

Thebain—Maleinimid- und Thebain—N-substituierte Maleinimid-Addukte

Von

O. Hromatka, G. Sengstschmid und K. Eichinger

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
A-1060 Wien, Getreidemarkt 9

(Eingegangen am 23. September 1970)

Thebaine—Maleimide and Thebaine—N-substituted Maleimide Adducts

The *Diels-Alder* adduct of thebaine and maleimide was prepared in various ways. Substitution at the imide nitrogen with alkylhalogenides yielded the corresponding N-alkyl-derivatives and with ethyl bromoacetate the corresponding N-ethoxycarbonylmethyl derivative. Aminolysis of this ester gave a series of amides.

Das *Diels-Alder*-Addukt Thebain—Maleinimid wurde auf verschiedenen Wegen hergestellt. Substitution am Imidstickstoff durch Alkylhalogenide lieferte die entsprechenden N-Alkyl-derivate und durch Bromessigsäureäthylester die entsprechende N-Carbäthoxymethylverbindung. Aminolyse dieses Esters führte zu einer Reihe von Amiden.

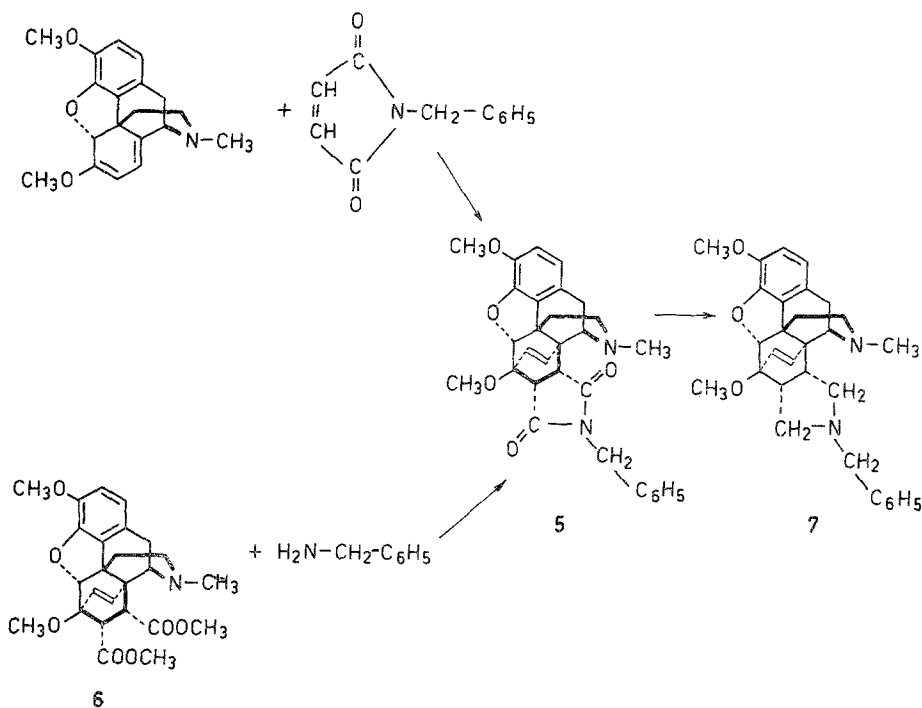
Nachdem wir schon in einer vorhergegangenen Veröffentlichung¹ *Diels-Alder*-Addukte des Thebains mit Acrylsäureamiden beschrieben haben, betrifft die vorliegende Arbeit nunmehr *Diels-Alder*-Addukte des Thebains mit cyclischen und bifunktionellen, offenkettigen Dienophilen.

Umsetzung von Thebain mit Maleinimid lieferte das erwartete Thebain—Maleinimid-Addukt (**1**). Maleinsäurediamid reagierte mit Thebain überraschenderweise nicht zum Thebain—Maleinsäurediamid-Addukt, sondern lieferte ebenfalls **1**, das auch bei der Verseifung des Thebain—Maleinsäuredinitril-Adduktes (**2**) mit NaOH und H₂O₂ in allerdings nur 20% Ausbeute gewonnen werden konnte. **2** wurde durch Umsetzung von Thebain mit Maleinsäuredinitril erhalten (s. Schema 1).

