

Die spontane Etherbrückenöffnung an 7-Oxo-Morphinderivaten

Wilhelm Fleischhacker* und Erich Leitner

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien,
A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 29. August 1978. Angenommen 19. September 1978)

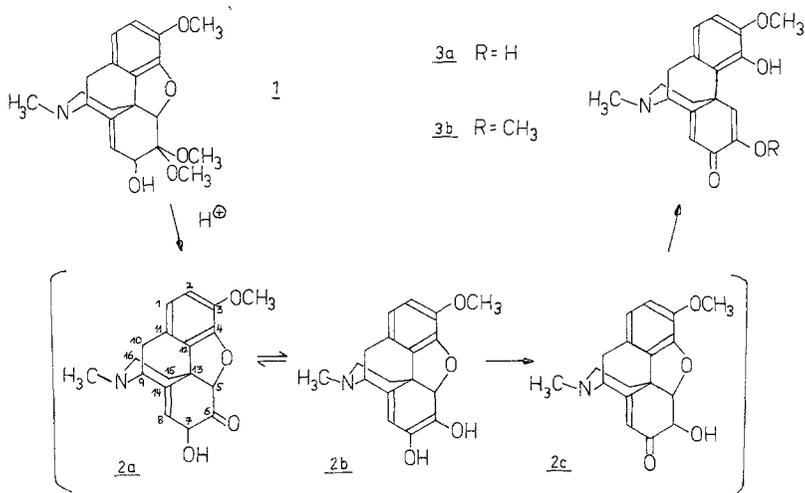
The Spontaneous Opening of the Ether-bridge in 7-oxo-morphine-derivates

The morphine derivatives **1**, **4**, **7** and **10** are potential precursors of 7-oxo-morphine derivatives. Attempts are described to obtain the unknown compounds **5**, **8**, **11** leading to the salutaridine derivatives **6**, **9** and **12**. Mechanism and principles are discussed and a new empiric rule is formulated.

(Keywords: 7-Oxo-morphine; Rearrangement; Salutaridine)

Einleitung

Es ist schon mehrfach beobachtet worden, daß Morphin-Derivate mit einer Carbonylgruppe am C-6 und einer Hydroxylgruppe am C-7, wie z. B. 7-Hydroxy-neopinon (**2a**) nicht beständig sind und spontan in das Dienon **3a** (Desmethyl-salutaridin) übergehen¹⁻⁴.

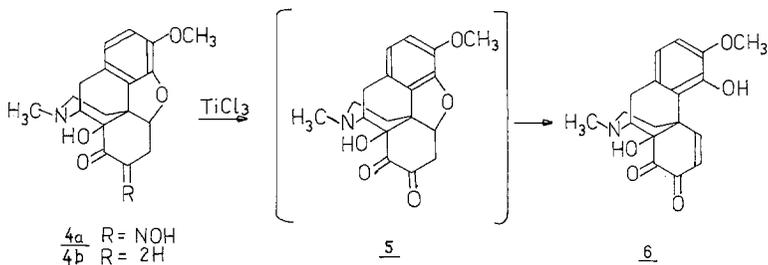


Außerdem stammt von *Takeda et al.*⁵ der Befund, daß der 7-Hydroxy-iseoneopin-methylether bei der Oxidation mit Mangandioxid Salutaridin (**3b**) liefert. Daraus haben wir die Annahme abgeleitet, daß nicht — wie früher vermutet — die 7-Hydroxy-6-on-Gruppierung, sondern nur die Carbonylgruppe am C-7 sowie ein Wasserstoffatom am C-6 die Voraussetzungen für diese spontane Umlagerungsreaktion darstellen. Auch die Etherbrückenöffnung an **2a** ist dadurch zwanglos erklärbar, da die tautomere Form **2c** die notwendigen strukturellen Gegebenheiten aufweist.

