3-O-*Morfoliniletil-azidomorfin* (IX)

0,17 g (7,4 mmól) fémnátriumot oldunk 10 cm^3 absz. etanolban és 1 g (3,12 mmól) azidomorfint (VIII) oldunk a fenti oldatban, majd 0,85 g (4,56 mmól) finoman porított morfoliniletil-klorid-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 cm^3 vízben, majd rázótölcsérbe visszük, 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal lúgosítjuk (pH = 9) és 3×30 cm^3 kloroformmal extraháljuk. Az egyesített kloroformos oldatot mossuk 2×15 cm^3 vízzel és magnézium-szulfáton szárítjuk. Szárazra párlás után mézgát 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, $[\alpha]_D = -138{,}8°$ (c = 0,72, kloroform).

Analízis ($C_{23}H_{31}O_3N_5$, 425,512):
Számított N: 16,46%
Talált N: 16,38%, 16,14%

Infravörösszínkép: $\nu^*_{N_3} = 2100\ cm^{-1}$.

3-O-*Morfoliniletil*-6-O-*mezil-dihidromorfin* (XIIIb)

6,4 g (15,8 mmól) 3-*O*-morfoliniletil-dihidromorfint oldunk 25,6 cm^3 absz. piridinben és ehhez csepegtetjük 0 °C-on 1,18 cm^3 (1,75 g, 15,2 mmól) metánszulfonsavklorid 25,6 cm^3 absz. piridines oldatát. 2 óráig 0 °C-on kevertetjük, majd 24 óráig szobahőn állni hagyjuk. 250 cm^3 nátrium-hidrogén-karbonáttal telített vízbe öntjük. Extraháljuk 3×50 cm^3 kloroformmal, az egyesített kloroformos oldatot mossuk 2×10 cm^3 nátrium-kloriddal telített vízzel. Magnézium-szulfáton szárítjuk. Bepárlás után mézga marad vissza, mely alkalmas a továbbalakításra. Súly: 5,8 g (76%) ($C_{24}H_{34}O_6N_2S$, 474,536).

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

5,8 g (8,8 mmól) XIIIb-t oldunk 186 cm^3 dimetil-formamidban és egyszerre hozzáadva 7,56 g (85 mmól) nátrium-azd 22,4 cm^3 vizes oldatát 24 óráig 100 °C-on tartjuk. Lehűlés után 700 cm^3 vízbe öntjük és 3×100 cm^3 kloroformmal extraháljuk. A kloroformot 2×40 cm^3 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, $[\alpha]_D = -138{,}8°$ (c = 0,72, kloroform).

Analízis ($C_{23}H_{31}O_3N_5$, 425,512):
Számított N: 16,46%
Talált N: 16,38%

Infravörösszínkép: $\nu^*_{N_3} = 2100\ cm^{-1}$.

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].

A következő származékokat állítottuk elő: *N*-allil-norazido-morfin (V) (3-hidroxi-4,5α-epoxi-5β-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).

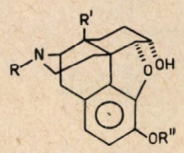
Az (V) előállítását két úton is megvalósítottuk. Azidomorfinból (VII) kiindulva a fenolos hidroxil parciális acetilezésével 3-*O*-acetil-azidomorfint (VIII) nyertünk, amelyből *Braun* szerint eljárva a 3-*O*-acetil-*N*-ciano-nor-származék (IX) képződött. Lúgos, majd azt követő savas hidrolízissel X-en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

* 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.

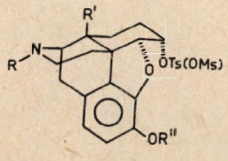
[1a] *R. Bognár, S. Makleit, J. Knoll, S. Berényi* and *G. Horváth:* Commun. Dept. Chem. Bulgarian Acad. Sci., *8.* 203. 1975. — [b] *Bognár R., Makleit S., Knoll J., Berényi S.* és *Horváth G.:* Kém. Közl., *44.* 1. 1975.

1. táblázat



Sorszám	R	R'	R''	Op., °C	Hozam, %	$[\alpha]_D$	Összegképlet, mólsúly	Analízis Számított, %	Analízis Mért, %	Infravörösszínkép, ν^*, cm^{-1}
I	allil	H	CH_3CO	mézga	—	—	—	—	—	allil: 933 OAc: 1750
II	ciklopropil-metil	H	CH_3CO	mézga	—	—	—	—	—	ciklopropil-metil: 1040, 3070 OAc: 1756

