

## Über 14-(Oxyalkyl)morphin-Derivate

Wilhelm Fleischhacker\* und Bernd Richter

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien,  
Währingerstr. 10, A-1090 Wien, Österreich

Eingegangen am 22. Dezember 1978

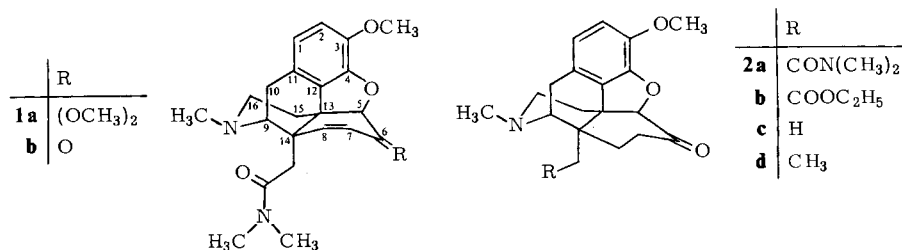
14 $\beta$ -(Dimethylcarbamoylmethyl)codeinon-dimethylacetal (**1a**) sowie dessen Reduktionsprodukt 14 $\beta$ -(2-Hydroxyethyl)codeinon-dimethylacetal (**9**) erleiden bei der sauren Acetalhydrolyse unerwartete Umlagerungen zu den Lactonen **5** und **6** bzw. den cyclischen Ethern **12** und **13a**. Durch Isolierung der Zwischenprodukte **1b**, **3**, **5** bzw. **11** und **12** konnte Einblick in die Reaktionsabläufe gewonnen werden.

### 14-(Oxyalkyl)morphine Derivatives

14 $\beta$ -(Dimethylcarbamoylmethyl)codeinone dimethyl acetal (**1a**) and its reduction product 14 $\beta$ -(2-hydroxyethyl)codeinone dimethyl acetal (**9**) are undergoing some unexpected conversions to the lactones **5** and **6**, resp. to the cyclic ethers **12** and **13a** by conditions of acetal hydrolysis. Isolation of the intermediates **1b**, **3**, **5** and **11**, **12**, resp., enables to discuss reaction mechanisms.

Kürzlich haben wir die Synthese des 14 $\beta$ -(Dimethylcarbamoylmethyl)codeinon-acetals (**1a**) beschrieben<sup>1)</sup>. Bei der Untersuchung, wie sich diese Substanz chemisch verhält, wurden unerwartete Reaktionen beobachtet und einige neue Verbindungen isoliert, über die im folgenden berichtet wird.

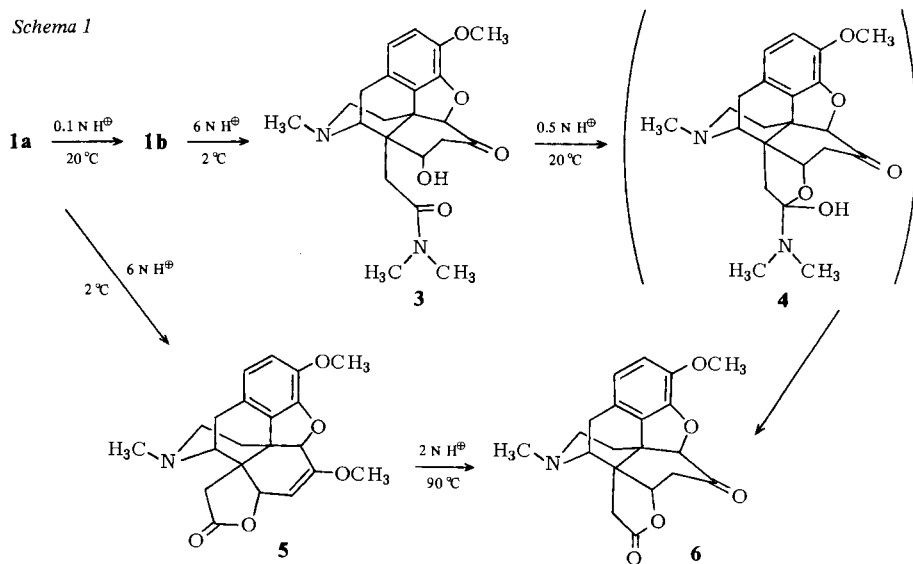
Es war beabsichtigt, **1a** in die 14-substituierten Dihydrocodeinon-Derivate **2a** und **b** zu überführen, um deren antitussive und analgetische Wirkung mit der des bereits bekannten 14-Methyl- bzw. 14-Ethylidihydrocodeinons (**2c** bzw. **2d**)<sup>1,2)</sup> vergleichen zu können. Da sich die 7,8-Doppelbindung im Acetal **1a** als nicht hydrierbar erwies, sollte die Absättigung am entsprechenden Keton **1b** versucht werden.



### Ergebnisse und Diskussion

Die Hydrolyse des Acetals **1a** durch 10 min Erhitzen mit 2 N HCl auf 90°C ergibt jedoch nicht **1b**, sondern ausschließlich das Lacton **6**, wobei die Leichtigkeit, mit der die Dimethylamidgruppe verseift wird, besonders auffällt. Unter milderer Hydrolysebe-

Schema 1



dingungen gelang es dann auch, Zwischenprodukte der Reaktion **1a**  $\rightarrow$  **6** zu isolieren und damit den Reaktionsablauf klarzulegen.

