

R. Haller und H. J. Schneider

Zur Konformation des Normethadons¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i.Br.
(Eingegangen am 20. Juli 1972).

Normethadon, 2-d₂-Normethadon und ihre Reduktionsprodukte sowie 5-Dimethylamino-3,3-diphenyl-pentan-2-on wurden kernresonanzspektroskopisch untersucht. Durch eine Berechnung eines Teils des NMR-Spektrums konnte ein wesentliches Argument für eine bevorzugte antiperiplanare Konformation an der β -Dimethylaminoäthyl-Kette erhalten werden.

The Conformation of Normethadone

¹H-NMR-Spectra are studied of normethadone, 2-d₂-normethadone, their reduction products and of 5-dimethylamino-3,3-diphenyl-pentane-2-one. A substantial argument could be given for a preferred antiperiplanar conformation of the β -dimethylamino-ethyl chain.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die asymmetrische Reduktion von Normethadon mit chiralen Lithiumalkoxyalanaten²⁾ war die Kenntnis der Konformation des Normethadons von Interesse. Die Deutung der Stereoselektivität der Reduktion des Methadons war auf der Grundlage einer bestimmten Vorzugskonformation der Aminoalkylseitenkette des Methadons sowie des Diphenylmethansystems^{3,4)} erfolgt.

Bei der ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchung des 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-hexan-3-ons **1** (Normethadon; Ticarda[®]) zeigte sich die Notwendigkeit, zur Vereinfachung der Spektren und zur Verbesserung der Interpretation neben dem Normethadon **1** selbst verschiedene Ketone und Alkohole der Normethadonreihe (**2–6**) heranzuziehen, darunter ein Keton (**6**) mit einer um ein C-Atom verkürzten Kette und vor allem deuterierte Verbindungen (**3, 4, 5**). Ein entsprechendes Verfahren hatte sich bereits bei der NMR-spektroskopischen Konformationsaufklärung von Methadon⁵⁾ und Isomethadon⁶⁾ bewährt.

Die Reduktion von Normethadon zu Normethadol **2** und 3-Deuterio-Normethadol **3** erfolgte mit LiAlH₄ bzw. LiAlD₄ jeweils mit sehr guten Ausbeuten. Zur Vereinfachung ist von den entstandenen Racemformen nur die Formel eines Enantiomers angegeben.

1 Aus der Dissertation H.J. Schneider, Freiburg i.Br. 1972.

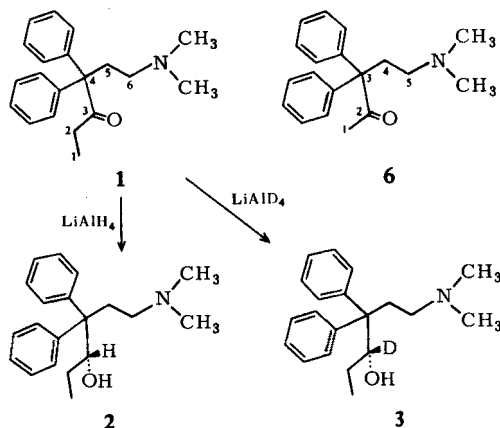
2 H.J. Schneider und R. Haller, Liebigs Ann. Chem. **743**, 187 (1971).