2. táblázat



Sorszám	R	R'	R''	Op., °C	Hozam, %	$[\alpha]_D$	Összegképlet, mólsúly	Analízis Számított, %	Analízis Mért %	Infravörösszínkép, ν^*, cm^{-1}
III	allil	H	$COCH_3$	mézga	—	—	—	—	—	SO_2: 1370, 1190, 1220
IV	ciklopropil-metil	H	$COCH_3$	129—130	49	—150	$C_{29}H_{33}O_6NS$ 523,9	N: 2,68 S: 5,97	N: 2,53 S: 5,97	SO_2: 1360, 1178, 1190

másik lehetősége az, hogy az ismert *N*-allil-nordihidromorfinból indulunk ki. E vegyületet parciálisan acetilezve I képződik, amelyből tozil-, illetve mezil-kloriddal 6-*O*-tozil-, illetve 6-*O*-mezil-származék nyerhető (III); e vegyület azidolízise V-höz vezet. E módszert egy 1975-ben megjelent amerikai szabadalom[2] is leírja (1975. máj. 6.). Fontosnak tartjuk hangsúlyozni, hogy megjelent összefoglaló közleményeinkben[1a, b] ezen utat már leközöltük (nyomdába érkezések időpontjai: [1a]: 1974. aug. 21.; [1b]: 1974. aug. 15.).

Az *N*-ciklopropil-metil-norazidomorfin (XXV) egyik megvalósított előállítását már említettük. A másik út az irodalomban leírt[3] *N*-ciklopropil-metil-normorfinból indul ki. E vegyületet hidrogénezve és fenolos hidroxilját parciálisan acetilezve II nyerhető. E vegyületből 6-*O*-tozil-, illetve 6-*O*-mezil-származék (IV) állítható elő. Az „azidolízis" a kívánt XXV-öt eredményezi. Egy másik amerikai szabadalom[4] ezt az utat írja le. (1975. ápr. 29.) E szabadalommal kapcsolatos megjegyzéseink azonosak, mint a fenti szabadalomra vonatkozóak.

Annak a lényeges tapasztalatunknak alapján, amely szerint a Braun-reakció azidocsoport jelenlétében nehézség nélkül oldható meg, lehetőség kínálkozott a már korábban előállított azidovegyületeink kívánt irányban történő egyszerű továbbalakítására.

Az ún. „Azidokodein" (3-metoxi-4,5α-epoxi-6β-azido-17-metil-morfinán) (XII) [5a—d] Braun-reakciója XIII-on keresztül XIV-hez vezet, amelyet allilezve VI képződik.

Az ún. „14-hidroxi-azidomorfin" (3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-azido-17-metil-morfinán)[6] (XV) 3,14-diacetoxi-származéka XVI Braun szerint XVII-en keresztül vezet a megfelelő norszármazékhoz (XVIII), amely allilezve az *N*-allil-nor-„14-hidroxi-azidomorfin"-t XIX, ciklopropil-metil-bromiddal viszont az *N*-ciklopropil-metil-származékot (XXVI) eredményezi.

[2] *Meltzer, Robert I.* (Warner-Lambert Co.) US. *3.* 882. 127. 06. May 1975.; C. A. *83/13.* 590. 1975.

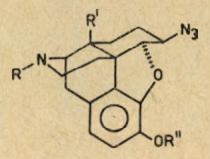
[3] *M. Gates* and *T. A. Montzka:* J. Med. Chem., *7.* 127. 1964.

[4] *Meltzer, Robert I.* (Warner-Lambert Co.) US. *3.* 880. 862. 29. Apr. 1975.; C. A. *83/9.* 687. 1975.

[5a] *Makleit S.* és *Bognár R.:* Kémiai Közl., *30.* 289. 1968. — [b] *R. Bognár* and *S. Makleit:* Acta Chim. Acad. Sci. Hung., *58.* 203. 1968. — [c] Bognár R. és *Makleit S.:* Magy. Kém. Folyóirat, *74.* 523. 1968. — [d] *R. Bognár* and *S. Makleit:* Acta Chim. Acad. Sci. Hung., *59.* 373. 1969.

[6] *Makleit S., Knoll J., Bognár R., Berényi S.* and *Kiss G.:* Magy. Kém. Folyóirat, megjelenés alatt.

