

Die Methanolyseprodukte von 14-Brom-codeinon-dimethylacetal: (14*S*)-14-Methoxy-codeinon

Von

W. Fleischhacker, H. Markut und F. Vieböck*

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 24. Januar 1972)

The Methanolysis of 14-Bromo-codeinone Dimethyl Acetal

14-Bromocodeinone dimethyl acetal (**1**) reacts in methanol containing sodium carbonate (0.5 moles) to give the three isomeric methoxycodeinone acetals **3**, **4**, and **5** besides the indolino-codeinones **6** and **7**. The structures and configurations of **3—6** were established on the basis of NMR- and IR-spectroscopy and by conversion to known compounds..

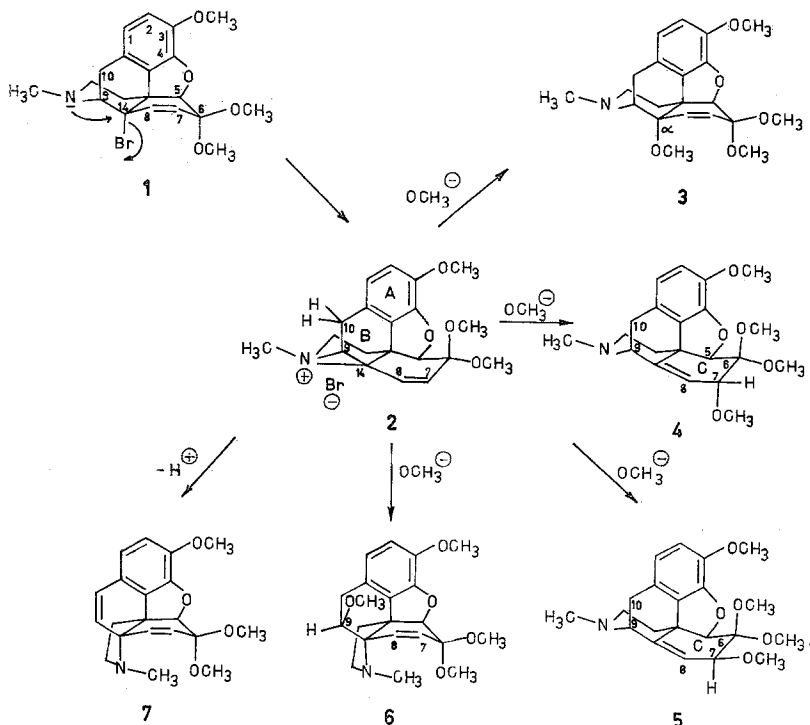
Beim Erhitzen von 14-Brom-codeinon-dimethylacetal (**1**) in absol. Methanol mit einer äquivalenten Menge Na_2CO_3 entstehen die drei isomeren Methoxycodeinon-acetale **3**, **4** und **5** sowie die beiden Indolino-codeinonderivate **6** und **7**. Die Strukturen und Konfigurationen der Verbindungen **3—6** werden auf Grund der NMR- und IR-Spektren sowie durch Umwandlung in bekannte Verbindungen bewiesen.

Die Umsetzung von 14-Bromcodeinon-dimethylacetal (**1**) mit Methanol wurde bereits 1944 von Vieböck und Klintz¹ sowie neuerdings von Heinisch, Klintz und Vieböck² untersucht. Die Trennung der Reaktionsprodukte beruhte auf der Beobachtung, daß beim Erhitzen mit CH_3J nicht alle entstandenen Basen in die entsprechenden Methosalze überführbar sind. Auf diese Weise konnten 7-Methoxy-neopinon-dimethylacetal-methoperchlorat (Ausb. 25%) und eine tertiäre Base (Schmp. 104—105°, Ausb. 23%), die als 14-Methoxy-codeinon-dimethylacetal bezeichnet wurde, isoliert werden². Wir berichten nun über die vollständige Auftrennung der Reaktionsprodukte durch präparative Schichtchromatographie sowie über die Struktur- und Konfigurationsermittlung der Produkte **3**, **4**, **5** und **6**.

Schon bei der erstmaligen Darstellung von **1**,³ wurde beobachtet, daß die Verbindung beim Umkristallisieren aus Methanol zum Teil verändert wird. Für eine quantitative Umsetzung ist allerdings 7stdg. Erhitzen mit

* Herrn Prof. E. Ziegler mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

absol. Methanol erforderlich, wie die argentometrische Bromidbestimmung in der wäßr. Phase nach Extraktion der Reaktionsprodukte zeigte. Da es im Verlaufe der Methanolyse ohne Alkalizusatz zu einer pH-Minderung kommt, werden auch die säureempfindlichen Acetalgruppierungen in **3**, **6** und **7** partiell verseift. Es wurde daher dem Reaktionsgemisch stets 0,5 Mol Na_2CO_3 zugefügt. Ersetzt man dieses jedoch durch 0,5 Mol K_2CO_3 , dann erhält man ausschließlich **7** in nahezu quantit. Ausbeute; die Darstellung dieser Substanz durch Erhitzen von **1** mit alkohol. NaOH bzw. Na-Methoxid in Methanol ist bereits lange bekannt^{1, 4}.



Das Zwischenprodukt bei der Bildung der Methanolysenprodukte ist zweifellos das Aziridinium-ion **2**^{4, 5}, das vom Methoxid-ion am C-7 (α und β)*, C-14 und C-9 angegriffen werden kann. **7** entsteht aus **2** durch Abspaltung eines Protons vom C-10.