3 R. Haller und R. Rümmler, Arch. Pharmaz. **306**, 408 (1973).

4 R. Rümmler, Dissertation Freiburg i. Br. 1971.

5 R. Rümmler und R. Haller, Pharmazie **26**, 28 (1971)

6 R. Haller und R. Rümmler, Arch. Pharmaz. **303**, 775 (1970).



Im ^1H -NMR-Spektrum des Normethadons 1 (Tab. 1) erscheint das Triplet der C-(1)-Methylprotonen bei $\tau = 9,17$ ppm. Ähnliche chemische Verschiebungen sind auch bei 1.HCl und bei 4 für dieses Signal festzustellen. Ein Vergleich mit dem Spektrum des Butan-2-on oder auch des Isopropyl-methyl-ketons und des tert.-Butyl-methyl-ketons⁷⁾ zeigt, daß im Normethadon das Signal dieser Methylgruppe (C-1) gegenüber den zur Carbonylgruppe β -ständigen Methylgruppen der genannten aliphatischen Ketone um $\sim 0,2$ ppm nach höherem Feld verschoben ist. Diese diamagnetische Verschiebung weist darauf hin, daß in der bevorzugten Konformation des Normethadons eine Lage der C-1/C-2-Kette über der Ebene eines Phenylrings erreicht wird. Das Quartett der C-2-Methylenprotonen ist bei 1 im Vergleich mit dem Spektrum des Butan-2-on⁷⁾ ebenfalls um $\sim 0,2$ ppm diamagnetisch verschoben.

Die Signale der C-2-Methylenprotonen zeigen ähnliche chemische Verschiebungen wie die 4 Protonen an C-5 und C-6. Eine zweifelsfreie Zuordnung war erst nach einem Vergleich mit dem Spektrum (Tab. 1) des in Nachbarstellung zur Carbonylgruppe deuterierten 2- d_2 -Normethadons 4 (Abb. 1) möglich. Diese Verbindung wird durch basenkatalysierten Austausch aus 1 erhalten, wobei die Umsetzung mit $\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$ in Dioxan herangezogen wurde, ein Verfahren, das sich auch zur Deuterierung bicyclischer Ketone⁸⁾ bewährt hat.

Die Signale der Methylenprotonen an C-5 und C-6 ergeben ein symmetrisches AA'BB'-Spektrum, das aus 20 Linien besteht. Der BB'-Teil des Spektrums wird dabei teilweise von dem Signal der Dimethylaminogruppe überdeckt (Abb. 1). Eine Untersuchung des Spektrums des Normethadon-Hydrochlorids 1.HCl erlaubt eine Zuordnung der Signale der einzelnen Methylengruppen (Tab. 1). Wie

7 L.M. Jackman und S. Sternhell, Applications of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 164; Pergamon Press, Oxford 1969.

8 T. T. Tidwell, J. Amer. chem. Soc. 92, 1448 (1970).

Tabelle 1: Chemische Verschiebungen in den ^1H -NMR-Spektren von Ketonen und sek. Alkoholen

	1	1 · HCl	4	6	2	3	5
$-\text{CH}_3(1)$	9,17	9,13	9,16	7,98	9,10	9,10	9,16
$-\text{CH}_2-(2)$	7,72	7,68	—	—	9,10	9,05	—
$\text{CH}-\text{O}-(3)$	—	—	—	—	6,06	—	6,07
$-\text{CH}_2-(5)$	—	—	—	—	—	—	—
$-\text{CH}_2-(6)^a$	7,4/8,2	7,2/7,3	7,6/8,1	—	7,2/8,2	7,2/8,1	7,2/8,2
$-\text{CH}_2-(4)$	—	—	—	—	—	—	—
$-\text{CH}_2-(5)^a$	—	—	—	7,3/8,2	—	—	—
C_6H_5	2,72	2,63	2,72	2,72	2,86	2,86	2,86
$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	7,92	7,25	7,94	7,84	7,83	7,82	7,84
$-\text{OH}$	—	—	—	—	3,99	4,55	4,18
$\oplus \text{N}-\text{H}$	—	-1,77	—	—	—	—	—

Chemische Verschiebungen in τ (ppm); innerer Standard Tetramethylsilan. Alle Messungen in CCl_4 , 1.HCl in CDCl_3

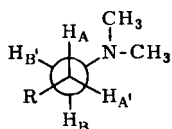
a) Die angegebenen chemischen Verschiebungen beziehen sich auf die Begrenzungslinien der AA'BB'-Spektren dieser Protonengruppen, wobei $-\text{CH}_2-(6)$ jeweils bei höherem Feld erscheint [bei 6 $-\text{CH}_2-(5)$].

