

Über eine Cyclomethinbase aus 14-Bromocodeinondimethylacetal*

Von

W. Reusser¹ und F. Vieböck

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 13. April 1971)

A Cyclomethine Base from 14-Bromocodeinone Dimethyl Acetal

14-Bromocodeinone dimethyl acetal (**1**) loses HBr on treatment with methanolic KOH forming the acetal base **2 a**, which is hydrolysed by acids to the ketone **2 b**. The two bases and their N-methyl derivatives behave differently on catalytic hydrogenation: **2 a** yields a mixture of bases **4 a** and **3 d**, **2 b** yields **5**, and the corresponding N-methyl derivatives yield dihydrocodeinone-dihydromethine (**3 a**) and its dimethyl acetal respectively.

Aus 14-Bromocodeinon-dimethylacetal (**1**)** entsteht bei der Einwirkung von methanol. KOH die bromfreie Acetalbase **2 a**, die durch Säuren zum Keton **2 b** hydrolysiert wird. Die katalyt. Hydrierung beider Basen bzw. ihrer Methosalze verläuft nicht gleichartig; sie führt bei **2 a** zu einem Gemisch der Basen **4 a** und **3 d**, bei **2 b** zu **5** und bei den entsprechenden Methosalzen zu Dihydrocodeinon-dihydromethin (**3 a**) bzw. dessen Dimethylacetal.

Bei der Einwirkung von Bromacetamid auf Thebain in methanol. Lösung entsteht ein bromhaltiges Acetal **1**², das sich vom zugehörigen Keton insbesondere durch sein Verhalten gegenüber Alkalien unterscheidet. Während das Keton durch Lauge in ein phenolisches Diketon übergeführt wird², tritt bei dem Acetal **1** Abspaltung von 1 Mol HBr ein³, für die in Strukturformel **1** ein Proton nur am C-9 vorhanden wäre; eine Doppelbindung zwischen C-9 und C-14 ist aber in Formel **1** vor allem aus sterischen Gründen nicht möglich.

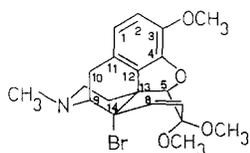
* Herrn Prof. Dr. M. Pailer zum 60. Geburtstag gewidmet.

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

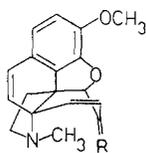
¹ Teile der Dissertation, Univ. Wien, 1966.

² W. Fleischhacker, F. Vieböck und F. Zeidler, Mh. Chem. **101**, 1215 (1970).

³ V. Klintz, Dissertation, Univ. Wien, 1944.



1

2a R = (OCH₃)₂

2b R = O

Die bromfreie Base **2 a** bildet schöne Kristalle, hat einen niederen Schmelzpunkt (79,5°) und ist empfindlich gegen Säuren, durch die ein gut kristallisierendes, gelbes Keton **2 b** entsteht; das zugehörige Oxim verliert bei der katalytischen Hydrierung die Oximgruppe als NH₃, was für ein konjugiert ungesättigtes Keton spricht. Das UV-Spektrum von **2 b** zeigt das Vorliegen einer zum aromatischen Kern konjugierten Doppelbindung, das IR-Spektrum die Konjugation einer Doppelbindung zur Ketogruppe.

Die katalytische Hydrierung verlief bei den Methosalzen des Ketons oder Acetals gleichartig, während sich die tertiären Basen bezüglich der Wasserstoff-Aufnahme unterschiedlich verhielten.

So verbrauchte das **2 b**-Methomethylsulfat 3 Mol H₂ ohne Beteiligung der Ketogruppe. Dabei wurde ein gut kristallisierendes Methylsulfat erhalten, aus dessen wäbr. Lösung sich auf Zusatz von verd. Na₂CO₃-Lösung eine tertiäre Base abschied, die sich als Dihydrocodeinon-dihydromethin⁴ (**3 a**) erwies.

