

14-Methyl-Derivate des Morphins mit 5-, 6- oder 7gliedrigem Ring C*

Von

Wilhelm Fleischhacker und Alfred Klement

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 17. März 1977)

14-Methyl Derivatives of Morphine With Five-, Six- or Seven-Membered Ring C

The palladium catalyzed hydrogenation of 7,14-cyclo-dihydrocodeinone (**1**) leads to 14-methyl-*C*-nor-dihydro-codeinone (**2 a**), a starting material for the synthesis of hitherto unknown morphine and codeine derivatives. Ring expansion with diazomethane yields 14-methyl-dihydro-codeinone besides the spiro-oxiranes **8** and **10**.

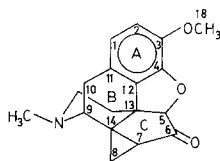
Ein klassisches Forschungsanliegen der Pharmazeutischen Chemie ist die Synthese von stark wirksamen Analgetica, die gegenüber dem Morphin eindeutige Vorteile besitzen, indem sie nicht zur Sucht führen und eine geringere respirationsdepressorische und obstipierende Wirkung aufweisen. Dieses Ziel wurde bisher in erster Linie durch Variation der Substituenten am Stickstoff und am Ring C angestrebt, wobei auch die Weglassung des Ringes C bis auf zwei Methylgruppen als rudimentäre Ringfragmente (Benzomorphan-Derivate) ein fruchtbares Konzept darstellte.

In der vorliegenden Abhandlung werden Morphin- bzw. Codein-Derivate mit fünf-, sechs- bzw. siebengliedrigem Ring C sowie einer Methylgruppe am C-14 beschrieben, womit erstmals Modelle für eine Prüfung des Einflusses der Größe des Ringes C auf die pharmakologische Wirkung zur Verfügung stehen.

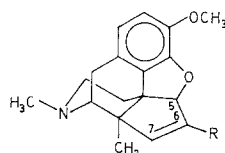
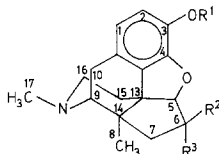
Das präparativ gut zugängliche 7,14-Cyclo-dihydrocodeinon (**1**)¹ liefert bei der katalytischen Hydrierung praktisch quantitativ das 14-Methyl-*C*-nor-dihydrocodeinon **2 a**. Die DC-Analyse der Mutterlauge ergab lediglich einen Anteil von 0,5% **2 b** und von 0,5% der Ausgangssubstanz. Der Umstand, daß weder das 7-Methyl-Derivat noch Dihydro-

* Herrn Prof. Dr. K. Jentzsch mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

codeinon als Nebenprodukte auftreten, entspricht den bisherigen Erfahrungen, die besagen, daß an unsymmetrisch substituierten Alkylcyclopropanen der Dreiering stets zwischen den C-Atomen geöffnet wird, welche die geringste Anzahl von Substituenten tragen².



1



3a R = N 
 b R = CH₃

	R ¹	R ²	R ³
2a	CH ₃	R ² + R ³ = 0	
b	CH ₃	OH	H
c	CH ₃	H	OH
d	H	R ² + R ³ = 0	
e	CH ₃ CO	R ² + R ³ = 0	
f	CH ₃	OSO ₂ CH ₃	H
g	CH ₃	OSO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃	H
h	CH ₃	OH	CH ₃
i	CH ₃	CH ₃	OH
j	CH ₃	R ² + R ³ = CH ₂	
k	H	OH	CH ₃
l	H	CH ₃	OH

Die Reduktion von **2 a** mit NaBH₄ liefert ausschließlich das Carbinol **2 b** mit der α -ständigen Hydroxylgruppe, während durch Anwendung von Formamidinsulfinsäure³ ein 45/55-Gemisch mit der epimeren Verbindung **2 c** erhalten wird. Die Konfiguration am C-6 wurde NMR-spektroskopisch ermittelt. Aufschlußreich ist die Tieffeldverschiebung des Signals der Methylgruppe am C-14 um 0,21 ppm im Spektrum von **2 c**, die durch den abschirmenden Effekt der *cis*-ständigen Hydroxylgruppe ausgelöst wird.

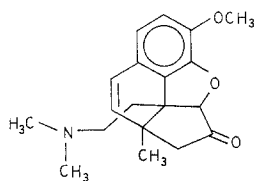
Da C-14-substituierte Morphin-Derivate säurestabil sind, kann die Hydrolyse der Methoxylgruppe am C-3 durch Erhitzen mit konz. HBr auf 125° erfolgen, womit das analgetisch wesentlich wirksamere Phenol **2 d** präparativ leicht zugänglich ist. Durch Erhitzen mit Ac₂O/Natriumacetat wurde auch das entsprechende 3-O-Acetylderivat synthetisiert.

Der Beweis für die Gliederzahl des Ringes C sollte sich am einfachsten aus den ¹H-NMR-Spektren von Derivaten von **2** mit einer 6,7-Doppelbindung ergeben. Da die Bamford—Stevens-Reaktion am Tosylhydrazon von **2 a** zu keinem Ergebnis führte, die Dehydratisierung von **2 b** und **2 c** bzw. eine Dehydro-mesylierung von **2 f** nicht zu erzielen ist und auch alle Versuche, die Hydroxyl- bzw. Mesylatgruppe durch Halogen zu substituieren, scheiterten, wurde mit Pyrrolidin das Enamin **3 a** synthe-

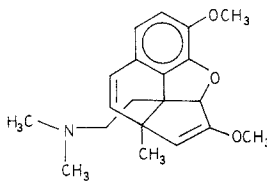
tisiert, dessen NMR-Spektrum das erwartete Singulett im Bereich olefinischer Protonen aufweist.

