

271. Oxy-morphinane.

(3. Mitteilung)¹⁾.

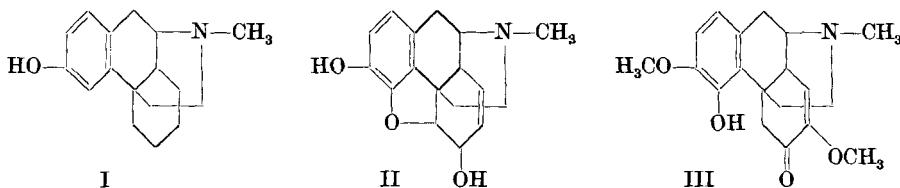
Optisch aktive 3-Oxy-morphinane

von O. Schnider und A. Grüssner.

(2. X. 51.)

In den beiden ersten Mitteilungen¹⁾²⁾ haben wir verschiedene Synthesen beschrieben, die zu optisch inaktiven Verbindungen der Oxy-morphinan-Reihe führten. Unter diesen hat sich besonders das 3-Oxy-N-methyl-morphinan (I), welches konstitutionell dem natürlichen Morphin (II) nahesteht, durch seine ausgeprägte analgetische Wirkung ausgezeichnet. Die aus Naturprodukten gewonnenen Morphin-alkaloide und ihre zahlreichen Abwandlungsprodukte sind durchwegs optisch aktiv und linksdrehend. Eine Ausnahme macht einzig das Sinomenin (III) aus der japanischen Droge Sinomenum acutum³⁾; es wurde zur Grundsubstanz einer Klasse rechtsdrehender Verbindungen.

Infolge des starren Aufbaues des Gerüstes sind die Vertreter der (–)-Reihe (Morphin usw.) nicht in die der (+)-Reihe (Sinomenin) und umgekehrt überführbar. Dass aber beide Reihen denselben sterischen Aufbau haben, geht daraus hervor, dass es gelang, aus Thebain und Sinomenin durch Abbau das (–), resp. (+)-Tetrahydrodesoxycodein herzustellen. Durch Synthese der DL-Verbindung¹⁾⁴⁾ wurde die Konstitution des Tetrahydrodesoxycodeins sichergestellt.



Linksdrehende Oxyverbindungen der Morphinreihe, ihre Äther und Ester, haben grosse Bedeutung als Analgetica und Hustenmittel erlangt. Dem rechtsdrehenden Sinomenin wird in Japan antirheumatische Wirkung zugeschrieben. Das von uns synthetisierte DL-3-Oxy-N-methyl-morphinan entspricht unter den Isomeren, deren Anzahl durch die Verknüpfungsart der einzelnen Ringe beschränkt ist⁵⁾,

¹⁾ 2. Mitteilung, O. Schnider & J. Hellerbach, *Helv.* **33**, 1437 (1950).

²⁾ O. Schnider & A. Grüssner, *Helv.* **32**, 821 (1949).

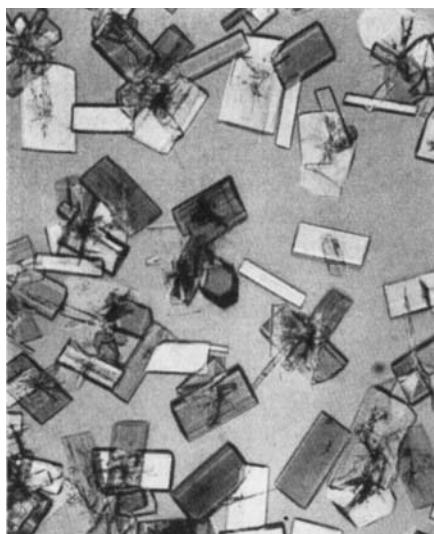
³⁾ H. Kondo & E. Ochiai, *A.* **470**, 224 (1929).

⁴⁾ R. Grewe, A. Mondon & E. Nolte, *A.* **564**, 161 (1949).

