

## 7,14-Cyclo-dihydro-codeinon\*

Ein neues Cyclopropan-Derivat der Morphin-Reihe

Von

**Wilhelm Fleischhacker und Alfred Klement**

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien,  
Österreich

(Eingegangen am 17. Juni 1975)

*7,14-Cyclo-dihydro-codeinone. A New Cyclopropane Derivative of  
the Morphine Group*

(5 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,13 $\beta$ ,14 $\beta$ )-4,5-Epoxy-9-hydroxy-3-methoxy-17-methylhasubanan-6-one-hydrochloride (**6 a** · HCl) reacts with dimethyl sulfate to give the sulfate **7** which yields the cyclopropane derivate **10** on treatment with aqueous NaOH. The structure of 7,14-cyclo-dihydrocodeinone (**10**) was established on the basis of <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR-spectroscopy.

(5 $\alpha$ ,13 $\beta$ ,14 $\beta$ )-4,5-Epoxy-hasubanan-6-on-acetale\*\* (**3**) sind durch Einwirkung von Nucleophilen auf 14-Brom-codeinon-dimethylacetal (**1**) leicht zugänglich<sup>1-6</sup>. Erst kürzlich wurde durch die Isolierung des entsprechenden Perchlorates bewiesen, daß diese Reaktion über das Aziridiniumion **2** abläuft<sup>3</sup>.

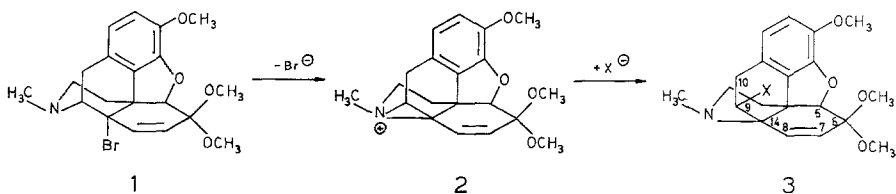
Der umgekehrte Weg — die Umwandlung eines (5 $\alpha$ ,13 $\beta$ ,14 $\beta$ )-4,5-Epoxy-hasubanan-derivates mit einer Abgangsgruppe am C-9 in ein Codeinonderivat — wurde bisher erst einmal besprochen. *Abe* et al.<sup>7</sup> konn-

---

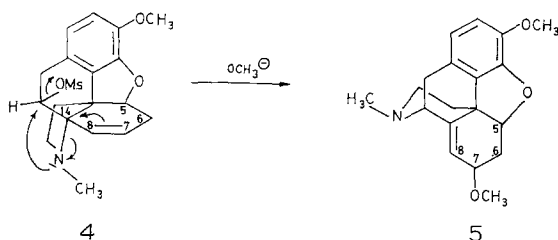
\* Herrn Prof. Dr. *F. Vieböck* mit den besten Wünschen zum 75. Geburtstag gewidmet.

\*\* Codein-Derivate mit dem Stickstoff am C-14 anstelle von C-9 wurden bisher — eher irreführend — als „Indolinocodein-Derivate“ bezeichnet. In den Registern der Chemical Abstracts [78, Chem. Subst. Index 1903 CS (1973)] werden in letzter Zeit derartige Verbindungen vom Hasubanan abgeleitet, welches das Enantiomere des sauerstofffreien Grundgerüsts des Indolinocodeins darstellt. Im Sinne der Vereinheitlichung der Nomenklatur schließen wir uns dieser Vorgangsweise an, nach der das 7,8-Dihydro-indolinocodeinon als (5 $\alpha$ ,13 $\beta$ ,14 $\beta$ )-4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-hasubanan-6-on bezeichnet wird. Es sei noch ausdrücklich festgehalten, daß diesem (5*R*,13*R*,14*S*)-Konfiguration zukommt.

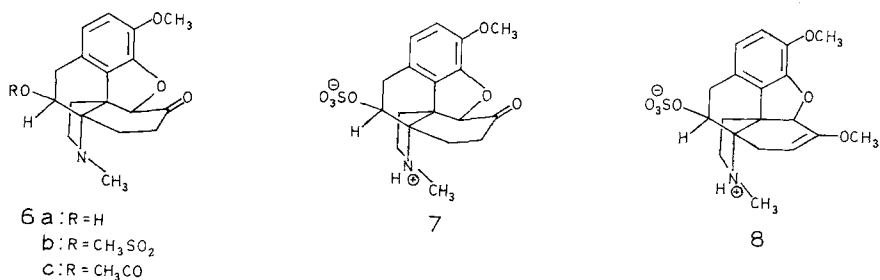
ten durch Behandlung von **4** mit methanol. KOH die beiden am C-7 stereomeren 6-Desoxy-7-methoxyneopine (**5**) in einer Gesamtausbeute von 30% erhalten. Die Autoren sahen dabei das Vorliegen einer



Doppelbindung in der 7,8-Position als Voraussetzung dieser Umlagerungsreaktion an, um so mehr, als das 7,8-Dihydroprodukt von **4** bei gleichartiger Behandlung nur das Eliminierungs- und das Hydrolysenprodukt lieferte.



