

Diels—Alder-Reaktionen am Thebain mit cyclischen Azodienophilen

Von

O. Hromatka und G. Sengstschmid

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

(Eingegangen am 23. September 1970)

Diels—Alder Reactions of Thebaine with Cyclic Azodienophiles

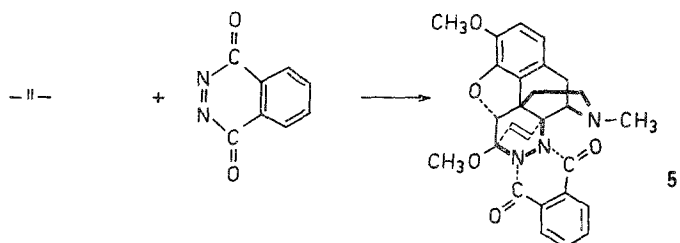
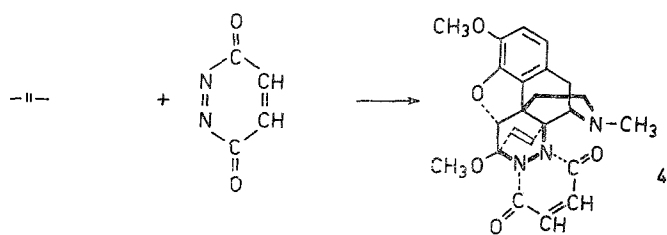
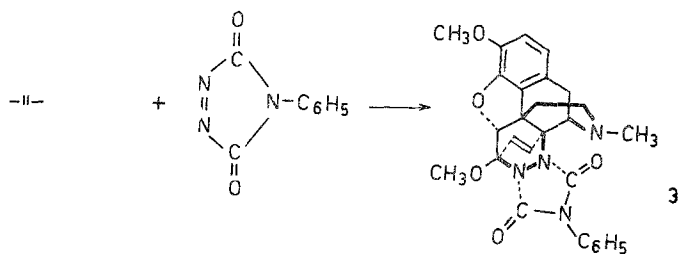
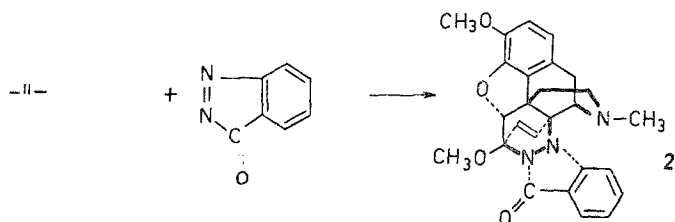
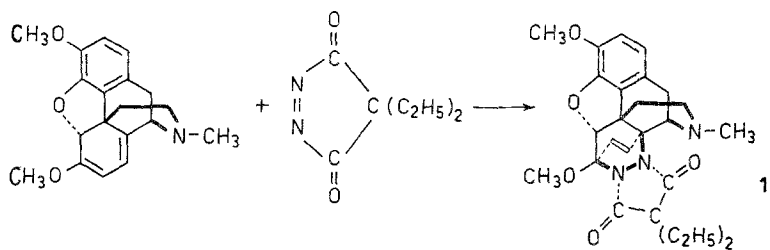
Diels—Alder reaction of thebaine and a number of cyclic azooxo dienophiles gave the corresponding adducts. Hydrogenation of the etheno bridge of the adducts resulting from addition yielded the ethano derivatives. The carbonyl groups of the thebaine—3-indazolone adduct and its hydrogenated ethano derivative were reduced by LiAlH_4 reaction to the methylene group.

Diels—Alder-Reaktion von Thebain mit einer Reihe von cyclischen Azo-oxoverbindungen lieferte die erwarteten Addukte. Hydrierung der aus der Addition resultierenden Äthenobrücke führte zu den Äthanoverbindungen. Die Carbonylgruppen des Thebain—3-Indazolone-Addukts und der entsprechenden hydrierten Äthanoverbindung konnten durch LiAlH_4 -Reaktion zur Methylengruppe reduziert werden.

