristályosítva 3,45 g (60%) sárgásfehér csillogó kristályokat kapunk. Olvadáspont: 202 C° (irodalmi op.: 202¹¹).

Analízis ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2$, 386, 39):
Számított: C: 62,16%, H: 5,74%, N: 7,25%, CH_3CO —: 11,14%
Talált: C: 62,59%, H: 5,47%, N: 7,05%, CH_3CO —: 10,98%

2-Nitro-6-acetil-kodein

2 g 2-nitro-kodeint 10 ml ecetsavanhidriddel fél órán át forró vízfürdőn tartunk, majd kb. 250 ml jeges vízre öntjük. A sárga oldatot, amely világosabb, mint az 1-nitro-vegyület esetében, ugyanúgy dolgozzuk fel, mint előbb. Az ammóniával lecsapott pelyhes csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. Fehéressárga anyag. A nyersteget hozama 1 g, olvadáspontja 175°. Állandó olvadáspontig kristályosítva 0,75 g (35%) anyagot kapunk. Olvadáspontja 185°.

Analízis ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2$, 386, 39):
Számított: C: 62,16%, H: 5,74%, N: 7,25%, CH_3CO —: 11,14%
Talált: C: 62,77%, H: 5,69%, N: 7,34%, CH_3CO —: 10,84%

Az anyag fényérzékeny, fény hatására vöröszdök.

1-Nitro-6-acetil-ciano-nor-kodein

2 g 1-nitro-6-acetil-kodeint feloldunk 5 ml száraz kloroformban és hozzáadjuk 1 g bróm-cián 3,5 ml kloroformban való oldatát. Az elegyet visszafolyó hűtő alatt vízfürdőn 2 órán át forrásban tartjuk. Ezután vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 15 ml desztillált vízzel kb. 40 percig forraljuk, forrón szűrjük, forró vízzel utánamoszuk. Az 1,95 g száraz nyersteget kb. 350 ml forró alkoholból átkristályosítva 1,3 g (63%) vattaszerűen összeálló halványsárga kristályokat kapunk. Olvadáspont: 224–225° (irodalmi op.: 222¹¹).

Analízis ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}_3$, 397,37):
Számított N: 10,57%
Talált N: 10,68%

2-Nitro-6-acetil-ciano-nor-kodein

2 g 2-nitro-6-acetil-kodeinből kiindulva a bróm-ciánnal való reakciót ugyanúgy végezzük, mint előbb. Az 1,75 g 221° olvadáspontú nyersteget kb. 150 ml abszolút alkoholból átkristályosítva 1,35 g (64,5%) 227–228° olvadáspontú halványsárga kristályokat kapunk.

Analízis ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}_3$, 397,37):
Számított N: 10,57%
Talált N: 10,60%

Az 1-nitro-6-acetil-ciano-nor-kodein és a 2-nitro-6-acetil-ciano-nor-kodein keverési olvadáspontja: 193–202°.

1-Nitro-ciano-nor-kodein

1,2 g 1-nitro-6-acetil-ciano-nor-kodeint felveszünk 6,5 ml konc. HCl-ban és 5 percig forró vízfürdőn tartjuk, utána 50 ml vízre öntjük. A zavarossá lett oldatból dörzsölgetésre kristályosan válik ki az anyag. Leszivatjuk, vízzel mossuk. Az így kapott nyersteget 1 g, op.: 236°. Az anyagot 10 ml alkoholból kb. 15 percig forraljuk, jégbehűtjük, leszivatjuk. Hozam 0,95 g (78,5%), op.: 248–249° (bomlás közben) (irodalmi op.: 238¹¹).

Analízis ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_3$, 355,34):

Számított N: 11,82%
Talált N: 11,19%

2-Nitro-ciano-nor-kodein

1,2 g 2-nitro-6-acetil-ciano-nor-kodeinből kiindulva a dezacetilezést ugyanúgy végezzük, mint fent. Nyersteget 1 g, op.: 264° (bomlás). 10 ml alkohol kiferreljük, jégbehűtjük, leszivatjuk, szárítjuk. Hozam: 0,95 g (78,5%), op.: 277° (bomlás közben).

