

## Ein neuer Weg zum (—)-Sinomeninon\*

Von

W. Fleischhacker und H. Markut

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien

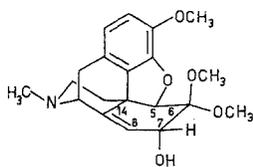
(Eingegangen am 20. Oktober 1970)

### A New Synthesis of (—)-Sinomeninone

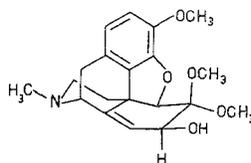
The epimeric 7-hydroxy-neopinone-dimethylacetals **1** and **2**, under the considerate conditions of acetal hydrolysis, are converted to  $\Delta^{8(14)}$ -7-oxo-thebainone (**4**). Similar treatment of 7-hydroxy-dihydro-codeinone-dimethylacetal (**6**) leads to (—)-sinomeninone (**5**), yield 85%.

Die beiden epimeren 7-Hydroxy-neopinon-dimethylacetale **1** und **2** gehen bereits unter den milden Bedingungen der Acetalhydrolyse in  $\Delta^{8(14)}$ -7-Oxo-thebainon (**4**) über. In Analogie zu dieser Reaktion liefert 7-Hydroxy-dihydro-codeinon-dimethylacetal (**6**) bei der Behandlung mit HCl den Sinomeninon-Antipoden (**5**), in 85proz. Ausbeute.

In einer vorhergehenden Publikation<sup>1</sup> wurde erstmals über die Darstellung der beiden am C-7 epimeren 7-Hydroxy-neopinon-dimethylacetale **1** und **2** berichtet.



1



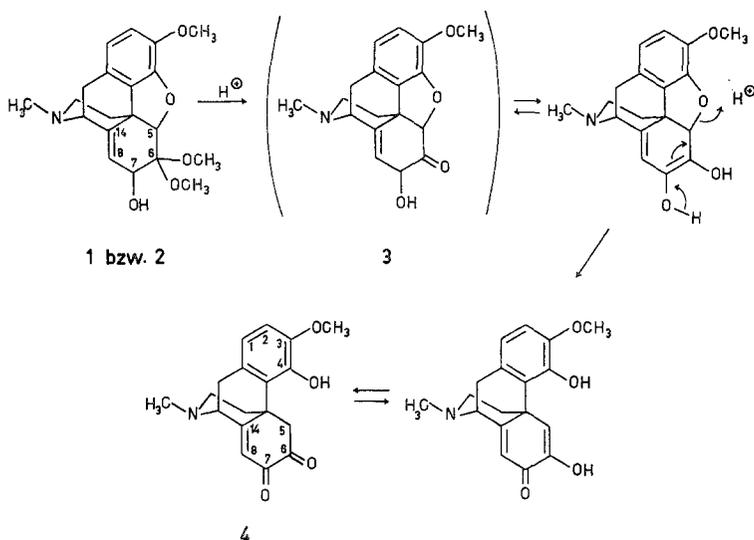
2

Der Versuch, aus den Acetalen **1** bzw. **2** die entsprechenden Ketone (**3**) herzustellen, mißlang, da diese offensichtlich nicht beständig sind und bereits unter den milden Bedingungen der Acetalhydrolyse bzw. der

\* Herrn Prof. Dr. M. Pailer mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

<sup>1</sup> W. Fleischhacker, Mh. Chem. **102**, 558 (1971).

Aufarbeitung in  $\Delta^{8(14)}$ -7-Oxo-thebainon (**4**)<sup>2</sup> übergehen. Dieser Befund stützt die schon früher geäußerte Vermutung<sup>2, 3</sup>, daß 7-Hydroxy-neopinon (**3**) das Zwischenprodukt bei der Bildung von **4** aus 14-Bromcodeinon darstellt.



So erhält man beim Erwärmen von **1** bzw. **2** mit 2*n*-HCl auf 50° eine Lösung, aus der man **4** (Ausb. etwa 60%) isolieren kann. Um ein reines Reaktionsprodukt zu erhalten, ist sehr genaue Einhaltung der Reaktionsbedingungen notwendig, da die Acetalverseifung unter zu milden Bedingungen nur unvollständig verläuft, während bei Anwendung von konzentrierter Säure und/oder bei stärkerem Erhitzen 7-Hydroxy-thebenin mitentsteht.

Die eben beschriebene Möglichkeit, in einer Stufe **1** in **4** umzuwandeln, gab die Anregung, nach Absättigung der Doppelbindung 8.14 in **1** in einer analogen Reaktion die Darstellung des Sinomeninon-Antipoden [(–)-7-Oxo-dihydrothebainon, **5**]<sup>4</sup> zu versuchen, die durch Hydrierung von **4** nicht gelungen war<sup>2</sup>.