Allerdings mußte noch experimentell abgeklärt werden, ob nicht die spontane Etherbrückenöffnung durch die Sauerstofffunktion am C-6 begünstigt wird, wie dies für die reduktive Spaltung der Etherbrücke von mehreren Autoren behauptet wurde⁶⁻⁸.

Ergebnisse und Diskussion

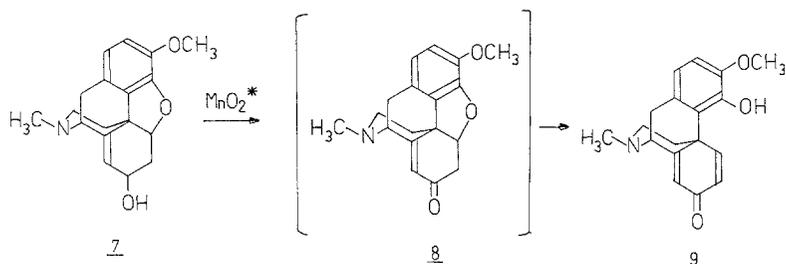
Zum Beweis für unsere Hypothese versuchten wir unmittelbare Vorstufen von 7-Oxo-Morphin-Derivaten ohne Sauerstofffunktion am C-6 zu synthetisieren, die dann unter möglichst milden Reaktionsbedingungen in die 7-Oxo-Verbindungen umgewandelt werden sollten. 6,7-Dihydro-7-hydroximino-14-hydroxy-pseudocodeinon (**4a**), das aus dem gegenüber der ursprünglichen Vorgangsweise⁹ in verbesserter Ausbeute zugänglich gemachten Pseudocodeinon **4b** durch α -Oximierung erhalten wird, geht jedoch bei der Behandlung mit Titantrichlorid¹⁰ in wäßrigem Medium glatt in 8,14-Dihydro-14-hydroxy-6-desmethoxy-8-oxo-salutaridin (**6**) über, ohne daß **5** gefaßt werden kann.



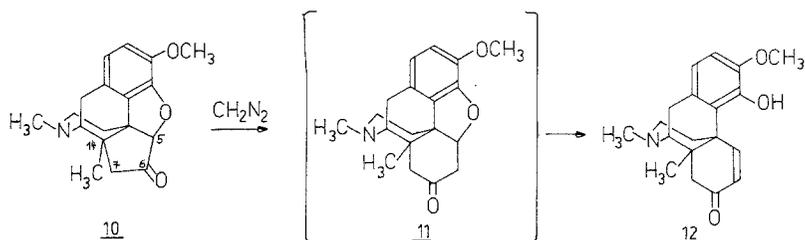
Die Oxidation von 7-Hydroxy-6-desoxy-neopin (**7**)⁵ mit aktiviertem Mangandioxid ergab ausschließlich 6-Desmethoxy-salutaridin (**9**); **8** konnte nicht nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse werden noch durch den Befund gestützt, daß bei der Ringerweiterungsreaktion an 14-Methyl-C-nor-dihydrocodeinon

(10) mit Diazomethan unter anderem auch durch Insertion einer Methylengruppe zwischen C-5 und C-6 das Salutaridin-Derivat **12** erhalten wurde¹¹. Damit ist nochmals⁴ gezeigt, daß weder die Doppelbindung C-8=C-14 noch eine Sauerstofffunktion an C-8 oder C-14

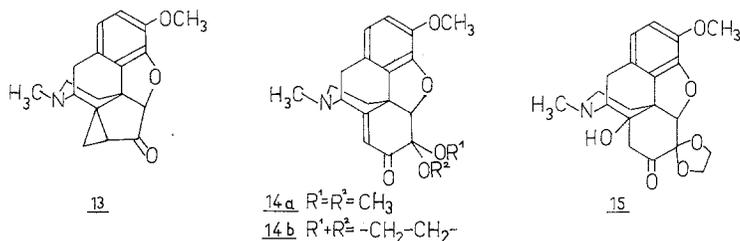


für die Etherbrückenöffnung relevant sind. Diese Feststellungen, die zusätzlich durch Untersuchungen an Ringerweiterungsprodukten des 7,14-Cyclo-dihydro-codeinons (**13**)¹² erhärtet werden, erlauben unter



