

# Tozil-, illetve mezilszarmazékok vizsgálata a morfinsorban, XXII.\*

A 6-O-mezil-neoptin\*\* néhány nukleofil szubsztitúciós reakciója

BERÉNYI SÁNDOR, MAKLEIT SÁNDOR, BOGNÁR REZSŐ és TEGDES ANIKÓ

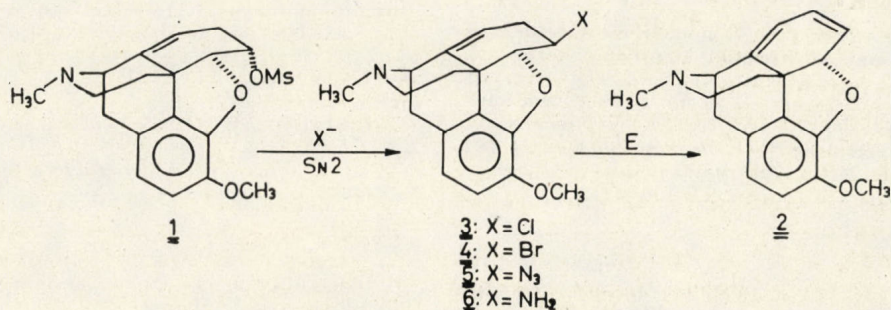
Egyik korábbi közleményünkben<sup>1</sup> beszámoltunk a neopin új, hatékony és könnyen megvalósítható előállításáról tebainból kiindulva. Időközben megoldottuk a természetes eredetű neopin kinyerését is a Kabay-eljárás szerinti mákgubófeldolgozás technológiájának zavarása nélkül<sup>2</sup>.

A morfin alkaloidok között a neopin az egyik legkevésbé vizsgált vegyület<sup>3</sup>.

Vizsgálatainkkal összefüggésben csak *Rapoport* és mtsa<sup>4</sup> eredményét kell említenünk, akik 6-O-tozil-neopinból kiindulva  $\Delta^8$ -dezoxi-kodeint állítottak elő lítium-tetrahidrido-alumínáttal, azaz hidrid anionnal.

Vizsgálatainknál a tapasztalataink szerint kedvezőbb tulajdonságú 6-O-mezil-neopinból (1) indulunk ki és  $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$  és  $N_3^-$  anionokat alkalmaztunk nukleofil partnereként.

Az 1-ből tetrabutil-ammónium-fluoriddal acetonitrilben nem képződött a várt  $6\beta$ -fluór-szarmazék, hanem igen jó termeléssel 6-demetoxi-tebaint kapunk (2).



Lítium-klorid hatására dimetilformamidban előállítható volt a  $6\beta$ -klór-szarmazék (3); a reakcióból is izolálható azonban a 2 is. A két termék aránya 6 : 4.

Lítium-bromiddal dimetilformamidban dolgozva  $6\beta$ -bróm-szarmazékot (4) nyertük, továbbá 2-t, arányuk 7 : 3.

\* XXI. közlemény: G. Somogyi, S. Makleit, R. Bognár: Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 97. 339. 1978.; Somogyi G., Makleit S., Bognár R.: Magyar Kém. Folyóirat, 83. 327. 1977.

\*\* 3-Metoxi-4,5 $\alpha$ -epoxi-6 $\alpha$ -metánszulfoniloxi-8,14-dihidro-17-metil-morfinán.

<sup>1</sup> S. Makleit, S. Berényi, R. Bognár: Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 94. 165. 1977.

Makleit S., Berényi S., Bognár R.: Magyar Kém. Folyóirat, 83. 478. 1977.

<sup>2</sup> Makleit S., Berényi S., Bognár R., Dobány Zs., Pálinca J., Tar I.-né, Gulyás S.-né: Magyar szabadalom (bejelentés alatt).

<sup>3</sup> K. W. Bentley: The Chemistry of the morphine alkaloids, Oxford, Clarendon Press, 1954, 124; R. H. F. Manske: The alkaloids, chemistry and physiology Vol. XIII. New York London, Academic Press 1971, 8, 23, 59 old.

<sup>4</sup> H. Rapoport, R. M. Bonner: J. Am. Chem. Soc., 73. 2872. 1951.

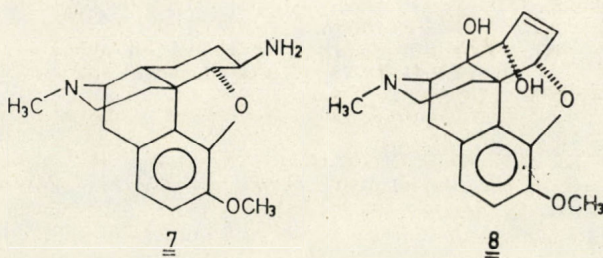
A nátrium-jodiddal dimetilformamidban végzett reakcióból csak 2 nyerhető, halogén tartalmú termék nem.

