

Michael Bös, Wilhelm Fleischhacker* und Martin Kratzel

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien,
 Währingerstraße 10, A-1090 Wien, Österreich
 Eingegangen am 18. Februar 1982

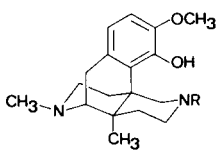
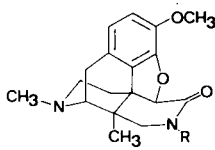
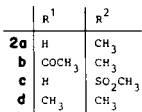
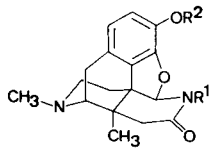
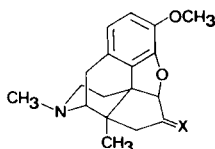
Ausgehend von **1a** werden durch Ringerweiterungsreaktionen neue *N*-heterocyclische Codeinonderivative erhalten.

J. Heterocyclic Chem., **19**, 1113 (1982).

Neben der in einer vorhergehenden Arbeit beschriebenen Homologisierung von 14-Methyl-*C-nor*-dihydrocodeinon **1a** mit Diazomethan (1) untersuchten wir auch Ringerweiterungsreaktionen, die unter Insertion eines Stickstoffatoms in den Ring C zu Azacodeinonen führen.

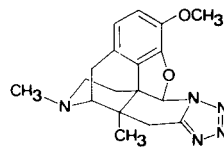
1. Beckmann-Reaktion.

Das allgemein übliche Beckmann-Reagens Polyphosphorsäure, das bereits von Bogner, *et al.* (2) zur Umlagerung des Dihydrocodeinonoxims eingesetzt wurde, ergab an **1b** präparativ unbefriedigende Ausbeuten an Lactam **2a**. Eine wesentliche Ausbeutesteigerung konnte durch Verwendung von Phosphorpentoxid in Methansulfonsäure (3) erzielt werden. Da die Konfiguration des Ausgangsoxims **1b** vorerst nicht sichergestellt war, mußte zwischen den Lactamen **2a** und **3a** als Endprodukt differenziert werden. Die ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung fällt die Entscheidung zugunsten von **2a**, da das 5-H-Proton durch Kopplung mit dem vicinalen Proton am Stickstoff als Dublett erscheint, außerdem führt ein Wasserstoff/Deuterium-Austausch zu einem singulettischen Signal. Eine weitere Bestärkung des Strukturvorschlages ergab sich durch Acetylierung des Lactamstickstoffes, da die beobachtete signifikante Tieffeldverschiebung des 5-H im Kernresonanzspektrum des Acetylierungsproduktes nur mit Struktur **2b** und nicht mit **3b** vereinbar war.

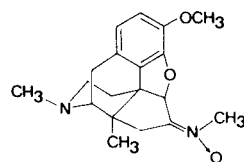


Der Umstand, daß durch Verlängerung der Reaktionszeit bei der Beckmann-Umlagerung zunehmend Ether-spaltung der 3-Methoxygruppe und Veresterung zum Methansulfonat **2c** beobachtet wurde, ließ die Notwendigkeit erkennen, die Umsetzungszeit exakt einzuhalten, um optimale Ausbeuten an Beckmann-Produkt **2a** zu erzielen.

Die Reduktion des Lactams **2a** war zunächst als zusätzlicher Strukturbeweis gedacht, verlief aber insofern unerwartet, als nicht nur Reduktion zum sekundären Amin, sondern auch reduktive Öffnung der Etherbrücke unter Bildung von **4a** erfolgte. Interessanterweise absorbiert das 5α-H-Proton (als Dublett durch geminale Kopplung mit 5β-H) in einer dem 5-H-Signal im Lactam **2a** vergleichbaren Signallage, was nur dadurch erklärbar ist, daß dieses Proton genau in der Ebene des aromatischen Ringes liegt und auf diese Weise eine deutliche Tieffeldverschiebung erfährt (4). Das geminale 5β-H-Proton konnte nach Deuteriumoxid-Austausch durch Doppelresonanzexperimente geortet werden und absorbiert im erwarteten Bereich von Methylenprotonen mit benachbartem Stickstoffatom.