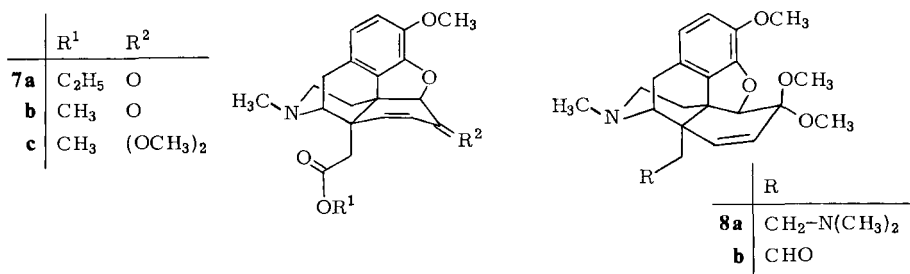
Wie Schema 1 zeigt, entsteht das Lacton **6** aus **1a** auf zwei Wegen: über das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **1b** und das Enoletherlacton **5**. Diese beiden Produkte erhält man auch bei 4stdg. Einwirkung von 0.1 N HCl bei  $20^\circ\text{C}$  auf **1a**, wobei allerdings **1b** (>90%) bei weitem überwiegt<sup>1)</sup>. Andererseits kann man durch Anwendung von 6 N HCl bei  $2^\circ\text{C}$  (4 h) ausschließlich den Enolether **5** gewinnen. Die 18stdg. Hydrolyse von **1a** mit 0.5 N HCl bei  $25^\circ\text{C}$  wiederum liefert ein Substanzgemisch, das sich aus **1b** (20%), **3** (30%), **5** (5%) und **6** (45%) zusammensetzt. Daraus konnten die einzelnen Komponenten durch präp. SC an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  isoliert werden. In 1 M Essigsäure bleibt **1a** bei Raumtemp. unverändert.

Das 8 $\beta$ -Hydroxy-Derivat **3** entsteht aus **1b** durch Addition von Wasser an die 7,8-Doppelbindung, was durch 3stdg. Einwirkung von 6 N HCl bei  $2^\circ\text{C}$  erzielt werden kann. Der Versuch, die Hydroxygruppe von **3** durch Behandlung mit Acetanhydrid und wasserfreiem Natriumacetat zu acetylieren, führte ausschließlich zum Eliminierungsprodukt **1b**. Andererseits geht **3** durch Behandlung mit 0.5 N HCl bei  $20^\circ\text{C}$  mit hoher Ausbeute in **6** über. Als Zwischenprodukt dürfte sich durch Addition der 8 $\beta$ -Hydroxygruppe an das Amidcarbonyl das Orthosäure-Derivat **4** bilden, dessen Dimethylamin-Abspaltungsprodukt das Lacton **6** ist. **4** konnte allerdings nicht gefaßt werden. Dieser Weg würde jedoch die Amidverseifung unter derart milden Bedingungen verständlich machen.

Im IR-Spektrum von **3** fällt die bathochrome Verschiebung der Amidbande auf, verursacht durch Ausbildung einer Wasserstoffbrücke mit der Hydroxygruppe an C-8. Diese Beobachtung stimmt mit der vergleichsweise langwelligen Lage der OH-Valenzschwingung überein<sup>3)</sup>.

Die Verseifung des Enolethers **5** zum Keton **6** gelingt durch 10 min Erhitzen mit 2 N HCl auf  $90^\circ\text{C}$ . Selbstverständlich ist es für die präparative Gewinnung von **6** am günstigsten, von **1a** auszugehen, wobei sich 1stdg. Behandlung mit 2 N HCl bei  $90^\circ\text{C}$  als optimal erwiesen hat.

Die Ethanolyse des Dimethylamids **1b** in Anwesenheit von 1 Moläquiv. *p*-Toluolsulfonsäure führte zum Ethylester **7a**, der bei der katalytischen Hydrierung glatt das 14-(Ethoxycarbonylmethyl)dihydrocodeinon (**2b**) ergab. Mit absolutem Methanol konnte unter den gleichen Reaktionsbedingungen der Methylester **7b** sowie auch das Enol-etherlacton **5** isoliert werden. Dies läßt vermuten, daß **5** auch ein Zwischenprodukt bei der Bildung von **7b** aus **1b** ist, gestützt durch den Befund, daß **5** bei analoger Behandlung vollständig in **7b** übergeht. Als Nebenprodukt konnte auch das Acetal **7c** gewonnen werden.



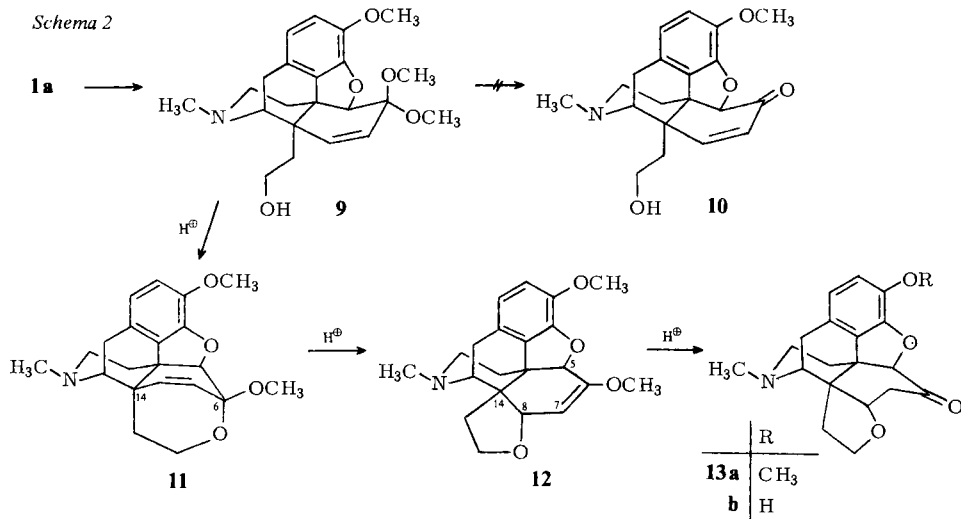
Ein weiteres Ziel unserer Arbeit war die Herstellung von Dihydrocodeinon-Derivaten, die an C-14 gleichsam die „umgekehrte“ Estergruppierung in bezug auf die Verbindung **2b** besitzen. Von solchen 14-(2-Acyloxyethyl)dihydrocodeinonen war zu erwarten, daß sie durch Reduktion von **1a** zum primären Carbinol **9**, anschließende Acetalverseifung zum Keton **10** sowie katalytische Hydrierung und *O*-Acetylierung leicht zugänglich sind.