3. táblázat



Sorszám	R	R′	R″	Op., °C	Hozam, %	$[\alpha]_D$	Összegképlet, mólsúly	Analízis Számított, %	Analízis Mért, %	Infravörösszínkép, ν^*, cm^{-1}
V	allil	H	H	129—130	77,5	—190	$C_{19}H_{22}O_2N_4$ 338,3	N: 16,5	N: 15,83	N_3: 2100 allil: 930
VI	allil	H	CH_3	96—97	26,2	—210,2	$C_{20}H_{24}O_2N_4$ 352,4	N: 16,0	N: 16,1	N_3: 2100 allil: 930, 940, 3000
VII	CH_3	H	H	„Azidomorfin" 3-hidroxi-4,5α-epoxi-6β-azido-N-metil-morfinán						
VIII	CH_3	H	$COCH_3$	mézga	—	—	—	—	—	N_3: 2100 OAc: 1770
IX	CN	H	$COCH_3$	191	90,3	308,4	$C_{19}H_{19}O_3N_5$ 365,3	N: 19,16	N: 19,33	OAc: 1774 N_3: 2108 N—CN: 2214
X	CN	H	H	202	96,5	—225,6	$C_{17}H_{17}O_2N_5$ 323,3	N: 21,66	B: 21,68	N_3: 20,82 N—CN: 2192
XI	H	H	H	245	47	—181,6 $CHCl_3$: : EtOH = = 2 : 1	$C_{16}H_{18}O_2N_4$ 297,3	N: 18,84	N: 19,08	N_3: 2080—2105 NH: 3298
XII	CH_3	H	CH_3	„Azidokodein" 3-metoxi-4,5α-epoxi-6β-azido-N-metil-morfinán						
XIII	CN	H	CH_3	158—159	96,5	—273,6	$C_{18}H_{19}O_2N_5$ 37,43	N: 2076,	N: 20,6	N_3: 2110 N—CN: 2211
XIV	H	H	CH_3	mézga	—	—	—	—	—	N_3: 2100 NH: 3320
XV	CH_3	OH	H	„14-hidroxi--azidomorfin" 3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-azido-17-metil-morfinán						
XVI	CH_3	$OCOCH_3$	$COCH_3$	169—170	93	—266,5	$C_{21}H_{23}O_5N_4$ 411,4	N: 13,6 OAc: 20,8	N: 13,2 OAc: 19,2	N_3: 2100 OAc: 1746, 1773
XVII	CN	$OCOCH_3$	$COCH_3$	184—185	74	—284,1	$C_{21}H_{20}O_5N_5$ 422,4	N: 16,5	N: 16,68	N_3: 2100 OAc: 1746, 1773 N—CN: 2210
XVIII	H	OH	H	360 felett	54	—159,3 (n HCl)	$C_{16}H_{17}O_3N_4$ 313,3	N: 17,7	N: 17,52	N_3: 2100 NH: 3320
XIX	allil	OH	H	148—150	89,5	—200 (0,25)	$C_{20}H_{21}O_3N_4$ 365,4	N: 15,8	N: 15,75	N_3: 2110 allil: 927, 3078
XX	CH_3	OH	CH_3	„14-hidroxi--azidokodein" 3-metoxi-4,5α-epoxi-6β-azido-14β-hidroxi-17-metil-morfinán						
XXI	CH_3	$OCOCH_3$	CH_3	158—159	95,6	—225	$C_{20}H_{24}O_4N_4$ 384,4	N: 14,57	N- 13,93	N_3: 2103 OAc: 1725, 1250, 1280
XXII	CN	$OCOCH_3$	CH_3	164—166	83,5	—246,8	$C_{20}H_{21}O_4N_5$ 395,4	N: 17,71	N: 17,81	N: 2103 OAc: 1740 N—CN: 2219
XXIII	H	OH	CH_3	178—180	63,6	—202,8	$C_{17}H_{21}O_3N_4$ 329,4	N: 17,06	N: 16,6	N_3: 2101 NH_3: 3300 C_{14}—OH: 3420
XXIV	allil	OH	CH_3	78—81	76	—219,8	$C_{20}H_{25}O_3N_4$ 369,4	N: 15,2	N: 14,98	N_3: 2100 allil: 927

3. táblázat folytatása

Sorszám	R	R′	R″	Op., °C	Hozam, %	$[\alpha]_D$	Összegképlet, mólsúly	Analízis Számított, %	Analízis Mért, %	Infravörösszínkép, ν^*, cm^{-1}
XXV	ciklopropil-metil	H	H	143	53	−174	$C_{20}H_{24}O_2N_4$ 352,7	N: 15,9	N: 15,9	N_3: 2102 ciklopropil-metil: 1045, 3080
XXVI	ciklopropil-metil	OH	H	201	37	−188 (025)	$C_{20}H_{24}O_3N_4$ 368,7	N: 15,2	N: 15,1	N_3: 2100 ciklopropil-metil: 1038, 3080

Az ún. „14-hidroxi-azidokodein"-t (3-metoxi-4,5α-epoxi-6β-azido-14β-hidroxi-17-metil-morfinán)[7a, b] (XX), illetve annak 14-acetoxi-származékát (XXI) alkalmazva a Braun-reakcióhoz XXII vegyületen át nyerhető a norszármazék XXIII, amelynek allilezése vezet a XXIV-hez. Az V és a XIX vegyület farmakológiai vizsgálatának részletes adatai korábban közlésre kerültek[10].