Wir steckten uns nun ursprünglich das Ziel, die ( $5\alpha,13\beta,14\beta$ )-4,5-Epoxy-hasubanan-6-on—Codeinon-Umlagerung auch an einem im Ring *C* gesättigten Produkt zu vollziehen. Darüber hinaus erschien uns die Aussicht verlockend, durch Solvolyse mit Hydroxidion auch das *B/C-trans*-14-Hydroxy-dihydrocodeinon zu erhalten, das bisher noch nicht beschrieben ist.



Jedoch bereits bei dem Versuch zur Herstellung von **6 b** stellten sich Schwierigkeiten ein, da sowohl die Umsetzung des Ketons **6 a** als

auch des entsprechenden Acetals mit Methansulfonsäurechlorid in Pyridin stets nur ein schwer auftrennbares Gemisch von mindestens 5 Produkten mit nicht umgesetzter Ausgangssubstanz brachte.

*(5 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,13 $\beta$ ,14 $\beta$ )-4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-9-sulfooxy-  
hasubanan-6-on (7)*

In dieser Situation erwies sich eine frühere Beobachtung bei Versuchen zur N-Methylierung von **6 a** als nützlich, die uns den Zugang zu dem Schwefelsäurehalbesten **7** eröffnete. Es zeigte sich nämlich, daß **6 a**, das weder durch Schütteln mit Dimethylsulfat und Lauge noch durch Erhitzen mit CH<sub>3</sub>J methylierbar ist, beim Erhitzen mit Dimethylsulfat ein Gemisch des Schwefelsäureesters der tertiären und der quartären Base liefert. Setzt man bei dieser Reaktion das Hydrochlorid von **6 a** ein, dann unterbleibt die N-Methylierung und man erhält das innere Salz des (5 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,13 $\beta$ ,14 $\beta$ )-4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-9-sulfooxyhasubanan-6-ons (**7**) in kristalliner Form und nahezu quantitativer Ausbeute. Die außerordentliche Schwerlöslichkeit des Produktes ermöglicht die weitgehende Entfernung des Reagens durch reichliches Waschen mit Methanol. Allerdings läßt sich die Substanz nicht durch Umkristallisieren reinigen, da sie nur in *DMSO*, 90proz. Essigsäure oder 50proz. Aceton unter Erhitzen in Lösung geht; während **7** in der *DMSO*-Lösung offensichtlich verändert wird und daraus auch nicht wieder auskristallisiert, kommt es in den genannten wasserhaltigen Lösungsmitteln zur partiellen Hydrolyse, so daß beträchtliche Verluste und Verunreinigung des Kristallisates durch das Bisulfat von **6 a** (**6 a** · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) die Folge sind.

Die einzige brauchbare Reinigungsmöglichkeit des Rohproduktes von **7** basiert auf der leichten Löslichkeit in verd. Lauge und der Fällbarkeit mit Mineralsäuren, wobei durch Ausschüttelung der alkal. Lösung mit Benzol die Abtrennung von Dimethylsulfat und gegebenenfalls noch vorhandenem Ausgangsprodukt gelingt. Um den Hydrolysenverlust möglichst gering zu halten, ist es zweckmäßig, zum Lösen gekühlte 1*N*-NaOH zu verwenden und nach dem Extrahieren sofort wieder mit gekühlter 6*N*-HCl anzusäuern.

Es muß jedoch besonders erwähnt werden, daß auch das auf diese Art gereinigte Produkt stets noch 1—5% des Enoläthers **8** als Beimengung enthält. Daher ist es uns auch bisher noch nicht gelungen, **8**, das offensichtlich durch Einwirkung des überschüss. Dimethylsulfats auf die Ketone **6 a** und **7** entsteht, zu isolieren; man kann jedoch auf sein Vorhandensein sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht aus den bei der Umsetzung mit Lauge entstehenden Folgeprodukten<sup>14</sup> eindeutig schließen. Die Methoxybestimmung erlaubt keine Aussage, da eine Beimengung von 1% **8** in **7** das Analyseergebnis nur um 0,075% erhöht, was noch im Bereich der Fehlergrenze liegt. Bei einem sorgfältig gereinigten und

getrockneten Produkt (7) wurden 7,87 bzw. 7,92% Methoxyl (ber.: 7,67%) gefunden.