Als optimal zur Reduktion des Dimethylamids **1a** zum 14β-(2-Hydroxyethyl)-Derivat **9** erwies sich die Methode mit LiBET<sub>3</sub>H in THF<sup>4)</sup>, wobei das 14-(2-Dimethylaminoethyl)-Derivat **8a** zu 25% mitentsteht. Die beiden Produkte können jedoch leicht durch fraktionierende Kristallisation getrennt werden. Als Alternativweg bot sich die Verwendung von NaAlH<sub>4</sub> an, von dem bekannt ist<sup>5)</sup>, daß es Dimethylamide bei 0°C zu Aldehyden reduziert. Da bei dieser Temperatur **1a** überhaupt nicht reagierte, wurde 4 h auf 80°C erhitzt. Durch präp. SC waren neben der Ausgangsverbindung **1a** (30%) der Aldehyd **8b** (30%), das primäre Carbinol **9** (35%) sowie das Dimethylamin **8a** (5%) erhältlich. Zur präparativen Gewinnung von **9** ist es zweckmäßig, das Rohgemisch unmittelbar nach der NaAlH<sub>4</sub>-Behandlung mit NaBH<sub>4</sub> in Methanol zu reduzieren, um **8b** in **9** zu überführen. Daraufhin kann **9** durch fraktionierende Kristallisation isoliert werden (65%).

Da die 7,8-Doppelbindung in **9** nicht hydrierbar ist, sollte zuerst die Acetalgruppierung verseift werden. Bei der Hydrolyse von **9** mit 2 N HCl in der Hitze wurde jedoch nicht das Keton **10**, sondern ausschließlich das 8,14-Epoxyethano-dihydrocodeinon **13a** erhalten. Da **10** nicht einmal in geringer Menge nachgewiesen werden konnte, war von vornherein unwahrscheinlich, daß es Zwischenstufe der Reaktion ist und durch Addition der primären Hydroxylgruppe an die 7,8-Doppelbindung zu dem cyclischen Ether **13a** weiterreagiert. Einblick in den tatsächlichen Reaktionsablauf brachte die Hydrolyse mit 2 N Essigsäure bei Raumtemperatur, da es unter diesen Bedingungen gelang, auch die Zwischenprodukte **11** und **12** zu isolieren.

Das Mischacetal **11** entsteht durch Umacetalisierung von **9** unter Abspaltung von Methanol und geht durch Allylumlagerung unter Verkleinerung des Tetrahydrooxepin-

Schema 2



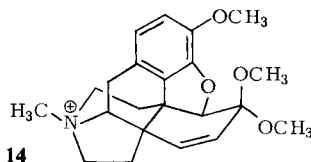
Ringes in den Enolether **12** über, der schließlich zum Keton hydrolysiert wird. **11** läßt sich unter analogen Reaktionsbedingungen in **12** und **13a** umwandeln, ebenso **12** in **13a**.

Im  $^1H$ -NMR-Spektrum von Dimethylacetalen der Codein-Reihe, wie beispielsweise **1a**, kann man eine Differenz in der chemischen Verschiebung der acetalischen *O*-Methyl-Signale von etwa 0.35 ppm feststellen. Die Frage der Zuordnung der beiden Signale wurde von Rapoport et al.<sup>6)</sup> durch Herstellung von Codeinon-acetalen mit einer deuterierten Methoxygruppe in der 6 $\alpha$ -Position<sup>7)</sup> gelöst, wobei die  $\beta$ -ständige  $OCH_3$ -Gruppe als diamagnetisch verschoben erkannt wurde. Mit **11** steht nun erstmals eine Modells substanz zur Verfügung, bei der nur die 6 $\alpha$ -ständige Methoxygruppe vorhanden ist, die in Übereinstimmung mit dem Befund von Rapoport bei tieferem Feld absorbiert.

