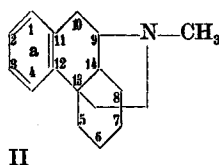
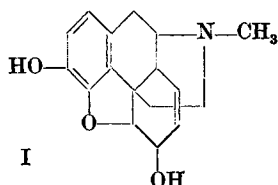


106. Synthese von Oxy-morphinanen

von O. Schnider und A. Grüssner.

(11. XII. 48.)

Durch die Veröffentlichungen von R. Grewe¹⁾²⁾ hat das viel bearbeitete Problem der Synthese des Morphins und seiner Abkömmlinge einen neuen Impuls bekommen. Grewe hat einen relativ einfachen Weg zur Synthese des dem Morphin (I) entsprechenden Grundkörpers II gewiesen, den er N-Methyl-morphinan nennt.



Schon die synthetische Base II besitzt analgetische Wirkung, ihre schmerzlindernden Eigenschaften sind annähernd in derselben Grössenordnung wie die des natürlichen Morphins¹⁾. Die Wirksamkeit dieser Verbindung, der alle funktionellen Gruppen des Morphins fehlen, liess es wünschenswert erscheinen, substituierte Derivate herzustellen, die über die Spezifität der Wirkung und ihre Beeinflussung durch verschiedene Substituenten Aufschluss geben konnten. Zunächst sollten Verbindungen mit einer Oxygruppe im aromatischen Kern (a) des N-Methyl-morphinans hergestellt und untersucht werden. Besonderes Interesse beansprucht dabei das 3-Oxy-Derivat, bei dem die Oxygruppe an der gleichen Stelle steht wie beim Morphin selbst. Es sollte aber auch untersucht werden, ob die Stellung der Oxygruppe im aromatischen Kern wesentlich sei für die Wirkung und ob das Fehlen der Ätherbrücke und der Ersatz der Methylgruppe am Stickstoff durch die Äthylgruppe die Art der Wirkung massgeblich beeinflusst.

Die pharmakologische Prüfung der gewonnenen Oxy-N-methyl-morphinane hat zu dem interessanten Ergebnis geführt, dass einzig der 3-Oxy-Verbindung, ihren Äthern und Acylderivaten eine analgetische Wirkung zukommt, dass aber sowohl das 2- (oder 4)-Oxyderivat als auch alle Zwischenprodukte der Gewinnung der beiden Oxyverbindungen als Analgetica unbrauchbar sind. Das 3-Oxy-N-methyl-morphinan ist wesentlich wirksamer als das N-Methyl-

¹⁾ Naturwiss. **33**, 333 (1946).

²⁾ Z. angew. Ch. **59**, 194 (1947).

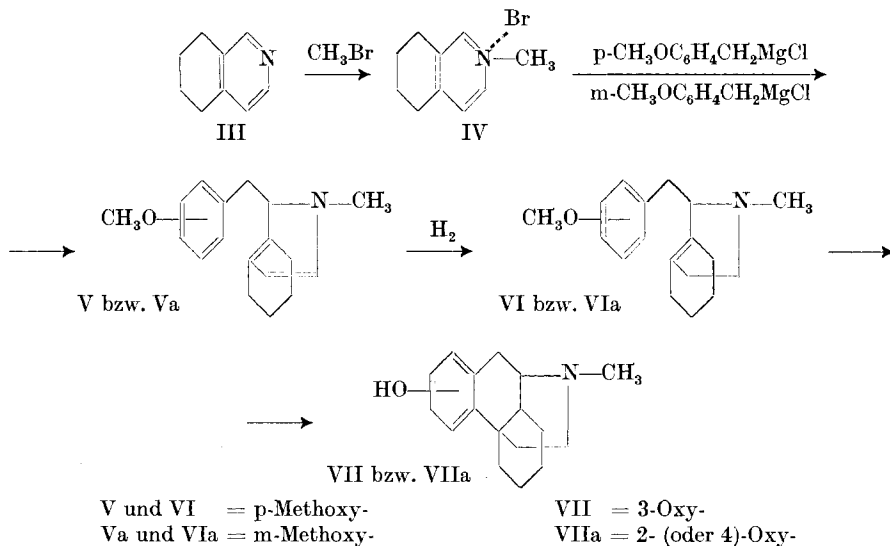
morphinan. Es übertrifft im klinischen Versuch das Morphin in bezug auf Intensität und Dauer der Wirkung. Diese guten Eigenschaften sind bei peroraler Zufuhr gegenüber der parenteralen kaum abgeschwächt.