Nachfolgend soll der Versuch beschrieben werden, dieses AA'BB'-4-Spin-System durch eine Spektrenberechnung aufzulösen, um die darin auftretenden Kopplungskonstanten und chemischen Verschiebungen zu erhalten. Aus diesen Daten sollten Rückschlüsse auf die Konformation der Aminoalkylkette ermöglicht werden.

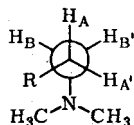
Aus dem bei 220 MHz aufgenommenen Spektrum des deuterierten Ketons 4 läßt sich ein Unterschied von 127,5 Hz zwischen den chemischen Verschiebungen der Protonen an C-5 und C-6 entnehmen; das entspricht im 60 MHz-Spektrum einer Differenz von 34,7 Hz.

Es sollen im folgenden zwei konformative Möglichkeiten näher untersucht werden:

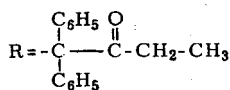
1) eine Konformation mit antiperiplanarer Anordnung (ap) der großen Reste (Dimethylamino- und Diphenylalkanon-Gruppe); 2) eine Konformation mit synclinaler Anordnung (sc) der großen Reste.



Fall 1: ap



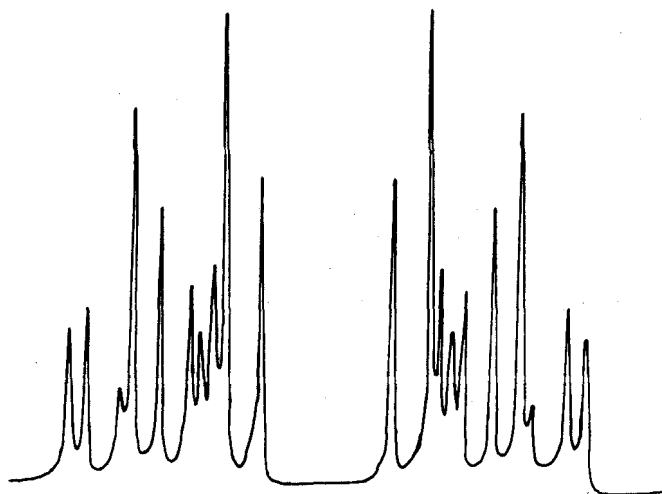
Fall 2: sc



Zur Berechnung wurden (für $\Delta\nu_{AB} = 34$ Hz) zunächst folgende Kopplungskonstanten eingesetzt, wobei die geminalen Kopplungskonstanten $J_{AA'}$ und $J_{BB'}$ den NMR-Spektren von Methadon⁹⁾ bzw. Isomethadon⁶⁾ entnommen wurden:

Fall 1:	$J_{AA'} = -12$ Hz	$J_{A'B'} = J_{AB} = 11$ Hz	
	$J_{BB'} = -13$ Hz	$J_{AB'} = J_{A'B} = 4$ Hz	
Fall 2:	$J_{AA'} = -12$ Hz	$J_{A'B} = 11$ Hz	$J_{A'B'} = 4$ Hz
	$J_{BB'} = -13$ Hz	$J_{AB} = J_{AB'} = 3,5$ Hz	

Das NMR-Spektrum der ap-Form (Fall 1) wurde nach Ferguson und Marquard⁹⁾ iterativ unter Verwendung der Rechenprogramme von Swalen und Reilly¹⁰⁾ (NMREN1/NMRIT) analysiert und durch iterative Variation der eingegebenen Parameter (chemische Verschiebungen, Kopplungskonstanten) mit NMRIT optimiert. Dem erhaltenen Strichspektrum wurden Lorenzkurven mit einer Halbwertsbreite von 0,4 Hz unterlegt (siehe dazu¹¹⁾)*. Das mit Hilfe eines Zeichenprogramms aufgezeichnete Spektrum für Fall 1 (ap) ist in Abb. 2 wiedergegeben.



