ner elegyre az elegyítési entalpiaváltozás maximális értékét ($\Delta H_{max.}$). Az adatok 20 °C hőmérsékletre vonatkoznak[8, 9].

Összefoglalás

A biner elegyekre vonatkozó nagy állapotösszeg segítségével összefüggést vezettünk le az elegyítési belsőenergia-változás, többletszabadenergia-változás és többletentrópia-változás dipoláris kölcsönhatásokból adódó részének számítására. A levezetett összefüggéseket a sokkomponensű rendszerekre is általánosítottuk.

[8] Selected Data on Mixtures. Ed. by *H. V. Kehiaian.* Vol. 1974. No. 3.

[9] *K. Amaya:* Bull. Chem. Soc. Japan, *34.* 1278. 1961.

Dipolar parts of thermodynamic properties of mixing. *J. Liszi*

Using the grand partition function of binary liquid mixtures, formulas have been derived for the calculation of the dipolar parts of the energy, excess free energy and excess entropy of mixing. The formulas have also been extended for the case of multicomponent systems.

Veszprémi Vegyipari Egyetem Fizikai-Kémiai Tanszéke,
Magyar Tudományos Akadémia Elektrokémiai Tanszéki Kutató Csoportja.

Érkezett: 1976. I. 19.

Tozil-, ill. mezilszármazékok vizsgálata a morfinsorban, XVII.*

„Azidomorfin"-származékok, I.

MAKLEIT SÁNDOR, KNOLL JÓZSEF,** BOGNÁR REZSŐ, BERÉNYI SÁNDOR és KISS GÉZA

Az ún. „Azidomorfin" (3-hidroxi-4,5α-epoxi-6β-azido-17-metil-morfinán)[1a–d] farmakológiai vizsgálatának rendkívül meglepő eredményei alapján[2a–h], amely szerint e vegyület „az eddig ismert leghatékonyabb fájdalomcsillapító a félszintetikus morfinszármazékok között, és analgetikus hatásához képest feltűnően alacsony a tolerancia- és dependenciakapacitása", továbbá emberen „az azidomorfin a morfinnál 40—50-szer hatékonyabb fájdalomcsillapítónak bizonyult", valamint a félszintetikus morfinszármazékok hatása és kémiai szerkezetük között eddig megállapított összefüggéseket[3] figyelembe véve célszerűnek véltük az „Azidomorfin" néhány származékának előállítását[4a, b].

Jelen közleményünkben az ún. „14-hidroxi-azidomorfin" (3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-azido-17-metil-morfinán) részletes előállítását ismertetjük.

Tebainból (I) kiindulva *Seki* szerint[3] nyerhető a 14-hidroxi-kodeinon (II), amelyből katalitikus hidrogénezéssel[5] 14-hidroxi-dihidro-kodeinon (III) képződik. A 14-hidroxi-dihidro-morfinont (IV) *Weiss* szerint[6] állítottuk elő. E vegyület meglepő módon sztereospecifikusan redukálható nátrium-bórhidriddel[7] 14-hidroxi-dihidromorfinná (V). E trihidroxiszármazék speciális módon[8a, b] parciálisan acetilezhető és a 3-O-acetil-származék (VI) képződik, amelyből tozil- vagy mezil-kloriddal a 6-O-tozil-, illetve mezilszármazék nyerhető (VII). E vegyület azidolízise eredményezi a kívánt (VIII) vegyületet.

E származék részletes farmakológiai vizsgálata[2f, g, h, 9a, b] igazolta elképzeléseinket. A „14-hidroxi-azido-morfin" egéren 11,6-szer, patkányon 6,5-szer kevésbé toxikus, azonos erősségű fájdalomcsillapító és hatékonyabb köhögéscsillapító, mint az azido-morfin. Tolerancia- és dependenciakapacitásuk azonos.

Kísérleti rész

3-O-*Acetil*-14-*hidroxi-dihidromorfin* (VI)

3 g (9,9 mmól) 14-hidroxi-dihidromorfin és 30 g nátrium-hidrogén-karbonát 300 cm³ vizes szuszpenziójához keverés közben három egyenlő részletben összesen 15 cm³ ecetsavanhidridet adunk. A pezsgés megszűnte után még

* XVI. közlemény: *Makleit S., Mile T.* és *Bognár R.:* Magy. Kém. Folyóirat, *81.* 564. 1975.

** Budapest, Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete.

[1a] *Makleit S.* és *Bognár R.:* Kém. Közl., *30.* 289. 1968. — [b] *R. Bognár* and *S. Makleit:* Acta Chim. Acad. Sci. Hung., *58.* 203. 1968. — [c] *Bognár R., Makleit S.* és *Mile T.:* Magy. Kém. Folyóirat, *74.* 525. 1968. — [d] *R. Bognár, S. Makleit* and *T. Mile:* Acta Chim. Acad. Sci. Hung., *59.* 379. 1969.

