

Struktur- und Konfigurationsbeweis für das Diketon aus 14-Bromocodeinon

Von

W. Fleischhacker, F. Vieböck und F. Zeidler¹

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 16. März 1970)

Es wird nachgewiesen, daß den aus 14-Brom-codeinon (**1**)* bzw. 7-Brom-neopinon-methoperchlorat durch einfache Hydrolyse entstehenden Diketoverbindungen die Struktur und Konfiguration von $\Delta^8(14)$ -7-Oxo-thebainon (**5**) bzw. des entsprechenden Methoperchlorats zukommt. Das durch Kondensation von **5** mit o-Phenylendiamin entstehende Chinoxalinderivat **7** gibt zwei am C-6a diastereomere Dihydroverbindungen (**8** und **10**), wobei **8** das Enantiomere des Kondensationsproduktes von Sinomeninon (**6**) und o-Phenylendiamin darstellt.

Proof of Structure and Configuration of the Diketone Derived from 14-Bromo-codeinone

The diketo compounds formed in the hydrolysis of 14-bromo-codeinone (**1**) and 7-bromoneopinone methoperchlorate, resp., have been shown to possess structure and configuration of $\Delta^8(14)$ -7-oxothebainone (**5**) and its methoperchlorate, resp. The quinoxaline derivative **7**, obtained by condensation of **5** with o-phenylenediamine, yields two dihydro compounds (**8** and **10**) diastereomeric at C-6a. **8** has been found to be the enantiomer of the condensation product obtained from sinomeninone (**6**) and o-phenylenediamine.

Wie schon in einer vorhergehenden Abhandlung² erwähnt, entsteht bei der alkalischen Hydrolyse der 14-Brom-codeinon-base (**1**) unter überraschend milden Bedingungen und in guter Ausbeute ausschließlich das ungesättigte Diketon **5**. Es ist schon am Reaktionsansatz, der eine rotbraune klare Lösung darstellt, zu erkennen, daß eine laugeunlösliche Verbindung, wie z. B. 14-Hydroxy-codeinon, dabei nicht entsteht. Die Reaktion wird am Hydrochlorid von **1** in wäßr. Lauge vorgenommen und es ist besonders dafür Sorge zu tragen, daß die amorph ausfallende

* Wir beziffern die Verbindungen **1**—**6** nach R. S. Cahn und R. Robinson (J. chem. Soc. [London] **1926**, 909), die übrigen nach den IUPAC-Regeln.

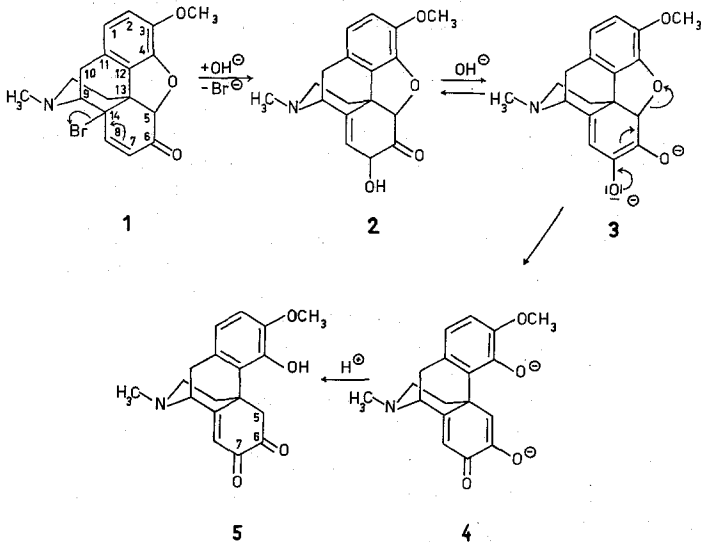
¹ Teile aus der Dissertation Univ. Wien 1960.

² H. Bach, W. Fleischhacker und F. Vieböck, Mh. Chem. **101**, 362 (1970).

1-Base sich weder zusammenballt noch durchkristallisiert, da auftretende Kristalle von der Lauge nicht wieder gelöst werden. Die Zugabe von Äthanol ist nicht günstig, weil die Basenkristallisation dadurch erleichtert wird.

Die o-Diketon-natur von **5** wurde durch die Bildung von Nickel- bzw. Palladiumkomplexen des **5**-Dioxims nachgewiesen.

