

3,6-Dimethoxy-phenanthro[4,5-*bcd*]furan und (7*R*)-7-Methoxyneopin-methin

Von

H. Bartsch¹ und F. Vieböck

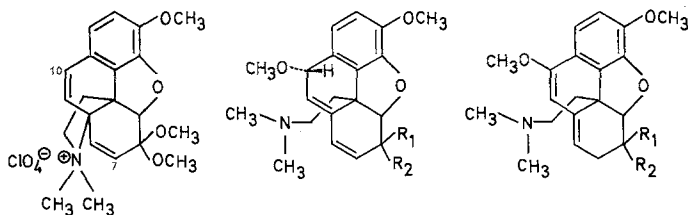
Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien,
Österreich

(Eingegangen am 30. November 1973)

3,6-Dimethoxy-phenanthro[4,5-*bcd*]furane and (7*R*)-7-Methoxyneopine-methine

Reaction of "9,10-Dehydro-indolinocodeine-methoperchlorate" (4) with sodium methoxide solution yields the *des*-base (7*R*)-7-methoxyneopine-methine (5 a). Its structure was established on the basis of spectroscopic methods. *Hofmann* degradation of 5 a affords the so far unknown 3,6-dimethoxy-phenanthro[4,5-*bcd*]furane (7).

Vor einiger Zeit erhielten *Heinisch* und *Vieböck*² bei der Einwirkung von Natriummethylat auf „9,10-Dehydro-indolinocodeinondimethylacetal-methoperchlorat“ (1)* die methoxylierte *des*-Base 2 a; bei



1

	R ₁	R ₂		R ₁	R ₂
2a	OCH ₃	OCH ₃	3a	OCH ₃	OCH ₃
2b	OH	H	3b	OH	H

längerer Einwirkung tritt Isomerisierung zu 3 a ein, das demgemäß auch ein Nebenprodukt der Reaktion ist.

* Die Trivialnamen 1—6 sind als Phenanthrene beziffert (analog *R. Cahn* und *R. Robinson*, *J. chem. Soc.* **1926**, 909); die Verbindung 7 nach den IUPAC-Regeln.

Es war nun naheliegend, das Verhalten des quartären Carbinols **4**³ gegenüber Basen zu studieren. Weder das Jodid noch die Base reagierten unter den üblichen Bedingungen der *Hofmann*-Reaktion. Zum Ziel führte wiederum die Anwendung von methanol. Natriummethylatlösung; es erfolgte wieder Eintritt eines Methoxid-Ions in einer S_N2' -Reaktion.

Das Methoxid-Ion war jedoch nicht an C-10, sondern an C-7 eingetreten, wie die nachstehenden Befunde zeigen.

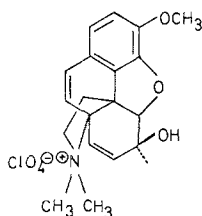
Auf Grund der Entstehung der neuen Base konnte sie den Formeln **2 b**, **3 b** oder **5 a** entsprechen.

Das UV-Spektrum der Substanz zeigte ein Absorptionsmaximum bei 322 nm, was auf ein durchkonjugiertes Aryldiensystem hinwies, das in **2 b** nicht vorhanden ist.

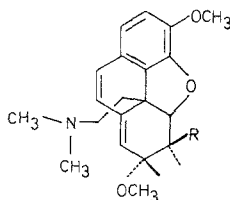
Zwischen den Strukturen **3 b** und **5 a** konnte durch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum entschieden werden:

3 b war auszuschließen, da H-9 ein Singulett ergeben hätte, H-8 hingegen durch die Kopplung mit den 2 Wasserstoffen an C-7 zu einem Triplett aufgespalten sein müßte.

Da aber H-9 und H-10 ein *AB*-System, H-8 hingegen nur ein Dublett ergaben und die Lage des Resonanzsignals der Methoxylgruppe einer aliphatischen entsprach, konnte der erhaltenen *des*-Base eindeutig die Struktur **5 a** zugeordnet werden.



