

Willy Friedrichsen

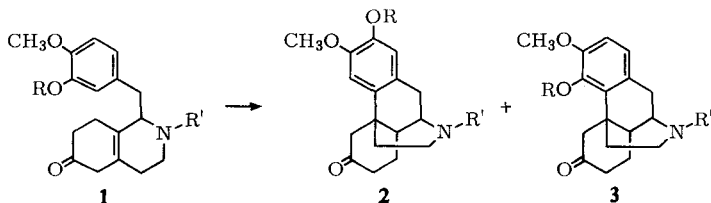
Die Synthese von 2.3-Dimethoxy-morphinanen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 24. Oktober 1967)

Aus den 1-Veratryl-isochinolininen **6** lassen sich unter milden Bedingungen die 2.3-Dimethoxy-6-keto-morphinane **9** in guter Ausbeute darstellen.

In einer vorangegangenen Mitteilung¹⁾ haben wir die Synthese von 6-Keto-morphinanen **2a** aus den entsprechenden *phenolischen* Vorstufen **1a** beschrieben. Bei dieser Cyclisierung entsteht in allen von uns untersuchten Fällen das *para*-Isomere*) **2a** in wesentlich größerer Menge als das *ortho*-Isomere*) **3a**.



	R	R'
a	H	Alkyl, Acyl
b	CH ₃	Acyl

Dies wurde auch von einer anderen Arbeitsgruppe gefunden²⁾. Die von den Autoren angegebenen Ausbeuten stimmen mit unseren Werten überein. Das ist überraschend, da der Ringschluß unter anderen Bedingungen durchgeführt wurde.

Der — zunächst unbeabsichtigte — Verlauf des Morphinanringschlusses gewinnt dadurch an Bedeutung, daß es in neuerer Zeit gelungen ist, diese seit langem gesuchten Verbindungen vom Typ **2** in der Natur aufzufinden³⁾. Da wir jedoch an der Synthese von Verbindungen des Typs **3** (Morphintyp) interessiert waren, lag es nahe, die Dimethoxyverbindungen **1b** zu cyclisieren, denn es war grundsätzlich zu erwarten, daß aus diesen Vorstufen mehr „*ortho*-Cyclisierungsprodukt“ erhalten werden konnte als im Falle der *phenolischen* Vorstufen **1a**⁴⁾. Diese Vermutung wurde jedoch, wie

*) Diese Bezeichnung bezieht sich auf den 3'-Substituenten im 1-Benzyl-isochinolin-Derivat **1**.

1) R. Grewe und W. Friedrichsen, Chem. Ber. 100, 1550 (1967).

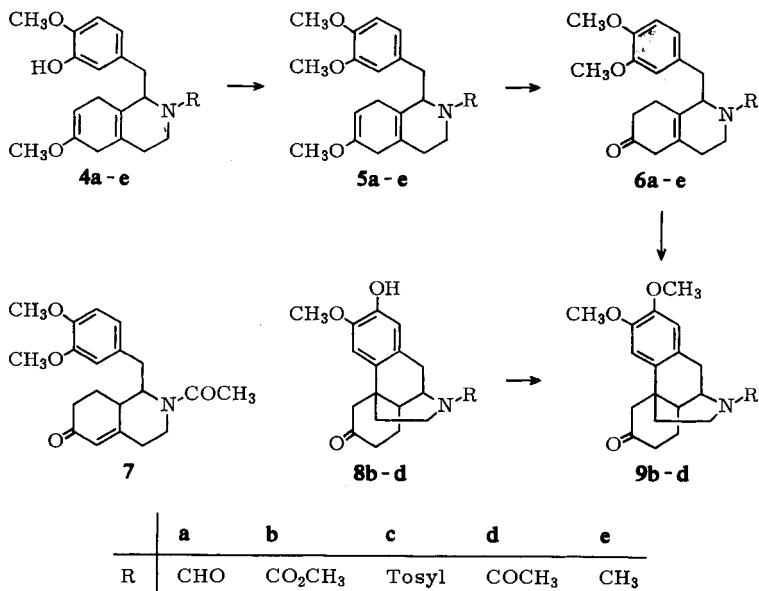
2) G. C. Morrison, R. O. Waite und J. Shavel jr., Tetrahedron Letters [London] 1967, 4055.

3) K. L. Stuart und C. Chambers, Tetrahedron Letters [London] 1967, 2879.

4) R. Grewe, A. Mondon und E. Nolte, Liebigs Ann. Chem. 564, 161 (1949).

im folgenden gezeigt wird, nicht bestätigt. Vielmehr verläuft der Ringschluß auch in diesen Fällen unter überwiegender Bildung des „*para*-Cyclisierungsproduktes“ **2b**.