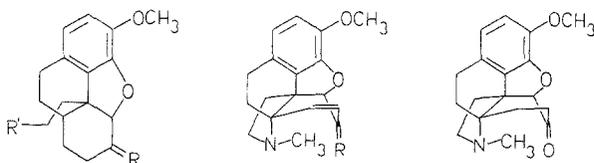
Analoges Verhalten zeigte auch das **2 a**-Methoperchlorat, das gleichfalls 3 Mol H₂ unter Bildung des Perchlorats **3 b** aufnahm. **3 b** lieferte bei der Hydrolyse **3 a** · HClO₄ und dieses mit wäbr. Lauge wiederum die Base **3 a**⁴.

Die katalytische Hydrierung des tertiären Acetals **2 a** führte unter Aufnahme von 2,4 Mol H₂ zu einem Produkt, das bei der präparativen Schichtchromatographie eine ölige Fraktion (**3 d**) und eine kristallisierte (**4 a**) im Verhältnis 3 : 1 ergab.

Die Base **4 a** war noch ungesättigt; das zugehörige Keton **4 b**, das auch bei der Reduktion von **2 a** mit Natrium in Äthanol entsteht, nahm bei neuerlicher Hydrierung 1 Mol H₂ auf und ging in **5** über, das auch aus **2 b** als tetrahydriertes, farbloses Keton erhalten wurde; **5** erwies sich als isomer mit Dihydrocodeinon⁵.

⁴ H. Wieland und M. Kotake, Ann. Chem. **444**, 69 (1925).

⁵ M. Freund, E. Speyer und E. Guttmann, Ber. dtsh. chem. Ges. **53**, 2250 (1920).



	R	R'		
3a	O	N(CH ₃) ₂	4a	R=(OCH ₃) ₂
b	(OCH ₃) ₂	⁺ NH(CH ₃) ₂ ClO ₄ ⁻	4b	R=O
c	(OCH ₃) ₂	⁺ N(CH ₃) ₃ ClO ₄ ⁻		
d	(OCH ₃) ₂	NHCH ₃		

Der ölige Anteil **3 d** ergab nach der N-Methylierung ein Methoperchlorat **3 c**, aus dem durch Säuren ein ketonisches Methoperchlorat erhalten wurde, das mit **3 a**-Methoperchlorat identisch ist.

Es wurde also auf rein chemischem Wege gezeigt, daß in der neuen Base ein System vorliegt, bei dem gleichzeitig mit der Absättigung von Doppelbindungen die hydrogenolytische Ablösung des Stickstoffs erfolgen kann und eine Substanz entsteht, die das unveränderte C-Gerüst aufweist. Das erinnert sowohl an die Gegebenheiten beim *Emde*abbau als auch an die Hydrogenolyse bei Benzylderivaten. Eine solche Struktur ergibt sich durch die in den Formeln bereits vorweggenommene Verlagerung des Stickstoffs nach dem C-14. **2 a** wird dadurch sowohl zu einem vinylogem Benzylderivat als auch Träger der Allylaminogruppierung, die in gleicher Weise die hydrogenolytische Ablösung des Stickstoffs ermöglicht.

Daß die ungesättigte Base **2 b** gegen Säuren im Gegensatz zum Codeinon⁶ beständig ist, wird durch das gleichartige Verhalten des 14-Hydroxycodeinons⁷ verständlich.

Letzten Endes wurde die angenommene Verknüpfung auch spektroskopisch bewiesen:

Das NMR-Spektrum von **2 a** zeigt für H-9 und H-10 je ein Dublett, woraus eindeutig hervorgeht, daß C-9 als Haftstelle für den Stickstoff nicht in Frage kommt. Die beiden Protonen an C-7 und C-8 liefern ein AB-System; da H-8 außer mit H-7 mit keinem weiteren Wasserstoff koppelt, ist C-14 der gegebene Sitz des Stickstoffs.

