

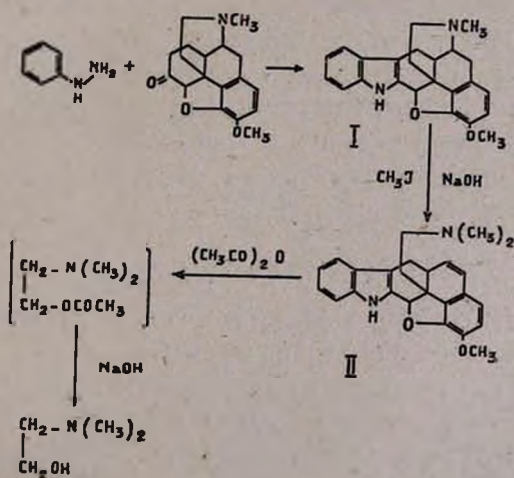
С. П. Экмекджян и Г. Т. Татевосян

## Производные морфина

Сообщение II. 3-Метокси-4,5-эпокси-6,7-(2',3'-индоло)-N-метилморфинан

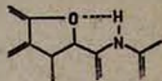
Настоящая работа является частью исследований по синтезу новых полициклических соединений, представляющих собой циклическое ядро морфина, конденсированное с другими гетероциклическими ядрами [1]. В этом сообщении описывается 3-метокси-4,5-эпокси-6,7-(2',3'-индоло)-N-метилморфинан (I), в молекуле которого циклический скелет морфина, сохранивший все функции дигидрокодеина, за исключением гидроксильной группы в положении 6, сочетается с индольным ядром, входящим в состав многих важных алкалоидов. В отличие от алкалоидов индольного ряда, соединение (I) не является производным триптамина; оно содержит остаток  $\gamma$ -(индолил-3)пропиламина, производные которого являются объектами проводящихся в настоящее время систематических исследований [2].

Соединение (I) было получено из описанного Штейном [3] фенилгидразона дигидрокодеинона по реакции Фишера, проведенной в кипящем спиртовом растворе соляной кислоты. Последующие опыты показали, что это соединение легко получается и непосредственно из фенилгидразина и дигидрокодеинона; при кипячении эквимолекулярной смеси этих компонентов со спиртовым раствором соляной или серной кислоты с хорошим выходом образуется соответствующая соль основания (I). Вследствие малой растворимости этих солей в холодной воде выделение свободного основания требует продолжительного растирания соли с раствором едкого натра или же нагревания этой смеси на водяной бане:



Строение продукта конденсации дигидрокодеина с фенилгидразином, по составу соответствовавшего формуле (I), было подтверждено его инфракрасным спектром, снятым и изученным Хажакяном.

В спектре основания (I), растворенного в четыреххлористом углероде, частота полосы поглощения, соответствующей иминной группе индольного ядра ( $3390 \text{ см}^{-1}$ ), несколько ниже величины, указываемой в литературе [4] ( $3430\text{--}3450 \text{ см}^{-1}$ ). Это обстоятельство объясняется, по-видимому, тем что в основании (I), несмотря на его растворенное состояние, в некоторой степени сохранилась внутримолекулярная водородная связь



Это предположение подтверждает спектр того же основания, снятый в пасте с вазелиновым маслом; в этом случае частота полосы поглощения ( $3265 \text{ см}^{-1}$ ) хорошо совпадала с величиной ( $3250 \text{ см}^{-1}$ ), указываемой в литературе [5] для имино-группы, связанной водородной связью.

Представлялось интересным исследовать гофмановское расщепление основания (I), которое в случае простых производных морфина приводит к образованию изомерных метилморфиметинов. И в этом случае, вследствие малой растворимости йодметилата основания (I) в воде, расщепление требовало продолжительного кипячения смеси соли с раствором едкого натра. Образовавшемуся продукту, соответствовавшему по составу формуле (II), по аналогии должно быть приписано строение, выражаемое этой формулой. Для подтверждения этой структуры основание (II) было подвергнуто дальнейшей деградации нагреванием с укусным ангидридом в запаянной трубке. Ожидаемого нейтрального продукта расщепления—неизвестного индоло-метилморфола выделить не удалось, но основной продукт расщепления—ацетат диметиламиноэтанола—был выделен и после щелочного гидролиза идентифицирован в виде хлораурата этого аминок спирта. Образование последнего подтвердило строение метинового основания (II).