Das Fehlen der Ätherbrücke hat also keine Schwächung der analgetischen Eigenschaften zur Folge, wie nach Angaben der Literatur zu erwarten gewesen wäre¹⁾. Die Methylgruppe am Stickstoff ist auch wesentlich für die analgetische Wirkung: Zwei von uns hergestellte isomere Oxy-N-äthyl-morphinane haben keinerlei Wirksamkeit gezeigt²⁾.

Die Synthese von Oxy-N-methyl- und N-äthyl-morphinanen wurde auf verschiedenen Wegen (A, B, C) durchgeführt. In jedem Fall geht man vom 5,6,7,8-Tetrahydro-isochinolin (III)³⁾ aus.

Synthese von 3-Oxy- und 2- (oder 4)-Oxy-N-methyl-morphinan.

A. Der durch die folgende Formelreihe erläuterte Weg lehnt sich an die von *R. Grewe*⁴⁾ beschriebene Synthese der Grundsubstanz an.



Das aus 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolin (III) hergestellte Brommethylat IV wird mit p-Methoxybenzylmagnesiumchlorid in 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,5,6,7,8-hexahydroisochinolin (V) oder

¹⁾ Morrison, Festschrift Emil Borell 1946, 253.

²⁾ Anm. bei der Korrektur: am N nicht substituierte Verbindungen (Morphinane) sind ebenfalls unwirksam.

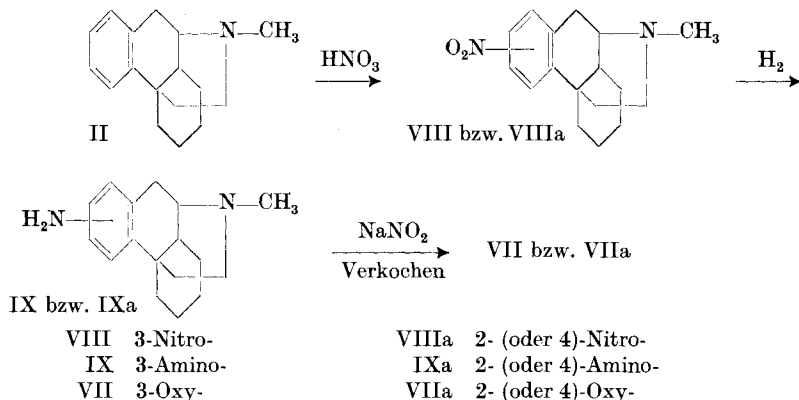
³⁾ Schweiz. Patent 253 710; *E. Schlittler* und *R. Merian*, Helv. **30**, 1339 (1947).

⁴⁾ Z. angew. Ch. **59**, 194 (1947).

mit *m*-Methoxy-benzylmagnesiumchlorid in die entsprechende meta-Verbindung Va übergeführt. Aus V bzw. Va wird durch Hydrierung in saurer Lösung mit Pd-Kohle das 1-(*p*-Methoxy-benzyl)-1,2,3,4,5-, 6,7,8-octahydroisochinolin (VI) bzw. die *m*-Verbindung VIa hergestellt, welche durch 72-stündiges Erhitzen mit Phosphorsäure auf 145° unter Ätherspaltung in 3-Oxy-N-methylmorphinan (VII) bzw. 2-(oder 4)-Oxy-N-methylmorphinan (VIIa) übergehen.

Die auf diesem Weg gewonnenen Mengen an Oxy-N-methylmorphinanen¹⁾ waren relativ gering, die Stellung der Oxygruppe aber bei Verwendung von *p*-Methoxy-benzylchlorid gesichert. Beim Ringschluss kann unter Spaltung des Methyläthers nur das 3-Oxy-N-methylmorphinan (VII) entstehen. Bei Verwendung von *m*-Methoxy-benzylchlorid dagegen kann beim Ringschluss das 2- oder das 4-Oxy-N-methylmorphinan (VIIa) entstehen. Da die erhaltene Verbindung unwirksam war, wurde auf den Konstitutionsbeweis für die Stellung der OH-Gruppe verzichtet.