Ph 214.2

Abb. 2: Berechnetes ¹H-NMR-Spektrum für 4 (Fall 1, ap)

9 R.C. Ferguson and D.W. Marquard, J. chem. Physics **41**, 2087 (1964).

10 J.D. Swalen und C.D. Reilly, J. chem. Physics **37**, 21 (1962).

11 H.-H. Limbach, W. Seiffert, E. Ohmes und H. Zimmermann, Ber. Bunsenges. physik. Chemie **74**, 966 (1970).

* Für wertvolle Hilfe bei der Durchführung der vorliegenden Berechnungen sind wir Herrn H.-H. Limbach vom Institut für Physikal. Chemie der Universität Freiburg zu besonderem Dank verpflichtet.

Für die sc-Form (Fall 2) wurde durch Eingabe der dafür angenommenen Kopplungskonstanten und chemischen Verschiebungen ein Strichspektrum erhalten, das ohne weitere Optimierung direkt mit Hilfe des Zeichenprogramms gezeichnet wurde. Es ist zum Vergleich ebenfalls abgebildet (Abb. 3).

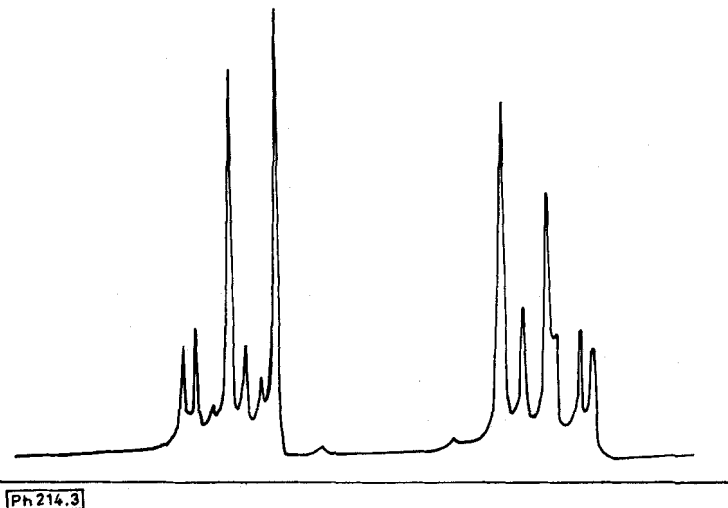


Abb. 3: Berechnetes ^1H -NMR-Spektrum für 4 (Fall 2, sc)

In einer ersten Näherung wird deutlich, daß das berechnete Spektrum für Fall 1 (ap) (Abb. 2) wesentlich besser mit dem experimentell gefundenen Spektrum (Abb. 1) von 4 übereinstimmt als bei einer sc-Form (Abb. 3). Diese Übereinstimmung läßt den Schluß zu, daß in 4 und damit auch in 1 als die im wesentlichen vorliegende Konformation jene mit antiperiplanarer Stellung von Dimethylamino- und Diphenylalkanon-Substituenten betrachtet werden kann.

Die iterativ gefundenen Werte der Kopplungskonstanten J^i sind folgende (bei $\Delta\nu_{AB} = 32,98 \text{ Hz}$):

$$J_{AA'}^i = -12,77 \text{ Hz}; J_{AB'}^i = 4,54 \text{ Hz}; J_{AB}^i = 11,50 \text{ Hz}$$

$$J_{BB'}^i = -13,97 \text{ Hz}; J_{A'B}^i = 4,54 \text{ Hz}; J_{A'B'}^i = 11,50 \text{ Hz}$$

Damit ergibt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den konformativen Verhältnissen beim Normethadon und dem komplizierter gebauten, weniger flexiblen Molekül des Methadons mit dessen Asymmetriezentrum in Nachbarstellung zur Dimethylaminogruppe³⁾. Die bisher vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, daß beim Methadon eine Konformation mit synclinaler Stellung von Dimethylamino- und Diphenylalkanon-Gruppe am Gleichgewicht maßgebend beteiligt ist³⁾.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Methylketons **6** (Tab. 1) zeigt für die vier Protonen der Methylengruppen (C-4, C-5) ein 1 oder 4 entsprechendes AA'BB'-Spektrum von 20 Linien, dessen BB'-Teil von den Signalen der Methylprotonen (C-1) sowie der Dimethylaminoprotonen partiell verdeckt wird.