Da das beschriebene Reinigungsverfahren nur die Wiedergewinnung von etwa 60% der eingesetzten Substanzmenge ermöglicht und überdies die Abtrennung von 8 dadurch nicht gelingt, ist es für die präparative Weiterverarbeitung zweckmäßiger, das Rohprodukt von 7 einzusetzen.

Die Bildung eines Schwefelsäureesters bei der Einwirkung von Dimethylsulfat auf einen Aminoalkohol ist zwar ungewöhnlich, wurde jedoch schon von Fränkel et al.<sup>8</sup> beim Erhitzen von Dimethylsulfat mit 2-Amino-äthanol beobachtet. Das Ausbleiben der N-Methylierung bei dieser Reaktion könnte durch die Vermutung erklärt werden, daß Dimethylsulfat mit einem entsprechenden Gehalt von Methylschwefelsäure verwendet wurde.

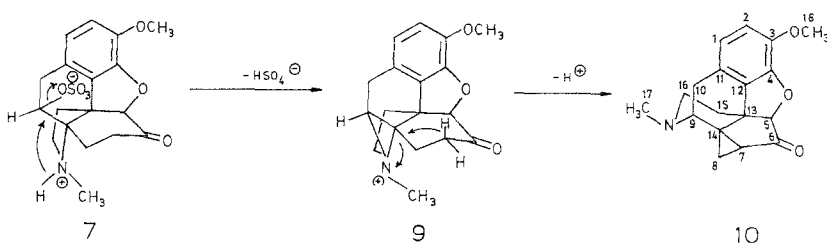
Die Struktur von 7 ergibt sich aus den spektralen Daten sowie den Umsetzungsprodukten. Im NMR-Spektrum (*DMSO-d*<sub>6</sub>) liegt das dublettische Dublett von H-9 bei  $\delta = 4,88$ , woraus sich ein acylation shift von 0,53 ppm erkennen läßt. Da nur das Singulett der Methoxylgruppe am aromatischen Ring ( $\delta = 3,83$ ) aufscheint, kann man das Vorliegen eines Methylschwefelsäureesters ausschließen. Dieser Befund wird noch durch das Ergebnis der Methoxylbestimmung erhärtet. Die positive Ladung des Stickstoffs erkennt man aus der Lage des N-Methylsignals bei  $\delta = 3,08$ , wobei noch berücksichtigt werden muß, daß das Lösungsmittel (*DMSO*) eine Hochfeldverschiebung von etwa 0,2 ppm verursacht. Da andererseits die N-Methylprotonen in NaOD/D<sub>2</sub>O-Lösung bei 2,50 ppm absorbieren, ist bewiesen, daß der Stickstoff in 7 tertiär geblieben ist. Das IR-Spektrum zeigt eine sehr breite Bande bei 1270 cm<sup>-1</sup>, die auf die asymmetrische S—O-Streckschwingung der Sulfatgruppe zurückzuführen ist<sup>9</sup>. Die Carbonylbande liegt bei 1735 cm<sup>-1</sup>.

Weitere Argumente für die Struktur kann man aus dem reaktiven Verhalten von 7 ableiten. Beim Erhitzen mit Wasser entsteht eine Lösung von 6 a, in der das Sulfation quantitativ erfaßt werden konnte. Die Umsetzung von 7 mit wasserfreiem Natriumacetat in absol. Methanol führt zu 6 c, das wir auch durch Acetylierung von 6 a erhielten. Die Beibehaltung der Konfiguration am C-9 bei der Hydrolyse bzw. der Substitution mit Acetat ist durch den „Nachbargruppeneffekt“ des nukleophilen Pyrrolidinstickstoffs zu erklären. Daraus kann man schließen, daß auch diese Umsetzungen über ein Aziridiniumion (9) ablaufen.

#### 7,14-Cyclo-dihydrocodeinon (10)

Interessant und unerwartet war das Ergebnis der Reaktion von 7 mit Lauge, bei der die Solvolysenprodukte 6 a und *B/C-trans*-14-Hydroxydihydrocodeinon<sup>14</sup> nur in minimalen Mengen gebildet werden. Das Hauptprodukt 10, das in einer Ausbeute von 60—70% isoliert werden kann, zeigt durch die Molekülmasse 297, daß es aus 7 durch Eliminierung von H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> entstanden ist. Da das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum kein Signal eines

olefinischen Protons erkennen läßt, muß **10** einen zusätzlichen Ring enthalten. Dabei ist in erster Linie an das Vorliegen eines Cyclopropanringes zu denken, da in dem in Analogie zur Reaktionsfolge **1** → **2** → **3** als Zwischenstufe zu erwartenden Aziridiniumion **9** eine klassische Abgangsgruppe in  $\beta$ -Stellung zu einer aktivierten Methylengruppe steht<sup>10</sup>.



Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum fehlen allerdings Signale in dem für Cyclopropanprotonen typischen Bereich von 0—1,5 ppm. Diese Beobachtung wurde jedoch auch schon bei anderen Ketonen der Bicyclo[3.1.0]hexan-Reihe gemacht<sup>11</sup>. Daher erwies es sich als notwendig, den Strukturbeweis mit Hilfe der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie zu erbringen.

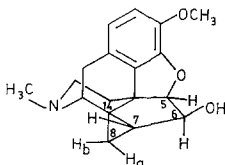
Tabelle 1.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Parameter von 7,14-Cyclo-dihydrocodeinon (**10**) in  $\text{CDCl}_3$

$\delta_{13\text{C}}$ [ppm], bez. auf TMS	Multiplizität	$J_{13\text{C}-1\text{H}}$ [Hz]	Zuordnung, C-Atom
210,5	S	—	6
146,3	S	—	4
143,5	S	—	3
131,5	S	—	12
128,4	S	—	11
120,8	D	160	1
115,6	D	159	2
87,8	D	157	5
60,2	D	145	9
57,0	Qu	143	18
46,9	T	132	16
46,5	S	—	13
43,3	Qu	132	17
39,0	S	—	14
32,2	D	178	7
29,0	T	130	15
23,9	T	125	10
19,5	T	165	8

Das  $^1\text{H}$ -Breitband-entkoppelte  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **10** bestätigt das Vorliegen von 18 C-Atomen (Tab. 1), wobei die Signale der 6 C-Atome des aromatischen Ringes (115,6—146,3 ppm) und des Carbonyl-C (210,5 ppm) auf Grund ihrer Lage bei tiefem Feld leicht erkennbar sind. Die Zuordnung der einzelnen aromatischen C-Atome erfolgte in Anlehnung an die von *Wehrli*<sup>12</sup> beim Codein mit Hilfe der Spin-Gitter-Relaxationszeiten ( $T_1$ ) erzielten Ergebnisse. Die Anwesenheit olefinischer C-Atome kann mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da im Bereich von 100—150 ppm nur die Signale der sechs aromatischen C-Atome auftreten. Die beiden quartären C-Atome C-13 und C-14 absorbieren im typischen Bereich von 30—50 ppm und erscheinen auch im off-resonance-entkoppelten Spektrum als unaufgespaltene Singulets. Die wichtigste Information besteht zweifellos in den charakteristisch hohen Werten der heteronuklearen  $^{13}\text{C}$ — $^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten von C-7 und C-8, welche den Cyclopropanring eindeutig beweisen. Im Hochfeldbereich des unentkoppelten FT- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums treten das Signal von C-7 als Dublett mit einer Kopplung von  $J_{^{13}\text{C}-^1\text{H}} = 178$  Hz und das Signal von H-8 als Triplet mit  $J_{^{13}\text{C}-^1\text{H}} = 165$  Hz auf.

Die Lage der Carbonylbande bei  $1747\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum von **10** erklärt sich dadurch, daß offenbar die bathochrome Verschiebung durch den Cyclopropanring geringfügiger ist als die hypsochrome Verschiebung durch die hohe Spannung des fünfgliedrigen Ringes C, die sich aus der Fusion mit drei anderen Ringen ergibt.

Durch  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion von **10** ist die 6-Hydroxy-Verbindung **11** zugänglich, deren  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum nun tatsächlich das erwartete *AMX*-System der Cyclopropanprotonen im Bereich von 0,39—1,59 ppm aufweist. Das Vierlinien-Signal bei relativ tiefstem Feld ( $\delta = 1,59$ ) kann nur von H-7 stammen, da das vicinale C-Atom eine Hydroxylgruppe trägt. Die Kopplungskonstanten von  $J = 8,5$  Hz und  $J = 3,4$  Hz entsprechen den bekannten Werten für vicinale *cis*- bzw. *trans*-Kopplung im Cyclopropanring und ermöglichen daher die Zuordnung des Quartetts bei  $\delta = 0,88$  ppm zu H-8 b und bei  $\delta = 0,39$  zu H-8 a. Der

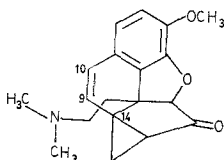


11

Wert der geminalen Kopplungskonstante von  $J_{8a, 8b} = (-) 5,6$  Hz ist ebenfalls für den Dreiering typisch. Diese Ergebnisse wurden auch durch INDOR-Experimente bestätigt.