⁵⁾ C. Schöpf & Th. Pfeiffer, *A.* **483**, 158 (1930).

vermutlich dem Naturprodukt. Da es im pharmakologischen und klinischen Versuch das Morphin in bezug auf Dauer und Intensität der analgetischen Wirkung übertrifft, war der Versuch der Spaltung in die optischen Antipoden und das Studium der physiologischen Wirkung der Oxyverbindungen der linksdrehenden und rechtsdrehenden Form, ihrer Äther und Ester reizvoll.

Die Spaltung des DL-3-Oxy-N-methyl-morphinans gelingt am einfachsten mit D-Weinsäure, da die optisch aktiven Tartrate in Wasser eine verschiedene Löslichkeit zeigen. Nachdem einmal Impfkristalle gewonnen waren, bereitete die Trennung durch fraktionierte Kristallisation aus Wasser keine Schwierigkeiten.



(-)-Tartrat



(+) - Tartrat

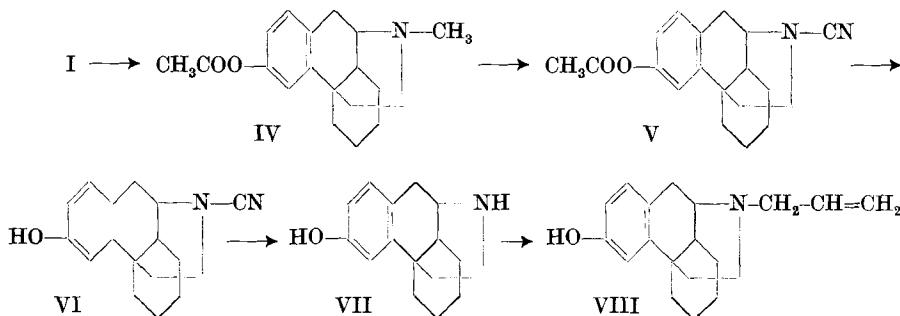
Die optisch aktiven Ester und Äther wurden zuerst aus den optisch aktiven 3-Oxy-N-methyl-morphinanen gewonnen. Da Racemisierung nicht zu befürchten ist, konnten dabei die gebräuchlichen Methoden angewendet werden. Sobald jeweils auf diese Weise Impfkristalle gewonnen waren, gelang normalerweise auch die Spaltung der Ester und Äther des DL-3-Oxy-N-methyl-morphinans.

Im besonderen Falle des 3-Oxy-N-allyl-morphinans (VIII), welches aus 1-(p-Methoxy-benzyl)-octahydro-isochinolin durch N-Allylierung und Ringschluss mit Phosphorsäure hergestellt wurde und unter den höheren N-Alkylverbindungen von pharmakologischem Interesse ist, gelang die Zerlegung mit Hilfe von D-Weinsäure nicht. (−)- und (+)-3-Oxy-N-allyl-morphinan-tartrat wurden deshalb in Anlehnung an die von *v. Braun*¹⁾ bei Morphin und von *Greve*²⁾ beim

¹⁾ *J. v. Braun*, B. **47**, 2312 (1914).

²⁾ *R. Grewe & A. Mondon*, B. **81**, 279 (1948).

N-Methyl-morphinan durchgeführte Entmethylierung nach folgender Formelreihe gewonnen:



(-)- und (+)-3-Oxy-N-methyl-morphinan werden nach Überführung in die Acetylverbindung IV mit Bromcyan in das Cyanid V verwandelt. Nach Abspaltung des Acetylrestes wird das Nitril VI durch Kochen mit verdünnter Salzsäure zum (-)- oder (+)-3-Oxy-morphinan (VII) verseift. Die Umsetzung mit Allylbromid führt zu den gewünschten (-)- und (+)-3-Oxy-N-allyl-morphinan-Basen (VIII). Das Tartrat der (-)-Verbindung kristallisiert, das (+)-Tartrat nicht. Trotzdem nun Impfkristalle der einen optisch aktiven Form zur Verfügung standen, gelang die Spaltung des Racemates nicht, da immer das sehr schwer lösliche Tartrat des Racemates ausfiel.