Berücksichtigung der Stabilität von 7-Oxo-Derivaten, die am C-6 disubstituiert sind (**14a, b, 15**)^{13,14} die Formulierung folgender empirischer Regel:

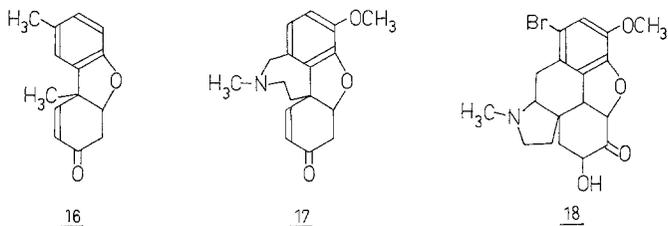
7-Oxo-Morphin-Derivate mit intaktem 4,5-Epoxy-morphinan-Grundgerüst, die am C-6 ein abspaltbares Wasserstoffatom besitzen,



sind nicht existenzfähig und lagern sich spontan um, wobei der Dihydrofuranring unter Ausbildung einer phenolischen Hydroxylgruppe und einer α,β -ungesättigten Ketongruppierung in Ring C geöffnet wird.

Diese Regel besitzt auch Relevanz für die Formulierung der Biosynthese der Morphin-Alkaloide, da 7-Oxo-Morphin-Derivate in Alternativwegen als Zwischenprodukte angenommen wurden¹⁵.

β -Keto-Ether sind zwar empfindliche Verbindungen, aber stets isolierbar. So eliminiert 3-Methoxy-cyclohexanon erst bei $\text{pH} > 7$ Methanol¹⁶. Widersprüchlich hiezu scheint auf den ersten Blick die Bildung des *Pummerer*-Ketons aus *p*-Kresol in sodaalkalischer Lösung zu sein¹⁷; es kommt jedoch auch bei dieser Verbindung einerseits in stärker alkalischem und andererseits in saurem Milieu zur Öffnung der Etherbrücke^{17, 18}. Da aber *Pummerer*-Keton (**16**), Narwedin (**17**)¹⁹ und 1-Brom-7-hydroxy-dihydro-metacodeinon (**18**)²⁰ in neutralem Medium



bei Raumtemp. stabil sind, muß das Vorhandensein des intakten 4,5-Epoxymorphinan-Grundgerüsts mit dem die Spannung verursachenden Piperidinring als Voraussetzung für das Eintreten der spontanen Etherbrückenöffnung angesehen werden²¹.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an KBr-Preßlingen mit einem Perkin-Elmer-237-Spektrometer. Die ¹H-NMR-Spektren wurden von einem Varian T 60 geliefert. Als Lösungsmittel diente CDCl₃, als innerer Standard *TMS*.

6,7-Dihydro-14-hydroxy-pseudocodeinon (**4b**)

487 mg 14-Hydroxypseudocodeinon⁹ in 5 ml Eisessig werden einer vorhydrierten Suspension von 30 mg 10proz. Palladium-Aktivkohle in 5 ml Eisessig zugefügt. Dann wird in Wasserstoffatmosphäre heftig gerührt, bis 1 Mol Wasserstoff aufgenommen ist. Man saugt den Katalysator ab, dampft im Vak. ein, nimmt den Rückstand in 2 ml Wasser auf, alkalisiert mit 2*N*-Na₂CO₃-Lösung und extrahiert mit Benzol und Dichlormethan. Aus Methanol 460 mg derbe Prismen; Schmp. 156–157 °C, Ausb. 94 %.

