

Tozil-, ill. mezilszarmazékok vizsgálata a morfinsorban, XVIII.*

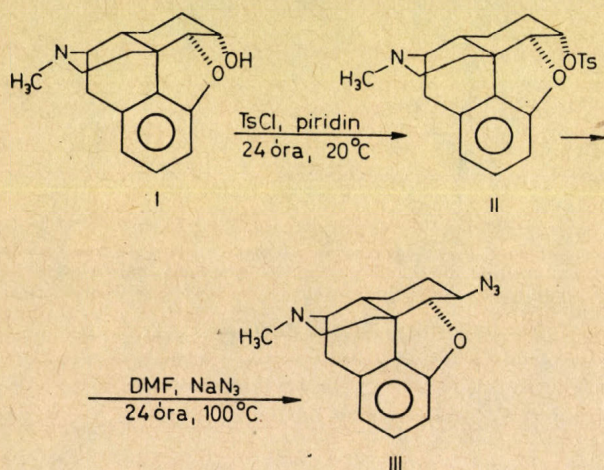
„Azidomorfin”-szarmazékok, II.

MAKLEIT SÁNDOR, KNOLL JÓZSEF,** BOGNÁR REZSŐ, BERÉNYI SÁNDOR, SOMOGYI GÁBOR és KISS GÉZA

Az előző közleményünkben ismertetett okok alapján folytattuk az ún. „Azidomorfin” módosítására vonatkozó vizsgálatainkat, elsősorban azt az elméleti célt tartva szem előtt, hogy a morfin hatásmechanizmusára vonatkozó új elképzeléseinket (Knoll J.) kémiai alátámaszuk.

E célból a morfin C₃-as, fenolos hidroxilcsoportjának módosítását — a C₆-os azidocsoport jelenléte esetén — szükségesnek és esetleg gyakorlatilag is új eredményekhez vezető útnak véltük^{1a, b}.

Jelen közleményünkben e vizsgálatok részleteit mutatjuk be.



Ismert úton előállítottuk a 3-dezoxi-dihydro-morfint (I)^{2a, b}, amelynek tozil-oxi-szarmazékából (II) azidolízissel a 3-dezoxi-azidomorfinhoz (4,5 α -epoxi-6 β -azido-17-metil-morfínán) (III) jutottunk. A III vegyületnek — farmakológiai vizsgálata eddigi eredményei alapján — nem tulajdonítunk gyakorlati jelentőséget.

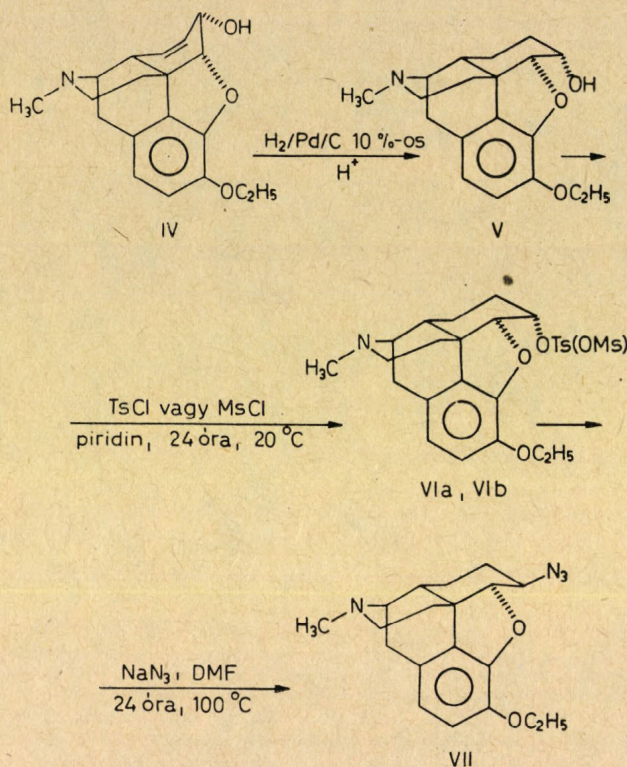
Az etil-morfint (IV) hidrogénezve (V), majd tozil-, illetve mezilszarmazékká alakítva (VIa, VIb) és az általunk morfinalkaloidokra kidolgozott módon azidolízisnek alávetve, az ún. „Azidodionin”-hoz (VII) (3-etoxi-4,5 α -epoxi-6 β -azido-17-metil-morfínán) jutottunk. E vegyület farmakológiai vizsgálata újabb, fontos eredményre vezetett.