Das (-)-3-Oxy-N-methyl-morphinan zeigt bei etwa gleicher Toxizität die doppelte analgetische Wirkung des Racemates^{1,2)}. Das (-)-3-Acetoxy-N-methyl-morphinan ist analgetisch eher stärker, aber flüchtiger wirksam. Mit zunehmender Kohlenstoffzahl des Acylrestes nimmt die analgetische Wirkung ab.

Die Äther des (-)-3-Oxy-N-methyl-morphinans zeigen hustenlindernde und analgetische Eigenschaften wie das Codein; die Wirkung des Codeins wird mit dem Methyläther klinisch bei viel geringerer Dosierung erreicht.

Die rechtsdrehenden Verbindungen zeigen bei ähnlicher Toxizität keine analgetische Wirkung mehr^{1,2)}. Sie werden im Vergleich mit Sinomenin und Codein geprüft.

Experimenteller Teil.

(-)- und (+)-3-Oxy-N-methyl-morphinan. 22,8 g racemische 3-Oxy-N-methyl-morphinanbase werden mit 13,2 g D-Weinsäure in 300 cm³ Wasser gelöst und die filtrierte Lösung nach Animpfen mit dem linksdrehenden D-weinsauren Salz 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Kristalle werden abgesaugt, zweimal mit je 5 cm³ eiskaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 12,1 g.

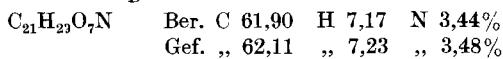
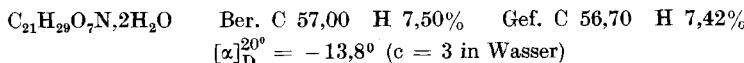
Die Mutterlauge wird mit dem rechtsdrehenden D-weinsauren Salz angeimpft, 4 bis 5 Std. gerührt, der Kristallbrei abgesaugt und zweimal mit je 5 cm³ Wasser ausgewaschen. Ausbeute 10,2 g.

Durch Einengen, Animpfen und Stehenlassen werden praktisch quantitative Ausbeuten an (-)- und (+)-Tartrat gewonnen.

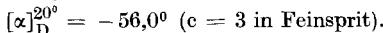
¹⁾ K. Fromherz, Arch. int. pharmakodyn. **85**, 387 (1951).

²⁾ B. Pellmont, Vortrag an der Tagung der Deutsch. pharmakol. Ges. in Mainz (31. Aug. bis 3. Sept. 1951).

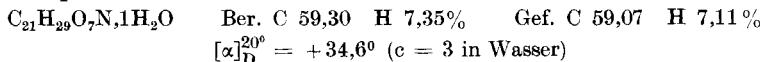
Das $(-)$ -3-Oxy-N-methyl-morphinan-tartrat kristallisiert mit 2 Mol Wasser und schmilzt bei $113-115^\circ$. Aus Methylalkohol kann die kristallwasserfreie Form vom Smp. $206-208^\circ$ isoliert werden.



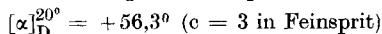
Die aus dem Tartrat hergestellte Base schmilzt bei $198-199^\circ$.



Das rechtsdrehende D -weinsaure 3-Oxy-N-methyl-morphinan kristallisiert als Monohydrat; Smp. $183-185^\circ$



Die daraus hergestellte Base zeigt einen Smp. von $198-199^\circ$.



Salze des $(-)$ - und des $(+)$ -3-Oxy-N-methyl-morphinans.