Rein formal kann es zur o-Diketon-bildung aus einem 6-Keton nur unter Einbeziehung von C-5 oder C-7 kommen. Da sich nun nachweisen ließ, daß das 7-Brom-neopinon-methoperchlorat² schon bei der Behandlung mit Natriumacetat und Essigsäure die Hydrolyse zu einem Oxothebainon-methoperchlorat erleidet, das sich in der Folge mit dem Methoperchlorat von **5** als identisch erwies, ist die Annahme naheliegend, daß bei der Einwirkung der Lauge auf das 14-Brom-codeinon (**1**) zunächst das 7-Hydroxy-neopinon (**2**) in einer S_N2'-Reaktion entsteht. Dieses reagiert als Endiolat (**3**) weiter, wobei sich unter Öffnung der Ätherbrücke das Phenolat **4** bildet. Es besteht auch die Möglichkeit, daß bei der Hydrolyse des 7-Brom-neopinon-methoperchlorats² das zu **3** analoge Endiolat eine Zwischenstufe bildet.



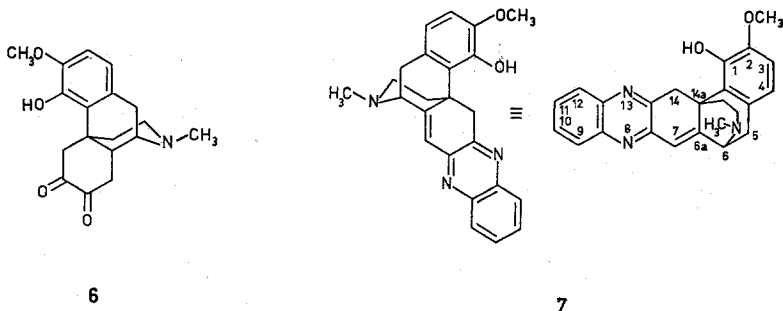
Die bisher vorgeschlagene Struktur für das Diketon **5** entspräche nach Absättigung der Doppelbindung 8,14 völlig dem aus Sinomenin leicht zugänglichen Sinomeninon (**6**)³. Da nach den Untersuchungen von *Kondo* und *Ochiai*⁴ die Chiralitätszentren 9, 13 und 14 in der Thebainon-

³ *K. Goto* und *H. Sudzuki*, Bull. Chem. Soc. Japan **4**, 271 (1929).

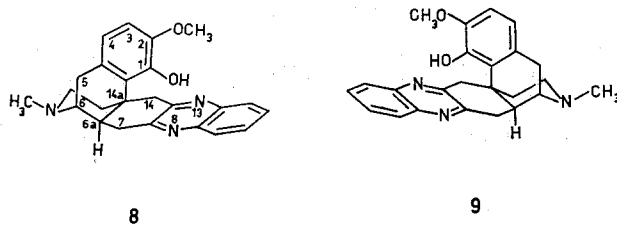
⁴ *H. Kondo* und *E. Ochiai*, Ann. Chem. **470**, 224 (1929).

bzw. Sinomeninon-Reihe entgegengesetzt sind, wäre ein unmittelbarer Vergleich zwischen dem Sinomeninon (6) und dem hydrierten Diketon 5 möglich (allerdings unter der Voraussetzung, daß das Dihydroprodukt von 5 mit der natürlichen Konfiguration am C-14 gewinnbar ist). Der Versuch, durch katalyt. Hydrierung von 5 zum 8,14-Dihydroprodukt zu gelangen, scheiterte jedoch — wie erwartet — an der größeren Reaktionsfähigkeit der Ketogruppen gegenüber der Doppelbindung. Da sich außerdem nur ein amorphes Gemisch von Diolverbindungen (Ketonreagentien sprachen nicht mehr an) isolieren ließ, erschien auch die Möglichkeit, durch Reduktion von 6 zum gleichen Diol zu gelangen, sehr gering und dieser Weg nicht sehr aussichtsreich.

Es wurde daher versucht, das durch Kondensation von 5 mit *o*-Phenylendiamin entstehende (6*R*, 14*aS*)-1-Hydroxy-2-methoxy-5,6-dihydro-14*H*-6,14*a*-*N*-methyliminoäthano-naphtho[1,2-*b*]phenazin (7) katalyt. zu hydrieren und die gewonnene Substanz 8 mit dem Kondensationsprodukt 9 aus Sinomeninon (6) und *o*-Phenylendiamin zu vergleichen.