* XVII. közlemény: Makleit S., Knoll J., Bognár R., Berényi S. és Kiss G.: Magy. Kém. Folyóirat, 82. 430. 1976.

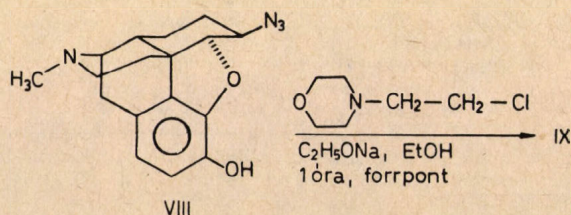
** Budapest, Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete.

^{1a} R. Bognár, S. Makleit, J. Knoll, S. Berényi and G. Horváth: Commun. Dept. Chem. Bulgarian Acad. Sci., 8/1. 203. 1975. — ^b Bognár R., Makleit S., Knoll J., Berényi S., Horváth G.: Kémiai Közli., 44. 1. 1975.

^{2a} Bognár R., Gaál Gy., Kerekes P., Horváth G. és T. Kovács M.: Magy. Kém. Folyóirat, 81. 51. 1975. — ^b R. Bognár, Gy. Gaál, P. Kerekes, G. Horváth and M. T. Kovács: Org. Prep. Proc. Int. 6. 305. 1974.



Állatkísérletekben az „Azidodionin” „orális hatékonysága a kodeinnél 60-szor volt nagyobb”^{3a-c}.

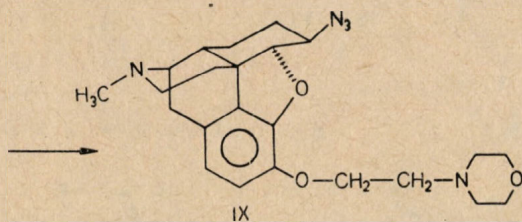
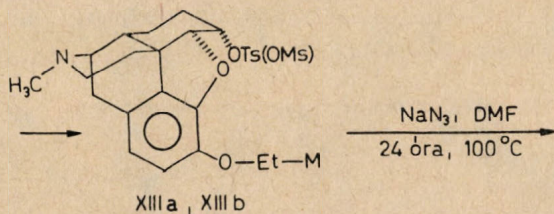
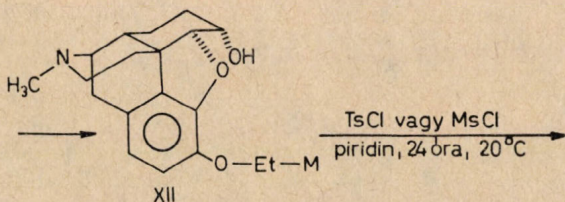
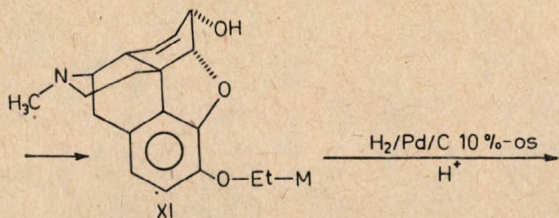
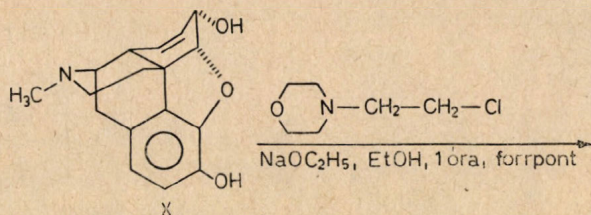


Ismeretes, hogy a 3-O-morfoliniletil-morfint (XI)⁴ előnyös farmakológiai tulajdonságokkal bír. Ezt véve figyelembe előállítottuk a 3-O-morfoliniletil-azido-morfint (3-morfoliniletoksi-4,5 α -epoxi-6 β -azido-17-metil-morfínán) (IX). E vegyület nyerhető egyrészt az azidomorfin (VIII) alkilezésével, amelyet az azidocsoport lúgos közegbeni megle-

^{3a} J. Knoll, S. Makleit, T. Friedmann, L. G. Hársing Jr. and P. Hadházy: Arch. Internat. Pharmacodyn. et Théor., 210. 241. 1974. — ^b Knoll J., Makleit S., Friedmann T., Hársing L. G. és Hadházy P.: Orvostudomány, 26. 89. 1975. — ^c Knoll J., Magyar K., Makleit S., Zólyomi G. és Zsilla G.: Orvostudomány, 26. 111. 1975.