H-5 und H-6 bilden ein *AB*-System mit scharfen Dubletts bei  $\delta = 4,48$  bzw.  $\delta = 4,16$  ppm. Aufschlußreich ist dabei die Tatsache, daß zwischen H-6 und H-7 keine Kopplung gegeben ist. Daraus geht nämlich hervor, daß die OH-Gruppe am C-6 *cis* zum Äthersauerstoff stehen muß (6*S*-Konfiguration), weil nur dann der Diederwinkel zwischen H-6 und H-7  $85^\circ$  beträgt, wie die Betrachtung des *Dreiding*-modells zeigt. Die Kopplungskonstante  $J_{5,6} = 6$  Hz ist bei der Bestimmung der Konfiguration am C-6 nicht relevant, weil ihr Wert sowohl mit der 6*S*- ( $\varphi = 20^\circ$ ) als auch mit der 6*R*-Konfiguration ( $\varphi = 140^\circ$ ) vereinbar wäre. Die Zuordnung des bei höherem Feld gelegenen *AB*-Dubletts zu H-6 ergibt sich aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in *DMSO-d*<sub>6</sub>, in dem dieses Signal durch Kopplung mit dem Hydroxyl-Proton eine zusätzliche Dublettierung erfährt, die nach Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  verschwindet.

Da das Keton **10** aus einem substituierten (5 $\alpha$ ,13 $\beta$ ,14 $\beta$ )-4,5-Epoxyhasubanan-6-on mit dem N am C-14 entsteht, schien es uns notwendig, noch einen Beweis für das Vorliegen eines Codeinon-Derivates mit dem N am C-9 zu erbringen. Dazu wurde **10** mit  $\text{CH}_3\text{J}$  in das Methojodid übergeführt, das auch ohne Umwandlung in die entsprechende quartäre Base, nur durch kurzes Erwärmen mit Lauge, den *Hofmann*-Abbau erleidet, worauf das Methin **12** in hoher Ausbeute gewonnen werden kann.



12

Das UV-Spektrum von **12** zeigt, daß der Cyclopropanring offensichtlich nicht zur Übertragung der Konjugation auf die Carbonylgruppe in der Lage ist und auch nur in geringem Maße zur Verlängerung der Konjugationskette des Styrolsystems beiträgt, da in bezug auf das Dihydrocodeinonmethin nur eine bathochrome Verschiebung der langwelligeren Schulter um 5 nm eintritt ( $\lambda_{\text{max}} = 305$  nm,  $\epsilon = 6100$ ) und die charakteristischen Werte der zweifach konjugiert ungesättigten „ $\beta$ -Methine“ ( $\lambda_{\text{max}} = 320$  nm,  $\epsilon = 11200$ ) bei weitem nicht erreicht werden.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **12** verursachen die beiden olefinischen Protonen weiter nicht aufgespaltene Dubletts bei  $\delta = 6,73$  (H-10) und  $\delta = 5,60$  (H-9), woraus hervorgeht, daß das C-14 quartär ist. Die damit belegte Teilstruktur schließt aus, daß das C-14 als Haftstelle

des Stickstoffs im Ausgangsprodukt **10** in Frage kommt. Die Cyclopropan-Protonen von **12** absorbieren — wie schon beim Keton **10** beobachtet — offensichtlich unter dem Einfluß der Carbonylgruppe bei relativ tiefem Feld ( $\delta = 1,87$ ), sind jedoch in dem entsprechenden Alkohol, der durch *Hofmann*-Abbau von **11** zugänglich ist, wieder im erwarteten Bereich von 0,8—1,1 ppm zu finden.

Für die Aufnahme und Diskussion der  $^{13}\text{C}$ -FT-NMR-Spektren sind wir Herrn Dr. *E. Haslinger* (Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien) und für das INDOR-Spektrum Herrn Dr. *G. Schulz* (Sandoz-Forschungsinstitut, Wien) zu großem Dank verpflichtet. Herrn Doktor *G. Hanel* verdanken wir die Massenspektren.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an KBr-Preßlingen mit dem Spektrometer Perkin-Elmer 237, die der UV-Spektren mit dem Spektrometer Beckman DK-2. Die NMR-Spektren wurden mit den Geräten Spektrometer XL-100, Ha-100 und T-60 (Varian) unter Verwendung von *TMS* als innerem Standard aufgezeichnet, die Massenspektren mit dem Varian MAT 111. Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak*, Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien, ausgeführt. Alle sterischen Betrachtungen und Winkelmessungen erfolgten an *Dreidring*modellen.

