

„9,10-Dehydro-indolinocodein“*

Von

H. Bartsch¹ und F. Vieböck

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien,
Österreich

(Eingegangen am 12. November 1973)

9,10-Dehydro-indolinocodeine*

Reduction of “9,10-dehydro-indolinocodeinone” (**2 b**) with sodium borohydride yields two isomeric carbinols **5 a** and **5 b**. Their structures were established on the basis of NMR-spectroscopy and by conversion to known compounds.

Aus dem von *Klitz*² erstmalig dargestellten 14-Bromcodeinon-dimethylacetal** (**1 a**) läßt sich durch Einwirkung von alkohol. Lauge HBr abspalten. Das Reaktionsprodukt wurde aus analytischen Gründen erst Dehydrocodeinon-dimethylacetal — später Dehydro-neocodeinon-dimethylacetal — genannt.

Die Struktur dieser Verbindung **2 a** bzw. des Ketons **2 b** wurde von *Reusser*³ aufgeklärt. Die Stellung der neuen Doppelbindung in Konjugation zum aromatischen Kern wurde durch das Elektronenabsorptionsspektrum sehr wahrscheinlich. Damit stimmt auch die leuchtend gelbe Farbe der Salze und der Lösungen des Ketons überein. Der Stickstoff mußte α -ständig zur neuen Doppelbindung sein, weil nur so seine Loslösung vom Phenanthrenteil bei der katalytischen Hydrierung unter Verbrauch eines zusätzlichen Mols H₂ erklärbar wurde.

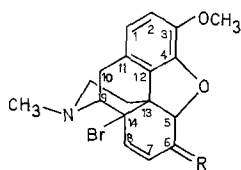
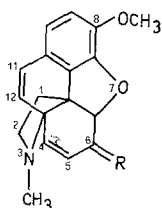
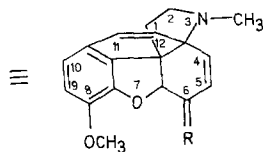
Die Identität des N-Methyl-hexahydroprodukts **3** mit dem Tetrahydrocodeinonmethin-methoperchlorat (**3**) wurde nachgewiesen³.

Okuda und Mitarbeiter⁴ haben aus dem 14-Bromcodeinon (**1 b**) durch Reduktion mit NaBH₄ drei Produkte erhalten — die beiden an C-6 stereomeren Neopine und ein damit isomeres Produkt, durch dessen NMR-Spektrum Isomerie im Skelett nachgewiesen wurde. Der Unterschied zum

* Die Vorsilbe -indolino- wurde für diese Derivate von *Okuda* und Mitarb.⁴ eingeführt und von uns als Trivialbezeichnung der Verbindungen **2**, **4**, **5** und **7** übernommen. Das neue Ringsystem wird aber nach den IUPAC-Regeln beziffert (s. Formeln **2 a**, **2 b**).

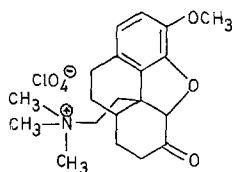
** Bezifferung der Verbindungen **1**, **3** und **6** nach *R. Cahn* und *R. Robinson*, J. Chem. Soc. **1926**, 909.

Codein lag in der Stellung des Stickstoffs, da bei seiner Loslösung (Hofmann-Reaktion) β -Codeimethin entstand, das man auch aus Codein oder Neopin erhalten kann. Die Verbindung wurde daher „Indolinocodein“ (**4**) genannt.

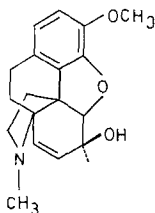
1a $R = (OCH_3)_2$ 1b $R = O$ 2a $R = (OCH_3)_2$ 2b $R = O$ 

Wir haben nun am Keton **2 b** die Reaktion mit $NaBH_4$ untersucht.

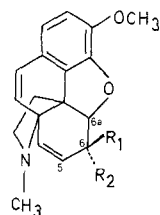
Es konnten dabei die Substanzen **5 a** und **5 b** gewonnen werden, die sich als am C-6 stereomere Carbinole erwiesen. Diese Tatsache zeigt, daß am „Indolino“-system die Reduktion der Carbonylgruppe mit geringerer Stereoselektivität abläuft als beim Codeinon oder 14-Hydroxycodeinon, bei denen an C-6 ausschließlich die natürliche Codein-Konfiguration entsteht.



