

Über ein 4,5;7,9-Bis-epoxy-hasubanan

Beweis für die Konfiguration am
C-9 von 9-Hydroxy-indolinocodein-Derivaten

Von

Wilhelm Fleischhaecker und Alfred Klement

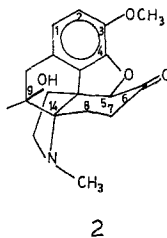
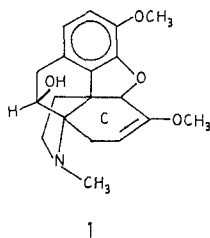
Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 21. Februar 1977)

A 4,5;7,9-Bis-epoxy-hasubanan. Proof of the Configuration at C-9 of Hydroxy-indolinocodeine Derivatives

Reaction of the enol ether **1** with N-bromoacetamide in methanol gave the 7 β -bromoacetal **3** which rearranged in acidic media to the 7,9-epoxide **5**. As an oxide bridge from C-9 to C-7 in indolinocodeinone can only be formed in the α -position, the isolation of **5** is the chemical proof of the configuration at C-9.

Erst vor kurzem haben wir über die Auffindung des Enoläthers **1** unter den Nebenprodukten der Synthese von 7,14-Cyclo-dihydrocodeinon sowie dessen Strukturermittlung berichtet¹. Da diese Verbindung einige interessante Umsetzungen versprach, galt es zuerst, einen ergiebigeren synthetischen Zugang zu ihr zu finden. Dafür bot sich die Methylierung des 9-Hydroxy-4,5-epoxy-hasubanan-6-ons (**2**) an, das aus 14-Brom-codeinon-dimethylacetal durch wenige Reaktionsschritte erhalten werden kann².



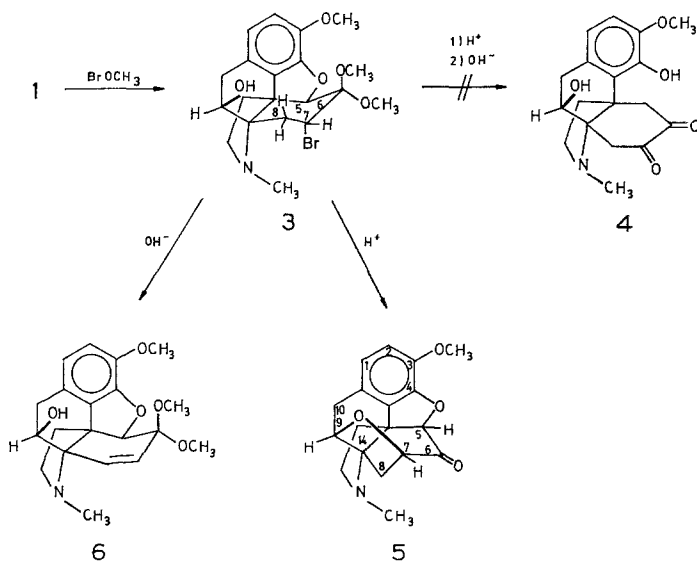
Während vom Dihydrocodeinon bekannt ist, daß es mit einer äquimolaren Menge Dimethylsulfat und Na-*tert.*-butanolat in guter Ausbeute Dihydrothebain liefert³, wird, wenn man von **2** ausgeht,

ein 5facher Reagensüberschuß benötigt, um einen Umsatz von 25—30% zu erreichen. Dabei ist in diesem Falle noch der große Vorteil gegeben, daß **2** — wie alle 4,5-Epoxyhasubanan-derivate — unter den genannten Bedingungen am Stickstoff nicht methyliert wird⁴. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß man die nicht umgesetzte Ausgangssubstanz wieder zurückgewinnen kann, erzielt man schließlich eine Gesamtausbeute von knapp über 50%.

Die Addition von Methylhypobromit an **1** ergab ein öliges Rohprodukt, aus dem sich das Bromacetal **3** durch präparative *DC* in über 80proz. Ausbeute isolieren ließ. Daß das Brom am C-7 in β -Stellung steht, kann aus den NMR-Daten geschlossen werden, zumal das Vorliegen des Ringes *C* von Dihydromorphinderivaten in der Sesselform gesichert ist⁵⁻⁷.

Nach allen bisherigen Erfahrungen war zu erwarten, daß **3** durch saure Hydrolyse in das entsprechende α -Brom-keton überführbar ist, das bei der Behandlung mit Alkalien in Analogie zur Umwandlung von 14-Brom-codeinon in Δ^8 (14)-7-Oxothebainon^{8, 9} bzw. von 7-Hydroxy-dihydrocodeinon in (—)-Sinomeninon¹⁰ unter Öffnung der Ätherbrücke das bisher noch nicht beschriebene Hasubanan-6,7-dion **4** liefert.