Aus dem farblosen Reaktionsgemisch lassen sich durch präparative Schichtchromatographie an SiO_2 (Benzol/Triäthylamin, 95 + 5) und weitere Auftrennung an Al_2O_3 (Benzol/Triäthylamin, 99 + 1) 5 Substanzen isolieren: (14*S*)-14-Methoxy-codeinon-dimethylacetal (**3**) (Ausb. 13%), (7*R*)-7-Methoxy-neopinon-dimethylacetal (**4**) (Ausb. 35%),

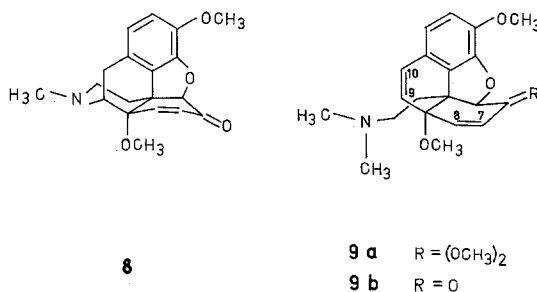
* Wir verwenden die übliche Bezifferung nach *Cahn* und *Robinson*, J. chem. Soz. **1926**, 909.

(7*S*)-7-Methoxy-neopinon-dimethylacetal (**5**) (Ausb. 5%), (9*S*)-9-Methoxy-indolino-codeinon-dimethylacetal (**6**) (Ausb. 30%) und 9,10-Dehydro-indolino-codeinon-dimethylacetal⁴ (**7**) (Ausb. 5%).

(14*S*)-14-Methoxy-codeinon-dimethylacetal (**3**)

Einen ersten Hinweis auf die Struktur von **3** liefert das IR-Spektrum des zugehörigen Ketons **8**, dessen langwellige Carbonylbande bei 1688 cm^{-1} für eine α,β -ständige Doppelbindung spricht. Im NMR-Spektrum des Acetals **3** fallen die Signale der beiden olefinischen Protonen an C-7 und C-8 zu einem Singulett (Intensität 2H) zusammen, während sie beim Keton **8** ein *AB*-System bilden. Daraus kann man schließen, daß sich am C-14 kein H befindet; als letzte Alternative ist noch die Struktur **6** auszuschließen. Dies ist einerseits dadurch möglich, daß kein Signal eines Protons geminal zur Methoxygruppe auftritt, andererseits dadurch, daß das Produkt des *Hofmann*abbaus der Verbindung **6** eine Methinbase mit höchstens einem zusätzlichen olefinischen Proton und einem enolischen Methoxyl sein müßte.

3 liefert aber mit CH_3J ein gut kristallisiertes Methojodid, das durch kurzes Erhitzen mit Lauge direkt den *Hofmann*abbau erleidet, wobei das Methin **9 a** entsteht. Da **9 a** nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, wurde es durch Erwärmen mit verd. HCl in das entsprechende Keton **9 b** übergeführt, das gelbe Kristalle (Schmp. $128\text{--}129^\circ$) bildet.

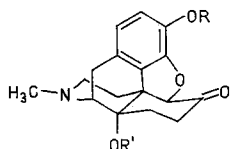


Das UV-Spektrum zeigt die für „ α -Methine“⁶ typische Kurvenform mit dem Maximum bei 273 nm ($\epsilon = 7\,500$)* und einer deutlich ausgeprägten zweiwelligen Schulter bei 304 bzw. 315 nm . Es spricht daher für das Vorliegen einer zum aromatischen Ring konjugierten Doppelbindung, während das IR-Spektrum durch eine Carbonylbande bei 1679 cm^{-1} auf eine Doppelbindung in Konjugation zur Ketogruppe hinweist. Im NMR-Spektrum findet man bei $6,35\text{ ppm}$ das *AB*-System von H-7 und H-8 sowie 2 Dubletts (bei $5,68$ und $6,52\text{ ppm}$; $J = 9,5\text{ Hz}$), die H-9 und H-10 zuzuordnen sind. Da die Signale der vier olefinischen Pro-

* 9,10-Dehydro-indolinocodeinon⁴: $\lambda_{\text{max}} = 272\text{ nm}$ ($\epsilon = 7\,600$).

tonen keine weitere Aufspaltung zeigen, kann sich am C-14 kein H befinden; diese Position muß die Methoxyl-Gruppe einnehmen.

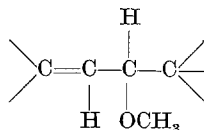
Damit ist für **3** die Struktur des 14-Methoxy-codeinons bewiesen, wobei nur noch die Frage nach der Konfiguration am C-14 offenbleibt. Da im 14-Hydroxy-codeinon bzw. 14-Hydroxy-dihydro-codeinon (**10a**) die α -Stellung* der Hydroxylgruppe und damit die *S*-Konfiguration von C-14 schon bewiesen ist^{7, 8, 9}, haben wir in dem aus **3** leicht zugänglichen 14-Methoxy-dihydrocodeinon (**10b**) durch Erhitzen mit konz. HBr die Methoxylgruppen verseift und (14*S*)-14-Hydroxy-dihydro-morphinon (**10c**) erhalten, das sich mit einem aus **10a** durch gleiche Behandlung hergestellten Produkt als identisch erwies.