3



4



	R_1	R_2
5a	H	OH
5b	OH	H
5c	OCH_3	H
	$N(CH_3)_2ClO_4^-$	
	statt NCH_3	

Ausschlaggebend für die Konfigurationszuordnung am C-6 sind die aus dem 1H -NMR-Spektrum von **5 a** abgelesenen Kopplungskonstanten der H-Atome 5, 6 und 6 a. Die berechneten Diederwinkel von 138° für $J_{6, 6a} = 4$ Hz und 45° für $J_{5, 6} = 4$ Hz stimmen mit den am Dreidingmodell gemessenen Werten überein; dadurch kommt für

das Hydroxyl an C-6 nur die *trans*-Stellung zum Brückensauerstoff (*R*-Konfiguration) in Frage.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **5 b** zeigt mit dem von **5 a** große Ähnlichkeit. Der Hauptunterschied besteht in den Kopplungskonstanten der Signale von H-5, H-6 und H-6 a. $J_{6, 6a} = 7 \text{ Hz}$ bzw. $J_{5, 6} = 3 \text{ Hz}$ entsprechen den berechneten und am Dreidingmodell gemessenen Diederwinkeln von 25° bzw. 52° ; damit ist die *S*-Konfiguration des Hydroxyls an C-6 gegeben.

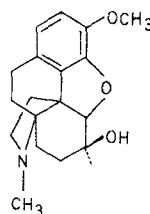
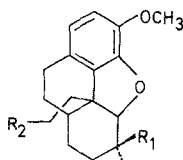
Katalytische Hydrierung

Die katalytische Hydrierung wurde an der tertiären Base **5 b**, am Methoperchlorat (**5 b** · CH_3ClO_4) und auch am 6-O-Methyl-methoperchlorat (**5 c**) ausgeführt.

5 b · CH_3ClO_4 kann aus dem in üblicher Weise gewinnbaren Methojodid **5 b** · CH_3J durch Fällung mit NaClO_4 oder aus **2 b** · $\text{CH}_3\text{CH}_3\text{SO}_4^3$ mit NaBH_4 und durch nachfolgende Isolierung als Perchlorat bereitet werden.

Der 6-O-Methyläther **5 c** ist durch Umsetzung der tertiären Base **5 b** mit *DMS* und Fällung mit NaClO_4 leicht zugänglich (Sauerstoffmethylierung von Vinylcarbinolen).

Die beiden Methosalze **5 b** · CH_3ClO_4 und **5 c** nahmen glatt 3 Mol H_2 unter Bildung der Methine **6 a** und **6 b** auf.



7

	R_1	R_2
6a	OH	$^{\oplus}\text{NH}(\text{CH}_3)_2\text{ClO}_4^{\ominus}$
6b	OCH_3	$^{\oplus}\text{NH}(\text{CH}_3)_2\text{ClO}_4^{\ominus}$
6c	OH	NHCH_3
6d	OH	$^{\oplus}\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{J}^{\ominus}$

Die Identitätsnachweise für die beiden Produkte **6 a** und **6 b** wurden durch Vergleich mit authentischen Produkten aus der Codeinreihe ^{5, 6} geführt.

Die katalytische Hydrierung der tertiären Base **5 b** lieferte nach Aufnahme von 2,7 Mol H_2 ein Reaktionsgemisch, aus dem durch Schicht-

chromatographie Dihydrocodein-dihydronormethin (**6 c**) und „Dihydro-indolinocodein“ (**7**) isoliert werden konnten.

6 c wurde als Methojodid **6 d**⁵ und **7** als Hydrochlorid⁴ und Methojodid identifiziert.

Experimenteller Teil

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

„9,10-Dehydro-indolinoisocodein“ = (3a*S*,6*R*,6a*R*,10*cR*)-2,3,6,6a-Tetrahydro-6-hydroxy-8-methoxy-3-methyl-1*H*-[3a,11]-ätheno-benzo[4,5]furo[3,2-*d*]-indol (**5 a**)

Nach Zugabe von 200 mg NaBH₄ zur gelben Lösung von 1,0 g **2 b**³ in 50 ml Methanol tritt rasch Entfärbung ein. Zur Vervollständigung der Reaktion werden nach 3 Stdn. weitere 50 mg NaBH₄ zugegeben. Nach Stehen über Nacht wird Wasser zugesetzt, das Methanol abdestilliert und das abgeschiedene Öl mit CH₂Cl₂ extrahiert. Man trocknet über Na₂SO₄ und dampft im Vak. ab. Der Rückstand wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel* mit Benzol/Triäthylamin/Methanol (85 + + 10 + 5) in 2 Zonen getrennt. Aus der startnäheren Zone sind 100 mg **5 a** (Ausb. 5%) isolierbar, die schneller laufende ist **5 b** (s. u.).