Элементарные анализы выполнены в аналитической лаборатории нашего института Тонакян и Аракелян.

Результаты фармакологического изучения оснований (I) и (II) будут опубликованы отдельно.

### Экспериментальная часть

Исходный дигидрокодеин получен каталитическим диспропорционированием кодеина над палладиевой чернью [6].

*3-Метокси-4,5-эпокси-6,7-(2',3'-индоло)-N-метилморфинан (I).*

а) Смесь 8,3 г фенилгидразона дигидрокодеина, 100 мл 95%-ного спирта и 7 мл соляной кислоты ( $d=1,18$ ) кипятилась на водяной



бане с обратным холодильником. Вскоре после начала кипячения выпал объемистый осадок хлоргидрата продукта конденсации. Кипячение продолжалось 3 часа, после чего смесь охлаждена, осадок отфильтрован и дважды промыт на фильтре небольшим количеством спирта. Для удаления неорганической соли вещество растерто с водой, отфильтровано, промыто водой, затем спиртом и высушено в эксикаторе над хлористым кальцием. Получено 7 г (80,2% теоретического количества) бесцветного кристаллического порошка с т. пл. 294—295° (с разложением).

Найдено %: Cl 8,67

$C_{24}H_{24}O_2N_2 \cdot HCl$ . Вычислено %: Cl 8,69.

б) Смесь 9 г дигидрокодеинона, 5 г фенилгидразина, 120 мл спирта и 5 мл концентрированной серной кислоты кипятилась с обратным холодильником 3 часа, после чего осадок отфильтрован, дважды промыт на фильтре спиртом, растерт с водой, снова отфильтрован, промыт водой, затем спиртом и высушен в эксикаторе. Получено 13,45 г (95,1% теоретического количества) бесцветной серно-кислой соли, разлагающейся при 322—323°.

Найдено %: S 4,89

$3C_{24}H_{24}O_2N_2 \cdot 2H_2SO_4$ . Вычислено %: S 4,87.

Для получения свободного основания 13 г сернокислой соли смешаны с 200 мл 10%-ного раствора едкого натра. Смесь, время от времени помешиваемая, нагревалась на водяной бане 2,5—3 часа. После охлаждения вещество отфильтровано и несколько раз промыто на фильтре водой до прекращения щелочной реакции промывных вод. После перекристаллизации из спирта получено 9,1 г (88,5% теоретического количества) бесцветных тонких игл основания (I), плавящихся при 125—126°.

Найдено %: C 77,47; H 6,65; N 7,29

$C_{24}H_{24}O_2N_2$ . Вычислено %: C 77,35; H 6,44; N 7,52.

Аналогичным образом основание может быть выделено и из хлоргидрата.

Пикрат желтого цвета (из спирта) плавится при 209° (с разложением).

Найдено %: N 11,50

$C_{24}H_{24}O_2N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ . Вычислено %: N 11,64.

Бесцветный йодметилат (из спирта) плавится при 287—288° (с разложением).

Найдено %: J 25,07

$C_{24}H_{24}O_2N_2 \cdot CH_3J$ . Вычислено %: J 24,71.

Гофмановское расщепление основания (I). Смесь 6,8 г йодметилата основания (I), 20 мл 50%-ного раствора едкого натра и 50 мл

воды кипяtilась с обратным холодильником 6 часов. После охлаждения спекшаяся масса продукта расщепления растерта стеклянной палочкой, отфильтрована от щелочного раствора, промыта водой до нейтральной реакции промывных вод и высушена на воздухе. Высушенный сырой продукт обработан эфиром, эфирный раствор отфильтрован от нерастворившихся примесей, фильтрат выпарен до малого объема. При растирании стеклянной палочкой оставшегося эфирного раствора и выделившегося из него масла последнее закристаллизовалось. Кристаллическое вещество отфильтровано и промыто небольшим количеством эфира. Получено 2,4 г бесцветного метинового основания (II), плавящегося при 163°.

Найдено %: С 77,52; Н 7,02; N 7,16  
 $C_{25}H_{26}O_2N_2$ . Вычислено %: С 77,72; Н 6,74; N 7,25.

Из эфирного маточника прибавлением эфирного раствора хлористого водорода получено еще 1,3 г хлоргидрата основания (II), плавящегося с разложением при 208°.