B. Da die Umsetzung von IV mit Benzylmagnesiumchlorid unvergleichlich besser geht als mit Anisylchlorid, wurde ein zweiter Weg begangen, welcher von dem von *R. Grewe* beschriebenen N-Methylmorphinan (II) ausgeht.



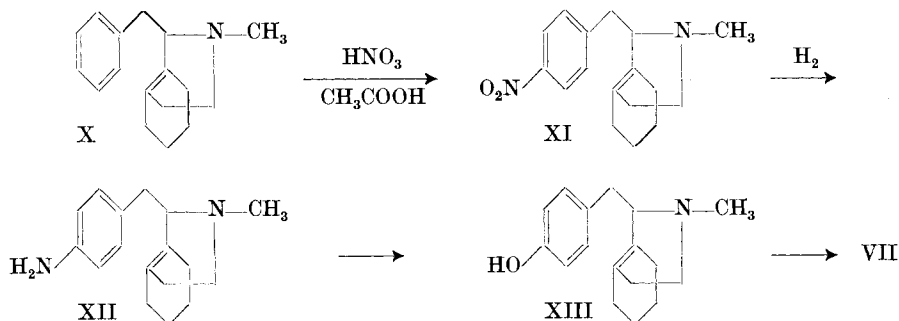
II wurde mit Salpetersäure in Eisessig nitriert, wobei zwei isomere Nitrokörper über die Pikrate isoliert werden konnten. Diese gaben nach der Zerlegung zwei isomere, krystallisierte Hydrochloride von Nitro-N-methylmorphinanen VIII und VIIIa, welche bei der Hydrierung mit Pd-Kohle in die Aminoverbindungen IX und IXa übergeführt werden konnten. Nach Diazotierung und Verkochen wurden zwei Oxy-Verbindungen erhalten, wobei diejenige aus dem schwererlöslichen Pikrat von VIII mit 3-Oxy-N-methylmorphinan (VII), die andere mit 2- (oder 4)-Oxy-N-methylmorphinan (VIIa) identisch war²⁾.

¹⁾ Schweiz. Patent 252755.

²⁾ Schweiz. Patent 254106.

Auf analogem Weg wurden aus 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolin-bromäthylat die beiden isomeren Oxy-N-äthyl-morphinane hergestellt.

C. Da die Trennung der isomeren Nitro-N-Methyl-morphinane VIII und VIIIa ziemlich umständlich ist, arbeiteten wir folgenden einfacheren und leichter gangbaren Weg zur Synthese des 3-Oxy-N-methyl-morphinans (VII) aus.



Das 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisochinolin (X) wird mit rauchender Salpetersäure in Eisessig nitriert. Beim Verdünnen mit Wasser scheidet sich das in Wasser schwerlösliche Nitrat des 1-p-Nitrobenzyl-2-methyl-octahydroisochinolins (XI) in reiner Form aus. Dieses wird in das Hydrobromid übergeführt und mit Pd-Kohle in Methanol hydriert. Das Hydrobromid der Aminoverbindung XII geht durch Diazotieren und Verkochen in das Hydrobromid des 1-(p-Oxybenzyl)-2-methyl-octahydroisochinolins (XIII) über. Die Oxybase XIII wird durch Erhitzen mit 100-proz. Phosphorsäure in das 3-Oxy-N-methylmorphinan (VII)¹⁾ übergeführt.

Das 3-Oxy-N-methylmorphinan (VII) wurde somit auf drei verschiedenen Wegen erhalten und die Identität durch Mischschmelzpunkte der freien Basen, der Hydrobromide und der Acetylderivate bewiesen.

Experimenteller Teil²⁾.

(Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.)

