

Magyar Kémiai Folyóirat

Megindította Than Károly 1895-ben

78. évfolyam, 1972. június

Tozil-, ill. mezilszárma- zék- vizsgá- lata a morfin- sorban, XII.*

14-Hidroxi-morfin-szárma- zék- ok, III. Izotiocianát- szárma- zék- ok

BOGNÁR REZSŐ, MILE TERÉZ, MAKLEIT SÁNDOR és BERÉNYI SÁNDOR

A C₁₄-es helyzetben hidroxilcsoportot tartalmazó morfinszárma- zék- ok tozil-, illetve mezil- észtereinek nukleofil szubsztitúciója révén nyert termékek további átalakítási lehetőségeit tanulmányozva a megfelelő izotiocianát- szárma- zék- ok előállítását tűztük ki célul. A C₁₄-en nem szubsztit- uált szárma- zék- oknál tapasztaltakkal¹ ellentét- ben, a 6-O-tozil-14-hidroxi-kodeinből kálium-tio- cianáttal, aprotikus oldószerekben (absz. aceton, metil-etil-ke- ton, acetonitril, dimetil-formamid) és a reakció körülményeinek egyéb változtatásával (mólarány, hőmérséklet, reakcióidő) sem nyertük a kívánt terméket.

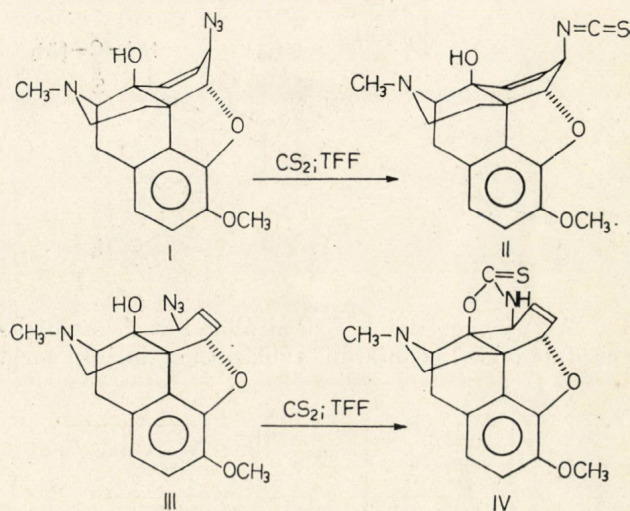
A 14-hidroxi-kodein aminoszárma- zék- ainak² átalakítása 14-hidroxi-kodein-izotiocianát- szárma- zék- okká aminokból szén-diszulfiddal³, illetve aminokból tiofoszfénnel⁴ lúgos közegben nem jöhetett számításba a molekulának az említett közlemé- nyekben leírt reakciókörülményeivel szembeni érzékenysége miatt. Ezért az igen kíméletes reak- ciókörülményeket biztosító, azidokból szén-diszul- fiddal, trifenil-foszfin jelenlétében megvalósítható előállítását választottuk⁵.

Egyik előző közleményünkben² leírtuk a 6-dez- oxi-6-azido-14-hidroxi-izokodein (I) és a 8-dezoxi- -8-azido-14-hidroxi-pszepdokodein (III) előállítását.

I-et reagáltatva szén-diszulfiddal, trifenil-fosz- fin jelenlétében előállítottuk a 6-dezoxi-6-izotio- cianát-14-hidroxi-izokodeint (II).

III-t reagáltatva a fenti módon nem a várt 8-dezoxi-8-izotiocianát-14-hidroxi-pszepdo- kodeint kaptuk, hanem annak intramolekulás gyű-

rűzart termékét: a 2'-tiono-oxazolidino- (4'5' : 8β 14β)-8-dezoxi-pszepdokodeint (IV). A IV szerke- zetét infravörös spektroszkópiás úton igazoltuk (l. a táblázat megfelelő adatait). A vegyület to- vábbi kémiai vizsgálata folyamatban van.



