

Reaktionen von Tosyl- bzw. Mesyl-Derivaten in der Morphin-Reihe*, 9. Mitt.**:

Die Darstellung von Isothiocyanato-Derivaten

Von

R. Bognár, S. Makleit, T. Mile und L. Radics***

Aus dem Institut für Organische Chemie der Lajos-Kossuth-Universität,
Debrecen 10, Ungarn

(Eingegangen am 21. April 1971)

*Reactions of Tosyl and Mesyl Derivatives in the Morphine
Series. IX. Preparation of Isothiocyanato Derivatives.*

By reacting 6-O-tosyl codeine or 3-O-acetyl-6-O-tosyl morphine with KSCN in acetone the hitherto unknown 8-deoxy-8-isothiocyanato-pseudocodeine (**1**) and 3-O-acetyl-8-deoxy-8-isothiocyanato-pseudomorphine respectively were prepared. Treatment of the products with NaOCH₃ yields N-alkylthiocarbaminic acid esters. Asymmetrically substituted thiocarbamides were obtained by reaction of 8-deoxy-8-isothiocyanato-pseudocodeine with various amines, and a thiosemicarbazide by reaction with hydrazine.

Proof of the position of the isothiocyanato group was afforded by an alternative synthesis of **1** from 8-deoxy-8-azido-pseudocodeine (of known structure) by treatment with CS₂ in the presence of triphenylphosphine.

The structures of the new morphine derivatives with modified ring C were also supported by IR and NMR studies.

As the formation of the isothiocyanato derivatives by an S_N2' mechanism would contravene the so-called cis-rule, an S_N2 + S_N1' mechanism is more probable; S_N2 kinetics were determined experimentally. By preparing the assumed intermediate **a** and studying its reactions it is hoped to obtain further confirmation of the mechanism.

Aus 6-O-Tosyl-codein bzw. 3-O-Acetyl-6-O-tosyl-morphin und KSCN wurden in Aceton das bisher noch nicht bekannte 8-Desoxy-8-isothiocyanato-pseudo-codein (**1**) und 3-O-Acetyl-

* Diese Mitteilung ist Herrn Prof. Dr. M. Pailer zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

** 8. Mitt.: R. Bognár, S. Makleit und L. Radics, *Magy. Kém. Foly.* **76**, 461 (1970) und *Acta Chim. Hung.* **67**, 63 (1971).

*** Zentral-Chemisches Forschungsinstitut der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest.

-8-desoxy-8-isothiocanato-pseudo-morphin dargestellt, die mit NaOCH_3 in N-Alkyl-thiocarbaminaten übergingen. Aus 8-Desoxy-8-isothiocyanato-pseudocodein wurden mit verschiedenen Aminen asymmetrisch-disubstituierte Thiocarbamide gewonnen, mit Hydrazin ein Thiosemicarbazid.

Die Stellung der Isothiocyanato-Gruppe wurde dadurch bewiesen, daß **1** auch aus 8-Desoxy-8-azido-pseudo-codein (mit bekannter Struktur) mit CS_2 in Gegenwart von Triphenylphosphin erhalten wurde.

Die Struktur der im Ring C modifizierten, neuen Morphin-Derivate wurde auch mit IR- und NMR-Untersuchungen gestützt.

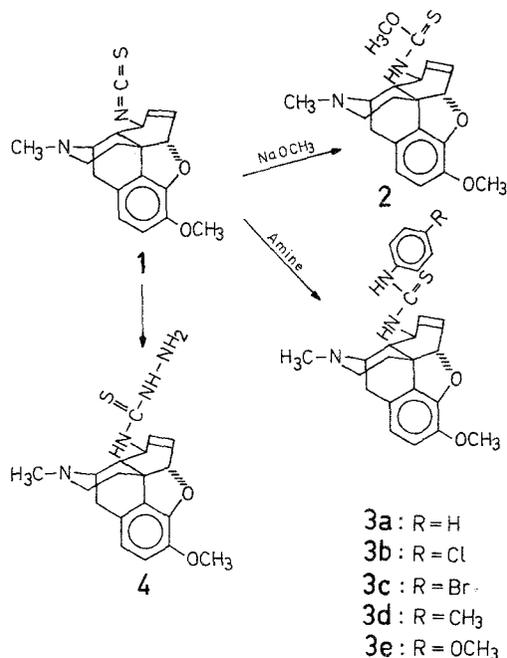
Da bei der Bildung der Isothiocyanato-Derivate ein $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Mechanismus im Gegensatz zu der sogenannten cis-Regel stünde, ist eine Reaktion vom Typ $\text{S}_{\text{N}}2 + \text{S}_{\text{N}}1'$ wahrscheinlich; experimentell wurde $\text{S}_{\text{N}}2$ -Kinetik gemessen. Durch die Darstellung des angenommenen Intermediärprodukts **a** und die Untersuchung seiner Reaktionen soll der Mechanismus weiter bestätigt werden.

