

10-Methoxy-des-Basen der Codeinonreihe*, 2. Mitt.¹:

Verhalten gegen Säure

Von

G. Heinisch und F. Vieböck

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 2. Juni 1970)

Saure Hydrolyse des 10-Methoxy-neopinondimethylacetal-methin-methoperchlorats** (1) liefert 10-Oxo-neopinon-dihydro-methin-methoperchlorat (2), das in alkal. Lösung in 10-Oxo-7,8-dehydro-metathebainon-dihydromethin-methoperchlorat (7) umgewandelt werden kann. Ein Dihydroderivat (9) des (10*S*)-Methoxy-codeinondimethylacetal- $\Delta^9(14)$ -methin-methoperchlorats (8 a) wird beschrieben, aus dem durch Einwirkung von 5*m*-Säure Neopinon-methin-methoperchlorat (10) zugänglich wird. Der Beweis für die unter 2, 7, 9 und 10 angeführten Strukturen wird erbracht.

10-Methoxy-des-bases of the Codeinone Series, II: Reactions with Acid

Acidic hydrolysis of 10-methoxy-neopinonedimethylacetal-methine-methoperchlorate (1) yields 10-oxo-neopinone-dihydro-methine-methoperchlorate (2), which in alkaline solution rearranges to 10-oxo-7,8-dehydro-metathebainone-dihydromethine-methoperchlorate (7). A dihydro-derivative (9) of (10*S*)-methoxy-codeinonedimethylacetal- $\Delta^9(14)$ -methine-methoperchlorate (8 a) is described, which by treatment with 5*m*-HClO₄ yields neopinone-methine-methoperchlorate (10). The structures of the new compounds 2, 7, 9, 10 are proved.

1. 10-Oxo-neopinon-dihydromethin-methoperchlorat und 10-Oxo-7,8-dehydro-metathebainon-dihydromethin-methoperchlorat

10-Methoxy-neopinondimethylacetal-methin-methoperchlorat¹(1) liefert bei vorsichtiger Hydrolyse in 0,5*n*-methanol.-wäßr. Salzsäure eine gelbe Lösung, aus der ein Diketon (2) als Methoperchlorat gewonnen werden kann. Das IR-Spektrum der Substanz zeigt zwei Carbonyl-

* Herrn Prof. Dr. O. Hromatka zum 65. Geburtstag gewidmet.

** Bezifferung nach R. Cahn und R. Robinson, J. chem. Soc. **1926**, 909.

¹ 1. Mitt.: G. Heinisch und F. Vieböck, Mh. Chem. **101**, 1253 (1970).

gruppen an, eine als Arylketon mit einer Absorption bei 1683 cm^{-1} , die andere bei 1735 cm^{-1} . Sehr bedeutsam ist die große Ähnlichkeit des UV-Spektrums von **2** (vgl. Abb. 1), das ein Absorptionsmaximum bei

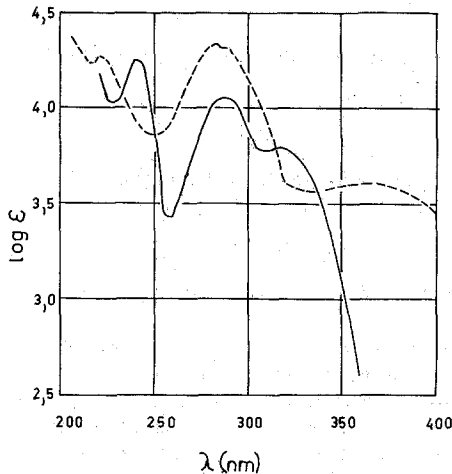
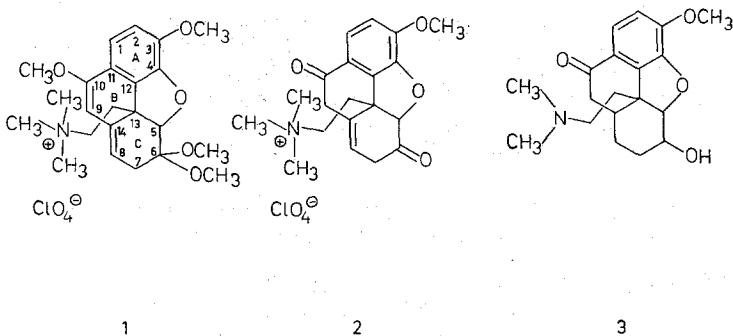


Abb. 1. UV-Spektren von 10-Oxo-neopinon-dihydromethin-methoperchlorat (**2**) in Wasser (—) und 10-Oxo-7,8-dehydro-metathebainon-dihydromethin-methoperchlorat (**7**) in $0,1n\text{-HCl}$ (---).