Mivel az utóbbi esetben, az izotiocianát- szárma- zék- a fenti úton nem állítható elő a 14-acetoxi- kodein megfelelő 8-azido-szárma- zék- á- n át kívántuk a C₈-as helyzetben izotiocianát- csoportot tartal- mazó szárma- zék- ok előállítását.

A 6-O-tozil-14-acetoxi-kodein (V) azidolízisekor azonban a 6-O-tozil-14-hidroxi-kodeinnál alkalmaz- zott² különböző reakciókörülmények ellenére is csak egyféle terméket nyertünk, amely 6-dezoxi-6- azido-14-acetoxi-kodeinnek (VI) bizonyult. Szer- kezét kémiai és infravörös adatok igazolják. A VI dezacetilezésekor a 6-dezoxi-6-azido-14-hi- droxi-izokodeint (I) nyertük. A két különböző úton előállított termék fizikai állandói (op. és [α]_D) azonosak és infravörös spektrumaikban sem tapasztalható a C₆, illetve C₈ szubsztituensek esetében mutatkozó eltérés: C₆: 940 ± 10 cm⁻¹; C₈: 900 ± 13 cm⁻¹.

VI-ből szén-diszulfiddal trifenil-foszfin jelen- létében előállítottuk a 6-dezoxi-6-izotiocianát-14- acetoxi-izokodeint (VII).

* XI. közlemény: Makleit S., Radics L. és Bognár R.: Magy. Kém. Folyóirat, 78. 228. 1972.

¹ Bognár R., Makleit S., Mile T. és Radics L.: Magy. Kém. Folyóirat, 78. 163. 1972.

² Bognár R., Makleit S., Mile T., Radics L. és Oláh É.: Magy. Kém. Folyóirat, 78. 223. 1972.

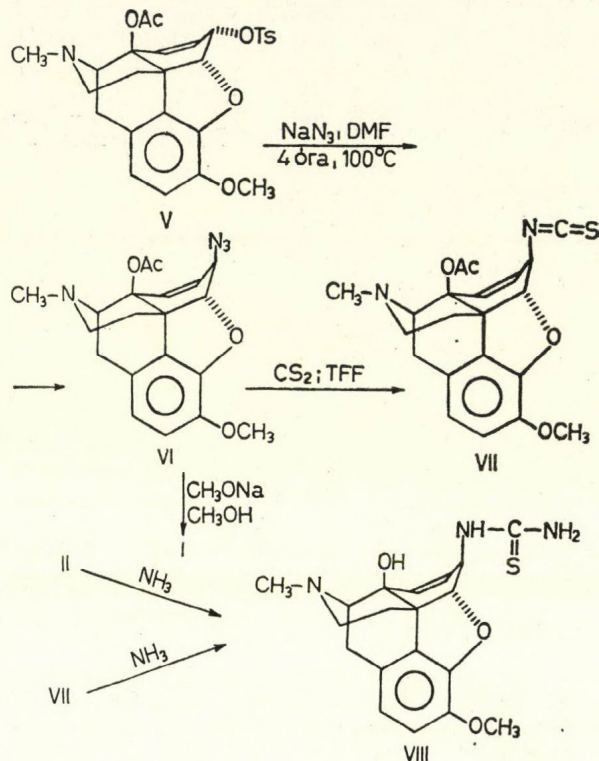
³ Org. Synth.: 21. 81. 1941.

⁴ A. Kjaer, F. Marcus and J. Conti: Acta Chem. Scand., 1370. 1953.

⁵ L. Horner und A. Gross: Ann., 591. 117. 1955.

⁶ Dinya Z., Makleit S., Szabó S., Mile T. és Bognár R.: Magy. Kém. Folyóirat, 77. 265. 1971.

Mind a 6-dezoxi-6-izotiocianáto-14-hidroxi-izokodeinből (II), mind a 6-dezoxi-6-izotiocianáto-14-acetoxi-izokodeinből ammóniás kezeléssel vizes-alkoholos közegben⁷ azonos termékhez, az N-(6-dezoxi-14-hidroxi-izokodeinil)-tiokarbamidhoz jutottunk (VIII). A termék azonosságát infravörös spektrumaik alapján is ellenőriztük.