Erwähnenswert erscheint noch die Zuordnung der eng beisammenliegenden Signale von 5-H, 7-H und 8-H im  $^1H$ -NMR-Spektrum der beiden Enolether **5** und **12**. Am einfachsten ist das Doppel-dublett von 8-H zu erkennen, da es im Lacton **5** in bezug auf den cyclischen Ether **12** einen „acylation shift“ von 0.46 ppm erleidet. Mit 5-H, das bei tiefstem Feld absorbiert ( $\delta = 4.77$  bzw. 4.80), besteht eine Homoallylkopplung von  $J_{5,8} = 1.5$  Hz, während die vicinale Kopplung mit dem olefinischen 7-H ( $\delta = 4.68$  bzw. 4.61)  $J_{7,8\alpha} = 2.2$  Hz beträgt. Damit ist auch die  $\alpha$ -Stellung von 8-H und die  $\beta$ -Stellung des Lactonringes in **5** bzw. des Tetrahydrofuranringes in **12** belegt, da der im Dreiding-Modell ablesbare Torsionswinkel zwischen 7-H und 8 $\alpha$ -H 75° beträgt. Die bemerkenswerte Hochfeldlage des olefinischen 7-H ist uns bereits von anderen Enolethern der Morphin-Reihe bekannt<sup>7)</sup>; bei diesen Verbindungen wird die Ortung des Signals von 7-H durch den Umstand erleichtert, daß C-8 unsubstituiert ist und daher zur Kopplung 7-H/8 $\alpha$ -H die vergleichsweise große Kopplung 7-H/8 $\beta$ -H hinzutritt.

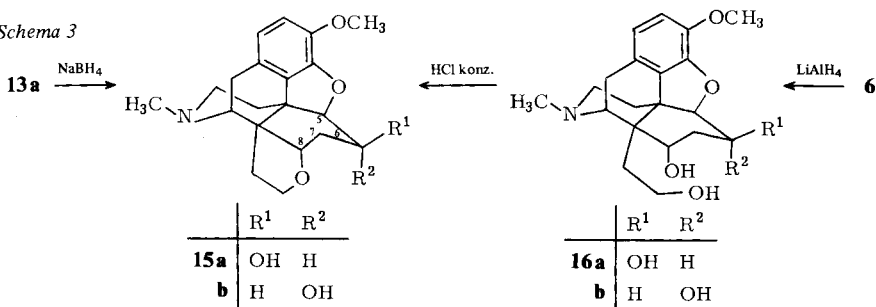
Trotz intensiver Bemühungen konnte **10** nicht zugänglich gemacht werden. Selbst die Umsetzung von **9** mit  $(CH_3)_3SiH$ <sup>8)</sup> in  $CH_2Cl_2$ , das als „Acetalverseifungsreagens ohne Säure“ gilt, führte ausschließlich zur Bildung des Enolethers **12**. Auch die Möglichkeit, die Bildung von **11** durch Acetylierung der Hydroxygruppe in **9** zu verhindern, wurde überprüft. (Die vorweggenommene *O*-Acetylierung mit anschließender Acetalhydrolyse und Hydrierung wäre ein alternativer Syntheseweg zu dem angestrebten 14-(2-Acetoxyethyl)-dihydrocodeinon.) Während sich **9** mit Acetanhydrid in Pyridin nicht umsetzte, ergab die

Reaktion mit Acetanhydrid/Natriumacetat (wasserfrei) das quartäre *N*,14-Ethano-Derivat **14**<sup>1)</sup>, isoliert als Perchlorat. **14** ist auch das alleinige Reaktionsprodukt, wenn man **9** mit Methansulfonylchlorid oder Toluolsulfonylchlorid umsetzt.



Eine strukturelle Verknüpfung von **13a** mit dem Lacton **6** gelang auf nachstehendem Wege: Einerseits ergab die NaBH<sub>4</sub>-Reduktion von **13a** ein 1:1-Gemisch der beiden C-6-epimeren Carbinole **15a** und **b**, das durch präp. SC an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> getrennt werden konnte. Andererseits entstand bei der LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion von **6** ein Gemisch der beiden C-6-epimeren Triole **16a** und **b**, welche ohne Isolierung durch Behandlung des Rohproduktes mit konz. Salzsäure ebenfalls in das 1:1-Epimerengemisch **15a** und **b** übergeführt werden konnten.

Schema 3



## Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler Heiztischmikroskop; IR-Spektren: Perkin-Elmer 237; <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian T 60, EM 390, TMS als interner Standard,  $\delta$ -Skala. Für die Massenspektren am Varian MAT 111 danken wir Herrn Ing. H. Begutter, am Varian MAT 311 A Herrn Dr. A. Nikiforov. Die Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak, Institut für Physikalische Chemie an der Universität Wien, ausgeführt. Sterische Betrachtungen erfolgten an Dreidring-Modellen.

**Hydrolyse von 1a:** 428 mg (1 mmol) **1a** in 10 ml 0.1 N HCl werden mit 8 ml 1 N HCl versetzt und 18 h bei Raumtemp. stehengelassen. Man alkalisiert mit 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und extrahiert mit Chloroform. Eindampfen im Vak. ergibt 400 mg farblosen Schaum, der durch präp. SC an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Laufmittel Benzol/Triethylamin 97/3) in vier Zonen getrennt wird.

Zone 1 (geringste Wanderungsstrecke): 120 mg **6** (Ausb. 34%);

Zone 2: 100 mg **3** (Ausb. 25%);

Zone 3: 80 mg **1b** (Ausb. 18%);

Zone 4: 15 mg **5** (Ausb. 4%).

**14 $\beta$ -(Ethoxycarbonylmethyl)dihydrocodeinon (2b):** 50 mg (0.13 mmol) **7a** in 15 ml Methanol werden nach Zugabe von 20 mg Pd-Aktivkohle bis zur Sättigung in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Man saugt den Katalysator ab und dampft i. Vak. zur Trockene ein. Es hinterbleiben 40 mg **2b** (80%) als farbloses Öl, das nicht kristallisiert.

IR (KBr): 1735 (Ester), 1720  $\text{cm}^{-1}$  (Keton). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.70 (s, 2H, 1-H, 2-H), 4.55 (s, 1H, 5-H), 4.18 (qu, 2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  = 7 Hz), 3.90 (s, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 2.52 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.28 (t, 3H,  $\text{CCH}_3$ ,  $J$  = 7 Hz).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$  (385.5) Ber. C 68.55 H 7.06 N 3.63

Gef. C 68.37 H 7.01 N 3.59 Molmasse 385 (MS)

14 $\beta$ -(Dimethylcarbamoylmethyl)-8 $\beta$ -hydroxydihydrocodeinon (3): 130 mg (0.3 mmol) **1b** werden in 4 ml auf 0°C gekühlter 6 N HCl gelöst und 3 h bei 2°C stehengelassen. Man alkalisiert unter Eiskühlung mit vorgekühltem 2 N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  und extrahiert mit  $\text{CHCl}_3$ . Nach dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes liegt eine Mischung von 40% **3** und 60% **6** vor. Durch präp. SC an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Laufmittel Benzol/Triethylamin 95/5) konnten 50 mg (37%) **3** als Öl isoliert werden. Aus Ethanol farblose Kristalle, 20 mg, Schmp. 145–146°C.

IR (KBr): 3170 (OH-Valenzschwingung mit intramolekularer H-Brückenbindung), 1730 (gesätt. Keton), 1620  $\text{cm}^{-1}$  (tert. Amid, starke bathochrome Verschiebung durch Wasserstoffbrücke). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.67 (s, 2H, 1-H, 2-H), 6.50 (d, 1H, OH,  $J_{8,\text{OH}}$  = 8 Hz), 4.43 (s, 1H, 5-H), 3.87 (s, 3H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 3.27 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.03 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.29 (s, 3H, aliph.  $\text{NCH}_3$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$  (400.5) Ber. C 65.98 H 7.05 N 7.00

Gef. C 65.69 H 7.11 N 6.94 Molmasse 400 (MS)

14 $\beta$ -Carboxymethyl-8 $\beta$ -hydroxy-8,14-dihydrothebain-lacton (5): 200 mg (0.45 mmol) **1a** werden in 2 ml gekühlter 6 N HCl gelöst und 4 h bei 2°C stehengelassen. Man versetzt unter Kühlung zunächst mit 1.8 ml 6 N NaOH und anschließend mit  $\text{NaHCO}_3$  bis zur basischen Reaktion. Man extrahiert mit  $\text{CHCl}_3$  und dampft i. Vak. zur Trockene. Der Rückstand kristallisiert aus Methanol/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90 mg (52%) farblose Nadeln, Schmp. 251–252°C.

IR (KBr): 1780 (5-Ring-Lacton), 1660  $\text{cm}^{-1}$  (Enolether). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.67 (AB-qu, 2H, 1-H, 2-H,  $J_{1,2}$  = 8 Hz), 4.77 (d, 1H, 5-H,  $J_{5,8}$  = 1.5 Hz), 4.68 (d, 1H, 7-H,  $J_{7,8}$  = 2.2 Hz), 4.55 (dd, 1H, 8-H), 3.83 (s, 3H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 3.53 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.37 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$  (369.4) Ber. C 68.28 H 6.28 N 3.79

Gef. C 68.20 H 6.34 N 3.77 Molmasse 369 (MS)

14 $\beta$ -Carboxymethyl-8 $\beta$ -hydroxy-7,8-dihydrocodeinon-lacton (6): a) 90 mg (0.2 mmol) **1a** in 4 ml 2 N HCl werden 60 min auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man alkalisiert mit  $\text{NaHCO}_3$  und extrahiert mit  $\text{CHCl}_3$ : 70 mg farbloses Öl, aus Benzol/Petrolether 50 mg (67%) farblose Kristalle, Schmp. 185–186°C.

IR (KBr): 1780 (5-Ring-Lacton), 1740  $\text{cm}^{-1}$  (gesättigtes Keton). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.79 (AB-qu, 2H, 1-H, 2-H,  $J_{1,2}$  = 8 Hz), 4.57 (s, 1H, 5-H), 4.40 (t, 1H, 8 $\alpha$ -H,  $J_{7,8}$  = 5 Hz), 3.89 (s, 3H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 2.38 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  (355.4) Ber. C 67.59 H 5.96 N 3.94

Gef. C 67.46 H 5.89 N 3.90 Molmasse 355 (MS)

b) 100 mg (0.27 mmol) **5** in 5 ml 2 N HCl werden 10 min auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man kühlt ab, alkalisiert mit  $\text{NaHCO}_3$  und extrahiert mit  $\text{CHCl}_3$ . Nach dem Eindampfen verbleiben 75 mg **6** als Öl, worauf aus Benzol/Petrolether 45 mg (47%) Kristalle gewonnen werden.

14 $\beta$ -(Ethoxycarbonylmethyl)codeinon (7a): Man versetzt 190 mg (0.5 mmol) **1b** in 25 ml absol. Ethanol mit 90 mg *p*-Toluolsulfonsäure und erhitzt unter Feuchtigkeitsausschluß 6 h unter Rückfluß. Man dampft i. Vak. zur Trockene ein und nimmt in  $\text{CHCl}_3$  auf. Die Lösung wird zuerst mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Aus Methanol 90 mg (47%) farblose Schuppen, Schmp. 153–154°C.

IR (KBr): 1730 (Ester), 1680  $\text{cm}^{-1}$  (ungesätt. Keton). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.70 (d, 1H, 8-H,  $J_{7,8}$  = 11 Hz), 6.60 (AB-qu, 2H, 1-H, 2-H,  $J_{1,2}$  = 8 Hz), 6.03 (d, 1H, 7-H), 4.83 (s, 1H, 5-H),

4.03 (qu, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7$  Hz), 3.82 (s, 3 H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 3.20 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.35 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.20 (t, 3 H,  $\text{CCH}_3$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$  (383.4) Ber. C 68.91 H 6.57 N 3.65

Gef. C 68.82 H 6.52 N 3.63 Molmasse 383 (MS)

**14 $\beta$ -(Methoxycarbonylmethyl)codeinon (7b):** a) 160 mg **1b** in 20 ml Methanol werden mit 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung gewinnt man aus dem Rohöl durch präp. SC an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Laufmittel Benzol/Triethylamin 97/3) spektroskopisch reines **7b**; aus Methanol farblose Nadeln, Schmp. 149–150°C, Ausb. 39%.

IR (KBr): 1737 (Ester), 1680  $\text{cm}^{-1}$  (ungesätt. Keton). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.72$  (d, 1 H, 8-H,  $J_{7,8} = 11$  Hz), 6.63 (AB-qu, 2 H, 1-H, 2-H,  $J_{1,2} = 9$  Hz), 6.06 (d, 1 H, 7-H), 4.84 (s, 1 H, 5-H), 3.83 (s, 3 H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 3.60 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.37 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$  (369.4) Ber. C 68.27 H 6.28 N 3.79

Gef. C 68.37 H 6.37 N 3.75 Molmasse 369 (MS)

b) 70 mg **5** in 15 ml wasserfreiem Methanol werden mit überschüssiger *p*-Toluolsulfonsäure 15 h unter Rückfluß erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung und präp. SC an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  wurden 60 mg (85%) kristallisiertes **7b** gewonnen.

**14 $\beta$ -(Methoxycarbonylmethyl)codeinon-dimethylacetal (7c):** 160 mg (0.42 mmol) **1b** in 20 ml wasserfreiem Methanol werden mit 80 mg (0.46 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure 3 h unter Feuchtheitsausschluß und Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. versetzt man mit 2 N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  und extrahiert mit  $\text{CHCl}_3$ . Man dampft i. Vak. ein und unterwirft das Rohprodukt einer präp. SC an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Laufmittel Benzol/Triethylamin 95/5). Aus der Zone mit der größten Wanderungstrecke wurden 40 mg **7c** als Öl isoliert. Aus Methanol 25 mg (16%) farblose Kristalle, Schmp. 168–169°C.

IR (KBr): 1740  $\text{cm}^{-1}$  (Ester). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.53$  (AB-qu, 2 H, 1-H, 2-H,  $J_{1,2} = 8$  Hz), 5.90 (d, 1 H, 7-H,  $J_{7,8} = 11$  Hz), 5.67 (d, 1 H, 8-H), 4.63 (s, 1 H, 5-H), 3.85 (s, 3 H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 3.61 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.40 (s, 3 H, acetal.  $\text{OCH}_3$ ), 3.10 (s, 3 H, acetal.  $\text{OCH}_3$ ), 2.33 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ).

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_6$  (415.5) Ber. C 66.49 H 7.04 N 3.37

Gef. C 66.33 H 7.00 N 3.34 Molmasse 415 (MS)

**Reduktion von 1a mit  $\text{NaAlH}_4$ :** 2.2 g (5.1 mmol) **1a** in 120 ml wasserfreiem THF werden unter Schutzgas mit 200 mg (3.7 mmol)  $\text{NaAlH}_4$  4 h unter Rückfluß auf 90°C (Badtemp.) erhitzt. Nach dem Erkalten zersetzt man unter Kühlung mit wenig Wasser, filtriert und dampft das Filtrat i. Vak. ein, wobei 2.0 g Öl zurückbleibt.

a) Zur Gewinnung von **8b** unterwirft man das Rohprodukt einer präp. SC an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Laufmittel Benzol/Triethylamin 95/5):

Zone 1 (geringste Wanderungstrecke): 570 mg **8b** (Ausb. 29%);

Zone 2: 700 mg **9** (Ausb. 35%);

Zone 3: 660 mg **1a** (Ausb. 30%);

Zone 4: 110 mg **8a** (Ausb. 5%).

b) Zur Gewinnung von **9** versetzt man die methanolische Lösung des Rohproduktes mit 250 mg (6.6 mmol)  $\text{NaBH}_4$  und läßt 2 h bei Raumtemp. stehen. Man dampft i. Vak. zur Trockene ein, nimmt in Benzol auf und wäscht mit Wasser. Die organische Phase wird i. Vak. eingedampft, aus Benzol/Petrolether 1.30 g (65%) **9** in farblosen Kristallen, Schmp. 177–178°C.

**14 $\beta$ -(Formylmethyl)codeinon-dimethylacetal (8b):** Farbloses Öl. — IR (KBr): 1730  $\text{cm}^{-1}$  (Aldehyd). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.23$  (t, 1 H, Aldehydproton,  $J = 3$  Hz), 6.53 (AB-qu, 2 H, 1-H, 2-H,  $J_{1,2} = 9$  Hz), 5.68 (AB-qu, 2 H, 7-H, 8-H,  $J_{7,8} = 10$  Hz), 4.67 (s, 1 H, 5-H), 3.81 (s, 3 H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 3.42 (s, 3 H, acetal.  $\text{OCH}_3$ ), 3.05 (s, 3 H, acetal.  $\text{OCH}_3$ ), 2.24 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$  (385.5) Ber. C 68.55 H 7.06 N 3.63

Gef. C 68.32 H 7.00 N 3.72 Molmasse 385 (MS)

**14 $\beta$ -(2-Hydroxyethyl)codeinon-dimethylacetal (9):** 1.0 g (2.3 mmol) **1a** in 100 ml wasserfreiem Ether werden unter strengstem Feuchtigkeitsausschluß durch ein Teflon-Septum mit 6 ml 0.9 M LiBEt<sub>3</sub>H in wasserfreiem THF versetzt und unter Stickstoff 4 h unter Rückfluß auf 60 °C erwärmt. Nach dem Erkalten zersetzt man unter Eiskühlung mit Wasser, trennt die Etherphase ab, extrahiert den Rückstand mehrmals mit Ether, trocknet die vereinigten Lösungen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft i. Vak. zur Trockene ein. Aus verd. Methanol 670 mg (74%) farblose Kristalle, Schmp. 177–178 °C.

IR (KBr): 3575, 3365 cm<sup>-1</sup> (OH-Valenzschwingung). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.58 (AB-qu, 2H, 1-H, 2-H,  $J_{1,2}$  = 9 Hz), 5.72 (AB-qu, 2H, 7-H, 8-H,  $J_{7,8}$  = 10 Hz), 4.71 (s, 1H, 5-H), 3.87 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 3.43 (s, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 3.13 (s, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O (396.5) Ber. C 66.64 H 7.63 N 3.53

Gef. C 66.56 H 7.67 N 3.56 Molmasse 387 (MS)

**Hydrolyse von 9:** a) 380 mg (1 mmol) **9** löst man in 20 ml 2 N Essigsäure und läßt 6 h bei Raumtemp. stehen. Man alkalisiert mit 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und extrahiert mit Benzol. Nach dem Eindampfen i. Vak. verbleibt ein farbloses Öl (330 mg), das durch präp. SC an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Laufmittel Benzol/Petrolether 95/5) fraktioniert wird.

Zone 1 (geringste Wanderungsstrecke): 70 mg **9** (18%);

Zone 2: 40 mg **13a** (12%);

Zone 3: 80 mg **11** (23%);

Zone 4: 130 mg **12** (37%).

b) Man läßt 380 mg **9** in 20 ml 2 N Essigsäure 96 h bei Raumtemp. stehen und arbeitet wie oben auf.

Zone 1 (geringste Wanderungsstrecke): 50 mg **13a** (15%);

Zone 2: 40 mg **11** (11%);

Zone 3: 190 mg **12** (54.5%).

c) 380 mg **9** in 10 ml 2 N HCl werden 20 min auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und wie oben aufgearbeitet: 300 mg **13a** (91%).

**6 $\beta$ ,14 $\beta$ -Epoxyethano-codein-methylether (11):** Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 156 bis 157 °C. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.60 (AB-qu, 2H, 1-H, 2-H,  $J_{1,2}$  = 9 Hz), 5.70 (s, 2H, 7-H, 8-H), 4.72 (s, 1H, 5-H), 3.87 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (355.4) Ber. C 70.96 H 7.09 N 3.94

Gef. C 70.66 H 7.14 N 3.94 Molmasse 355 (MS)

**8 $\beta$ ,14 $\beta$ -Epoxyethano-8,14-dihydrothebain (12):** Aus Methanol farblose Nadeln, Schmp. 159 bis 160 °C. — IR (KBr): 1659 cm<sup>-1</sup> (Enolether). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.63 (s, 2H, 1-H, 2-H), 4.80 (d, 1H, 5-H,  $J_{5,8}$  = 1.2 Hz), 4.61 (d, 1H, 7-H,  $J_{7,8}$  = 2.7 Hz), 4.09 (dd, 1H, 8-H), 3.84 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 3.54 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (355.4) Ber. C 70.96 H 7.09 N 3.94

Gef. C 70.74 H 7.15 N 3.91 Molmasse 355 (MS)

**8 $\beta$ ,14 $\beta$ -Epoxyethano-dihydrocodeinon (13a):** Aus Ethanol farblose Rhomben, Schmp. 150 bis 151 °C. — IR (KBr): 1720 cm<sup>-1</sup> (Keton). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.75 (s, 2H, 1-H, 2-H), 4.55 (s, 1H, 5-H), 3.92 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 2.49 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (341.4) Ber. C 70.36 H 6.79 N 4.10

Gef. C 70.00 H 6.91 N 4.08 Molmasse 341 (MS)

**8 $\beta$ ,14 $\beta$ -Epoxyethano-dihydromorphinon (13b):** 340 mg (1 mmol) **13a** werden in 15 ml 37proz. Bromwasserstoffsäure 30 min auf 125 °C (Badtemp.) erhitzt. Man destilliert HBr i. Vak. ab, nimmt in wenig Wasser auf und alkalisiert mit NaHCO<sub>3</sub>. Durch Extraktion mit CHCl<sub>3</sub> erhält man 200 mg ölige Phenolbase **13b**, die nicht kristallisiert werden konnte, Ausb. 59%.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.73$  (AB-System, 2H, 1-H, 2-H), 6.00 (m, 1H, OH), 4.51 (s, 1H, 5-H), 3.97 (t, 2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J = 5$  Hz), 2.42 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  (327.4) Ber. C 69.71 H 6.47 N 4.28

Gef. C 69.38 H 6.35 N 4.19 Molmasse 327 (MS)

**14 $\beta$ ,17-Ethano-17-nor-codeinon-dimethylacetal-methoperchlorat** ( $14 \cdot \text{ClO}_4^\ominus$ )<sup>1)</sup>: a) 130 mg (0.3 mmol) **9** in 2 ml frisch destilliertem Acetanhydrid werden mit 100 mg wasserfreiem Natriumacetat versetzt und 2 h unter Rückfluß (Badtemp. 100°C) erhitzt. Man dampft i. Vak. zur Trockene ein, alkalisiert mit 2 N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  und extrahiert mit Benzol. Die wäßrige Phase wird mit 1 g  $\text{NaClO}_4$  versetzt und die ölige Fällung aus Wasser umkristallisiert: 50 mg (32%) farblose Kristalle, Schmp. 275–278°C (Zers).

b) 150 mg (0.39 mmol) **9** in 4 ml absol. Pyridin versetzt man mit 0.05 ml (0.64 mmol) Methansulfonylchlorid und läßt 2 h bei Raumtemp. stehen. Man engt i. Vak. ein, versetzt mit 2 N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  und extrahiert mit Benzol. Die wäßr. Phase versetzt man mit 1 g  $\text{NaClO}_4$ , saugt die Fällung ab und kristallisiert aus Wasser um: 110 mg (62%).

**Reduktion von 13a mit  $\text{NaBH}_4$** : Man versetzt 100 mg (0.3 mmol) **13a** in 15 ml Methanol portionsweise mit 50 mg  $\text{NaBH}_4$ , dampft nach 1 h i. Vak. zur Trockene ein und extrahiert mit Benzol. Nach dem Eindampfen verbleiben 95 mg Rohöl, welches einer präp. SC an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Laufmittel Benzol/Petrolether 95/5) unterzogen wird.

Zone 1 (geringste Wanderungsstrecke): 40 mg **15a** (44%);

Zone 2: 35 mg **15b** (37%).

**8 $\beta$ ,14-Epoxyethano-dihydrocodein (15a)**: Aus Methanol 20 mg farblose Kristalle, Schmp. 107–108°C, Ausb. 21%. — IR (KBr): 3575, 3420, 3310  $\text{cm}^{-1}$  (OH-Valenzschwingung). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.59$  (AB-qu, 2H, 1-H, 2-H,  $J_{1,2} = 8$  Hz), 4.61 (dd, 1H, 5-H,  $J_{5,6} = 6$  Hz,  $\varphi = 40^\circ$ ), 3.78 (s, 3H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 2.27 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

**8 $\beta$ ,14-Epoxyethano-dihydro-isocodein (15b)**: Farbloses Öl, das nicht kristallisierte. — IR (KBr): 3420  $\text{cm}^{-1}$  (OH-Valenzschwingung). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.61$  (AB-qu, 2H, 1-H, 2-H,  $J_{1,2} = 8$  Hz), 4.50 (d, 1H, 5-H,  $J_{5,6} = 2.2$  Hz,  $\varphi = 80^\circ$ ), 3.78 (s, 3H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 2.12 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  (343.4) Ber. C 69.95 H 7.34 N 4.08

**15a**: Gef. C 69.89 H 7.30 N 4.09 Molmasse 343 (MS)

**15b**: Gef. C 69.72 H 7.26 N 4.03 Molmasse 343 (MS)

**Umsetzung von 6 mit  $\text{LiAlH}_4$  und anschließende Behandlung mit konz. Chlorwasserstoffsäure**: 100 mg (0.28 mmol) **6** in 40 ml trockenem Ether werden mit 30 mg  $\text{LiAlH}_4$  versetzt und 3 h unter Stickstoff rückflußerhitzt. Nach dem Erkalten zersetzt man mit wenig Wasser, extrahiert mit  $\text{CHCl}_3$  und dampft i. Vak. zur Trockene ein. Die erhaltenen 85 mg Öl werden in 2 ml konz. Salzsäure 30 min auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man alkalisiert mit 4 N  $\text{NaOH}$  und extrahiert mit Chloroform. Durch präp. SC an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Laufmittel Benzol/Triethylamin 95/5) konnten 30 mg **15a** und 35 mg **15b** erhalten werden.

## Literatur

- <sup>1)</sup> W. Fleischhacker und B. Richter, Chem. Ber. **112**, 2539 (1979).
- <sup>2)</sup> W. Fleischhacker und A. Klement, Monatsh. Chem. **108**, 1441 (1977).
- <sup>3)</sup> H. Volkmann, Handbuch der IR-Spektroskopie, S. 369, Verlag Chemie, Weinheim 1972.
- <sup>4)</sup> H. C. Brown und S. C. Kim, Synthesis **1977**, 635.
- <sup>5)</sup> L. I. Zakharkin, D. N. Maslin und V. V. Gavrilenko, Tetrahedron **25**, 5555 (1969).
- <sup>6)</sup> U. Eppenberger, M. Warren und H. Rapoport, Helv. Chim. Acta **51**, 381 (1968).
- <sup>7)</sup> W. Fleischhacker und A. Klement, Monatsh. Chem. **107**, 1029 (1976).
- <sup>8)</sup> M. E. Jung, W. A. Andrus und P. L. Ornstein, Tetrahedron Lett. **1977**, 4175.

[474/78]