Durch Erwärmen von **3** mit 2*N*-H₂SO₄, Neutralisation mit NaHCO₃ und Extraktion mit CH₂Cl₂ konnte ein kristallines Produkt gewonnen



werden (Ausb. 80%), dessen Massenspektrum (Molekülion $M^+ = 313$) zeigte, daß mit der Acetalverseifung auch eine Bromwasserstoffab-

spaltung einhergegangen war. Die Carbonylbande bei 1745 cm^{-1} schloß die Möglichkeit einer α,β -ständigen Doppelbindung aus und signalisierte gleichzeitig durch die um 25 cm^{-1} über dem Wert für ein Sechsringketon liegende Wellenzahl das Vorliegen einer besonderen Ringspannung. Da auch die Hydroxylbande der Ausgangssubstanz fehlte, mußte eine Substitution des Broms durch den Hydroxylsauerstoff am C-9 und damit die Struktur **5** in Betracht gezogen werden.

Das NMR-Spektrum konnte diese Annahme vollauf bestätigen. Abgesehen vom Fehlen jeglicher Signale olefinischer bzw. durch Deuterium austauschbarer Protonen treten — neben dem Singulett von H-5 bei $\delta = 4,62$ — im typischen Bereich von $4,0\text{--}4,2\text{ ppm}$ die Signale von zwei Wasserstoffatomen in geminaler Stellung zu Sauerstoff auf. Da bei der sauren Hydrolyse — wie das MS zeigt — kein Sauerstoff in das Molekül eingetreten ist, kann dieser Befund nur durch Vorliegen einer Ätherbrücke interpretiert werden.

Die Zuordnung der Signale der Protonen an den C-Atomen 7, 8, 9 und 10 erfolgte mit Hilfe der INDOR-Technik unter Verwendung der Signale von H-7 bzw. H-9 als Monitorlinien. Dabei wurde die Differenzierung der beiden Methylengruppen (C-8 und C-10) durch die benzyliche Natur von C-10 wesentlich vereinfacht. Eine zusätzliche Bestätigung der getroffenen Zuordnung ergab sich noch durch den Nachweis einer long-range-Kopplung zwischen H-1 und H-10 β .

Die Bildung eines cyclischen Äthers (**5**) aus einer Hydroxyhalogenverbindung in *saurem* Medium ist zweifellos ungewöhnlich, wenn auch nicht ganz ohne Analogie¹¹. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß bei der Behandlung des Bromacetals **3** mit alkoholischer Lauge nicht das dem 7,9-Epoxid **5** entsprechende Acetal, sondern ausschließlich das Olefin **6** entsteht. Die Ursache dafür dürfte in dem Umstand liegen, daß einerseits das axiale α -ständige Methoxyl am C-6 den rückseitigen Angriff des Hydroxylsauerstoffs auf das C-7 sterisch behindert und daß andererseits das H-8 α und das β -ständige Bromatom am C-7 in der für die *E* 2-Eliminierung optimalen biaxialen *trans*-Stellung vorliegen.

Die Umsetzung des Ketons **2** in konz. Essigsäure mit einer äquimolaren Menge Brom führt zu einem Substanzgemisch, aus dem sich durch präp. DC etwa 20% **5** gewinnen lassen. Ein definiertes Bromierungsprodukt konnte nicht isoliert werden.

5 läßt sich durch Erwärmen mit CH_3J in ein gut kristallisierendes Methojodid umwandeln, das allerdings beim Erhitzen mit Lauge wieder in das tertiäre Ausgangsprodukt übergeht.

Abschließend soll noch ein stereochemischer Aspekt des cyclischen Oxids **5** diskutiert werden. Die α -Stellung der Substituenten in den 9-substituierten „Indolinocodein“-derivaten aus 14-Bromcodein¹², 7-

Jodneopinonacetal^{13, 14} und 14-Bromcodeinonacetal² wurde ursprünglich aus den IR- und NMR-Spektren erschlossen. Die japanische Forschergruppe¹² stützt sich auf den Befund, daß im IR-Spektrum des 9-Hydroxy-indolinocodeins die Hydroxylbanden (unabhängig von der Konzentration der Meßlösung) bei 3570 bzw. 3420 cm^{-1} liegen und schließt daraus auf die Existenz intramolekularer H-Brücken zwischen den Hydroxylgruppen an C-6 und C-9. Dabei müßte man allerdings bedenken, daß im hypothetischen 9 β -Hydroxyderivat eine H-Brücke vom OH am C-9 zum Stickstoff ebenso plausibel wäre.

Natürlich sprechen die Kopplungskonstanten $J_{9\beta, 10\alpha} = 3$ Hz und $J_{9\beta, 10\beta} = 2$ Hz eindeutig für die α -Stellung des Substituenten — allerdings nur unter der Voraussetzung, daß der Ring B eine bestimmte (nicht bewiesene) Konformation aufweist. Das *Dreiding*modell läßt für den Ring B auch noch eine andere Konformation denkbar erscheinen, bei deren Vorliegen die beobachteten Kopplungskonstanten ein Argument für die β -Stellung der Substituenten wären.