241 nm ($\epsilon = 15\,750$) aufweist, mit dem des 10-Oxo-dihydrocodein-dihydromethins (**3**), das *Rapport* und *Stevenson*² aus dem schon lange bekannten 10-Hydroxy-dihydrocodein³ durch *Hofmannabbau* hergestellt haben. Letzteres entsteht bei der Einwirkung von Chromsäure auf Dihydrocodein.



Da das IR-Spektrum des neuen Diketons nur eine einzige konjugiert-ungesättigte Carbonylgruppe anzeigt, muß es sich bei dieser Substanz

² *H. Rapport* und *G. Stevenson*, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 1796 (1954).

³ *L. Knorr* und *W. Schneider*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **39**, 1414 (1906).

um das 10-Oxo-neopinon-dihydromethin-methoperchlorat (**2**) mit der Doppelbindung zwischen den Atomen C-8 und C-14 im Ring C handeln.

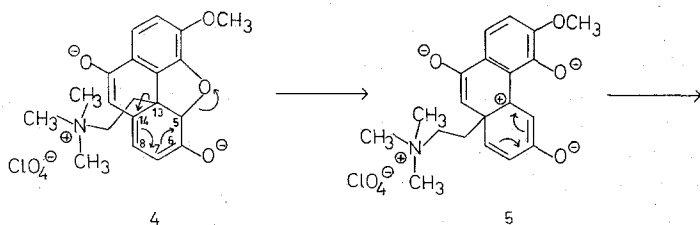
Die katalytische Hydrierung von **2** zu Dihydrocodeinon-dihydromethin oder dessen 10-Hydroxyderivat gelang nicht.

Bei Zusatz von Lauge zu der wäßrigen Lösung von **2** entsteht sofort eine tiefviolettrote beständige Färbung. Nach dem Ansäuern, selbst nach kürzester Zeit, wird die Lösung tiefgelb und man kann aus ihr ein gelbes, gut kristallisierendes Perchlorat (**7**) gewinnen, das bei 260—262° schmilzt. Da **7** mit wäßriger Lauge wieder die tiefviolettrote Färbung gibt, ist anzunehmen, daß die Umlagerung in der alkalischen Lösung erfolgte und nicht etwa das Ergebnis der Aufarbeitung in saurer Lösung ist.

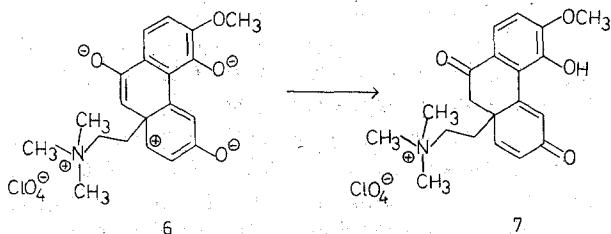
Im IR-Spektrum erscheinen nun neben der Arylketonbande eine zweite für ein ungesättigtes Keton sprechende Bande und eine nicht gut ausgebildete Hydroxylbande. Es kann sich aber nicht nur um ein Nachwandern der Doppelbindung 8,14 in die Konjugation zur Ketogruppe am C-6 handeln, weil das UV-Spektrum (vgl. Abb. 1) auf einen stärker ungesättigten Körper hinweist.

Es wird angenommen, daß in der alkalischen Lösung eine Umlagerung in das 10-Oxo-7,8-dehydro-metathebainon-dihydromethin-methoperchlorat (**7**) stattgefunden hat. Dafür sprechen außer den genannten spektroskopischen Befunden auch die tiefrote Halochromie beim Lösen von **7** in 10*m*-HClO₄ und die schon erwähnte Rotfärbung einer Lösung in verdünnter Lauge. Analoge Veränderungen weisen auch Lösungen anderer Metathebainonderivate auf. Die Halochromie in starken Mineralsäuren unterscheidet **7** von **2**, das nur blaßgelbe Lösungen liefert.