	Salze mit	Smp. um-gelöst aus*)	Bruttoformel	Analyse
$(-)$	Phenylbuttersäure	162-164 $^\circ$ Me-Ac	$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}$	Ber. C 76,95 H 8,37% Gef. , , 76,99 , , 8,40%
$(-)$	Mandelsäure	190-191 $^\circ$ A-Ä	$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}$	Ber. C 73,32 H 7,63% Gef. , , 73,18 , , 7,76%
$(-)$	Benzoesäure	185 $^\circ$ Me-Ac	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$	Ber. C 75,94 H 7,70% Gef. , , 75,68 , , 7,89%
$(-)$	Zimtsäure	100-101 $^\circ$ Me-Ac	$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}, \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	Ber. C 75,30 H 7,80% Gef. , , 75,29 , , 8,16%
$(-)$	Gentisinsäure	156-159 $^\circ$ A	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$	Ber. C 70,04 H 7,10% Gef. , , 69,93 , , 7,14%
$(-)$	Salicylsäure	220-221 $^\circ$ A	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$	Ber. C 72,87 H 7,39% Gef. , , 72,88 , , 7,72%
$(+)$	Salicylsäure	220 $^\circ$ A	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$	Ber. C 72,87 H 7,39% Gef. , , 72,47 , , 7,26%
$(-)$	Camphersulfonsäure	237-240 $^\circ$ A-Ä	$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{NS}$	Ber. C 66,21 H 8,03% Gef. , , 66,40 , , 8,01%
$(+)$	Camphersulfonsäure	231-232 $^\circ$ A-Ac	$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{NS}$	Ber. C 66,21 H 8,03% Gef. , , 65,73 , , 7,88%

*) A = Alkohol; Ä = Äther; Ac = Aceton; Me = Methanol.

$(-)$ - und $(+)$ -3-Oxy-N-allyl-morphinan (VIII).

$(-)$ -3-Oxy-N-cyan-morphinan (VI). 30 g $(-)$ -3-Oxy-N-methyl-morphinan werden in 200 cm^3 Essigsäureanhydrid 4 Std. auf 80° erwärmt. Die Lösung wird im Vakuum bei 50° eingedampft, der Rückstand in Eiswasser gelöst, mit 2-n. Natriumcarbonatlösung in Gegenwart von Eis alkalisch gestellt und mit Benzol ausgeschüttelt. Die Benzollösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Sdp._{0,02} 146 $^\circ$. Ausbeute 33 g.

Acylderivate des (-)- und des (+)-3-Oxy-N-methyl-morphinans

		Salze mit	Smp. um- gelöst aus ³⁾	Bruttoformel	Analysen	[α] _D ^{20°} =
(-)	Acetyl ¹⁾	D-Weinsäure	115—117° A—Ac	C ₂₃ H ₃₁ O ₈ N, 1/2H ₂ O	Ber. C 60,30 H 7,05% Gef. „ 60,33 „ 7,13% (c = 3 in H ₂ O)	-6,5°
(+)	Acetyl ¹⁾	HBr	160—161° A—Ä	C ₁₉ H ₂₈ O ₂ NBr, 1/2C ₂ H ₅ OH	Ber. C 59,60 H 7,25% Gef. „ 59,64 „ 7,17% (c = 3 in H ₂ O)	+18,6°
(-)	Propionyl ²⁾	D-Weinsäure	155—156° Ac	C ₂₄ H ₃₃ O ₆ N	Ber. C 62,15 H 7,39% Gef. „ 61,88 „ 7,39% (c = 2 in H ₂ O)	-7,17°
(+)	Propionyl ²⁾	D-Weinsäure	108—108° A—Ac	C ₂₄ H ₃₃ O ₈ N, 1/2H ₂ O	Ber. C 61,00 H 7,25% Gef. „ 60,97 „ 7,35% (c = 2 in H ₂ O)	+25,2°
(-)	Palmitoyl ²⁾	D-Weinsäure	116° Me	C ₃₂ H ₅₉ O ₈ N	Ber. C 68,75 H 9,21% Gef. „ 68,90 „ 9,19% (c = 1 in Me)	-4,13°
(+)	Palmitoyl ²⁾	D-Weinsäure	144—145° Me	C ₃₂ H ₅₉ O ₈ N, 1/2H ₂ O	Ber. C 67,85 H 9,23% Gef. „ 67,63 „ 9,11% (c = 1 in Me)	+18,0°
(-)	Benzoyl ²⁾	D-Weinsäure	173—174° A—Ac	C ₂₈ H ₃₃ O ₈ N	Ber. C 65,70 H 6,50% Gef. „ 65,89 „ 6,61% (c = 3 in H ₂ O)	-21,6°
(+)	Benzoyl ²⁾	D-Weinsäure	224—225° A—Ä	C ₂₈ H ₃₃ O ₈ N	Ber. C 65,16 H 6,38% Gef. „ 65,36 „ 6,5% (c = 3 in H ₂ O)	+35,5°
(+)	Benzoyl ²⁾	HBr	218—219° A—Ä	C ₂₄ H ₂₈ O ₂ NBr	Ber. C 65,16 H 6,38% Gef. „ 65,36 „ 6,5% (c = 3 in H ₂ O)	+35,6°

