

## Darstellung und Reaktionen von 4-O-Methyl-salutaridin-methoperchlorat\*

Von

G. Heinisch und F. Vieböck

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 9. Dezember 1970)

### *Preparation and Reactions of 4-O-Methyl-salutaridinmethoperchlorate*

Methylation of  $\Delta^{8(14)}$ -7-oxo-thebainone-methoperchlorate\*\* (1) yields 4-O-methyl-salutaridine-methoperchlorate (2), which by action of 1*n*-NaOH is degraded to methine 3. Acidic hydrolysis of 2 at room temperature yields 7-hydroxy-4-O-methyl-7.8-dehydro-metathebainone-methoperchlorate (4 a), which by heating in 10*n*-HClO<sub>4</sub> solution can be rearranged to 7-hydroxy-4-O-methyl-morphothebaine-methoperchlorate (5). The structures of the new compounds 2, 3, 4 a, and 5 are proved.

Durch Methylierung von  $\Delta^{8(14)}$ -7-Oxo-thebainon-methoperchlorat\*\* (1) wird 4-O-Methyl-salutaridin-methoperchlorat (2) erhalten, das beim *Hofmann*abbau das Methin 3 liefert. Einwirkung von konz. HCl auf 2 bei Raumtemp. führt zu 7-Hydroxy-4-O-methyl-7.8-dehydro-metathebainon-methoperchlorat (4 a), aus dem beim Erwärmen mit 10*n*-HClO<sub>4</sub> 7-Hydroxy-4-O-methyl-morphothebain-methoperchlorat (5) entsteht. Die Strukturen von 2, 3, 4 a und 5 werden bewiesen.

Methyliert man  $\Delta^{8(14)}$ -7-Oxo-thebainon-methoperchlorat (1)<sup>1, 2</sup> mit Dimethylsulfat, so kann man ein Methoperchlorat, Schmp. 220—221°, in über 70proz. Ausbeute isolieren. Da es, wie die Analysen zeigen, drei Methoxygruppen enthält, ist anzunehmen, daß außer einem Methylphenolat auch ein Methylenolat gebildet wurde. Letzterem ist die Position an C-6 zuzuordnen, womit der neuen Verbindung die Struktur eines 4-O-Methyl-salutaridin-methoperchlorats (2) zukommt. Mit der angegebenen Struktur stehen die spektroskopischen Befunde im Einklang: das UV-Spektrum von 2 ist im Vergleich zu dem von 1 nahezu

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

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

<sup>1</sup> H. Bach, W. Fleischhacker und F. Vieböck, Mh. Chem. **101**, 362 (1970).

<sup>2</sup> G. Heinisch und F. Vieböck, Mh. Chem. **102**, 770 (1971).

unverändert ( $\lambda_{\max}$  282 nm,  $\epsilon = 4560$ ); die ungesättigte Natur des Ketons führt zum Auftreten einer Carbonylbande im IR-Spektrum bei  $1683\text{ cm}^{-1}$ .

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß erst kürzlich *Rearick* und *Gates*<sup>3</sup> darüber berichteten, daß sie bei der Methylierung von 7-Oxo-thebainon mit Diazomethan neben Salutaridin als Hauptmenge einen kleinen Anteil einer Substanz erhielten, von der sie — ohne physikalische Konstanten anzugeben — vermuten, daß es sich dabei um das 4-O-Methyl-salutaridin handelt.

**2** erleidet bereits bei kurzem Erwärmen in *n*-NaOH den *Hofmann*-abbau und liefert ein intensiv gelbes Methin; da die Methinbase nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, wurde das Methinhydroperchlorat (**3 b**) hergestellt. Die Methylierung der Methinbase mit Methyljodid verläuft glatt und man kann nach Umsetzung mit  $\text{NaClO}_4$  das Methin-methoperchlorat (**3 a**) erhalten. Die bei der Methinbildung eingetretene starke Vergrößerung des Chromophors ist im UV-Spektrum von **3 a** deutlich zu erkennen. Das langwellige Absorptionsmaximum tritt nunmehr bei 402 nm ( $\epsilon = 5\,280$ ) auf, eine Lage, die kein Spektrum unter den bisher beschriebenen Morphinanderivaten aufweist. Die Carbonylbande im IR-Spektrum von **3 a** erscheint bei  $1652\text{ cm}^{-1}$ .

Untersucht wurde auch das Verhalten von **2** gegenüber Säure. Dabei zeigte sich, daß man aus der gelben Lösung von **2** in 37proz. HCl nach 24 Stdn. ein Methoperchlorat (Schmp.  $229\text{--}230^\circ$ ) in 75proz. Ausbeute isolieren kann, das gemäß den Analysen nur zwei Methoxylgruppen enthält. Form und Lage der UV-Absorptionskurve der neuen Substanz weisen jedoch darauf hin, daß die Säureeinwirkung nicht nur eine Hydrolyse der Enoläthergruppe am C-6 zur Folge hatte, sondern daß auch eine Umlagerung im Ring C unter Ausbildung einer Konjugation zum aromatischen Kern eingetreten sein mußte. Das UV-Spektrum zeigt große Ähnlichkeit mit dem bekannter 7,8-Dehydro-metathebainonderivate<sup>1</sup>, so daß es naheliegt, der Substanz die Struktur des 7-Hydroxy-4-O-methyl-7,8-dehydro-metathebainon-methoperchlorats (**4 a**) oder des zugehörigen  $\alpha$ -Diketons zuzuschreiben. Da im NMR-Spektrum zwei Signale olefinischer Protonen ( $\delta = 6,48\text{ ppm}$ ,  $\delta = 6,75\text{ ppm}$ ) aufscheinen, scheidet das Diketon aus, da für diesen Fall ein Signal eines olefinischen Protons (an C-5) und das Singulett der zwei Protonen am C-8 auftreten müßten. Mit der unter **4 a** angeführten Struktur steht auch das IR-Spektrum der erhaltenen Substanz im Einklang, in dem die Carbonylbande bei  $1650\text{ cm}^{-1}$  auftritt.

Ein weiterer Beweis für die Struktur von **4 a** konnte auch noch dadurch erbracht werden, daß die Methylierung das bereits auf anderen

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



### Experimenteller Teil

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*.

#### 4-O-Methyl-salutaridin-methoperchlorat (2)

1.0 g **1** in 60 ml Wasser werden mit 2 ml Dimethylsulfat und 10 ml 10proz. NaOH versetzt. Nun schüttelt man die intensiv gefärbte Lösung, wobei die Farbe langsam abzublassen beginnt. Nach 30 Min. säuert man mit 5 ml 10proz. CH<sub>3</sub>COOH an und engt bei 40° (Wasserbadtemp.) im Vak. auf 20 ml ein. Durch Zugabe von überschüss. 20proz. NaClO<sub>4</sub>-Lösung fällt man einen schwach gelben amorphen Niederschlag, den man 2mal aus Methanol umkristallisiert. Lange farblose Nadeln, Schmp. 220—221°, Ausb. 780 mg (74%).

Die Lösung von **2** in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ist orangerot. In 10*n*-HClO<sub>4</sub> löst sich **2**, mit gelboranger Farbe.

UV (Wasser): λ<sub>max</sub> 282 nm (ε = 4 560).

IR (KBr): 1683 cm<sup>-1</sup> (ungesätt. Keton).

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub> · ClO<sub>4</sub>. Ber. C 55.31, H 5.75, N 3.08, Cl 7.78, CH<sub>3</sub>O 20.42.  
Gef. C 55.29, H 5.65, N 3.26, Cl 8.37, CH<sub>3</sub>O 20.26.

#### 4-O-Methyl-salutaridin-methin-hydroperchlorat (3 b)

Eine unter Erwärmen bereitete Lösung von 200 mg **2** in 20 ml Wasser wird nach Zugabe von 20 ml 2*n*-NaOH 5 Min. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird rasch gelb und ein orangegelb gefärbtes Öl beginnt sich abzuscheiden. Nach dem Erkalten schüttelt man 3mal mit je 15 ml Benzol aus, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft im Vak. ein. Das zurückbleibende Öl löst man in 5 ml absol. Methanol und setzt 10 ml 10proz. methanol. HClO<sub>4</sub>-Lösung zu. Nach mehrstdg. Aufbewahrung im Eisschrank isoliert man gelbe Kristalle, die man mehrmals mit absol. Methanol wäscht. Nach 2maligem Umkristallisieren aus absol. Methanol zitronengelbe Prismen, die sich um 240° dunkel färben und bei 248—250° schmelzen; Ausb. 70 mg (35%).

Trägt man 2 mg **3 b** in 1 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ein, so entsteht eine leuchtend blau gefärbte Lösung. Die Lösung von **3 b** in 10*n*-HClO<sub>4</sub> ist intensiv blauviolett gefärbt.

IR (KBr): 1643 cm<sup>-1</sup> (ungesätt. Keton).

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub> · ClO<sub>4</sub>. Ber. C 55.31, H 5.75, N 3.08, CH<sub>3</sub>O 20.42.  
Gef. C 55.07, H 5.64, N 3.08, CH<sub>3</sub>O 20.23.

#### 4-O-Methyl-salutaridin-methin-methoperchlorat (3 a)

200 mg **2** werden, wie soeben beschrieben, nach *Hofmann* abgebaut. Die nach Abdampfen des Benzols im Vak. zurückbleibende tertiäre Methinbase löst man in 5 ml Methanol und setzt 1 ml CH<sub>3</sub>J zu. Nach 10 Stdn. engt man im Vak. zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 20 ml Wasser auf und versetzt nach Filtration mit überschüss. 20proz. NaClO<sub>4</sub>-Lösung. Man erhält

so ein intensiv gelbes amorphes Produkt, das nach 3maligem Umkristallisieren aus Methanol leuchtend gelbe Blättchen liefert. Schmp. 194—195°, Ausb. 140 mg (68%).