Es sei bemerkt, daß sich sowohl das unsubstituierte Fumarsäurediamid als auch N,N'-dialkylierte und N,N'-tetraalkylierte Fumaramide als ungeeignet für eine *Diels-Alder*-Reaktion mit Thebain erwiesen.

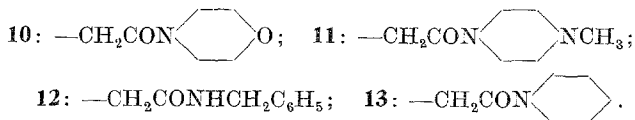
¹ O. Hromatka, M. Knollmüller und G. Sengstschmid, Mh. Chem. **99**, 1662 (1968).

Schema 2



5 wurde mit LiAlH_4 zur entsprechenden N-Benzylpyrrolidinverbindung (7) reduziert.

1 ließ sich unter den auch für die Alkylierung angewandten Bedingungen mit Bromessigsäureäthylester in die entsprechende N-Carboäthoxymethylverbindung (8) überführen. In dieser bedeutet demnach das R in Formel 1 $-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$. Die Verseifung des Esters mit konz. HCl lieferte das Hydrochlorid von 9—R in Formel 1: $-\text{CH}_2\text{COOH}$; und die Aminolyse mit hochsiedenden Aminen lieferte Verbindungen der Formel 1 mit folgender Bedeutung von R:



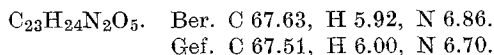
Die Aminolyse von 8 mittels niedrig siedenden Aminen gelang nicht. Die entsprechenden Amide wurden durch Umsetzung des Na-Salzes von 1 mit Bromacetamid bzw. dem entsprechend substituierten Bromacetamid hergestellt. Sie entsprechen der Formel 1 mit der Bedeutung von R: 14: $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$; 15: $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt. Die Schmelz- und Zersetzungspunkte wurden nach *Kofler* bestimmt.

Experimenteller Teil

Thebain—Maleinimid-Addukt (1)

a) *Aus Thebain und Maleinimid.* 2.0 g Thebain wurden mit 0.58 g Maleinimid in 50 ml *DMF* 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der Lösung auf 20 ml kristallisierten 2.0 g als farblose Nadeln, die aus *DMF*/Äther umkristallisiert wurden. Schmp. 330° (Zers.).

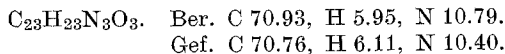


b) *Aus Thebain und Maleinsäurediamid.* 3.0 g Thebain und 2.0 g Maleinsäurediamid wurden in 70 ml Methanol 72 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Bei der Aufarbeitung wie unter a) wurden 3.4 g einer Verbindung erhalten, deren Zersetzungspunkt, IR-Spektrum und *R_f*-Wert im Dünnschichtchromatogramm mit dem nach a) erhaltenen Produkt identisch waren. Der Mischschmp. zeigte keine Depression.

c) *Aus dem Addukt Thebain—Maleinsäuredinitril (2).* 1.0 g **2** wurde in 180 ml Äthanol gelöst und mit 30proz. H_2O_2 zersetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 6*N*-NaOH alkalisch gemacht und 20 Stdn. unter Rückflußkühlung erhitzt, wobei auf ständige Alkalität geachtet wurde. Es wurde mit Aktivkohle filtriert und das Filtrat auf 20 ml eingengt, worauf nach längerem Stehen 0.2 g hellbraune Nadeln kristallisierten, die durch Umkristallisieren aus *DMF*/Äther gereinigt und als **1** identifiziert werden konnten.