Найдено %: Cl 8,49  
 $C_{25}H_{26}O_2N_2 \cdot HCl$ . Вычислено %: Cl 8,40.

Общий выход основания (II) составляет 3,5 г или 68,8% теоретического количества.

Метилсульфометилат, полученный действием диметилсульфата на эфирный раствор основания (II), плавится при 116—118°.

Найдено %: S 6,53  
 $C_{25}H_{26}O_2N_2 \cdot (CH_3)_2SO_4$ . Вычислено %: S 6,25.

*Дегградация метинового основания (II)*. Смесь 2,4 г хлоргидрата основания (II) и 6 мл свежеперегнанного уксусного ангидрида нагревалась в запаянной трубке, погруженной в масляную баню, при 180° в течение 18—20 часов. После вскрытия трубки содержимое ее растерто с 25 мл воды, и смесь отфильтрована. На фильтре осталась пропитанная вязким маслом обуглившаяся черная масса, из которой не удалось выделить индивидуального вещества. К фильтрату красноватого цвета прибавлено 60 мл 10%-ного раствора едкого натра, от щелочного раствора медленно отогнано 50 мл жидкости в приемник, содержащий 50 мл 2 н. соляной кислоты. Солянокислый раствор упарен на водяной бане до очень малого объема, сиропообразный остаток высушен в эксикаторе над едким кали. Небольшое количество оставшихся бесцветных игольчатых кристаллов растворено в нескольких миллилитрах воды, раствор отфильтрован и смешан с раствором хлорного золота. Выпавшие желтые игольчатые кристаллы отфильтрованы, промыты небольшим количеством воды и высушены в эксикаторе; т. пл. 201—202° (с разложением). По литературным данным [7], хлораурат β-диметиламиноэтанола плавится с разложением при 202°.



## Выводы

Конденсацией дигидрокодеинона с фенилгидразином синтезировано новое производное морфина, содержащее циклическую систему 4,5-эпокси-6,7-(2',3'-индоло)морфинана.

Исследован продукт гофмановского расщепления этого основания.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 5 IV 1960

Ս. Պ. Էֆմեֆջյան և Գ. Յ. Թադևոսյան

## ՄՈՐՖԻՆԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐԸ

Հաղորդում II. 3-Մերորսի-4,5-էպօքսի-6,7-(2',3'-ինդոլա)-N-մեթիլմորֆինան

Ա մ փ ո փ ու մ

Ներկա հաղորդման մեջ նկարագրվում է մորֆինի մի նոր ածանցյալ՝ 3-մեթիլմորսի-4,5-էպօքսի-6,7-(2',3'-ինդոլա)-N-մեթիլմորֆինանը (I), որի մոլեկուլում մորֆինի ցիկլիկ կմախքը կոնդենսված է ինդոլի հետերոցիկլիկ կորիզի հետ: Այդ միացութունն ստացվել է Ֆիշերի ռեակցիայի պայմաններում ֆենիլհիդրազինի հետ դիհիդրոկոդեինոնի կոնդենսումով: Ուսումնասիրվել է (I) միացության լողմեթիլատի հիմնային ճեղքման պրոդուկտ՝ մեթիլային հիմքը (II): Վերջինիս կառուցվածքը հաստատվել է β-դիմեթիլամինաէթանոլի ստացումով, այդ հիմքի ացետանիդրիդային դեստրուկցիայի և հետագա սառչնացման միջոցով:

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. Л. Мнджоян, Г. Т. Татевосян, С. П. Экмекджян, Изв. АН АрмССР, ХН 12 215 (1959).
2. А. Л. Мнджоян, Г. Т. Татевосян, А. Г. Терзян, Ж. Г. Акоюн, Изв. АН АрмССР, ХН 12, 139 (1959); А. Г. Терзян, Г. Т. Татевосян, там же 13, 193 (1960).
3. A. Stein, Die Pharmazie 10, 180 (1955).
4. B. Witkop, J. Am. Chem. Soc. 72, 614 (1950).
5. A. E. Kellie, D. G. O'Sullivan, P. W. Sadler, J. Chem. Soc. 1956, 3809.
6. Германские патенты 607,931 (1935) [С. А. 29, 4030 (1935)]; 617, 238 (1935) [С. А. 30, 3445 (1936)].
7. E. Leete, J. Am. Chem. Soc. 81, 3948 (1959).