Die Bildung von **7** aus **2** ist insofern bemerkenswert, als verdünntes Alkali die Öffnung der Sauerstoffbrücke ermöglicht und den Ablauf der Umlagerung einleitet. Letztere erfolgt dann, wie in den Formelbildern **4** bis **7** angegeben.

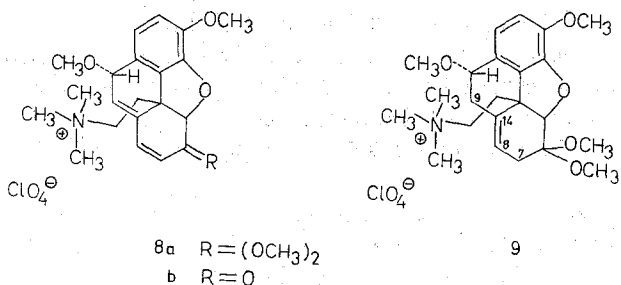


Eine Variante, nach der die Seitenkette vom C-13 an das Kation C-5 umspringt, kommt hier nicht in Betracht, weil so ein vollaromatisches Phenanthrensystem entstehen müßte.



2. Verhalten des (10*S*)-Methoxy-codeinondimethylacetal- $\Delta^{9(14)}$ -methin-methoperchlorats und seines Dihydroderivates gegen Säure

Das zu **1** isomere (10*S*)-Methoxy-codeinondimethylacetal- $\Delta^{9(14)}$ -methin-methoperchlorat (**8 a**), über dessen Darstellung und Strukturklärung vor kurzem berichtet wurde¹, verliert schon bei der Einwirkung von 0,1*n*-Säure bei Raumtemperatur die acetalischen Gruppen und liefert ein schwach gelb gefärbtes Keton-methoperchlorat (**8 b**) vom Schmp. 241—243°. Gegenüber **8 a** erscheint die UV-Absorption des Ketons **8 b** längerwellig und intensiver (vgl. Abb. 2). Die Substanz enthält gemäß den Analysen noch zwei Methoxygruppen, entsprechend dem Formelbild **8 b**.



Untersucht wurde auch ein Dihydroprodukt (**9**), das bei Hydrierung von **8 a** unter Anwendung eines Pd/Asbest-Katalysators erhalten werden kann. Die Lage der Doppelbindung (8,14) ist durch das NMR-Spektrum bewiesen: das Signal des H-10 liegt als Triplett ($\delta = 4,43$) vor. Für den Fall der Position der Doppelbindung in 9,14 müßte das Signal ein Dublett darstellen, während bei Lage der Doppelbindung in 7,8 zwei olefinische Protonen im NMR-Spektrum sichtbar sein müßten, was jedoch nicht der Fall ist. Es ist daher dem Dihydroprodukt die Struktur eines (10*S*)-Methoxyneopinon-dimethylacetal-dihydromethin-methoperchlorats (**9**) zuzuschreiben.

Behandelt man **9** bei Raumtemperatur mit 5*m*-Perchlorsäure, dann erhält man eine gelb gefärbte Lösung, aus der man Kristalle eines Keton-

methoperchlorats isolieren kann, das gemäß seinem UV-Spektrum (vgl. Abb. 2) eine β -Methinstruktur aufweist.

Es handelt sich bei dieser Substanz um das bisher noch nicht beschriebene Neopinon-methin-methoperchlorat (**10**). Wie aus den C-, H-

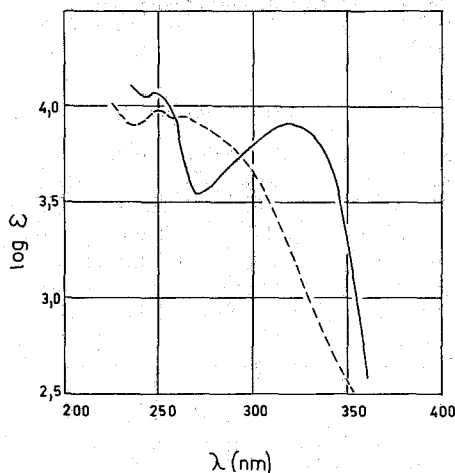
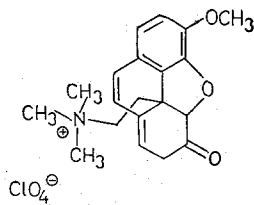
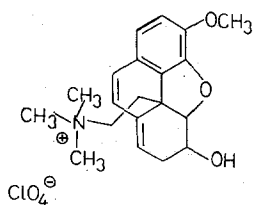