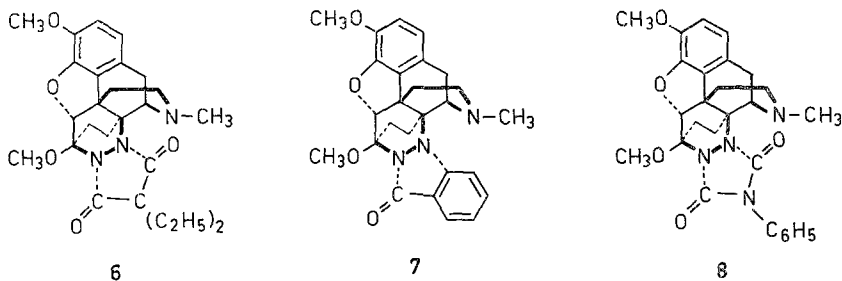
In Fortsetzung unserer Arbeiten über Thebainderivate¹ wurden *Diels—Alder*-Reaktionen am Thebain durchgeführt, wobei cyclische Azo-oxoverbindungen als Dienophile dienten. Als solche wurden 4,4-Diäthylpyrazolin-3,5-dion, 3-Indazolone, 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion, 1,4-Dihydropyridazin-3,6-dion und 1,4-Dihydrophthalazin-1,4-dion verwendet.

Die cyclischen Azo-oxoverbindungen wurden generell aus den entsprechenden Hydrazoverbindungen entweder durch Oxydation mit Bleitetraacetat bei 0° in einer in situ Reaktion mit Thebain hergestellt oder durch Oxydation mit *tert.* Butylhypochlorit bei —70° C, wobei sie ohne Isolierung bei dieser Temperatur mit Thebain zur Reaktion gebracht wurden. Das folgende Formelschema möge einen Überblick über die synthetisierten Thebain—Azo-oxoverbindung-Addukte geben:

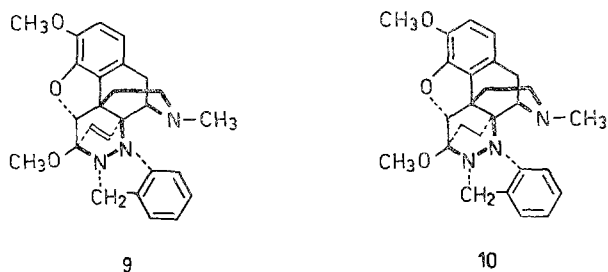
¹ O. Hromatka, G. Sengstschmid und K. Eichinger, Mh. Chem. **102**, 1015.



Bei den Addukten **1**, **2** und **3** konnte die Äthenobrücke unter Verwendung eines Pd/C-Katalysators zur Äthanobrücke hydriert werden:



Die Carbonylgruppe des Adduktes **2** und der entsprechenden Äthano-
verbindung **7** ließ sich durch Umsetzung mit LiAlH_4 zu den Basen **9** und **10** reduzieren:



Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt. Alle Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt.

Experimenteller Teil

Die oben beschriebenen Addukte **1**, **2** und **3** von Thebain und Azo-oxo-
verbindungen wurden nach beiden Methoden **A** und **B**, für die nachstehend
allgemeine Vorschriften gegeben werden, hergestellt. Die Addukte **4** und **5**
konnten nur nach Methode **B** erhalten werden.

Methode A

0.01 Mol der fein gepulverten Hydrazoverbindung und 0.01 Mol Thebain
wurden in 100 ml absol. CH_2Cl_2 gelöst bzw. aufgeschlämmt und auf 0° abge-
kühlt. Unter Rühren und Eiswasserkühlung wurde langsam eine Lösung von
0.01 Mol Bleitetraacetat, das frisch aus Eisessig umkristallisiert worden war,
in 40 ml absol. CH_2Cl_2 langsam zugetropft. Es wurde noch 2 Stdn. bei
Raumtemp. gerührt, anschließend filtriert, das Filtrat eingedampft und der
meist hellbraune zähe Rückstand in wenig Alkohol aufgenommen, wobei
— ggf. nach Zugabe von Äther — Kristallisation einsetzte.