	R	R'
10a	CH ₃	H
10b	CH ₃	CH ₃
10c	H	H

(7*R*)-7-Methoxy-neopinon-dimethylacetal (**4**)

Diese Verbindung stellt das Hauptprodukt der Methanolyse von **1** dar. Eine Bestätigung der Struktur **4** sowie der Konfiguration am C-7 erhält man aus dem NMR-Spektrum. Das Dublett bei $\delta = 5,82$ zeigt, daß nur *ein* olefinisches Proton im Molekül vorliegt. Wie durch Spin-Entkopplung gesichert werden konnte, ist es mit dem Dublett bei $\delta = 3,78$, das durch das Singulett der aromatischen Methoxylgruppe teilweise verdeckt ist, gekoppelt. Dieses Signal muß von einem Proton geminal zu einer Methoxylgruppe stammen. Daraus ergibt sich der Beweis für die Teilstruktur



und damit für die Lage der Doppelbindung 8,14 und den Sitz der Methoxylgruppe am C-7.

* Die Bezeichnung der relativen Stellung von Substituenten mit α und β wird im Sinne eines Vorschlages von *Rapoport et al.*¹⁰ angewendet. Sie ist entgegengesetzt zur Bezeichnungsweise von *Rüll*¹¹, *Batterham et al.*¹² und *Okuda et al.*¹³.

Die Kopplungskonstante $J_{78} = 6$ Hz läßt auf einen Diederwinkel von etwa 30° schließen, der auch am *Dreiding*-Modell von **4** festgestellt werden kann. In der am C-7 epimeren Verbindung **5** ist bei einem Diederwinkel von etwa 90° nur eine Kopplungskonstante in der Größenordnung von 1 Hz zu erwarten¹⁴. Die in den Formelbildern **4** und **5** dargestellte Konformation des Ringes C wurde von *Rüll*¹¹, *Okuda et al.*¹³ und *Batterham et al.*¹² für das Neopin und Isonopin bewiesen.

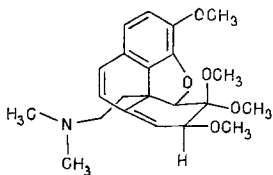
Die im Vergleich zu **5** (5%) wesentlich größere Ausbeute an **4** (35%) ist leicht dadurch zu erklären, daß das Zwischenprodukt **2** von der Unterseite wesentlich leichter angegriffen werden kann als von oben her, da die Ringe A und B sowie der Dihydrofuranring eine beträchtliche sterische Hinderung verursachen¹⁰.

Bei der sauren Hydrolyse des Acetals **4** ist das entsprechende Keton nicht isolierbar; man erhält hingegen $\Delta^{(8)}$ -7-Oxothebainon, was mit analogen Erfahrungen beim 7-Hydroxy-neopinon-dimethylacetal bzw. 7-Methoxy-neopinon-dimethylacetal-methoperchlorat übereinstimmt^{15,16}.

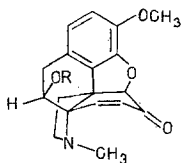
(7*S*)-7-Methoxy-neopinon-dimethylacetal (**5**)

Das NMR-Spektrum von **5** zeigt mit dem von **4** weitgehende Übereinstimmung. Der Hauptunterschied liegt in der Form der Dubletts von H-7 und H-8, die bei **5** nur eine Kopplungskonstante von $J = 1,5$ Hz erkennen lassen. Dieser Wert ist mit dem am *Dreiding*-Modell meßbaren Diederwinkel von etwa 90° gut vereinbar; damit finden die Konfigurationszuordnungen am C-7 von **4** und **5** nochmals ihre Bestätigung.

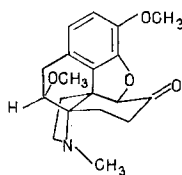
Da **5** nur als farbloses Öl gewonnen werden konnte, wurde es zur weiteren Charakterisierung in das gut kristallisierende Methojodid bzw. Methoperchlorat übergeführt. Die quartären Salze erleiden beim kurzen Erhitzen mit Lauge den *Hofmann*-Abbau, wobei das Methin **11** in nahezu quantitativer Ausbeute entsteht. Im NMR-Spektrum verursachen die beiden H an der 9,10-Doppelbindung des Methins ein *AB*-System, das bei $\delta = 6,23$ zentriert ist, und H-8 absorbiert, so wie bei **5**, als Dublett ($\delta = 5,62$, $J_{78} = 1,5$ Hz).



11

12a R = CH₃

12b R = H



13

(9S)-9-Methoxy-indolino-codeinon-dimethylacetal (**6**)

Die Acetalbase, Schmp. 105—106°, liefert bei der sauren Hydrolyse das entsprechende Keton, Schmp. 159—160°. Diese beiden Substanzen wurden vor kurzer Zeit beschrieben und als 14-Methoxy-codeinon-dimethylacetal bzw. 14-Methoxy-codeinon aufgefaßt². Da wir beweisen konnten, daß diese Struktur den Verbindungen **3** bzw. **8** zukommt, haben wir die NMR-Spektren der beiden Substanzen aufgenommen, aus denen eindeutig hervorgeht, daß es sich um (*9S*)-9-Methoxy-indolino-codeinon **12 a** bzw. das korrespondierende Acetal **6** handelt. In der Zwischenzeit ist auch Kirby⁵ durch Analyse der NMR-Spektren zu dem gleichen Ergebnis gelangt.

Neben dem NMR-spektroskopischen Beweis haben wir auch die Hydrolyse mit konz. HBr versucht und dabei ein Gemisch erhalten, aus dem wir durch präparative Schichtchromatographie das bekannte (*9S*)-9-Hydroxy-indolino-codeinon (**12 b**)^{1, 17} isolieren konnten.

12 a geht bei der katalytischen Hydrierung glatt in das ebenfalls gut kristallisierende Dihydroprodukt **13** über, dessen Carbonylbande bei 1738 cm⁻¹ liegt.

Die auffälligste Eigenschaft der (*9S*)-substituierten Indolino-codeinon-Derivate **6**, **12 a**, **12 b** und **13** liegt in der großen Schwierigkeit, eine Methylierung der Basen am Stickstoff zu erzielen. Die genannten Verbindungen bleiben beim Erhitzen mit CH₃J völlig unverändert. Dies ist um so bemerkenswerter, als 9,10-Dehydro-indolinocodeinon-dimethylacetal (**7**) sowie das entsprechende Keton auf dem üblichen Weg mit guter Ausbeute in die Methosalze übergeführt werden können⁴. Eine plausible Erklärung für dieses Verhalten konnte bis jetzt noch nicht gegeben werden. Lediglich bei der 24stdg. Einwirkung von Dimethylsulfat auf **12 a** in CHCl₃ wurde eine teilweise Methylierung (15—20%) erzielt². Über die Reaktion von Dimethylsulfat unter bestimmten Bedingungen mit **12 b** wird an anderer Stelle berichtet werden¹⁷.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden am Kofler-Heizmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an KBr-Preßlingen mit dem Perkin-Elmer-Spektrometer 237, die der UV-Spektren mit dem Beckman-Spektrometer DK-2. Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian T-60 Gerät mit TMS als innerem Standard aufgezeichnet. Alle sterischen Betrachtungen und Winkelmessungen erfolgten an Dreidringmodellen. Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt. Wir danken Fr. M. Chvatal für experimentelle Mitarbeit.

Methanolyse von 14-Brom-codeinon-dimethylacetal (1)

4,22 g (10,0 mMol) **1** werden mit 600 ml absol. Methanol und 106 mg (1,0 mMol) wasserfr. Na_2CO_3 unter Rückfluß erhitzt. Nach jeweils 1 Stde. setzt man weitere 4 Portionen von 106 mg Na_2CO_3 zu und hält das Gemisch insgesamt 7 Stdn. auf Siedetemp. Dann dampft man im Vak. ein, nimmt den Rückstand in etwa 150 ml Benzol und 5 ml *m*- Na_2CO_3 -Lösung auf, trennt die wäbr. Phase ab, wäscht die benzol. Schicht alkalifrei, trocknet über Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel im Vak. ab. Der Rückstand wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel* mit Benzol/Triäthylamin (95 + 5) aufgetrennt. Die einzelnen Zonen — in der Reihenfolge von der startnächsten zu der am weitesten wandernden — enthalten folgende Produkte:

Zone 1: Gemisch aus 3 Komponenten, das durch neuerliche präp. DC an Aluminiumoxid** getrennt wird; Laufmittel Benzol/Triäthylamin (99 + 1). Zone 1/1: 485 mg **3** (Ausb. 13%), 1/2: 1310 mg **4** (Ausb. 35%), 1/3: 190 mg **5** (Ausb. 5%); Zone 2: 175 mg **7** (Ausb. 5%); Zone 3: 1120 mg **6** (Ausb. 30%).

(14S)-14-Methoxy-codeinon-dimethylacetal (3)

Aus *P.Á* farblose Spieße, Schmp. 152,5°. Die Lösung von 0,2 mg **3** in 1 ml konz. H_2SO_4 ist blaßgelb.

IR (KBr): 1641 cm^{-1} (C=C).

NMR (CDCl_3): arom. H: *AB*-Syst., $\delta = 6,57$ (2 H) ($J = 8$ Hz); H-7/H-8: s, $\delta = 5,86$ (2 H); H-5: s, $\delta = 4,73$ (1 H); arom. $-\text{OCH}_3$: s, $\delta = 3,86$ (3 H); acetal. $-\text{OCH}_3$: s, $\delta = 3,43$ (3 H); 14- OCH_3 : s, $\delta = 3,27$ (3 H); acetal. $-\text{OCH}_3$: s, $\delta = 3,20$ (3 H); $-\text{NCH}_3$: s, $\delta = 2,42$ (3 H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (373,45). Ber. C 67,54, H 7,29, N 3,75.

Gef. C 67,62, H 7,10, N 3,71.

MG 373.

(14S)-14-Methoxy-codeinon-hydrochlorid (8 · HCl)

100 mg **3** werden in 5 ml 2*n*-HCl 5 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen erscheinen farblose Plättchen, die bei 255—260° unter Zersetzung schmelzen; Ausb. 85 mg (87%).

IR (KBr): 1703 cm^{-1} (C=O), 1642 cm^{-1} (C=C).

(14S)-14-Methoxy-codeinon (8)

80 mg **8 · HCl** werden in 1 ml Wasser unter Erhitzen gelöst und mit überschüss. NaHCO_3 versetzt. Man extrahiert mit Benzol, trocknet über Na_2SO_4 und dampft im Vak. ein. Beim Aufnehmen in Benzol/*P.Á* (1 + 1) bilden sich farblose, filzige Nadelchen. Sie schmelzen bei 137—138° nur unvollständig; beim Weitererhitzen bilden sich farblose Spieße, die dann bei 150° durchschmelzen; Ausb. 58 mg (80%).

IR (KBr): 1688 cm^{-1} (C=O), 1640 (C=C).

NMR (CDCl_3): arom. H: *AB*-Syst., $\delta = 6,66$ (2) ($J = 8$ Hz); H-7/H-8: *AB*-Syst., $\delta = 6,45$ (2) ($J = 10$ Hz); H-5: s, $\delta = 4,73$ (1); arom. $-\text{OCH}_3$: s, $\delta = 3,83$ (3); 14- OCH_3 : s, $\delta = 3,27$ (3); $-\text{NCH}_3$: s, $\delta = 2,47$ (3).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Ber. C 69,71, H 6,46, N 4,28.

Gef. C 69,21, H 6,47, N 4,07.

* PSC-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄, Merck.

** PSC-Fertigplatten Aluminiumoxid (Typ T) F₂₅₄, Merck.

(14S)-14-Methoxy-codeinon-dimethylacetal-methojodid (3 · CH₃J)

100 mg **3** werden mit 2 ml CH₃J 10 Min. gelinde erwärmt, worauf sich Kristalle abscheiden; durch Umkristallisieren aus Aceton erhält man farblose, filzige Nadeln, Schmp. 150—153°; Ausb. 120 mg (87%).

(14S)-14-Methoxy-codeinon-dimethylacetal-methin (9a)

120 mg **3** · CH₃J werden in 3 ml Wasser gelöst und mit 3 ml 2*n*-NaOH 15 Min. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen extrahiert man mit 30 ml Benzol, wäscht alkalifrei, trocknet über Na₂SO₄ und dampft im Vak. zur Trockne ein. Man erhält 85 mg farbloses, dünnschichtchromatographisch einheitliches Öl, das sich nicht kristallisieren läßt; Ausb. 94%. Die Lösung von **9a** in konz. H₂SO₄ ist intensiv blau.

NMR (CDCl₃): arom. H: *AB*-Syst., $\delta = 6,45$ (2) ($J = 8$ Hz); H-9/H-10: *AB*-Syst., $\delta = 6,12$ (2) ($J = 9$ Hz); H-7/H-8: *AB*-Syst., $\delta = 5,80$ (2) ($J = 10$ Hz); H-5: s, $\delta = 4,80$ (1); arom. —OCH₃: s, $\delta = 3,87$ (3); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 3,45$ (3); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 3,27$ (3); 14-OCH₃: s, $\delta = 3,20$ (3); —N(CH₃)₂: s, $\delta = 2,13$ (6).

(14S)-14-Methoxy-codeinon-methin (9b)

100 mg **9a** werden mit 3 ml 2*n*-HCl 10 Min. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit überschüss. NaHCO₃ und extrahiert mit Benzol. Aus *PÄ* gelbe Kristalle, die bei 128—129° schmelzen; Ausb. nahezu quantitativ. Die Lösung von **9b** in konz. H₂SO₄ ist intensiv blau.

UV (Äthanol): λ_{\max} (ϵ) = 315 (3 700), 304 (3 850), 273 (7 500).

IR (KBr): 1679 cm⁻¹ (C=O), 1640 (C=C), 1626 (C=C).

NMR (CDCl₃): arom. H: s, $\delta = 6,66$ (2); H-10: d, $\delta = 6,52$ (1) ($J_{9,10} = 9,5$ Hz); H-7/H-8: *AB*-Syst., $\delta = 6,35$ (2) ($J = 9$ Hz); H-9: d, $\delta = 5,68$ (1) ($J_{9,10} = 9,5$ Hz); H-5: s, $\delta = 4,96$ (1); arom. —OCH₃: s, $\delta = 3,85$ (3); 14-OCH₃: s, $\delta = 3,20$ (3); —N(CH₃)₂: s, $\delta = 2,13$ (6).

C₂₀H₂₃NO₄. Ber. C 70,36, H 6,79, N 4,10.

Gef. C 70,32, H 6,90, N 3,91.

(14S)-14-Methoxy-codeinon-methin-perchlorat (9b · HClO₄)

Aus Wasser gelbe Plättchen, Schmp. 169—171°.

IR (KBr): 1688 cm⁻¹ (C=O), 1638 (C=C).

(14S)-14-Methoxy-dihydrocodeinon-dimethylacetal

Eine Lösung von 200 mg **3** in 30 ml Methanol wird zu einer vorhydrierten Suspension von 200 mg Pd-Aktivkohle* in 30 ml Methanol zugegeben und in H₂-Atmosphäre kräftig gerührt. In 3 Stdn. wird die einer Doppelbindung entsprechende H₂-Menge aufgenommen. Man filtriert den Katalysator ab, dampft im Vak. zur Trockne ein, löst den Rückstand in sied. *PÄ* und filtriert die gefärbten Verunreinigungen ab. Durch Eindampfen gewinnt man ein farbloses, dünnschichtchromatographisch einheitliches Öl, das sich nicht kristallisieren läßt; Ausb. 85%.

* Palladium-Aktivkohle (10% Pd), Merck.

(14S)-14-Methoxy-dihydro-codeinon (10b)

a) 150 mg (14S)-14-Methoxy-dihydrocodeinon-dimethylacetal werden mit 2 ml 2*n*-HCl 15 Min. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit überschüss. NaHCO₃ und extrahiert mit Benzol. Aus Methanol kristallisieren farblose Drusen, die bei 147–148° schmelzen; Ausb. 110 mg (84%).

b) Eine Lösung von 373 mg (1,0 mMol) **3** in 20 ml 0,1*n*-HCl wird zu einer vorhydrierten Suspension von 400 mg Pd-Aktivkohle in 10 ml Wasser zugegeben und in H₂-Atmosphäre kräftig gerührt. In 30 Min. werden 23 ml (1,0 mMol) H₂ aufgenommen, entsprechend 100% d. Th. Nach dem Absaugen des Katalysators engt man im Vak. auf 10 ml ein, macht mit Na₂CO₃ alkalisch, extrahiert mit Benzol und dampft im Vak. zur Trockne ein. Beim Aufnehmen des Rückstandes in Methanol bilden sich farblose Drusen, Schmp. 148°; Ausb. 270 mg (82%).

IR (KBr): 1740 cm⁻¹ (C=O).

NMR (CDCl₃): arom. H: *AB*-Syst., $\delta = 6,65$ (2) ($J = 8,5$ Hz); H-5: s, $\delta = 4,63$ (1); arom. —OCH₃: s, $\delta = 3,87$ (3); 14-OCH₃: s, $\delta = 3,33$ (3); —NCH₃: s, $\delta = 2,39$ (3).

*(14S)-14-Hydroxy-dihydro-morphinon (10c)*¹⁸

a) Aus **10 a**. 1,0 g **10 a**, das auf bekanntem Wege aus Thebain hergestellt wurde¹⁹, werden mit 5 ml konstant siedender HBr 1 Stde. auf 120° (Badtemp.) erhitzt. Man dampft im Vak. zur Trockne ein, nimmt in 5 ml Wasser auf und macht mit NaHCO₃ schwach alkalisch. Dann wird mit CH₂Cl₂ extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Der Rückstand liefert beim Kristallisieren aus Benzol 340 mg **10 c** (Ausb. 35%), Schmp. 243–247° (Zers.) (Lit.¹⁸: Schmp. 248–249°, Ausb. 35%).

b) Aus **10 b**. 200 mg **10 b** werden mit 5 ml konstant siedender HBr 3 Stdn. auf 120° (Badtemp.) erhitzt. Man dampft im Vak. zur Trockne ein, löst den Rückstand in wenig Wasser, stellt mit NaHCO₃ schwach alkalisch und extrahiert mit CH₂Cl₂. Das Rohprodukt wird durch präparative DC an Kieselgel* [Laufmittel zuerst Benzol/Methanol (95 + 5), dann Benzol/Triäthylamin (95 + 5)] gereinigt. Die entsprechende Zone kann man durch Auftragen von authent. **10 c** erkennen. Das Sorptionsmittel muß mit einer Mischung aus 0,1*n*-HCl und Methanol (2 + 1) eluiert werden. Aus Benzol gewinnt man farblose Kristalle, die in allen Eigenschaften mit den nach a) gewonnenen identisch sind; Ausb. 35 mg (20%).

IR (KBr): 3380 cm⁻¹ (OH), 3180 (OH), 1738 (C=O).

NMR (CDCl₃): arom. H: *AB*-Syst., $\delta = 6,65$ (2) ($J = 8$ Hz); OH: s, $\delta = 5,48$ (2) (austauschbar); H-5: s, $\delta = 4,71$ (1); —NCH₃: s, $\delta = 2,42$ (3).

(7R)-7-Methoxy-neopinon-dimethylacetal (4)

4 entsteht bei der Methanolyse von **1**; Ausb. 35%. Aus *P* \ddot{A} farblose, derbe Kristalle, die bei 134–135° schmelzen.

Die Lösung von **4** in konz. H₂SO₄ ist intensiv orange.

IR (KBr): 1639 cm⁻¹ (C=C).

NMR (CDCl₃): arom. H: *AB*-Syst., $\delta = 6,66$ (2) ($J = 8,5$ Hz); H-8: d, $\delta = 5,82$ (1) ($J_{7,8} = 6$ Hz); H-5: s, $\delta = 4,88$ (1); arom. —OCH₃:

* Siehe Fußnote S. 1072.

s, $\delta = 3,86$ (3); H-7: d, $\delta = 3,78$ (1) ($J_{7,8} = 6$ Hz); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 3,47$ (3); 7-OCH₃: s, $\delta = 3,43$ (3); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 3,00$ (3); —NCH₃: s, $\delta = 2,45$ (3).

C₂₁H₂₇NO₅ (373,45). Ber. C 67,54, H 7,29, N 3,75.

Gef. C 67,76, H 7,21, N 3,78. MG 373.

(7R)-7-Methoxy-neopinon-dimethylacetal-methojodid (4 · CH₃J)

1150 mg **4** werden mit 5 ml CH₃J 15 Min. am Wasserbad erhitzt. Nach Eindampfen erhält man ein Öl, das beim Aufnehmen in Aceton kristallisiert. Schmp. 225—227° (Zers.), Ausb. 1360 mg (86%).

(7R)-7-Methoxy-neopinon-dimethylacetal-methoperchlorat (4 · CH₃ClO₄)

Eine Lösung von 320 mg **4** · CH₃J in 3 ml Wasser wird in der Hitze mit 1,5 g NaClO₄ versetzt, worauf sich farblose Kristalle abscheiden. Nach Umkristallisieren aus Methanol liegt der Schmp. bei 231—233° (Zers.) (Lit.²: 226—228°); Ausb. 75%.

(7S)-7-Methoxy-neopinon-dimethylacetal (5)

5 entsteht bei der Methanolyse von **1** in einer Ausb. von 5%; es ist ein farbloses Öl, das sich nicht kristallisieren läßt. Die Farbreaktion in konz. H₂SO₄ entspricht der von **4**.

NMR (CDCl₃): arom. H: AB-Syst., $\delta = 6,66$ (2) ($J = 8$ Hz); H-8: d, $\delta = 5,55$ (1) ($J = 1,5$ Hz); H-5: s, $\delta = 4,66$ (1); H-7: d, $\delta = 4,00$ (1) ($J = 1,5$ Hz); arom. —OCH₃: s, $\delta = 3,91$ (3); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 3,62$ (3); 14-OCH₃: s, $\delta = 3,50$ (3); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 3,20$ (3); —NCH₃: s, $\delta = 2,49$ (3).

(7S)-7-Methoxy-neopinon-dimethylacetal-methojodid (5 · CH₃J)

Darstellung analog **4** · CH₃J. Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 249—250° (Zers.), Ausb. 85%.

NMR (d₆-DMSO): arom. H: AB-Syst., $\delta = 6,66$ (2) ($J = 8$ Hz); H-8: d, $\delta = 5,80$ (1) ($J = 1,5$ Hz); H-5: s, $\delta = 4,81$ (1); H-9: dd, $\delta = 4,48$ (1) ($J_{9,10\alpha} = 1$ Hz; $J_{9,10\beta} = 6$ Hz); H-7: d, $\delta = 4,33$ (1) ($J = 1,5$ Hz); arom. —OCH₃: s, $\delta = 3,76$ (3); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 3,41$ (3); 7-OCH₃: s, $\delta = 3,38$ (3); —[⊕]N—CH₃: s, $\delta = 3,26$ (3); —[⊖]NCH₃: s, $\delta = 3,16$ (3); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 3,02$ (3).

(7S)-7-Methoxy-neopinon-dimethylacetal-methoperchlorat (5 · CH₃ClO₄)

Darstellung analog **4** · CH₃ClO₄. Aus Wasser, farblose Kristalle, die bei 230—231,5° unter Zersetzung schmelzen; Ausb. 78%.

IR (KBr): 1639 cm⁻¹ (C=C).

C₂₂H₃₀NO₉Cl. Ber. C 54,15, H 6,20, N 2,87.

Gef. C 54,09, H 6,21, N 2,81.

(7S)-7-Methoxy-neopinon-dimethylacetal-methin (**11**)

Eine Lösung von 150 mg **5** · CH₃J in 3 ml Wasser wird mit 3 ml 4*n*-NaOH 15 Min. am Wasserbad erhitzt. Nach Extrahieren mit Benzol und Eindampfen im Vak. erhält man ein gelbstichiges Öl, das nicht kristallisiert; Ausb. 107 mg (95%). Die Lösung von **11** in konz. H₂SO₄ ist intensiv blau.

NMR (CDCl₃): arom. H: s, $\delta = 6,58$ (2); H-9/H-10: AB-System, $\delta = 6,23$ (2) ($J = 10$ Hz); H-8: d, $\delta = 5,62$ (1) ($J = 1,5$ Hz); H-5: s, $\delta = 4,92$ (1); H-7: d, $\delta = 3,96$ (1) ($J = 1,5$ Hz); arom. —OCH₃: s, $\delta = 3,83$ (3); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 3,57$ (3); 7-OCH₃: s, $\delta = 3,49$ (3); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 3,09$ (3); —N(CH₃)₂: s, $\delta = 2,13$ (6).

(7S)-7-Methoxy-neopinon-dimethylacetal-methin-methoperchlorat
(11 · CH₃ClO₄)

100 mg **11** werden mit 2 ml CH₃J 15 Min. erwärmt. Man dampft zur Trockne ein, löst den Rückstand in 2 ml Wasser und versetzt mit 0,5 g NaClO₄. Aus Wasser farblose Kristalle, Schmp. 219—224° (Zers.); Ausb. 74%.

IR (KBr): 1660 cm⁻¹ (C=C), 1640 (C=C).

C₂₃H₃₂NO₉Cl. Ber. C 55,03, H 6,43, N 2,79.
Gef. C 54,82, H 6,45, N 2,74.

(9S)-9-Methoxy-indolinocodeinon-dimethylacetal (**6**)^{2, 5}

6 kann durch Methanolyse von **1** erhalten werden, Ausb. 30%; aus 50proz. Methanol farblose, derbe Platten, Schmp. 105—106°. Eine Lösung von **6** in konz. H₂SO₄ ist farblos.

IR (KBr): 1647 cm⁻¹ (C=C).

NMR (CDCl₃): arom. H: s, $\delta = 6,65$ (2); H-7/H-8: AB-System, $\delta = 5,92$ (2) ($J = 11$ Hz); H-5: s, $\delta = 4,53$ (1); arom. —OCH₃: s, $\delta = 3,90$ (3); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 3,52$ (3); H-9: t, $\delta = 3,48$ (1) ($J = 2,5$ Hz); 9-OCH₃: s, $\delta = 3,10$ (3); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 2,95$ (3); —NCH₃: s, $\delta = 2,48$ (3).