A. 5, 6, 7, 8-Tetrahydro-isochinolin-brommethylat (IV).

133 g (1 Mol) 5,6,7,8-Tetrahydro-isochinolin (III) werden in 600 cm³ Aceton gelöst und unter Rühren und Kühlen 113 g Methylbromidgas (1,2 Mol) eingeleitet. Nach 24-stündigem Stehenlassen bei 0° saugt man das krystallisierte Brommethylat ab, wäscht mit wenig kaltem Aceton und trocknet im Exsikkator über Phosphorpentoxyd. Ausbeute 220 g (= 96%).

¹⁾ Schweiz. Patentanmeldung 40014 vom 6. 12. 48.

²⁾ Bei einem Teil der Versuche wurden wir von *J. P. Bourquin* unterstützt.

1-(p-Methoxy-benzyl)-2-methyl-1, 2, 5, 6, 7, 8-hexahydro-isochinolin (V).

5,6 g Magnesiumspäne und 5,6 g Magnesiumpulver in 100 cm³ absolutem Äther werden unter Sieden mit einer Lösung von 15,7 g p-Methoxy-benzylchlorid in 100 cm³ absolutem Äther langsam versetzt. Die filtrierte *Grignard*-Lösung versetzt man unter Rühren portionenweise bei 20° mit 22,8 g IV und rührt noch eine weitere Stunde. Man giesst das Reaktionsprodukt auf Eis und scheidet die Base durch gesättigte Ammonchloridlösung und Ammoniak ab. Der abgetrennten Ätherlösung werden die basischen Anteile mit verdünnter Salzsäure entzogen. Aus der salzsauren Lösung gewinnt man durch Abscheiden mit Ammoniak und Extraktion mit Äther die Base V. Ausbeute 7,7 g (= 30% der Theorie) Sdp._{0,8 mm} 149–154°. Es ist vorteilhafter, die salzsaure Lösung ohne Isolierung der luftempfindlichen Base sofort zu hydrieren.

1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-octahydro-isochinolin (VI).

Man löst 26 g V in 100 cm³ n. Salzsäure und hydriert mit 20 g Palladiumkohle (0,1 g Palladiummetall). Die vom Kontakt abfiltrierte Lösung wird mit Ammoniak alkalisch gestellt, die Base mit Benzol ausgezogen und die Benzollösung eingedampft. Die Base siedet unter 0,12 mm bei 138–142°. Ausbeute 24 g (= 91%).

C ₁₈ H ₂₅ ON	Ber. C	79,66	H	9,30	N	5,16%
	Gef. „	79,40	„	9,59	„	5,28%

Hydrochlorid: Smp. 152–153°.

3-Oxy-N-methyl-morphinan (VII).

10,6 g VI werden in 106 cm³ Phosphorsäure (1,7) 72 Stunden auf 150° erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf Eis gegossen, mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt und mit Benzol extrahiert. Nach Eindampfen des Benzols teigt man den Rückstand mit Aceton an, saugt die Krystalle ab und kristallisiert sie aus Anisol und verdünntem Alkohol um. Smp. 251–253°.

C ₁₇ H ₂₃ ON	Ber. C	79,30	H	9,01	N	5,44%
	Gef. „	79,50	„	8,82	„	5,44%

Hydrobromid: Smp. 193–195°.

C ₁₇ H ₂₄ ONBr	Ber. C	60,34	H	7,15	Br	23,64%
	Gef. „	60,35	„	7,10	„	23,89%

Hydrochlorid: Smp. 176–178°.

Sulfat: Smp. 212–214°.

2-(oder 4)-Oxy-N-methyl-morphinan (VIIa).

Auf analoge Weise wie V lässt sich aus m-Methoxy-benzylmagnesiumchlorid und Tetrahydroisochinolin-brommethylat (IV) das 1-(m-Methoxy-benzyl)-2-methyl-1, 2, 5, 6, 7, 8-hexahydroisochinolin (Va) herstellen. Sdp._{0,02 mm} 139–146°.

C ₁₈ H ₂₃ ON	Ber. N	5,19%	Gef. N	5,32%
------------------------------------	--------	-------	--------	-------

Durch katalytische Hydrierung erhält man daraus das 1-(m-Methoxybenzyl)-2-methyl-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-octahydroisochinolin (VIa) vom Sdp._{0,06 mm} 135°.

