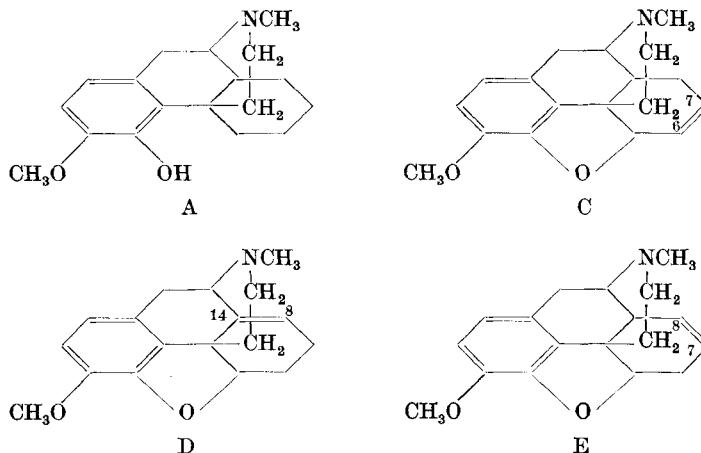


5. Desoxycodein

von P. Karrer und G. Widmark.

(17. XI. 50.)

Bisher sind drei verschiedene „Desoxycodeine“ beschrieben worden. Sie werden durch die Bezeichnungen A, C und D unterschieden und entsprechen den folgenden Formeln¹⁾:



Einige ihrer charakteristischen Eigenschaften sind in nachstehender Tabelle zusammengefasst:

	Smp.	$[\alpha]_D$	Smp. des Hydrochlorids
Desoxycodein A	122°	+118,1°	ca. 270°
Desoxycodein C	106°	-197,4°	114°
Desoxycodein D	flüssig	—	234—235°

Im Grunde genommen liegt in keiner dieser drei Verbindungen ein Desoxycodein vor, denn in A ist die Ätherbrücke des Codeins aufgespalten und die Verbindungen C und D enthalten die Äthylen-doppelbindung nicht in der gleichen Lage wie Codein, in welchem sie zwischen den C-Atomen 7 und 8 angeordnet ist. Dem wahren Desoxycodein käme daher Formel E zu.

¹⁾ Über die umfangreiche Literatur, die über diese Substanzen besteht, vergleiche *T. A. Henry, The Plant Alkaloids, Fourth Edition, Seite 252/253.*

Diese Substanz, die wir als Desoxycodein E bezeichnen wollen, kann mittels der neuen Reduktionsmethode dargestellt werden, die wir kürzlich beschrieben haben¹⁾: sie beruht darauf, dass man den Toluolsulfonsäureester des Codeins mit LiAlH_4 reduziert, wobei die substituierende Gruppe $-\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ als Toluolsulfonsäure reduktiv abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt wird. Desoxycodein E ist damit eine leicht zugängliche Substanz geworden.

Die Verbindung schmilzt bei 80—81°, ihr Pikrat bei 196—197°. $[\alpha]_D$ (in Äthanol) = — 58,9°. Im Absorptionsspektrum ist ein Maximum bei 285 m μ vorhanden.

Codein-toluolsulfonsäureester (Codein-tosylat) war bisher noch nicht beschrieben worden. Wir haben die Verbindung aus Codein und Tosylchlorid in Pyridin dargestellt. Sie kristallisiert gut und liefert ein ebenfalls kristallisiertes Chlorid und Pikrat.

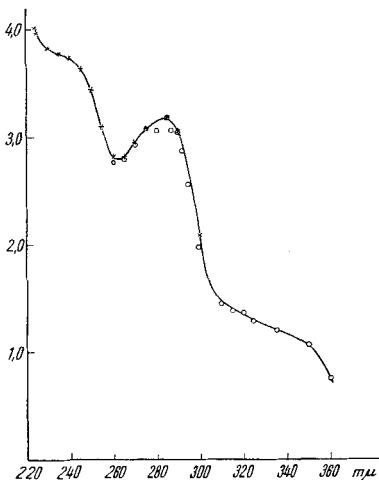


Fig. 1.
Desoxycodein E.
—○— $c_I = 8,765 \cdot 10^{-4}$ Mol/l. —×— $c_{II} = c_I/5$.