Methode B

0.02 Mol des fein pulverisierten Kaliumsalzes der Hydrazoverbindung wurden in 600 ml Aceton (p. a.) aufgeschlämmt und unter Feuchtigkeitsausschluß auf -70° C abgekühlt. Hierauf wurden 0.02 Mol frisch dest. *tert.* Butylhypochlorit in 75 ml Aceton (p. a.) unter Rühren zugetropft. Es wurde 10 Stdn. bei -70° gerührt, hierauf bei -70° unter Feuchtigkeitsausschluß filtriert und das Filtrat mit einer auf -70° abgekühlten Lösung von 0.015 Mol Thebain in 600 ml Aceton versetzt. Die Lösung wurde langsam auf Raumtemp. gebracht, das Aceton abgedampft und der Rückstand in wenig Alkohol aufgenommen. Wenn keine Kristallisation eintrat, wurde die alkohol. Lösung auf eine mit Al_2O_3 beschickte Säule aufgegeben und mit Aceton entwickelt. Beim Einengen des Eluats kristallisierte das Produkt.

Thebain—4.4-Diäthylpyrazolin-3.5-dion-Addukt (1)

Methode A: Ansatz: 1.6 g 4.4-Diäthylpyrazolidin-3.5-dion, 3.11 g Thebain und 4.4 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. Ausb. 1.4 g farblose Nadein (aus Äther); Schmp. $113-116^{\circ}$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$. Ber. C 67.08, H 6.71, N 9.03.
Gef. C 67.16, H 6.58, N 9.03.

Methode B: Ansatz: 2.33 g Kaliumsalz des 4.4-Diäthylpyrazolidin-3.5-dions, 1.38 g *tert.* Butylhypochlorit, 3.2 g Thebain. Ausb. 2.55 g; Schmp. und IR-Spektrum waren mit dem des nach Methode A hergestellten Produktes identisch; der Mischschmp. zeigte keine Depression.

Thebain—Indazol-3-on-Addukt (2)

Methode A: Ansatz: 1.34 g Indazol-3-on, 4.4 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, 3.11 g Thebain. Ausb. 2.0 g farblose Nadeln (aus Aceton); Schmp. $199-201^{\circ}$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$. Ber. C 70.41, H 5.68, N 9.47.
Gef. C 70.02, H 5.89, N 9.15.

Methode B: Ansatz: 3.6 g Kaliumsalz des Indazol-3-ons, 2.2 g *tert.* Butylhypochlorit, 5.0 g Thebain. Ausb. 3.4 g; Schmp. und IR-Spektrum waren mit dem des nach Methode A hergestellten Produktes identisch (Mischschmp.).

Thebain—4-Phenyl-1.2.4-triazolin-3.5-dion-Addukt (3)

Methode A: Ansatz: 1.8 g Phenylurazol, 3.11 g Thebain, 4.4 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. Ausb. 4.4 g farblose Nadein (aus absol. Äthanol); Schmp. $210-212^{\circ}$.

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$. Ber. C 66.65, H 5.39, N 11.51.
Gef. C 66.85, H 5.45, N 11.47.

Methode B: Ansatz: 4.3 g Kaliumsalz des 4-Phenylurazols, 2.2 g *tert.* Butylhypochlorit, 4.6 g Thebain. Nach Reinigung über eine Al_2O_3 -Säule: 3.6 g farblose Nadein; Schmp. und IR-Spektrum waren mit dem des nach Methode A hergestellten Produktes identisch (Mischschmp.).