5 a, aus Methanol weiße Nadeln; Schmp. 130°. Die Lösung in konz. H₂SO₄ ist farblos.

C₁₈H₁₉NO₃ (297,4). MS: *m/e* 297 (*M*⁺).

¹H-NMR (CDCl₃): arom. H: s, δ = 6,63 (2); H-11/H-12: AB-System, H-11: 6,50 (1), H-12: 5,87 (1) (*J* = 10 Hz); H-5/H-4: AB-System, H-5: 6,10 (1) (*J*_{5,6} = 4 Hz; *J*_{4,5} = 10 Hz), H-4: 5,68 (1) (*J*_{4,5} = 10 Hz); H-6a: d, 4,88 (1) (*J*_{6,6a} = 4 Hz); OH: s, 4,28 (1); H-6: dd, 4,13 (1) (*J*_{6,6a} = 4 Hz; *J*_{5,6} = 4 Hz); arom. OCH₃: s, 3,85 (3); NCH₃: s, 2,43 (3).

5 a · CH₃ClO₄. 60 mg **5 a** werden in Methanol mit 1 ml CH₃J 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und **5 a** · CH₃ClO₄ mit überschüss. 20proz. NaClO₄-Lösung gefällt. Schmp. (aus 70proz. Äthanol) 188—189°; Ausb. 60 mg (72%).

C₁₉H₂₂NO₇Cl. Ber. C 55,42, H 5,39, N 3,40.

Gef. C 55,24, H 5,26, N 3,25.

* PSC-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄, Merck.

„9,10-Dehydro-indolinocodein“ = (3*aS*,6*S*,6*aR*,10*cR*)-2,3,6,6*a*-Tetrahydro-6-hydroxy-8-methoxy-3-methyl-1*H*-[3*a*,11]-ätheno-benzo[4,5]furo[3,2-*d*]-indol (**5 b**)

Herstellung s. unter **5 a**. Farbloses Öl, Ausb. 1700 mg (85%). Die Lösung in konz. H₂SO₄ ist fleischfarben und wird beim Erwärmen lila; Zusatz von FePO₄ färbt violett.

C₁₈H₁₉NO₃ (297,4). MS: *m/e* 297 (*M*⁺).

¹H-NMR (CDCl₃): arom. H: s, δ = 6,63 (2); H-11/H-12: *AB*-Syst., H-11: 6,55 (1), H-12: 5,92 (1) (*J* = 10 Hz); H-4/H-5: *AB*-Syst., H-5: 5,97 (1) (*J*_{5,6} = 3 Hz; *J*_{4,5} = 9 Hz), H-4: 5,57 (1) (*J*_{4,5} = 9 Hz; *J*_{4,6} = 2 Hz); H-6*a*: d, 5,07 (1) (*J*_{6,6*a*} = 7 Hz); H-6: Oktett, 4,48 (1) (*J*_{6,6*a*} = 7 Hz; *J*_{5,6} = 3 Hz; *J*_{4,6} = 2 Hz); arom. OCH₃: s, 3,91 (3); OH: s, 2,80 (1); NCH₃: s, 2,50 (3).

5 b · CH₃ClO₄. a) Aus **5 b**. 1,5 g **5 b** in Methanol und 5 ml CH₃J geben nach einigen Min. kristallines **5 b** · CH₃J; Schmp. (aus Wasser) 205–210°.

UV (Äthanol): λ_{max} (ε) = 298 (7 250).

5 b · CH₃J wird in warmem Wasser gelöst und mit 20proz. NaClO₄-Lösung versetzt; Schmp. (mehrmals aus Wasser umkristallisiert) 192–194°; Ausb. 1,78 g (86%) **5 c**.

[α]_D^{22°} = + 286,5 (*c* = 0,67; in DMSO).

C₁₉H₂₂NO₇Cl. Ber. C 55,42, H 5,39, N 3,40, OCH₃ 7,53.

Gef. C 55,46, H 5,32, N 3,40, OCH₃ 7,43.