4



5a R=OH

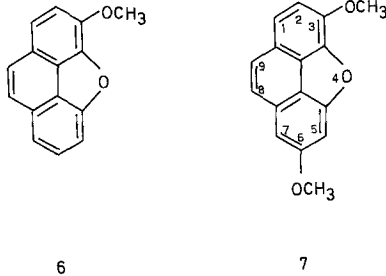
5b R=OSO₂CH₃

Schließlich war durch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **5 a** die Festlegung der sterischen Anordnung des Methoxyls an C-7 möglich. Die für $J_{6,7} = 4 \text{ Hz}$ bzw. $J_{7,8} = 6 \text{ Hz}$ berechneten Diederwinkel von 46° bzw. 33° konnten durch Messungen am Dreidingmodell bestätigt werden. Damit ist die „*trans*“-Stellung des Methoxyls zum Hydroxyl an C-6 sowie die *R*-Konfiguration des C-7 nachgewiesen.

Zur Erklärung der so unterschiedlichen Reaktionsverhalten des Carbinols **4** und des Acetals **1** müssen räumliche *und* energetische Ursachen in Erwägung gezogen werden: Die S_N2' -Reaktion ist von C-7 aus energetisch begünstigt, da eine Vergrößerung des konjugierten Systems eintritt, während vom C-10 aus eine bestehende Konjugation aufgehoben wird. Daß die Reaktion am Acetal **1**² ausschließlich von C-10 aus eintritt, mag dem blockierenden Einfluß der Acetalgruppe zu verdanken sein.

Die dem Hydroxyl an C-6 abgewandte Seite ist fast immer besser zugänglich; man könnte also erwarten, daß das bezüglich C-6 enantiomere Carbinol³ ein dem Acetal entsprechendes Verhalten zeigt.

5 a ließ sich sehr leicht in das Mesylat **5 b** überführen. Versuche, aus **5 b** Methansulfonat abzuspalten, brachten kein greifbares Ergebnis; lediglich die Zersetzung mit Chinolin lieferte in geringer Menge 3-O-Methylmorphenol (**6**)⁴.



Hingegen führte die thermische Zersetzung der quartären Base **5 b** · CH₃OH zu einem bisher nicht beschriebenen Abbauprodukt, dem 3,6-Dimethoxy-phenanthro[4,5-*bcd*]furan (**7**). Die Umwandlung von **5 b** · CH₃OH in **7** erfolgte wahrscheinlich unter Abspaltung von Trimethylamin, Methansulfonsäure, Äthylen und Wasser.

Die Aufnahme eines 100-MHz-¹H-NMR-Spektrums der Verbindung **7** erlaubte die eindeutige Festlegung der Methoxylgruppe an C-6. Die Verschiebung des *AB*-Systems von H-8/H-9 nach tieferem Feld ist durch den Ringstromeffekt der beiden kondensierten Aromaten erklärbar. H-1/H-2 ergeben das zweite *AB*-System bei höherem Feld, während H-5 und H-7 Singulette mit gleicher chemischer Verschiebung zeigen. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, daß die einsamen Elektronen des Furansauerstoffs den gleichen Einfluß auf H-5 wie die 8,9-Doppelbindung auf H-7 ausüben.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heizmikroskop bestimmt und sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden mit dem Beckman-Spektrometer DK-2, die Massenspektren mit dem Varian MAT 111, das IR-Spektrum an einem KBr-Preßling mit dem Perkin-Elmer 237 aufgenommen. Die Aufzeichnung der 60-MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erfolgte mit einem Varian T-60 mit *TMS* als innerem Standard; wir geben δ -Werte (und Intensitäten) an. Das 100-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurde mit einem Varian XL-100 aufgenommen. Die spezif. Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 141 gemessen. Alle sterischen Betrachtungen und Winkelmessungen erfolgten an Dreidringmodellen. Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir Herrn Dr. *G. Hanel*, für die Ausführung der Mikroanalysen Herrn Dr. *J. Zak* (Mikroanalytisches Laboratorium des Instituts für Physikalische Chemie der Universität Wien).