Bei der Tosylierung des Morphins nach derselben Methode erhielten wir einen Mono-toluolsulfonsäureester dieser Base, der den Tosylrest im phenolischen Hydroxyl enthält. Erwartungsgemäss wird er daher durch Lithiumaluminiumhydrid wie andere Tosylester von Phenolen²⁾ zum entsprechenden Phenol, d. h. zu Morphin, hydriert. Die Herstellung eines einheitlichen Morphin-ditosylesters ist uns bisher noch nicht gelungen³⁾.

¹⁾ H. Schmid & P. Karrer, Helv. 32, 1371 (1949).

²⁾ Helv. 32, 1371 (1949).

³⁾ Wieland & Kappelmeier (A. 382, 338 (1911)) haben auf andere Weise einen Morphin-mono-benzolsulfonsäureester dargestellt, in welchem ebenfalls das phenolische Hydroxyl des Morphins verestert ist.

Die pharmakologische Prüfung von Desoxycodein (DOC) wurde von Herrn Dr. P. Waser, Pharmakologisches Institut der Universität Zürich, ausgeführt, wofür wir unseren besten Dank aussprechen.

Die Prüfung des DOC erfolgte als Hydrochlorid in wässriger Lösung (pH = 6,8).

1. Toxicität: Nach der Methode von *Kaerber & Behrens* wurde die DOC-Lösung Mäusen (Gewicht 15—24 g) subcutan und intraperitoneal injiziert. Ein Überleben von 24 Stunden wurde als nicht toxisch bewertet. Meistens war schon nach 5—10 Minuten eine positive Schwanzreaktion (analog Hochstellung des Schwanzes nach Morphin) vorhanden, die auch noch in Dosen von 10 mg/kg s. c. ausgelöst wurde. Die toxischen Symptome waren denen des Codeins gleich: Atmungsverlangsamung und zunehmender Erregungszustand, stärker werdende Konvulsionen, zunehmende Schwäche und Tod unter Krämpfen.

Toxicität von DOC.

Injektionsart	Subcutan						Intraperitoneal				
	50	60	70	80	90	100	40	50	60	70	80
Dosis DOC (mg/kg).	50	60	70	80	90	100	40	50	60	70	80
Mäuse	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
davon tot	—	3	7	8	9	10	1	3	5	6	10
x (Dosiszuwachs) .	10	10	10	10	10		10	10	10	10	
y (Mittel der †) . .	1,5	5	7,5	8,5	9,5		2	4,5	5,5	8	
(x·y)	15	50	75	85	95		20	45	55	80	
$\Sigma (x \cdot y) = 320$							$\Sigma (x \cdot y) = 200$				
$LD_{50} = 100 - \frac{320}{10} = 68 \text{ mg/kg}$							$LD_{50} = 80 - \frac{200}{10} = 60 \text{ mg/kg}$				

Für Codein (als Hydrochlorid) waren die entsprechenden, gleich bestimmten Dosen:

LD₅₀ subcutan: 130 mg/kg

LD₅₀ intraperitoneal: 100 mg/kg

2. Analgesiewirkung. Diese wurde wegen der geringen zur Verfügung stehenden Menge ebenfalls an Mäusen bestimmt. Wir bestimmten die Zeit, die eine unbehandelte Maus in einer Glasglocke auf einem Gitter mit einer Temperatur von 70° aushält, bis sie als Schmerzreaktion in die Höhe springt. Die Verlängerung dieser Zeit ist entsprechend der Analgesiewirkung¹⁾. Eine Verlängerung um 50—100% wurde mit + bezeichnet, um 100—200% mit ++, 200—300% mit +++ usw. Es wurden von jeder Dosisgruppe zehn Mäuse subcutan gespritzt und Mäuse, die während des Versuches starben durch frische ersetzt.

Vergleich der Analgesiewirkung mit Codein- und Morphin-HCl.