Die Ausgangsstoffe **5** sind leicht zugänglich. **5a–d** gewinnt man aus den entsprechenden phenolischen Vorstufen **4**⁵⁾ durch Methylierung mit Dimethylsulfat/Alkali. Die *N*-Methylbase **5e** entsteht aus dem Urethan **5b** durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid. Aus den Enoläthern **5** sind die β,γ -ungesättigten Ketone **6** durch Hydrolyse mit verd. Säuren leicht zu erhalten. Die Verbindung **6d** ist — allerdings im Gemisch mit einem α,β -ungesättigten Keton **7** — bereits in der Literatur beschrieben⁶⁾. Die dort angegebenen IR-Banden stimmen mit den von uns an der reinen Verbindung **6d** gemessenen Werten überein.



An drei Verbindungen der Dimethoxyreihe, dem Urethan **6b**, dem Tosylat **6c** und dem Acetat **6d** wurde nun der Verlauf der Cyclisierung in einem Schwefelsäure/Äther-Gemisch bei Raumtemperatur¹⁾ untersucht. Aus allen drei Ketonen entstanden die kristallinen „*para*-Cyclisierungsprodukte“ **9** in ca. 70proz. Ausbeute (s. Tab. 3).

Dünnschichtchromatographisch ließ sich noch ein weiteres Reaktionsprodukt nachweisen. Ob es sich dabei um das entsprechende „*ortho*-Isomere“ vom Typ **3** handelt, ist noch nicht näher untersucht worden.

Die Strukturen lassen sich — ausgehend von den bereits bekannten phenolischen Cyclisierungsprodukten **8**¹⁾ — auf relativ einfachem Wege beweisen. **9b** und **9c** entstehen aus **8b** und **8c** durch Methylierung mit Dimethylsulfat/Alkali. **9d** erhält man aus dem *N*-Acetat **8d** durch Umsetzung mit Diazomethan. Man kann zwar auch in diesem Falle die Dimethylsulfat/Alkali-Methode verwenden; jedoch muß das Reak-

⁵⁾ Die Verbindungen **4a–c** sind bereits beschrieben: I. c. ¹⁾

⁶⁾ H. G. O. Becker und G. Landschulz, J. prakt. Chem. 27, 41 (1965).

tionsprodukt mehrfach nachmethyliert werden. Die phenolische Verbindung **8d** läßt sich aus dem entsprechenden Phenolacetat⁷⁾ leicht durch Hydrolyse mit verdünnter Natronlauge gewinnen.

Die auf den beiden verschiedenen Wegen gewonnenen Verbindungen **9b—d** sind identisch. Damit sind die Strukturen der aus **6b—d** hervorgehenden Cyclisierungsprodukte bewiesen.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß das Verhalten der Dimethoxyverbindungen **6** dem der phenolischen Vorstufen **1a** gleicht: In beiden Fällen erhält man unter den gewählten Bedingungen (Schwefelsäure/Äther; Raumtemperatur) überwiegend die 2,3-disubstituierten Morphinane vom Typ **2**.

Ich danke Herrn Prof. Dr. R. Grewe für die großzügige Unterstützung und viele anregende Diskussionen; Fräulein G. Neumann danke ich für geschickte experimentelle Mitarbeit.

Beschreibung der Versuche

6-Methoxy-1-[3-hydroxy-4-methoxy-benzyl]-2-acetyl-1.2.3.4.5.8-hexahydro-isochinolin (4d): Eine Lösung von 0.77 g *6-Methoxy-1-[3-acetoxy-4-methoxy-benzyl]-2-acetyl-1.2.3.4.5.8-hexahydro-isochinolin*¹⁾ in 6 ccm Methanol p. a. wird mit 20 ccm *n* NaOH versetzt und 1.5 Stdn. bei 60° unter N₂ gerührt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Ammoniumchlorid, extrahiert mit Chloroform, wäscht die Chloroformphase mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft ab. Ausb. quantitativ. Dünnschichtchromatographisch einheitlich (Kieselgel G; CH₂Cl₂ + 3.5% Methanol)*).

IR (CH₂Cl₂): 1630 (Amid), 1670, 1700 (Enoläther⁸⁾), 3530/cm (OH).

Allgemeine Vorschrift zur Methylierung der Phenole 4: Zu 4 mMol Phenol **4a—d** in 4 ccm Methanol werden 10 ccm 2*n* NaOH und bei 60—70° unter Rühren 0.94 ccm Dimethylsulfat getropft. Nach 10 Min. werden weitere 10 ccm 2*n* NaOH zugegeben und 0.50 ccm Dimethylsulfat zugetropft. Nach dem Abkühlen fällt man die Dimethoxyverbindung **5** mit Wasser aus oder extrahiert mit Chloroform.