Die Farbreaktionen von **3 a** mit starken Säuren entsprechen denen von **3 b**.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  402 nm ( $\epsilon = 5\ 280$ ), 263 nm ( $\epsilon = 13\ 150$ ).

IR (KBr): 1652  $\text{cm}^{-1}$  (ungesätt. Keton).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_4 \cdot \text{ClO}_4$ . Ber. C 56.27, H 6.01, N 2.98, Cl 7.55,  $\text{CH}_3\text{O}$  19.81.  
Gef. C 55.91, H 5.87, N 2.92, Cl 8.30,  $\text{CH}_3\text{O}$  19.65.

#### 7-Hydroxy-4-O-methyl-7,8-dehydro-metathebainon-methoperchlorat (**4 a**)

500 mg **2** werden in 10 ml 37proz. HCl eingetragen, wobei eine gelbe Lösung entsteht, die man 24 Stdn. bei Raumtemp. stehenläßt. Dann engt man im Vak. bei höchstens 40° (Wasserbadtemp.) zur Trockne ein und befreit den erhaltenen gelben Rückstand durch 24stdg. Aufbewahrung im Vakuumexsiccator über NaOH von anhaftender HCl. Durch Befeuchten mit Äthanol kann der lackartige Rückstand zur Kristallisation gebracht werden. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Wasser gelbe Prismen, Schmp. 229 bis 230°, Ausb. 365 mg (75%).

Trägt man 2 mg **4 a** in 1 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  oder 10*n*- $\text{HClO}_4$  ein, so entsteht eine gelborange gefärbte Lösung. **4 a** ist in 2*n*-NaOH unter Gelbfärbung löslich.

UV (Wasser):  $\lambda_{\max}$  289 nm ( $\epsilon = 14\ 760$ ).

IR (KBr): 1650  $\text{cm}^{-1}$  (ungesätt. Keton).

NMR [( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$ ]: arom. H: s,  $\delta = 7.18$  (2);  $\text{H}^5$  oder  $\text{H}^8$ : s,  $\delta = 6.75$  (1);  $\text{H}^5$  oder  $\text{H}^8$ : s,  $\delta = 6.48$  (1);  $\text{H}^9$ :  $\delta = 4.36$  (1);  $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3.85$  (3);  $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3.78$  (3);  $\overset{\oplus}{\text{N}}\text{CH}_3$ : s,  $\delta = 3.38$ ;  $\overset{\oplus}{\text{N}}\text{CH}_3$ : s,  $\delta = 2.75$ .

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4 \cdot \text{ClO}_4$ . Ber. C 54.36, H 5.47, N 3.17, Cl 8.02, O 28.97,  $\text{CH}_3\text{O}$  14.05.  
Gef. C 53.65, H 5.47, N 3.17, Cl 8.36, O 29.41,  $\text{CH}_3\text{O}$  14.21.

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

200 mg **4 a** werden unter Erwärmen in 30 ml Wasser gelöst. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 1 ml Dimethylsulfat und 5 ml 2*n*-NaOH und schüttelt die gelbe Lösung 30 Min. kräftig durch; nach 2 Stdn. isoliert man Nadeln, die man nach Waschen mit 20proz.  $\text{NaClO}_4$ -Lösung 2mal aus Wasser umkristallisiert. Farblose lange Nadeln, Schmp. 292—294°, Ausb. 175 mg (85%).

Die Identität des Produktes mit authentischem **4 b**<sup>1, 2</sup> ergibt sich aus Mischschmp. und IR-Spektrum.

#### 7-Hydroxy-4-O-methyl-morphothebain-methoperchlorat (**5**)

200 mg **4 a** werden in 6 ml 10*n*- $\text{HClO}_4$  gelöst. Die intensiv orangerot gefärbte Lösung erwärmt man vorsichtig auf freier Flamme, bis die Halochromie schwindet und die Lösung braun gefärbt ist. Dann kühlt man auf Raumtemp. ab und versetzt portionenweise mit 6 ml Wasser. Aus der nunmehr hellroten Lösung kristallisieren bei mehrstdg. Verweilen im Eischrank kleine Nadeln. Durch 2maliges Umkristallisieren aus Wasser (Aktivkohle) erhält man farblose Nadeln, Schmp. 185—186°, Ausb. 120 mg (60%).

Die Lösung von **5** in konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ist blaugrün und wird auf Zusatz von  $\text{FePO}_4$  tiefblau. Eine in der Wärme bereitete wäbr. Lösung von **5** wird nach dem Abkühlen auf Zusatz von  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ -Lösung intensiv grün, nach etwa 10 Sek. braunorange.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  285 nm ( $\epsilon = 17\,500$ ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4 \cdot \text{ClO}_4$ . Ber. C 54.36, H 5.47, N 3.17, Cl 8.02,  $\text{CH}_3\text{O}$  14.05.  
Gef. C 54.39, H 5.32, N 3.31, Cl 8.91,  $\text{CH}_3\text{O}$  13.85.