Az említett vegyületek képződésével összefüggésben feltételezzük, hogy a reakció első lépése a nukleofil ágens  $S_N2$  típusú reakciója, amely a  $6\beta$ -halogén-szarmazékokat eredményezi, s ezek eliminációs lépésben adják a 6-demetoxi-tebaint.

Az első lépés  $S_N2$  jellegére az alkalmazott reakció körülményekből és a képződött halogén-szarmazékok szerkezetéből következtethetünk. A 3 és 4 vegyületekben a halogén  $6\beta$  helyzetét az ún. izo-szarmazékokra jellemző  $J_{5,6}$  érték egyértelműen igazolja. Ennek aktuális értéke mind 3, mind 4 esetében 9.5–10 Hz.<sup>5</sup>

Fentiek további megerősítésére 1-ből dimetilformamidban nátrium-aziddal előállítottuk a  $6\beta$ -azido-szarmazékot (5)  $J_{5,6} = 10$  Hz), amelyből lítium-tetrahidrido-alumínáttal  $6\beta$ -amino-vegyület (6) készítettünk. Utóbbit platin-oxid jelenlété-

ben tovább redukálva az általunk már korábban előállított és bizonyított térszerkezetű  $6\beta$ -amino-dihidro-kodein-szarmazékhoz (3-metoxi-4,5 $\alpha$ -epoxi-6 $\beta$ -amino-17-metil-morfinán) (7) jutottunk<sup>6</sup>.



<sup>5</sup> T. J. Batterham, K. H. Bell, U. Weiss: Aust. J. Chem., 18. 1799. 1965.

<sup>6</sup> Makleit S., Bognár R.: Kémiai Közl., 30. 289. 1968. R. Bognár, S. Makleit: Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 58. 203. 1968.

Bognár R., Makleit S.: Magyar Kém. Folyóirat, 74. 523. 1968.

R. Bognár, S. Makleit: Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 59. 373. 1969.

Az elimináció mértéke a reakció-körülmények függvénye. Az a meglepő tapasztalat, hogy az említett feltételek mellett a 6 $\beta$ -fluor-szarmazék nyomokban sem képződik, értelmezhető azzal az irodalmi közléssel, amely szerint a tetraalkil-ammónium-sók igen alkalmasak eliminációs reakciók megvalósítására<sup>7</sup>.

E reagensnek a neopin halogén-szarmazékaira kifejtett hatását vizsgálva 3 és 4 esetében azt tapasztaltuk, hogy acetonitrilben dolgozva és azonos reakció körülményeket alkalmazva 3-ból 50%-os az elimináció értéke, 4-ből pedig kvantitatíve 2 képződik.

A halogén-szarmazékok (3 és 4) és a 2 egymáshoz viszonyított mennyisége PMR módszerrel biztonságosan meghatározható.

A 2 vegyület szerkezetét IR, PMR és C-13 NMR spektrumainak elemzésén túl azáltal is igazoltuk, hogy hangyasavas közegben hidrogénperoxiddal kezelve az irodalomból ismert<sup>8</sup> 14-hidroxi-allopszeudo-kodeint (8) eredményezte.

Az előállított új vegyületek közül a 2 anyagot az irodalom, mint feltételezett közbelső terméket említi<sup>9</sup> a tebain hidrobórozásának vizsgálata kapcsán. E vegyületet igen egyszerűen és jó eredménnyel nyertük. Szerkezete alapján számos, jelentős továbbalakítási lehetőséget kínál.

### Kísérleti rész

A vegyületek egységességét minden esetben vékonyrétegekromatográfián ellenőriztük kloroform : acetone : dietilamin = 5 : 4 : 2 elegyben futtatva, szilikagél G lemezen. Előhívás Dragendroff reagenssel. Az op. értékek nem korrigáltak, Koffler készülékkel mért értékek. Valamennyi vegyület esetében felvettük az IR (Unicam Sp 200 G és PE 283) és PMR (JEOL 100 MHz) spektrumokat, illetve a 2 esetében a C-13 spektrumot is (Varian XL 100 MHz).

#### 6-O-mezil-nepin (1)

10,0 g Neopint (33,41 mM) oldunk 40 cm<sup>3</sup> absz. piridinben és a 0 °C-ra lehűtött oldathoz 3,32 cm<sup>3</sup> (4,9 g, 42,7 mM) metánszulfonilklorid 40 cm<sup>3</sup> absz. piridines oldatát csepegtetjük. 2 órán át ezen a hőfokon kevertetjük, majd 24 órán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni. 1000 cm<sup>3</sup> nátrium-hidrogén-karbonáttal telített vízre öntjük és 3 × 100 cm<sup>3</sup> kloroformmal extraháljuk. A kloroformos oldatot vízzel mossuk és szárítás után szárazra pároljuk. A maradék absz. éterrel eldörzsölve gyorsan átkristályosodik. 11,3 g (89,6%). Metil-alkoholból kristályosítható.

Op.: 177–178 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +14° (0,5, kloroform).

Analízis (C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>NS, 377,47), elméleti N: 3,7, S: 8,47; mért N: 3,19, S: 8,41%.

#### 6-Demetoxi-tebain (2)

a) 6,6 g (17,48 mM) 6-O-mezil-neopint (1) oldunk 400 cm<sup>3</sup> absz. acetonitrilben és 21,58 g (87,4 mM) tetrabutil-ammónium-kloridot adva hozzá 2,5 órán át forraljuk. 300 cm<sup>3</sup> vízre öntjük és 5 × 150 ml kloroformmal extraháljuk. A kloroformos oldatot vízzel mossuk és szárítás után szárazra pároljuk. A mézgas maradék állás után átkristályosodik. 3,81 g (77,7%); op.: 68–70 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –194° (0,5, kloroform).

<sup>7</sup> J. H. Clark, J. C. S. Chem. Comm., 789. 1978.

<sup>8</sup> A. C. Currie, J. Gillon, G. T. Newbold, F. S. Spring: J. Chem. Soc., 773. 1960.

<sup>9</sup> M. Takeda, H. Inoue, A. Kugita: Tetrahedron, 25. 1839. 1969.

Analízis (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N, 280,35), elméleti N: 4,99, mért N: 4,75%.

b) 5,0 g (13,24 mM) 6-O-mezil-neopint oldunk 250 cm<sup>3</sup> absz. dimetilformamidban és 19,78 g (132 mM) nátrium-jodidot adva hozzá 30 órán át 120 °C-on tartjuk. 500 cm<sup>3</sup> vízre öntjük és 4 × 100 ml éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot mossuk vízzel és szárítás után szárazra pároljuk. 0,8 g (21,6%) (2). A reakcióelegyet kloroformmal utánextrahálva 2,0 g (36%) 1 nyerhető vissza.

c) 0,5 g (1,38 mM) bróm-szarmazékot (4) 30 cm<sup>3</sup> absz. acetonitrilben oldunk és 1,63 g tetrabutil-ammónium-fluoridot hozzáadva 4 órán át forraljuk. Az a) szerint feldolgozva 0,28 g (72%) 2 nyerhető.

d) 0,25 g (0,786 mM) klór-szarmazékot (3) 15 cm<sup>3</sup> absz. acetonitrilben oldunk és 0,97 g (3,93 mM) tetrabutil-ammónium-fluorid jelenlétében 4 órán át forraljuk. Az a) szerint feldolgozva 0,2 g anyag, amely 2 és 3 1 : 1 arányban.

#### 6 $\beta$ -Klór-szarmazék (3)

5,0 g (13,25 mM) 6-O-mezil-neopint oldunk 150 cm<sup>3</sup> absz. dimetilformamidban és hozzáadva 5,59 g (132 mM) lítium-kloridot 6 órán át 120 °C-on tartjuk. 500 cm<sup>3</sup> vízre öntjük és 3 × 100 ml benzollal extraháljuk. A benzolos oldatot vízzel mossuk és szárítás után szárazra pároljuk. 2,9 g szilárd termék marad vissza. Metil-alkoholból kristályosítva 1,6 g (38,2%) 3 nyerhető. Op.: 145°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –121° (0,5, kloroform).

Analízis (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NCl, 317,81), elméleti N: 4,4, Cl: 11,1; mért N: 4,2; Cl: 10,82.

A metil-alkoholos kristályosítás anyalúgójából 1,2 g anyag nyerhető amely minimális 3-al szennyezett 6-demetoxi-tebain (2).

#### 6 $\beta$ -Bróm-szarmazék (4)

3,0 g (11,32 mM) 6-O-mezil-neopint oldunk 120 cm<sup>3</sup> absz. dimetilformamidban és hozzáadunk 9,8 g (113 mM) lítium-bromidot majd 11 órán át 120 °C-on tartjuk. A 3 előállításánál leírt módon feldolgozva 1,64 g szilárd maradék nyerhető. Metil-alkoholból átkristályosítva 0,94 g (32,6%) 4-et kapunk. Op.: 149–151 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –132° (0,5, kloroform).

