

Über die Reaktion des (5 α ,9 α ,13 β ,14 β)-3-Methoxy-17-methyl-9-sulfooxy-4,5-epoxyhasubanan-6-ons mit Alkalien*

Von

Wilhelm Fleischhacker und Alfred Klement

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 31. März 1976)

Reaction of (5 α ,9 α ,13 β ,14 β)-3-methoxy-17-methyl-9-sulfooxy-4,5-epoxyhasubanan-6-one with Alkali

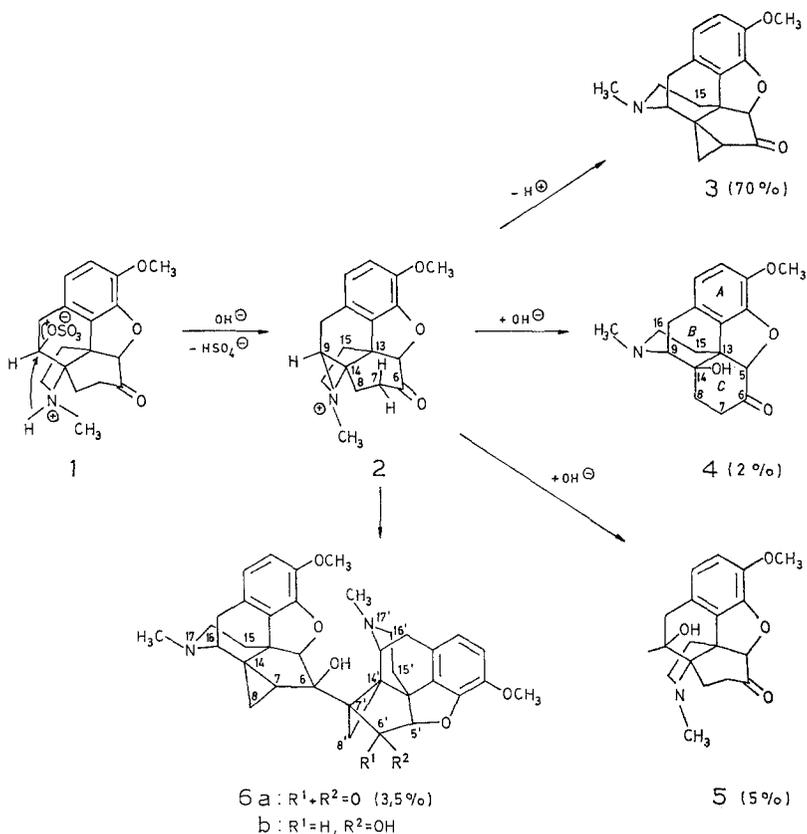
Treatment of the 9-sulfooxy-4,5-epoxy-hasubananone **1** with alkali leads not only to the cyclopropane derivative **3** but also to the new compounds **4**, **6 a**, **9** and **10**. Structural assignments are based on IR and NMR spectral data and on chemical conversions. Some considerations on the mechanism of this reaction are described.

Wir haben erst kürzlich über die Synthese des 4,5-Epoxyhasubanan-derivates **1** berichtet¹. Aus diesem Schwefelsäurehalbestere kann man durch Erhitzen mit Lauge das 7,14-Cyclodihydro-codeinon (**3**) in einer Ausbeute von etwa 70% gewinnen, das sich als Zwischenprodukt für die Herstellung mehrerer neuartiger Morphin-Derivate mit ganz außerordentlicher analgetischer Aktivität erwiesen hat^{1, 2}. Darüber hinaus hat die Isolierung der Nebenprodukte gezeigt, daß bei dieser Reaktion noch vier weitere interessante Verbindungen entstehen, die bisher noch nicht bekannt waren, und die auch einen tieferen Einblick in den Ablauf der Reaktion gestatten. In der vorliegenden Untersuchung berichten wir über die Trennung und Isolierung sämtlicher Produkte der Umsetzung von **1** mit Alkalien sowie die Strukturermittlung und das reaktive Verhalten der neuen Substanzen.

Die Umsetzung von **1** mit Alkalien wird zweifellos durch den Abgang der Sulfatgruppe eingeleitet, worauf der im alkalischen Medium deprotonierte Pyrrolidinstickstoff am C-9 nucleophil angreift und einen Aziridinring schließt (**2**). Neben der Abspaltung eines Protons vom C-7, die das

* Herrn Prof. Dr. M. Pailer mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