C ₁₈ H ₂₅ ON	Ber. C	79,66	H	9,30	N	5,16%
	Gef. „	80,03	„	9,54	„	5,14%

Hydrochlorid: Smp. 116–118°.

C ₁₈ H ₂₅ ON, HCl, $\frac{1}{2}$ H ₂ O	Ber. C	68,23	H	8,58	Cl	11,19%
	Gef. „	68,38	„	8,28	„	11,66%

Die Base VIa wird mit Phosphorsäure erhitzt. Das isolierte 2-(oder 4)-Oxy-N-methylmorphinan (VIIa) zeigt einen Smp. von 93–95°, sein Hydrobromid einen Smp. von 154–156°.

Man saugt die Krystalle ab und wäscht sie mit Alkohol. Das so erhaltene Pikrat schmilzt bei 207—209°. Aus diesem wird durch Zerlegung mit Salzsäure ein weiteres Nitroprodukt als Hydrochlorid erhalten, in welchem die Nitrogruppe in 2- oder 4-Stellung steht. Das Hydrochlorid schmilzt nach Umlösen aus Alkohol/Äther oder Wasser bei 265°.

$C_{17}H_{22}O_2N_2$, HCl, H_2O	Ber. C 59,90	H 7,40	N 8,25	Cl 10,40%
	Gef. „ 59,57	„ 7,37	„ 7,96	„ 10,51%

2-(oder 4)-Amino-N-methyl-morphinan (IXa).

35 g VIIa werden unter denselben Bedingungen wie das 3-Nitro-N-methyl-morphinan (VIII) hydriert und dabei das 2-(oder 4)-Amino-N-methyl-morphinan vom Smp. 135—137° gewonnen.

$C_{17}H_{24}N_2$	Ber. N 10,93%	Gef. N 10,73%	
Acetylderivat: Smp. 134—135°			
$C_{19}H_{26}ON_2$, 1,5 H_2O	Ber. C 70,30	H 8,90	N 8,60%
	Gef. „ 70,56	„ 8,94	„ 8,99%

2-(oder 4)-Oxy-N-methyl-morphinan (VIIa).

Das Diazotieren und Verkochen von IXa wird analog wie bei der Herstellung von VII ausgeführt. Das 2-(oder 4)-Oxy-N-methyl-morphinan (VIIa) zeigt einen Smp. von 93—95°, das aus Wasser umgelöste Hydrobromid einen Smp. von 154—156°.

$C_{17}H_{23}ON$, $\frac{1}{2}$ H_2O	Ber. C 76,60	H 9,00	N 5,30%
	Gef. „ 76,57	„ 8,99	„ 5,55%
$C_{17}H_{24}ONBr$	Ber. C 60,34	H 7,15	Br 23,64%
	Gef. „ 60,37	„ 7,31	„ 23,04%

Oxy-N-äthyl-morphinane.

Auf analoge Weise lassen sich zwei Oxy-N-äthyl-morphinane aus Tetrahydroisochinolin-bromäthylat herstellen.

1. Hydrobromid aus Wasser mit Krystallwasser, Smp. 153—154°, aus Alkohol: Aceton, Smp. 268—269°.

$C_{18}H_{26}ONBr$	Ber. C 61,45	H 7,45	N 3,98	Br 22,70%
	Gef. „ 61,19	„ 7,64	„ 3,95	„ 23,00%

2. Hydrobromid aus Wasser: Alkohol, Smp. 278—280°.

$C_{18}H_{26}ONBr$	Ber. C 61,45	H 7,45	N 3,98	Br 22,70%
	Gef. „ 61,23	„ 7,49	„ 4,22	„ 22,62%

C. 1-(p-Nitrobenzyl)-2-methyl-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-octahydro-isochinolin (XI).

Man löst 17,4 g 1-Benzyl-2-methyl-octahydro-isochinolin (X) in 29 cm³ Eisessig und tropft diese Lösung bei 0° langsam zu einer Mischung von 86,6 cm³ Salpetersäure (100-proz.) und 58 cm³ Eisessig. Nach 15-stündigem Stehen im Eisschrank gibt man 500 cm³ Wasser unter Kühlen zu. Das Nitrat von XI krystallisiert aus. Es wird abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Smp. 196—197°. Ausbeute 14,4 g (= 57%).