#### (5 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,13 $\beta$ ,14 $\beta$ )-4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-9-sulfooxyhasubanan-6-on (**7**)

20 g (5 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,13 $\beta$ ,14 $\beta$ )-4,5-Epoxy-9-hydroxy-3-methoxy-17-methylhasubanan-6-on-hydrochlorid (**6 a**·HCl)<sup>6</sup> werden in 100 ml wasserfr. Methanol und 180 ml frisch destill. Dimethylsulfat suspendiert und im Vak. am absteigenden Kühler unter Feuchtigkeitsausschluß ganz langsam erwärmt. Nach dem Abdestillieren des Methanols steigert man die Badtemp. allmählich auf 100—110°, wobei jedoch 120° nicht überschritten werden sollen. Sobald der Rückstand nur mehr etwa 80 ml beträgt, saugt man das ausgeschiedene **7** ab und wäscht mehrmals mit Methanol; Schmp. 260—265° (Zers.), Ausb. 90%.

Reinigung: Man bereitet eine Lösung von 500 mg Rohprodukt in 6 ml gekühlter 1*N*-NaOH, schüttelt diese unverzüglich mit Benzol aus und säuert sofort darauf wieder mit 4 ml gekühlter 6*N*-HCl an. Nach einigen Stdn. scheidet sich **7** in farblosen Nadeln ab, die auch nach dem Trocknen im Vakuumexsiccator noch 0,5 Mol Kristallwasser enthalten. Ausb. 60%.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ . Ber. C 53,45, H 5,48, N 3,46,  $\text{CH}_3\text{O}$  7,67.  
Gef. C 53,39, H 5,48, N 3,39,  $\text{CH}_3\text{O}$  7,89.

Gewichtsverlust nach 5stdg. Trocknen bei 140° (0,1 Torr): 2,37%  
Ber.: 2,23%

IR (KBr): 1735  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1270  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).



NMR (*DMSO-d*<sub>6</sub>): arom. H: *AB*-Syst.,  $\delta = 6,81$  (2); H-5: s,  $\delta = 5,28$  (1); H-9: dd,  $\delta = 4,88$  (1); arom. —OCH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 3,83$  (3); —NCH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 3,08$  (3).

NMR (NaOD + D<sub>2</sub>O): —NCH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 2,50$  (3).

(5 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,13 $\beta$ ,14 $\beta$ )-9-Acetyloxy-4,5-epoxy-3-methoxy-17-methylhasubanan-6-on (**6 c**)

a) Eine Suspension von 400 mg **7** in 50 ml absol. Methanol wird mit 1 g wasserfr. Natriumacetat versetzt, worauf Lösung eintritt. Man erhitzt 8 Stdn. unter Rückfluß und dampft im Vak. ein. Der Rückstand wird in 3 ml 1*M*-Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung aufgenommen und mit Benzol extrahiert. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch präparative *DC* an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> unter Verwendung von Benzol—Triäthylamin (95 + 5) als Laufmittel. Aus der Zone mit der größten Wanderungsgeschwindigkeit kann man 220 mg **6 c** als farbloses Öl gewinnen; Ausb. 67%.

b) 320 mg **6 a**<sup>6</sup> werden mit 1 g wasserfr. Natriumacetat und 5 ml Essigsäureanhydrid 1 Stde. auf 100° (Badtemp.) erhitzt. Man dampft ein, nimmt in 2 ml Wasser auf und extrahiert mit Benzol. Nach präp. *DC* läßt sich **6 c** als farbloses, nicht kristallisierendes Öl isolieren; Ausb. 60%.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): arom. H: *AB*-Quartett,  $\delta = 6,67$  (2); H-9: dd,  $\delta = 5,50$  (1); H-5: s,  $\delta = 4,77$  (1); —OCH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 3,93$  (3); —NCH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 2,47$  (3); CH<sub>3</sub>CO: s,  $\delta = 2,03$  (3).

*Hydrolyse von 7*

202,8 mg **7** wurden mit 10 ml Wasser unter Rückfluß allmählich gelöst. Nach 1½ Stdn. wurde mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung alkalisch gemacht und mit Benzol extrahiert. Durch Eindampfen konnte **6 a** isoliert werden; Ausb. 80%.