(9S)-9-Methoxy-indolinocodeinon (**12a**)^{2, 5}

400 mg **6** werden mit 3 ml 2*n*-HCl 15 Min. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten stellt man mit NaHCO₃ schwach alkalisch, extrahiert mit Benzol, trocknet über Na₂SO₄ und dampft im Vak. ein. Aus Methanol farblose Prismen; Schmp. nach Umkrist. aus CH₃OH 159—160°; Ausb. 315 mg (90%).

IR (KBr): 1690 cm⁻¹ (C=O), 1650 (C=C).

NMR (CDCl₃): H-8: AB d, $\delta = 6,80$ (1) ($J = 11$ Hz); arom. H: s, $\delta = 6,68$ (2); H-7: AB d, $\delta = 6,20$ (1) ($J = 11$ Hz); H-5: s, $\delta = 4,70$ (1); arom. —OCH₃: s, $\delta = 3,87$ (3); H-9: t, $\delta = 3,56$ (1) ($J = 2,5$ Hz); 9-OCH₃: s, $\delta = 3,07$ (3); —NCH₃: s, $\delta = 2,56$ (3).

(9S)-9-Hydroxy-indolinocodeinon (**12b**)¹⁷

300 mg **6** werden mit 3 ml konstant siedender HBr 30 Min. auf 120 bis 125° (Badtemp.) erhitzt. Man dampft im Vak. zur Trockne ein, löst den Rückstand in 3 ml Wasser, macht mit NaHCO₃ schwach alkalisch und extrahiert mit Benzol. Das beim Eindampfen hinterbleibende gelbstichige Öl wird durch präparative DC an Kieselgel* (Benzol/Methanol 90 + 10) in die Komponenten zerlegt. Aus der Zone mit der geringsten Laufstrecke kann man 25 mg **12 b** (Schmp. 208—210°) isolieren; Ausb. 10%.

IR (KBr): 3520 cm⁻¹ (OH), 1688 (C=O), 1646 (C=C).

* Siehe Fußnote S. 1072.

(9S)-9-Methoxy-dihydro-indolino-codeinon (13)

Eine Lösung von 982 mg (3,0 mMol) **12 a** in 20 ml 0,2*n*-HCl gibt man zu einer vorhydrierten Suspension von 400 mg Pd-Aktivkohle* und schüttelt in H₂-Atmosphäre. In 20 Min. werden 70 ml H₂ aufgenommen, entsprechend 104% d. Th. Man filtriert, versetzt das Filtrat mit überschüss. Na₂CO₃, schüttelt 6mal mit Benzol aus, trocknet über Na₂SO₄ und dampft im Vak. ein. Das Rohprodukt wird durch präpar. DC an Aluminiumoxid** (Benzol/Triäthylamin 95 + 5) gereinigt. Aus *P*Ä farblose derbe Kristalle, die bei 103,5 bis 104,5° schmelzen; Ausb. 800 mg (81%).

IR (KBr): 1738 cm⁻¹ (C=O).

NMR (CDCl₃): aromät. H: AB-System, $\delta = 6,65$ (2) ($J = 8$ Hz); H-5: s, $\delta = 4,70$ (1); aromät. —OCH₃: s, $\delta = 3,88$ (3); 9-OCH₃: s, $\delta = 3,32$ (3); —NCH₃: s, $\delta = 2,50$ (3).

* Siehe Fußnote S. 1073.

** Siehe Fußnote S. 1072.

Literatur

- 1 V. Klintz, Dissertation Univ. Wien, 1944.
- 2 G. Heinisch, V. Klintz und F. Vieböck, Mh. Chem. **102**, 530 (1971).
- 3 Österr. Pat. 162 928 (1949).
- 4 W. Reusser und F. Vieböck, Mh. Chem. **102**, 1101 (1971).
- 5 R. Allen und G. Kirby, Chem. Comm. **1971**, 1121.
- 6 K. Bentley und A. Thomas, J. Chem. Soc. [London] **1955**, 3237.
- 7 T. Zalucky und G. Hite, J. Med. Pharm. Chem. **3**, 615 (1961).
- 8 K. Koczka und G. Bernath, Acta Pharm. Hung. **31**, 106 (1961).
- 9 I. Seki, Yakugaku Zasshi **85**, 359 (1965); Chem. Abstr. **63**, 4231 f. (1965).
- 10 U. Eppenberger, M. Warren und H. Rapoport, Helv. chim. Acta **51**, 381 (1968).
- 11 T. Rüll, Bull. Soc. chim. France **1963**, 586; T. Rüll und D. Gagnaire, l. c. 2189.
- 12 T. Batterham, K. Bell und U. Weiss, Austral. J. Chem. **18**, 1799 (1965).
- 13 S. Okuda, S. Yamaguchi, Y. Kawazoe und K. Tsuda, Chem. Pharm. Bull. Japan **12**, 104 (1964).
- 14 W. Fleischhacker, Mh. Chem. **102**, 558 (1971).
- 15 W. Fleischhacker und H. Markut, Mh. Chem. **102**, 643 (1971).
- 16 G. Heinisch und F. Vieböck, Mh. Chem. **102**, 770 (1971).
- 17 W. Fleischhacker, H. Gruber und F. Vieböck, in Vorbereitung.
- 18 U. Weiss, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 5891 (1955).
- 19 I. Seki, Ann. Sankyo Res. Lab. **17**, 1 (1965), dort weitere Literaturangaben.