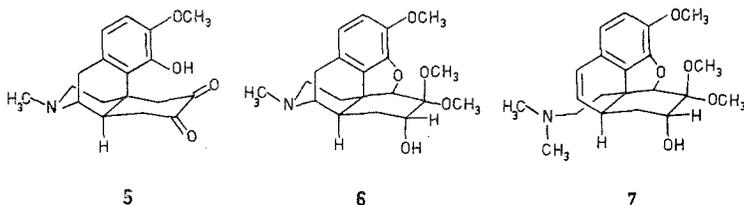
Die katalytische Hydrierung von (7*R*)-7-Hydroxy-neopinon-dimethylacetal (**1**) ergab nach Aufnahme der für eine Doppelbindung berechneten Menge Wasserstoff das (7*R*)-7-Hydroxy-dihydro-codeinon-dimethyl-

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

<sup>3</sup> D. Rearick und M. Gates, Tetrahedron Letters **1970**, 507.

<sup>4</sup> K. Goto und I. Yamamoto, Proc. Japan Acad. **34**, 619 (1958); Chem. Abstr. **53**, 13188 (1959).

acetal (6). Zur weiteren Charakterisierung wurde auch das entsprechende Methin 7 durch *Hofmannabbau* hergestellt.



6 ergab nun nach 15 Min. Erwärmen mit 6*n*-HCl auf 50° und anschließender Fällung mit NaHCO<sub>3</sub> (—)-Sinomeninon (5); die Identität wurde durch Vergleich mit (+)-Sinomeninon, das aus natürlichem Sinomenin hergestellt wurde<sup>5</sup>, bewiesen.

Bei der Messung der spezif. Drehwerte, die in der Literatur mit  $[\alpha]_D^{26} = +40.8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)<sup>6</sup> und  $[\alpha]_D^{12} = -43^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1.205$ )<sup>4</sup> angegeben sind, ergab sich die überraschende Beobachtung, daß die Lösungen Mutarotation zeigen.

Auch das NMR-Spektrum einer Lösung in CDCl<sub>3</sub> macht allmählich beträchtliche Veränderungen durch und erreicht erst nach 25 Stdn. eine endgültige Form. Die genauen Ursachen dieser Erscheinungen, die mit dem Umstand in Zusammenhang stehen dürften, daß Sinomeninon 1 Mol Methanol gebunden enthält<sup>5, 6</sup>, werden noch untersucht.

### Experimenteller Teil

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 NMR-Spektren wurden mit einem Varian T-60 mit TMS als innerem Standard aufgezeichnet. Zur Messung der optischen Rotation wurde ein Perkin-Elmer Polarimeter 141 verwendet. Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

#### $\Delta^8(14)$ -7-Oxo-thebainon (4)<sup>2, 3</sup>

##### a) Aus (7*R*)-7-Hydroxy-neopinon-dimethylacetal (1)

360 mg 1 werden in 5 ml 2*n*-HCl gelöst und 40 Min. auf 50° erwärmt. Man läßt langsam erkalten, versetzt mit überschüss. NaHCO<sub>3</sub> und extrahiert 2mal mit je 25 ml Benzol. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dampft man im Vak. ein und nimmt den Rückstand in Benzol/Petroläther/Methanol

<sup>5</sup> K. Goto und H. Sudzuki, Bull. Chem. Soc. Japan 4, 271 (1929).

<sup>6</sup> K. Bentley, The Chemistry of the Morphine Alkaloids, Clarendon, Oxford 1954, S. 362.

(5 + 2 + 1) auf, worauf sich gelbstichige Nadeln abscheiden; Ausb. 190 mg (61%). Die fein gepulverte Substanz schmilzt bei 184—186° unter Dunkel-färbung. Im evakuierten Röhrechen liegt der Schmp. bei 225—228° (Zers.).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): H<sup>5</sup>: s, δ = 7.87 (1); H<sup>1, 2</sup>: AB-System, δ = 6.77 (2); H<sup>8</sup>: s, δ = 6.47 (1); 2 —OH: s (breit), δ ≈ 6.5 (2); —OCH<sub>3</sub>: s, δ = 3.89 (3); —NCH<sub>3</sub>: s, δ = 2.47 (3).

b) Aus (7S)-7-Hydroxy-neopinon-dimethylacetal (2)

Auf dem unter a) beschriebenen Weg erhält man **4** in gleicher Ausbeute.