Analízis ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_3$, 355,34):

Számított N: 11,82%
Talált N: 11,66%

1-Nitro-nor-kodein

0,8 g 1-nitro-ciano-nor-kodeint 25 ml 6%-os HCl-dal meleg vízfürdőn tartunk 27 óra hosszat, ha nem megy teljesen oldatba, még 3 órán át forraljuk. Lehűlés után Na_2CO_3 -tal lúgosítjuk az oldatot. Háromszor 100 ml kloroformmal kirázzuk, szárítjuk, szárazra pároljuk. 2 ml meleg alkoholban feloldódik, lehűlés után sem válik ki. A víz hatására magacosan kiváló anyag sok víz hatására, dörzsölgetés után megszilárdul. Leszűrjük, szárítjuk. Nyersteget: 0,4 g, op.: 175° (102°-nál felhabzik). Etilalkoholból kristályosítva 184–185°-on olvad (109°-nál felhabzik) (irodalmi op.: 185¹¹).

Analízis ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 348,34):

Számított: N: 8,04%, H_2O : 5,16%
Talált: N: 8,09%, H_2O : 4,02%

2-Nitro-nor-kodein-klórhidrát

0,8 g 2-nitro-ciano-nor-kodeint 25 ml 6%-os HCl-dal 27 óra hosszat meleg vízfürdőn tartunk. Sok anyag marad oldatlanul. További 3 órai forralás után teljesen feloldódik. Lehűlés közben az anyag kristályosan kiválik. Leszűrjük, vízzel jól kimossuk, szárítjuk. Hozam: 0,6 g (72,5%). Az anyag 245°-nál kezd barnulni és 300°-nál még nem olvad meg.

Analízis ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$, 366,793):

Számított N: 7,64%
Talált N: 7,83%

2-Nitro-nor-kodein

0,3 g 2-nitro-nor-kodein-klórhidrátot 25–30 ml vízben melegen oldunk, szűrjük, és még teljes kihűlés előtt konc. NH_4OH -dal neutralizáljuk. A kezdetben opalizáló oldatból dörzsölgetésre kristályosan válik ki az anyag. Addig adunk még hozzá ammóniát, míg több csapadék már nem válik ki. Kiszűrjük, szárítjuk. Világossárga kristályok. Hozam 0,2 g (74%). Op.: 117°. Forró vízből szép sárga tűk alakjában kristályosodik. Op.: 117–119°.

Analízis ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 348,34):

Számított N: 8,04%, H_2O : 5,16%
Talált N: 8,20%, H_2O : 4,60%

Összefoglalás

A bizonyított szerkezetű 1-nitro-kodeinből, valamint az ugyancsak bizonyított szerkezetű 2-nitro-kodeinből kiindulva előállították a szerzők a megfelelő nor-származékokat. Az 1-nitro-kodeinből kapott termékek fizikai tulajdonságai meggyeznek a Braun által 1916-ban előállított termékekkel, amelyeket ő 2-nitro-nor-származékoknak tartott. A 2-nitro-kodeinből kapott termékek tulajdonságai ezektől lényegesen eltérnek. A kísérletek során sikerült több új vegyületet, köztük a 2-nitro-nor-kodeint előállítani.

On the derivatives of 1-, and 2-nitro-codeine.
Gy. D. Gaál and R. Bognár

Starting from 1-nitro-codeine of already established structure, and from 2-nitro-codeine of similarly established structure, respectively, the

corresponding *nor*-derivatives were prepared by the authors. The physical properties of the products obtained from 1-nitro-codeine were in fair accordance with those of the products prepared by Braun in 1916 and assumed by him to be 2-nitro-*nor*-derivatives. In contrast to that, the products obtained from 2-nitro-codeine disclosed properties

markedly differing from those of the former. During the discussed experiments the authors succeeded in preparing some new compounds, including also 2-nitro-*nor*-codeine.

Debrecen, Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves-Kémiai Intézete.

Érkezett: 1962. V. 7.

A foron protonkatalitikus polimerizációjáról

SZABÓ DEZSŐ

Nemrégiben beszámoltunk arról¹, hogy a foron erős sav hatására kis termeléssel ciklikus terméké alakul. A jelenség a savkatalizálta ciklizációk körébe tartozik. Ugyanakkor említettük, hogy ilyen körülmények között a foron túlnyomó többsége szemmel láthatóan polimer természetű anyaggá alakul át. Mivel protonkatalitikus reakcióra nyilvánvalóan csak a foron enol-alakja képes, a jelenséget azzal magyaráztuk, hogy az enol ciszmódosulata sav hatására ciklizál, míg a transzmodifikáció kationos mechanizmussal polimerizálódik. A folyamat kationos polimerizációs jellegét az is bizonyítja, hogy a foron szerves peroxidok, illetve fémes nátrium hatására nem változik.

Jelen dolgozatban beszámolunk a foronpolimerrel kapcsolatos vizsgálatainkról.