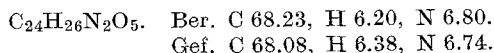
Thebain—Maleinsäuredinitril-Addukt (2)

2.0 g Thebain und 1.0 g Maleinsäuredinitril wurden 8 Stdn. in 100 ml Toluol unter Rückfluß erhitzt. Die beim Abkühlen gebildeten Kristalle zeigten nach Umkristallisieren aus Äthanol den Schmp. 325—330° (Zers.); Ausb. 2.0 g.



Thebain—N-Methylmaleinimid-Addukt (3)

3.0 g **1** wurden in 100 ml *DMF* gelöst und mit 0.175 g Na, gelöst in 10 ml Methanol, versetzt. Bei 40—50° wurden innerhalb 1 Stde. 1.08 g Methyljodid, gelöst in 50 ml *DMF*, zugetropft. Die Reaktion verlief quantitativ. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 296°.



Thebain—N-Cyclopropylmethylmaleinimid-Addukt (4)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **3**: 3.0 g **1**, gelöst in 100 ml *DMF*, 0.173 g Na in 10 ml Methanol, 1.03 g Cyclopropylmethylbromid in 50 ml *DMF*. Farblose Nadeln aus Äthanol, Schmp. 201°.

$C_{27}H_{30}N_2O_5$. Ber. C 70.11, H 6.54, N 6.06.

Gef. C 69.81, H 6.49, N 6.06.

Thebain—N-Benzylmaleinimid-Addukt (5)

a) *Durch N-Benzilylierung von 1*. Reaktion und Aufarbeitung wie bei **3**. 3.0 g **1**, gelöst in 100 ml *DMF*, 0.175 g Na in 10 ml Methanol, 1.3 g Benzylbromid in 50 ml *DMF*. Farblose Prismen aus Äthanol, Schmp. 255—256°.

$C_{30}H_{30}N_2O_5$. Ber. C 72.27, H 6.06, N 5.62.

Gef. C 72.37, H 5.94, N 5.57.

b) *Aus Thebain und N-Benzylmaleinimid*. 3.0 g Thebain und 1.32 g N-Benzylmaleinimid wurden in 100 ml Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, wobei das Additionsprodukt nahezu quantitativ ausfiel. Schmp., IR-Spektrum und R_f -Wert im Dünnschichtchromatogramm waren mit dem nach a) hergestellten Produkt identisch. Der Mischschmp. zeigte keine Depression.

c) *Aus dem Addukt Thebain—Maleinsäuredimethylester (6)*. 1.0 g **6** wurde in 20 ml Benzylamin 3 Stdn. unter Rückflußkühlung erhitzt. Das überschüss. Benzylamin wurde abdestilliert; der Rückstand kristallisierte aus Methanol. 0.7 g farblose Nadeln, die als **5** identifiziert werden konnten.

Thebain—Maleinsäuredimethylester-Addukt (6)

1.0 g Thebain und 1.0 g Maleinsäuredimethylester wurden in 50 ml Toluol 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen zur Trockene und Kristallisation aus Äthanol: 1.1 g farblose Nadeln, Schmp. 189—190°.

$C_{25}H_{29}NO_7$. Ber. C 65.92, H 6.42, N 3.07.

Gef. C 65.76, H 6.33, N 2.99.

LiAlH₄-Reduktion von 5 zu 7

1.8 g **5** wurden in 50 ml *THF* mit 0.8 g LiAlH₄ 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit möglichst wenig H₂O zersetzt, filtriert, das Filtrat über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in heißem Methanol gelöst und mit soviel Wasser versetzt, bis eine leichte Trübung entstand. Es fielen 1.3 g farbl. mikrokristallines Produkt, Schmp. 74—76°, aus.

$C_{30}H_{34}N_2O_3$. Ber. C 76.56, H 7.28, N 10.20.

Gef. C 76.81, H 7.49, N 10.23.

Thebain—N-Carbäthoxymethylmaleinimid-Addukt (8)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **3**. 3.0 g Thebain in 100 ml *DMF*, 0.175 g Na in 10 ml Methanol, 1.25 g Bromessigsäureäthylester in 50 ml

DMF. Die Reaktion verlief quantitativ. Farblose Nadeln aus Äthanol, Schmp. 175°.

