Die vorliegende Arbeit ist durch den SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG (Projekt 4312) unterstützt worden. – Herrn PD Dr. W. KELLER-SCHIERLEIN danken wir für die Überlassung der Antibiotica und für zahlreiche anregende Diskussionen.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] Z. ŠTEFANAC & W. SIMON, Chimia *20*, 436 (1966); Microchem. J. *12*, 125 (1967).
[2] R. E. DOHNER, A. H. WACHTER & W. SIMON, Helv. *50*, 2193 (1967).
[3] H. GERLACH & V. PRELOG, Liebigs Ann. Chem. *669*, 121 (1963); J. BECK, H. GERLACH, V. PRELOG & W. VOSER, Helv. *45*, 621 (1962); W. KELLER-SCHIERLEIN & H. GERLACH, Fortschritte Chem. org. Naturstoffe *1968*, im Druck.
[4] B. C. PRESSMAN, Proc. natl. Acad. Sci. USA *53*, 1076 (1965); S. N. GRAVEN, H. A. LARDY & A. RUTTER, Biochemistry *5*, 1735 (1966); B. C. PRESSMAN & E. J. HARRIS, 7th International Congress of Biochemistry, Tokyo, August 19–25, 1967.
[5] S. N. GRAVEN, H. A. LARDY, D. JOHNSON & A. RUTTER, Biochemistry *5*, 1729 (1966).
[6] P. MUELLER & O. RUDIN, Biochem. biophys. Res. Comm. *26*, 398 (1967).
[7] B. C. PRESSMAN, E. J. HARRIS, W. S. JAGGER & J. H. JOHNSON, Proc. natl. Acad. Sci. USA *58*, 1949 (1967).
[8] L. A. R. PIODA, H. A. WACHTER, R. E. DOHNER & W. SIMON, Helv. *50*, 1373 (1967).
[9] B. T. KILBOURN, J. D. DUNITZ, L. A. R. PIODA & W. SIMON, J. Mol. Biol. *30*, 559 (1967).
[10] P. A. PLATTNER, K. VOGLER, R. O. STUDER, P. QUITT & W. KELLER, Helv. *46*, 927 (1963); P. QUITT, R. O. STUDER & K. VOGLER, Helv. *46*, 1715 (1963); *47*, 166 (1964).
[11] M. M. SHEMYAKIN, YU. A. OVCHINNIKOV, V. T. IVANOV, V. K. ANTONOV, A. M. SHKROB, I. I. MIKHALEVA, A. V. EVSTRATOV & G. G. MALENKOV, Biochem. biophys. Res. Comm. *29*, 834 (1967).
[12] C. MOORE & B. C. PRESSMAN, Biochem. biophys. Res. Comm. *15*, 562 (1964); M. HÖFER & B. C. PRESSMAN, Biochemistry *5*, 3919 (1966); R. S. COCKRELL, E. J. HARRIS, B. C. PRESSMAN, *ibid.* *5*, 2326 (1966).
[13] Z. ŠTEFANAC & W. SIMON, Analyt. Letters *1* (2), 1 (1967); Helv. *51*, 74 (1968).
[14] G. A. RECHNITZ & S. B. ZAMOCHNICK, Talanta *11*, 1061 (1964).
[15] M. M. SHEMYAKIN, Antimicrobial Agents Chemotherapy *1965*, 962.
[16] LAVINIA A. R. PIODA, H.-K. WIPF & W. SIMON, Chimia *22* (1968), in Vorbereitung.

---

46. Stereochemie der Umwandlung von Dihydrothebain in Thebain Synthese von markierten Thebainen

von **U. Eppenberger**[1]**, M. E. Warren**[2]) und **H. Rapoport**

Departement of Chemistry und Lawrence Radiation
Laboratory der Universität von Kalifornien, Berkeley

(20. XII. 67)

Summary. The complete stereochemistry of the Δ^6-dihydrothebaine → 7-bromodihydrocodeinone dimethyl ketal → codeinone dimethyl ketal → thebaine sequence of transformations has been elucidated by NMR studies of the isotopically labeled compounds prepared using diimide-d_2, methyl hypobromite-[^{14}C], and methyl hypobromite-d_3. Final elimination of methanol from codeinone dimethyl ketal proceeds in a stereospecific manner: *cis* under acid catalysis with $POCl_3$, and *trans* under alkaline catalysis with EtO^-. As a result of these reactions, variously isotopically labeled thebaines can be prepared.