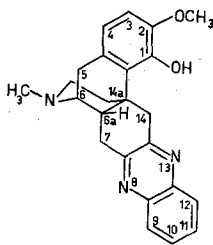
Durch die Bildung eines Chinoxalin-systems sind die von C-6 und C-7 ausgehenden Doppelbindungen der Verbindung 5 Bestandteile eines aromatischen Systems geworden und solcherart erwartungsgemäß wesentlich schwerer hydrierbar als in der Ausgangsverbindung.



Tatsächlich erwies es sich nun als möglich, die Doppelbindung, welche in 7 mit 6*a*, 7 beziffert ist, selektiv zu hydrieren, und zwar,

so wie es die Theorie voraussehen läßt, unter Bildung von zwei am C-6a diastereomeren Produkten in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen. Die gewünschte Verbindung **8** konnte durch Hydrierung von **7** als Base in absolut. Äthanol unter Verwendung von relativ wenig Palladium-Aktivkohle-Katalysator erhalten werden; sie fällt schon während der Reaktion aus.

Die Hydrierung des Chlorhydrats von **7** in neutraler oder schwach saurer wäbr. Lösung hingegen führte überwiegend zu dem am C-6a epimeren **10** neben überhydrierten Produkten, die sich an der Luft rasch verfärbten und keine Neigung zur Kristallisation zeigten.



10

10 kristallisiert aus Benzol in hellgelben Drusen, die auch nach 6stdg. Trocknen bei 120° im Vak. noch ½ Mol Kristallbenzol enthalten (Analysewerte, NMR-Spektrum). Zur Sicherstellung dieses Befundes wurden auch noch das kristallwasserfreie Perchlorat und das Bis-hydrochlorid · ½ H₂O hergestellt.

Der Nachweis der Enantiomerie von **8** und **9**, die beide bei 259–262° unter Zersetzung schmelzen, ergab sich durch die Identität der UV-, IR- und NMR-Spektren und aus dem Vorzeichen der Drehung: **8** $[\alpha]_D^{22} = -205^\circ$ ($c = 1,4$; CHCl₃); **9** $[\alpha]_D^{22} = +202^\circ$ ($c = 1,4$; CHCl₃). Darüber hinaus wurde noch aus **8** und **9** das Racemat hergestellt, das bei 245–246° schmilzt und bei der Mischschmelzpunktsprobe mit **8** bzw. **9** 245–248° ergibt.

Das UV-Spektrum von **7** zeigt, daß die Doppelbindung in Konjugation zum Chinoxalin-system liegt, dementsprechend hat auch deren Absättigung eine beträchtliche hypsochrome Verschiebung zur Folge. Das Auftreten von 2 Dihydroprodukten spricht nochmals für die Lage der Doppelbindung in der Position 6a, 7 (entsprechend den C-Atomen 8 und 14 in Verb. **5**).

Experimenteller Teil

Allgemeines: Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren er-

folgte an KBr-Preßlingen mit dem Perkin-Elmer 237, die der UV-Spektren mit dem Beckman DK-2. Zur Messung der optischen Rotation wurde ein Perkin-Elmer Polarimeter 141 verwendet, die NMR-Spektren mit einem Varian T-60 mit TMS als innerem Standard aufgezeichnet. Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Herrn Dr. J. Zak.

14-Brom-codeinon-dimethylketal^{5, 6}

9,34 g (30,0 mMol) Thebain in 100 ml absolut. Methanol versetzt man mit einer Lösung von 4,28 g (31,0 mMol) Bromacetamid in 15 ml absolut. Methanol und schwenkt kräftig um. In wenigen Minuten ist das suspendierte Thebain gelöst und unmittelbar darauf setzt auch schon die Abscheidung des Produktes ein. Man schüttelt noch 10 Min., stellt 3 Stdn. in den Kühlschrank, saugt ab und wäscht mit gekühltem Methanol. Farblose Kristalle, Schmp. 160—162° (ab 150° Gelborange-Färbung). Ausb. 9,5 g (75%).

IR (KBr): 1644 cm^{-1} (C=C).