¹⁾ Durch Erwärmen auf 80° in Essigsäureanhydrid.²⁾ Mit dem entsprechenden Säurechlorid in Aceton bei 0°.³⁾ A = Alkohol; Ä = Äther; Ac = Aceton; Me = Methanol.

Äther¹) des (-)- und des (+)-3-Oxy-N-methyl-morphinans.

		Salze mit	Smpl. um- gelöst aus ²)	Bruttoformel	Analysen	[α] _D ²⁰ =
(-)	Methyl-	HBr	124—126° A—Ä	C ₁₈ H ₂₆ ONBr,H ₂ O	Ber. C 58,40 H 7,60% Gef. " 58,32 " 7,72% Ber. C 62,68 H 7,42% Gef. " 62,40 " 7,44%	-26,3° (c = 1,5 in H ₂ O) -11,6° (c = 1,5 in H ₂ O) -49,3° (c = 1,5 in Ä)
(-)	Methyl-	D-Weinsäure	156—157° H ₂ O	C ₂₂ H ₃₁ O ₇ N		
(-)	Methyl-	Base	109—111° A—H ₂ O			
(-)	Methyl-	H ₃ PO ₄	199—200° H ₂ O			
(+)	Methyl-	HBr	124—126° A—Ä	C ₁₈ H ₂₆ ONBr,H ₂ O	Ber. C 58,40 H 7,60% Gef. " 58,62 " 7,81%	+25,6° (c = 1,5 in H ₂ O)
(+)	Methyl-	D-Weinsäure	195—196° H ₂ O	C ₂₂ H ₃₁ O ₇ N,H ₂ O	Ber. C 60,20 H 7,60% Gef. " 60,29 " 7,85%	+30,6° (c = 1,5 in H ₂ O) +49,6° (c = 1,5 in Ä)
(+)	Methyl-	Base	109—111° A—H ₂ O			
(+)	Methyl-	H ₃ PO ₄	199—200° H ₂ O			
(-)	Äthyl-	H ₃ PO ₄	227—228° Me—Ä	C ₁₉ H ₃₀ O ₆ NP	Ber. N 3,65 P 8,09% Gef. " 3,75 " 8,05%	-28,16° (c = 3 in H ₂ O)
(+)	Äthyl-	H ₃ PO ₄	227—228° Me—Ä	C ₁₉ H ₃₀ O ₆ NP	Ber. P 8,09% Gef. " 8,04%	+28,66° (c = 3 in H ₂ O)
(-)	Allyl-	HBr	167—168° A—Ac	C ₂₀ H ₃₂ ONBr	Ber. C 63,48 H 7,46% Gef. " 63,22 " 7,29%	-32,29° (c = 3 in H ₂ O) +32,8° (c = 3 in H ₂ O)
(+)	Allyl-	HBr	167—168° A—Ac	C ₂₀ H ₃₂ ONBr		
(-)	Propyl-	D-Weinsäure	95—102° H ₂ O	C ₂₄ H ₃₅ O ₇ N,2H ₂ O	Ber. C 59,40 H 8,10% Gef. " 59,43 " 8,13%	-9,16° (c = 3 in Me)
(+)	Propyl-	D-Weinsäure	95—102° H ₂ O	C ₂₄ H ₃₅ O ₇ N,2H ₂ O	Ber. C 59,40 H 8,10% Gef. " 59,19 " 7,98%	+32,16° (c = 3 in Me)

¹⁾ Aus (-)- und (+)-3-Oxy-N-methyl-morphinan durch Alkylierung mit dem entsprechenden Phenyltrialkyl-ammonium-hydroxyd hergestellt.