(7R)-7-Hydroxy-dihydro-codeinon-dimethylacetal (6)

Eine Lösung von 1.08 g (3.00 mMol) **1** in 20 ml Methanol wird zu einer vorhydrierten Suspension von 0.5 g Palladium-Aktivkohle in 30 ml Methanol zugegeben und in Wasserstoff-Atmosphäre kräftig gerührt. In 7 Std. werden 67 ml (3.00 mMol) H<sub>2</sub> aufgenommen, entsprechend 100% d. Th. Man filtriert den Katalysator ab, dampft im Vak. zur Trockne ein und löst den Rückstand in 2 ml Essigester, aus dem sich nach einiger Zeit derbe, gelbstichige Kristalle abscheiden, die bei 127—128° schmelzen. Ausb. 980 mg (90%), [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = —156°.

IR (KBr): 3120 cm<sup>-1</sup> (—OH).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): arom. H: AB-System, δ = 6.66 (2) (J = 8 Hz); H<sup>5</sup>: s, δ = 4.54 (1); arom. —OCH<sub>3</sub>: s, δ = 3.86 (3); H<sup>7</sup>: t, δ = 3.62 (1) (J = 6.5 Hz); acetal. —OCH<sub>3</sub>: s, δ = 3.46 (3); acetal. —OCH<sub>3</sub>: s, δ = 3.26 (3); —OH: s, δ = 2.80 (1); —NCH<sub>3</sub>: s, δ = 2.40 (3).

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>. Ber. C 66.46, H 7.53, N 3.88.  
Gef. C 66.64, H 7.44, N 3.88.

(7R)-7-Hydroxy-dihydro-codeinon-dimethylacetal-methojodid (6 · CH<sub>3</sub>J)

100 mg **6** werden mit 1 ml CH<sub>3</sub>J 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man dampft zur Trockne ein und löst in Aceton, worauf sich farblose, stark hygroskopische Blättchen abscheiden. Schmp. 218—220°, Ausb. 100 mg (72%).

(7R)-7-Hydroxy-dihydro-codeinon-methin-dimethylacetal (7)

Eine Lösung von 100 mg 6 · CH<sub>3</sub>J in 5 ml Wasser wird mit 5 ml 4n-NaOH 15 Min. zum Sieden erhitzt. Man extrahiert mit Benzol, wäscht alkalifrei, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft im Vak. zur Trockne ein. Aus Petroläther farblose Kristalle, Schmp. 142°, Ausb. 60 mg (81%).

Die Lösung von **7** in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ist gelb und wird auf Zusatz von FePO<sub>4</sub> blau.

IR (KBr): 3100 cm<sup>-1</sup> (—OH).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): arom. H: AB-System, δ = 6.66 (2) (J = 7 Hz); H<sup>10</sup>: d, δ = 6.43 (1) (J = 9 Hz); H<sup>9</sup>: dd, δ = 5.83 (1) (J<sub>9,10</sub> = 9 Hz; J<sub>9,14</sub> = 5.5 Hz); H<sup>5</sup>: s, δ = 4.99 (1); arom. —OCH<sub>3</sub>: s, δ = 3.92 (3); H<sup>7</sup>: δ = 3.9 (1); acetal. —OCH<sub>3</sub>: s, δ = 3.51 (3); acetal. —OCH<sub>3</sub>: s, δ = 3.06 (3); —OH: s, δ = 3.02 (1); —N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: s, δ = 2.20 (6).

C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>. Ber. C 67.18, H 7.79, N 3.73.  
Gef. C 67.30, H 7.81, N 3.79.

*(—)-Sinomeninon (5)*

500 mg **6** werden in 3 ml 6*n*-HCl gelöst und 15 Min. auf 50° erhitzt. Nach dem Erkalten versetzt man mit überschüss. NaHCO<sub>3</sub> und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Man trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, dampft im Vak. ein und nimmt den Rückstand in wenig Methanol auf, aus dem sich farblose Kriställchen abscheiden. Schmp. 139—141° (Lit.<sup>4</sup>: 139°), Ausb. 410 mg (85%).

Das IR-Spektrum von **5** ist identisch mit dem von (+)-Sinomeninon, das aus natürl. Sinomenin dargestellt wurde.

Spezif. Drehwerte der beiden enantiomeren Sinomeninone in CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1.5. Zum Lösen und Einfüllen in die Küvette wurden 10 Min. benötigt.

Wartezeit	(+)-Sinomeninon [α] <sub>D</sub> <sup>25°</sup>	(—)-Sinomeninon [α] <sub>D</sub> <sup>24°</sup>
keine	+ 63.9°	— 64.3°
10 Min.	+ 62.2°	— 62.8°
1 Stde.	+ 53.3°	— 55.0°
2 Stdn.	+ 46.0°	— 49.2°
3 Stdn.	+ 41.1°	— 45.7°
10 Stdn.	+ 33.5°	— 34.2°
30 Stdn.	+ 32.6°	— 34.0°