In der vorliegenden Mitteilung beschäftigen wir uns mit weiteren Reaktionen der 6-O-Tosyl-, bzw. 6-O-Mesyloxy-Derivate der Morphin-Reihe mit Nucleophilen, und zwar mit der Darstellung der bisher unbekanntenen Isothiocyanato-Derivate und deren weiteren Umwandlungen.

Der Austausch der Tosyloxy-, bzw. Mesyloxygruppe gegen Thiocyanat wurde auf anderen Gebieten der Chemie (Steroide, Kohlenhydrate) mit Erfolg angewandt¹⁻⁶. Je nach Reaktions- und Strukturbedingungen bildeten sich bei Umsetzungen mit Thiocyanat-Anion Isothiocyanato-Derivate⁷.

Auch im Fall der Mohn-Alkaloide haben wir aus 6-O-Tosyl-codein⁸ mit KSCN in Aceton nicht ein Thiocyano-, sondern ein Isothiocyanato-Derivat erhalten, das 8-Desoxy-8-isothiocyanato-pseudo-codein (**1**). Die Struktur der Verbindung ergab sich einerseits aus der Reaktion mit Natrium-methylat, die nicht zu einer Verbindung mit Disulfid-Charakter führte¹, sondern zu einem Ester, N-(8-Desoxy-pseudo-codeinyl)-thiocarbaminsäure-methylester (**2**); mit Anilin, p-Chlor-anilin, p-Brom-anilin, p-Toluidin und p-Anisidin kamen wir zu Thiocarbamid-Derivaten: N-(8-Desoxy-pseudo-codeinyl)-N'-phenyl-thiocarbamid (**3 a**), N-(8-Desoxy-pseudo-codeinyl)-N'-(p-chlor-phenyl)-thiocarbamid (**3 b**), N-(8-Desoxy-pseudo-codeinyl)-N'-(p-brom-phenyl)-thiocarbamid (**3 c**), N-(8-Desoxy-pseudo-codeinyl)-N'-(p-toluyloxy)-thiocarbamid (**3 d**) und N-(8-Desoxy-pseudo-codeinyl)-N'-(p-methoxy-phenyl)-thiocarbamid.

Mit Hydrazin gewannen wir schließlich das N-(8-Desoxy-pseudo-codeinyl)-thiosemicarbazid (**4**).



Die Struktur von **2** ergab sich aus dem NMR-Spektrum. Chemische Verschiebungen (δ -Werte in ppm): H-5 4,94; H-6 5,75; H-7 5,71; H-8 4,61; H-14 2,21.

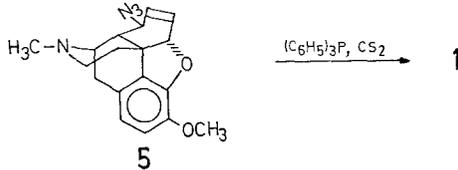
Kopplungskonstanten (in Hz): $J_{5,6}$ 2,75; $J_{5,7} \approx 0,5$; $J_{5,8}$ 1,95; $J_{6,7}$ 10,3; $J_{6,8} \approx 1$; $J_{7,8}$ 1,15; $J_{8,NH}$ 10,5; $J_{9,14}$ 2,8.

Die Werte entsprechen den von *Batterham* und Mitarb.¹² auf dem Gebiet der Codein-Isomeren und ihrer Derivate angegebenen Daten; sie beweisen eindeutig, daß der Substituent am C-8 sitzt und seine sterische Lage.