[2a] *Knoll J., Fürst Zs.* és *Kelemen K.:* Orvostudomány, *22.* 266. 1971. — [b] *J. Knoll:* Pharmacol. Res. Commun., *5.* 175. 1973. — [c] *J. Knoll, S. Fürst* and *K. Kelemen:* J. Pharm. Pharmac., *25.* 929. 1973. — [d] *J. Knoll, S. Fürst* and *E. S. Vizi:* Pharmacology, *10.* 354. 1973. — [e] *Rétsági G.* és *Schwartzmann E.:* Orvostudomány, *24.* 359. 1973. — [f] *J. Knoll, S. Makleit, T. Friedmann, L. G. Hársing Jr., P. Hadházy:* Arch. Internat. Pharmacodyn et Thér., *210.* 241. 1974. — [g] *Knoll J., Makleit S., Friedmann T., Hársing L. G. Jr.* és *Hadházy P.:* Orvostudomány, *26.* 89. 1975. — [h] *Knoll J., Magyar K., Makleit S., Zólyomi G.* és *Zsilla G.:* Orvostudomány, *26.* 111. 1975.

[3] *I. Seki:* Ann. Sankyo Res. Lab., *17.* 1. 1965.

[4a] *R. Bognár, S. Makleit, J. Knoll, S. Berényi, G. Horváth:* Commun. Dept. Chem. Bulgarian Acad. Sci. *8/1.* 203. 1975. — [b] *Bognár R., Makleit S., Knoll J., Berényi S.* és *Horváth G.:* Kém. Közl., *44.* 1. 1975.

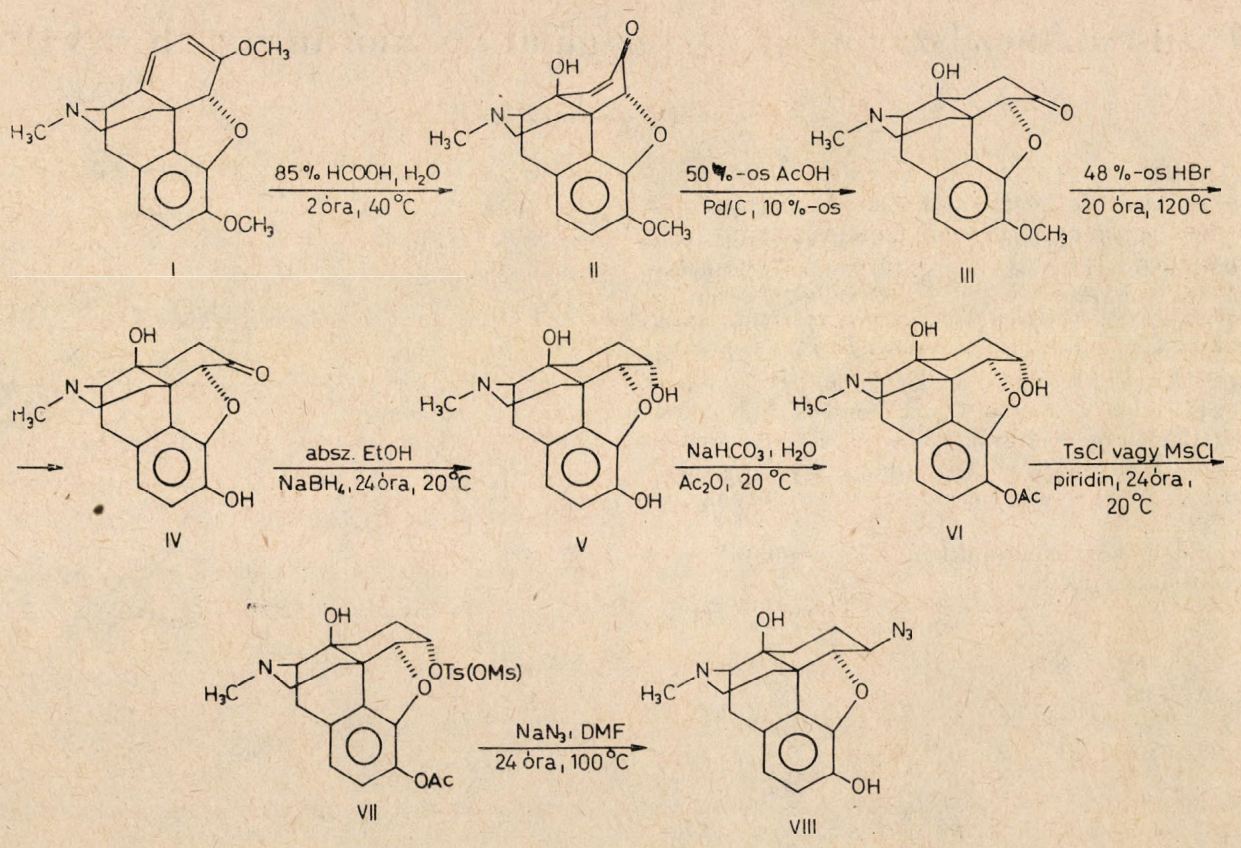
[5] *M. Freund* and *L. Speyer:* J. prakt. Chem., *94.* 135. 1916.

[6] *U. Weiss:* J. Amer. Chem. Soc., *77.* 5891. 1955.