5



6

2. Schmidt-Reaktion.

Die Schmidt-Reaktion am Keton **1a** machte neben **2a** auch das isomere Lactam **3a** in geringer Ausbeute zugänglich. Durch Anwendung eines 6molaren Natriumazidüberschusses konnte das Tetrazol **5** isoliert werden, das sowohl die Strukturelemente eines Analgetics vom Morphin-typ, als auch eines respiratorischen Stimulans vom Typ Pentetrazol enthält. Für den Fall, daß durch die Fusion mit dem Tetrazolring die analgetische Wirkung nicht verloren geht, könnte auf diese Weise eine Minderung der unerwünschten Atemdepression von Morphoanalgetica erzielt werden. Die Darstellung des Tetrazols **5** konnte auch hier durch Anwendung einer Phosphorpentoxid/Methansulfonsäure/Natriumazid-Mischung gegenüber der herkömmlichen Methode mit Natriumazid und Polyphosphorsäure wesentlich verbessert werden.

3. Nitronumlagerung.

Das am Stickstoff methylierte Lactam **2d** erhielten wir sowohl durch thermische, als auch durch photochemische Umlagerung des *N*-Methylnitrons **6**. Die Bestätigung der Struktur **2d** ergab sich durch *N*-Methylierung des durch Beckmann-Umlagerung gewonnenen Lactams **2a**, dessen Piperidin-Stickstoff vorteilhafterweise durch Vorliegen eines 14-substituierten Morphinderivatives vor Quartärisierung geschützt ist (5). Das konstitutionsisomere *N*-Methylactam **3c** konnte bei der Umsetzung des Nitrons **6** nicht isoliert werden. In Analogie zur Reduktion von **2a** führt die Umsetzung des Lactams **2d** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Amin **4b**.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heiztischmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren wurde mit Hilfe der Spektrometer Perkin-Elmer 237 und 298 durchgeführt. Zur Aufzeichnung der ¹H-NMR-Spektren kam das Varian EM 390 zur Anwendung. Als innerer Standard wurde Tetramethylsilan verwendet. Die Massenspektren wurden von Herrn F. Slechta am Varian MAT 111 aufgenommen; die Elementaranalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak, Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien, durch geführt, wofür wir zu Dank verpflichtet sind. Die präparative Dünnschichtchromatographie erfolgte an Aluminiumoxid PF₂₅₄ (Schichtdicke: 1,7-2,5 mm). Als Trockenmittel wurde Natriumsulfat verwendet.

14-Methyl-*C-nor*-dihydrocodeinon-oxim (**1b**).

Eine Lösung von 1 g **1a** und 1 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 50 ml Methanol wird eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das nach Eindampfen verbleibende Oxim-hydrochlorid wird in heißem Wasser gelöst. Man alkalisiert mit Natriumcarbonat zur Ausfällung der Base und gewinnt das Oxim durch Saugfiltration. Farblose Kristalle aus Methanol, Schmelzpunkt 219-223°, Ausbeute 980 mg (93% der Theorie); IR (Kaliumbromid): 3260 cm⁻¹ (OH); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) 6,63 (AB-Signal, 2H, 1-H, 2-H), 5,00 (s, 1H, 5-H), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 2,35 (s, 3H, NCH₃), 1,27 (s, 3H, CCH₃).

Anal. Ber. für C₁₈H₂₂O₃N₂ (314,39): C, 68,77; H, 7,05; N, 8,92. Gef.: C, 68,43; H, 6,92; N, 8,97.

(5*R*,9*R*,13*S*,14*R*)-4,5-Epoxy-3-methoxy-14,17-dimethyl-6-aza-morphinan-7-on (**2a**).

Während eines Zeitraumes von einer Stunde werden 300 mg **1b** in kleinen Portionen in 3 g gut gerührte Phosphorpentoxid/Methansulfonsäure (1 + 10) (3) eingetragen. Nach zweistündigem Erhitzen auf 100° läßt man erkalten, alkalisiert mit 6*N* Natronlauge, extrahiert mit Chloroform und dampft die organische Phase ein. Aus Methanol farblose Nadeln, Ausbeute 280 mg (94% der Theorie), Schmelzpunkt 248-250°; IR (Kaliumbromid): 1675 cm⁻¹ (Amid); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) 6,73 (s, 2H, 1-H, 2-H), 5,48 (d, J = 3 Hz, 1H, 5-H), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 2,34 (s, 3H, NCH₃), 1,45 (s, 3H, CCH₃); MS: m/e = 314 (M⁺).