Das Mesylat **2 f** zeigt erstaunliche Stabilität bei der Einwirkung von Nucleophilen. So kann nach Erhitzen mit NaN_3 in *DMF*, mit LiBr in Aceton bzw. mit alkoholischer Lauge nur das unveränderte Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Die am *Dreidingmodell* erkennbare, durch die Methylgruppe am C-14 verursachte schlechte Zugänglichkeit an der Rückseite der Mesylatgruppe gibt eine Erklärung für dieses Verhalten. Auch ein Eliminierungsversuch durch Erhitzen mit *DBU* war nicht erfolgreich. Ebenso ist die Substitution von OH durch J in **2 b** mit N-Methyl-N,N'-dicyclohexyl-carbodiimidium-jodid⁴ nicht gelungen; es konnte lediglich eine partielle N-Methylierung festgestellt werden.

Ein bemerkenswertes Verhalten zeigen **2 a** und **2 b** bei der Behandlung mit alkylierenden Agentien. Während **1** bei der Umsetzung mit CH_3J glatt in das entsprechende Methojodid übergeht¹, werden **2 a** und **2 b** selbst bei 60stdg. Erhitzen nur in unbedeutendem Ausmaß ($< 5\%$) in die quartären Verbindungen übergeführt. Diese Tatsache erinnert an das analoge Verhalten von *B/C-trans*-Morphin-Derivaten, das durch die sterische Hinderung des Stickstoffs durch das H-8 β erklärt wurde⁵. Da die Methylgruppe am C-14 in **2** genau die gleiche räumliche Lage einnimmt wie das C-8 in *B/C-trans*-Morphin-Derivaten dürfte deren Position die Ursache für das Ausbleiben der N-Methylierung sein. Eine Stütze für diese Annahme bildet der Umstand, daß in dem leicht am Stickstoff methylierbaren **1** — abgesehen von einer geringfügig größeren Entfernung N—C-8 — die beiden Wasserstoffe am C-8 in einer wesentlich größeren Distanz zum Stickstoff fixiert sind.



4



5

Bei der Reaktion von **2 a** mit dem Fluorsulfonsäuremethylester entsteht ein Gemisch des quartären Ketons mit dem entsprechenden Methyl-enolat, das dann beim anschließenden *Hofmann*-Abbau durch Erhitzen mit $10N\text{-NaOH}$ die Methine **4** und **5** liefert, die durch präpar. *DC* getrennt werden konnten. Mit der Verbindung **5** ist ein weiteres 6,7-Didehydro-*C*-nor-codeinderivat gegeben, dessen NMR-Spektrum durch die beiden Singuletts von H-5 und H-7 einen Beweis für die Größe des Ringes *C* liefert.

Um für das Studium von Struktur—Wirkungsbeziehungen auch Modellsubstanzen mit zwei Methylgruppen am Ring *C* bereitzustellen, wurde **2 a** mit CH_3MgBr umgesetzt. Die Reaktion ergab das erwartete 5 : 1-Gemisch der beiden am C-6 diastereomeren Carbinole **2 h** und **2 i**, die durch präparat. *DC* getrennt werden konnten. Die Konfiguration am C-6 läßt sich aus NMR-Daten erschließen.

Die Signale der Methylgruppe am C-14 sind sowohl im ^1H -NMR-Spektrum von **2 h** als auch von **2 i** im Vergleich zu **2 b** nach tieferem Feld verschoben, wobei der abschirmende Effekt der *cis*-ständigen OH-Gruppe in **2 i** ausgiebiger ist als die *van der Waals*-abstoßung durch das CH_3 am C-6 in **2 h**. Noch aufschlußreicher ist die chemische Verschiebung des Signals der Methylgruppe am C-6. Diese gerät in **2 i** in den abschirmenden Bereich des aromatischen Ringes *A*, so daß ihre Singulett bei wesentlich höherem Feld liegt als bei **2 h**. Als zusätzliches Argument kann man noch die Lage des Signals von H-5 im Spektrum von **2 i** bei tieferem Feld im Vergleich zu **2 h** anführen, die auf den abschirmenden Effekt der β -ständigen Hydroxylgruppe am C-6, die zum H-5 ekliptisch steht, zurückzuführen ist.

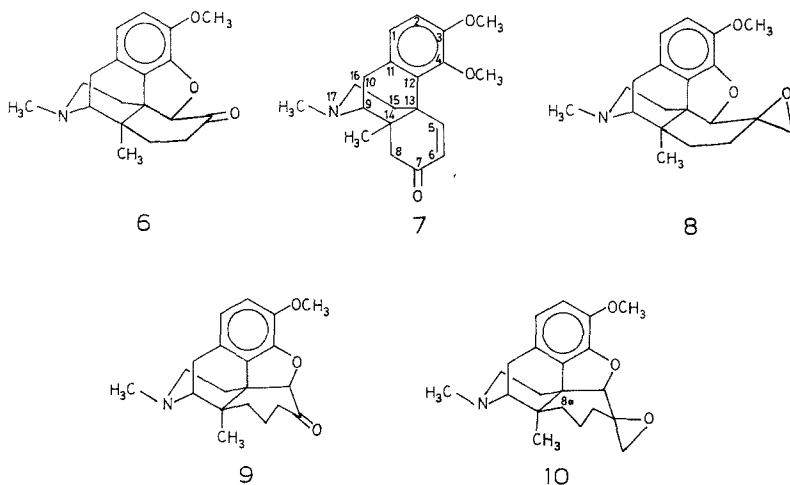
Bei der Dehydratisierung mit Thionylchlorid/Pyridin konnte aus **2 i**, in dem sich die 6 β -ständige OH-Gruppe und das H-7 α in der für die Eliminierung günstigen biaxialen *trans*-Stellung befinden, das Olefin **3 b** gewonnen werden. **2 h**, dem diese Voraussetzungen fehlen, liefert bei analoger Behandlung das 6-Methylen-Derivat **2 j**, das auch aus **2 i** durch Erhitzen mit wasserfreier Oxalsäure auf 220° sowie aus **2 a** durch *Wittig*-reaktion erhalten wurde.