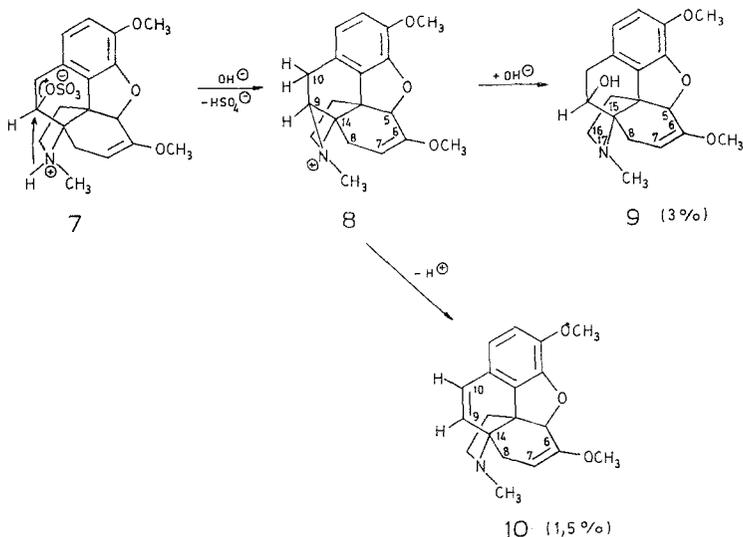
Cyclopropanderivat **3** ergibt¹, sollte die Substitution von **2** am C-9 oder C-14 durch Hydroxidion zu den Hydroxyderivaten **4** bzw. **5** führen, bei denen durch den in bezug auf den Stickstoff rückseitigen Angriff des Hydroxidions die OH-Gruppen die α -Stellung* einnehmen müßten. In der Tat gelang es auch, die beiden erwarteten Substanzen unter den Nebenprodukten aufzufinden.



Darüber hinaus konnten noch das Dimere **6 a** sowie die beiden Methyl-enolate **9** und **10** isoliert werden. Die beiden letztgenannten

* In der Morphin-Reihe wird die relative räumliche Stellung von Substituenten durch die Bezeichnung α bzw. β gekennzeichnet. Von *T. Rüll* (Bull. Soc. chim. France **1963**, 586; Fußnote auf S. 590) stammt der Vorschlag „die bei den Steroiden geltende Übereinkunft bezüglich der Seiten α und β auf die Morphinreihe auszudehnen“. Den Zusammenhang zwischen den beiden Naturstoffklassen stellt die (—)-*cis*-[2-Methyl-2-carboxy-cyclohexyl-(1)]-essigsäure her, die bei der Bestimmung der Absolutkonfiguration der Morphinalkaloide als Relais-Substanz diente [*J. Kalvoda, P. Buchschacher* und *O. Jeger*, Helv. chim. acta **38**, 1847 (1955)].

Verbindungen entstehen aus dem Enoläther 7, der stets als unvermeidliche Beimengung von 1 auftritt¹. Die Trennung der Reaktionsprodukte erfolgte nach Abtrennung der Hauptmenge von 3 durch Kristallisation mit Hilfe der *PSC* an Aluminiumoxid.



(14*R*)-14-Hydroxy-7,8-dihydro-codeinon (4)

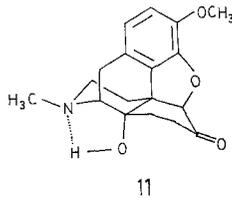
Bei dieser Verbindung handelt es sich um ein bisher noch nicht beschriebenes Derivat des *B/C-trans*-Codeins, das aus der Zone mit der geringsten Wanderungsgeschwindigkeit in einer Ausbeute von etwa 2% isolierbar ist.

Die Struktur von 4 kann aus spektroskopischen und chemischen Befunden erschlossen werden. Im IR-Spektrum weist der Wert der OH-Valenzschwingung (3508 cm^{-1}) auf eine Hydroxylgruppe hin, die

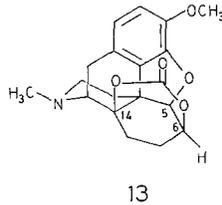
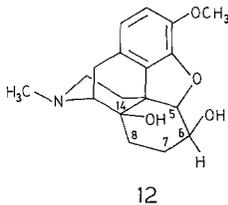
Da das C-15 im natürlichen (—)-Morphin die gleiche räumliche Lage einnimmt wie die Methylgruppe am C-10 der natürlichen Steroide, wurde aus Analogiegründen auch diese Position als β -ständig bezeichnet. Daher kommt im (—)-Morphin und allen seinen Derivaten den Substituenten, die *cis* zur Iminoäthanobrücke stehen, die β -Stellung zu; umgekehrt kann man daraus ableiten, daß „ α “ die *cis*-Stellung zum aromatischen Ring A bzw. zum Äthersauerstoff bedeutet. Dieses Bezeichnungssystem wird von den meisten Autoren und auch den Registern der Chemical Abstracts verwendet und wurde auch auf das Hasubanan übertragen.

Es soll allerdings nicht unerwähnt bleiben, daß *H. Rapoport* [Helv. **51**, 381 (1968)] — ebenfalls „in Analogie zur Steroidreihe“ — die gegenteilige Bezeichnung anwendet.

nur ganz schwache Wasserstoffbrücken bildet. Für ihre tertiäre Natur spricht die Beobachtung, daß **4** selbst bei mehrstündigem Erhitzen mit Acetanhydrid und wasserfreiem Na-Acetat nicht acetyliert wird, sowie der Umstand, daß im NMR-Spektrum neben dem Singulett von H-5 kein Signal eines Protons geminal zu einer Hydroxylgruppe im charakteristischen Tieffeldbereich aufscheint. Da sich die Substanz von dem schon seit langem in arzneilicher Verwendung stehenden „Oxycodon“ (**11**) eindeutig unterscheidet, ist die Annahme der Struktur **4** naheliegend.