IR: 3425 cm⁻¹ (OH), 1706 cm⁻¹ (C=O).

NMR: H-1: AB-d, $\delta = 6,72$ ($J = 8$ Hz) (1); H-2: AB-d, $\delta = 6,55$ ($J_1 = 8$ Hz) (1); OH: s, $\delta = 4,88$ (1, austauschbar gegen D); H-5: m_q, $\delta = 4,79$ (1); OCH₃: s, $\delta = 3,83$ (3); H-9: d, $\delta = 3,42$ ($J_{10\alpha} = 6$ Hz) (1); H-10 β : AB-d, $\delta = 3,05$ ($J_{10\alpha} = 19$ Hz) (1); H-10 α : AB-dd, $\delta = 2,57$ ($J_9 = 6$ Hz; $J_{10\beta} = 19$ Hz) (1); NCH₃: s, $\delta = 2,35$ (3).

MS [m/e (%)] : 315 (100) M^+ , 287 (30), 229 (28), 316 (27), 242 (21), 272 (15), 230 (15), 241 (13).

6,7-Dihydro-7-hydroximinio-14-hydroxy-pseudocodeinon (4a)

100 mg Kalium werden portionsweise in 10 ml, von Stickstoff durchperltes absolutes *tert.* Butanol eingetragen. Man versetzt mit 380 mg **4b**, erwärmt auf 50°C (Bad) und tropft unter heftigem Rühren 0,2 ml Isoamylnitrit in 3 ml absolutem *tert.* Butanol rasch zu. Nach 10 h wird mit 2*N*-HCl auf pH = 5 angesäuert, nach einigen Minuten mit Na₂CO₃-Lösung neutralisiert, mit Chloroform ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vak. abgezogen. Aus Methanol 120 mg quaderförmige Kristalle; Schmp. 254–256°C, Ausb. 29%.

IR: 3410 cm⁻¹ (OH), 1720 cm⁻¹ (O=C—C=NOH).

NMR: H-1,2: AB-qu, $\delta = 6,61$ (2); OH: breites Signal, $\delta = 5,78$ (2); H-5: breites Signal, $\delta = 4,85$ (1); OCH₃: s, $\delta = 3,73$ (3); NCH₃: s, $\delta = 2,35$ (3).

MS [m/e (%)] : 230 (100) δ , 315 (60), 70 (60), 327 (53), 344 (35) M^+ , 328 (35), 229 (35), 231 (30).

8,14-Dihydro-14-hydroxy-6-desmethoxy-8-oxo-salutaridin (6)

30 mg **4a** werden in 0,5 ml Wasser aufgenommen und mit 1 ml 15proz. Titantrichloridlösung versetzt. Nach 11 h Stehen bei Raumtemp. wird mit NaHCO₃ neutralisiert, mit Chloroform ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vak. eingedampft. 14 mg farbloses Öl, Ausb. 49%.

IR: 1720 cm⁻¹ (O=C—C=O), 1645 cm⁻¹ (C=C).

NMR: H-5: d, $\delta = 8,63$ ($J_6 = 10$ Hz) (1); H-1,2: s, $\delta = 6,73$ (2); H-6: d, $\delta = 6,48$ ($J_5 = 10$ Hz) (1); OH: m_c, $\delta = 5,47$ (2, austauschbar gegen D); OCH₃: s, $\delta = 3,86$ (3); NCH₃: s, $\delta = 2,50$ (3).

6-Desmethoxy-salutaridin (9)

117 mg **7^b** in 20 ml Chloroform werden mit 0,8 g aktiviertem Braunstein* versetzt und 22 h bei Raumtemp. kräftig gerührt. Es wird abgesaugt, eingengt, neuerlich filtriert und schließlich im Vak. eingedampft. Man erhält ein gelbstichiges Öl, das an der Luft nur kurze Zeit beständig ist. 55 mg, Ausb. 47%.