$C_{27}H_{30}N_2O_7$. Ber. C 65.57, H 6.11, N 5.66.
Gef. C 65.60, H 5.96, N 5.56.

Thebain—N-Carboxymethylmaleinimid-Addukt-Hydrochlorid (9)

1.0 g **8** wurde in 20 ml konz. HCl 3 Stdn. am sied. Wasserbad erhitzt, wobei das Hydrolyseprodukt nach und nach auskristallisierte; es wurde abgetrennt, in einer Mischung von Äthanol und wenig Wasser gelöst; mit Benzol versetzt, hierauf die Lösung auf die Hälfte eingengt. Nach längerer Kristallisationsdauer 0.6 g farblose Prismen; Schmp. 275—285° (Zers.).

$C_{25}H_{26}N_2O_7 \cdot HCl$. Ber. C 59.70, H 5.41, Cl 7.05, N 5.57.
Gef. C 59.93, H 5.56, Cl 7.13, N 5.67.

Thebain—N-Morpholinoacetylmethylmaleinimid-Addukt (10)

1.0 g **8** wurde in 20 g Morpholin 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde in 250 ml Äthanol gegossen und der Niederschlag aus Äthanol umkristallisiert. 0.9 g farblose Prismen, Schmp. 310° (Zers.).

$C_{29}H_{33}N_3O_7$. Ber. C 65.03, H 6.21, N 7.85.
Gef. C 65.22, H 6.10, N 7.88.

Thebain—N-(1-Methyl-4-piperazinyllacetylmethyl)-maleinimid-Addukt (11)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **10**. 1.0 g **8** und 10 g N-Methylpiperazin. 0.9 g farblose Prismen. Schmp. 297—299° (Zers.).

$C_{30}H_{36}N_4O_6$. Ber. C 65.68, H 6.49, N 10.21.
Gef. C 65.84, H 6.68, N 10.19.

Thebain—N-Benzylaminoacetylmethylmaleinimid-Addukt (12)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **10**. 1.0 g **8** und 10 g Benzylamin. 0.9 g farblose Nadeln aus Äthanol; Schmp. 235°.

$C_{32}H_{33}N_3O_6$. Ber. C 69.17, H 5.99, N 7.56.
Gef. C 68.95, H 6.18, N 7.65.

Thebain—N-Piperidinoacetylmethylmaleinimid-Addukt (13)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **10**. 1.0 g **8** und 20 g Piperidin. 0.9 g farblose Prismen aus Äthanol; Schmp. 298° (Zers.).

$C_{30}H_{35}N_3O_6$. Ber. C 67.52, H 6.61, N 7.88.
Gef. C 67.32, H 6.65, N 7.85.

Thebain—N-Carbamoylmethylmaleinimid-Addukt (14)

2.4 g **1** wurden in 50 ml *DMF* gelöst und mit 0.15 g Na, gelöst in 10 ml Methanol, versetzt. Hierauf wurde langsam eine Lösung von 0.85 g Bromacetamid in 50 ml *DMF* bei Raumtemp. zugetropft und weitere 15 Min. gerührt. Es wurde zur Trockene gedampft und der Rückstand aus Äthanol kristallisieren gelassen. 2.5 g farblose Prismen, Schmp. 235°.

$C_{25}H_{27}N_3O_6$. Ber. C 64.50, H 5.85, N 9.03.
Gef. C 64.47, H 6.11, N 8.96.

Thebain—N-Allylaminoacylmethylmaleinimid-Addukt (15)

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **14**. 2.4 g **1** in 50 ml *DMF*, 0.15 g Na in 10 ml Methanol, 1.0 g α -Brom-N-allylacetamid in 50 ml *DMF*.

2.6 g farblose Prismen aus Äthanol; Schmp. 317°.

$C_{28}H_{31}N_3O_6$. Ber. C 66.51, H 6.18, N 8.31.
Gef. C 66.74, H 6.11, N 8.10.