IR (KBr): 3270 cm⁻¹ (ν_{OH}), 1630, 1640 cm⁻¹ (ν_{C=O}).

b) Aus **2 b** · CH₃CH₃SO₄³. Die mit 3 ml *In*-NaH₂PO₄/Na₂HPO₄ (1 : 1) gepufferte Lösung von 1,0 g **2 b** · CH₃CH₃SO₄ in 10 ml Wasser wird mit 100 mg NaBH₄ versetzt. Nach 30 Min. wird das überschüss. NaBH₄ mit 2*n*-HCl zerstört, filtriert und mit 20proz. NaClO₄-Lösung das Perchlorat gefällt. Schmp. (aus Wasser) 191–193°, Ausb. 700 mg (72%); keine Depression mit dem nach a) erhaltenen **5 c**.

„9,10-Dehydro-indolinocodein-6-methyläther-*N*-methylperchlorat“ = (3*aS*,6*S*,6*aR*,10*cR*)-2,3,6,6*a*-Tetrahydro-6,8-dimethoxy-3-methyl-1*H*-[3*a*,11]-ätheno-benzo[4,5]furo[3,2-*d*]indol-perchlorat (**5 c**)

1,0 g **5 b** wird in 10 ml absol. Äthanol mit 3 ml Dimethylsulfat (*DMS*) kräftig geschüttelt. Das überschüss. *DMS* wird mit 0,5*n*-NaOH bei 20 °C verseift, filtriert und **5 c** mit überschüss. 20proz. NaClO₄-Lösung gefällt. Schmp. (aus 70proz. Äthanol) 207–208°; Ausb. 1,15 g (78%).

[α]_D^{22°} = + 284,9 (*c* = 0,39; in *DMSO*).

C₂₀H₂₄NO₇Cl. Ber. C 56,41, H 5,68, OCH₃ 14,57.

Gef. C 56,49, H 5,69, OCH₃ 14,22.

Dihydrocodein-dihydromethin-perchlorat (**6 a**)

Die Lösung von 412 mg (1,0 mMol) **5 b** · CH₃ClO₄ in 100 ml 50proz. Äthanol werden mit einer Suspension von 200 mg 10proz. Pd/C (Merck) in H₂ geschüttelt. Es werden 67 ml H₂ (100% d. Th.) aufgenommen. Der Katalysator wird abgesaugt und das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert.

Schmp. (mehrmals aus Wasser umkristallisiert) 217—220°; Ausb. 345 mg (83%).

$$[\alpha]_D^{20} = -39,7 \quad (c = 0,44; \text{ in DMSO}).$$

$C_{19}H_{28}NO_7Cl$. Ber. C 54,61, H 6,75, N 3,35, OCH_3 7,43.

Gef. C 54,79, H 6,75, N 3,41, OCH_3 7,63.

Die Identität von **6 a** mit einem aus Codein hergestellten Produkt⁵ wird durch Bestimmung von $[\alpha]$ und Mischschmp. bewiesen.

Dihydrocodein-dihydromethin-6-methyläther-perchlorat (6 b)

750 mg **5 c** in 300 ml 50proz. Methanol werden einer vorhydrierten Suspension von 200 mg 10proz. Pd/C zugesetzt. Die Lösung nimmt die 3 Doppelbindungen entsprechende H_2 -Menge auf, sie wird im Vak. eingedampft, der Rückstand mehrmals aus Wasser umkristallisiert; Schmp. 185—188°; Ausb. 650 mg (85%).

$$[\alpha]_D^{20} = -40,7 \quad (c = 0,86; \text{ in DMSO}).$$

$C_{20}H_{30}NO_7Cl$. Ber. C 55,62, H 7,00, N 3,24, OCH_3 14,36.

Gef. C 54,59, H 6,90, N 3,17, OCH_3 13,96.

Mit einem aus Dihydrocodein-dihydromethin-6-methyläther⁶ hergestellten Vergleichspräparat, Schmp. 182—185°, $[\alpha]_D^{20} = -42,2$ ($c = 0,56$; in DMSO), keine Schmp.-Depression.

Dihydrocodein-dihydronormethin (6 c)

600 mg (2,02 mMol) **5 b** in 60 ml Methanol werden einer vorhydrierten Suspension von 200 mg 10proz. Pd/C-Katalysator zugesetzt und in H_2 -Atmosphäre geschüttelt, wobei 123 ml (2,7 Mol-Äquiv.) H_2 aufgenommen werden. Man filtriert und dampft im Vak. ein. Der Rückstand wird der präparativen DC an Kieselgel mit Benzol/Triäthylamin/Methanol (85 + 10 + 5) unterzogen. Es erfolgt die Trennung in 2 Zonen. Aus der startnahen Zone ist **6 c** als nicht kristallisierbares, farbloses Öl isolierbar; Ausb. 343 mg (55%).