Kísérleti rész

A táblázatban megadott op.-értékek nem korrigáltak, nyitott op.-kapillárisban mért értékek. A vegyületek egységességét minden esetben ellenőriztük vékonyréteg-kromatográfiásan (szilikagél, G Merck, benzol : metanol = =8 : 2, Dragendorff). A forgatásokat 0,5 mól/dm^3 koncentrációban, kloroformban mértük. Csak az ettől eltérő eseteket jelezzük.

A reakciókat típusonként összefoglalva, általánosan ismertetve mutatjuk be.

1. 3-O-*Acetil-származékok előállításához Wels*[8a, b] módszerét alkalmaztuk. Az így előállított vegyületek: I, II. és VIII.

2. *A tozil-, illetve mezilészterek készítését* az e területen általunk használatos módon végeztük (0,2 mól tozil-klorid-, illetve mezil-klorid-felesleg, 0 °C-on 2 órán át + 24 órán át 20 °C-on piridinben). Az így nyert vegyületek: III és IV.

3. *A szulfonsavészterek „azidolízis"-ét* az általunk kialakított módon végeztük (9 mól nátrium-azid-felesleg, dimetil-formamidban, 24 órán át, 100 °C-on). E módszert az V és XXV. vegyületek előállításánál alkalmaztuk.

4. *Az azidovegyületek Braun-reakcióját* kloroformos oldatban, egy mól feleslegű bróm-ciánnal, 60 °C-on 2,5—6 órán át végeztük. Az e módon előállított vegyületek: IX, XIII, XVII és XXII.

5. *A* 3-O-*acetil-csoport dezacetilezése* enyhe lúgos (2,5%-os, vizes alkoholban) közegben történt X előállítása során.

6. *A* 3,14-*diacetil-, illetve* 14-*acetil-származékok dezacetilezését a cianocsoport hidrolízisével* egyszerre végeztük (5—10%-os vizes sósav, 5—10 óra forralás). E módszerrel nyertük a XI, XIV, XVIII és XXIII anyagokat.

7. *A norazido-vegyületek* N-*alkilezése* (allil, ciklopropil-metil) absz. etanolos közegben azonos mólmennyiségű allil-bromiddal, illetve- ciklopropil-metil-bromiddal, nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében, 10 órán át, forrponton valósítható meg a legcélszerűbben. A képződött vegyületek: V, VI, XIX, XXIV, XXV és XXVI.

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

Összefoglalás

Több új, *N*-szubsztituált nor-„azidomorfin"-származékot állítottunk elő abból a célból, hogy morfinantagonista hatású vegyületeket nyerjünk, illetve modellezzük a morfin receptorra vonatkozó kutatásainkat. E vegyületek a következők: *N*-allil-nor-„azidomorfin" (V), *N*-allil-nor-„azidokodein" (VI), 14-hidroxi-*N*-allil-nor-„azidomorfin" (XIX), 14-hidroxi-*N*-allil-nor-„azidokodein" (XXIV), *N*-ciklopropil-metil-nor-„azidomorfin" (XXV) és 14-hidroxi-*N*-ciklopropil-metil-nor-„azidomorfin" (XXVI).

Conversions of tosyl and mesyl derivatives of the morphine group, XIX. „Azidomorphine" derivatives, III. *S. Makleit, J. Knoll, R. Bognár, S. Berényi, G. Somogyi* and *G. Kiss*

In a search for new derivatives with morphine antagonizing properties and to prepare model compounds for morphine receptor studies, the following new *N*-substituted nor-„azidomorphine" derivatives have been synthesized: *N*-allyl-nor-„azidomorphine" (V), *N*-allyl-nor-„azidocodeine" (VI), 14-hydroxy-*N*-allyl-nor-„azidomorphine" (XIX), 14-hydroxy-*N*-allyl-nor-„azidocodeine" (XXIV), *N*-cyclopropylmethyl-nor-„azidomorphine" (XXV) and 14-hydroxy-*N*-cyclopropylmethyl-nor-„azidomorphine" (XXVI).

Debrecen, Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves-Kémiai Tanszéke.

Érkezett: 1976. I. 26.

[7a] *Makleit S., Radics L., Bognár R., Mile T., Oláh É.:* Magy. Kém. Folyóirat, *78.* 223. 1972. — [b] *S. Makleit, L. Radics, R. Bognár, T. Mile* and *É. Oláh:* Acta Chim. Acad. Sci. Hung., *74.* 99. 1972.

[8a] *L. H. Wels:* J. Org. Chem., *19.* 1409. 1954. — [b] *L. H. Wels:* J. Amer. Chem. Soc., *74.* 4967. 1952.

[9] *A. C. Currie, J. Gillon, G. T. Newbold* and *F. S. Spring:* J. Chem. Soc., *1960.* 773.

[10] *J. Knoll:* Problems of Drug Dependence, 1975. Proceedings of the thirty-seventh annual scientific meeting Committee on problems of drug dependence Washington, D. C. May 19—21, 1975, 892. o.