²⁾ Ä = Äther; Ä = Äther; Ac = Aceton; Me = Methanol.

33 g (–)-3-Acetoxy-N-methylmorphinan (IV) werden in 100 cm³ Chloroform gelöst und mit 13,2 g Bromcyan am Rückfluss gekocht. Der Rückstand der im Vakuum eingedampften Lösung wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser, verdünnter Salzsäure und Natriumhydrogencarbonat geschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das (–)-3-Acetoxy-N-cyan-morphinan (V) kristallisiert aus Butyloxyd. Smp. 109–110°. Ausbeute 23,6 g.

22,6 g (–)-3-Acetoxy-N-cyan-morphinan (V) werden in eine Lösung von 5,85 g Natriumhydroxyd in 75 cm³ Wasser und 75 cm³ Alkohol bei 50° eingetragen, nach Lösung 5 Min. bei 50° gehalten, mit 400 cm³ Wasser verdünnt und mit Eisessig angesäuert. Die freie (–)-Oxyverbindung fällt kristallin aus und wog nach Absaugen roh 20 g. Nach Umlösen aus Chloroform-Benzol war der Smp. 216–219°.

C ₁₇ H ₂₀ ON ₂	Ber. C 76,20	H 7,26	N 10,46%
	Gef. „ 75,91	„ 7,39	„ 10,79%

(–)-3-Oxy-morphinan (VII). 20 g rohe Cyan-Verbindung VI werden in 600 cm³ 6-proz. Salzsäure 14 Std. gekocht. Die abgekühlte Lösung wird mit Ammoniak alkalisch gestellt und die ausgefallene Base aus Methanol umgelöst. Smp. 272°.

C ₁₆ H ₂₁ ON	Ber. C 78,60	H 8,72	N 5,76%
	Gef. „ 78,35	„ 8,71	„ 5,88%

Hydrochlorid (aus Wasser) Smp. 320°.

Hydrobromid (aus Wasser) „ 222–224°.

(–)-3-Oxy-N-allyl-morphinan (VIII). 7,3 g (–)-Base VII werden in 100 cm³ Chloroform mit 3,63 g Allylbromid 3 Std. gekocht. Das Reaktionsprodukt wird mit verdünnter Salzsäure aus dem Chloroform ausgeschüttelt, die saure wässrige Lösung mit Ammoniak alkalisch gestellt und das ausfallende Öl in Chloroform gelöst. Nach Trocknen der Chloroformlösung mit Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand aus Alkohol-Wasser kristallisiert. Smp. 180–182°.

C ₁₉ H ₂₅ ON	Ber. C 80,60	H 8,89	N 4,94%
	Gef. „ 80,44	„ 8,87	„ 5,19%

$$[\alpha]_D^{20^\circ} = -88,88^\circ \text{ (c = 3 in Methanol).}$$

Tartrat (aus Alkohol) Smp. 176–177°.

Das (+)-3-Oxy-N-allyl-morphinan wurde analog der (–)-Verbindung aus (+)-3-Oxy-N-methyl-morphinan hergestellt. Die Schmelzpunkte der Zwischenprodukte stimmten überein, weshalb auf die Analysen verzichtet wurde. Das Tartrat des (+)-3-Oxy-N-allyl-morphinans konnte nicht kristallisiert erhalten werden; das Hydrobromid schmilzt nach Umlösen aus Wasser bei 219–220°. Die (+)-Base schmilzt bei 180–182°.

$$[\alpha]_D^{20^\circ} = +89,2^\circ \text{ (c = 3 in Methanol).}$$

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

Zusammenfassung.

3-Oxy-N-alkyl-morphinane wurden in die optischen Antipoden gespalten und diese in Äther und Ester übergeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien
der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel.