

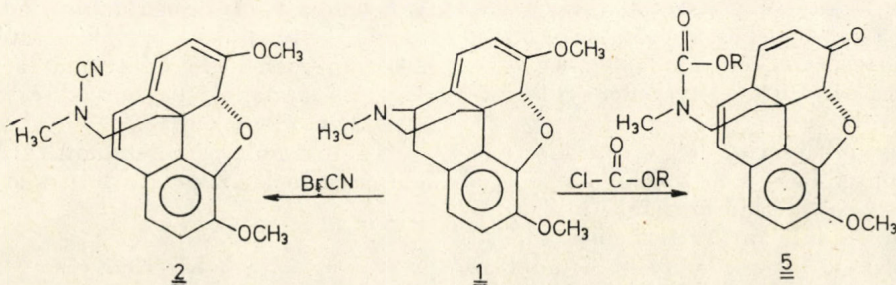
Morfin-alkaloidok N-demetilézése. A nor-neopin előállítása

HOSZTAFI SÁNDOR, MAKLEIT SÁNDOR és BOGNÁR REZSŐ

A morfin-alkaloidok N-demetilézése több módon is megoldható.

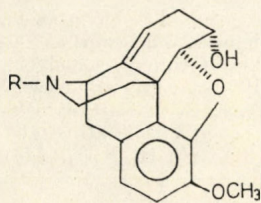
Az egyik legrégebbi és leggyakrabban alkalmazott módszer a von Braun reakció¹, amelyben bróm-ciánnal megy végbe a demetilezés.

A von Braun módszerrel több morfin-alkaloid nor-származéka előállítható, különböző kitermelésekkel. A tebain (1) bróm-ciános reakciója azonban nem vezet a kívánt termékhez, hanem a nitrogéntartalmú gyűrű hasadása révén képződő ún. cián-nor-metin (2) izolálható².



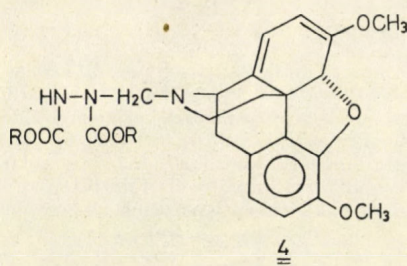
Azok a morfin-alkaloidok, amelyek 8,14-es helyzetű kettős kötést tartalmaznak, s így allil-amin szerkezetűek, bróm-ciánnal a tebainhoz hasonlóan reagálnak. Ezt tapasztalták a Δ^8 -dezoxi-kodein (= dezoxi-neopin) és neopin (3a) esetében is³.

Már régebbiről is ismert⁴ az azodikarbon-savészterek alkalmazása a kodein demetilezésére; ez a módszer nor-kodeint csak igen alacsony hozammal (16%) eredményez.



3a: R = CH₃
3b: R = H

1966-ban Holland szabadalom⁵ számol be a nor-tebain előállításáról tebainból, azodikarbon-savészterek felhasználásával, 50%-os hozammal. A labilis addíciós termék (4) telített ammónium klorid oldattal, vagy piridin-klórhidráttal bontható.



¹ H. A. Hageman: *Org. Reactions*, Vol. 7. 221–222 old.

A módszer hátránya, hogy a tebain mint filodién partner Diels-Alder reakcióba is lép az ROOC—N=N—COOR típusú vegyületekkel⁶.

Az utóbbi időben az azodikarbon-savésztereket egyre inkább alkalmazzák N-demetilezésre: az ún. Bentley-vegyületek esetében⁷, benzomorfanoknál⁸ és az 5 β -metil-dihidromorfinon (Metopon) N-demetilezésére⁹, bár a kitermelések 50% alatt vannak.

További lehetőséget kínál Speyer és Walther¹⁰ módszere, amely szerint az N-metil csoportot salétromsavval N-nitrozó-származékká alakítják

és ezt híg sósavval kezelve jutnak el a nor-vegyületekhez.

E módszerrel kapcsolatban említjük, hogy a terciér aminok nitrozálására csak igen kevés példa ismert és a hozamok is alacsonyak¹¹.

Az utóbbi időben számos közlemény foglalkozik a klórszénsavészterekkel megvalósítható N-demetilézések vizsgálatával¹² elsősorban a morfin és kodein esetében ($\Delta^{7,8}$). Különösen előnyösnek ítéltető a klór-szénsav-2,2,2-triklóretilészter alkalmazása¹³, mivel az uretán-származék átalakítása nor-vegyületté igen enyhe körülmények között is megvalósítható.

Tebainból (1) klór-hangyasavészterekkel szintén a nitrogén tartalmú gyűrű hasadása révén acil-nor-metin-kodein (5) képződik¹⁴. Vizsgálataink szerint

² J. von Braun: *Ber.*, 47. 2312. 1914.

E. Speyer, H. Rosenfeld: *Ber.*, 58. 1125. 1925. C. Bertgen, W. Fleischhacker, F. Vieböck: *Ber.*, 100. 2992. 1967.

³ H. Rapoport, R. M. Bonner: *J. Am. Chem. Soc.*, 73. 2872. 1951.

⁴ O. Diels, E. Fischer: *Ber.*, 47. 2043. 1914.

⁵ Neth. Patent No 6515815, CA., 65P. 15441e. 1966.

⁶ H. Merz, K. H. Pook: *Tetrahedron*, 26. 1727. 1970.

⁷ K. W. Bentley, D. G. Hardy: *J. Am. Chem. Soc.*, 89. 3281. 1967.

K. W. Bentley, J. D. Bower, J. W. Lewis, M. J. Readhead, A. C. B. Smith, G. R. Young: *J. C. S. Sect. C. Org. Chem.*, 2237. 1969.

⁸ K. Kanematsu, M. Takeda, A. E. Jacobson, E. L. May: *J. Med. Chem.*, 12. 405. 1969.

⁹ L. J. Sargent, E. L. May: *J. Med. Chem.*, 13. 1061. 1970.

¹⁰ E. Speyer, L. Walther: *Ber.*, 63. 852. 1930.

¹¹ G. E. Heim: *J. Chem. Educ.*, 40. 181. 1963.

¹² G. A. Brine, K. G. Boldt, C. K. Hart, F. I. Carroll: *Org. Prep. Proc. Int.*, 8. 103. 1976.

¹³ I. J. Borowitz, V. Diakiv: *J. Het. Chem.*, 12. 1123. 1975.

¹⁴ C. Bertgen, W. Fleischhacker, F. Vieböck: *Ber.*, 100. 3002. 1967.

e módszer a neopin esetében sem eredményezi a kívánt nor-származékot.

Leírtak továbbá a kodein \rightarrow nor-kodein átalakításra speciális módszereket is: a kodein-N-oxid kálium-kromátos oxidációja¹⁵, illetve a kodein fotooxidációja¹⁶.

A neopin a tebainhoz viszonyítva lényegesen kevésbé savérzékeny, ezért vizsgáltuk Speyer és Walter¹⁰ N-nitrozó-származékon át vezető demetilezési módszerét előzőleg kodein és dihidro-kodein esetében, ugyanis szerzők¹⁰ a von Braun módszerrel elérhető kitermeléssel azonos termeléseket ígérnek e vegyületekre nézve, de kitermelési adatok közlése nélkül.

Kodeinből kiindulva eljárásuk szerint az N-nitrozó-származék 50%-os, hidrolízise 86%-os, a bázis előállítása a sósavas sóból 80%-os, tehát összesen 30%-os termeléssel nyerhető a nor-kodein (von Braun módszerével kodeinből 38%-os, 6-O-acetil-kodeinből pedig 70%-os nyeredéssel képződik nor-kodein).

Dihidrokodeinből¹⁰ szerint dolgozva a kitermelések még alacsonyabbak: a nitrozálás 33%-os, a hidrolízis 79%-os, a klórhidrát bázis átalakítás 64%-os hozamú, tehát az össztermelés 16,6%, (a von Braun reakció kitermelésére nincs adat az irodalomban).

A legígéretesebb módszernek az azodikarbonsavészterrel elvégezhető N-demetilezést véltük. Előzőleg azonban vizsgálat tárgyává tettük a nor-tebain előállítására a Holland szabadalomban³ leírt körülményeket, s azt módosítottuk. Megállapítottuk ugyanis, hogy 1,1 mól azodikarbonsavetilészter (ADDE) használata esetén számottevő tebain marad vissza, s a tebain-klórhidrát nem választható el a nor-tebain-klórhidrattól vízből történő kristályosítással. A tebain mennyisége minimálisra csökkenthető azonban 1,5 mól ADDE alkalmazásával. Ez esetben megjelenik ugyan már a Diels-Alder addukt is a termékek között, utóbbinak a nor-tebainból történő elválasztása azonban nem jelent nehézséget, ugyanis az addukt jól oldódik forró etilalkoholban, a nor-tebain-klórhidrát viszont oldhatatlan. E reakcióban a tiszta nor-tebain-klórhidrát 30%-os hozammal nyerhető.

A neopinnal kapcsolatban az utóbbi időben végzett vizsgálataink¹⁷ folytatásaként célul tűztük ki az allil-amin szerkezetű neopin (3a) eddig nem ismert nor-származékának (3b) (3-metoxi-4,5 α -epoxi-8,14-didehidro-morfinán) előállítását a fentiekben felsorolt módszerekre vonatkozóan közöltek és saját tapasztalataink figyelembevételével.

A nor-neopin (3b) vizsgálataink szerint előállítható a dihidrokodeinnél leírt módon¹⁰, bár gyenge termeléssel. Az N-nitrozó-származékot 25%-os, ennek hidrolízisével a nor-neopint a klór-

hidrát izolálása nélkül 73%-os, tehát összesen 18,2%-os termeléssel állítottuk elő.

A neopin 2,0 mól ADDE-rel 35% termeléssel adja a nor-neopin bázist. Célszerű azonban az adduktot (4 típusú) izolálni és a hidrolízist vizes ammónium-kloriddal végezni; a klórhidrát nem izolálható; mind vízben, mind etilalkoholban jól oldódik. A nor-neopin bázis vízdékonysága is számottevő. A demetilezendő vegyületet célszerű benzolban reagáltatni: az alkoholok oldószerként való alkalmazása az oldószer és a ADDE kölcsönhatása¹⁸ miatt nem előnyös.

Megemlítjük továbbá, hogy tapasztalataink szerint mind a tebain, mind a neopin sokkal lomhábban reagál ADDE-rel, mint a kodein (a kodein ADDE-rel 3 óra alatt teljes átalakulást mutatott). A keletkezett 4 típusú labilis addukt (hidrazoészter) a tebain és neopin esetében szükséges hosszabb reakcióidő miatt már a hidrolízis előtt részleges átalakulást szenved és kimutatható a nor-származék jelenléte.

A nor-neopin és nor-tebain további átalakítási lehetőségeinek vizsgálata folyamatban van.

Kísérleti rész

A vegyületek egységességét minden esetben ellenőriztük vékonyrétegekromatográfias módszerrel: kloroform : dietilamin : acetone = 5 : 2 : 4 elegyben futtatva, szilikagél G lemezen; előhívás Dragendorff reagenssel. Az op. értékek nem korrigáltak, Kofler készülékben mért értékek. A vegyületeknek felvettük az IR ((Unicam SP 200 G és PE 203) és ¹H-NMR (JEOL 100 MHz) spektrumait.

N-nitrozó-nor-neopin

1,5 g (5 mM) neopint és 7,5 g (108 mM) nátrium-nitritet oldunk 45 cm³ vízben és 90 °C-on kevertetés közben 2 n kénsavat csepegtetünk be olyan ütemben, hogy 1,5 óra alatt 35–40 cm³ kénsav fogyjon. Kis idő után kristályos kiválás indul meg, amelyet lehűtés után szűrünk. A szűrletet extraháljuk 3 \times 20 cm³ kloroformmal, amelyet egyesítünk után mosunk 3 \times 10 cm³ 10%-os sósavval, vízzel és szárítás után szárazra párolunk. A párlási maradékot a kiszűrt kristályos anyaggal egyesítve kevés vízből átkristályosítjuk: 400 mg (25%); op.: 180–182°; (C₁₇H₁₈N₂O₄, 314); számított N: 8,92, mért N: 9,15%.

(a) Nor-neopin (5b)

300 mg N-nitrozó-nor-neopint (0,95 mM) 20 cm³ sósav gázzal telített etilalkohollal forralunk 1 órán át, majd szárazra pároljuk. A maradékot vízben oldjuk és 25%-os ammónium-hidroxid oldattal lúgosítva extraháljuk 3 \times 10 cm³ kloroformmal. Az egyesített szerves fázist mossuk vízzel, szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot etilacetáttól kristályosítjuk: 190 mg (73%). Op.: 185–187 °C. Minden tekintetben (VRK, IR, ¹H-NMR) azonos az alábbi módon előállított termékkel.

(b) Nor-neopin

1,5 g neopint (5 mM) és 1,5 cm³ azodikarbonsav-dietilésztert (10 mM) 10 cm³ absz. benzolban 4,5 órán át forralunk, majd szárazra pároljuk és a maradékot éterrel eldörzsöljük. A szilárd terméket szűrjük, oldjuk 50 cm³ 96%-os etilalkoholban és 4 g ammónium-klorid 10 cm³ vizes oldatát adjuk hozzá és 5 órán át forraljuk; 20 cm³ 1M HCl-et adunk hozzá és az etilalkoholt vákuumban lepároljuk. A maradék oldatot 3 \times 20 cm³ kloroformmal extraháljuk, a vizes fázist pedig

¹⁵ O. Diels, E. Fischer: Ber., 49. 1721. 1916.

¹⁶ J. H. E. Lindner, H. J. Kuhn, K. Gollnick: Tetrahedron Lett., 1972. 1705.

¹⁷ 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.

S. Berényi, S. Makleit, R. Bognár, A. Tegdes: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. (közlés alatt) és Magyar. Kém. Folyóirat, 85. 1979.

¹⁸ F. Joneda, K. Suzuki, I. Nitta: J. Am. Chem. Soc. 88. 2328. 1966.

hidegen 10%-os nátrium-karbonáttal lúgosítjuk és 4×20 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist mosuk nátrium-kloriddal telített vízzel és szárítjuk. Bepárolva 1,15 g amorf nor-neopint kapunk (35%), amely etilacetáttól kristályosítható. Op.: 184–187 °C, illetve ismételten átkristályosítva 189–191 °C. $[\alpha]_D = -44^\circ$ (kloroform 0,5) ($C_{19}H_{17}NO_3$, 285) számított N: 4,92; mért N: 4,94%.

IR és 1H -NMR spektruma igazolja szerkezetét.

Köszönetünket fejezzük ki a Tiszavasvári Alkaloida Vegyészeti Gyárnak a téma támogatásáért, továbbá az Intézet analitikai és spektroszkópai laboratóriumának az analízisek, valamint az IR és 1H -NMR spektrumok felvételéért és értékeléséért.

Összefoglalás

A morfin-alkaloidok N-demetilzésére leírt módszerek elemzése alapján az allilamin szerkezetű neopinból kiindulva az eddig nem ismert nor-neopin előállítására ismert módszereket hasznosítva két utat dolgoztunk ki.

Előállítottuk az irodalomban eddig nem közölt N-nitrózó-nor-neopint, amelynek híg sósavas hidrolízise révén jutottunk a nor-neopinhoz. Ezzel összefüggésben ismételt vizsgálat tárgyává tettük a kodein és dihidrokodein N-demetilzését is ugyanazzal a módszerrel.

A neopin és azodikarbonsav-dietilészter reakcióját szintén alkalmasnak találtuk nor-neopin előállítására. Az utóbbi módszer előnyösebbnek bizonyult. A tebain és azodikarbonsav-dietilészter

irodalomban leírt reakcióját tanulmányozva megadjuk azokat a módosított feltételeket, amelyek mellett tebain-mentes nor-tebain nyerhető.