Analízis (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>NBr, 362,28), elméleti N: 3,86; Br: 22,05; mért N: 3,97; Br: 22,05.

Az anyalúgóból 0,7 g anyag nyerhető, amely 3 : 1 arányban tartalmaz 2-t és 4-et.

#### 6 $\beta$ -Azido-szarmazék (5)

10,0 g (26,5 mM) 6-O-mezil-neopint 300 cm<sup>3</sup> absz. dimetilformamid oldatához 17,22 g (265 mM) nátrium-azidot adunk és 24 órán át 100 °C-on tartjuk. 1000 cm<sup>3</sup> vízre öntjük és 4 × 100 ml éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot vízzel mossuk és szárítás után szárazra pároljuk. A maradék kristályos, 4,8 g (55,8%). Éter-petroléterből kristályosítható. Op.: 112–115 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –76° (0,5 kloroform).

Analízis (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>, 324,37), elméleti N: 17,27, mért N: 17,05,  $\nu_{\text{N}_3}$  = 2100 cm<sup>-1</sup>.

#### 6 $\beta$ -Amino-szarmazék (6)

1,0 g 5 absz. éteres oldatát hozzácsepegtetjük 1,0 g lítium-tetrahidrido-aluminát 100 cm<sup>3</sup> absz. éteres szuszpenzióhoz keverés és hűtés közben, majd 1 órán át forraljuk. Vízzel telített éterrel, illetve éterrel telített vízzel bontjuk a reagens feleslegét. A vizes fázist éterrel extraháljuk. Az összes éteres oldatokat egyesítve szárítjuk és bepároljuk. Kristályos termék nyerhető 0,3 g (32,9%).

Analízis (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, 298,4), elméleti N: 9,38, mért N: 9,73.

#### 6 $\beta$ -Amino-dihidro-szarmazék (7)

0,2 g 6 oldva 10 cm<sup>3</sup> 50% ecetsavban és 0,05 g platinoxid jelenlétében hidrogénezve. A katalizátor kiszűrése után bepároljuk, vízben oldjuk. 10% nátrium-hidroxiddal lúgosítjuk és kloroformmal extraháljuk. Mosás és szárítás után szárazra pároljuk. A maradékot éterrel eldörzsölve kristályos termék nyerhető, 0,12 g, adatai azonosak az irodalomban közölt<sup>6</sup> adatokkal.

## 14-Hidroxi-allopszeudo-kodein (8)

1,0 g 6-Demetoxi-tebaint oldunk 4 cm<sup>3</sup> 85%-os hangyasavban és 0,5 cm<sup>3</sup> 30%-os hidrogén-peroxidot adva hozzá 2 órán át 40 °C-on tartjuk kevertetés közben. Jeges vízre öntjük és ammónium-hidroxiddal lúgosítjuk. 2 órai állás után kloroformmal extraháljuk, vízzel mossuk a kloroformos fázist és szárítás után szárazra pároljuk. A fehér kristályos maradékot kloroform-petroléterből kristályosítva 0,8 g (71,2%) 8 nyerhető, amelynek minden adata megegyezik az irodalomban<sup>8</sup> közölt adatokkal. (A 8 vegyületet<sup>8</sup> szerint is előállítottuk 6-O-tozil-14-hidroxi-kodeinből szolvólízissel) Op.: 135–137 °C;  $[\alpha]_D = -270^\circ$  (0,5, kloroform).

## Összefoglalás

Előállítottuk az irodalomból nem ismert 6-O-mezil-neopint és vizsgáltuk néhány nukleofil szubsztitúciós reakcióját. A reakciók eredményeként nyertük az eddig nem ismert 6 $\beta$ -klór-, 6 $\beta$ -bróm- és 6 $\beta$ -azido-szármaizékokat, továbbá egyszerűen és jó termeléssel állítottuk elő az irodalomban csak feltételezett közbenső terméként említett 6-demetoxi-tebaint, amely szerkezete alapján számos és értékes továbbalakítási lehetőséget kínál. A 6-demetoxi-tebain képződésére S<sub>N</sub>2 + E mechanizmust valószínűsítettünk. A képződött új vegyületek szerkezetét elemánálízissel, IR, PMR, C-13 NMR vizsgálatokkal és kémiai átalakításokkal igazoltuk.