Der Beweis für die Stellung der OH-Gruppe am C-14 in der α -Position* und damit für die *trans*-Verknüpfung der Ringe *B* und *C* wurde in folgender Weise geführt: Reduktion des Ketons **4** mit NaBH_4 gab ein Diol **12**, in dem die OH-Gruppe am C-6 sich als α -konfiguriert erwies. Dies folgte aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, in welchem die Kopplungskonstante $J_{5,6} = 4,8 \text{ Hz}$ nach den bekannten Erfahrungswerten auf



einen Diederwinkel von $40\text{--}65^\circ$ bzw. $110\text{--}130^\circ$ zwischen H-5 und H-6 schließen ließ. Am *Dreidringmodell* von **12** kann man nun tatsächlich einen Diederwinkel von 60° beobachten, während in der entsprechenden 6β -Hydroxyverbindung $\varphi = 180^\circ$ beträgt, was zu einer Kopplungskonstante $J_{5,6}$ von $9,5\text{--}14 \text{ Hz}$ Anlaß geben müßte.

Um nun weiter zu prüfen, ob die in 1,4-Stellung des in einer starren Wannensform vorliegenden Ringes *C* angeordneten Hydroxylgruppen am C-6 und C-14 zueinander *cis*-ständig sind, versuchten wir die Umsetzung mit Phosgen in Pyridin; sie führte zu einem Produkt vom Schmp. $199\text{--}200^\circ$, das auf Grund des massenspektrometrisch bestimm-

* Vgl. Fußnote * auf S. 1030.

ten Molekulargewichtes sowie der charakteristischen Carbonylbande bei 1744 cm^{-1} als der cyclische Kohlensäureester **13** identifiziert werden konnte.

Dazu kommt noch der Befund, daß die im IR-Spektrum von **12** vorhandenen Peaks der beiden Hydroxylgruppen bei 3455 bzw. 3208 cm^{-1} im IR-Spektrum von **13** nicht mehr aufscheinen. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum enthält ein im *A*-Teil multipllettisch aufgespaltenes *AB*-System von H-5 und H-6. Während die chemische Verschiebung von H-5 in bezug auf **12** nahezu unverändert ist, zeigt das H-6 erwartungsgemäß einen „acylation shift“ von $0,32\text{ ppm}$. Damit schließt sich die Beweiskette um die Konfigurationen in **12**.

Es sei noch erwähnt, daß *Takeda et al.*³ **12** bei der Hydroborierung von Neopin in einer Ausb. von $4,2\%$ erhalten haben. Die Autoren gründeten ihre Strukturannahme auf den durch das NMR-Spektrum gegebenen Befund, daß eine Hydroxylgruppe an einem tertiären C-Atom steht und vor allem auf die Tatsache, daß die Substanz sich als nicht identisch mit 14-Hydroxydihydrocodein erwies, zumal die Konfiguration am C-6 durch die Ausgangsverbindung gegeben war.

Bei dem Versuch, das Keton **4** durch Erhitzen mit CH_3J oder $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ am Stickstoff zu methylieren, zeigte sich, daß die Substanz nicht in das quartäre Ammoniumsalz überführbar ist, nicht einmal durch Behandlung mit Fluorsulfonsäuremethylester. Dieser Befund ist vollkommen unerwartet, da die sehr geringe Ausbeute bei der N-Methylierung des am C-14 epimeren **11** auf die intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen der 14-Hydroxygruppe und dem Stickstoff zurückgeführt wurde^{4, 5}, die bei **4** nicht vorhanden sein kann. Die Erklärung könnte in einer sterischen Hinderung des Stickstoffs durch das H-8 β liegen, die am *Dreidungsmodell* deutlich erkennbar ist. Diese These wird durch einen NMR-spektroskopischen Befund gestützt: *Ginsburg* und *Philipsborn*⁶ konnten in einer Untersuchung über 6,14-*endo*-Äthentetrahydrothebaine, die in bezug auf C-7 und C-8 konformativ den *B/C-trans*-Morphinen, und damit auch **4**, vollkommen entsprechen, den beträchtlichen Einfluß der Elektronendichte am Stickstoff auf die chemische Verschiebung des H-8 β im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigen, womit die räumliche Nähe dieser beiden Atome deutlich gemacht wird.

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

Diese Verbindung ist ebenso wie **4** ein Produkt des nucleophilen Angriffs des Hydroxidions auf das Aziridiniumion **2** und entsteht bei der Einwirkung von Alkalien auf **1** in einer Ausb. von etwa 5% . Da **5** das unmittelbare Ausgangsprodukt für die Darstellung des Schwefelsäureesters **1** ist, kann man es bei einer gezielten Herstellung des Cyclopropanderivates **3** immer wieder in den Reaktionsprozeß zurückführen, wodurch sich noch eine geringfügige Erhöhung der Ausb. an **3** ergibt.

6'-Dehydro-(6,7')-bi-(7,14-cyclo-7,8-dihydro-codein-yl) (**6 a**)

6 a wird bei der Behandlung von **1** mit Lauge oder Na-Methoxid als Nebenprodukt gebildet und kann in einer Ausbeute von 3,5% isoliert werden. Das Massenspektrum mit einem Molekülionenpeak bei $m/e = 594$ wies auf die unerwartete Tatsache hin, daß es sich bei dieser Verbindung um ein Dimerisierungsprodukt handelt, wobei als monomerer Grundkörper vor allem das Cyclopropanderivat **3** mit einem Molgewicht von 297 in Betracht kam. Da einerseits im IR-Spektrum eine Carbonylbande bei 1743 cm^{-1} (gespanntes Fünfringketon) und eine Hydroxylbande bei 3460 cm^{-1} auftreten und andererseits die Verdoppelung einiger charakteristischer Signale im NMR-Spektrum auf ein unsymmetrisches Dimeres hinweist, mußte an ein Produkt gedacht werden, das durch Aldoladdition von 2 Molekülen **3** zustande kommt; die Reaktionsbedingungen wären jedenfalls dafür günstig.