N-demethylation of morphine-alkaloids. Preparation of nor-neopine. S. Hosztafi, S. Makleit and R. Bognár

Based on an evaluation of the methods available for the N-demethylation of morphine-alkaloids, two methods have been elaborated for the preparation of the so far unknown nor-neopine from neopine with allyl amine structure.

N-nitroso-nor-neopine, so far unknown in literature, has been prepared and hydrolysed in dilute hydrochloric acid to produce nor-neopine. In this context the N-demethylation of codeine and dihydrocodeine by the same method have also been re-examined. The reaction of neopine with azodicarboxylic acid diethylester has also been found suitable and even more advantageous for preparing nor-neopine. Based on studies with the reaction of thebaine with azo-dicarboxylic acid diethylester the modified conditions are described under which thebainefree nor-thebaine can be obtained.

Debrecen, Kossuth Lajos Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék.

Érkezett: 1979. III. 8.

Tríciummal jelzett bradikinin szintézise*

SEPRÓDI JÁNOS**, TEPLÁN ISTVÁN**, MEDZIHRADESKY KÁLMÁN és MAGÓCSI MÁRIA

A bradikinin kilenc aminosavból álló polipeptid hormon. Szerkezete a következő:***

Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg

Nem a belső elválasztású mirigyek termelik, hanem a vérben keletkezik a bradikininogén nevű szérumfehérje részleges enzimés lebontásával, ezért az úgynevezett szöveti hormonok közé sorolják. Legfontosabb biológiai szerepe a simaizmokra gyakorolt hatás, melynek egyik következménye az érfalak kitágulása, s ezzel a vérnyomás csökkentése. A többi polipeptid-hormonhoz hasonlóan a bradikinin is igen kis koncentrációban fejt ki

hatását. *In vitro* kísérletekben már 0,1 ng/ml töménységben hat, *in vivo* pedig 0,1 µg/kg dózisban vérnyomás csökkentő hatású különböző fajokban. Ilyen kis mennyiségű anyag nyomkövetése az élő szervezetben kémiai úton nem valósítható meg, ezért a hormon hatásmechanizmusának megismerésére irányuló kísérletek során vagy a biológiai hatást kell pontosan mérni, vagy nagy specifikus aktivitású radioizotóppal jelzett hormonszarmazékokat kell használni. Mivel pedig a kísérleti körülmények a biológiai hatást nagy mértékben befolyásolják, sőt, a hormon *in vivo* átalakulásai során a hatás meg is szűnhet, fenti célkitűzések megvalósításához a radioaktív izotópokkal való jelzés szükséges.

Polipeptidhormonok radioaktív jelzésére elsősorban a triciálás alkalmas, s erre az elmúlt évtizedben számos módszert dolgoztak ki. Közülük azok használhatók a legelőnyösebben, melyek a trícium atomok beépítésére alkalmas prekursorvegyületek szintézisének alapszanak. A veszélytelen szintézissel nyert prekursorvegyületek az utolsó lépésben, közvetlenül a jelzett származék felhasználása előtt triciálhatók, s így a hosszú tárolás során várható autoradiolízis veszélye elkerülhető. A 3,5-dibrómtirozinnak, mint prekursor aminosavnak alkalmazására példaként szolgálhat a

* E dolgozat kísérleti leírás nélkül 1976 januárjában elhangzott Bad Gasteinben, a „Radioaktív izotópok a klinikumban és kutatásban” címmel rendezett nemzetközi szimpóziumon.

** Budapest, Szechenyi Orvostudományi Egyetem, I. sz. Kémiai-Biókémiai Intézet.

*** A zimbóriumokat és rövidítéseket a IUPAC IUB Commission on Biochemical Nomenclature által elfogadott javaslatoknak (J. Biol. Chem., 247. 977. 1972) megfelelően használjuk. További rövidítések: Cpa = 4-klór-fenilalanin; -NB = 4-nitro-benzil; -PCP = pentaklór-fenil; Z- = $C_6H_5-CH_2-O-CO-$ benziloxikarbonil; BOC- = $(CH_3)_3C-O-CO-$, terc.-butiloxikarbonil. Minden aminosav származék e dolgozatban L konfigurációval rendelkezik.