	Dosis in mg/kg	Analgesiewirkung						Analget. Wirkg. in % der Tiere
		—	+	++	+++	++++		
DOC	30	9	1	—	—	—		10
	50	7	2	1	—	—		30
Codein . . .	50	3	2	2	2	1		70
	80	1	3	3	2	1		90
Morphin . .	5	2	2	3	1	2		80
	7	—	1	2	4	3		100

¹⁾ Vgl. F. Herr & J. Perszasz, Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 210, 289 (1950).

3. Die Wirkung auf das Atemzentrum. Sie wurde an 6 Kaninchen durch Zählen der Atmungsfrequenz vor und nach i. v. Injektion von DOC bestimmt. Sofort nach der Injektion trat gleich wie beim Codein eine starke Reduktion der Atemtätigkeit ein, die erst nach 30 Minuten regelmässig und in Rhythmus und Amplitude gleichmässig vermindert wurde. Mit 10 mg/kg DOC traten zudem initial Krämpfe auf. Mit der gleichen Dosis Abnahme der Atmung um 50%.

Experimenteller Teil.

Codeintosylat. 2 g Codein wurden in 8 cm³ trockenem Pyridin gelöst und dazu langsam die Auflösung von 1,5 g Tosylchlorid in 8 cm³ Pyridin bei 0° gegeben. Dann blieb die Mischung während 2 Stunden in der Kälte und hierauf über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, wurde dann in 200 cm³ wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und die Mischung mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung haben wir mehrmals mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und etwas eingeengt. Beim Stehen in der Kälte kristallisierte daraus in Prismen 1,0 g Codeintosylat, das man noch zweimal aus Äther umkristallisierte. Smp. 126—128°.

C ₂₅ H ₂₇ O ₅ NS (453,5)	Ber. C 66,20 Gef. „, 66,39	H 6,02 „, 6,26	N 3,10 „, 3,26	S 7,08% „, 7,45%
--	-------------------------------	-------------------	-------------------	---------------------

Das Pikrat des Codeintosylats schmilzt unter Zersetzung bei 153—155°.

C ₃₁ H ₃₀ O ₁₂ N ₄ S (682,6)	Ber. C 54,54 Gef. „, 54,48	H 4,43 „, 4,37	N 8,22 „, 8,24	S 4,69% „, 4,87%
---	-------------------------------	-------------------	-------------------	---------------------

Das chlorwasserstoffsaure Salz des Codeintosylats kristallisiert mit 1 Mol H₂O und schmilzt bei 154—156°.

C ₂₅ H ₃₀ O ₆ NSCl (508,0)	Ber. C 59,11 Gef. „, 58,96	H 5,96 „, 6,20	N 2,76 „, 2,81	S 6,31% „, 6,61%
--	-------------------------------	-------------------	-------------------	---------------------

Es wurde auch versucht, Codeintosylat herzustellen, indem man zu der Pyridinlösung des Codeins eine Lösung von Toluolsulfonsäurechlorid in Benzol hinzufügte. Reaktionszeit und Aufarbeitung dieser Ansätze entsprechen im wesentlichen den vorgängig beschriebenen Bedingungen. Die Ausbeuten an Codeintosylat waren von ähnlicher Größenordnung wie in dem oben beschriebenen Beispiel.

Desoxycodein E. 600 mg Codeintosylat in 10 cm³ Tetrahydro-furan wurden zu einer Auflösung von 100 mg LiAlH₄ in 10 cm³ Tetrahydro-furan unter Röhren zugetropft, worauf man die Mischung 3 Stunden kochte. Nach dem Stehen über Nacht haben wir den Überschuss an LiAlH₄ durch einige Tropfen Essigester zerstört, das Reaktionsgemisch in 150 cm³ Wasser gegossen, den Niederschlag abgesaugt, getrocknet und mit Äther extrahiert. Die wässrige Schicht wurde im Vakuum auf ca. 75 cm³ eingeengt und ebenfalls mit Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherlösungen hinterliessen beim Verdunsten des Lösungsmittels 250 mg Desoxycodein E, die man aus verdünntem Äthylalkohol und hierauf aus Petroläther umkristallisierte (Prismen).

Desoxycodein E schmilzt bei 84°.

