

Methanolyse von 14-Brom-codeinondimethylacetal*

Von

G. Heinisch, V. Klintz¹ und F. Vieböck

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 29. Juni 1970)

Methanolysis of 14-Bromocodeinone Dimethyl Acetal

Reaction of 14-bromo-codeinone dimethyl acetal (**1**) with methanol in presence of Na_2CO_3 yields 7-methoxy-neopinone-dimethyl acetal (**2 b**) and 14-methoxy-codeinone dimethyl acetal (**6 b**). The structures of the new compounds are proved.

Bei der Reaktion von 14-Brom-codeinondimethylacetal (**1**) mit Methanol in Gegenwart von wasserfr. Na_2CO_3 wurden 7-Methoxy-neopinondimethylacetal (**2 b**) und 14-Methoxy-codeinondimethylacetal (**6 b**) erhalten. Die Strukturen der neuen Verbindungen werden bewiesen.

Erhitzt man eine Suspension von 14-Bromcodeinondimethylacetal (**1**) in absolutem Methanol mit einem Äquivalent Natriumcarbonat, dann erhält man eine gelbe Lösung eines Gemisches bromfreier Basen, das dünnschichtchromatographisch nicht befriedigend aufgetrennt werden konnte. Bei Versuchen, die Trennung über die Methosalze durchzuführen, zeigte sich, daß mit Methyljodid in äther. Lösung nur ein Teil reagiert, der nach der Überführung in das Methoperchlorat einheitlich war (**2 a**, Ausb. 25%). Das Ätherfiltrat enthielt ein Basengemisch, aus dem eine tertiäre Base (**6 b**) in 23proz. Ausbeute kristallisierte. **2 a** gibt beim Lösen in konz. Schwefelsäure eine orangerote Färbung, während die tertiäre Base **6 b** sich ohne Färbung löst. Den Analysen nach muß der zu **2 a** gehörende tertiäre Grundkörper mit **6 b** isomer sein; seine Zusammensetzung entspricht dem Austausch von Brom gegen Methoxyl.

Das halochrome Perchlorat **2 a** erleidet bereits nach kurzem Erhitzen mit verd. Natronlauge Hofmannabbau zu einer Methinbase (**3 a**); das UV-Spektrum des Methin-methoperchlorats hatte ein Absorptions-

* Herrn Prof. Dr. F. Kuffner zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹ Teilergebnisse stammen aus der Zusammenarbeit F. Vieböck und V. Klintz. Dissertation V. Klintz, Univ. Wien 1945.

neopinondimethylacetal-dihydromethin-methoperchlorat (**4**) entsteht, dessen unkonjugierte Doppelbindung eine UV-Absorption verursacht, die der von **2 a** gleichkommt.

Die Produkte **2 a**, **3 b** und **4** wurden auf acetolytische Spaltbarkeit geprüft. Ein faßbares Reaktionsprodukt erschien nur bei **2 a** in Form des bekannten³ 6-Methoxy-methylmorphenols (**5**). **3 b** konnte völlig unverändert (schmelzpunktsrein) wiedergewonnen werden, während **4** dunkelgefärbte amorphe Massen lieferte, aus denen kein definierbares Produkt faßbar war.

Die Ursache dieses verschiedenartigen Verhaltens dürfte darin zu suchen sein, daß bei **2 a** die Dimethylaminoäthano-Seitenkette als N,N-Dimethyl-äthylenimmonium abgespalten werden kann, das mit dem Lösungsmittel zum β -Acetoxyäthyl-dimethylamin weiterreagiert. Der Phenanthrenrest mit dem Bindungselektronenpaar an C-13 reagiert nun mit Essigsäureanhydrid, formal unter Verlust von Methoxid-Ion und 1 Mol Methanol und Bildung von **5**.

Es ist erstaunlich, daß beim Acetolysenversuch **3 b** unverändert wiedergewonnen werden kann. Es unterbleibt demnach nicht nur der Austritt der Seitenkette, vermutlich wegen der bereits bestehenden positiven Ladung, sondern auch die Abspaltung von Methoxylgruppen.

Die Substanzen **3 b** und **4** wurden in Form der Methohydroxide der Thermolyse im Vak. unterworfen. Das Spaltungsprodukt von **4** war das 6-Methoxy-methylmorphenol (**5**), während bei **3 b** die Aromatisierung ausblieb und nur das Olefin **3 c** entstand; seine Struktur entspricht den analytisch nachgewiesenen vier Methoxylgruppen und dem UV-Spektrum, das dem des Ausgangskörpers **3 b** noch völlig gleicht. Die Vinylgruppe ist demnach nicht an das C-14, aber auch nicht an das C-8 gewandert, was eine Verschiebung der UV-Absorption nach längeren Wellen bewirkt hätte.