[1]) Gegenwärtige Adresse: CNRS, Centre de Recherches Nucléaires, Strasbourg-Cronenbourg, Dépt. des Applications Biologiques, France.
[2]) U.S. Public Health Service Postdoctoral Fellow.

1. Einleitung. – In einer früheren Mitteilung [1] wurde über eine Synthese von Thebain (natürliches Thebain, **1a**) berichtet, wobei in der letzten Stufe Methanol aus dem Codeinondimethylketal (**5a**) eliminiert wird. Da sich die beiden Methoxylgruppen an C-6 im Codeinondimethylketal (**5a**) stereochemisch voneinander unterscheiden, war eine selektive Eliminierung denkbar. Eine solche würde erlauben im (C-6)-Methoxyl markierte Thebaine zu synthetisieren, die für biosynthetische Untersuchungen bedeutungsvoll sein könnten. Im Besonderen würde eine markierte 6-OCH_3-Gruppe des Thebain (**1a**) neue Aufschlüsse geben über die biosynthetische Rolle von Thebain selbst [2]. Im Verlauf dieser Untersuchungen sind einige interessante stereochemische Beobachtungen gemacht worden, die zeigen, dass die Elimination von Methanol auf zwei Wegen durchgeführt werden kann. In der vorliegenden Arbeit werden sowohl der Mechanismus und die Stereochemie dieser Reaktionen als auch die Synthese verschieden *markierter Thebaine*, und zwar 6-$O^{14}CH_3$-Thebain (**1b**) und 6-OCD_3-Thebain (**1c**) beschrieben. Die Methode könnte auch für die Synthese analoger Morphinalkaloide angewandt werden.

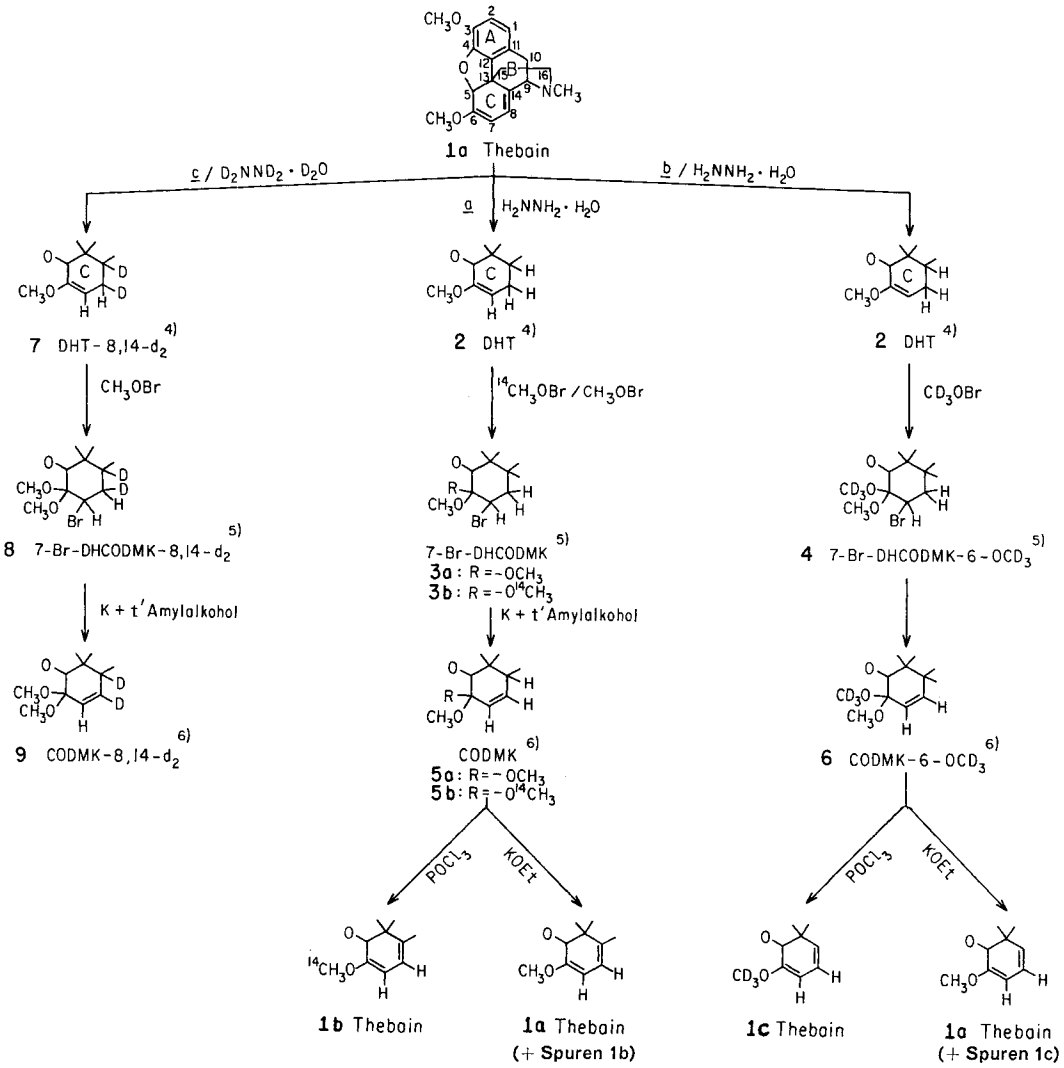
Das Problem der Stereochemie wurde auf drei Wegen angegangen, vgl. Schema 1. Weg **a** beschreibt die Synthese von radioaktivem Codeinondimethylketal (**5b**). Diese Substanz lieferte nach säurekatalysierter Elimination[3]) von Methanol mit $POCl_3$ oder nach basenkatalysierter Elimination von Methanol mit KOEt Thebaine verschiedener Radioaktivität. Weg **b** diente dazu, eine deuterierte Methoxyl-Gruppe an C-6 von Dihydrothebain (**2**) einzuführen. Mit Hilfe der Kernresonanz-Spektroskopie konnte die stereochemische Orientierung der neu eingeführten Methoxylgruppe in 7-Brom-dihydrocodeinon-dimethylketal (**4**) (Fig. 2) festgelegt werden. Auf Weg **c** wurde die Konformation von H-(C-7) in 7-Brom-dihydrocodeinon-dimethylketal (**8**) nach der Addition von CH_3OBr an Δ^6 von Dihydrothebain (**2**) mit Hilfe der Kernresonanz-Spektroskopie bestimmt. Diesem Zwecke diente die Synthese von deuteriertem Dihydrothebain (**7**).

2. Experimentelle Befunde und Diskussion. – Die Stereochemie der Morphinalkaloide ist bekannt [4]. Ring A und B stehen senkrecht zu der aus Ring C und der Äthanaminbrücke gebildeten Ebene (vgl. Schema 2). Das Resultat einer solchen Struktur ist, dass der Angriff eines Nucleophils oder Elektrophils von der unteren Seite praktisch ungehindert ablaufen kann. Dagegen wird ein Angriff von der oberen Seite sterisch stark gehindert sein durch die Ringe A, B und den Dihydrofuranring. Eine Reaktion mit Angriff von unten wird deshalb sterisch begünstigt sein gegenüber einer Reaktion, die Zutritt von der oberen Seite verlangt. Diese Überlegungen führen zur Annahme, dass die Addition von Methylhypobromit während der Umwandlung von DHT (**2**) in 7-Br-DHCODMK (**3a**) zur Hauptsache stereospezifisch geschieht.