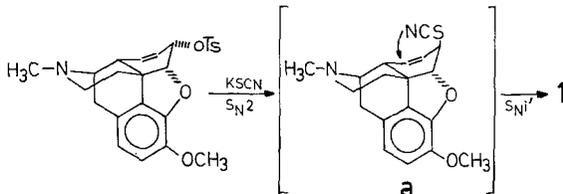
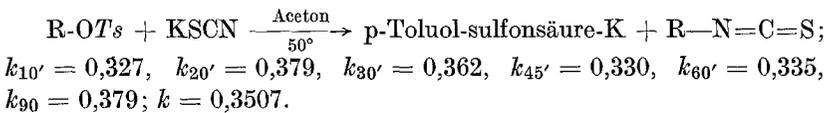
Die Struktur des Substituenten beweist das bei $\delta = 6,39$ ppm erscheinende Dublett, das für das N—H-Proton charakteristisch ist und das bei Zugabe von D₂O aus dem Spektrum verschwindet. Die Kopplungskonstante zwischen NH-Proton und H-8 beträgt $J = 10,5$ Hz, was durch Spin-Entkopplung sowie auch durch Austausch gegen Deuterium erwiesen wurde. In beiden Fällen geht das dem H-8 entsprechende Pseudotriplett in ein Dublett über. Der Substituent ist über das N-Atom an den C-8 gebunden; es handelt sich also um eine Kupplung von vicinalen Protonen (Varian, 100 Mc).

Auch die Struktur von **3 b** wurde mit dem NMR-Spektrum (es entspricht oben angeführten Daten) und dem IR-Spektrum, die Struktur der Verbindungen **3 a—e** mit den IR-Spektren: 3325, 3350 (Schulter), 3372 cm⁻¹, bewiesen.

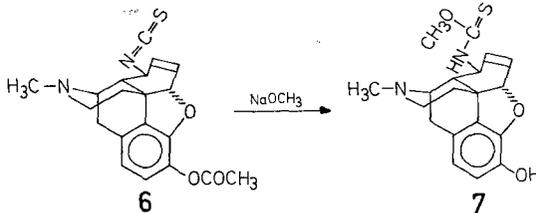
Die Stellung der Isothiocyanato-Gruppe folgt weiterhin aus der Tatsache, daß wir aus dem früher beschriebenen 8-Desoxy-8-azido-pseudo-codein (**5**)⁹ mit gesicherter Konstitution mit CS₂ in Gegenwart von Triphenylphosphin¹⁰ eine mit **1** identische Verbindung erhielten, die mit p-Chlor-anilin weiter in **3 b** übergeführt werden konnte.



Eine Bildung der Isothiocyanato-Derivate **1** nach einem S_N2'-Mechanismus stünde im Gegensatz zu der sogenannten *cis*-Regel¹¹; wahrscheinlicher ist es also, daß eine zusammengesetzte Reaktion vom Typ S_N2 + S_Ni' vorliegt; der S_N2-Mechanismus wurde auch durch kinetische Messungen gestützt:



Die Darstellung des angenommenen Zwischenprodukts (**a**) und die Untersuchung seiner Reaktionen, somit die weitere Bestätigung des Mechanismus, ist im Gange.



Ein Teil der obigen Umwandlungen wurde auch vom 3-O-Acetyl-6-O-tosyl-morphin aus durchgeführt; so stellten wir das 3-O-Acetyl-8-desoxy-8-isothiocyanato-pseudo-morphin (**6**) dar, das wir nicht

kristallisiert erhalten konnten, das aber durch die Behandlung mit *N*-Natrium-methylat den gut kristallisierbaren *N*-(8-Desoxy-pseudo-morphinyl)-thiocarbaminsäure-methylester (7) ergab.

Wir möchten der Ungarischen Akademie der Wissenschaften sowie der Alkaloid-Fabrik von Tiszavasvári für die Unterstützung dieser Arbeit unseren Dank aussprechen. Ebenfalls danken wir dem Analytischen Laboratorium des Instituts für die Mikroanalyse sowie für die Aufnahmen und Auswertung der IR-Spektren, weiterhin dem Herrn *Géza Kiss* für seine sorgfältige technische Hilfe.