NMR (CDCl_3): arom. H: AB-Syst., $\delta = 6,63$ (2) ($J = 8$ Hz); olef. H: AB-Syst., $\delta = 5,87$ (2) ($J = 10$ Hz); H_5 : s, $\delta = 4,70$ (1); arom. — OCH_3 : s, $\delta = 3,87$ (3); acetal. — OCH_3 : s, $\delta = 3,45$ (3); acetal. — OCH_3 : s, $\delta = 3,17$ (3); — NCH_3 : s, $\delta = 2,45$ (3).

14-Brom-codeinon-hydrochlorid ($1 \cdot \text{HCl}$)

8,0 g 14-Brom-codeinon-dimethylketal werden bei Raumtemp. in 30 ml konz. HCl vollständig gelöst. Man versetzt mit 170 ml Wasser, worauf sich $1 \cdot \text{HCl}$ in feinsten hellgelben Nadeln abscheidet, die mehrmals mit Wasser (5°) gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet werden. Bei der Schmelzpunktbestimmung wird die Substanz bei 180° gelb, bei 195° braun und beginnt bei etwa 200° zu sintern; beim Weitererhitzen erfolgt allmähliche Zersetzung und schließlich Verkohlung; Ausb. 8,2 g (96% d. Th.).

IR (KBr): 1688 cm^{-1} (ungesätt. Keton), 1645 (C=C).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 48,18, H 5,17, N 3,12.

Gef. C 48,32, H 5,05, N 3,13.

$\Delta^8(14)$ -7-Oxo-thebainon (5)

Eine Lösung von 3,0 g $1 \cdot \text{HCl}$ in 240 ml Wasser wird mit 20 ml 20proz. NaOH versetzt und am Rotationsverdampfer im Vak. bei Raumtemp. solange lebhaft durchgemischt, bis die ursprünglich ausgefallene Base (1) verschwunden ist, was etwa 12—15 Min. beansprucht. Die Ausführung der Operation in der angegebenen Art hat den Zweck, eine Zusammenballung der gefällten Base zu verhindern und höchstens Mikrokristalle entstehen zu lassen. Ist im angegebenen Zeitintervall die Lösung nicht klar geworden, haben sich schwerlösliche, nicht mehr umsetzbare Kristalle gebildet, die man unter Luftausschluß abfiltriert. Sodann säuert man mit 8 ml konz. Essigsäure an, gibt 5 g NaHCO_3 zu und extrahiert mit Dichlormethan. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 versetzt man zwecks

⁵ Österr. Pat. 162 928 (1949).

⁶ V. Klintz, Dissertation Univ. Wien 1944.

Entfärbung portionenweise mit 0,7 g Kieselgel*, schüttelt 10 Min., filtriert und dampft im Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird in wenig heißem Benzol gelöst, woraus sich nach dem Erkalten farblose Kriställchen abscheiden. Ausb. 1,55 g (74%). Schmp. der feingepulverten Substanz 184—186° unter Rotbraunfärbung. (Im evak. Röhrchen 225—228° u. Zers.)

UV (Äthanol): λ_{\max} 282 nm ($\epsilon = 5\,800$), 242 (17 500).

IR (KBr): 3424 cm^{-1} (—OH), 1670 (C=O), 1652 (C=O), 1634 (C=C)
 $[\alpha]_{\text{D}}^{22^\circ} = +90^\circ$ ($c = 1,8$; in 0,1*n*-HCl).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Ber. C 69,00, H 6,11, N 4,47.
 Gef. C 68,96, H 6,00, N 4,41.

(6*R*, 14*aS*)-1-Hydroxy-2-methoxy-5,6-dihydro-14*H*-6,14*a*-*N*-methylimino-*äthano-naphtho*[1,2-*b*]phenazin (7).

3,13 g (10,0 mMol) **5** in 50 ml absol. Methanol werden zusammen mit 1,19 g (11,0 mMol) *o*-Phenylendiamin 40 Min. auf 60° erhitzt. Dann engt man auf das halbe Volumen ein, worauf sich beim Abkühlen gelbstichige Nadeln abscheiden, die bei 219—220,5° schmelzen. Zur weiteren Reinigung löst man das Rohprodukt in CH_2Cl_2 , versetzt mit der gleichen Menge absol. Methanol und destilliert das CH_2Cl_2 ab. Farblose Kriställchen, Schmp. 219—221°; Ausb. 3,19 g (83%).