Die Herstellung der pharmakologisch interessanten Phenole **2 k** und **2 l** gelingt durch 0,5stdg. Erhitzen von **2 h** bzw. **2 i** mit konz. HBr . Dabei konnte keine Olefinbildung durch Dehydratisierung beobachtet werden. Da die Spaltung von Phenylmethyläthern durch Erhitzen mit Methylmagnesiumjodid auf 180 — 190° bekannt ist⁶, wurde auch der Versuch unternommen, **2 k** und **2 l** aus **2 a** in einer einzigen Stufe zugänglich zu machen. Auf diese Weise gelang es tatsächlich, **2 k** in einer Ausbeute von 67% zu isolieren.

14-Methyl-dihydro-codeinon (**6**)

Von den möglichen Umsetzungen von **2 a** stellte natürlich die Erweiterung des Ringes *C* die reizvollste Aufgabe dar, weil damit erstmals 14-Methyl-Derivate des Morphins zugänglich werden. Die Einwirkung von überschüssigem Diazomethan auf **2 a** in Methanol/Dichlormethan führt zu einem Gemisch der fünf Produkte **6**—**10**, das durch fraktionierte Kristallisation und/oder präparative Schichtchromatographie getrennt werden kann.

Zur Erzielung einer optimalen Ausbeute an **6** ist es notwendig, den Reaktionsablauf $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch zu kontrollieren. Dies ist leicht möglich, da bei den drei Hauptkomponenten **2 a**, **6** und **10** die chemischen Verschiebungen sowohl der C-14-Methylgruppen als auch der Wasserstoffe am C-5 deutlich verschieden sind und daher die Produktzusammensetzung in jedem Reaktionsstadium leicht festgestellt werden kann. Die Zugabe von äther. Diazomethanolösung ist solange fortzusetzen, bis der Anteil an **2 a** unter 10% gesunken ist. Da durch Verdünnung der Reaktionsablauf beträchtlich verzögert wird, ist es zweckmäßig, durch Einengen das Reaktionsvolumen zu verkleinern.



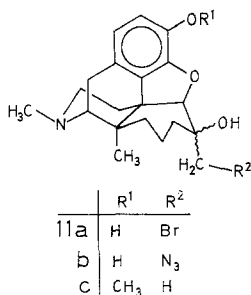
Die Abtrennung des 6-Ring-Ketons **6** vom zweiten Hauptprodukt **10** durch Kristallisation gelingt nur, wenn der Anteil des Spirooxirans **10** nicht ein gewisses Ausmaß überschreitet. In so einem Fall kann die Trennung mit Hilfe von *Girard*reagens T vorgenommen werden.

Das α,β -ungesättigte Keton **7**, dessen Anteil am Reaktionsprodukt unter 1% liegt, entsteht aus **2 a** durch Einschiebung einer Methylengruppe zwischen C-5 und C-6 und anschließende Eliminierung des Äthersauerstoffs sowie Methylierung der neugebildeten phenolischen Hydroxylgruppe. Aus sterischen Gründen ist der Eintritt der Methylengruppe zwischen C-6 und C-7 eindeutig begünstigt und daher mengenmäßig viel bedeutsamer. Über eine ausführliche Untersuchung dieser Reaktion wird an anderer Stelle berichtet werden⁷.

Von den beiden Spirooxiranan **8** und **10** überwiegt die Siebenring-Verbindung **10** bei weitem. Erwartungsgemäß ist die Trennung der beiden Homologen äußerst schwierig und nur durch präparat. GC bzw. DC zu

erreichen. Das Spirooxiran mit einem fünfgliedrigen Ring *C* konnte zwar nicht in reiner Form isoliert werden, sein Vorhandensein unter den Reaktionsprodukten wurde jedoch durch *GC/MS* nachgewiesen.

Die Struktur von **10** ist durch das NMR-Spektrum eindeutig belegt; zur Erkennung überlagerter Signale wurde es auch in Hexadeuterobenzol aufgenommen. Die Konfiguration am C-6 ist nicht bewiesen, jedoch sprechen alle bisherigen Erfahrungen dafür, daß der Sauerstoff α -ständig ist.



Da sich insbesondere in der Morphin-Reihe die Azidogruppe als bedeutsamer pharmakophorer Substituent erwiesen hat^{8,9}, wurde ausgehend von **10** durch Erhitzen mit konz. HBr das phenolische Brommethylderivat **11 a** hergestellt, das bei der Umsetzung mit NaN₃ in *DMF* in guter Ausbeute das Azidomethylderivat **11 b** lieferte.

Die reduktive Öffnung des Oxiran-Ringes gelingt mit LiAlH₄ und führt zu **11 c**, das die Bis-homo-verbindung von **2 h** bzw. **2 i** darstellt.

Herrn Dr. *E. Haslinger* (Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien) sei für die Aufnahme der ¹³C-NMR-Spektren bestens gedankt.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heiztischmikroskop bestimmt. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an KBr-Preßlingen mit dem Perkin-Elmer 237 Spektrometer. Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit dem Spektrometer Varian T-60 und die ¹³C-NMR-Spektren mit dem Varian XL-100 unter Verwendung von *TMS* als innerem Standard aufgezeichnet. Die Massenspektren stammen von unserem Spektrometer Varian MAT 111. Alle sterischen Betrachtungen und Winkelmessungen erfolgten an Dreiding-Modellen.

14-Methyl-C-nor-dihydro-codeinon (**2 a**)

4,0 g 7,14-Cyclo-dihydro-codeinon (**1**) in 120 ml *MeOH* werden mit 1 g Pd-Kohle in H₂-Atmosphäre bis zur Sättigung geschüttelt, wobei **2 a** zum Teil ausfällt. Man saugt ab, wäscht den Katalysator mehrmals mit

CH_2Cl_2 und dampft im Vak. zur Trockene ein. Aus *MeOH* farblose Nadeln, Schmp. 174—175°, Ausb. 3,5 g (87%). Durch präp. *DC* der Mutterlauge an Al_2O_3 mit Benzol/*Et*₃N (95 + 5) kann man weitere 200 mg **2 a** (5%) sowie 20 mg **2 b** (0,5%) und 20 mg **1** (0,5%) gewinnen. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -380^\circ$ (*DMSO*).