Experimenteller Teil

8-Desoxy-8-isothiocyano-codein (1)

a) 5,0 g 6-O-Tosyl-codein (0,011 Mol) und 2,12 g KSCN (0,022 Mol) in 100 ml absol. Aceton werden 2,5 Stdn. unter Rückfluß am Wasserbad erwärmt. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches wird filtriert und die Lösung zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 50 ml absol. Äther extrahiert und die äther. Lösung eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Äther gelöst, ggf. filtriert und eingedampft. 1,82 g (48,7%) **1**, Schmp. (aus Äther) 110—111°, $[\alpha]_D = +151,5^\circ$ (CHCl₃, *c* = 0,528).

C₁₉H₂₀O₂SN₂. Ber. N 8,23, S 9,48. Gef. N 8,32, S 9,45.

IR: N=C=S bei 2125 cm⁻¹.

b) 1,29 g (0,004 Mol) 8-Desoxy-8-azido-pseudo-codein (**5**), 19,9 ml CS₂ und 1,04 g Triphenylphosphin (0,004 Mol) werden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, eingedampft und der Rückstand mehrmals mit absol. Äther extrahiert. Die äther. Lösung wird eingedampft und der Rückstand aus absol. Äther kristallisiert. 0,75 g **1** (55,5%). Schmp. 109°.

Bei der Umsetzung mit *p*-Chlor-anilin bildete sich **3 b**, Schmp. 222°.

N-(8-Desoxy-pseudo-codeinyl)-thiocarbaminsäure-methylester (2)

2,2 g **1** wird in 44 ml *N*-Natrium-methylat 24 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen, anschließend 15 Min. unter Rückfluß erwärmt; dann wird eingedampft, der Rückstand mit Wasser verrieben und filtriert; nach dem Trocknen wird aus absol. Äthanol kristallisiert. 1,83 g (76%) **2**, Schmp. 174,5—175°, $[\alpha]_D = -100^\circ$ (CHCl₃, *c* = 0,2).

C₂₀H₂₄O₂SN₂. Ber. N 7,52, S 8,60, OCH₃ 16,66.
Gef. N 7,43, S 8,60, OCH₃ 16,66.

NMR: *J*_{8,NH} = 10,5 Hz.

Darstellung der Thiocarbamid-Derivate

340 mg **1** werden in 5 ml 96proz. Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 0,0015 Mol Amin in 5 ml 96proz. Äthanol 1 Stde. auf 50° erwärmt; nach dem Abkühlen wird abgesaugt. Zur Gewinnung von **3 a** wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Äther kristallisiert. **3 a**: 280 mg (64%), Schmp. 178—180°, $[\alpha]_D = -100^\circ$ (CHCl₃, *c* = 0,48).

C₂₅H₂₇O₂SN₃. Ber. N 9,68. Gef. N 10,16.

IR: 3325, 3350 (Schulter), 3372 cm^{-1} .

3 b: 390 mg (85,4%), Schmp. 223—224°, $[\alpha]_{\text{D}} = -78,6^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,534$).

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_3\text{SCl}$. Ber. N 8,97, Cl 7,57. Gef. N 8,96, Cl 7,26.

NMR: $J_{8,\text{NH}} = 10,5$ Hz.

3 c: 350 mg (68,3%), Schmp. 222°, $[\alpha]_{\text{D}} = -75,5^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,44$).

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{SBr}$. Ber. N 8,19, Br 15,59. Gef. N 7,94, Br 15,64.

3 d: 300 mg (66,9%), Schmp. 220—221°, $[\alpha]_{\text{D}} = -118^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,39$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$. Ber. N 9,39. Gef. N 9,94.

3 e: 350 mg (75,5%), Schmp. 214—216°, $[\alpha]_{\text{D}} = -104^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,506$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$. Ber. N 9,06. Gef. N 9,89.

N-(8-Desoxy-pseudo-codeinyl)-thiosemicarbazid (4)

340 mg **1** (0,001 Mol) wurde in 7 ml 96proz. Alkohol gelöst und nach der Zugabe von 0,1 ml 99proz. Hydrazinhydrat 1 Stde. bei 50° stehengelassen. Nach dem Abkühlen wird filtriert und mit wenig Wasser gewaschen; 300 mg (80%), Schmp. 140—145°, $[\alpha]_{\text{D}} = -122,5^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,379$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}$. Ber. N 15,07. Gef. N 14,82.