Die wäßr. Lösung wurde mit HCl angesäuert, erwärmt und mit BaCl<sub>2</sub>-Lösung gefällt. Die Auswaage an BaSO<sub>4</sub> betrug 110,6 mg, ber.: 94,5%.

7,14-Cyclo-dihydro-codeinon (**10**)

10,8 g **7** werden in 60 ml 2*N*-NaOH gelöst und 30 Min. am sied. Wasserbad erhitzt. Man extrahiert mit Benzol, wäscht 2mal mit Wasser, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft im Vak. zur Trockne ein. Die Kristallisation aus Äthylacetat ergibt 4,4 g derbe Kristalle, Schmp. 177—178° (Ausb. 55%). Durch präparative Trennung der Mutterlaugenprodukte an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> mit Benzol—Triäthylamin (95 + 5) kann man die Ausb. auf 70% steigern<sup>14</sup>.

$[\alpha]_D^{21} = + 26,2^\circ$ .

IR (KBr): 1747 cm<sup>-1</sup> (C=O).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): arom. H: s,  $\delta = 6,73$  (2); H-5: s,  $\delta = 4,50$  (1); —OCH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 3,87$  (3); —NCH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 2,50$  (3).

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (297,36). Ber. C 72,71, H 6,44, N 4,71.

Gef. C 72,60, H 6,46, N 4,83.

*MG* 297 (massenspektr.)

(6*S*)-7,14-Cyclo-dihydro-codein (**11**)

1,4 g **10** in 15 ml Methanol werden portionenweise mit 0,3 g NaBH<sub>4</sub> versetzt. Nach 3 Stdn. dampft man im Vak. zur Trockne ein, nimmt in

3 ml Wasser auf und extrahiert mehrmals mit Benzol. Durch Kristallisation aus *P* $\ddot{A}$  (40—60°) erhält man feine Nadeln, die bei 55—56° schmelzen; Ausb. 90%.

IR (KBr): 3440  $\text{cm}^{-1}$  (—OH).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): arom. H: s,  $\delta = 6,70$  (3); H-5: *AB*-d,  $\delta = 4,48$  (1), ( $J_{5,6} = 6$  Hz); H-6: *AB*-d,  $\delta = 4,16$  (1), ( $J = 6$  Hz); —OCH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 3,86$  (3); H-10 $\beta$ : d,  $\delta = 3,23$  (1), ( $J_{10\alpha,10\beta} = 18$  Hz); H-9: d,  $\delta = 2,90$  (1), ( $J_{9,10\alpha} = 6,3$  Hz); H-10 $\alpha$ : qu,  $\delta = 2,48$  (1), ( $J_{10\alpha,10\beta} = 18$  Hz,  $J_{9,10\alpha} = 6,3$  Hz); H-7: qu,  $\delta = 1,59$  (1), ( $J_{7,8a} = 3,4$  Hz;  $J_{7,8b} = 8,5$  Hz); H-8b: qu,  $\delta = 0,88$  (1), ( $J_{7,8b} = 8,5$  Hz;  $J_{8a,8b} = (-) 5,6$  Hz); H-8a: qu,  $\delta = 0,39$  (1), [ $J_{7,8a} = 3,4$  Hz;  $J_{8a,8b} = (-) 5,6$  Hz].

#### 7,14-Cyclo-dihydrocodeinon-methojodid (10 · CH<sub>3</sub>J)

300 mg **10** werden in 2 ml CH<sub>3</sub>J + 5 ml Methanol am Wasserbad erwärmt. Nach 15 Min. dampft man ein und kristallisiert aus Wasser. Farblose, derbe Nadeln, Schmp. 236—238° (Zers.), Ausb. 90%.

IR (KBr): 1751  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

NMR (*DMSO-d*<sub>6</sub>): arom. H: *AB*-Syst.,  $\delta = 6,87$  (2); H-5: s,  $\delta = 5,03$  (1); —OCH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 3,77$  (3); — $\overset{\oplus}{\text{N}}$ —CH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 3,50$  (3); — $\overset{\oplus}{\text{N}}$ —CH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 3,37$  (3).

#### 7,14-Cyclo-dihydrocodeinon-methin (12)

700 mg **10** · CH<sub>3</sub>J werden in 10 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und mit 4 ml 10*N*-NaOH 10 Min. am Wasserbad erhitzt. Man extrahiert mit Benzol, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft im Vak. zur Trockne ein. Farbloses, nicht kristallisierendes Öl, Ausb. 460 mg (93%).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): arom. H: s,  $\delta = 6,73$  (2); H-10: d,  $\delta = 6,73$  (1), ( $J = 9,5$  Hz); H-9: d,  $\delta = 5,60$  (1), ( $J = 9,5$  Hz); H-5: s,  $\delta = 4,87$  (1); —OCH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 3,93$  (3); —N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: s,  $\delta = 2,20$  (6).