IR (KBr): 1754 cm^{-1} (C=O).

¹H-NMR (CDCl_3): arom. H.: s, $\delta = 6,70$ (2); H-5: s, $\delta = 4,39$ (1); —OCH₃: s, $\delta = 3,83$ (3); —NCH₃: s, $\delta = 2,37$ (3); —C—CH₃: s, $\delta = 1,42$ (3).

¹³C-NMR (CDCl_3):

δ [ppm]	Multipl.	C-Atom	δ [ppm]	Multipl.	C-Atom
216,4	s	6	57,0	qu	18
146,3	s	4	50,2	s	13
143,0	s	3	49,5	t	16
131,0	s	12	46,6	t	7
127,9	s	11	43,8	qu	17
120,3	d	1	38,4	s	14
115,3	d	2	26,8	t	15
88,5	d	5	23,2	qu	8
62,3	d	9	20,7	t	10

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (299,37). Ber. C 72,21, H 7,07, N 4,67.
Gef. C 72,02, H 7,10, N 4,69.
MG 299 (massenspekt.)

14-Methyl-C-nor-dihydro-codein (**2 b**)

1,25 g **2 a** in 15 ml *MeOH* werden portionenweise mit 0,3 g NaBH_4 versetzt. Nach 2 Stdn. dampft man im Vak. ein, nimmt in 3 ml Wasser auf und extrahiert mehrmals mit Benzol; aus verdünntem *MeOH* farblose Spieße, Schmp. 123,5—124,5°, Ausb. 1,0 g (80%).

IR (KBr): 3590, 3490 cm^{-1} (—OH).

NMR (CDCl_3): arom. H.: *AB*-Syst., $\delta = 6,70$ (2); H-5: *AB*-d, $\delta = 4,66$ (1) ($J_{5,6} = 7$ Hz; $\varnothing = 0^\circ$); H-6: m, $\delta = 4,38$ (1); —OCH₃: s, $\delta = 3,87$ (3); —NCH₃: s, $\delta = 2,38$ (3); —C—CH₃: s, $\delta = 1,32$ (3).

14-Methyl-C-nor-dihydro-iso-codein (**2 c**)

600 mg **2 a** in 30 ml *EtOH* werden mit einer Suspension von 800 mg Formamidinsulfinsäure in 50 ml 0,3*N*-NaOH versetzt und unter N_2 -Spülung 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man bringt im Vak. zur Trockene und extrahiert mehrmals mit Benzol. Die Abtrennung von **2 b** erfolgt durch präp. *DC* an Al_2O_3 mit Benzol/*Et*₃N (98 + 2). Aus der langsamer wandernden Zone kann man 300 mg (55%) **2 c** gewinnen, Schmp. 143 bis 144°.

IR (KBr): 3542 cm^{-1} (—OH).

NMR (CDCl_3): *AB*-Syst., $\delta = 6,70$ (2); H-5: *AB*-d, $\delta = 4,63$ (1) ($J_{5,6} = 2$ Hz; $\varnothing = 120^\circ$); H-6: m, $\delta = 4,38$ (1); —OCH₃: s, $\delta = 3,87$ (3); —C—CH₃: s, $\delta = 1,53$ (3).

14-Methyl-C-nor-dihydro-morphinon (2 d)

2 g **2 a** werden in 15 ml konz. HBr 30 Min. auf 125° (Badtemp.) erhitzt. Dann dampft man im Vak. zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in wenig Wasser auf, neutralisiert mit NaHCO₃ und extrahiert mit CH₂Cl₂. Aus MeOH farblose derbe Kristalle, Schmp. 240—242°, Ausb. 71%.

IR (KBr): 3330 cm⁻¹ (—OH); 1740 cm⁻¹ (C=O).

NMR (CDCl₃): arom. H: s, δ = 6,68 (2); H-5: s, δ = 4,43 (1); —NCH₃: s, δ = 2,45 (3); —C—CH₃: s, δ = 1,50 (3).

2 d · HCl: Aus Wasser derbe farblose Prismen, Schmp. > 300° (Zers.).

3-O-Acetyl-14-methyl-C-nor-dihydro-morphinon (2 e)

750 mg **2 d** werden mit 750 mg wasserfr. Natriumacetat und 10 ml Ac₂O 15 Min. auf 100° (Badtemp.) erhitzt. Man dampft im Vak. zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 5 ml Wasser auf, versetzt mit überschüss. NaHCO₃ und extrahiert mit Benzol. Aus MeOH farblose Kristalle, Schmp. 151—152,5°, Ausb. 68%.

IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (Phenylacetat); 1750 cm⁻¹ (5-Ring-Keton).

NMR (CDCl₃): arom. H: AB-qu, δ = 6,75 (2); H-5: s, δ = 4,42 (1); —NCH₃: s, δ = 2,40 (3); CH₃CO: s, δ = 2,27 (3); —C—CH₃: s, δ = 1,46 (3).

6-O-Mesyl-14-methyl-C-nor-dihydro-codein (2 f)

500 mg **2 b** in 2 ml absol. Pyridin werden mit 0,3 ml Methansulfonsäurechlorid versetzt und 1 Stde. bei 5° stehengelassen. Dann fügt man 3 ml 2N-Na₂CO₃-Lösung zu, extrahiert mit Benzol und dampft im Vak. zur Trockene ein. Aus MeOH gelbstichige derbe Nadeln, Schmp. 150 bis 151°, Ausb. 80%.

NMR (CDCl₃): arom. H: AB-Syst., δ = 6,70 (2); H-6: m, δ = 5,26 (1); H-5: AB-d, δ = 4,80 (1) ($J_{5,6}$ = 7 Hz; φ = 0°); —OCH₃: s, δ = 3,85 (3); —SO₂CH₃: s, δ = 3,14 (3); —NCH₃: s, δ = 2,37 (3); —C—CH₃: s, δ = 1,33 (3).