Köszönetünket fejezzük ki a Tiszavasvári Alkaloida Vegyészeti Gyárnak a téma támogatásáért, továbbá az Intézet analitikai és spektroszkópiai laboratóriumának az analí-

zisek, valamint az IR és PMR felvételek elkészítéséért és értékeléséért. Radics Lajosnak a C-13 NMR felvételét köszönjük.

Conversions of tosyl and mesyl derivatives of the morphine group, XXII. Some nucleophilic substitution reactions of 6-O-mesyl-neopine. S. Berényi, S. Makleit, R. Bognár and A. Tegdes

6-O-mesyl-neopine has been synthesized. Studying the nucleophilic substitution reactions of the new compound the so far unknown 6- $\beta$ -chloro-, 6- $\beta$ -bromo and 6- $\beta$ -azido derivatives have been obtained. A convenient method, resulting in high yield, has been found for the preparation of 6-demethoxythebaine which was known in the literature only as an assumed intermediate. Because of its structure, this compound offers the possibility of numerous chemical transformations. For the formation of 6-demethoxythebaine S<sub>N</sub>2 + E mechanism has been postulated. Structure elucidation of compounds obtained has been performed by means of elemental analysis, IR, PMR and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy and by chemical transformations.

Debrecen, Kossuth Lajos Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék.

Érkezett: 1979. III. 1.

## Tömegspektrumok izotópcsúcs-arányainak számítása

KESZEI ERNŐ, KAPOSÍ OLIVÉR és LELIK LÁSZLÓ

A tömegspektrumokban megjelenő ionok egyik alapvető tulajdonsága tömegszámuk. Azonos összegképletű ionoknak azonban nagyon sok különböző tömegszámú változata lehetséges. Ezeknek a különböző tömegszámú, de azonos összegképletű ionoknak megfelelő spektrumsúcsokat izotópcsúcsoknak nevezük. Az izotópcsúcsok relatív intenzitásainak aránya nélkülözhetetlen információ a tömegspektrometriás szakember számára. Enélkül a legtöbb esetben fel sem ismerhető az egyes ionok spektruma, azaz izotópcsúcsainak együttese. Ennek ellenére a 60-as évekig nem fordítottak különösebb figyelmet az izotópcsúcsok számítására és meghatározására.

Számszerű adatokat először Beynon<sup>1</sup> publikált monográfiája mellékletében, főleg szerves vegyületekre. Hamarosan megjelent Riedel egy közleménye<sup>2</sup>, amely célratoróbben foglalkozott izotópcsúcsok számolásával. Módszerét azonban asztali számológépre dolgozta ki, amely így elég hosszadalmas számolgatást igényel. A következő cikk<sup>3</sup> Genty munkája volt, aki főleg nem természetes

izotóparányú ionokkal foglalkozott valószínűség-számítási módszerekkel. A problémát először teljes általánosságban Hugentobler és Löli<sup>4</sup> fogalmazta meg. Minden ionhoz egy generáló függvényt rendelt, és értelmezte a nagyobb ionok izotópcsúcsait mint a generátorfüggvények szorzatát. Szerintünk ez a leírás — bár elegáns és nagyon általános — kicsivel bonyolultabb a szükségesnél. Talán ez az oka, hogy pl. Semenov könyve<sup>5</sup> is inkább Riedel cikkét<sup>2</sup> idézi.

Jelen dolgozatban mi egy egyszerű, gyors, emellett teljesen általános módszert ismertetünk izotópcsúcsok számítására, amely számítógépre könnyen programozható. A programozás fontosságát indokolják a következő példák. A germániumnak pl. 5, a tellurnak 8 izotópja van. Így a GeTe<sub>+</sub> ion izotópcsúcsait és azok relatív gyakoriságát 40 összeadással és 40 szorzással számolhatjuk ki. Ez az eljárás GeTe<sub>+</sub> ionra már 320 háromtagú összeg és 320 háromtényezős szorzat kiszámolását és kezelését jelenti. Egy Ge<sub>2</sub>Te<sub>+</sub> összetételű

<sup>4</sup> E. Hugentobler, J. Löli: J. Chem. Educ., 49. 610. 1973.

<sup>5</sup> G. A. Semenov et al.: Primenenie mass-spektrometrii v neorganicheskoj khimiji, Izdatel'svo „Khimija”, Lenin-grad, 1976.

<sup>1</sup> J. H. Beynon: Mass Spectrometry and its Application to Organic Chemistry, Elsevier, Amsterdam, 1960.

<sup>2</sup> M. Riedel: Z. Anal. Chem., 217. 1. 1966.

<sup>3</sup> C. Genty: Anal. Chem., 45. 505. 1972.