Allerdings ist es uns nicht gelungen, ausgehend von **3** durch Erhitzen mit alkoholischer Lauge auch nur geringste Mengen von **6 a** zu erhalten. Diese Beobachtung zwingt zu der Annahme, daß die Aldoladdition der Dreiringbildung vorausgeht und entweder das Sulfooxyketon **1** oder aber — was viel wahrscheinlicher ist — das Aziridiniumion **2** das Nucleophil darstellen. Die elektrophile Komponente bei der Aldoladdition müßte allerdings in jedem Fall das Keton **3** sein, weil die im Additionsprodukt vorliegende Hydroxylgruppe auf die α -ständige Methylengruppe nicht acidifizierend wirkt, so daß die Voraussetzungen für die Cyclopropanringbildung nicht mehr gegeben wären.

Die wichtigste Bestätigung für die angenommene Struktur **6 a** liefern die Signale der Cyclopropanprotonen im NMR-Spektrum, die ein nicht weiter aufgespaltenes *AB*-System sowie ein *AMX*-System verursachen müßten. Da nach unseren früheren Erfahrungen¹ mit Cyclopropylketonen in diesen die Cyclopropanprotonen nicht unter 1,5 ppm absorbieren und daher von den Signalen der aliphatischen Protonen überlagert werden, war es naheliegend, die Untersuchung am entsprechenden Diol **6 b** vorzunehmen, das durch Reduktion von **6 a** mit NaBH_4 gewonnen wurde.

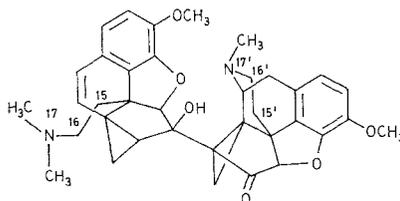
Das NMR-Spektrum von **6 b** harmoniert nun tatsächlich mit der angenommenen Struktur, da bei extrem hohem Feld ($\delta = 0,30$) das *AB*-System der beiden Protonen am C-8' zentriert ist, das nicht im geringsten weiter aufgespalten ist. Dadurch wird die quartäre Natur von C-7' bewiesen, was auch erklärt, daß **6 b** nicht die der Aldoladdition meist folgende Wasserabspaltung zum entsprechenden α,β -ungesättigten Keton erleiden kann. Der Wert der geminalen Kopplungskonstanten $J_{8\alpha',8\beta'} = (-) 5,5\text{ Hz}$ ist neben der chemischen Verschiebung für den Dreiring besonders charakteristisch.

Ein weiteres bedeutsames Argument für die Struktur **6 b** besteht im Nachweis, daß das C-6 kein H trägt, was sich im Fehlen einer Kopplung des H-5 manifestiert. Da sich die Signale der drei Protonen am

C-5, C-5' und C-6' im Deuteriochloroform-Spektrum überlagern, wurde auch das NMR-Spektrum einer Lösung in Hexadeuterobenzol registriert, in dem das *AB*-System von H-5' und H-6' einerseits und das Singulett von H-5 andererseits deutlich getrennt erscheinen. Für die Interpretation ist auch die zusätzliche Aufspaltung des *AB*-Dubletts von H-6' durch das Hydroxylproton aufschlußreich, die nach H/D-Austausch verschwindet.

Zur Konfiguration am C-6 in **6 a** bzw. **6 b** wäre zu sagen, daß alle bisherigen Erfahrungen dafür sprechen, daß bei der Aldoladdition das Nucleophil von der „ β' “-Seite das C-6 angreift, so daß die Hydroxylgruppe zwangsläufig in die α -Position gelangt; dadurch nimmt der unverhältnismäßig große Substituent auch die stabilere pseudoäquatoriale Lage ein.

Die Stellung der Hydroxylgruppe am C-6' in **6 b** wäre theoretisch aus der Kopplungskonstante $J_{5',6'} = 6,3$ Hz ableitbar. Das *Dreiding*-modell zeigt jedoch, daß bei α -Stellung der OH-Gruppe der Diederwinkel $\varnothing = 25^\circ$ und gegebenenfalls bei β -Stellung $\varnothing = 145^\circ$ beträgt. Nach der *Karplus—Conroy*-Beziehung sind jedoch für diese Winkelgrößen praktisch die gleichen Erfahrungswerte der Kopplungskonstanten bekannt. Man kann aber wohl in Analogie zum entsprechenden monomeren Carbinol¹, in dem die α -Stellung der Hydroxylgruppe eindeutig bewiesen ist, auch bei **6 b** dieselbe Position annehmen.



14

Bestens im Einklang mit der Struktur **6 a** stehen auch die Ergebnisse einiger Umsetzungen dieser Verbindung. Bei der Methylierung mit überschüssigem CH_3J und selbst mit Fluorsulfonsäuremethylester zeigt sich, daß von den beiden Stickstoffen nur einer methylierbar ist. Nach Modellbetrachtungen kommt man zu dem Schluß, daß zweifellos der Stickstoff der „Ketonhälfte“, N-17', aus sterischen Gründen nicht alkylierbar ist. Daher führt auch der *Hofmann*-abbau zu dem halbseitigen Methin **14**, dessen NMR-Spektrum ein Singulett von zwei N— CH_3 -Gruppen bei $\delta = 2,13$ und ein weiteres N-Methyl-Signal bei $\delta = 2,37$ enthält. Erwartungsgemäß findet man im Tieffeldbereich nur ein *AB*-System von zwei olefinischen Protonen.

(5 α ,9 α ,13 β ,14 β)-4,5-Epoxy-9-hydroxy-3,6-dimethoxy-17-methyl-6,7-didehydro-hasubanan (9)

9 entsteht bei der Einwirkung von Alkalien auf das Sulfooxyketon 1 offensichtlich aus dem auch in gereinigten Produkten als unvermeidliche Beimengung enthaltenen Enolmethyläther 7¹. Die Beibehaltung der Konfiguration am C-9 ist als Hinweis dafür zu werten, daß auch bei dieser Reaktion ein Aziridiniumion (8) als Zwischenprodukt auftritt. Da dieses durch das Fehlen der Carbonylgruppe keine aktivierte Methylengruppe enthält, sind die Voraussetzungen zur Bildung eines Cyclopropanderivates in Analogie zu 3 nicht gegeben.

Die Struktur von 9 ergibt sich aus spektralen Daten sowie aus der leichten Überführbarkeit mit Säure in das zugehörige Keton 5.

Das IR-Spektrum weist ein Signal der Hydroxylgruppe bei 3558 cm⁻¹ sowie eine nur mittelstarke Bande bei 1681 cm⁻¹ auf, welche für die C=C-Valenzschwingung von Enoläthergruppierungen typisch ist. Diese Doppelbindung wird noch durch das NMR-Spektrum bestätigt, in dem das Signal des olefinischen Protons bei $\delta = 4,73$ zu finden ist und die Form eines verbreiterten Dubletts aufweist. Das *Dreiding*modell läßt nämlich erkennen, daß — in der eindeutig bevorzugten Konformation des Ringes C — der Diederwinkel mit dem H-8 β 20° und mit dem H-8 α 100° beträgt, was mit den zu beobachtenden Kopplungskonstanten von $J_{7,8\beta} = 6$ Hz und $J_{7,8\alpha} = < 1$ Hz in Einklang steht. Das H-9, das geminal zur Hydroxylgruppe steht, verursacht durch zusätzliche Kopplung mit dem Hydroxylproton ein Multiplett bei $\delta = 4,1$, das nach dem H/D-Austausch zu einem dublettischen Dublett vereinfacht wird.

(5 α ,13 β ,14 β)-4,5-Epoxy-3,6-dimethoxy-17-methyl-6,7,9,10-tetradehydro-hasubanan (10)

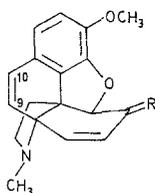
Das Styrolderivat 10 entsteht aus dem Aziridiniumion 8 durch Eliminierung eines Protons am C-10. Die Struktur der Substanz wurde sowohl auf spektroskopischem als auch auf chemischem Wege bestimmt.

Das IR-Spektrum weist die für die C=C-Valenzschwingungen von Enoläthergruppierungen charakteristische Bande bei 1680 cm⁻¹ auf. Zur weiteren Bestätigung dieser Teilstruktur findet man im NMR-Spektrum neben dem Singulett einer enolischen Methoxylgruppe bei $\delta = 3,53$ das dublettische Dublett von H-7 ($\delta = 4,66$), das durch Kopplung mit H-8 α ($J = 2,4$ Hz; $\varphi = 90^\circ$) und H-8 β ($J = 6,3$ Hz; $\varphi = 30^\circ$) zustande kommt. Das Signal von H-5 ist durch eine Homoallylkopplung mit H-8 α zu einem Dublett ($J = 1,6$ Hz) aufgespalten. Die $\Delta^{9,10}$ wird durch das weiter nicht aufgespaltene AB-System mit Dubletts bei $\delta = 6,41$ und $\delta = 5,98$ bewiesen, wobei das Signal bei tieferem Feld dem H-10 zuzuordnen ist.

Die Hydrolyse des Enoläthers 10 mit 6N-Säure führt zu dem entsprechenden Keton 15*, das bisher ebenfalls noch nicht beschrieben ist.

* Ohne Formelbild.

Bei der katalytischen Hydrierung des schon länger bekannten α,β -ungesättigten Enons **16 a** bzw. des entsprechenden Acetals **16 b** wird nämlich die 9,10-Doppelbindung vorzugsweise abgesättigt, so daß **15** niemals unter den Hydrierungsprodukten aufgefunden werden konnte⁷.



16 a: R=O
16 b: R=(OCH₃)₂

Ausgehend von **16 a** entsteht das Tetrahydroderivat als Hauptprodukt⁷, das auch bei der Hydrierung von **15** neben einem geringfügigen Anteil von Dihydrocodeinon-dihydromethin (aus der Allylaminhydrogenolyse) gebildet wird.

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 NMR-Spektren wurden mit dem Spektrometer Varian T-60 und die Massenspektren mit dem Varian MAT 111 aufgezeichnet. Alle sterischen Betrachtungen und Winkelmessungen erfolgten an *Dreidungsmodellen*.