⁴ Gyöngy I., Makleit S., Mészáros Z. és Szlávik L.: Magyar szabadalom. 1456. sz. 1956 ápr. 5.

hetős stabilitása tesz lehetővé, másrészt direkt úton morfinból (X) kiindulva. A vegyület farmakológiai tulajdonságait már korábban közöltük^{3a, b}.



Kísérleti rész

3-Dezoxi-6-O-tozil-dihidromorfin (II)

Az ismert úton előállított^{2a, b} 3-dezoxi-dihidromorfinból (I) 4,1 g bázist ($\approx 0,015$ mól) oldunk 15 cm³ absz. piridinben és 0 °C-on hozzácepegtetünk 2,95 g (0,015 mól) *p*-toluolszulfonsavklorid 15 cm³ absz. piridinben készült oldatát. Két órán át 0 °C-on kevertetjük, majd 24 órán át szobahőn állni hagyjuk. Ezután 400 cm³ nátrium-hidrogén-karbonáttal telített vízbe öntjük, extraháljuk 3 × 100 cm³ kloroformmal. Az egyesített kloroformos oldatot mossuk 2 × 25 cm³ vízzel és magnézium-szulfáton történő szárítás után szárazra pároljuk. A maradékot oldjuk 50 cm³ etil-acetátban, mossuk 3 × 20 cm³ vízzel és szárítás után bepároljuk. 3,25 g súlyú mézga marad vissza, amelyet e formában alakítunk tovább (C₂₆H₂₉O₄NS, 451,564).

3-Dezoxi-azido-morfin (III)

3,35 g (II)-t (0,0074 mól) oldunk 100 cm³ absz. dimetil-formamidban, hozzáadunk 6,5 g nátrium-azidot (0,1 mól) 16 cm³ vízben oldva. 24 órán át 100 °C-on tartjuk. 500 cm³ vízre öntve extraháljuk 4 × 100 cm³ kloroformmal. Az egyesített kloroformos oldatot mossuk 2 × 50 cm³ nátrium-kloriddal telített vízzel, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradék absz. éterből kristályosodik. 1,17 g (20%); $[\alpha]_D = -238^\circ$ ($c = 0,5$, kloroform).

Vékonyréteg-kromatográfiásan egységes (szilikagél, G Merck; benzol: metil-alkohol = 8 : 2; Dragendorff).

Analízis (C₁₇H₂₀ON₄, 296,36):

Számított N: 18,98%

Talált N: 17,94%

Infravörösszínkép: $\nu_{N_3}^* = 2100 \text{ cm}^{-1}$.

6-O-Tozil-dihidro-etil-morfin (VIa)

50 g (159 mmól) Dihidro-etil-morfint oldunk 200 cm³ absz. piridinben és 0 ÷ -5 °C-ra hűtve hozzácepegtetünk keverés közben 37 g (190 mmól) tozil-klorid 200 cm³ absz. piridines oldatát. Két órán át jeges vízes hűtés közben kevertetjük, majd 24 órán át szobahőmérsékleten áll. 5000 cm³ nátrium-hidrogén-karbonáttal telített vizes oldatra öntjük és 4 × 250 cm³ kloroformmal extraháljuk. Az egyesített kloroformos oldatot 2 × 100 cm³ nátrium-kloriddal telített vizes oldattal mossuk. A kloroformot magnézium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk (piridinmentesre). A kapott mézgat 500 cm³ etil-acetátban oldjuk és 3 × 70 cm³ vízzel mossuk. Az etil-acetátot magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. 58,5 g mézga marad vissza (C₂₆H₃₁O₅NS, 469,584).

6-O-Mezil-dihidro-etil-morfin (VIb)

14,85 g (47 mmól) Dihidro-etil-morfint oldunk 60 cm³ absz. piridinben és 0 ÷ -5 °C között hűtve becepegtetünk keverés közben 4,06 cm³ (6,014 g, 53,5 mmól) metánszulfosavkloridot 60 cm³ absz. piridinben oldva, kb. 20 perc alatt. Két órán át jeges vízes hűtés közben kevertetjük, majd 24 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. 1500 cm³ nátrium-hidrogén-karbonáttal telített vizes oldatra öntjük és 3 × 200 cm³ kloroformmal extraháljuk, a kloroformos oldatot 2 × 70 cm³ nátrium-kloriddal telített vizes oldattal mossuk. A kloroformot magnézium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk (piridinmentesre). A kapott mézgat absz. éterben melegén felvesszük (kb. 40–50 cm³-ben). A kristályosodás azonnal megindul. Súly: 11,86 g (64%); op.: 135–136 °C; $[\alpha]_D = 96,1^\circ$ ($c = 0,52$, kloroform).