6-O-Tosyl-14-methyl-C-nor-dihydro-codein (2 g)

Darstellung analog **2 f**. Aus MeOH farblose Blättchen, Schmp. 138,5 bis 139,5°, Ausb. 70%.

14-Methyl-6-pyrrolidin-1-yl-C-nor-6-desoxy-codein (3 a)

300 mg **2 a** in 100 ml Benzol werden mit 500 mg Pyrrolidin und 30 mg p-Toluolsulfonsäure 3 Stdn. unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluß erhitzt. Man dampft im Vak. ein, nimmt in 5 ml 2N-Na₂CO₃ auf, extrahiert mit Benzol, wäscht die benzol. Lösung 3mal mit Wasser und dampft zur Trockene ein. Aus MeOH farblose Kristalle, Schmp. 114—117°, Ausb. 55%.

IR (KBr): 1640 cm⁻¹ (C=C).

NMR (CDCl₃): arom. H: AB-qu, δ = 6,63 (2); H-7: s, δ = 5,40 (1); H-5: s, δ = 4,50 (1); —OCH₃: s, δ = 3,92 (3); —NCH₃: s, δ = 2,47 (3); —C—CH₃: s, δ = 1,47 (3).

C₂₂H₂₈N₂O₂ (352,49). Ber. N 7,94. Gef. N 7,75. MG 352 (massenspekt.).

Reaktion von 2 a mit Fluorsulfonsäureester

845 mg **2 a** werden mit 2,5 ml Fluorsulfonsäuremethylester 20 Min. bei Raumtemp. geschüttelt. Dieser Vorgang wird nach Zugabe von jeweils 0,5 ml Reagens noch 2mal wiederholt. Sodann versetzt man mit 4*N*-NaOH bis zur deutlich alkal. Reaktion und extrahiert mit Benzol zur Abtrennung der Ausgangssubstanz. Das in Benzol unlösliche Öl sowie die wäßr. Phase werden vereinigt und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Man dampft im Vak. ein, löst in 10 ml MeOH und erhitzt mit 10 ml 10*N*-NaOH 30 Min. unter Rückfluß. Nach Eindampfen wird mit Benzol extrahiert, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Das Rohprodukt wird durch präp. SC an Al₂O₃ mit Benzol/Et₃N (95 + 5) in drei Komponenten zerlegt:

Zone 1 (kleinste Laufstrecke): 375 mg **4**, Ausb. 43%. Zone 2: 225 mg **5**, Ausb. 25%. Zone 3: 90 mg **2 a**, Ausb. 11%.

14-Methyl-C-nor-dihydro-codeinon-methin (4)

Aus *P* $\bar{A}$ farblose Kristalle, Schmp. 110—113°.

IR (KBr): 1756 cm⁻¹ (C=O).

NMR (CDCl₃): arom. H: s, δ = 6,65 (2); H-10: AB-d, δ = 6,43 (1) (*J*_{9,10} = 9 Hz); H-9: AB-d, δ = 5,63 (1); H-5: s, δ = 4,61 (1); —OCH₃: δ = 3,88 (3); —N(CH₃)₂: s, δ = 2,20 (6); —C—CH₃: s, δ = 1,33 (3).

14-Methyl-C-nor-dihydro-codeinon-methin-methojodid (4 · CH₃J)

100 mg **4** werden mit 1 ml CH₃J am Wasserbad kurz erwärmt; aus Aceton gelbe Kristalle, Schmp. 251—253°. Ausb. 90%.

IR (KBr): 1749 cm⁻¹ (C=O).

NMR (DMSO-*d*₆): arom. H: s, δ = 6,73 (2); H-10: AB-d, δ = 6,43 (1) (*J*_{9,10} = 9 Hz); H-9: AB-d, δ = 5,65 (1); H-5: s, δ = 5,02 (1); —OCH₃: s, δ = 3,73 (3); —N[⊕](CH₃)₃: s, δ = 2,99 (9); —C—CH₃: s, δ = 1,33 (3).

14-Methyl-C-nor-dihydro-codeinon-methyl-enolat-methin (5)

Farbloses Öl.

NMR (CDCl₃): arom. H: AB-qu, δ = 6,61 (2); H-10: AB-d, δ = 6,41 (1) (*J*_{9,10} = 9 Hz); H-9: AB-d, δ = 5,45 (1); H-7: s, δ = 5,37 (1); H-5: s, δ = 4,48 (1); arom. —OCH₃: s, δ = 3,87 (3); enol. —OCH₃: s, δ = 3,49 (3); —N(CH₃)₂: s, δ = 2,20 (6); —C—CH₃: s, δ = 1,30 (3).

14-Methyl-C-nor-dihydro-codeinon-methyl-enolat-methin-methojodid (5 · CH₃J)

Darstellung analog **4** · CH₃J. Aus MeOH farblose Kristalle, Schmp. 295—297°, Ausb. 75%.

IR (KBr): 1625 cm⁻¹ (C=C—OCH₃).

NMR (DMSO-*d*₆): arom. H: AB-qu, δ = 6,65 (2); H-10: d, δ = 6,43 (1) (*J*_{9,10} = 9 Hz); H-7: s, δ = 5,55 (1); H-9: d, δ = 5,47 (1); H-5: s, δ = 4,56 (1); arom. —OCH₃: s, δ = 3,73 (3); enol. —OCH₃: s, δ = 3,38 (3); —N[⊕](CH₃)₃: s, δ = 3,00 (9); —C—CH₃: s, δ = 1,29 (3).

Umsetzung von 2 b mit N-Methyl-N',N'-dicyclohexyl-carbodiimidiumjodid

200 mg **2 b** werden mit 464 mg N-Methyl-N',N'-dicyclohexylcarbodiimidium-jodid und 15 ml absol. THF 15 Stdn. unter Spülung mit trockenem N₂ auf 50° (Badtemp.) erhitzt. Man dampft zur Trockene ein und verteilt den Rückstand zwischen je 5 ml Benzol und Wasser. Die wäßr. Phase wird eingedampft und der Rückstand in MeOH aufgenommen, worauf **2 b** · CH₃J kristallisiert; Ausb. 25%.

14-Methyl-C-nor-dihydro-codein-methojodid (2 b · CH₃J)

Farblose Kriställchen, Schmp. 246—249°.

NMR (DMSO-*d*₆): arom. H: AB-qu, δ = 6,64 (2); H-5: AB-d, δ = 4,63 (1) ($J_{5,6}$ = 7 Hz); H-6: m, δ = 4,26 (1); —OCH₃: s, δ = 3,72 (3); —N—CH₃: s, δ = 3,32 (3); —N—CH₃: s, δ = 2,85 (3); —C—CH₃: s, δ = 1,27 (3).

Umsetzung von 2 a mit CH₃MgJ

Eine Suspension von 25 mMol CH₃MgJ in 30 ml absol. Äther wird mit einer Lösung von 1,8 g (6 mMol) **2 a** in 100 ml absol. Äther versetzt und 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 50 g Eis zu, säuert mit 2N-HCl an, versetzt mit 2N-Na₂CO₃-Lösung bis zur schwach alkal. Reaktion und extrahiert mehrmals mit Benzol. Die Trennung der Produkte erfolgt durch präp. SC an Al₂O₃ mit Benzol/Et₃N (95 + 5).

Zone 1 (kleinste Wanderungsstrecke): 290 mg **2 i**, Ausb. 15%; Zone 2: 1400 mg **2 h**, Ausb. 74%.

6,14-Dimethyl-C-nor-dihydro-codein (2 h)

Aus *PA* farblose, derbe Kristalle, Schmp. 78,5—79,5°.

IR (KBr): 3580 cm⁻¹ (—OH).

¹H-NMR (CDCl₃): arom. H: AB-qu, δ = 6,65 (2); H-5: s, δ = 4,32 (1); —OCH₃: s, δ = 3,89 (3); —NCH₃: s, δ = 2,41 (3); 6-CH₃: s, δ = 1,52 (3); 14-CH₃: s, δ = 1,47 (3).

¹³C-NMR (CDCl₃):

δ [ppm]	Multipl.	C-Atom	δ [ppm]	Multipl.	C-Atom
145,7	s	4	57,0	qu	18
142,8	s	3	53,8	s	13
132,9	s	12	52,1	t	16
128,4	s	11	46,4	t	7
118,8	d	1	43,6	qu	17
114,3	d	2	42,7	s	14
100,3	d	5	28,0	t	15
83,0	s	6	27,2	qu	19
63,4	d	9	22,3	qu	8
			20,8	t	10

6,14-Dimethyl-C-nor-dihydro-iso-codein (2 i)

Aus *PÄ* farblose Kristalle, Schmp. 144—145,5°.

IR (KBr): 3510 cm⁻¹ (—OH).

¹H-NMR (CDCl₃): arom. H: *AB*-qu, $\delta = 6,64$ (2); H-5: s, $\delta = 4,59$ (1); —OCH₃: s, $\delta = 3,93$ (3); —NCH₃: s, $\delta = 2,45$ (3); 14-CH₃: s, $\delta = 1,67$ (3); 6-CH₃: s, $\delta = 1,06$ (3).

6,14-Dimethyl-6-desoxy-C-nor-codein (3 b)

70 mg **2 i** in 1 ml absol. Pyridin werden mit 0,15 ml SOCl₂ 1 Stde. bei 5° stehengelassen. Man dampft im Vak. ein, versetzt mit 1 ml 2*N*-Na₂CO₃-Lösung und extrahiert mit Benzol. Nach präp. *SC* an Al₂O₃ mit Benzol/*Et*N₃ (95 + 5) wird **3 b** aus der am weitesten gewanderten Zone isoliert. Farbloses Öl, Ausb. 28%.

NMR (CDCl₃): arom. H: *AB*-qu, $\delta = 6,60$ (2); H-7: breites d, $\delta = 5,82$ (1) (*J*_{7,19} = 1 Hz); H-5: s, $\delta = 5,06$ (1); —OCH₃: s, $\delta = 3,90$ (3); —NCH₃: s, $\delta = 2,46$ (3); 6-CH₃: d, $\delta = 1,63$ (3) (*J*_{7,19} = 1 Hz); 14-CH₃: s, $\delta = 1,43$ (3).

14-Methyl-6-methylen-6-desoxy-C-nor-dihydro-codein (2 j)

a) Aus **2 a**: In einer unter N₂-Überdruck stehenden Apparatur werden 3,5 g fein gepulvertes Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 30 ml absol. *THF* mit 5 ml 15proz. Butyllithium-Lösung 15 Min. gerührt. In die entstandene Lösung werden 1,2 g **2 a** in 15 ml absol. *THF* eingetragen und 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man dampft im Vak. ein, nimmt in Benzol auf und wäscht so lange mit Wasser, bis die wäßr. Phase farblos bleibt. Man extrahiert mehrmals mit 1*N*-HCl, versetzt mit überschüss. Na₂CO₃-Lösung und schüttelt schließlich mit Benzol aus. Nach präp. *SC* an Al₂O₃ mit Benzol/*Et*₃N (95 + 5) kann man **2 j** aus der am weitesten wandernden Zone isolieren. Aus *PÄ* farblose Kristalle, Schmp. 80—81°, Ausb. 52%.

b) Aus **2 h**: 70 mg **2 h** werden analog der Darstellung von **3 b** behandelt, die Reinigung erfolgt durch präp. *SC*. Ausb. 38%.

c) Aus **2 i**: 100 mg **2 i** werden mit 600 mg wasserfr. Oxalsäure verrieben und auf 220° (Badtemp.) erhitzt, bis die Oxalsäure durch Sublimation entfernt ist. Die Behandlung wird einmal wiederholt. Man nimmt den Rückstand in 2*N*-Na₂CO₃-Lösung auf, extrahiert mit Benzol und reinigt durch präp. *SC*. Ausb. 35%.