$C_{17}H_{23}O_5N_3$	Ber. C 58,42	H 6,64	N 12,04%
	Gef. „ 58,19	„ 6,63	„ 11,93%

Hydrobromid: Smp. 190—193°.

$C_{17}H_{23}O_2N_2Br$	Ber. N 7,63	Br 21,77%	Gef. N 7,51	Br 21,47%
------------------------	-------------	-----------	-------------	-----------

1-(p-Aminobenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin (XII).

13,2 g Hydrobromid von XI werden in 110 cm³ Methanol mit 13 g Palladiumkohle (0,13 g Palladium) hydriert. Nach dem Abtrennen vom Katalysator und Einengen der

Lösung krystallisiert das Hydrobromid von XII und zeigt nach dem Umlösen aus Methanol-Äther den Smp. 216—218°. Ausbeute 10,45 g (= 86%).

$C_{17}H_{25}N_2Br$ Ber. C 60,52 H 7,47% Gef. C 60,60 H 7,82%

1-(p-Oxy-benzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin (XIII).

6,2 g XII werden in 45,3 cm³ 3-n. Schwefelsäure gelöst und bei 0—5° mit einer Lösung von 1,28 g Natriumnitrit in 10 cm³ Wasser diazotiert. Die eiskalte Diazolösung lässt man unter Rühren in eine Mischung von 30 cm³ konz. Schwefelsäure und 30 cm³ Wasser innerhalb 20 Minuten bei 80° einlaufen. Nachdem die N₂-Entwicklung beendet ist, wird die abgekühlte Lösung mit Eis versetzt und mit ca. 110 cm³ konz. Ammoniak schwach alkalisch gestellt, mit Benzol ausgeschüttelt und die Benzollösung im Vakuum eingedampft. Den Rückstand nimmt man in 20 cm³ Alkohol auf, macht mit ca. 2 cm³ 48-proz. Bromwasserstoffsäure schwach kongosauer und versetzt mit 15 cm³ Äther. Die ausgefallenen Krystalle werden abgesaugt und mit Alkohol/Aceton (1:4) gewaschen. Smp. 243—246°. Ausbeute 5,95 g (= 96%).

$C_{17}H_{24}ONBr$ Ber. C 60,34 H 7,15 Br 23,64%
Gef. „ 60,07 „ 7,23 „ 24,03%

Die aus dem Hydrobromid erhaltene freie Base schmilzt bei 113°.

3-Oxy-N-methyl-morphinan (VII).

3,0 g XIII werden mit 12 cm³ 100-proz. Phosphorsäure 72 Stunden auf 145° erwärmt. Nach dem Erkalten versetzt man die Lösung mit 30 cm³ Wasser und 40 cm³ konz. HCl, kocht 4 Stunden am Rückfluss und destilliert anschliessend innert 2 Stunden ca. 20 cm³ Salzsäure ab. Die mit Kohle behandelte Lösung wird filtriert, mit Ammoniak alkalisch gestellt und rasch 2mal mit je ca. 100 cm³ Benzol ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Benzols im Vakuum reibt man den Rückstand (2,8 g) mit 2—3 cm³ Chloroform an, saugt die krystallisierte Base VII ab und wäscht die Krystalle mit wenig Chloroform und Aceton aus. Ausbeute 1,8 g (= 60% der Theorie). Smp. 241—249°. Nach Umlösen aus Alkohol 251—253°. Hydrobromid Smp. 193—195°.

Die Mischproben mit dem 3-Oxy-N-methyl-morphinan (VII) aus den anderen Synthesen geben keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *Dr. H. Waldmann*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Auf verschiedenen Wegen wurden Oxyderivate der N-Alkyl-morphinane gewonnen. Unter diesen zeichnet sich das 3-Oxy-N-methyl-morphinan durch besonders intensive und langanhaltende analgetische Wirkung aus, die auch bei oraler Verabreichung hervortritt.

Chemische Forschungslaboratorien der
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel.