

Verhalten von 7-Methoxy-neopinondimethylacetal-methoperchlorat gegenüber Säure*

Von

G. Heinisch und F. Vieböck

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 22. Oktober 1970)

Behaviour of 7-Methoxy-neopinone Dimethyl Acetal-methoperchlorate in Acidic Solution

Dependent on reaction conditions acidic hydrolysis of 7-methoxy-neopinone-dimethylacetal-methoperchlorate** (1) yields $\Delta^8(14)$ -7-oxo-thebainone-methoperchlorate (4), 7-oxo-metathebainone-methoperchlorate (9), 7-methoxy-7.8-dehydro-metathebainone-methoperchlorate (13 a) or 7-hydroxy-morphothebaine-methoperchlorate (14), resp.

Saure Hydrolyse von 7-Methoxy-neopinondimethylacetal-methoperchlorat** (1) liefert je nach Reaktionsbedingungen $\Delta^8(14)$ -7-Oxo-thebainon-methoperchlorat (4), 7-Oxo-metathebainon-methoperchlorat (9), 7-Methoxy-7.8-dehydro-metathebainon-methoperchlorat (13 a) oder 7-Hydroxy-morphothebainon-methoperchlorat (14).

Wie in einer vorhergehenden Abhandlung¹ berichtet wurde, kann aus dem Gemisch der Methanolyseprodukte des 14-Brom-codeinon-dimethylacetals 7-Methoxy-neopinondimethylacetal (als Methoperchlorat, 1) isoliert werden. Wie Vorversuche zeigten, ist die Acetalgruppe in 1 wesentlich beständiger als im 14-Brom-codeinondimethylacetal, soweit es sich um die Einwirkung von verdünnter Säure bei Raumtemperatur handelt; 1 ist z. B. nach 5stdg. Verweilen in 2*n*-HCl unverändert wieder gewinnbar.

Bei 70° dagegen ruft schon 0.1*n*-HCl innerhalb einer Stunde außer der Acetalgruppenhydrolyse eine tiefgreifende Umlagerung hervor. Man erhält in 70proz. Ausbeute das $\Delta^8(14)$ -7-Oxo-thebainon-methoperchlorat (4), das bereits auf anderen Wegen hergestellt wurde².

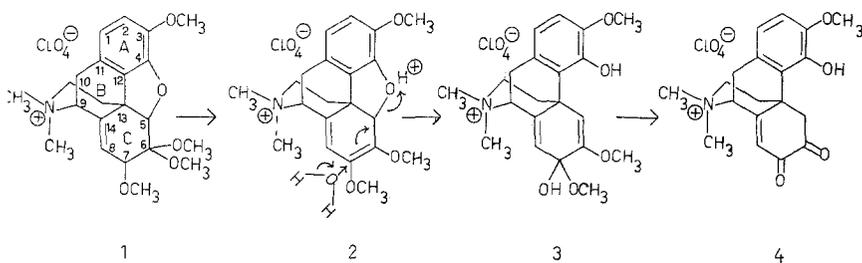
* Herrn Prof. Dr. M. Pailer zum 60. Geburtstag gewidmet.

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

¹ G. Heinisch und F. Vieböck, Mh. Chem. 102, 530 (1971).

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

Die erste Stufe der Umwandlung von **1** in **4** dürfte die Abspaltung eines Moleküls Methanol unter Bildung des N-Methyl-7-methoxy-thebains (**2**) sein, das weiterhin durch die Säure vom Furan-Sauerstoff her angegriffen wird, wobei es zur Öffnung des Ringes, Wandern der Doppelbindung 6.7 nach 5.6, zur Anlagerung von Wasser und Ausstoßung eines Protons kommt. Aus **3** entsteht das α -Diketon (**4**) in weiterer Folge durch Hydrolyse der Enoläther- und der Halbacetalgruppe.

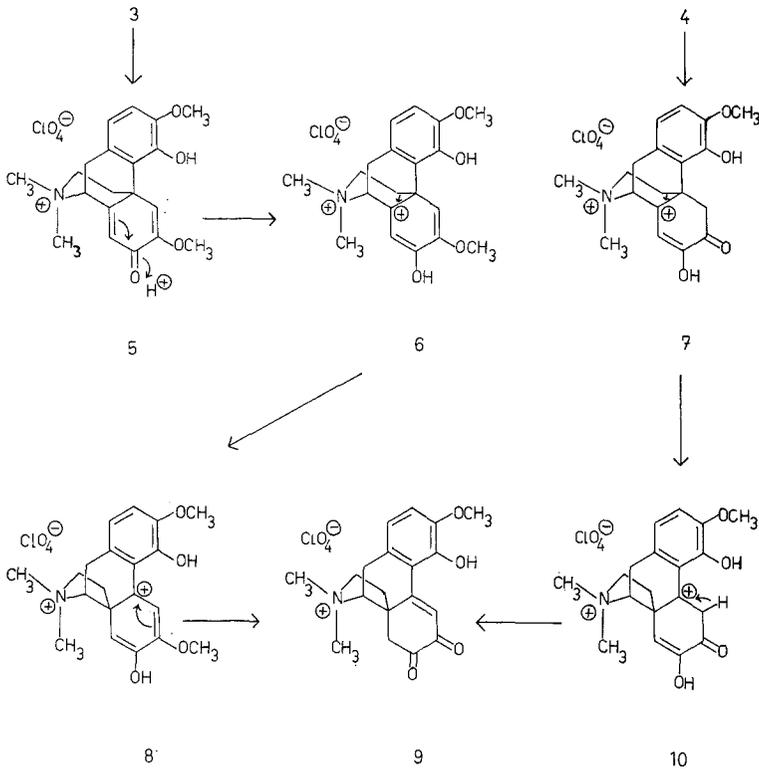


Läßt man 0.3*n*-Säure 10 Stunden bei 70° einwirken, erhält man ebenso wie bei 15stdg. Einwirkung von 12*n*-HCl bei Raumtemp. orange gefärbte Lösungen, die nach entsprechender Verdünnung UV-Spektralkurven zeigen, die nach Lage und Form (λ_{\max} 291 nm, $\epsilon = 9\,200$) auf das Vorliegen einer Verbindung mit Metathebainonstruktur hinweisen; vermutlich entsteht das N-Methyl-7-oxo-metathebainon (**9**), worauf auch der positive Ausfall der Dioxim-Nickel-Reaktion schließen läßt. Es gelang jedoch nicht, die Substanz **9** kristallisiert zu gewinnen (vermutlich wegen zu großer Löslichkeit). Der Reaktionsansatz ergab nach Eindampfen (im Vak.) und Methylierung in 84proz. Ausb. das bereits auf anderen Wegen hergestellte² 7-Methoxy-4-O-methyl-7.8-dehydro-metathebainon-methoperchlorat (**13 b**).

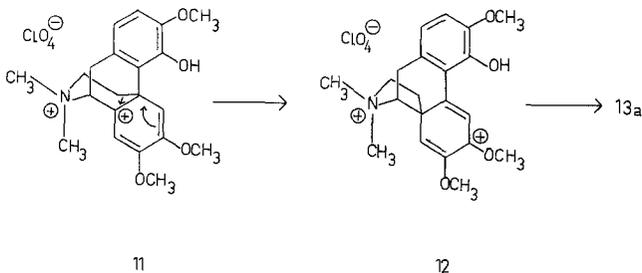
9 entsteht vermutlich durch eine Umlagerung von **3** oder **4**, bei der ein 7-Enol-14-Kation (**6** bzw. **7**) als Zwischenprodukt auftritt, das entweder durch Umspringen des C-15, Nachwandern der Doppelbindung und Diketonbildung (**6** \rightarrow **8**) oder durch Umspringen des C-15 und Abspaltung eines Protons vom C-5 (**7** \rightarrow **10**) stabilisiert wird.

Verwendet man bei einem analogen Reaktionsansatz anstelle der konz. Salzsäure 10*n*-HClO₄ (bei Raumtemperatur), so läßt sich ein Methoxyderivat der Metareihe in kristallisierter Form abscheiden. Daß es sich dabei um das 7-Methoxy-7.8-dehydro-metathebainon-methoperchlorat (**13 a**) handelt, das ebenfalls schon auf anderem Wege gewonnen wurde², wurde durch direkten Vergleich der genannten phenolischen Substanzen sowie der Methyläther (**13 b**) bewiesen.

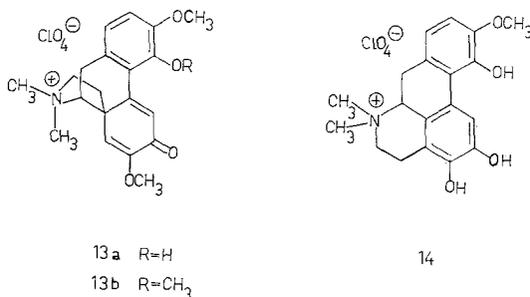
Die Isolierung von **13 a** gibt einen Hinweis auf eine Variante des Reaktionsweges: wird der Furanring an **2** durch die starke Säure ge-



öffnet und wandert die Doppelbindung 6.7 nach 5.6, so ist infolge der hohen Säurekonzentration die Bildung der Halbacetalgruppe am C-7 nicht möglich; die Doppelbindung 8.14 wandert zur Konjugation nach 7.8, es entsteht **11** mit der stabileren positiven Ladung am C-14. Durch das Umspringen des C-15 von C-13 nach C-14 kommt es zur Verschiebung der Doppelbindung 5.6 und Ausbildung des beständigen halochromen **12** mit der Ladung am tertiären C-6, das beim Aufarbeiten (über das Halbaacetal) das Keton **13 a** liefert.



Erhitzt man die halochrome Lösung von **1** in $10n\text{-HClO}_4$ bis zum Abklingen der Halochromie, so erhält man beim Verdünnen der hellbraunen Lösung mit Wasser kleine verfärbte Prismen (Schmp. $214\text{--}215^\circ$), die bei wiederholter Reinigung farblos werden, sich jedoch beim Lagern oberflächlich wieder zu färben beginnen. Nach den Analysen ist die Substanz zu **4** und **9** isomer. Das UV-Spektrum weist nach Form und Lage der Absorptionskurve auf Aromatisierung im Ring C hin, so daß der neuen Verbindung die Struktur **14** (7-Hydroxy-morphothebain-methoperchlorat) zuzuschreiben ist. Die für Brenzcatechinderivate typische Grünfärbung mit Fe(III)-Salzen kann bei **14** kaum erkannt werden, weil sofort intensive Rotviolett-färbung auftritt, die vermutlich durch Oxydation zustande kommt.



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 Spektrometer Perkin-Elmer 237, die der UV-Spektren mit dem Beckman DK-2. Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Herrn Dr. J. Zak.

$\Delta^8(14)$ -7-Oxo-thebainon-methoperchlorat (**4**)

Eine Lösung von 500 mg **1** in 20 ml $0.1n\text{-HCl}$ wird 1 Stde. auf 70° erwärmt. Die nunmehr gelbe Lösung versetzt man mit überschüss. 20proz. NaClO_4 -Lösung und erhält so einen hellbraunen amorphen Niederschlag. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser (Aktivkohle) schwach gelbe Prismen. Schmp. $238\text{--}239^\circ$, Ausb. 310 mg (70%).

Die Identität des erhaltenen Produktes mit authentischem **4**² ergibt sich aus Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum.

7-Methoxy-7,8-dehydro-metathebainon-methoperchlorat (**13 a**)

Die gelbe Lösung von 500 mg **1** in 5 ml $10n\text{-HClO}_4$ wird innerhalb 1 Stde. intensiv orangerot; nach 24 Stdn. verdünnt man mit 10 ml Wasser und läßt eine Woche bei Raumtemp. stehen. Die ausgefallenen gelben Prismen wäscht man mehrmals mit 20proz. NaClO_4 -Lösung und kristallisiert zweimal aus 85proz. Methanol um. Schwach gelbe kleine Nadeln, Schmp. $288\text{--}289^\circ$, Ausb. 100 mg (22% d. Th.).

Nach Mischschmelzpunkt, IR- und UV-Spektrum mit authent. **13 a**² identisch.

7-Methoxy-4-O-methyl-7,8-dehydro-metathebainon-methoperchlorat (13 b)

a) Aus **13 a**. 300 mg **13 a** in 10 ml Wasser werden unter ständigem Rühren mit 10 ml 2*n*-NaOH und 1 ml Dimethylsulfat versetzt. Nach 30 Min. gibt man 5 ml 2*n*-Essigsäure zu und engt im Vak. auf 10 ml ein. Durch Zugabe von überschüss. 20proz. NaClO₄-Lösung fällt man schwach gelbe Kristalle, die man nach Waschen mit gesätt. NaClO₄-Lösung aus 50proz. Methanol umkristallisiert. Farblose Nadelchen, Schmp. 291—293°, Ausb. 240 mg (77%).

UV (Äthanol): λ_{\max} 284 nm ($\epsilon = 17\ 670$).

b) Aus **1**. 300 mg **1** werden in 10 ml 12*n*-HCl 15 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Dann engt man bei maximal 40° (Wasserbadtemp.) im Vak. zur Trockene ein und stellt 2 Tage in einen mit NaOH beschickten Vakuumexsiccator. Der amorphe Rückstand wird in 10 ml Wasser gelöst und unter ständigem Rühren mit 10 ml 2*n*-NaOH und 1 ml Dimethylsulfat versetzt. Nach 30 Min. gibt man weitere 0.5 ml Dimethylsulfat zu und setzt das Rühren noch 30 Min. fort. Hierauf wird mit 5 ml 2*n*-Essigsäure versetzt und im Vak. auf 10 ml eingengt. Nach Zugabe von überschüss. 20proz. NaClO₄-Lösung isoliert man Kristalle, die man nach Waschen mit gesätt. NaClO₄-Lösung aus 50proz. Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 290—292°, Ausb. 235 mg (84%, bez. auf **1**).

Die Identität der nach a) und b) erhaltenen Produkte mit authent. **13 b** ergibt sich aus Mischproben und IR-Spektren.

7-Hydroxy-morphothebain-methoperchlorat (14)

500 mg **1** in 25 ml 10*n*-HClO₄ werden auf 70—80° erwärmt; die anfangs gelbe Lösung wird innerhalb weniger Sek. intensiv orangerot. Nach etwa 10 Min. beginnt die Lösung abzublassen, worauf man sofort abkühlt und mit soviel Wasser versetzt, daß eben eine Trübung bestehen bleibt. Nach 3 Stdn. Aufbewahrung im Eisschrank isoliert man 220 mg Kristalle; aus der Mutterlauge können durch Zusatz von gesätt. NaClO₄-Lösung weitere 120 mg gewonnen werden. Nach Waschen mit gesätt. NaClO₄-Lösung kristallisiert man 3mal aus Äthanol (Aktivkohle) um; farblose, kleine Prismen, Schmp. 214—215°, Ausb. 310 mg (71%).

Die Lösung von **14** in konz. H₂SO₄ ist zart blaugrün und wird auf Zusatz von FePO₄ intensiv blau. Versetzt man eine unter Erwärmen bereitete Lösung von **14** in Wasser nach dem Abkühlen mit Fe(NO₃)₃-Lösung, so tritt intensive Rotviolett färbung auf. In 1*n*-NaOH löst sich **14** mit grüner Farbe, beim Schütteln an der Luft wird die alkal. Lösung rasch rotbraun.

UV (Äthanol): λ_{\max} 302 nm ($\epsilon = 13\ 200$), 284 nm ($\epsilon = 13\ 600$).

C₁₉H₂₂NO₄ · ClO₄. Ber. C 53.38, H 5.18, N 3.27, Cl 8.29, CH₃O 7.25.
Gef. C 53.28, H 5.31, N 3.73, Cl 8.50, CH₃O 7.36.