A foron acetonos oldatban, tömény kénsav jelenlétében, melegen sötét színű, vízgőzzel nem illó, szirupszerű masszává alakul, amely vízben nem, metilalkoholban alig, magasabb alkoholokban és más szerves oldószerekben viszonylag jól oldódik. Az anyag mól súlya fagyáspontesökkenéssel nem volt megállapítható, mivel sem kámforban, sem exaltonban nem oldódik teljes mértékben.

A polimerizátumban ozonolízis révén ki lehetett mutatni némi izo-propilidén-csoport-tartalmat, azonban ez, valamint a polimerizátum C—H-tartalma nem felelt meg a $(C_9H_{14}O)_n$ formula alapján számított értékeknek. Ugyanez vonatkozik a polimerizátumból nyerhető szemikarbazonra, oximra és 2,4-dinitro-fenil-hidrazonra is (közelebbit l. a kísérleti részben).

Az analízis és a származékok vizsgálatának eddigi adatai azt bizonyítják, hogy a polimerizátum heterogén összetételű.

A polimerizátum 2,4-dinitro-fenil-hidrazonjának készítése során melléktermékként bőségesen képződött acetone-2,4-dinitro-fenil-hidrazon is. Fentebb már említettük, hogy magában a polimerizátumban is kimutatható volt az izo-propilidén-csoport jelenléte (ha nem is a monomernek megfelelő mennyiségben). E kísérleti adatok arra vallanak, hogy a polimerizátum még a képződés során a reakcióelegyben messzemenő hidrolitikus hasadást szenved².

Ezzel magyarázható a kinyert termék analitikai eredményeinek értékelhetetlen volta.

A viszonyok áttekinthetővé váltak akkor, amikor a polimerizátum ozonolízissel nyert lebontási termékeit vettük vizsgálat alá. Ilyenkor viszonylag nagy mennyiségű savtermészetű termék mellett kis mennyiségben semleges frakció is képződött.

A savtermészetű anyag szárítás után kemény, sárga por, amely 145 °C-tól kezdve olvadt. Az anyag mól súlya, egyenértékűsége, valamint analízise (l. a kísérleti részben) arra mutat, hogy ez az anyag átlagosan 11 foronegységből képződött polialdehid-sav.

Az ozonolízis során kisebb mennyiségben képződött semleges termék hasonló mól súlyának adódott (dinitro-fenil-hidrazonjának mól súlyából számítva). 2,4-dinitro-fenil-hidrazonja 11-szeres polimermolekulánként 3 mól 2,4-dinitro-fenil-hidrazinnal reagált.

Az ozonolízis során nyert anyag további kálium-permanganátos lebontás után jól kristályosodó monokarbonsavat szolgáltatott, amelyből többszöri lúgos oldás és savas kicsapás után egy egységnek mutatkozó kristályos monokarbonsav-frakció volt kinyerhető. Ez az anyag 110—114 °C között olvadt. Analízise és egyenértékűség-meghatározása alapján 27 szénatomból álló, elágazott szénláncú monokarbonsavnak véljük.

A fentiek alapján a foron savkatalitikus polimerizációját és a további átalakulásokat az alábbi formulákkal véljük kifejezni.

Kísérleti rész

A kísérletekhez fehasznált kristályos foron 28 °C-on olvad. fp.: 180—185 °C, $d_4^{20} = 0,884$, $n_D^{20} = 1,4992$, 2,4-dinitro-fenil-hidrazonjának olvadáspontja: 115,5 °C.

Az olvadáspontértékeket Kofler-készüléken mértük.

A foron savas polimerizációja

20 g foront oldottunk 100 ml desztillált acetoneban és 20 g p. a. konc. kénsavat adva az oldathoz, abból az oldószert forró vízfürdőről ledesztilláltuk. A desztillációs maradékot éterben oldva, 10%-os szódaoldattal és vízzel savmentesre mostuk. Az éter lepárlása után a maradékot vízgőzzel átfűvattuk. A maradék éteres oldatát vákuumban bepárolva, barna szirupot kaptunk.

a) Analízis $[(C_9H_{14}O)_n, (138)_n]$:

Számított: C: 78,26%, H: 10,14%
Talált: C: 74,87%, H: 9,57%

b) Izo-propilidén-csoport-meghatározás:

6,106 mg anyagból ozonolízis során képződött 0,532 mg acetone.

¹ Szabó D.: MTA Kém. Tud. Oszt. Közl., megjelenés alatt.

D. Szabó: Acta Chim. Acad. Sci. Hung., megjelenés alatt.

² L. Claisen: Ann. Chem., 180. 19. 1876.