Die Frage, wie weit die beiden Phenylringe des Diphenylmethansystems bei den untersuchten Ketonen der Normethadonreihe in ihrer Rotation behindert sind, wurde mit Hilfe von ^1H -NMR-Spektren bei tiefen Temperaturen (-35° bis -80°) in CDCl_3 zu klären versucht. Dabei konnte keine entscheidende Veränderung der Signale der Phenylprotonen festgestellt werden. Würde eine stark „verlangsamte“ Rotation der Aromaten vorliegen, so müßte dies das Auftreten eines bis zu 0,6 ppm bei höherem Feld liegenden Signals für die ortho-Protonen zur Folge haben¹²⁾. Dagegen tritt zunehmend mit tieferer Temperatur eine Verbreiterung der Signale der Alkylseitenketten ein, die auf die „langsamer“ werdenden Umwandlungen der einzelnen Konformer zurückgeführt werden muß. Die Koaleszenztemperatur wurde jedoch nicht erreicht.

In den NMR-Spektren (Tab. 1) der sekundären Alkohole **2**, **3** und **5** fällt auf, daß die Signale der Phenylprotonen weiter aufgespalten sind als bei den betreffenden Ketonen. Bei den Alkoholen ist eine zwei Protonen entsprechende Signalgruppe nach tieferem Feld verschoben. Beim Vergleich der chemischen Verschiebungen der Dimethylaminoprotonen in den Spektren der Ketone (**1**, **4**) mit jenen der Alkohole (**2**, **3**, **5**) ergibt sich, daß das Signal der Dimethylaminogruppe bei den Alkoholen um etwa 0,1 ppm bei tieferem Feld erscheint (Tab. 1). Eine mögliche Ursache ist die IR-spektroskopisch in CCl_4 von Casy und Hassan¹³⁾ nachgewiesene starke intramolekulare H-Brückenbindung zwischen der alkoholischen OH-Gruppe und dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs, die neben der ebenfalls vorhandenen intermolekularen H-Brücke vorliegt¹³⁾. Die intramolekulare OH . . . N-Bindung ist in dem beim Normethadol entstehenden siebengliedrigen Ring als besonders stabil anzusehen; dies hat sich bei Untersuchungen an Aminoalkoholen des Typs $(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ für $n = 4$ gezeigt¹⁴⁾.

Beschreibung der Versuche

5-Dimethylamino-3,3-diphenyl-pentan-2-on (**6**) (vergl. ¹⁵⁾)

4-Dimethylamino-2,2-diphenyl-buttersäurenitril wurde entsprechend der für die Methadonsynthese angegebenen Vorschrift¹⁶⁾ dargestellt, unter Verwendung von 2-Dimethylamino-1-chloräthan anstelle von 2-Dimethylamino-1-chlorpropan; Sdp.₇ = 186° (Sdp.₁₀ = 191° ¹⁵⁾) für das

12 G. Montaudo, S. Caccamese and P. Finocchiaro, J. Amer. chem. Soc. 93, 4202 (1971).

13 A.F. Casy und M.M.A. Hassan, Canad. J. Chem. 47, 1587 (1969).

14 V.P. Gaidenko, I.M. Ginzburg und D.V. Joffe, Opt. Spektroskop. 1969, 620; C.A. 72, 37300 (1970).

15 P.A.J. Janssen, Synthetic Analgesics, Part 1: Diphenylpropylamines; Pergamon Press, Oxford 1960.

16 E.M. Schultz, C.M. Robb und J.M. Sprague, J. Amer. chem. Soc. 69, 2454 (1947).

Nitril. Das Keton wurde aus diesem Nitril durch Grignardierung entsprechend den für die Methadon- bzw. Normethadonsynthese beschriebenen Verfahren^{15,17,18}) dargestellt. Die Isolierung des Ketons **6** aus dem anfallenden Keton-Nitril-Gemisch erfolgte an einer Al_2O_3 (bas.)-Trockensäule mit Dichlormethan/Äther (10 + 2); NMR: Tab. 1.