*Umsetzung von (5 α ,9 α ,13 β ,14 β)-4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-9-sulfooxyhasuban-6-on (**1**)¹ mit Lauge*

10,8 g **1** werden in 60 ml 2N-NaOH gelöst und 30 Min. am sied. Wasserbad erhitzt. Man extrahiert mit Benzol, wäscht zweimal mit Wasser, trocknet über Na₂SO₄ und dampft im Vak. zur Trockne ein. Die Kristallisation des Rückstandes aus Äthylacetat ergibt 4,4 g **3** (Ausb. 55%).

Die Mutterlaugeprodukte werden durch präparative Schichtchromatographie an Aluminiumoxid (Fertigplatten) mit Benzol/Triäthylamin (95 + 5) getrennt; zweimal entwickeln:

Zone 1 (geringste Wanderungsstrecke): 170 mg **4** (Ausb. 2%). Zone 2: 1800 mg, Gemisch aus 2 Komponenten; durch Kristallisation aus Äthylacetat kann man 940 mg **3** gewinnen¹ (Ausb. 12%); die Mutterlauge wird durch neuerliche *PSC* an Kieselgel mit Benzol/Triäthylamin (95 + 5) getrennt: Zone 2/1: 320 mg **3** (Ausb. 4,3%); Zone 2/2: 500 mg **5** (Ausb. 5%). Zone 3: 260 mg **9** (Ausb. 3%). Zone 4: 280 mg **6 a** (Ausb. 3,5%). Zone 5: 120 mg **10** (Ausb. 1,5%).

(14R)-14-Hydroxy-7,8-dihydro-codeinon (4)

Aus Benzol feine farbl. Kriställchen, die bei 166—168° schmelzen.

IR (KBr): 3508 cm^{-1} (—OH); 1725 cm^{-1} (C=O).

NMR (CDCl_3): arom. H: AB-System, $\delta = 6,66$ (2) ($J_{1,2} = 8$ Hz); H-5: s, $\delta = 4,60$ (1); OCH_3 : s, $\delta = 3,81$ (3); NCH_3 : s, $\delta = 2,30$ (3).

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

Aus Methanol farbl., derbe Nadeln, Schmp. 167—168°, Ausb. 5%.

IR (KBr): 3550 cm^{-1} (OH); 1723 cm^{-1} (C=O).

NMR (CDCl_3): arom. H.: s, $\delta = 6,67$ (2); H-5: s, $\delta = 4,75$ (1); H-9: m, $\delta = 4,35$ (1); OCH_3 : s, $\delta = 3,89$ (3); NCH_3 : s, $\delta = 2,59$ (3); OH: d, $\delta = 1,60$ (1) ($J = 6$ Hz).

6'-Dehydro-(6,7')-bi(7,14-cyclo-7,8-dihydro-codein-yl) (6 a)

Aus Methanol feine farb. Nadeln, die bei 170—171° schmelzen; ab etwa 150° bilden sich jedoch durch Sublimation neue Nadeln, die dann bei 215—216° durchschmelzen.

$\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ (594,71) *MG* 594 (massenspekt.).

IR (KBr): 3460 cm^{-1} (OH); 1743 cm^{-1} (C=O).

NMR (CDCl_3): arom. H: s, $\delta = 6,61$ (2) und AB-Quartett, $\delta = 6,54$ (2) ($J = 8$ Hz); H-5, H-5', s, $\delta = 4,73$ (1) und s, $\delta = 4,50$ (1); OCH_3 : s, $\delta = 3,83$ (3) und s, $\delta = 3,80$ (3); NCH_3 : s, $\delta = 2,38$ (3) und s, $\delta = 2,35$ (3).

(5\alpha,9\alpha,13\beta,14\beta)-4,5-Epoxy-9-hydroxy-3,6-dimethoxy-17-methyl-6,7-didehydro-hasubanan (9)

Entsteht bei der Einwirkung von Lauge auf **1**; Ausb. 3%. Aus Methanol farbl. Kriställchen, Schmp. 154—155°.

IR (KBr): 3558 cm^{-1} (OH); 1681 cm^{-1} (C=C— OCH_3).

NMR (CDCl_3): arom. H: s, $\delta = 6,73$ (2); H-5: s, $\delta = 4,83$ (1); H-7: verbreitertes Dublett, $\delta = 4,73$ (1) ($J_{7,8} = 6$ Hz); H-9: m, $\delta = 4,10$ (1); arom. OCH_3 : s, $\delta = 3,90$ (3); enol. OCH_3 : s, $\delta = 3,50$ (3); NCH_3 : s, $\delta = 2,46$ (3).

(5\alpha,13\beta,14\beta)-4,5-Epoxy-3,6-dimethoxy-17-methyl-6,7,9,10-tetra-dehydro-hasubanan (10)

Ausb. 1,5%. Das Rohprodukt kristallisiert aus Methanol, ist jedoch darin selbst in der Hitze so schwer löslich, daß es daraus nicht umkristallisiert werden kann. Zur weiteren Reinigung löst man es daher in Dichlormethan/Methanol (2 + 1), filtriert und destilliert das CH_3OH wieder ab. Farblose Plättchen, Schmp. 219—220°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (311,38). *MG* 311 (massenspekt.).

IR (KBr): 1680 cm^{-1} (C=C— OCH_3).

NMR (CDCl_3): arom. H: s, $\delta = 6,66$ (2); H-10: AB-d, $\delta = 6,41$ (1) ($J_{9,10} = 10$ Hz); H-9: AB-d, $\delta = 5,98$ (1); H-5: d, $\delta = 5,06$ (1) ($J_{5,8\alpha} = 1,6$ Hz); H-7: dd, $\delta = 4,66$ (1) ($J_{7,8\alpha} = 2,4$ Hz, $J_{7,8\beta} = 6,3$ Hz); arom. OCH_3 : s, $\delta = 3,87$ (3); enol. OCH_3 : s, $\delta = 3,53$ (3); NCH_3 : s, $\delta = 2,49$ (3); H-8 β : q, $\delta = 2,40$ (1) ($J_{8\alpha, 8\beta} = 18$ Hz); H-8 α : m, $\delta = 1,82$ (1).

(14R)-14-Hydroxy-7,8-dihydro-codein (12)

70 mg **4** werden in 15 ml Methanol portionsweise mit 30 mg NaBH₄ versetzt. Nach 3 Stdn. dampft man im Vak. zur Trockne ein, nimmt in 1 ml Wasser auf und extrahiert mehrmals mit Benzol. Aus Benzol farbl. Kriställchen, Schmp. 217—219° (Lit. ³: 209—211°), Ausb. 70%.

IR (KBr): 3455 cm⁻¹ (—OH), 3208 cm⁻¹ (—OH).

NMR (CDCl₃): arom. H: s, δ = 6,66 (2); H-5: AB-System, δ = 4,40 (1) (*J*_{5,6} = 4,8 Hz); H-6: m, δ = 4,28 (1); OCH₃: s, δ = 3,80 (3); NCH₃: s, δ = 2,33 (3).

(14R)-6,14-0,0'-Carbonyl-14-hydroxy-7,8-dihydro-codein (13)

50 mg **12** in 1 ml wasserfr. Pyridin werden mit 1 ml einer 20proz. Lösung von COCl₂ in Toluol versetzt, worauf sich ein gelber Niederschlag bildet. Man läßt 1 Stde. im Kühlschrank und 30 Min. bei Raumtemp. stehen, gibt 3 ml Wasser zu und neutralisiert mit NaHCO₃. Man dampft im Vak. zur Trockene, nimmt den Rückstand in 2 ml Wasser auf, extrahiert mit Benzol, trocknet über Na₂SO₄ und engt weitgehend ein. Farbl. Kriställchen, Schmp. 199—200°, Ausb. 30 mg (55%).

C₁₉H₂₁NO₅ (343,38). *MG* 343 (massenspektr.).

IR (KBr): 1744 cm⁻¹ (C=O).

NMR (CDCl₃): arom. H: s, δ = 6,63 (2); H-6: m, δ = 4,60 (1); H-5: AB-Dublett, δ = 4,42 (1) (*J*_{5,6} = 4 Hz); OCH₃: s, δ = 3,81 (3); NCH₃: s, δ = 2,36 (3).

(6,7')-Bi(7,14-cyclo-7,8-dihydro-codein-yl) (6 b)

200 mg **6 a** werden in 10 ml Methanol portionenweise mit 30 mg NaBH₄ versetzt. Nach 4 Stdn. dampft man im Vak. zur Trockne ein, nimmt in 2 ml Wasser auf und extrahiert mit CH₂Cl₂. Die Abtrennung von nicht reduzierter Ausgangsverbindung **6 a** erfolgt durch *PSC* an Aluminiumoxid (Fertigplatte) mit Benzol/Triäthylamin (95 + 5) als Laufmittel. Nach zweimaligem Entwickeln kann man aus der langsamer wandernden Zone eine Fraktion eluieren, die beim Aufnehmen in *PÄ* (60—80°) 100 mg Kristalle vom Schmp. 230—232° liefert. Da aus der schneller wandernden Zone noch 10 mg **6 a** isoliert werden können, beträgt die Ausb. 55%.

C₃₆H₄₀N₂O₆ (596,73). *MG* 596 (massenspektr.).

IR (KBr): 3567 cm⁻¹ (OH), 3430 cm⁻¹ (OH).

NMR (CDCl₃): arom. H: s, δ = 6,69 (2) und AB-Quartett, δ = 6,56 (2) (*J* = 8 Hz); H-5: s, δ = 4,53 (1); H-5': AB-d, δ = 4,50 (1) (*J*_{5',6'} = 6,3 Hz); H-6': m, δ = 4,40 (1); OCH₃: s, δ = 3,84 (3) und s, δ = 3,81 (3); NCH₃: s, δ = 2,36 (3) und s, δ = 2,32 (3); H-8' α, H-8' β: AB-Quartett, δ = 0,30 (2) [*J* = (—) 5,5 Hz].

NMR (C₆D₆): arom. H: s, δ = 6,80 (2) und AB-Quartett, δ = 6,80 (2) (*J* = 8 Hz); H-5: s, δ = 4,83 (1); H-5': AB-Dublett, δ = 4,29 (1) (*J*_{5',6'} = 6,3 Hz); H-6': dd, δ = 4,72 (1) (*J*_{6',OH} = 4 Hz; *J*_{5',6'} = 6,3 Hz); OCH₃: s, δ = 3,90 (3) und s, δ = 3,74 (3); NCH₃: s, δ = 2,27 (3) und s, δ = 2,06 (3); H-8' α, H-8' β: AB-Quartett, δ = 0,75 [2] (*J* = (—) 5,5 Hz).