Analízis (C₂₀H₂₇O₅NS, 393,430):

Számított: N 3,56%, S 8,14%

Talált: N 3,43%, S 8,22%

Azido-dionin-bitartarát (VII)

58,5 g (124 mmól) 6-O-Tozil-dihidro-etil-morfint oldunk 1700 cm³ absz. dimetil-formamidban és 81 g (1240 mmól) nátrium-azid 200 cm³ vizes oldatát adjuk hozzá. 24 órán át 100 °C-on tartjuk. A homogén reakcióelegyet 5500 cm³ vízre öntjük és 4 × 400 cm³ benzollal extraháljuk. Az egyesített benzolos oldatot 3 × 100 cm³ telített nátrium-klorid vizes oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk (50 °C/20 Torr). 40 g mézga marad vissza.

A mézgat feloldjuk 200 cm³ absz. etanolban és a forró oldathoz hozzáöntünk 17,5 g *d*-borkósav 150 cm³ forró absz. etanolos oldatát. Lehűlés után sárga lemezes kristályok alakjában válik ki a só. Súly: 51 g (65%) a kiindulási anyagra számolva), op.: 193 °C, bázistartalom mintegy 67%. A nyertermékből leválasztott bázis kevés szennyezést tartalmaz. 200 cm³ vízből átkristályosítva a sót 44,3 g anyagot kapunk. Op.: 197 °C. $[\alpha]_D = -84^\circ$ ($c = 0,5$, víz).

Analízis (C₂₃H₃₀O₈N₄ · H₂O, 508,556):

Számított N: 11,05%

Talált N: 11,35%, 11,18%

Infravörösszínkép: $\nu_{N_3}^* = 2100 \text{ cm}^{-1}$.

3-O-Morfolinilet-il-azidomorfin (IX)

0,17 g (7,4 mmól) fémnátriumot oldunk 10 cm³ absz. etanolban és 1 g (3,12 mmól) azidomorfin (VIII) oldunk a fenti oldatban, majd 0,85 g (4,56 mmól) finoman porított morfolinilet-il-klórhidrátot adunk hozzá és egy órán át vízfürdőn forraljuk. Lehűlés után a nátrium-kloridot kiszűrjük, az oldat pH-ját 5–6-ra állítjuk 10%-os vizes sósavval és vákuumban szárazra pároljuk. A párlatmaradékot oldjuk 20–25 cm³ vízben, majd rázótleésérbe visszük, 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal lúgosítjuk (pH = 9) és 3 × 30 cm³ kloroformmal extraháljuk. Az egyesített kloroformos oldatot mossuk 2 × 15 cm³ vízzel és magnézium-szulfáton szárítjuk. Szárazra párlás után mézgat nyerünk, mely állás közben gyorsan jól fejlett kristályokká alakul. Kevés *n*-hexánnal vagy absz. éterrel mossuk. Súly: 0,55 g (40%), op.: 80–81 °C, $[\alpha]_D = -138,8^\circ$ ($c = 0,72$, kloroform).

Analízis (C₂₃H₃₁O₃N₅, 425,512):

Számított N: 16,46%

Talált N: 16,38%, 16,14%

Infravörösszínkép: $\nu_{N_3}^* = 2100 \text{ cm}^{-1}$.

3-O-Morfolinilet-il-6-O-mezil-dihidromorfin (XIIIb)

6,4 g (15,8 mmól) 3-O-morfolinilet-il-dihidromorfin oldunk 25,6 cm³ absz. piridinben és ehhez csepegtetjük 0 °C-on 1,18 cm³ (1,75 g, 15,2 mmól) metánszulfonsavklorid 25,6 cm³ absz. piridines oldatát. 2 óráig 0 °C-on kevertetjük, majd 24 óráig szobahőn állni hagyjuk. 250 cm³ nátrium-hidrogén-karbonáttal telített vízbe öntjük. Extraháljuk 3 × 50 cm³ kloroformmal, az egyesített kloroformos oldatot mossuk 2 × 10 cm³ nátrium-kloriddal telített vízzel. Magnézium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás után mézga marad vissza, mely alkalmas a továbbalakításra. Súly: 5,8 g (76%) (C₂₄H₃₄O₆N₂S, 474,536).