IR (KBr): 1635 cm⁻¹ (C=C).

NMR (CDCl₃): arom. H: *AB*-qu, $\delta = 6,63$ (2); $\begin{smallmatrix} 5 \\ \diagup \end{smallmatrix} \text{C} = \text{C} \begin{smallmatrix} \diagdown \\ \text{H} \end{smallmatrix}$: d, $\delta = 5,47$ (1) (*J*_{gem} = 2 Hz); $\begin{smallmatrix} 5 \\ \diagup \end{smallmatrix} \text{C} = \text{C} \begin{smallmatrix} \diagdown \\ \text{H} \end{smallmatrix}$: d, $\delta = 5,19$ (1) (*J*_{gem} = 2 Hz); H-5: s, $\delta = 4,93$ (1); —OCH₃: s, $\delta = 3,88$ (3); —NCH₃: s, $\delta = 2,40$ (3); —C—CH₃: s, $\delta = 1,33$ (3).

6,14-Dimethyl-C-nor-dihydro-morphin (2 k)

a) Aus **2 h**: 880 mg **2 h** werden in 15 ml konz. HBr 30 Min. auf 125° (Badtemp.) erhitzt. Man dampft im Vak. zur Trockene ein, löst in 3 ml Wasser, versetzt mit einem geringen Überschuß Na₂CO₃-Lösung und

extrahiert mit CH_2Cl_2 . Aus Äthylacetat gelbstichige Kristalle, Schmp. 224—226°, Ausb. 65%.

b) Aus **2a**: Eine Suspension von 15 mMol CH_3MgJ in 20 ml absol. Äther wird tropfenweise mit einer Lösung von 900 mg (3 mMol) **2a** in 50 ml absol. Äther versetzt und 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man dampft im Vak. zur Trockene ein und erhitzt den Rückstand im Hochvak. zuerst 30 Min. auf 100° und dann noch 10 Min. auf 175—180° (Badtemp.). Man nimmt in 6 ml Wasser auf und extrahiert mit CH_2Cl_2 ; Ausb. 600 mg (66%).

IR (KBr): 3560 cm^{-1} (—OH); 3330 cm^{-1} (—OH).

NMR (CDCl_3): arom. H: AB-qu, $\delta = 6,60$ (2); H-5: s, $\delta = 4,27$ (1); —N— CH_3 : s, $\delta = 2,34$ (3); 6- CH_3 : s, $\delta = 1,47$ (3); 14- CH_3 : s, $\delta = 1,40$ (3).

6,14-Dimethyl-C-nor-dihydro-iso-morphin (**21**)

Darstellung aus **2i** analog Synthese von **2k**, Methode a). Farbloses Öl, Ausb. 45%.

NMR (CDCl_3): arom. H: AB-qu, $\delta = 6,60$ (2); H-5: s, $\delta = 4,58$ (1); —N— CH_3 : s, $\delta = 2,40$ (3); 14- CH_3 : s, $\delta = 1,62$ (3); 6- CH_3 : s, $\delta = 1,01$ (3).

21 · HCl: Aus Wasser, farblose Nadeln, Schmp. 206—208°.

Die Umsetzung von **2a** mit Diazomethan

30 g **2a** in 80 ml CH_2Cl_2 und 100 ml MeOH werden in Abständen von etwa 10 Min. 6mal mit je 50 ml einer 0,45*M*-äther. CH_2N_2 -Lösung versetzt. Nach 30 Min. engt man im Vak. auf etwa 150 ml ein und löst das abgeschiedene Kristallinat durch Zugabe von CH_2Cl_2 . Nun werden im Abstand von 20 Min. noch 3mal je 50 ml CH_2N_2 -Lösung zugesetzt. Eine weitere Reagenszugabe erfolgt nur für den Fall, daß die Auswertung eines NMR-Spektrums des Reaktionsgemisches das Vorhandensein von mehr als 10% **2a** ergeben hat. Man dampft im Vak. ein und kristallisiert aus MeOH. 1. Fraktion: 15,6 g **6** (50%); 2. Fraktion: 6,0 g Mischung von **6** und **10**. Die Mutterlauge liefert durch präp. SC an Al_2O_3 mit Benzol: Zone 1 (kürzeste Wanderungsstrecke): Mischung von mindestens 3 Substanzen, über deren Struktur an anderer Stelle berichtet werden soll; Ausb. 500 mg. Zone 2: 2,7 g **6**, Ausb. 9%. Zone 3: 800 mg **8**, Ausb. 2,5%. Zone 4: 1400 mg **10** (4%) und 200 mg **9** (0,6%).

Trennung von **6** und **10** mit Hilfe von Girardreagens

6 g Substanzgemisch in 60 ml Äthanol werden mit 3,5 g Girardreagens T und 6 ml konz. Essigsäure 1 Stde. auf 100° (Badtemp.) erhitzt. Man versetzt mit 10 ml Wasser, dampft im Vak. ab, neutralisiert unter Kühlung mit 4*N*-NaOH und extrahiert mit Benzol. Durch Eindampfen erhält man 2,5 g **10**, Ausb. 7%.

Die wäßr. Phase wird mit dem gleichen Volumen konz. HCl 30 Min. auf 100° (Badtemp.) erhitzt. Man neutralisiert unter sorgfältiger Kühlung mit 50proz. NaOH, extrahiert mit Benzol und dampft im Vak. ein. Durch Kristallisation aus MeOH erhält man 2,4 g **6** (Ausb. 7%). Präp. SC der Mutterlauge an Al_2O_3 mit Benzol/ Et_3N (95 + 5) liefert aus der Zone mit der größten Wanderungsstrecke 30 mg **7** (Ausb. 0,1%).