C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N (283,4)	Ber. C 76,28 Gef. „, 76,01	H 7,48 „, 7,42	N 4,95 „, 5,22	OCH ₃ 10,95% „, 11,27%
---	-------------------------------	-------------------	-------------------	--------------------------------------

Bestimmung der spez. Drehung in absolutem Äthanol:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-0,653 \cdot 12,0}{0,133 \cdot 1} = -58,9^{\circ}.$$

Zur Herstellung des Pikrats des Desoxycodeins wurden 100 mg der Verbindung in Äthanol mit gesättigter alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt. Nach zweimaligem Umkristallisieren des Pikrats schmolz dieses bei 196—197°.

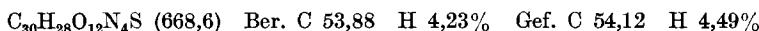
C ₂₄ H ₂₄ O ₉ N ₄ (512,4)	Ber. C 56,24 Gef. „, 56,36	H 4,72 „, 4,91	N 10,93 „, 11,35	Cl 6,06% „, 7,38%
--	-------------------------------	-------------------	---------------------	----------------------

Morphin-monotosylat. Zu 5 g Morphin, gelöst in 20 cm³ trockenem Pyridin, wurde die Lösung von 3,7 g Toluolsulfonsäurechlorid in 20 cm³ Benzol zugesetzt. Nach 12ständigem Stehen in der Kälte und 48 Stunden Aufbewahren bei Zimmertemperatur haben wir die ausgeschiedenen Kristalle abgenutscht und mit einer Mischung von Pyridin und Benzol (1:1), hierauf mit Benzol und schliesslich mit Äther gewaschen. Ausbeute 8,4 g. Dieses salzsaure Salz des Morphin-monotosylats wurde aus 30 cm³ trockenem Äthanol umkristallisiert. Es schmolz in der evakuierten Kapillare unter Blasenbildung bei 118°. Es enthält wechselnde Mengen von Lösungsmittel, so dass die Kohlenstoffwerte verschiedener Präparate etwas differierten.

Zur Herstellung des freien Morphin-monotosylats wurden 4 g des chlorwasserstoffsauren Salzes in 50 cm³ Wasser warm gelöst und mit einem Überschuss von Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Den Niederschlag hat man in viel Äther aufgenommen, die Ätherschicht schnell mit Wasser gewaschen, kurz getrocknet und in die Kälte gestellt, worauf Morphin-monotosylat in Blättchen auskristallisierte. Ausbeute 3 g. Nach dem Trocknen über P₂O₅ im Hochvakuum schmolz die Verbindung nach vorhergehendem Sintern bei 61—68°.

C ₂₄ H ₂₅ O ₅ NS (439,5)	Ber. C 65,58 Gef. „, 65,59	H 5,72 „, 5,84	N 3,19 „, 3,19	S 7,30% „, 7,45%
--	-------------------------------	-------------------	-------------------	---------------------

Das Morphin-monotosylat-pikrat wurde in alkoholischer Lösung durch Zusatz einer alkoholischen Pikrinsäurelösung dargestellt und aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 190—194°.



Zusammenfassung.

Es wird die Herstellung von Codein-p-toluolsulfonsäureester und dessen Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid zu Desoxycodein E beschrieben. Letzteres ist von den in der Literatur erwähnten Desoxycodeinen A, C und D strukturverschieden und entspricht Formel E. Ferner wurde der schon bekannte Morphin-mono-p-toluolsulfonsäureester auf anderem Wege hergestellt. — Desoxycodein (DOC) ist bei der Maus etwa zweimal so toxisch wie Codein. Die Krampfwirkung ist ähnlich der des Codeins. Aus diesem Befund kann nicht auf die Wirkung bei andern Warmblütern gefolgert werden, da z. B. Codein beim Menschen keine Krampfwirkung mehr zeigt. Die analgetische Wirkung ist etwa halb so stark wie die des Codeins. Morphin wirkt bei Mäusen rund 30mal stärker. Das Atemzentrum wird durch DOC etwas stärker gelähmt als mit einer gleichen Dosis Codein.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.