Thebain—1.4-Dihydropyridazin-3.6-dion-Addukt (4)

Methode A: führte zu keinem definierten Reaktionsprodukt.

Methode B: Ansatz: 1.5 g Kaliumsalz des Maleinsäurehydrazids, 1.1 g *tert.* Butylhypochlorit, 3.11 g Thebain. Nach Reinigung über eine Al_2O_3 -Säule 1.9 g lange farblose Nadeln (aus wäßr. Äthanol); Schmp. 239—241°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 63.01, H 6.20, N 8.81.

Gef. C 63.21, H 6.41, N 8.98.

Im Massenspektrogramm, bei dem Kristallwasser und -alkohol nicht erfaßt werden, findet man den Molekulargewichtswert 421 (für $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ ber. 421.46).

Thebain—1.4-Dihydrophthalazin-1.4-dion-Addukt (5)

Methode A: führte zu keiner definierten Umsetzung.

Methode B: Ansatz: 2.7 g Kaliumsalz des cyclichen Phthalsäurehydrazids, 1.5 g *tert.* Butylhypochlorit, 2.5 g Thebain. Nach Reinigung über eine Al_2O_3 -Säule 1.9 g farblose Nadeln (aus Alkohol); Schmp. 197—198°.

$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$. Ber. C 68.77, H 5.34, N 8.92.

Gef. C 68.61, H 5.31, N 8.81.

Katalytische Hydrierung von 1 zu 6

1.0 g **1** wurde in 30 ml Alkohol gelöst, mit einer Spatelspitze Pd (10%) auf Aktivkohle versetzt und in einer Schüttelente bei Normaldruck und Zimmertemp. hydriert. Nach Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels kristallisierten aus Alkohol/Äther 0.6 g farblose Polyeder; Schmp. 200—202°.

$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$. Ber. C 66.79, H 7.11, N 8.99.

Gef. C 66.53, H 7.07, N 9.02.

Katalytische Hydrierung von 2 zu 7

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **6**. Ansatz: 3.0 g **2** in 90 ml DMF (p. a.). Ausb. 1.56 g (aus Äthanol); Schmp. 276—280° (Zers.).

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$. Ber. C 70.09, H 6.11, N 9.43.

Gef. C 70.04, H 6.21, N 9.27.

Katalytische Hydrierung von 3 zu 8

Reaktion und Aufarbeitung wie bei **6**. Ansatz: 1.0 g **3** in 200 ml Äthanol. Ausb. 0.6 g farblose Nadeln (aus Äthanol/Äther); Schmp. 292—294°.

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$. Ber. C 66.38, H 5.78, N 11.47.

Gef. C 66.57, H 5.86, N 11.36.

 LiAlH_4 -Reduktion von 2 zu 9

0.14 g LiAlH_4 wurden in 100 ml absol. Dioxan aufgeschlämmt und eine heiße Lösung von 1.0 g **2** in 150 ml absol. Dioxan unter Rühren rasch zuge-

setzt. Es wurde 24 Stdn. unter Rückflußkühlung erhitzt, anschließend mit einem Minimum an Wasser zersetzt, filtriert, mit Dioxan gewaschen, das Filtrat mit K_2CO_3 getrocknet und das Dioxan abgedampft. Aus Alkohol kristallisierten 0.3 g farbl. Nadeln; Schmp. 187—190°.

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$. Ber. C 72.71, H 6.34, N 9.78.
Gef. C 72.31, H 6.36, N 9.74.

LiAlH₄-Reduktion von 7 zu 10

1.0 g **7** wurde in 200 ml absol. *THF* gelöst und, wie bei **9** beschrieben, mit 0.14 g LiAlH_4 in 50 ml absol. *THF* umgesetzt. Reaktionsdauer: 1 Stde. Ausb. 0.65 g (aus Alkohol); Schmp. 295—300° (Zers.).

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$. Ber. C 72.37, H 6.77, N 9.74.
Gef. C 72.35, H 6.53, N 9.63.