Az új vegyületek fizikai állandóit és analízis-eredményeit az alábbi táblázatban adjuk meg.

	Op., °C	[α] _D	Összegképlet, molsúly	Analízis, %		Infravörös színekép
				Elméleti	Talált	
II*	204	-182,7°	C ₁₉ H ₂₁ O ₃ N ₂ S 357,446	N: 7,83 S: 8,97	6,86; 6,98 8,38; 8,39	-OH: 3400 cm ⁻¹ -NCS: 2060 cm ⁻¹
IV**	285-7	120°	C ₁₉ H ₂₁ O ₃ N ₂ S 357,446	N: 7,83 S: 8,97	7,95; 8,09 8,73; 8,77	>NH: 3076 cm ⁻¹ -NHCS: 1512 cm ⁻¹ 1283 cm ⁻¹ 1173 cm ⁻¹ C=S: 714 cm ⁻¹
VI	150-1	-316°	C ₂₀ H ₂₂ O ₄ N ₄ 382,402	N: 14,65	14,43; 14,99	-OAc: 1739 cm ⁻¹ -N ₃ : 2085 cm ⁻¹
VII	163	-277°	C ₂₁ H ₂₂ O ₄ N ₂ S 398,466	N: 7,03 S: 8,04	6,63; 6,65 8,32; 8,42	-OAc: 1740 cm ⁻¹ -NCS: 2108 cm ⁻¹
VIII	198-200	-320°	C ₁₉ H ₂₄ O ₃ N ₃ S 374,472	N: 11,24 S: 8,56	10,81; 10,83 8,21; 8,15	-OH: 3400 cm ⁻¹ >NH: 3320 cm ⁻¹ -C-NH ₂ : 1600 cm ⁻¹ S

* Az infravörös felvétel 50 mg/ml kloroformban.

** ν(C=S) értékét a legújabb irodalmi adatok⁸ 700 cm⁻¹ körül azonosítják Katritzkyvel⁹ szemben, aki 1170 cm⁻¹ körül adja meg.

⁷ E. Schmidt und L. Fehr: Ann., 621. 1. 1959.

Köszönetünket fejezzük ki a Magyar Tudomány Akadémia Természettudományi I. Főosztályának és a Tiszavasvári Alkaloida Vegyészeti Gyárnak a téma támogatásáért, a Tanszék analitikai laboratóriumának az analízisek elvégzéséért.

Kísérleti rész

6-Dezoxi-6-izotiocianáto-14-hidroxi-izokodein (II)

1 g (0,0028 mól) 6-dezoxi-6-azido-14-hidroxi-izokodeint (I)² oldottunk 15 ml szén-diszulfidban és 0,73 g (0,0028 mól) trifenil-foszfint adva hozzá, két órán át visszafolyós hűtőn forraltuk. A reakcióelegyet szárazra pároltuk és a szilárd maradékot absz. éterrel szuszpendáltuk. Az oldatlan trifenil-foszfinszulfidot szűréssel eltávolítottuk (op.: 156-159 °C). A szűrletet szárazra pároltuk és a kapott mézgat kevés éterből kristályosítottuk át. A kivált kristályos termék még trifenil-foszfinszulfiddal szennyezett, melytől oszlopkromatográfiásan (szilikagél G; benzol: metanol = 8:2) tisztítottuk. 450 mg (43,2%); op.: 204 °C; [α]_D = -182,7° (kloroform, 0,29).

Analízis (C₁₉H₂₁O₃N₂S, 357,446):

Számított: N: 7,83%, S: 8,97%

Talált: N: 6,86%, S: 8,38%

6,98%, 8,39%

Infravörös színekép: 3400 cm⁻¹ (-OH), 2060 cm⁻¹ (-NCS).