14-Methyl-dihydro-codeinon (6)

Aus MeOH oder P $\ddot{A}$ farblose Kristalle, Schmp. 161,5°.

IR (KBr): 1721 cm⁻¹ (C=O).

NMR (CDCl₃): arom. H: s, δ = 6,65 (2); H-5: s, δ = 4,48 (1); —OCH₃: s, δ = 3,88 (3); —NCH₃: s, δ = 2,34 (3); —C—CH₃: s, δ = 1,63 (3).

3,4-Dimethoxy-14,17-dimethyl-5,6-didehydro-morphinan-7-on (7)

Farbloses Öl.

IR (KBr): 1670 cm⁻¹ (C=C—C=O).

NMR (CDCl₃): H-5: d, δ = 7,45 (1) ($J_{5,6}$ = 11 Hz); arom. H: s, δ = 6,80 (2); H-6: d, δ = 5,96 (1); —OCH₃: s, δ = 3,83 (3); —OCH₃: s, δ = 3,77 (3); —NCH₃: s, δ = 2,37 (3); C—CH₃: s, δ = 1,45 (3).

6-Desoxy-14-methyl-dihydro-spiro[codein-6,2'-oxiran] (8)

Aus MeOH farblose Kristalle, Schmp. 145—147°.

NMR (CDCl₃): arom. H: s, δ = 6,70 (2); H-5: s, δ = 4,38 (1); —OCH₃: δ = 3,87 (3); —N—CH₃: s, δ = 2,37 (3); —C—CH₃: s, δ = 1,57 (3).

14-Methyl-C-homo-dihydro-codeinon (9)

Farbloses Öl.

IR (KBr): 1715 cm⁻¹ (C=O).

6-Desoxy-14-methyl-C-homo-dihydro-spiro[codein-6,2'-oxiran] (10)

Aus MeOH farblose Spieße, Schmp. 132—135°.

NMR (C₆D₆): arom. H: AB-qu, δ = 6,83 (2); H-5: s, δ = 4,07 (1); —OCH₃: s, δ = 3,84 (3); Oxiran: AB-qu, δ = 2,65 (2) (J_{gem} = 5 Hz); —N—CH₃: s, δ = 2,39 (3); —C—CH₃: s, δ = 1,93 (3).

NMR (CDCl₃): arom. H: AB-qu, δ = 6,70 (2); H-5: s, δ = 3,92 (1); —OCH₃: s, δ = 3,92 (3); —N—CH₃: s, δ = 2,38 (3); —C—CH₃: s, δ = 1,60 (3).

6-Brommethyl-14-methyl-C-homo-dihydro-morphin (11 a)

920 mg **10** werden in 20 ml konz. HBr 30 Min. auf 120° (Badtemp.) erhitzt. Nach Zugabe von 20 ml Wasser kristallisiert **11 a** · HBr aus; es wird unter Erwärmen in Wasser gelöst und die Base mit überschüss. Na₂CO₃-Lösung ausgefällt. Man extrahiert mit CH₂Cl₂ und dampft im Vak. ein. Aus MeOH farblose Kristalle, Schmp. 210—212°; Ausb. 69%.

6-Azidomethyl-14-methyl-C-homo-dihydro-morphin (11 b)

900 mg **11 a** in 10 ml DMF werden mit einer Lösung von 1,5 g NaN₃ in 4 ml Wasser 5 Stdn. auf 90° (Badtemp.) erhitzt. Man dampft im Vak. zur Trockene ein und extrahiert mit Benzol. Gelbes Öl, das sich durch Behandeln der benzol. Lösung mit Kieselgel weitgehend entfärben läßt. Ausb. 590 mg (72%). Durch Lösen der Base in 4 ml 1N-HCl erhält man **11 b** · HCl, farblose Kristalle, Ausb. 460 mg.

11 b · HCl: IR (KBr): 3305 (—OH), 3210 (—OH), 2100 cm⁻¹ (—N₃).

11 b: NMR (CDCl₃): arom. H: AB-qu, δ = 6,55 (2); H-5: s, δ = 4,40 (1); —NCH₃: s, δ = 2,30 (3); —C—CH₃: s, δ = 1,58 (3).

6,14-Dimethyl-C-homo-dihydro-codein (11 c)

100 mg **10** in 6 ml absol. Äther werden mit 30 mg LiAlH₄ 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man zersetzt mit Wasser und extrahiert mit Benzol. Aus *P* $\bar{A}$ farblose Kristalle, Schmp. 123—126°.

IR (KBr): 3460 cm⁻¹ (—OH).

NMR (CDCl₃): aromat. H: *AB*-qu, δ = 6,63 (2); H-5: s, δ = 4,30 (1); —OCH₃: s, δ = 3,90 (3); —NCH₃: s, δ = 2,37 (3); 6-CH₃: s, δ = 1,69 (3); 14-CH₃: s, δ = 1,48 (3).

Literatur

- ¹ W. Fleischhacker und A. Klement, Mh. Chem. **106**, 1513 (1975).
- ² D. Wendisch, in Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, 4. Aufl., S. 657.
- ³ N. Chatterjee und C. Inturrisi, J. Med. Chem. **18**, 490 (1975).
- ⁴ R. Scheffold und E. Saladin, Angew. Chem. **84**, 158 (1972).
- ⁵ W. Fleischhacker und A. Klement, Mh. Chem. **107**, 1029 (1976).
- ⁶ A. L. Wilds und W. B. McCormack, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 4127 (1948).
- ⁷ W. Fleischhacker und E. Leitner, in Vorbereitung.
- ⁸ R. Bognar und S. Makleit, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **58**, 203 (1968).
- ⁹ J. Knoll, S. Fürst und S. Makleit, J. Pharm. Pharmac. **27**, 99 (1975).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Doz. Dr. W. Fleischhacker
 Institut für Pharmazeutische Chemie
 Universität Wien
 Währinger Straße 10
 A-1090 Wien
 Österreich