(7*R*)-7-Methoxy-neopinmethin (**5 a**)

500 mg **4** werden in 50 ml methanol. *n*-Natriummethylatlösung 30 Min. unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt, die Lösung mit 50 ml Wasser verdünnt und das Methanol im Vak. abdestilliert. Das abgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen, die Lösung über Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. zur Trockene gebracht. Der ölige Rückstand, der nach Befeuchten mit Äthanol kristallisiert, kann durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel* mit Benzol/Triäthylamin/Methanol (85 + 10 + 5) gereinigt werden. Aus der am weitesten gewanderten Zone sind 346 mg **5 a** (83%) isolierbar. Aus Äthanol weiße Kristalle, Schmp. 138–139°. Die Lösung in konz. H_2SO_4 ist intensiv violett.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +186,8 \quad (c = 0,75; \text{ in } \text{DMSO}).$$

$$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \quad (343,4). \quad \text{Ber. C } 69,96, \text{ H } 7,34, \text{ N } 4,08. \\ \text{Gef. C } 70,04, \text{ H } 7,29, \text{ N } 4,19.$$

MS: *m/e* 343 (M^+).

UV (Äthanol): λ_{max} (ϵ) = 322 (10 200).

IR (KBr): 1630 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-C}}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): arom. H: s, $\delta = 6,60$ (2); H-10/H-9: *AB*-Syst., H-10: $\delta = 6,47$ (1), H-9: $\delta = 6,13$ (1) ($J = 9$ Hz); H-8: d, $\delta = 5,85$ (1) ($J_{7,8} = 6$ Hz); H-5: d, $\delta = 5,13$ (1) ($J_{5,6} = 4$ Hz); H-6: dd, $\delta = 4,38$ (1) ($J_{5,6} = 4$ Hz; $J_{6,7} = 4$ Hz); H-7: dd, $\delta = 4,05$ (1) ($J_{6,7} = 4$ Hz; $J_{7,8} = 6$ Hz); arom. OCH_3 : s, $\delta = 3,87$ (3); aliph. OCH_3 : s, $\delta = 3,38$ (3); OH: s (breit), $\approx 2,4$ (1); $\text{N}(\text{CH}_3)_2$: s, $\delta = 2,15$ (6).

(7*R*)-7-Methoxy-neopinmethin-6-mesyloxyester (**5 b**)

Die Lösung von 300 mg **5 a** in 1,2 ml Pyridin wird mit 0,25 ml $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 2 Stdn. bei +4° stehengelassen. Der $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ -Überschuß wird unter Eiskühlung mit 2*n*-NaOH zerstört und das Pyridin durch Wasserdampfdestillation entfernt. Man extrahiert die wäßr. Lösung mit Äther, trocknet über Na_2SO_4 und dampft im Vak. ein. Das verbleibende Öl kristallisiert

* PSC-Fertigplatten, Kieselgel F₂₅₄, Merck.

nach Befeuchten mit Äthanol. Schmp. (aus Äthanol/Wasser) 110°; Ausb. 220 mg (64%).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = + 234,5 \text{ (} c = 0,93; \text{ in DMSO).}$$

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$. Ber. C 59,84, H 6,45, N 3,32.

Gef. C 59,64, H 6,43, N 3,26.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): arom. H: s, $\delta = 6,66$ (2); H-10/H-9: AB-System, H-10: $\delta = 6,50$ (1), H-9: $\delta = 6,20$ (1) ($J = 9$ Hz); H-8: d, $\delta = 5,88$ (1) ($J_{7,8} = 6$ Hz); H-6: dd, $\delta = 5,30$ (1) ($J_{5,6} = 4$ Hz; $J_{6,7} = 4$ Hz); H-5: d, $\delta = 5,23$ (1) ($J_{5,6} = 4$ Hz); H-7: dd, $\delta = 4,18$ (1) ($J_{6,7} = 4$ Hz; $J_{7,8} = 6$ Hz); arom. OCH_3 : s, $\delta = 3,88$ (3); aliph. OCH_3 : s, $\delta = 3,63$ (3); SCH_3 : s, $\delta = 2,90$ (3); $\text{N}(\text{CH}_3)_2$: s, $\delta = 2,22$ (6).