Die sterische Position der Methoxylgruppe am C-7 dürfte in den Verbindungen **2 a**, **2 b**, **3 a—c** und **4** jeweils die gleiche sein. Über den relativen bzw. absoluten Sitz kann derzeit noch keine Aussage gemacht werden.

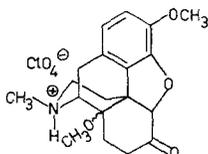
Bei Einwirkung von Säure auf **2 a** kommt es zu weitgehenden Veränderungen der Struktur, je nach Art der Reaktionsbedingungen. Es ist auch unter milden Bedingungen bisher nicht gelungen, die acetalische Gruppe allein abzuspalten. Ein Bericht über das Verhalten von **2 a** gegenüber Säureeinwirkung ist in Vorbereitung.

Die aus dem Gemisch der Methanolysenprodukte von **1** gewonnene tertiäre Acetalbase **6 b** läßt sich schon durch 0.1*m*-HCl in das Keton **6 a** umwandeln, das auch bei der Methanolyse von **1** ohne Carbonatzusatz entstand. **6 a** erwies sich dem IR-Spektrum nach als ein α,β -unge-sättigtes Keton. Da das Vorliegen eines Methylenolates wegen der

³ W. Fleischhacker und F. Vieböck, Mh. Chem. **96**, 1512 (1965).

Beständigkeit der Substanz gegen die Einwirkung stärkerer Säure ausgeschlossen werden muß, verbleibt nur die Formulierung als 14-Methoxycodeinon (**6 a**), wobei auch in diesem Fall derzeit noch keine Angabe über die sterische Position der Methoxygruppe gemacht werden kann.

Die Acetalbase **6 b** ist nicht hydrierbar, während die Ketonbase **6 a** ein Mol H_2 aufnimmt. Die ölige Dihydrobase liefert ein gut kristallisierendes Hydroperchlorat (**7**).



7

Die bei **6 b** bestehende, schon erwähnte Hinderung bezüglich einer Stickstoff-Methylierung dürfte auf die Methoxygruppe an C-14 zurückzuführen sein, während die Hinderung bei der Hydrierung der Acetalgruppe zuzuschreiben wäre. Die Stickstoff-Methylierung verläuft auch am Keton **6 a** sehr schwierig. So wurde mit Dimethylsulfat, Methanol und Lauge kein nachweisbarer Umsatz erzielt. Ebensowenig gelang eine Methylierung mit Methyljodid im Druckrohr: die Reaktion bleibt aus oder es kommt bei höherer Temperatur zu einer weitgehenden Zersetzung. Erst bei 24stdg. Einwirkung von Dimethylsulfat auf die Ketonbase in Chloroform tritt ein Umsatz (zu 15–20%) ein. Die quartäre Substanz wurde als Perchlorat **6 c** rein dargestellt.

Beim Versuch, **6 c** einem *Hofmann*abbau zu unterwerfen, zeigte sich, daß die Substanz schon durch 0.04*m*-NaOH in der Wärme rasch verändert wird. Aus der tiefgelben Lösung wurde erst nach Methylierung mit Dimethylsulfat eine Substanz isolierbar, die sich als identisch mit einem Produkt erwies, das schon *Vieböck* und *Schramm*⁴ auf anderem Weg erhalten haben. Es handelt sich dabei um ein konjugiertes Trien mit einer eigenartigen quartären Geminalfunktion an C-5. Zu diesem Thema sind am hiesigen Institut noch experimentelle Untersuchungen im Gange.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heizmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert. Die Aufnahme des IR-Spektrums erfolgte an KBr-Preßlingen mit dem Perkin-Elmer 237, die der UV-Spektren mit dem Beckman-Spektrophotometer DK-2. Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Herrn Dr. *J. Zak*.

⁴ *G. Schramm*, Dissertation Univ. Wien 1960.

7-Methoxy-neopinondimethylacetal-methoperchlorat (2 a)

2.11 g (5 mMol) **1**⁵ und 265 mg (5 mVal) frisch geglühtes Na₂CO₃ werden in 300 ml absol. Methanol 9 Stdn. zum Sieden erhitzt. Dann engt man im Vak. zur Trockene ein und extrahiert den Rückstand mehrmals mit Äther. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Na₂SO₄ erhitzt man die äther. Lösung mit 4 ml CH₃J 5 Stdn. zum Sieden; der farblose Niederschlag wird nach Waschen mit Äther in 20 ml Wasser gelöst. Durch tropfenweise Zugabe von überschüss. 20proz. NaClO₄-Lösung fällt **2 a** als farbloser Niederschlag aus; lange farblose Nadeln (aus Äthanol), Schmp. 226—228° (Gelbfärbung). Ausb. 610 mg (25%).