UV (Äthanol): λ_{\max} 361 nm ($\epsilon = 16\,300$), 345 (17 300), 264 (36 600).

IR (KBr): 3020 cm^{-1} (—OH), 1655 (C=C).

NMR (CDCl_3): $\text{H}_{(9, 10, 11, 12)}$: m, $\delta = 7,80$ (4); $\text{H}_{(3, 4)}$: *AB*-Syst., $\delta = 6,68$ (2); H_7 : s, $\delta = 6,77$ (1); OH: s, $\delta = 6,43$; OCH_3 : s, $\delta = 3,78$ (3); NCH_3 : s, $\delta = 2,43$ (3).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22^\circ} = +41,9^\circ$ ($c = 1,8$; in 0,1*n*-HCl).

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$. Ber. C 74,78, H 6,01, N 10,90.
 Gef. C 74,46, H 6,17, N 10,55.

(6*R*, 6*aR*, 14*aS*)-1-Hydroxy-2-methoxy-5,6,6*a*,7-tetrahydro-14*H*-6,14*a*-*N*-methylimino-*äthano-naphtho*[1,2-*b*]phenazin (8)

771 mg (2,00 mMol) **7** in 120 ml absol. Äthanol werden mit 0,07 g 10proz. Palladium-Aktivkohle in Wasserstoff-atmosphäre bis zur Sättigung geschüttelt. In 3 Stdn. werden 2,14 mMol (107% d. Th.) H_2 aufgenommen, wobei **8** im Laufe der Hydrierung auskristallisiert. Man saugt ab, extrahiert den Rückstand mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (1:1), vereinigt die Auszüge mit dem Filtrat und dampft im Vak. auf etwa 10 ml ein. Zur weiteren Reinigung löst man die ausgeschiedenen farblosen Kristalle in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (1:1), filtriert und dampft das CH_2Cl_2 im Vak. ab, worauf sich farblose Nadeln (**8**) abscheiden, die bei 259—262° u. Zers. schmelzen; Ausb. 560 mg (73%).

UV (Äthanol): $\lambda_{\max} = 321,5$ nm ($\epsilon = 9950$).

IR (KBr): 3020 cm^{-1} (OH).

NMR (CDCl_3): $\text{H}_{(9, 10, 11, 12)}$: m, $\delta = 7,82$ (4); $\text{H}_{(3, 4)}$: s, $\delta = 6,67$ (2); OH: s, $\delta = 6,48$ (1); OCH_3 : s, $\delta = 3,70$ (3); NCH_3 : s, $\delta = 2,49$ (3).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22^\circ} = -205^\circ$ ($c = 1,4$; CHCl_3).

$= -128,1^\circ$ ($c = 1,7$; in 0,1*n*-HCl).

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$. Ber. C 74,39, H 6,50, N 10,84.
 Gef. C 74,36, H 6,46, N 10,70.

* Kieselgel unter 0,08 mm für die Chromatographie, Merck.

(6*S*, 6*aS*, 14*aR*)-1-Hydroxy-2-methoxy-5,6,6*a*,7-tetrahydro-14*H*-6,14*a*-*N*-methyliminoäthano-naphtho[1,2-*b*]phenazin (9)

315 mg (1,0 mMol) Sinomeninon³ (Schmp. 142—144°) werden in 8 ml absol. Methanol mit 125 mg (1,15 mMol) *o*-Phenylendiamin zum Sieden erhitzt, worauf sich nach etwa 10 Min. **9** abzuscheiden beginnt. Nach 30 Min. kühlt man ab und wäscht die farblosen Nadeln mehrmals mit Methanol. Schmp. 259—263°, Ausb. 350 mg (90%). Die UV-, IR- und NMR-Spektren sind mit denen von **8** identisch.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +202^{\circ} (c = 1,4; \text{CHCl}_3) \\ = +127,5^{\circ} (c = 1,8; \text{in } 0,1n\text{-HCl}).$$

(6*RS*, 6*aRS*, 14*aSR*)-1-Hydroxy-2-methoxy-5,6,6*a*,7-tetrahydro-14*H*-6,14*a*-*N*-methyliminoäthano-naphtho[1,2-*b*]phenazin

Man löst je 50 mg **8** und **9** in 5 ml CH₂Cl₂, versetzt mit 15 ml absol. Methanol und destilliert das CH₂Cl₂ ab, worauf sich farblose Kristalle abscheiden, die bei 245—246° u. Zers. schmelzen.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -0,80^{\circ} (c = 1,4; \text{CHCl}_3).$$

Misch-schmelzpunkt des Racemats mit **8**: 245—248°.