$C_{18}H_{25}NO_3$ (303,4). MS: m/e 303 (M^+).

1H -NMR ($CDCl_3$): aromat. H: AB-System, $\delta = 6,65$ (2) ($J = 8$ Hz); H-5: d, 4,71 (1); H-6: m, 4,1 (1); aromat. OCH_3 : s, 3,83 (3); NCH_3 : s, 2,38 (3); OH, NH: s, 1,90 (2).

Dihydrocodein-dihydromethin-N-methyljodid (6 d)

100 mg **6 c** werden in 2 ml Methanol unter Zusatz von Na_2CO_3 mit 2 ml CH_3J 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. wird in warmem Wasser gelöst und über Aktivkohle filtriert; Nadeln, Schmp. (aus Äthanol) 218—220°; Ausb. 110 mg (73%).

$C_{20}H_{30}NO_3J$. Ber. C 52,29, H 6,58, N 3,05.

Gef. C 50,70, H 6,48, N 2,84.

1H -NMR (d_6 -DMSO): aromat. H: AB-System, $\delta = 6,63$ (2) ($J = 8$ Hz); H-5: d, 4,71 (1); OH: d, 4,30 (1); H-6: m, 3,9 (1); aromat. OCH_3 : s, 3,76 (3); $N(CH_3)_3$: s, 3,07 (9).

Durch Mischschmp. und IR-Spektren wird die Identität von **6 d** mit einem aus Dihydrocodein-dihydromethin⁵ erhaltenen Produkt bewiesen.

„Dihydro-indolinocodein“ = (3*a*S,6*S*,6*a*R,10*c*R)-2,3,4,5,6,6*a*-Hexahydro-6-hydroxy-8-methoxy-3-methyl-1*H*-[3*a*,11]-äthano-benzo[4,5]furo[3,2-*d*]indol (7)

7 entsteht neben 6 **c** bei der katalytischen Hydrierung von 5 **b**. Farbloses, nicht kristallisierbares Öl; Ausb. 136 mg (22%).

C₁₈H₂₃NO₃ (301,4) MS: *m/e* 301 (*M*⁺).

¹H-NMR (d₆-DMSO): arom. H: AB-Syst., δ = 6,53 (2) (*J* = 8 Hz); H-6*a*: d, 4,42 (1); OH: s, 3,97 (1); arom. OCH₃: s, 3,73 (3); NCH₃: s, 2,23 (3).

7 · HCl. Aus Äthanol/Äther derbe Nadeln; sublimiert bei 220° in Prismen; Schmp. 253—255° (Zers.) (257—259°)⁴.

7 · CH₃J. 100 mg 7 in 3 ml Methanol werden mit 2 ml CH₃J 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. Schmp. (aus Äthanol) 242—243°; Ausb. 95 mg (65%).

C₁₉H₂₆NO₃J. Ber. C 51,48, H 5,92, N 3,16.

Gef. C 51,15, H 5,84, N 2,96.

Literatur

¹ Teile aus der Dissertation *H. Bartsch*, Univ. Wien, 1973.

² *V. Klüntz (F. Vieböck)*, Dissertation, Univ. Wien, 1944; *A. Kollontay (F. Vieböck)*, Österr. Pat. 162 928 (1949).

³ *W. Reusser und F. Vieböck*, Mh. Chem. **102**, 1101 (1971).

⁴ *Sh. Okuda, K. Tsuda und S. Yamaguchi*, J. org. Chem. **27**, 4121 (1962).

⁵ *O. Hesse*, Ann. Chem. **222**, 203 (1883); *L. Knorr*, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 1144 (1894); *H. Wieland und E. Koralek*, Ann. Chem. **433**, 267 (1923); *E. Speyer und K. Koulen*, Ann. Chem. **438**, 34 (1924).

⁶ *R. Pschorr und F. Dickhäuser*, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 2633 (1911); *F. Faltis und A. Suppan*, Pharm. Monatsh. **4**, 189 (1923).

Dr. H. Bartsch

Prof. Dr. F. Vieböck

Pharmazeutisch-Chemisches Institut

Universität Wien

Währinger Straße 10

A-1090 Wien

Österreich