Trägt man 2 mg **2 a** in 1 ml konz. H₂SO₄ ein, so erhält man eine intensiv orangerot gefärbte Lösung, die beim vorsichtigen Erwärmen grün, stahlblau und schließlich intensiv blauviolett wird. Die gleiche Farbänderung beim Erwärmen zeigt die gelbe Lösung in 10*m*-HClO₄.

UV (Wasser): λ_{max} 283 nm (ε = 1 580).

C₂₂H₃₀NO₅ · ClO₄. Ber. C 54.17, H 6.20, N 2.87, Cl 7.27, CH₃O 25.43.
Gef. C 53.82, H 6.17, N 2.82, Cl 7.77, CH₃O 25.20.

7-Methoxy-neopinondimethylacetal-methin (3 a)

Eine Lösung von 1.0 g **2 a** in 100 ml Wasser wird mit 25 ml 2*n*-NaOH 10 Min. zum Sieden erhitzt; nach dem Erkalten schüttelt man mehrmals die ölige Methinbase mit Äther aus, wäscht die äther. Auszüge mit Wasser alkalifrei, trocknet (Na₂SO₄) und dampft im Vak. zur Trockene ein. Das farblose Öl wird in wenig Methanol gelöst und mit soviel Wasser versetzt, daß die Trübung eben bestehen bleibt. Nach mehreren Stdn. scheiden sich farblose Prismen, Schmp. 92—94°, ab; Ausb. 710 mg (91%).

Eine Lösung von **3 a** in konz. H₂SO₄ oder 10*m*-HClO₄ ist intensiv blauviolett.

C₂₂H₂₉NO₅. Ber. C 68.19, H 7.54, N 3.61, CH₃O 32.02.
Gef. C 68.12, H 7.31, N 3.82, CH₃O 32.00.

7-Methoxy-neopinondimethylacetal-methin-methoperchlorat (3 b)

Eine Lösung von 0.5 g **3 a** in 5 ml absol. Methanol wird mit 1 ml CH₃J 24 Stdn. verschlossen stengelassen. Dann dampft man im Vak. ein, nimmt den Rückstand mit 20 ml Wasser auf und fällt **3 b** durch Zugabe überschüss. 20proz. NaClO₄-Lösung. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser farblose Nadeln, Schmp. 235—237°; Ausb. 510 mg (65%).

Die Halochromiereaktionen von **3 b** entsprechen denen der tertiären Base **3 a**.

UV (Äthanol): λ_{max} 330 nm (ε = 9 130).

C₂₃H₃₂NO₅ · ClO₄. Ber. C 55.01, H 6.43, N 2.79, Cl 7.06, CH₃O 24.72.
Gef. C 55.32, H 6.45, N 2.81, Cl 6.97, CH₃O 24.39.

3.5.5.6-Tetramethoxy-7b-vinyl-4a.5.6.7b-tetrahydrophenanthro[4.5-bcd]-furan (3 c)

Eine Lösung von 0.50 g **3 b** in 50 ml Wasser wird mit NaJ gesättigt und daraufhin mehrmals mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Nach Abdunsten des Lösungs-

⁵ W. Fleischhacker, F. Vieböck und F. Zeidler, Mh. Chem. **101**, 1215 (1970).

mittels im Vak. nimmt man in 20 ml Wasser auf und schüttelt die Lösung des Methojodids solange mit wäßr. Ag₂O-Aufschlammung, bis das Filtrat keine positive Jodidreaktion mehr zeigt. Dann dampft man das Filtrat im Vak. ein und destilliert im Kugelrohr. Bei 0.001 Torr und 110° wird ein farbloses, von Kriställchen durchsetztes Öl erhalten, das nach Befeuchten mit Methanol durchkristallisiert. Aus 50proz. Äthanol farblose Blättchen, Schmp. 74—75°; Ausb. 150 mg (34%).

3 c löst sich in konz. H₂SO₄ mit grünbrauner Farbe.

UV (Äthanol): λ_{\max} 329 nm ($\epsilon = 9\,000$).

C₂₀H₂₂O₅. Ber. C 70.13, H 6.48, CH₃O 36.24.

Gef. C 69.97, H 6.49, CH₃O 35.32.

7-Methoxy-neopinondimethylacetal-dihydromethin-methoperchlorat (4)

Eine Lösung von 500 mg (1.0 mMol) **3 b** in 50 ml 50proz. Äthanol wird mit 0.5 g 5proz. Pd/Kohle-Katalysator in H₂ bis zur Sättigung (24 ml = 1.09 Doppelbindungen) geschüttelt (30 Min.). Nach Abfiltrieren des Katalysators wird im Vak. eingedampft und zweimal aus Wasser umkristallisiert. Farblose Prismen, Schmp. 231—233°; Ausb. 400 mg (80%).

4 löst sich in konz. H₂SO₄ mit grüner Farbe.

UV (Wasser): λ_{\max} 283 nm ($\epsilon = 1\,790$).

C₂₃H₃₄NO₅ · ClO₄. Ber. C 54.83, H 6.80, N 2.78, Cl 7.03, CH₃O 24.62.

Gef. C 54.80, H 6.75, N 2.78, Cl 7.03, CH₃O 24.78.

6-Methoxy-methylmorphenol (5)

a) Aus **4**. 0.3 g **4** werden nach dem bei der Darstellung von **3 c** aus **3 b** beschriebenen Verfahren in das Methohydroxid übergeführt; bei der Destillation im Kugelrohr geht bei 0.001 Torr und 110° ein farbloses Öl über, das nach Befeuchten mit Äthanol zu langen farblosen Nadeln kristallisiert; Schmp. (aus Äthanol) 125—126°; Ausb. 110 mg (61%).

b) Aus **2 a**. Eine Suspension von 0.5 g **2 a** und 0.2 g wasserfr. Natriumacetat in 15 ml Ac₂O wird 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, filtriert und das dunkelbraune Filtrat im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mehrmals mit je 10 ml Wasser digeriert und dann mit Essigester aufgenommen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird im Vak. eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Bei 0.001 Torr und 110° erhält man ein farbloses Öl, das aus Äthanol lange farblose Nadeln, Schmp. 125—125.5°, liefert; Ausb. 100 mg (40%).

Die Identität der nach a) und b) erhaltenen Produkte mit authent. 6-Methoxy-methylmorphenol³ ergibt sich durch Mischschmelzpunkt und UV-Spektren.

14-Methoxy-codeinondimethylacetal (6 b)

Das bei der Darstellung von **2 a** anfallende Ätherfiltrat wird gemeinsam mit der Waschflüssigkeit im Vak. eingedampft. Der schwach gelbe Rückstand wird in 15 ml Äthanol gelöst, filtriert und mit soviel Wasser versetzt, daß eben eine Trübung bestehen bleibt. Nach 5 Stdn. wird abgesaugt; farblose Prismen, Schmp. 104—105°; Ausb. 420 mg (23%).

Eine Lösung von **6 b** in konz. H₂SO₄ oder 10*m*-HClO₄ bleibt beim Erwärmen farblos.

Bei längerem Lagern färben sich die Kristalle oberflächlich rot.

$C_{21}H_{27}NO_5$. Ber. C 67.53, H 7.29, N 3.75, CH_3O 33.22.
Gef. C 67.49, H 7.22, N 3.84, CH_3O 33.87.

14-Methoxy-codeinon (6a)

a) Aus **1**. 2.11 g **1** werden, wie bei der Darstellung von **2a** beschrieben, jedoch ohne Zusatz von Na_2CO_3 , der Methanolyse unterworfen. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zu den Methosalzen erfolgt wie oben. Das anfallende Ätherfiltrat wird im Vak. eingengt und der Rückstand aus 70proz. Äthanol umkristallisiert. Derbe Prismen, Schmp. 159—160°; Ausb. 410 mg (25%).

b) Aus **6b**. Eine Lösung von 0.5 g **6b** in 20 ml 0.1*m*-HCl wird 30 Min. zum Sieden erhitzt und hierauf mit gesätt. Na_2CO_3 -Lösung alkalisch gemacht. Aus 70proz. Äthanol erhält man derbe prismatische Kristalle, Schmp. 159—160°; Ausb. 310 mg (70%).

UV (0.001*n*-HCl): λ_{max} 278 nm ($\epsilon = 1790$).

IR (KBr): 1688 cm^{-1} (ungesätt. Keton).

$C_{19}H_{21}NO_4$. Ber. C 69.71, H 6.47, N 4.28, CH_3O 18.95.
Gef. C 69.67, H 6.57, N 4.37, CH_3O 18.81.

Die Identität der nach a) bzw. b) gewonnenen Produkte ergibt sich durch Mischschmelzpunkt und UV-Spektren.

6a gibt ebenso wie **6b** mit konz. Säuren auch beim Erwärmen der Lösungen keine Halochromiereaktion.

6a-Oxim: derbe Nadeln, Schmp. 180°.

$C_{19}H_{22}N_2O_4$. Ber. N 8.18. Gef. N 7.95.

14-Methoxy-codeinon-methoperchlorat (6c)

Eine Lösung von 1.0 g **6a** in 20 ml $CHCl_3$ wird nach Zusatz von 1 ml Dimethylsulfat 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Abdunsten des $CHCl_3$ im Vak. setzt man 20 ml 5proz. Na_2CO_3 -Lösung zu und zerstört durch 30min. Schütteln das unverbrauchte Dimethylsulfat; die suspendierten farblosen Kriställchen werden abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Schmp. (159—160°) und Mischschmp. (159—159.5°), also identisch mit dem Ausgangskörper **6a**.

Durch Zugabe von überschüss. 20proz. $NaClO_4$ -Lösung fällt man aus dem Filtrat **6c**. Aus Äthanol lange farblose Nadeln, die ab 210° zu sintern beginnen und bei 218—221° unter Dunkelfärbung und Zersetzung schmelzen; Ausb. 210 mg (16%).

Die farblose Lösung von **6c** in konz. H_2SO_4 wird auf Zusatz von Eisen-(III)-phosphat und gelindem Erwärmen schwach blauviolett.

UV (Wasser): λ_{max} 277 nm ($\epsilon = 1630$).

$C_{20}H_{24}NO_4 \cdot ClO_4$. Ber. CH_3O 14.05. Gef. CH_3O 14.10.

Trien aus 6c

Eine Lösung von 0.3 g **6c** in 50 ml Wasser wird mit 1 ml 2*n*-NaOH 10 Min. zum Sieden erhitzt und nach dem Erkalten mit 1.5 ml Dimethylsulfat und 30 ml 50proz. NaOH versetzt, wobei zunächst ein Niederschlag ausfällt,

der bei halbstündigem Schütteln des Gemisches heller wird und sich schließlich auflöst. Die erhaltene gelborange gefärbte Lösung wird mit überschüss. 20proz. NaClO_4 -Lösung versetzt und der gebildete Niederschlag nach 1 Stde. isoliert. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Wasser erhält man gelbe Blättchen, Schmp. 218—220° (Zers.); Ausb. 185 mg (61%). $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_3 \cdot \text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Die farblose Lösung der Substanz in 10*m*- HClO_4 wird bei gelindem Erwärmen rotviolett.

UV (Wasser): λ_{max} 373 nm ($\epsilon = 3\,830$), 270 nm ($\epsilon = 11\,420$).

Die Identität des so erhaltenen Produktes mit einem von *Schramm*⁴ aus Dehydrocodeinon-methoperchlorat hergestellten ergibt sich durch Schmp., Mischschmp. und UV-Spektrum.

14-Methoxy-dihydrocodeinon-hydroperchlorat (7)

Eine Lösung von 654 mg (2.0 mMol) **6 a** in 70 ml Äthanol wird nach Zusatz von 0.3 g 5proz. Pd/Kohle-Katalysator in H_2 bis zur Sättigung [48 ml (2.18 mMol) H_2] geschüttelt (30 Min.). Man filtriert den Katalysator ab, dampft ein, löst das farblose Öl in 20 ml Methanol und setzt der Lösung soviel *m*- HClO_4 zu, daß eine Trübung eben bestehen bleibt. Nach mehrstdg. Aufbewahren im Eisschrank farblose Prismen, die bei 100° getrocknet werden, Schmp. 222—224° (Orangerot-Färbung); Ausb. 690 mg (80%).

7 löst sich in 10*m*- HClO_4 farblos, beim Erwärmen wird die Lösung schwach rotviolett. Die farblose Lösung in konz. H_2SO_4 wird beim Erwärmen hellbraun.

UV (Wasser): λ_{max} 281 nm ($\epsilon = 1\,490$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot \text{HClO}_4$. Ber. C 53.08, H 5.63, N 3.20, Cl 8.25, CH_3O 14.43.
Gef. C 53.00, H 5.46, N 3.27, Cl 8.28, CH_3O 14.55.

Oxim: aus 30proz. Äthanol kleine Nadeln, Schmp. 233—235°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Ber. N 8.13. Gef. N 7.76.