3-O-Acetyl-8-desoxy-8-isothiocyanato-pseudo-morphin (6)

3,9 g 3-O-Acetyl-6-O-tosyl-morphin (0,008 Mol) haben wir mit 1,56 g KSCN (0,016 Mol) in 78 ml absol. Aceton in der bei **1** beschriebenen Weise umgesetzt und aufgearbeitet; das gewonnene Produkt (**6**) kristallisierte nicht. 2,95 g (90%).

N-(8-Desoxy-pseudo-morphinyl)-thiocarbaminsäure-methylester (7)

Das rohe **6** wurde mit 50 ml *n*- NaOCH_3 24 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen, anschließend 15 Min. unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Eindampfen wird in 20 ml Wasser gelöst und filtriert. Das Filtrat wurde mit CO_2 behandelt, der Niederschlag filtriert, in $\text{CHCl}_3/\text{Äthanol}$ (2 : 1) gelöst und an einer Al_2O_3 -Säule (50 g) chromatographiert. Die Elution wird mit dem obigem Lösungsmittelgemisch durchgeführt. 1,3 g (50%) (aus absol. Äthanol), Schmp. 178°, $[\alpha]_{\text{D}} = -86,1^\circ$ (CHCl_3 : Äthanol = 2 : 1, $c = 0,476$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$. Ber. N 7,77, S 8,89. Gef. N 7,42, S 8,37.

Kinetische Messung: Für jede Probe werden 0,5 g 6-O-Tosyl-codein und 128,5 mg KSCN in Aceton bei 50° angewandt. Nach den verschiedenen, in der Tabelle angegebenen Reaktionszeiten wird das Reaktionsgemisch 2 Stdn. bei 0° stehengelassen, danach wird das ausgeschiedene Salz filtriert und gewogen. Wir bekamen konstante *k*-Werte, wenn wir die Reaktionsgleichung zweiter Ordnung anwandten.

$$k = \frac{1}{t} \frac{2,303}{a-b} \cdot \log \frac{b(a-x)}{a(b-x)}$$

a = Konzentration von KSCN in Mol/l ($a = 0,312$).

b = Konzentration von 6-O-Tosyl-codein in Mol/l ($b = 0,1102$) (Tab. 1).

Tabelle 1

Zeit (t)	p-Toluol-sulfon- säure-kalium, g	$a - x$	$b - x$	k
10 Min.	0,0719	0,0978	0,076	0,327
20 Min.	0,1210	0,0745	0,0527	0,379
30 Min.	0,1430	0,064	0,0422	0,362
45 Min.	0,1632	0,054	0,0326	0,330
60 Min.	0,1785	0,0472	0,0254	0,335
90 Min.	0,2018	0,0361	0,0143	0,379

Literatur

- ¹ A. Müller und A. Wilhelms, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 698 (1941).
- ² R. Charonnat und R. Bourdon, Bull. Soc. Chim. France **1958**, 719.
- ³ R. Bourdon, Bull. Soc. Chim. France **1958**, 719.
- ⁴ J. Hill, L. Hough und A. C. Richardson, Carbohydr. Res. **8**, 19 (1968).
- ⁵ A. Bertho, Ann. Chem. **714**, 155 (1968).
- ⁶ F. O. Bobbio und P. A. Bobbio, Chem. Ber. **101**, 4241 (1968).
- ⁷ O. Mumm und H. Richter, Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 843 (1940).
- ⁸ P. Karrer und G. Widmark, Helv. Chim. Acta **34**, 34 (1951).
- ⁹ R. Bognár und S. Makleit, Magyar Kém. Foly. **74**, 523 (1968); R. Bognár und S. Makleit, Acta Chim. Hung. **59**, 373 (1969).
- ¹⁰ L. Horner und A. Gross, Ann. Chem. **591**, 117 (1953).
- ¹¹ G. Stork und K. N. White, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 4609 (1956).
- ¹² T. J. Batterham, K. H. Bell und U. Weiss, Austral. J. Chem. **18**, 1799 (1965).