Anal. Ber. für C₁₈H₂₂O₃N₂ (314,39): C, 68,77; H, 7,05; N, 8,92. Gef.: C, 68,52; H, 7,08; N, 8,89.

(5*R*,9*R*,13*S*,14*R*)-6-Acetyl-4,5-epoxy-3-methoxy-14,17-dimethyl-6-aza-morphinan-7-on (**2b**).

Eine Lösung von 300 mg **2a** in Acetanhydrid wird nach Zusatz einer Spatelspitze wasserfreien Natriumacetats 90 Minuten zum Sieden erhitzt. Man dampft ein, nimmt in Wasser auf und alkalisiert mit Nat-

riumcarbonat. Nach Extraktion mit Chloroform wird die organische Phase eingedampft, Ausbeute 280 mg (83% der Theorie) eines farblosen, nicht kristallisierenden Öls; IR (Kaliumbromid): 1705, 1725 cm⁻¹ (Imid); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) 6,93 (AB-Signal, 2H, 1-H, 2-H), 6,32 (s, 1H, 5-H), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 2,50 (s, 3H, COCH₃), 2,35 (s, 3H, NCH₃), 1,43 (s, 3H, CCH₃); MS: m/e = 356 (M⁺).

(5*R*,9*R*,13*S*,14*R*)-4,5-Epoxy-3-mesyloxy-14,17-dimethyl-6-aza-morphinan-7-on (**2c**).

Man erhitzt 300 mg **1b** in 3 g Phosphorpentoxid/Methansulfonsäure 100 Stunden auf 100° und chromatographiert das Rohöl mit Benzol/Triethylamin (95 + 5) als Laufmittel. Elution der Zone geringster Wanderungsgeschwindigkeit mit Methanol/Chloroform ergibt 180 mg (72% der Theorie) **2c**. Farblose Kristalldrusen aus Methanol, Schmelzpunkt 201-202°; IR (Kaliumbromid): 1685 (Amid), 1360 cm⁻¹ (Sulfonat); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) 7,03, 6,88 (AB-System, J_{1,2} = 9 Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5,65 (s, 1H, 5-H), 3,14 (s, 3H, OSO₂CH₃), 2,35 (s, 3H, NCH₃), 1,47 (s, 3H, CCH₃); MS: m/e = 378 (M⁺).

Anal. Ber. für C₁₈H₂₂N₂O₅S (378,45): C, 57,13; H, 5,86; N, 7,40. Gef.: C, 56,92; H, 5,70; N, 7,24.

Elution der zweiten Zone mit Methanol/Chloroform liefert 40 mg (13% der Theorie) **2a**.

(5*R*,9*R*,13*S*,14*R*)-4,5-Epoxy-3-methoxy-6,14,17-trimethyl-6-aza-morphinan-7-on (**2d**).

Zu 210 mg **2a**, 70 mg Triethylbenzylammoniumchlorid, 15 ml Benzol und 1 ml 4*N* Natronlauge werden unter kräftigem Rühren 0,4 ml Methyljodid zugegeben. Man erhitzt auf 40-50° unter Rückfluß und setzt während der Gesamtreaktionszeit von 24 Stunden noch zweimal je 0,4 ml Methyljodid und 0,2 ml 4*N* Natronlauge zu. Anschließend trennt man die Phasen, extrahiert die wäßrige Phase mit Benzol, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Öl kristallisiert man aus Ethylacetat. Farblose Würfel, Ausbeute 110 mg (50% der Theorie), Schmelzpunkt 186-188°; IR (Kaliumbromid): 1655 cm⁻¹ (Amid); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) 6,73 (AB-Signal, 2H, 1-H, 2-H), 5,39 (s, 1H, 5-H), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 3,05 (s, 3H, Amid-CH₃), 2,36 (s, 3H, NCH₃), 1,42 (s, 3H, CCH₃); MS: m/e = 328 (M⁺).

Anal. Ber. für C₁₉H₂₄N₂O₃ (328,44): C, 69,48; H, 7,38; N, 8,53. Gef.: C, 69,16; H, 7,20; N, 8,31.