In **2 b** kommt durch das Auftreten von H-9 und H-10 als gekoppelte Dubletts C-9 als Haftstelle der Seitenkette ebenfalls nicht in Frage. Da H-7 und H-8 als zwei gekoppelte Dubletts auftreten, muß der Stickstoff am C-14 sitzen.

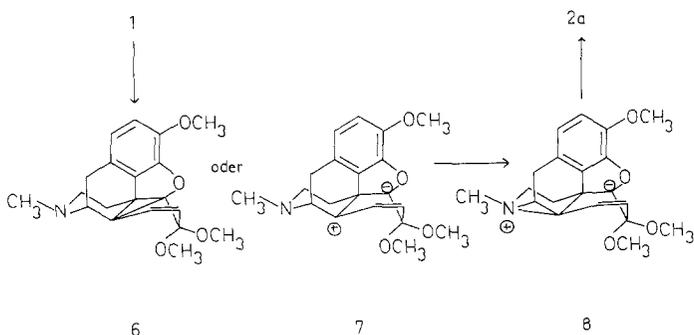
⁶ K. W. Bentley, *The Chemistry of the Morphine Alkaloids*, 167 (1954).

⁷ K. W. Bentley, *l. c.*, S. 252.

Das NMR-Spektrum von **4 a** zeigt ein *AB*-System, das IR-Spektrum von **4 b** ein ungesättigtes Keton (ν_{CO} 1700 cm^{-1}), so daß für die angezeigte, olefinische Doppelbindung in **4 a** nur die beiden Wasserstoffatome an C-7 und C-8 in Frage kommen. Da H-8 nur mit H-7 koppelt; trägt C-14 kein Proton, so daß diese Position der Stickstoff des heterocyclischen Ringes einnehmen muß.

In **4 b** muß ebenfalls C-14 durch das Auftreten von H-7 und H-8 als zwei gekoppelte Dubletts die Haftstelle für den Stickstoff sein. **4 b** wurde von *Okuda*⁸ auf einem anderen Weg hergestellt.

Für die Entstehung des Acetals **2 a** aus **1** wird unter Berücksichtigung des Umstandes, daß der Stickstoff die Brom-Position ohne Konfigurationswechsel einnimmt, folgender Reaktionsablauf zur Diskussion gestellt: Die Abspaltung des Br-Anions aus dem Ketal **1** in alkalischer Lösung geht unter Mitwirkung des Protons von C-5 vor sich. Im Zwischenprodukt **6** (oder **7**) mit dem von C-5 aus „gestützten“ Kation am C-14 bildet der Stickstoff, der dabei quartär wird, ein neues Dreiring-System (**8**), das sich durch *Hofmann*reaktion unter Ausbildung der 9,10-Doppelbindung zu **2 a**⁹ stabilisiert. Die Leichtigkeit der Methinbildung entspricht den Erfahrungen in dieser Körperklasse.



Unter Verwendung der Bezifferung nach *Cahn* und *Robinson* ergibt sich für **2 a** der Name (5*R*, 13*R*, 14*S*)-3.6.6-Trimethoxy-4.5-oxido-5.6-dihydro-14.13-*N*-methyliminoäthanophenanthren; **2 a** könnte auch als Codeinondimethylacetal-*N*.14-cyclomethin bezeichnet werden.

⁸ *Sh. Okuda, K. Tsuda* und *S. Yamaguchi*, *J. org. Chem.* **27**, 4122 (1962).

⁹ *R. M. Allen* und *G. W. Kirby*, *Chem. Comm.* **1970**, 1346, haben aus 7-Jodnecopinondimethylacetal mit Natriummethylat eine Substanz erhalten, der sie die Struktur **2 a** zuschreiben, jedoch ohne Angaben über physikalische Daten und das chemische Verhalten.

Experimenteller Teil

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

(5*R*,13*R*,14*S*)-3,6,6-Trimethoxy-4,5-oxido-5,6-dihydro-14,13-*N*-methyl-*iminoäthanophenanthren* (**2 a**)³

9.7 g **1**² werden mit 50 ml 10proz. methanol. KOH 7 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Die hellbraune Lösung wird im Vak. auf etwa 25 ml eingengt und **2 a** durch Zusatz von Wasser als Öl gefällt, das nach kräftigem Schütteln in Kristallaggregate zerfällt. Man saugt ab, wäscht mit kaltem Wasser und kristallisiert aus 70proz. Äthanol um, wobei 6.55 g (85%) farblose Nadelchen (bis kurze Prismen) erhalten werden, die bei 79.5° schmelzen.

UV (Äthanol): λ_{\max} 287 nm ($\epsilon = 7\,740$).

NMR (CCl₄): arom. H: *AB*-Syst., $\delta = 6.55$ (2) ($J = 8$ Hz); H-10: d, $\delta = 6.42$ (1) ($J = 10$ Hz); olef. H-7, 8: *AB*-Syst., $\delta = 5.73$ (2) ($J = 8$ Hz); H-9: d, $\delta = 5.66$ (1) ($J = 10$ Hz); H-5: s, $\delta = 4.72$ (1); arom. —OCH₃: s, $\delta = 3.90$ (3); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 3.30$ (3); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 3.13$ (3); —NCH₃: s, $\delta = 2.40$ (3).

2 a · CH₃ClO₄, 2.5 g **2 a**³ werden in 10 ml 50proz. NaOH suspendiert und mit 5 ml Dimethylsulfat 30 Min. kräftig geschüttelt. Nach Zusatz von 25 ml Wasser schüttelt man noch 15 Min. und fällt **2 a**-Methoperchlorat mit überschüssiger 20proz. NaClO₄-Lösung. Nach Umkristallisieren aus Wasser erhält man farblose, grobe Spieße, die bei 166—167° schmelzen; Ausb. 3.0 g (91%).

UV (Wasser): λ_{\max} 297 nm ($\epsilon = 7\,700$).

C₂₁H₂₆ClNO₈. Ber. C 55.32, H 5.75, N 3.06, CH₃O 20.40.
Gef. C 55.30, H 5.81, N 3.15, CH₃O 20.50.

(5*R*,13*R*,14*S*)-3-Methoxy-4,5-oxido-5,6-dihydro-6-oxo-14,13-*N*-methylimino-*äthanophenanthren* (**2 b**)

2.0 g **2 a**³ werden unter schwachem Erwärmen in 30 ml 2*n*-HCl gelöst. Beim Abkühlen scheidet sich aus der intensiv gelb gefärbten Lösung schwefelgelbes **2 b** · HCl ab, das in 30 ml Wasser gelöst wird. Nach Zusatz von 30 ml 10proz. Na₂CO₃-Lösung erhält man **2 b** als Öl, das nach kurzem Stehen kristallisiert. Umkristallisieren aus Methanol liefert hellgelbe Kristalle, die bei 148—149° schmelzen; Ausb. 1.3 g (75%).

Aus dem salzsauren Filtrat werden nach Zusatz von 50 ml 10proz. Na₂CO₃-Lösung und Ausschütteln mit CHCl₃ weitere 180 mg (13%) **2 b** gewonnen.

UV (Äthanol): λ_{\max} 317 nm ($\epsilon = 5\,350$), 272 (7 600).

IR (KBr): 1680 cm⁻¹ (ungesätt. Keton).

NMR (CCl₄): H-10: d, $\delta = 6.63$ (1) ($J = 10$ Hz); arom. H: *AB*-Syst., $\delta = 6.62$ (2) ($J = 8$ Hz); H-8: d, $\delta = 6.58$ (1) ($J = 10$ Hz); H-9: d, $\delta = 6.00$ (1) ($J = 10$ Hz); H-7: d, $\delta = 5.80$ (1) ($J = 10$ Hz); H-5: s, $\delta = 4.72$ (1); aromat. —OCH₃: s, $\delta = 4.00$ (3); —NCH₃: s, $\delta = 2.52$ (3).

*Oxim*¹⁰: Aus Äthanol kurze, farblose Stäbchen, Schmp. 219—220°.

2b · CH₃CH₃SO₄. 1.0 g **2b** werden mit 2—3 ml Dimethylsulfat übergossen. Ehe die Base vollkommen in Lösung geht, erstarrt das Reaktionsgemisch zu einem dicken Kristallbrei. Nach Stehen über Nacht versetzt man mit 30 ml Benzol, saugt ab und wäscht mit Benzol. Die leicht gelb gefärbten Kriställchen schmelzen bei 198°; Ausb. quantit.

Dihydrocodeinon-dihydromethin-methylsulfat (3a · CH₃HSO₄)

200 mg (0.475 mMol) **2b** · CH₃CH₃SO₄ in 30 ml 70proz. Äthanol werden nach Zusatz von 0.1 g 5proz. Pd/Asbest in H₂ bis zur Sättigung geschüttelt. In 45 Min. werden 1.50 mMol (= 105% d. Th.) H₂ aufgenommen. Das Filtrat dampft man im Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus absol. Methanol/absol. Äther 1 : 1 um, wobei 176 mg (87%) farblose Stäbchen bis Nadeln erhalten werden. Schmp. 215—216°.

C₂₀H₂₉NO₇S. Ber. C 56.20, H 6.84, CH₃O 7.32.
Gef. C 56.23, H 6.75, CH₃O 7.19.

Dihydrocodeinondimethylacetal-dihydromethin-perchlorat (3b)

1.2 g (2.64 mMol) **2a** · CH₃ClO₄ in 100 ml 70proz. Äthanol werden mit 0.1 g 5proz. Pd-Asbest in H₂ bis zur Sättigung geschüttelt. In 4 Stdn. werden 8.06 mMol (= 102% d. Th.) H₂ aufgenommen. Man dampft das Filtrat im Vak. auf etwa 20 ml ein und versetzt mit 2 g NaClO₄, wobei sich farblose Kriställchen abscheiden. Durch Umkristallisieren aus Wasser erhält man farblose, dicke Stäbchen, die bei 188—189° schmelzen; Ausb. 1.05 g (83%).

C₂₁H₃₂ClNO₈. Ber. C 54.61, H 6.98, N 3.03.
Gef. C 54.60, H 6.81, N 3.15.

Dihydrocodeinon-dihydromethin-perchlorat (3a · HClO₄)

a) Aus Dihydrocodeinon-dihydromethin⁴. 100 mg Dihydrocodeinon-dihydromethin werden in 1 ml 1*n*-HCl bei Raumtemp. gelöst und nach Zugabe von 5 ml Wasser mit 1 g NaClO₄ versetzt, wobei sich farblose Kriställchen abscheiden. Durch Umkristallisieren aus Wasser erhält man lange, farblose Nadeln. Schmp. 293—294°; Ausb. 110 mg (84%).

C₁₉H₂₆ClNO₇. Ber. C 54.96, H 6.30. Gef. C 55.21, H 6.15.

b) Aus **3b**. 150 mg **3b** in 15 ml heißem Wasser werden mit 3 ml 2*n*-HCl versetzt, wobei sich beim Erkalten lange, farblose Nadeln abscheiden. Nach 2 Stdn. saugt man ab und kristallisiert aus Wasser um. Schmp. 292—293.5°; Ausb. 110 mg (81%).

Eine Mischung der nach a) bzw. b) gewonnenen Produkte schmilzt ohne Depression.

Dihydrocodeinon-dihydromethin (3a)

a) Aus **3a** · CH₃HSO₄. 150 mg **3a** · CH₃HSO₄ werden in 20 ml Wasser gelöst. Nach Zusatz von 5 ml 2*n*-Na₂CO₃ wird mit Äther extrahiert und über

¹⁰ G. Schramm, Dissertation, Univ. Wien (1960), hydrierte **2b**-oxim in vorgelegter 1*n*-HCl, wobei 3 Mol H₂ aufgenommen wurden. Die Oximgruppe wurde dabei unter Bildung einer öligen Ketobase, die das tetrahydrierte 5-Oxim lieferte, als NH₃ abgespalten, das durch Rücktitration mit 0.1*n*-NaOH bestimmt wurde.

Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Eindampfen im Vak. kristallisiert das zurückbleibende, farblose Öl nach Befeuchten mit Äther. Zur Reinigung nimmt man in 5 ml Äther auf, gibt 5 ml Petroläther (PÄ) zu und destilliert etwa 5 ml Lösungsmittel-Gemisch ab. Beim Abkühlen kristallisieren lange, verfilzte Nadeln aus, die noch dreimal wie beschrieben mit Äther/PÄ behandelt werden und dann bei 109—110° schmelzen (Lit.⁴ 110°), Ausb. 81 mg (73%).

IR (KBr): 1730 cm⁻¹ (gesätt. Keton).

NMR (CCl₄): arom. H: AB-System, δ = 6.53 (2) (J = 8 Hz); H-5: s, δ = 4.93 (1); arom. —OCH₃: s, δ = 3.95 (3); —N(CH₃)₂: s, δ = 2.20 (6).

C₁₉H₂₅NO₃. Ber. C 72.35, H 7.99, CH₃O 9.84.
Gef. C 72.57, H 8.13, CH₃O 9.69.

Perchlorat: Aus Wasser lange, farblose Nadeln, Schmp. 293—294°.

Oxim: Aus Äthanol farblose Blättchen, Schmp. 182—184° (Lit.⁴ 183 bis 185°).

b) Aus **3a** · HClO₄ nach b). 100 mg **3a** · HClO₄ in 50 ml Wasser werden mit 5 ml 2*n*-NaOH versetzt. Weitere Aufarbeitung und Reinigung erfolgen in der unter a) beschriebenen Weise. Man erhält 54 mg (71%) **3a**; Schmp. 109—110°.

Perchlorat: Schmp. 292—294°.

Dihydrocodeinondimethylacetal-dihydromethin-methoperchlorat (3c)

2.0 g (5.84 mMol) **2a**³ in 100 ml Äthanol werden mit 0.2 g 5proz. Pd-Asbest in H₂ bis zur Sättigung geschüttelt, wobei in 4 Stdn. 14.05 mMol (2.42 Mol-Äquiv.) H₂ aufgenommen werden. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Äthanol im Vak. trennt man durch präparative Schicht-Chromatographie an Kieselgel F₂₅₄ Merck mit Benzol/Methanol (9 + 1) zwei schneller wandernde Nebenfraktionen ab.

Das farblose Öl **3d** wird in 25 ml Methanol mit 5 ml Methyljodid und 0.1 g Na₂CO₃ bei Raumtemp. über Nacht stehengelassen. Man dampft das Methanol im Vak. ab, nimmt den Rückstand in 20 ml Wasser auf und versetzt mit 2 g NaClO₄, wobei sich Kriställchen abscheiden. Aus Wasser lange, farblose Spieße. Schmp. 230—231°; Ausb. 1.35 g (48%).

C₂₂H₃₄ClNO₈. Ber. C 55.52, H 7.20, Cl 7.45, CH₃O 19.54.
Gef. C 55.56, H 7.28, Cl 7.53, CH₃O 19.76.

Dihydrocodeinon-dihydromethin-methoperchlorat (3a · CH₃ClO₄)

a) Aus Dihydrocodeinon-dihydromethin⁴. 200 mg Dihydrocodeinon-dihydromethin in 5 ml absol. Methanol werden mit 0.2 ml Dimethylsulfat versetzt und 3 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Man fällt mit überschüss. 20proz. NaClO₄-Lösung und kristallisiert **3a** · CH₃ClO₄ aus Wasser um. Farblose Blättchen, Schmp. 315°; Ausb. 170 mg (94%).

b) Aus **3c**. Eine Lösung von 200 mg **3c** in 15 ml heißem Wasser wird mit 0.3 ml 70proz. HClO₄ versetzt, wobei sich allmählich farblose Kriställchen abscheiden. Durch Umkristallisieren aus Wasser erhält man 160 mg (89%) farblose Blättchen, die bei 314—315° schmelzen.