6-Methoxy-2-methyl-1-[3,4-dimethoxy-benzyl]-1.2.3.4.5.8-hexahydro-isochinolin (5e): 1.60 g Urethan **5b** werden in einer Mischung aus 100 ccm absol. Äther und 20 ccm absol. Benzol mit 1.50 g Lithiumaluminiumhydrid 18 Stdn. unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Das überschüss. Lithiumalanat wird vorsichtig mit Wasser zersetzt, die Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitgehend abgedampft und der Rückstand mit ca. 100 ccm gesättigter wäßr. Seignettesalzlösung 1 Stde. gerührt. Man macht die Lösung schwach alkalisch und extrahiert mit Chloroform. Der Rückstand kristallisiert bei längerem Stehenlassen im Kühlschrank. Ausb. 95%. Schmp. 52—53°. Zur Analyse wird die Substanz i. Hochvak. destilliert (Luftbad 180°; 10⁻⁴ Torr).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der β,γ-ungesättigten Ketone 6a—d: 1 mMol der Enoläther **5a—d** in 20 ccm Methanol werden bei Raumtemperatur mit 1.0 ccm 2*n* HCl versetzt und nach 1.5 Stdn. in Eiswasser gegossen. Nach Extraktion mit Chloroform und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man die β,γ-ungesättigten Ketone **6** in einer Ausb. von 75—80%.

* *Nachtrag b. d. Korr. (1. 2. 1968)*: Die Verbindung krist. nach längerem Stehenlassen; Schmp. 83—85°.

⁷⁾ l. c.¹⁾. *O,N*-Diacetat der dort als **3a** bezeichneten Verbindung.

⁸⁾ G. Stork, J. Amer. chem. Soc. **73**, 504 (1951).

Tab. 1. Dimethoxy-enoläther 5

Verbindung (% Ausb.)	Schmp. (Lösungsmittel)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			IR-Banden in cm^{-1} (in KBr)
			C	H	N	
5a (50)	171–172°	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (343.4)	Ber. 69.95	7.33	4.08	1650 (Amid), 1700 (Enoläther)
	(Methanol/Wasser)		Gef. 70.17	6.93	4.17	
5b (90)	115–116°	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (373.4)	Ber. 67.54	7.29	3.75	1666 (Enoläther), 1690 (Urethan)
	(Methanol)		Gef. 67.43	7.19	3.81	
5c (85)	128–129°	$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{S}^{\text{a)}}$ (469.6)	Ber. 66.50	6.65	–	1669, 1698 (Enoläther)
	(Methanol)		Gef. 66.82	6.72	–	
5d (70)	143–144°	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ (357.4)	Ber. 70.56	7.61	3.92	1625 (Amid), 1670, 1702 (Enoläther)
	(Methanol/Wasser)		Gef. 70.47	7.45	3.87	
5e (95)	52–53°	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (329.4)	Ber. 72.92	8.26	4.25	1667, 1698 ^{b)} (Enoläther)
			Gef. 73.38	8.19	4.37	

a) S: Ber. 6.83, gef. 6.79.

b) Geschmolzene Substanz.

6-Oxo-2-methyl-1-[3.4-dimethoxy-benzyl]-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydro-isochinolin (6e): Zu 850 mg der Base 5e in 5 ccm Äthanol werden 15 ccm gesätt. äthanolische Pikrinsäure-Lösung und 2 ccm Wasser gegeben und 10 Min. unter Rückfluß erwärmt. Beim Abkühlen kristallisieren 1.22 g Pikrat der Base 6e aus (87%). Schmp. und Eigenschaften siehe Tab. 2.

Tab. 2. Die β .- γ -ungesättigten Ketone vom Typ 6

Verbin- dung	Schmp. (Lösungsmittel)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			IR-Banden in cm^{-1} (in KBr)
			C	H	N	
6a	130–132°	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (329.4)	Ber. 69.28	7.04	4.25	1655 (Amid), 1723 (Keton)
	(Methanol/Äther)		Gef. 69.28	6.76	4.12	
6b	106–108°	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (359.4)	Ber. 66.83	7.01	3.90	1677 (Urethan), 1718 (Keton)
	(Äther ^{a)})		Gef. 66.80	6.90	3.78	
6c	147–148°	$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}^{\text{b)}}$ (455.6)	Ber. 65.90	6.41	–	1706 (Keton)
	(Äthanol)		Gef. 65.80	6.56	–	
6d	125–127°	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (343.4)	Ber. 69.95	7.33	4.08	1622 (Amid), 1717 (Keton)
	(Äthanol/Äther)		Gef. 69.79	7.10	4.23	
6e	162° ^{c)}	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (544.5)	Ber. 55.14	5.18	10.29 ^{c)}	1708 (Keton) ^{c)}
	(90proz. Äthanol)		Gef. 55.31	5.08	10.76	

a) Zur Analyse wurde aus Methanol/Wasser umkristallisiert.

b) S: Ber. 7.04, gef. 7.00.

c) Werte für das Pikrat.