Abb. 2. UV-Spektren von Neopinon-methin-methoperchlorat (**10**) in 50proz. Äthanol (—) und (10*S*)-Methoxycodeinon- $\Delta^9(14)$ -methin-methoperchlorat (**8 b**) in Äthanol (---)

und Methoxyl-Bestimmungen hervorgeht, ist eine neue Doppelbindung durch Abspaltung von Methanol entstanden. Die Substanz ist schlecht haltbar und läßt sich auch nicht umkristallisieren, da schon bei gelindem Erwärmen der wäßrigen Lösung Verfärbung eintritt.



10



11

Zur Sicherstellung der erwähnten Struktur wurde die Oxogruppe mit NaBH_4 reduziert. Dabei wurde ein Carbinol erhalten, das gemäß seinem UV-Spektrum ein β -Methin geblieben war und gemäß seinem Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit einem aus β -Codei-methin⁴ hergestellten β -Codei-methin-methoperchlorat (**11**) identisch war.

⁴ L. Knorr und S. Smiles, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 3009 (1902).

Experimenteller Teil

Allgemeines: Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heizmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an KBr-Preßlingen mit dem Perkin-Elmer 237, die der UV-Spektren mit dem Beckman-Spektrophotometer DK-2. Das NMR-Spektrum wurde mit einem Varian T-60 mit *TMS* als innerem Standard aufgezeichnet. Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Herrn Dr. *J. Zak*.

10-Oxo-neopinon-dihydromethin-methoperchlorat (2)

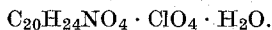
1,0 g 10-Methoxy-neopinondimethylacetal-methin-methoperchlorat (**1**)¹ werden unter Erwärmen in einer Mischung von 10 ml Methanol und 5 ml Wasser gelöst und der Lösung 5 ml 2*n*-HCl zugesetzt. Hierauf erhitzt man einige Min. auf freier Flamme, wobei die Lösung tiefgelb und schließlich orange wird. Die noch warme Lösung versetzt man mit überschüss. NaClO₄ und läßt langsam erkalten. Man erhält so ein mißfarbiges Kristallinat, das beim Umkristallisieren aus Wasser unter Zuhilfenahme von Aktivkohle schwach gelb gefärbte kleine Nadeln liefert. Nach Trocknen im Vakuum-exsiccator schmilzt die Substanz unzersetzt bei 174—175°; Ausb. 850 mg (89%).

2 mg der Substanz, in 1 ml konz. H₂SO₄ eingetragen, ergeben eine gelbe Lösung, die auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat grün wird. Eine Lösung von **2** in 10*m*-HClO₄ ist nur gelbstichig und wird beim Erwärmen intensiv rot-violett.

Während **2** in Wasser ziemlich schwer löslich ist, löst es sich in 0,1*n*-NaOH rasch unter Bildung einer violettroten Lösung.

UV (Wasser): λ_{max} 317 nm (ε = 6050), 288 nm (ε = 11 540), 241 nm (ε = 15 750).

IR (KBr): 1735 cm⁻¹ (Keton), 1683 cm⁻¹ (Arylketon).



Ber. C 52,23, H 5,70, N 3,05, Cl 7,71, CH₃O 6,75.

Gef. C 51,41, H 5,61, N 2,83, Cl 7,81, CH₃O 6,88.

Gewichtsverlust nach Trocknen bei 110° C: Ber. 3,91%; Gef. 4,24%.