14-Methyl-*C-nor*-dihydrocodeinon-*N*-methyl-nitron (**6**).

Man löst 1 g **1a** mit 1 g *N*-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid in 50 ml Methanol und erhitzt eine Stunde unter Rückfluß. Nach Abdestillation des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Natriumcarbonat alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Umkristallisation aus Ethylacetat liefert 1,07 g (98% der Theorie) **6** in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 140-142°; ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) 6,64 (AB-Signal, 2H, 1-H, 2-H), 5,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H, 5-H), 3,83 (s, 6H, OCH₃, Nitron-CH₃), 2,36 (s, 3H, NCH₃), 1,33 (s, 3H, CCH₃); MS: m/e = 346 (M⁺).

Anal. Ber. für C₁₉H₂₄N₂O₃·H₂O (346,4): C, 65,87; H, 7,58; N, 8,08. Gef.: C, 66,14; H, 7,29; N, 8,00.

Umlagerung von **6**.

1) Thermische Umlagerung.

Es werden 300 mg **6** in 10 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 190 mg *p*-Tosylchlorid versetzt. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und nimmt den Rückstand in Chloroform auf. Nach wiederholtem Waschen mit Natriumcarbonatlösung wird die organische Phase im Vakuum zur Trockene gebracht. Man erhält 270 mg (86% der Theorie) **2d**.

2) Photo-Umlagerung.

Eine Lösung von 300 mg **6** in 350 ml Methanol wird in einem Photo-Reaktor mit Flüssigkeitszwangsumwälzung mit einer Quecksilber-Nieder-

drucktauchlampe TNN 15/32 der Quarzlampen GmbH Hanau 3 Stunden bestrahlt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und das Öl mit Benzol/Methanol (9 + 1) als Laufmittel chromatographiert. Elution der Zone geringerer Wanderungsgeschwindigkeit mit Methanol/Chloroform liefert 130 mg (40% der Theorie) **2d**. Aus der zweiten Zone können 30 mg **1a** eluiert werden.

(9R,13S,14R)-4-Hydroxy-3-methoxy-14,17-dimethyl-6-aza-morphinan (**4a**).

In 25 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 300 mg **2a** gelöst, mit 30 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Hydridüberschuß wird unter Eiskühlung und heftigem Rühren durch vorsichtiges Zutropfen von Wasser zerstört. Man filtriert und dampft die Lösung ein. Kristallisation aus Dichlormethan/Petrolether ergibt 193 mg (67% der Theorie) **4a** in Form farbloser Würfel vom Schmelzpunkt 175-177°; IR (Kaliumbromid): 3420 cm⁻¹ (OH); ¹H-NMR (Deuteriochloroform + Deuteriumoxid): δ (ppm) 6,66 (AB-Signal, 2H, 1-H, 2-H), 4,45 (d, J_{5α,5β} = 13,5 Hz, 1H, 5α-H), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 2,73 (d, 1H, 5β-H), 2,23 (s, 3H, NCH₃), 1,46 (s, 3H, CCH₃); MS: m/e = 302 (M⁺).

Anal. Ber. für C₁₈H₂₂O₂N₂ (302,22): C, 71,47; H, 8,67; N, 9,27. Gef.: C, 71,19; H, 8,74; N, 9,22.

(9R,13S,14R)-4-Hydroxy-3-methoxy-6,14,17-trimethyl-6-aza-morphinan (**4b**).

Eine Lösung von 300 mg **2d** in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran wird mit 30 mg Lithiumaluminiumhydrid 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach vorsichtiger Zerstörung des Hydridüberschusses wird filtriert und im Vakuum zur Trockene gebracht. Aus Dichlormethan farblose Kristalle, Ausbeute 180 mg (62% der Theorie), Schmelzpunkt 154°; IR (Kaliumbromid): 3430 cm⁻¹ (OH); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) 6,62 (AB-Signal, 2H, 1-H, 2-H), 4,25 (d, J_{5α,5β} = 12 Hz, 1H, 5α-H), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 2,29 (s, 3H, 17-NCH₃), 2,25 (s, 3H, 6-NCH₃), 2,12 (d, 1H, 5β-H), 1,39 (s, 3H, CCH₃); MS: m/e = 316 (M⁺).