2'-Tionoxazolidino-(4',5': 8β: 14β)-8-dezoxi-pseudo-kodein (IV)

1,7 g (0,005 mól) 8-dezoxi-8-azido-14-hidroxi-pseudo-kodeint (III)² oldottunk 25 ml szén-diszulfidban és 1,32 g (0,005 mól) trifenil-foszfint adva hozzá két órán át visszafolyós hűtőn forraltuk. Már a reakció közben kristályos kiválás tapasztalható. A kivált kristályokat szűrve, a szén-diszulfidot bepárolva, a szilárd maradékot éterrel, majd kloroformmal extrahálva a nem oldódó rész a szén-diszulfidból kivált termékkel azonos (op., keverék-op., VK., analízis). 1,56 g (86,2%); op.: 285-287 °C; [α]_D = +120,7° (kloroform: etanol, 2:1; 0,546).

⁸ R. K. Ritchie et al.: Spectrochim. Acta, 27A. 1597. 1971.

⁹ A. R. Katritzky: Phys. Meth. in Heterocyclic Chem., A. P. New York, London, 1963. 220-225. o.

Analízis ($C_{19}H_{21}O_3N_2S$, 337,446):
 Számított: N: 7,83%, S: 8,97%
 Talált: N: 7,95%, S: 8,73%
 8,09%, 8,77%

Infravörös színekép: 3076 cm^{-1} (>NH), 1512, 1283, 1173 ($-NH-C=S$), 714 cm^{-1} (C=S).

6-Dezoxi-6-azido-14-acetoxi-izokodein (VI)

5 g (0,01 mól) 6-O-tozil-14-acetoxi-kodeint (V)¹⁰ oldottunk 150 ml dimetil-formamidban és 0,78 g (0,012 mól) nátrium-azid 8 ml vizes oldatát adtuk hozzá. Forró vízfürdőn melegítettük négy órán át. A reakcióelegyet lehűtöttük, majd 750 ml vízre öntve 3×150 ml étterrel extraháltuk. Az éteres fázist egyesítve, 2×50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. A visszamaradó terméket kevés absz. étterrel szuszpendáltuk és szűrtük. Tisztítása acetone-víz elegyből való átkristályosítással történt. 2,03 g (54,5%); op.: 150–151 °C; $[\alpha]_D = -316^\circ$ (kloroform, 0,5).

Analízis ($C_{20}H_{22}O_4N_4$, 382,402):
 Számított: N: 14,65%
 Talált: N: 14,43%, 14,99%

Infravörös színekép: 1739 cm^{-1} (–OAc), 2085 cm^{-1} (–N₃).

6-Dezoxi-6-izotiocianáto-14-acetoxi-izokodein (VII)

1,9 g (0,005 mól) 6-dezoxi-6-azido-14-hidroxi-izokodeint (VI) oldottunk 25 ml szén-diszulfidban, majd 1,32 g (0,005 mól) trifenil-foszfit adtuk hozzá és két órán át forraltuk. A reakcióelegyet szárazra pároltuk, absz. étterrel szuszpendáltuk. Az oldatlan trifenil-foszfin-szulfidot szűrővel távolítottuk el. Az éteres szűrletet szárazra pároltuk, a maradékot absz. étterrel eldörzsöltük. A kivált kristályokat acetone-víz elegyből kristályosítottuk át. 0,55 g (27,9%); op.: 163 °C; $[\alpha]_D = -277^\circ$ (kloroform, 0,41).

Analízis ($C_{21}H_{22}O_4N_2S$, 398,466):
 Számított: N: 7,03%, S: 8,04%
 Talált: N: 6,63%, S: 8,32%
 6,65%, 8,42%

Infravörös színekép: 1740 cm^{-1} (–OAc), 2108 cm^{-1} (–NCS)

N-(6-Dezoxi-14-hidroxi-izokodeinil)-tiokarbamid (VIII)

a) 780 mg (1,95 mmól) 6-dezoxi-6-izotiocianáto-14-hidroxi-izokodeint (II) 7,68 ml 24%-os ammónia és 7,68 ml etanol elegyében visszafolyós hűtővel forraltuk 3 órán át. A melegen kivált kristályokat szűrtük — kevés trifenil-foszfin-szulfid —, majd a reakcióelegyet lehűtöttük. Az ekkor kivált kristályos termék további tisztítása vizes-alkoholos oldatból való átkristályosítással történt. 250 mg (30,6%); op.: 193–200 °C; $[\alpha]_D = -320^\circ$ (kloroform, 0,5).