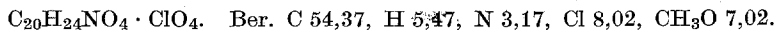
10-Oxo-7,8-dehydrometa-thebainon-dihydromethin-methoperchlorat (7)

Eine Suspension von 0,2 g **2** in 5 ml Wasser wird mit 1 ml 2*n*-NaOH versetzt, wobei augenblicklich eine tiefviolettrot gefärbte Lösung entsteht. Nach 5 Min. setzt man 1,5 ml 2*n*-HCl zu und fällt aus der nunmehr kräftig gelborange gefärbten Lösung durch Zugabe von überschüss. NaClO₄ **7** aus. Durch Umkristallisieren aus Wasser oder Methanol erhält man leuchtend gelb gefärbte lange Nadeln, Schmp. 260—262° (Braunfärbung), Ausb. 170 mg (85%).

Eine Lösung von **7** in 0,1*n*-NaOH ist intensiv violettrot gefärbt, ebenso eine Lösung in konz. H₂SO₄. In 10*m*-HClO₄ löst sich **7** mit blutroter Farbe.

UV (0,1*n*-HCl): λ_{max} 366 nm (ε = 4020), 282 nm (ε = 21 250), 221 nm (ε = 18 490).

IR (KBr): 1683 cm⁻¹ (Arylketon), 1643 cm⁻¹ (konjugiert unges. Keton).



Ber. C 54,37, H 5,47, N 3,17, Cl 8,02, CH₃O 7,02.

Gef. C 53,92, H 5,39, N 3,21, Cl 8,16, CH₃O 6,96.

(10S)-Methoxycodeinon- $\Delta^9(14)$ -methin-methoperchlorat (8 b)

0,5 g (10S)-Methoxycodeinondimethylacetal- $\Delta^9(14)$ -methin-methoperchlorat (**8 a**)¹ werden unter Erwärmen in 5 ml Methanol gelöst. Nachdem man die Lösung wieder auf Raumtemp. gebracht hat, versetzt man mit einer Mischung von 0,1 ml 10*m*-HClO₄ und 5 ml Methanol, worauf sich die Lösung gelb zu färben beginnt und ein schwach gelber kristalliner Niederschlag ausfällt. Dieser wird nach 30 Min. abgesaugt, mit Methanol säurefrei gewaschen und schließlich aus 70proz. Methanol umkristallisiert. Nach Trocknen im Vakuumexsiccator schwach gelb gefärbte Blättchen, Schmp. 241—243°, Ausb. 350 mg (76%).

8 b löst sich in 10*m*-HClO₄ mit intensiv blauvioletter Farbe, ebenso in konz. H₂SO₄.

UV (Äthanol): λ_{\max} 250 nm ($\epsilon = 9240$).

C₂₁H₂₆NO₄ · ClO₄. Ber. C 55,31, H 5,75, N 3,07, Cl 7,78, CH₃O 13,61.
Gef. C 55,07, H 6,05, N 3,07, Cl 8,03, CH₃O 13,75.

(10S)-Methoxyneopinondimethylacetal-dihydromethin-methoperchlorat (9)

Eine Lösung von 1,00 g (2,0 mMol) **8 a** in 150 ml Äthanol wird nach Zugabe von 1 g 5proz. Pd/Asbest-Katalysator in H₂-Atmosphäre bis zur Sättigung geschüttelt; in einer Stunde werden 2,08 mMol H₂ aufgenommen. Nach Abfiltrieren vom Katalysator engt man im Vak. zur Trockene ein und löst den erhaltenen öligen Rückstand unter Erwärmen in 10 ml absol. Äthanol. Beim Erkalten der Lösung kristallisiert **9** in Form langer farbloser Nadeln aus, Schmp. 179—180°, Ausb. 710 mg (71%).

Trägt man 2 mg **9** in 1 ml 10*m*-HClO₄ ein, dann tritt Violetttrotfärbung auf, die rasch wieder abbläßt. Die nunmehr farblose Lösung wird innerhalb 1 Min. zart grün. Auch die Lösung in konz. H₂SO₄ ist violettrot, ändert ihre Farbe jedoch auch nach mehrstündigem Stehenlassen nicht.

UV (Äthanol): λ_{\max} 287 nm ($\epsilon = 2430$).

NMR (CDCl₃): arom. H: s, $\delta = 6,83$ (2); H₈: $\delta = 5,50$ (1); H₅: s, $\delta = 4,97$ (1); H₁₀: t, $\delta = 4,43$ (1) ($J = 4$ Hz); 3-OCH₃: s, $\delta = 3,93$ (3); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 3,46$ (3), 10-OCH₃: s, $\delta = 3,37$ (3); —N[⊕](CH₃)₃: s, $\delta = 3,18$ (9); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 2,97$ (3).