[7] *U. Weiss* and *S. J. Daum:* J. Med. Chem., *8.* 123. 1965.

[8a] *L. H. Wels:* J. Org. Chem., *19.* 1409. 1954. — [b] *L. H. Wels:* J. Amer. Chem. Soc., *74.* 4967. 1952.

[9a] *J. Knoll, S. Fürst* and *S. Makleit:* J. Pharm. Pharmac., *27.* 99. 1975. — [b] *Knoll J., Fürst Zs.* és *Makleit S.:* Orvostudomány, *26.* 103. 1975.



5 percig kevertetjük. Extraháljuk 5×60 cm³ kloroformmal, az egyesített kloroformos oldatot mossuk 2×10 cm³ 5%-os nátrium-hidroxid-oldattal és 2×20 cm³ vízzel. Magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk. Mézga marad vissza, mely alkalmas a továbbalakításra. Súly: 3 g.

3-O-*Acetil*-6-O-*tozil*-14-*hidroxi-dihidromorfin* (VII)

3 g (8,65 mmól) 3-*O*-acetil-14-hidroxi-dihidromorfin 12 cm³ absz. piridines oldatához keverés közben 0 °C és −5 °C között 2,18 g (11 mmól) *p*-toluolszulfonsavklorid 12 cm³ absz. piridines oldatát csepegtetjük. További 2 órán át még ezen a hőmérsékleten kevertetjük, majd 24 óráig szobahőn állni hagyjuk. 300 cm³ nátrium-hidrogén-karbonáttal telített vízbe öntjük a reakcióelegyet és 3×60 cm³ kloroformmal extraháljuk. Az egyesített kloroformos oldatot 2×20 cm³ vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A párlatmaradékot 50 cm³ etil-acetátban oldjuk és mossuk 3×10 cm³ vízzel. Magnézium-szulfáton történő szárítás után bepároljuk. A maradékot absz. éterrel eldörzsöljük és a kristályos anyagot kiszűrjük. Súly: 2,6 g (69,5%), op.: 193—194 °C, $[\alpha]_D = -166{,}6°$ ($c = 0{,}9$; kloroform).

Analízis ($C_{26}H_{29}O_7NS$, 500,981):
Számított: N: 2,8%, S: 6,4%
Talált: N: 2,8%, 2,77%, S: 6,49%, 6,34%

Infravörösszínkép: $\nu^*_{OAc} = 1770\ cm^{-1}$.

6-*Dezoxi*-6-*azido*-14-*hidroxi-dihidroizomorfin*: „14-*hidroxi-azidomorfin*" (VIII)

1,8 g (3,5 mmól) 3-*O*-acetil-6-*O*-tozil-14-hidroxi-dihidromorfint oldunk 56 cm³ absz. dimetil-formamidban, majd hozzáadjuk 2,5 g (35 mmól) nátrium-azid 8,4 cm³ vízben készült oldatát. A reakcióelegyet 24 óráig 100 °C-on tartjuk. Lehűlés után 220 cm³ vízbe öntjük, és 3×60 cm³ kloroformmal extraháljuk. Az egyesített kloroformos oldatot mossuk 2×15 cm³ nátrium-kloriddal telített vízzel. Magnézium-szulfáton történő szárítás után az oldatot bepároljuk. A kloroform eltávolítása után még visszamaradó dimetil-formamidot 60 °C-on 0,1 Torr nyomáson távolítjuk el. A párlási maradékot kevés acetonnal eldörzsölve kristályos anyagot kapunk. Súly: 0,86 g (73,1%), op.: 222—223 °C (bomlik), $[\alpha]_D = -185{,}9°$ ($c = 0{,}53$, absz. alkohol).

Analízis ($C_{17}H_{20}O_3N_4$, 328,356):
Számított N: 17,1%
Talált N: 18,0%, 18,37%

Infravörösszínkép: $\nu^*_{N_3} = 2100\ cm^{-1}$

Köszönetünket fejezzük ki az MTA Természettudományi I. Főosztályának, valamint az Alkaloida Vegyészeti Gyárnak (Tiszavasvári) a téma támogatásáért.

Összefoglalás

Az ún. „azidomorfin" rendkívül előnyös farmakológiai tulajdonságai alapján további származékok előállítása és vizsgálata látszott célszerűnek mind elméleti, mind gyakorlati célból. E közleményben számolunk be az ún. „14-hidroxi-azidomorfin" (3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-azido-17-metil-morfinán) előállításáról.

Conversions of tosyl and mesyl derivatives of the morphine group, XVII. „Azidomorphine" derivatives, I.

S. Makleit, J. Knoll, R. Bognár, S. Berényi and *G. Kiss*

In view of the remarkably advantageous pharmacological results obtained so far with „Azidomorphine" it seemed resonable to synthesize and further new derivatives, both from the theoretical and practical points of view. The preparation of „14-hydroxyazidomorphine" (3,14β-dihydroxy-4,5α-epoxy-6β-azido-17-methylmorphinan) is reported.

Debrecen, Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszéke.

Érkezett: 1976. I. 26.