Misch-schmelzpunkt des Racemats mit **9**: 245—248°.

(6*R*, 6*aS*, 14*aS*)-1-Hydroxy-2-methoxy-5,6,6*a*,7-tetrahydro-14*H*-6,14*a*-*N*-methyliminoäthano-naphtho[1,2-*b*]phenazin (10)

580 mg (1,50 mMol) **7** werden in 25 ml Wasser und 1,60 ml 1*n*-HCl gelöst und mit 0,35 g 5proz. Palladium/BaSO₄ in Wasserstoff-Atmosphäre bis zur Sättigung geschüttelt, wobei in 75 Min. 2,31 mMol (= 154% d. Th.) H₂ aufgenommen werden. Man versetzt das Filtrat mit 3 g NaClO₄, saugt den amorphen Niederschlag ab und befeuchtet ihn in einem Kölbchen mit Methanol, worauf sich farblose Kriställchen in einer intensiv gelben Mutterlauge bilden, die abgesaugt und mit gekühltem Methanol gewaschen werden. Dann löst man sie in Wasser/Methanol (5:1) in der Hitze, kocht das Methanol weg, versetzt nach dem Abkühlen mit 2 g NaHCO₃ und extrahiert mit CH₂Cl₂. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird im Vak. eingedampft und der Rückstand in 3 ml Benzol aufgenommen, worauf **10** sehr langsam kristallisiert. Auch die 6 Stdn. im Vak. bei 120° getrocknete Substanz enthält ½ Mol Kristallbenzol. Der Schmp. der schwach gelben Drusen liegt bei 144—146°, die Ausb. beträgt 300 mg (47%). Ein aus Äthylacetat gewonnenes Produkt enthält dieses Lösungsmittel als Kristallflüssigkeit; aus Methanol oder Äthanol kristallisiert **10** nicht.

IR (KBr): 3090 cm⁻¹ (OH).

NMR (CDCl₃): H_(9, 10, 11, 12): m, δ = 7,82 (4); Kristallbenzol: s, δ = 7,35 (3); H_(3, 4): s, δ = 6,68 (2); OH: s, δ = 6,54 (1); OCH₃: s, δ = 3,72 (3); NCH₃: s, δ = 2,35 (3).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +6,8^{\circ} (c = 1,1; \text{CHCl}_3).$$



10 · HClO₄

150 mg **10** werden in 1 ml 1*n*-HCl bei Raumtemp. gelöst und nach Zugabe von 5 ml Wasser mit 1 g NaClO₄ versetzt, worauf sich farblose

Kriställchen abscheiden. Durch Umkristallisieren aus Wasser erhält man farblose, filzige Nadeln, die bei der Schmelzpunktbestimmung bei etwa 300° braun werden, jedoch auch bis 350° nicht schmelzen; Ausb. 140 mg (82%).

$C_{24}H_{26}ClN_3O_6$. Ber. C 59,08, H 5,37, N 8,61.

Gef. C 59,21, H 5,37, N 8,66.

10 · 2 HCl

85 mg **10** werden in 1 ml 1*n*-HCl gelöst, worauf sich nach einiger Zeit **10** · 2 HCl abscheidet. Man löst durch Erwärmen, behandelt mit Aktivkohle und stellt in den Kühlschrank. Farblose, nach dem Trocknen orangestichige Blättchen, die bei 220° schmelzen (farblose Nadeln, die sich während des Aufheizens bilden, schmelzen dann bei 255°); Ausb. 60%.

UV (Wasser): $\lambda_{\max} = 323,5 \text{ nm}$ ($\epsilon = 10\,600$), 291 (5100).

$C_{24}H_{25}N_3O_2 \cdot 2 \text{ HCl} \cdot \frac{1}{2} \text{ H}_2\text{O}$. Ber. C 61,41, H 6,01, N 8,95.

Gef. C 61,12, H 5,66, N 8,94.