6'-Dehydro-(6,7')-bi(7,14-cyclo-7,8-dihydro-codein-yl)-N-monomethojodid

50 mg **6 a** werden mit 1 ml CH_3J versetzt und leicht erwärmt. Man destilliert das Reagens ab und kristallisiert aus wenig Methanol um. Farbl. Kristalle, Schmp. 275—280° (Zers.). Ausb. 55 mg (89%).

6'-Dehydro-(6,7')-bi(7,14-cyclo-7,8-dihydro-codein-yl)-N-monomethofluorsulfonat

150 mg **6 a** werden in 1 ml Fluorsulfonsäuremethylester gelöst und 20 Min. bei Raumtemp. stehengelassen. Dann versetzt man tropfenweise mit 4*N*-NaOH bis zur alkalischen Reaktion. Man trennt das auf der wäßrigen Phase schwimmende gelbe Öl ab; aus Methanol farbl. Kristalle, Ausb. 70 mg (40%). Die Substanz verkohlt bei etwa 300°, ohne zu schmelzen.

6'-Dehydro-(6,7')-bi(7,14-cyclo-7,8-dihydro-codein-yl)-monomethin (14)

55 mg Monomethojodid werden in 5 ml Wasser—Äthanol (1 + 1) gelöst und mit 5 ml 10*N*-NaOH 20 Min. am Wasserbad erhitzt. Man destilliert das Äthanol ab, extrahiert mit Benzol und dampft im Vak. ein; aus Methanol farbl. Kristalle, Schmp. 148—149°. Ausb. 40 mg (71%).

$\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$ (608,74). *MG* 608 (massenspekt.).

IR (KBr): 3460 cm^{-1} (OH); 1731 cm^{-1} (C=O).

NMR (CDCl_3): arom. H: s, $\delta = 6,67$ (4); H-10: *AB*-d, $\delta = 6,56$ (1) ($J_{9,10} = 10$ Hz); H-9: *AB*-d, $\delta = 5,49$ (1); H-5, H-5': s, $\delta = 4,84$ (2); OCH_3 : s, $\delta = 3,90$ (3) und s, $\delta = 3,86$ (3); NCH_3 : s, $\delta = 2,37$ (3); $\text{N}(\text{CH}_3)_2$: s, $\delta = 2,14$ (6); OH: s, $\delta = 2,00$ (1).

*(5 α ,13 β ,14 β)-4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-9,10-didehydro-hasubanan-6-on (15)**

40 mg **10** werden mit 2 ml 6*N*-HCl 45 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Man läßt erkalten, versetzt mit 2*N*- Na_2CO_3 -Lösung bis zur alkalischen Reaktion, extrahiert mit Benzol und dampft im Vak. ein. Farbl. Kriställchen (aus 50proz. Methanol), Schmp. 103—105°, Ausb. 30 mg (76%).

IR (KBr): 1739 cm^{-1} (C=O).

NMR (CDCl_3): arom. H: s, $\delta = 6,63$ (2); H-10: *AB*-d, $\delta = 6,46$ (1) ($J_{9,10} = 10$ Hz); H-9: *AB*-d, $\delta = 5,86$ (1); H-5: s, $\delta = 4,90$ (1); OCH_3 : s, $\delta = 3,77$ (3); NCH_3 : s, $\delta = 2,54$ (3).

(5 α ,13 β ,14 β)-4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-hasubanan-6-on

90 mg **15*** in 5 ml 2*N*-HCl werden in eine vorhydrierte Suspension von 60 mg Pd-Aktivkohle (10%) in 5 ml 2*N*-HCl eingetragen und in H_2 -Atmosphäre kräftig gerührt. In 1 Stde. werden 105% der einer Doppelbindung entsprechenden H_2 -Menge aufgenommen. Man filtriert, alkalisiert mit 2*N*- Na_2CO_3 -Lösung und extrahiert mit Benzol. Aus wenig Methanol derbe farbl. Kristalle, Schmp. 101—102° (Lit. ⁷: 101—102°). Ausb. 53%. In der Mutterlauge konnte durch *DC* Dihydrocodeinon-dihydromethin nachgewiesen werden.

* Ohne Formelbild, vgl. S. 1036.

Literatur

- ¹ *W. Fleischhacker* und *A. Klement*, Mh. Chem. **106**, 1513 (1975).
- ² *W. Fleischhacker* und *A. Klement*, in Vorbereitung.
- ³ *M. Takeda*, *H. Inoue* und *H. Kugita*, Tetrahedron **25**, 1839 (1969).
- ⁴ *I. Seki*, Ann. Sankyo Res. Lab. **17**, 1 (1965).
- ⁵ *I. Seki*, Yakugaku Zasshi **85**, 359 (1965).
- ⁶ *R. Rubinstein*, *F. Haviv* und *D. Ginsburg*, Tetrahedron **30**, 1204 (1974).
- ⁷ *W. Reusser* und *F. Vieböck*, Mh. Chem. **102**, 1101 (1971).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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