Eine Mischung der nach a) bzw. b) gewonnenen Produkte schmilzt ohne Depression.

3a · CH₃J. 100 mg **3d** werden, wie bei der Darstellung von **3c** beschrieben, methyliert. Man dampft im Vak. ein, nimmt den Rückstand in

2 ml Wasser auf und versetzt mit 0.5 ml 2*n*-HCl, wobei sich allmählich farblose Blättchen abscheiden, die aus Methanol umkristallisiert werden. Schmp. 297—298°; Ausb. 95 mg (72%). Mischschmp. mit authent. **3a** · CH₃J⁴: 297—298°.

(5*R*.13*R*.14*S*)-3.6.6-Trimethoxy-4.5-oxido-5.6.9.10-tetrahydro-14.13-*N*-methyliminoäthanophenanthren (**4a**)

Die Substanz erhält man bei der Gewinnung von **3c** als zweite Hauptfraktion durch Eluierung der obersten Zone des präparativen Schichtchromatogramms mit Methanol. Aus *P*Ä kurze Nadelchen, Schmp. 82—83°; Ausb. 310 mg (15.5%).

NMR (CCl₄): arom. H: s, δ = 6.48 (2); olef. H-7, 8: *AB*-Syst., δ = 5.83 (2) (*J* = 10 Hz); H-5: s, δ = 4.36 (1); arom. —OCH₃: s, δ = 3.83 (3); acetal. —OCH₃: s, δ = 3.46 (3); acetal. —OCH₃: s, δ = 2.90 (3); —NCH₃: s, δ = 2.46 (3).

C₂₀H₂₅NO₄. Ber. C 69.96, H 7.34, N 4.08.

Gef. C 69.83, H 7.36, N 4.20.

Methojodid: Aus Äthanol derbe Drusen, Schmp. 200—201° (Zers.).

(5*R*.13*R*.14*S*)-3-Methoxy-4.5-oxido-5.6.9.10-tetrahydro-6-oxo-14.13-*N*-methyliminoäthanophenanthren (**4b**)

250 mg **4a** in 5 ml 1*n*-HCl werden 4 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Man versetzt mit 8 ml 2*n*-Na₂CO₃, wobei sich ein Öl abscheidet, das nach längerem Stehen im Kühlschrank kristallisiert. Zur Reinigung löst man das Rohprodukt in Äther, versetzt mit der gleichen Menge *P*Ä und destilliert den Äther ab. Der Schmp. der kurzen Nadeln liegt bei 128—129° (Lit.⁸ 125—126°) die Ausb. beträgt 160 mg (74%).

IR (KBr): 1700 cm⁻¹ (ungesätt. Keton) (Lit.⁸ ν_{CO}/CHCl₃ = 1700 cm⁻¹).

NMR (CCl₄): H-8: d, δ = 6.73 (1) (*J* = 11 Hz); arom. H: s, δ = 6.53 (2); H-7: d, δ = 5.93 (1) (*J* = 11 Hz); H-5: s, δ = 4.52 (1); arom. —OCH₃: s, δ = 3.95 (3); —NCH₃: s, δ = 2.53 (3).

C₁₈H₁₉NO₃. Ber. C 72.69, H 6.44, N 4.71.

Gef. C 72.70, H 6.39, N 4.80.

4b · HClO₄. a) Aus **4b**. Aus Äthanol lange, farblose Nadeln, die unter Braunfärbung bei 264—265° schmelzen.

b) Aus **2a**³. Eine Lösung von 2.0 g **2a** in 150 ml absol. Äthanol wird im Laufe von 5 Stdn. mit 8 g Na versetzt. Nach Zusatz von 100 ml Wasser destilliert man das Äthanol im Vak. ab, extrahiert mit Äther und trocknet über Na₂SO₄. Das beim Eindampfen im Vak. zurückbleibende, bräunlichgelbe Öl löst man in 5 ml 2*n*-HCl, kocht kurz mit Aktivkohle, filtriert und fällt mit überschüss. 20proz. NaClO₄-Lösung. Das ölige Rohprodukt trennt sich nach mehrmaligem Wiedererwärmen in weiße Kristalle und in ein orange gefärbtes Öl, das mit der Flüssigkeit noch handwarm abdekantiert wird. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol (Aktivkohle) erhält man lange, farblose Nadeln. Schmp. 265—266° (braune Schmelze); Ausb. 570 mg (24.5%).

Eine Mischung der nach a) bzw. b) gewonnenen Produkte schmilzt ohne Depression.

UV (Wasser): λ_{\max} 277 nm ($\varepsilon = 1\,620$).

$C_{18}H_{20}ClNO_7$. Ber. C 54.36, H 5.06, CH_3O 8.06.
Gef. C 54.67, H 5.06, CH_3O 8.12.

(5*R*,13*R*,14*S*)-3-Methoxy-4.5-oxido-5.6.7.8.9.10-hexahydro-6-oxo-14.13-*N*-methyliminoöthanophenanthren (5)

a) Aus **2b**. 1.0 g (3.37 mMol) **2b** in 15 ml Eisessig werden mit 0.2 g 5proz. Pd-Asbest in H_2 bis zur Sättigung geschüttelt, wobei in 2 Std. 6.72 mMol (2.0 Doppelbindungen) H_2 aufgenommen werden. Nach Absaugen dampft man im Vak. ab, löst den Rückstand in 10 ml Wasser und setzt 20 ml 2*n*-NaOH zu. Das abgeschiedene Öl extrahiert man mit Äther, wäscht mit *n*-NaOH und Wasser und trocknet über Na_2SO_4 . Das beim Eindampfen im Vak. zurückbleibende, farblose Öl kristallisiert nach Lösen in wenig Methanol. Aus Methanol derbe Kristalle, Schmp. 101—102°; Ausb. 850 mg Dihydrocodeinon⁵; Schmp. 197—198°.

IR (KBr): 1738 cm^{-1} (gesätt. Keton) (Lit.⁸ $\nu_{CO}/CHCl_3 = 1738\,cm^{-1}$).
NMR (CCl_4): arom. H: *AB*-Syst., $\delta = 6.53$ (2) ($J = 8\,Hz$); H-5: s, $\delta = 4.56$ (1); arom. —OCH₃: s, $\delta = 3.93$ (3); —NCH₃: s, $\delta = 2.33$ (3).

$C_{18}H_{21}NO_3$. Ber. C 72.53, H 7.07
Gef. C 72.80, H 7.03.

Oxim: Aus Äthanol lange, farblose Nadeln; Schmp. 167—168° (Dihydrocodeinon-oxim¹¹, Schmp. 264°).

b) Aus **4b** · $HClO_4$. 400 mg (1.01 mMol) **4b** · $HClO_4$ werden in 50 ml 60proz. Äthanol gelöst und mit 0.1 g 5proz. Pd-Asbest in H_2 bis zur Sättigung geschüttelt, wobei in 1 Stde. 1.10 mMol (= 109% d. Th.) H_2 aufgenommen werden. Man dampft das Filtrat im Vak. auf etwa 25 ml ein, versetzt mit 15 ml 2*n*-NaOH und extrahiert mit Äther. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird im Vak. eingedampft und der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen, wobei **5** sehr langsam kristallisiert. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man derbe Kristalle, die bei 102° schmelzen; Ausb. 225 mg (75%).

Nach Mischschmp., IR- und NMR-Spektrum mit der aus **2b** erhaltenen Substanz identisch.

¹¹ K. Goto, Ann. Chem. **489**, 86 (1931).