Anal. Ber. für C₁₉H₂₄O₂N₂ (316,24): C, 72,10; H, 8,92; N, 8,86. Gef.: C, 71,89; H, 8,97; N, 8,80.

Schmidt-Reaktion an **1a**.

Eine Verreibung von 1,0 g **1a** mit 1,5 g Natriumazid wird mit 10 g Polyphosphorsäure 24 Stunden bei 65° zur Reaktion gebracht. Man löst das Gemisch in wenig Wasser, alkalisiert mit Natriumcarbonat auf pH = 8 und extrahiert zuerst mit Benzol, schließlich mit Dichlormethan. Die organischen Phasen werden vereinigt und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Öl wird chromatographiert (Laufmittel: Benzol/Triethylamin = 95 + 5). Es werden 4 Zonen erhalten, die nach Elution mit Methanol/Chloroform folgende Verbindungen liefern (die Bezifferung der Zonen entspricht steigender Wanderungsgeschwindigkeit):

Zone 1: (5R,9R,13S,14S)-4,5-Epoxy-3-methoxy-14,17-dimethyl-7-aza-morphinan-6-on (**3a**); aus Methanol farblose Kristalle, Ausbeute 95 mg (9% der Theorie) Schmelzpunkt 208-210°; IR (Kaliumbromid): 1685 cm⁻¹ (Amid); ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) 6,67 (s, 2H, 1-H, 2-H), 4,56 (s, 1H, 5-H), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 2,32 (s, 3H, NCH₃), 1,46 (s, 3H, CCH₃); MS: m/e = 314 (M⁺).

Anal. Ber. für C₁₈H₂₂O₃N₂ (314,42): C, 68,79; H, 7,01; N, 8,92. Gef.: C, 68,56; H, 7,06; N, 8,87.

Zone 2: 25 mg (2,5% der Theorie) **2a**.

Zone 3: nicht identifiziert.

Zone 4: (5R,9R,13S,14R)-Tetrazo- $[1',5';6,7]$ -4,5-epoxy-3-methoxy-14,17-dimethyl-6-aza-morphinan (**5**); aus Methanol/Wasser farblose Kristalle, Ausbeute 170 mg (15% der Theorie), Schmelzpunkt 175°; ¹H-NMR (Deuteriochloroform): δ (ppm) 6,78 (s, 2H, 1-H, 2-H), 6,44 (s, 1H, 5-H), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 2,43 (s, 3H, NCH₃), 1,28 (s, 3H, CCH₃); MS: m/e = 339 (M⁺).

Anal. Ber. für C₁₈H₂₁O₂N₅ (339,21): C, 63,68; H, 6,24; N, 20,65. Gef.: C, 63,49; H, 6,14; N, 20,84.

(5R,9R,13S,14R)-Tetrazo- $[1',5';6,7]$ -4,5-epoxy-3-methoxy-14,17-dimethyl-6-aza-morphinan (**5**).

Eine Verreibung von 300 mg **1a** mit 450 mg Natriumazid wird unter intensivem Rühren in 10 g Phosphorpentoxid/Methansulfonsäure eingetragen. Nach 90minütiger Reaktion bei Raumtemperatur wird 24 Stunden auf 60° erhitzt. Man alkalisiert mit 4N Natronlauge auf pH = 8-9 und extrahiert mit Chloroform. Ausbeute 280 mg (82% der Theorie) **5**.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) W. Fleischhacker und B. Richter, *Monatsh. Chem.*, **111**, 1307 (1980).
- (2) R. Bognar, S. Makleit, L. Radics und I. Seki, *Magy. Kem. Foly.*, **79**, 250 (1973).
- (3) P. E. Eaton, G. R. Carlson und J. T. Lee, *J. Org. Chem.*, **38**, 4071 (1973).
- (4) W. Fleischhacker und B. Richter, *Chem. Ber.*, **113**, 3869 (1980).
- (5) W. Fleischhacker und A. Klement, *Monatsh. Chem.*, **108**, 1443 (1977).

English Summary.

Ring expansion reactions of 14-methyl-*C-nor*-dihydrocodeinone **1a** led to new *N*-heterocyclic codeinone derivatives.