IR: 3440 cm⁻¹ (OH), 1680 cm⁻¹ (C=C—CO—C=C).

NMR: H-5: d, $\delta = 8,50$ ($J_6 = 11$ Hz) (1); H-1,2: AB-qu, $\delta = 6,53$ ($J_{1,2} = 8$ Hz) (2); H-6: d, $\delta = 6,52$ ($J_5 = 11$ Hz) (1); H-8: s, $\delta = 6,27$ (1); OH s, $\delta = 6,27$ (1); OCH₃: s, $\delta = 3,80$ (3); NCH₃: s, $\delta = 2,50$ (3).

Literatur

- ¹ M. Gates und M. S. Shepard, J. Amer. Chem. Soc. **84**, 4125 (1962).
- ² W. Fleischhacker, F. Vieböck und F. Zeidler, Mh. Chem. **101**, 1215 (1970).
- ³ D. E. Rearick und M. Gates, Tetrahedron Lett. **1970**, 507.

* Aktiviertes Mangandioxid²² muß noch folgender Nachbehandlung unterzogen werden: Man verreibt das erhaltene MnO₂ in einer Reibschale sorgfältig unter Benzol und trocknet anschließend 24 h bei 120°C. Dieser Vorgang wird noch zweimal wiederholt und das Produkt ohne Abkühlung direkt aus dem Trockenschrank eingesetzt.

- ⁴ *W. Fleischhacker* und *H. Markut*, Mh. Chem. **102**, 643 (1971).
- ⁵ *M. Takeda*, *H. Inoue* und *H. Kugita*, Tetrahedron **25**, 1839 (1969).
- ⁶ *J. Kalvoda*, *P. Buchschacher* und *O. Jeger*, Helv. Chim. Acta **33**, 1849 (1955).
- ⁷ *L. J. Sargent* und *L. F. Small*, J. Org. Chem. **16**, 1031 (1951).
- ⁸ *L. F. Small* und *G. L. Browning*, J. Org. Chem. **3**, 618 (1939).
- ⁹ *A. C. Currie*, *J. Gillon*, *G. T. Newbold* und *F. S. Spring*, J. Chem. Soc. **1960**, 773.
- ¹⁰ *G. H. Timms* und *E. Wildsmith*, Tetrahedron Lett. **1971**, 195.
- ¹¹ *W. Fleischhacker* und *A. Klement*, Mh. Chem. **108**, 1441 (1977).
- ¹² *W. Fleischhacker* und *A. Klement*, Mh. Chem. **106**, 1513 (1975); *W. Fleischhacker* und *E. Leitner*, in Vorbereitung.
- ¹³ *W. Fleischhacker*, Mh. Chem. **102**, 558 (1971).
- ¹⁴ *M. G. Lester*, *V. Petrow* und *O. Stephenson*, Tetrahedron **21**, 771 (1965).
- ¹⁵ *K. Mothes* und *R. Schütte*, Biosynthese der Alkaloide, S. 377. Berlin: VEB Dtsch. Verl. d. Wiss. 1969.
- ¹⁶ *P. Chamberlain* und *G. H. Witham*, J. Chem. Soc. (B) **1969**, 1131.
- ¹⁷ *R. Pummerer*, *D. Melamed* und *H. Puttfarcken*, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 3116 (1922).
- ¹⁸ *V. Arkley*, *F. M. Dean*, *A. Robertson* und *P. Sidisunthorn*, J. Chem. Soc. **1956**, 2322.
- ¹⁹ *J. C. Bhandarkar* und *G. W. Kirby*, J. Chem. Soc. (C) **1970**, 1224.
- ²⁰ *K. Goto* und *Y. Yamamoto*, Proc. Jap. Acad. **37**, 43 (1961).
- ²¹ *E. Leitner*, Dissertation, Universität Wien, 1978.
- ²² *O. Saiko*, Kontakte Merck **1971** (2) 9.