C₂₃H₃₄NO₅ · ClO₄. Ber. C 54,83, H 6,80, N 2,78, Cl 7,04, CH₃O 24,62.
Gef. C 54,57, H 6,76, N 2,78, Cl 6,81, CH₃O 24,56.

Neopinon-methin-methoperchlorat (10)

0,3 g **9** werden in 30 ml 5*m*-HClO₄ gelöst. Die anfangs farblose Lösung färbt sich allmählich gelb und nach etwa 10 Min. setzt Abscheidung prismatischer Kriställchen ein. Nach 1 Stde. trennt man das Kristallisat von der nunmehr kräftig gelb gefärbten Lösung ab und befreit es durch mehrmaliges Waschen mit gesätt. wäbr. NaClO₄-Lösung, Wasser und schließlich Äthanol von anhaftender Säure. Die so erhaltenen schwach rosa verfärbten Prismen können nur im Vakuumexsiccator getrocknet werden, da bereits bei kurzdauerndem Erwärmen auf 50° C merkliche Zersetzung eintritt. Das getrocknete Produkt schmilzt (u. Zers.) bei 141—143°, nachdem es sich bei 50° dunkel zu färben begonnen hat, Ausb. 150 mg (59%).

Bei mehrtägiger Aufbewahrung färben sich die Kristalle oberflächlich dunkel.

Eine Reinigung der Substanz durch Umkristallisieren ist nicht möglich, da sie sich in Methanol oder Äthanol auch in der Siedehitze kaum löst und in Wasser beim Erwärmen eine weitgehende Veränderung erleidet, wie UV-Diagramme der wäßr. Lösung zeigten.

In 0,001*n*-NaOH löst sich **10** rasch unter Bildung einer gelben Lösung. Trägt man 2 mg **10** in 1 ml 10*m*-HClO₄ ein, so entsteht eine farblose Lösung, die bei gelindem Erwärmen tiefblau wird, ebenso wie die tiefviolettrot gefärbte Lösung der Substanz in konz. H₂SO₄.

UV (50proz. Äthanol): λ_{\max} 322 nm ($\epsilon = 7890$), 248 nm ($\epsilon = 11\ 760$).

C₂₀H₂₄NO₃ · ClO₄. Ber. C 56,27, H 5,68, N 3,29, Cl 8,33, CH₃O 7,28.

Gef. C 54,88, H 5,66, N 3,32, Cl 8,55, CH₃O 7,50.

β -Codei-methin-methoperchlorat (**11**)

a) Aus **10**

0,10 g **10** werden unter gelindem Erwärmen in 50 ml 50proz. Methanol gelöst. Die gelborange gefärbte Lösung versetzt man mit 0,5 g NaBH₄. Nach 24 Stdn. setzt man der farblos gewordenen Lösung überschüss. NaClO₄ zu und entfernt das Methanol im Vak. Die nunmehr wieder gelb gefärbte Lösung wird mit Aktivkohle behandelt und danach im Vak. auf etwa 5 ml eingeeengt. Beim langsamen Erkalten erhält man schwach verfärbte Kristalle, die durch Umkristallisieren aus 50proz. Äthanol gereinigt werden. Farblose Prismen, Schmp. 261—263° (Braunfärbung), Ausb. 80 mg (80%).

b) Aus β -Codei-methin über das Methojodid

0,1 g β -Codei-methin⁴ werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 1 ml frisch destill. CH₃J 2 Stdn. stengelassen; das ausgefallene Methojodid wäscht man mit Methanol und löst es anschließend unter Erwärmen in 5 ml Wasser. Durch Zugabe von gesätt. NaClO₄-Lösung fällt man **11** aus; aus Wasser farblose Prismen, Schmp. 260—263° (Braunfärbung); keine Depression mit dem nach a) erhaltenen Produkt. Auch die UV-Spektren bestätigen die Identität der beiden Produkte. C₂₀H₂₃NO₃ · ClO₄.

UV (Äthanol): λ_{\max} 319 nm ($\epsilon = 9500$), 250 nm ($\epsilon = 11\ 180$).