#### 7,14-Cyclo-dihydrocodeinonmethin-methojodid (12 · CH<sub>3</sub>J)

450 mg **12** werden mit 2 ml CH<sub>3</sub>J 10 Min. gelinde erwärmt. Dann dampft man zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in wenig Methanol auf; farblose Kriställchen, Schmp. 229°, Ausb. 90%.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 274 nm (7530); 305 nm (6100),  
 $\lambda$  ( $\epsilon$ ) = 315 nm (5700); 320 nm (5100).

IR (KBr): 1730  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

NMR (*DMSO-d*<sub>6</sub>): arom. H: s,  $\delta = 6,89$  (2); H-10: d,  $\delta = 6,87$  (1), ( $J = 9,5$  Hz); H-9: d,  $\delta = 5,78$  (1), ( $J = 9,5$  Hz); H-5: s,  $\delta = 5,15$  (1); —OCH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 3,81$  (3); — $\overset{\oplus}{\text{N}}$ (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>: s,  $\delta = 3,05$  (9).

#### (6*S*)-7,14-Cyclo-dihydrocodein-methojodid (11 · CH<sub>3</sub>J)

Darstellung analog **12** · CH<sub>3</sub>J aus **11**. Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 240—242°.

IR (KBr): 3610  $\text{cm}^{-1}$  (—OH).

*(6S)-7,14-Cyclo-dihydrocodein-methin*

160 mg  $\mathbf{11} \cdot \text{CH}_3\text{J}$  in 3 ml Wasser werden mit 3 ml 2N-NaOH 15 Min. auf 110—120° erhitzt. Man extrahiert mit Benzol und kristallisiert aus Methanol. Farblose Kriställchen, Schmp. 114—115°; Ausb. 70 mg (62%).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): arom. H: s,  $\delta = 6,67$  (2); H-10: d,  $\delta = 6,53$  (1), ( $J = 9,5$  Hz); H-9: d,  $\delta = 5,49$  (1), ( $J = 9,5$  Hz); H-5: d,  $\delta = 4,74$  (1), ( $J = 6$  Hz); H-6: d,  $\delta = 4,23$  (1), ( $J = 6$  Hz);  $-\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,85$  (3);  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ : s,  $\delta = 2,17$  (6); H-7: qu,  $\delta = 1,70$  (1); H-8b: qu,  $\delta = 1,10$  (1); H-8a: t,  $\delta = 0,80$  (1).

## Literatur

- <sup>1</sup> S. Okuda, K. Abe und M. Onda, Chem. Pharm. Bull. [Japan] **16**, 1124 (1968).
- <sup>2</sup> R. Allen und G. Kirby, Chem. Comm. **1970**, 1346.
- <sup>3</sup> R. Allen und G. Kirby, Chem. Comm. **1971**, 1121.
- <sup>4</sup> K. Abe, M. Onda und S. Okuda, J. Chem. Soc. Perkin I, **1973**, 316.
- <sup>5</sup> W. Fleischhacker und H. Markut, Mh. Chem. **103**, 1066 (1972).
- <sup>6</sup> W. Fleischhacker, H. Gruber und F. Vieböck, in Vorbereitung.
- <sup>7</sup> K. Abe, Y. Nakamura und M. Onda, Chem. Pharm. Bull. [Japan] **17**, 1917 (1969).
- <sup>8</sup> S. Fränkel und M. Cornelius, Ber. dtsh. chem. Ges. **51**, 1661 (1918).
- <sup>9</sup> C. Linder und J. Fishman, J. Med. Chem. **16**, 553 (1973).
- <sup>10</sup> Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, 4. Aufl., **4/3**, 89 (1971).
- <sup>11</sup> J. Pierre und P. Arnaud, Bull. Soc. Chim. France **1966**, 1040.
- <sup>12</sup> F. Wehrli, Chem. Comm. **1973**, 379.
- <sup>13</sup> W. Fleischhacker und H. Markut, Mh. Chem. **102**, 579 (1971).
- <sup>14</sup> W. Fleischhacker und A. Klement, in Vorbereitung.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Doz. Dr. W. Fleischhacker  
Institut für Pharmazeutische Chemie  
Universität Wien  
Währinger Straße 10  
A-1090 Wien  
Österreich