Da im „Indolinocodeinon“ eine Oxidbrücke vom C-9 nach C-7 nur durch ein α -ständiges Hydroxyl am C-9 zu bewerkstelligen ist, wird durch die Isolierung von **5** ein chemischer Beweis für die 9 α -Position der OH-Gruppe im 9-Hydroxyindolinocodein und dessen Derivaten erbracht.

Die Aufnahme des 100 MHz-Spektrums von **5** sowie die Durchführung der INDOR- und Entkopplungsexperimente verdanken wir Herrn Dr. E. Haslinger, Institut für Organische Chemie der Universität Wien.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an KBr-Preßlingen mit dem Perkin-Elmer 237 Spektrometer. Die NMR-Spektren wurden mit dem Spektrometer Varian T-60 bzw. Varian XL-100 unter Verwendung von TMS als innerem Standard aufgezeichnet, die Massenspektren mit dem Varian MAT 111. Alle sterischen Betrachtungen und Winkelmessungen erfolgten an *Dreiding*modellen.

(5 α ,9 α ,13 β ,14 β)-4,5-Epoxy-9-hydroxy-3,6-dimethoxy-17-methyl-6,7-didehydro-hasubanan (**1**)

2,4 g **2**^{2, 14} in 20 ml absol. *tert.*-Butanol werden durch Zugabe einer Na-*tert.*-butanolatlösung, die durch Eintragen von 380 mg (16,5 mMol) Na in eine Mischung von 25 ml absol. *tert.*-Butanol und 0,6 ml absol. Methanol bereitet wurde, in Lösung gebracht. Man läßt 1,9 g (15 mMol) Dimethylsulfat in 10 ml *tert.* Butanol in 30 Min. zutropfen und erhitzt nach 1 Stde. noch 20 Min. unter Rückfluß. Dann wird im Vak. eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Benzol extrahiert, über Na₂SO₄ ge-

trocknet und im Vak. eingedampft. Aus Methanol farblose Kriställchen, Schmp. 153 bis 154°, Ausb. 450 mg.

Die Mutterlaugenprodukte werden durch präp. Dünnschichtchromatographie an Aluminiumoxid (Fertigplatten) mit Benzol/*Et*₃N (95 + 5) getrennt; einmal entwickeln:

Zone 1 (geringste Wanderungsstrecke): 1000 mg **2**, Schmp. 167—168°.

Zone 2: 300 mg **1**, Schmp. 154—155°. Die Gesamtausb. beträgt somit 750 mg, das sind unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Eduktes 51%.

(5 α ,7 β ,9 α ,13 β ,14 β)-7-Brom-4,5-epoxy-9-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-hasubanan-6-on-dimethylacetal (**3**)

690 mg (2,1 mMol) **1** in 50 ml absol. Methanol werden mit einer Lösung von 317 mg (2,3 mMol) N-Bromacetamid in 20 ml absol. Methanol versetzt und 3 Stdn. bei Raumtemp. unter Lichtabschluß stehengelassen. Man dampft im Vak. ein, nimmt den Rückstand in 3 ml Wasser auf und extrahiert mehrmals mit Benzol. Die Reinigung erfolgt durch präp. DC an Aluminiumoxid (Fertigplatten) mit Benzol/*Et*₃N (95 + 5); einmal entwickeln: Zone 1 (geringste Wanderungsstrecke): 30 mg **1** (4,3%). Zone 2: 740 mg **3** (Ausb. 80%), farbloses Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

C₂₀H₂₆NO₅Br (440,34). MG 440 (massenspektr.).

NMR (CDCl₃): arom. H: s, δ = 6,66 (2); H-5: s, δ = 5,07 (1); H-7: dd, δ = 4,30 (1) ($J_{7\alpha,8\beta}$ = 5 Hz, $J_{7\alpha,8\beta}$ = 3 Hz); arom. OCH₃: s, δ = 3,83 (3); OCH₃-6 β : s, δ = 3,50 (3); OCH₃-6 α : s, δ = 3,10 (3); NCH₃: s, δ = 2,48 (3).

(5 α ,7 α ,9 α ,13 β ,14 β)-4,5;7,9-Bis-epoxy-3-methoxy-17-methyl-hasubanan-6-on (**5**)

270 mg (0,61 mMol) **3** werden in 5 ml 2N-H₂SO₄ gelöst und 20 Min. auf dem sied. Wasserbad erwärmt. Man neutralisiert mit NaHCO₃ und extrahiert mit CH₂Cl₂. Durch Eindampfen erhält man ein farbloses Öl, das sich rasch rot verfärbt. Die Reinigung wird am besten durch präp. DC an Aluminiumoxid mit Benzol/*Et*₃N (95 + 5) vorgenommen. Aus der Zone mit der geringsten Wanderungsgeschwindigkeit kann man durch Extraktion mit Methanol und durch Kristallisation aus 50proz. Methanol farblose Nadeln, Schmp. 141—143°, gewinnen. Ausb. 155 mg (80%).

C₁₈H₁₉NO₄ (313,36). MG 313 (massenspektr.).

IR (KBr): 1745 cm⁻¹ (C=O).

NMR (CDCl₃): H-2: AB-d, δ = 6,69 (1) ($J_{1,2}$ = 7,5 Hz); H-1: AB-dd, δ = 6,65 (1) ($J_{1,2}$ = 7,5 Hz; $J_{1,10\beta}$ = 0,7 Hz); H-5: s, δ = 4,62 (1); H-9: ABX-qu, δ = 4,17 (1) ($J_{9,10\alpha}$ = 3,5 Hz; \varnothing = 50°; $J_{9,10\beta}$ = 2 Hz); H-7: d, δ = 4,07 (1) ($J_{7,8\alpha}$ = 6 Hz; $J_{7,8\beta}$ = 0 Hz); arom. OCH₃: s, δ = 3,90 (3); H-10 β : m, δ = 3,04 (1) ($J_{9,10\beta}$ = 2 Hz, \varnothing = 70°; $J_{10\alpha,10\beta}$ = 16 Hz; $J_{1,10\beta}$ = 0,7 Hz); H-10 α : qu, δ = 2,81 (1) ($J_{9,10\alpha}$ = 3,5 Hz; $J_{10\alpha,10\beta}$ = 16 Hz); NCH₃: s, δ = 2,51 (3); H-8 α : qu, δ = 2,30 (1) ($J_{7,8\alpha}$ = 6 Hz, \varnothing = 40°; $J_{8\alpha,8\beta}$ = 12 Hz); H-8 β : AB-d, δ = 2,00 (1) ($J_{7,8\beta}$ = 0 Hz, \varnothing = 80°; $J_{8\alpha,8\beta}$ = 12 Hz).

(5 α ,7 α ,9 α ,13 β ,14 β)-4,5;7,9-Bis-epoxy-3-methoxy-17-methyl-hasubanan-6-on-methojodid (5 • CH₃J)

200 mg **5** werden mit 1 ml CH₃J 10 Min. am Wasserbad erwärmt. Nach dem Eindampfen kristallisiert man den Rückstand aus Methanol um. Farblose Kristalle, Schmp. 197—200° (rote Schmelze), Ausb. 84%.

(5 α ,9 α ,13 β ,14 β)-4,5-Epoxy-9-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-7,8-dihydro-hasubanan-6-on-dimethylacetal (**6**)^{2, 14}

440 mg **3** in 10 ml Methanol werden mit 5 ml 10N-NaOH 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Man destilliert den Alkohol vollständig ab, extrahiert mit Benzol, wäscht mit Wasser bis zur Alkalifreiheit und dampft ein. Aus P \ddot{A} (40—60°) farblose Kristalle, Schmp. 120—121°.

Literatur

- ¹ W. Fleischhacker und A. Klement, Mh. Chem. **107**, 1029 (1976).
- ² W. Fleischhacker und H. Gruber, in Vorbereitung.
- ³ J. Homeyer, J. Org. Chem. **21**, 370 (1956).
- ⁴ W. Fleischhacker und A. Klement, Mh. Chem. **106**, 1513 (1975).
- ⁵ S. Okuda, S. Yamaguchi, Y. Kawazoe und K. Tsuda, Chem. Pharm. Bull. [Japan] **12**, 104 (1964).
- ⁶ T. Rüll, Bull. Soc. Chim. France **1963**, 586.
- ⁷ U. Eppenberger, M. Warren und H. Rapoport, Helv. Chim. Acta **51**, 381 (1968).
- ⁸ W. Fleischhacker, F. Vieböck und F. Zeidler, Mh. Chem. **101**, 1215 (1970).
- ⁹ D. E. Rearick und M. Gates, Tetrahedron Lett. **1970**, 507.
- ¹⁰ W. Fleischhacker und H. Markut, Mh. Chem. **102**, 643 (1971).
- ¹¹ P. Tsui und G. Just, Canad. J. Chem. **21**, 3502 (1973).
- ¹² S. Okuda, K. Abe und M. Onda, Chem. Pharm. Bull. [Japan] **16**, 1124 (1968).
- ¹³ R. M. Allen und G. W. Kirby, Chem. Comm. **1970**, 1346.
- ¹⁴ R. M. Allen und G. W. Kirby, J. Chem. Soc. Perkin I, **1973**, 363.

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