3-O-Morfolinil-etil-azido-morfin (IX)

5,8 g (8,8 mmól) XIIIb-t oldunk 186 cm³ dimetil-formamidban és egyszerre hozzáadva 7,56 g (85 mmól) nátrium-azid 22,4 cm³ vizes oldatát 24 óráig 100 °C-on tartjuk. Lehűlés után 700 cm³ vízbe öntjük és 3 × 100 cm³ kloroformmal extraháljuk. A kloroformot 2 × 40 cm³ nátrium-kloriddal telített vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton

szárítjuk. Bepárlás után a maradékot *n*-hexánból kristályosítjuk. Súly: 2,1 g (40%), op.: 80–81 °C, $[\alpha]_D = -138,8^\circ$ ($c = 0,72$, kloroform).

Analízis (C₂₃H₃₁O₃N₅, 425,512):

Számított N: 16,46%

Talált N: 16,38%

Infravörösszínkép: $\nu_{N_3}^* = 2100 \text{ cm}^{-1}$.

Köszönetünket fejezzük ki az MTA Természettudományi I. Főosztályának, valamint az Alkaloida Vegyészeti Gyárnak (Tiszavasvári) a téma támogatásáért.

Összefoglalás

Az ún. „Azidomorfin”-származékok vizsgálata során előállítottuk a 3-dezoxi-, 3-O-etil-, illetve 3-O-morfolinil-etil-„Azidomorfin”-t. E vegyületek közül a 3-O-etil-„Azidomorfin” („Azidodionin”), állatkísérletek szerint az eddig ismert leghatékonyabb köhögéscsillapító.

Conversions of tosyl and mesyl derivatives of the morphine group, XVIII. „Azidomorphine” derivatives, II. S. Makleit, J. Knoll, R. Bognár, S. Berényi, G. Somogyi and G. Kiss

In the course of recent investigations of „Azidomorphine” derivatives, the corresponding 3-deoxy-, 3-O-ethyl- and 3-O-morpholinylethyl compounds were synthesized. In animal experiments, 3-O-ethyl-„Azidomorphine” („Azidodionine”) was found to be the most effective antitussive agent so far synthesized.

Debrecen, Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves-Kémiai Tanszéke.

Érkezett: 1976. I. 26.

Tozil-, ill. mezilszármazékok vizsgálata a morfinsorban, XIX.*

„Azidomorfin”-származékok, III.

MAKLEIT SÁNDOR, KNOLL JÓZSEF,** BOGNÁR REZSŐ, BERÉNYI SÁNDOR, SOMOGYI GÁBOR és KISS GÉZA

Előző közleményeinkben említett okok alapján, valamint az *N*-szubsztituált morfinszármazékok (*N*-allil-normorfin = nalorfin, 14-hidroxi-*N*-allil-dihidronormorfinon = naloxon, 14-hidroxi-*N*-ciklopropil-metil-dihidronormorfinon = naltrexon) morfinantagonista hatása ismeretében az „Azidomorfin” *N*-szubsztituált származékainak előállítását célszerűnek véltük.

Jelen közleményben az *e* területen végzett vizsgálatainkat ismertetjük részleteiben^{1a, b}.

* XVIII. közlemény: Makleit S., Knoll J., Bognár R., Berényi S., Somogyi G. és Kiss G.: Magy. Kém. Folyóirat, 82. 432. 1976.

** Budapest, Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intézete.

^{1a} R. Bognár, S. Makleit, J. Knoll, S. Berényi and G. Horváth: Commun. Dept. Chem. Bulgarian Acad. Sci., 8. 203. 1975. — ^b Bognár R., Makleit S., Knoll J., Berényi S. és Horváth G.: Kém. Közl., 44. 1. 1975.

A következő származékokat állítottuk elő: *N*-allil-norazido-morfin (V) (3-hidroxi-4,5 α -epoxi-5 β -azido-17-allil-morfinán), *N*-allil-nor-azidokodein (VI), 14-hidroxi-*N*-allil-norazidomorfin (XIX), 14-hidroxi-*N*-allil-norazidokodein (XXIV), *N*-ciklopropil-metil-norazidomorfin (XXV), 14-hidroxi-*N*-ciklopropil-metil-norazidomorfin (XXVI).

Az (V) előállítását két úton is megvalósítottuk. Azidomorfinból (VII) kiindulva a fenolos hidroxil parciális acetilézésével 3-O-acetil-azidomorfin (VIII) nyertünk, amelyből Braun szerint eljárva a 3-O-acetil-*N*-ciano-nor-származék (IX) képződött. Lúgos, majd azt követő savas hidrolízissel *X*-en keresztül *XI* nyerhető, amely különböző irányokban alakítható tovább. Allil-bromiddal kezelve V képződik, illetve ciklopropil-metil-bromiddal XXV állítható elő. Az V előállításának