(±)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-hexan-3-ol (Normethadol-Base, 2)¹⁵

10 mMol Normethadon-Base werden in 50 ml absol. Äther mit 10 mMol (0,4 g) LiAlH_4 30 Min. am Rückfluß erhitzt. Der Überschuß an LiAlH_4 wird mit Eis hydrolysiert, **2** mit Äther extrahiert. Die Ätherphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, der Äther am Rotationsverdampfer abgezogen. Ausb.: 2,95 g (98 % d. Th.); Schmp. 100°

IR: ν_{OH} : 3580, 3618 cm^{-1} (CCl_4 , 1 : 10000)
3100 – 3600 cm^{-1} (CCl_4 , 1 %)

NMR: Tab. 1.

*(±)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-hexan-3- d_1 -3-ol
(3- d_1 -Normethadol, 3)*

3 wurde auf gleiche Weise wie **2** durch Verwendung von LiAlD_4 als Reduktionsmittel dargestellt.

NMR: Tab. 1.

6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-2- d_2 -hexan-3-on (2- d_2 -Normethadon, 4)

a) 0,523 g (1,77 mMol) Normethadon-Base werden in 5 ml absol. Dioxan, 1 ml D_2O (99,75 Proz.) und 3 Tropfen NaOD (40 Proz. in D_2O) in einem Schliffrundkolben geschüttelt: 20 Min. bei 20°, 10 Min. bei 40°. Dann werden D_2O und Dioxan am Rotationsverdampfer unter 40° entfernt. Der Rückstand wird mit 10 ml absol. Benzol extrahiert, die Benzolphase wiederholt mit je 1 ml D_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend i.Vak. eingedampft. Aus dem NMR-Spektrum folgt ein Deuterierungsgrad von 65 %.

b) 2 g Normethadon-Base, gelöst in 20 ml absol. Dioxan, werden mit 2 ml D_2O und 6 Tropfen NaOD (40 Proz. in D_2O) 4 1/2 Std. bei 43° mit einem Magnetrührer in einem verschlossenen Rundkolben gerührt; nach Eindampfen i.Vak. wird erneut mit 20 ml Dioxan und 2 ml D_2O gerührt (16 weitere Std., 40°). Es wird i.Vak. bei Temp. unter 40° eingedampft, in absol. Benzol aufgenommen, die Benzolphase 3mal mit je 1 ml D_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Zurück bleibt eine schwach gelbe, ölige Flüssigkeit.

Aus dem NMR-Spektrum (Tab. 1) folgt vollständige Deuterierung.

(±)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-2- d_2 -hexan-3-ol (2- d_2 -Normethadol, 5)

200 mg **4** werden mit LiAlH_4 reduziert und aufgearbeitet, wie bei der Darstellung von **2** angegeben.

NMR: Tab. 1

IR: ν_{OH} : 3100 – 3600/cm, 3575/cm
 $\nu_{\text{C-D}}$: 2115, 2190, 2220/cm

Anschrift: Doz. Dr. R. Haller, 78 Freiburg i. Br., Hermann-Herderstr. 9

[Ph 214]

17 N.R. Easton, J.H. Gardner, M.L. Evanick und J.R. Stevens, J. Amer. chem. Soc. 70, 76 (1948);
18 F.F. Blicke und J. Krapcho, J. Amer. chem. Soc. 74, 4001 (1952).