3-O-Methylmorphenol (6)

Die Lösung von 300 mg **5 b** in 7,5 ml absol. Xylol wird mit 1,5 ml Chinolin 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Wasserdampf-Destillation wird die wäbr. Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Die äther. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und der ölige Rückstand der präparativen Schichtchromatographie an Kieselgel* mit Benzol/Triäthylamin/Methanol (85 + 10 + 5) unterzogen. Die startnähere Zone enthält unverändertes Ausgangsprodukt **5 b**, während aus der weiter gewanderten Zone **6** in einer Ausb. von 20 mg (12%) isolierbar ist. Die weitere Reinigung erfolgt durch Sublimation bei 105–110°/7 mm Hg; Schmp. 65° (65°⁴).

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (222,3). Ber. C 81,06, H 4,54. Gef. C 80,82, H 4,75.

MS: *m/e* 222 (M^+).

3,6-Dimethoxy-phenanthro[4,5-bcd]furan (7)

300 mg **5 b** in 3 ml Methanol werden mit 3 ml CH_3J versetzt und die Mischung 3 Stdn. erhitzt. Man dampft im Vak. zur Trockene ein und nimmt den öligen Rückstand in Wasser auf. Die Lösung wird über Aktivkohle filtriert und **5 b** · CH_3J mit einer frisch gefällten AgOH -Aufschlemmung in die quartäre Base **5 b** · CH_3OH übergeführt. Der nach dem Abdestillieren des Wassers im Vak. verbleibende ölige Rückstand wird im Kugelrohr der thermischen Zersetzung unterzogen. Bei 170°/10⁻³ Torr destilliert ein hellgelb gefärbtes Öl, das beim Abkühlen erstarrt. Aus 70proz. Äthanol farblose Plättchen; Schmp. 101–102°; Ausb. 80 mg (45%). **7** löst sich in konz. H_2SO_4 gelb mit intensiv grüner Fluoreszenz.

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (252,3). Ber. C 76,17, H 4,79. Gef. C 75,77, H 4,88.

MS: *m/e* 252 (M^+).

UV (Äthanol): λ_{max} (ϵ) = 253 (55 260).

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): H-9/H-8: AB-System, H-9: $\delta = 7,73$ (1), H-8: $\delta = 7,56$ (1) ($J = 9$ Hz); H-2/H-1: AB-System, H-2: $\delta = 7,53$ (1), H-1: $\delta = 7,16$ (1) ($J = 8$ Hz); H-5/H-7: s, $\delta = 7,07$ (2); OCH_3 (an C-3): s, $\delta = 4,37$ (3); OCH_3 (an C-6): s, $\delta = 3,93$ (3).

7-Pikrat. 20 mg **7** werden in 3 ml Äthanol gelöst und mit 2 ml gesätt. äthanol. Pikrinsäure-Lösung versetzt. Aus der auf die Hälfte eingeeengten Lösung kristallisiert das Pikrat in roten Nadeln; Schmp. 124°.

* PSC-Fertigplatten, Kieselgel F₂₅₄, Merck.

Literatur

- ¹ Teile aus der Dissertation *H. Bartsch*, Univ. Wien, 1973.
- ² *G. Heinisch* und *F. Vieböck*, Mh. Chem. **101**, 1253 (1970).
- ³ *H. Bartsch* und *F. Vieböck*, Mh. Chem. **105**, 213 (1974).
- ⁴ *E. Vongerichten* und *H. Schrötter*, Ber. dtsh. chem. Ges. **15**, 1484 (1882); *E. Vongerichten*, l. c. **33**, 358 (1900).

Dr. H. Bartsch
Pharmazeutisch-Chemisches Institut
Universität Wien
Währinger Straße 10
A-1090 Wien
Österreich