Analízis ($C_{19}H_{24}O_3N_4S$, 374, 472):
 Számított: N: 11,24%, S: 8,56%
 Talált: N: 10,81%, S: 8,21%
 10,83%, 8,15%

Infravörös színekép: 3400 cm^{-1} (–OH), 3320 cm^{-1} , 1600 cm^{-1} (tiokarbamid).

b) 200 mg (0,56 mmól) 6-dezoxi-6-izotiocianáto-14-acetoxi-izokodeint (VII) 2 ml 24%-os ammónia és 2,5 ml etanol elegyében visszafolyós hűtőn forraltunk 3 órán át.

¹⁰ A. C. Currie and et. al.: J. Chem. Soc.: 1960. 773.

A reakcióelegyből lehűléskor kristályos alakban kiváló terméket vizes alkoholtól ismét átkristályosítottuk.

Fizikai állandói alapján (op., keverék-op., infravörös színekép) a fenti termékkel a) azonos.

Összefoglalás

Vizsgáltuk a 14-hidroxi-kodein, illetve a 14-acetoxi-kodein izotiocianáto-szarmazékainak előállításai és további átalakítási lehetőségeit.

A 6-O-tozil-, illetve 6-O-mezil-14-hidroxi-kodeinből kálium-tiocianáttal, a szokásos úton nem sikerült megvalósítanunk az izotiocianáto-szarmazékok előállítását.

6-Dezoxi-6-azido-14-hidroxi-izo-kodeinből és a 8-dezoxi-8-azido-14-hidroxi-pszudo-kodeinből szén-diszulfiddal, trifenil-foszfin jelenlétében azonban a kívánt termékeket nyertük.

A 6-dezoxi-6-azido-14-hidroxi-izokodeinből a fenti úton 6-dezoxi-6-izotiocianáto-14-hidroxi-kodeint állítottunk elő, amelynek szerkezetét tiokarbamid-szarmazékká történő átalakítással igazoltuk.

A 8-dezoxi-8-azido-14-hidroxi-pszudokodeinből viszont, egy a C-gyűrűn 8-14-es helyzetben oxazolidin-tion-gyűrűt tartalmazó szarmazékot kaptunk, a 2'-tiono-oxazolidino-(4',5':8 β , 14 β)-8-dezoxi-pszudokodeint.

A 6-O-tozil-14-acetoxi-kodein különböző reakciókörülmények közötti azidolízisét vizsgálva csak egy termék, a 6-dezoxi-6-azido-14-acetoxi-izokodein képződött. E vegyületből a fentiek szerint állítottuk elő a 6-dezoxi-6-izotiocianáto-14-acetoxi-izokodeint. Szerkezetét tiokarbamid-szarmazékká történő átalakítással igazoltuk, mely azonos volt a 6-dezoxi-6-izotiocianáto-14-hidroxi-izo-kodeinből nyert tiokarbamid-szarmazékkal.

Conversions of tosyl and mesyl derivatives of the morphine group, XII. Derivatives of 14-hydroxymorphine, III. Isothiocyanato derivatives. R. Bognár, T. Mile, S. Makleit and S. Berényi

The corresponding isothiocyanate derivatives were prepared from 6-deoxy-6-azido-14-hydroxyisocodeine and 6-deoxy-6-azido-14-acetoxyisocodeine with carbon disulfide, in the presence of triphenylphosphine.

8-Deoxy-8-azido-14-hydroxypseudocodeine gave, through the intramolecular transformation of the intermediate isothiocyanato derivative, 2'-thiono-oxazolidino-(4',5':8 β , 14 β)-8-deoxypseudocodeine.

The structures of the new derivatives were verified by their way of synthesis, chemical reactions and their spectral (IR, NMR) properties.

Debrecen, Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszéke.

Érkezett: 1971. VIII. 10.