Allgemeine Vorschrift zur Cyclisierung der Ketone 6b–d: 4 mMol des β .- γ -ungesättigten Ketons 6 werden in 20 ccm Äther suspendiert, unter Kühlung 30 ccm 80proz. Schwefelsäure zugetropft und 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Eingießen in Eiswasser extrahiert man das Cyclisierungsprodukt mit Chloroform, wäscht die Chloroformphase gründlich mit Wasser, trocknet mit Na_2SO_4 und dampft ab. Der dunkelgefärbte Rückstand wird in wenig Äthanol aufgenommen und mit A-Kohle gereinigt. Die Cyclisierungsprodukte 9 erhält man aus den in Tab. 3 angegebenen Lösungsmitteln kristallin.

Tab. 3. Eigenschaften der Cyclisierungsprodukte vom Typ 9

Verbindung (% Ausb.)	Schmp. (Lösungsmittel)	Summenformel (Mol.-Gew.)		Analyse			IR-Banden in cm^{-1} (in KBr)
				C	H	N	
9b (70%)	136–137°	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (359.4)	Ber.	66.83	7.01	3.90	breite Bande um 1690 (Urethan und Keton)
	(Äther)		Gef.	67.11	6.90	4.41	
9c (70%)	185–186°	$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}^{\text{a})}$ (455.6)	Ber.	65.90	6.41	–	1707 (Keton)
	(Methanol)		Gef.	65.52	6.39	--	
9d (65%)	142–143°	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (343.4)	Ber.	69.95	7.33	4.08	1622 (Amid), 1707 (Keton)
	(Äther)		Gef.	69.84	7.25	4.03	

^{a)} S: Ber. 7.04, gef. 7.06.

2,3-Dimethoxy-6-oxo-N-methoxycarbonyl-morphinan (9b): 300 mg *3-Methoxy-2-methoxy-carbonyloxy-6-oxo-N-methoxycarbonyl-morphinan*¹⁾ werden in 2,5 ccm Methanol p. a. nach Zugabe von 7,5 ccm *n* NaOH 5 Stdn. bei 60° unter Stickstoff gerührt. Nach dem Aufarbeiten erhält man 280 mg des *Phenols 8b*. Es wird ohne weitere Reinigung in einem Gemisch aus 1 ccm Methanol und 2,5 ccm 2*n* NaOH bei 50° mit 0,25 ccm *Dimethylsulfat* methyliert. Nach 5 Min. gibt man weitere 1,25 ccm 2*n* NaOH und 0,13 ccm *Dimethylsulfat* hinzu. Das entstandene *Dimethoxyurethan 9b* wird durch Extraktion mit *Dichlormethan* isoliert. Ausb. 80%; Schmp. 136–137°. Es ist mit der durch Cyclisierung hergestellten Verbindung identisch.

2,3-Dimethoxy-6-oxo-N-p-toluolsulfonyl-morphinan (9c): Das *Dimethoxy-N-tosylat 9c* läßt sich auf analogem Wege aus dem *Phenol 8c*¹⁾ durch Methylierung mit *Dimethylsulfat*/Alkali gewinnen. Ausb. 80%.

2-Hydroxy-3-methoxy-6-oxo-N-acetyl-morphinan (8d): 340 mg *3-Methoxy-2-acetoxy-6-oxo-N-acetyl-morphinan*¹⁾ in 6 ccm Methanol werden nach Zusatz von 12 ccm *n* NaOH 15 Min. bei 75° unter Stickstoff gerührt. Nach dem Aufarbeiten erhält man aus Äther 255 mg des *N-Acetates 8d*. Schmp. 202°. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol/Äther schmilzt die Substanz bei 205–206°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (329.4) Ber. C 69.28 H 7.04 N 4.25 Gef. C 69.28 H 7.20 N 4.76

IR (KBr): 1617 (Amid), 1706 (Keton), 3170/cm (OH).

2,3-Dimethoxy-6-oxo-N-acetyl-morphinan (9d): 130 mg des *Phenols 8d* werden in methanolischer Lösung 5 Stdn. bei Raumtemperatur mit überschüss. *Diazomethan* behandelt. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel erhält man das *Dimethoxy-N-acetat 9d*, nach dem IR-Spektrum (in CH_2Cl_2) identisch mit der durch Cyclisierung gewonnenen Verbindung.

[473/67]