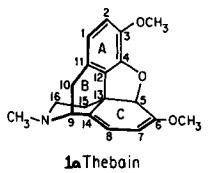
2.1. *Addition von CH_3OBr an die Δ^6-Doppelbindung von DHT* (**2**)*:* Mit Diimid [5] konnte Thebain **1a** in gute Ausbeute zu Δ^6-DHT (**2**) reduziert werden. Sobald nur ein geringer Überschuss an Hydrazin benützt wird, wie im Falle der Darstellung von DHT-8,14-d_2 (**7**), bleiben grössere Mengen von nicht reduziertem Thebain **1a** zurück. Thebain **1a** kann aber über das Addukt mit Dimethylacetylendicarboxylat [6] chromatographisch leicht von DHT-8,14-d_2 (**7**) getrennt werden. Durch einen elektro-

[3]) $POCl_3$ in Pyridin wurde benützt, um Diäthylacetale von α,β-ungesättigten Aldehyden in konjugierte Vinyläther überzuführen [3].

Schema 1



Schema 2



[4]) DHT = Dihydrothebain

[5]) 7-Br-DHCODMK = 7-Brom-dihydrocodeinon-dimethylketal

[6]) CODMK = Codeinon-dimethylketal

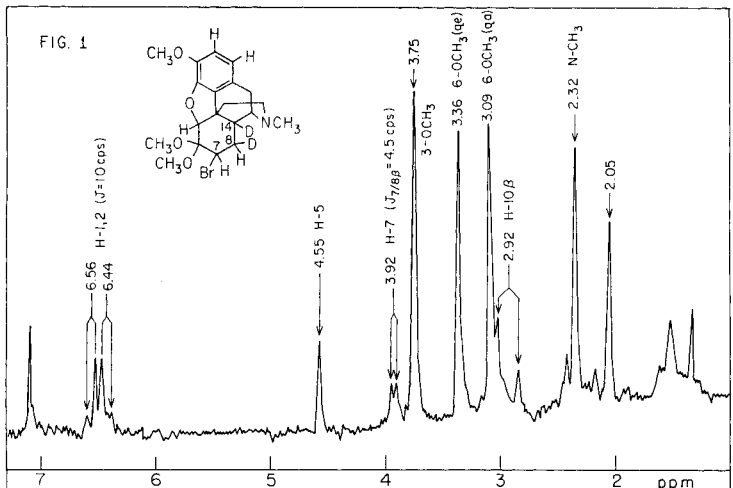


Fig. 1.
*Protonenresonanz-Spektrum von 7-Brom-dihydro-codeinon-dimethylketal-8,14-d_2 (**8**)*
ca. 9,0 mg
in 0,5 ml $CDCl_3$

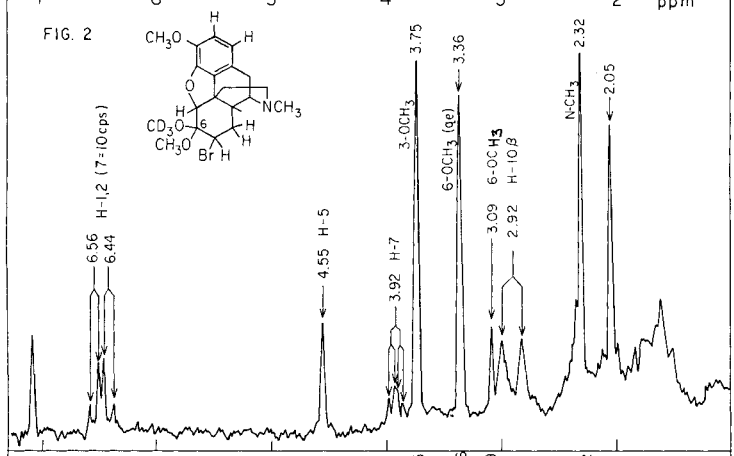


Fig. 2.
*Protonenresonanz-Spektrum von 7-Brom-dihydro-codeinon-dimethylketal-6-OCD_3 (**4**), Smp. 112–116°*
ca. 9,7 mg
in 0,5 ml $CDCl_3$

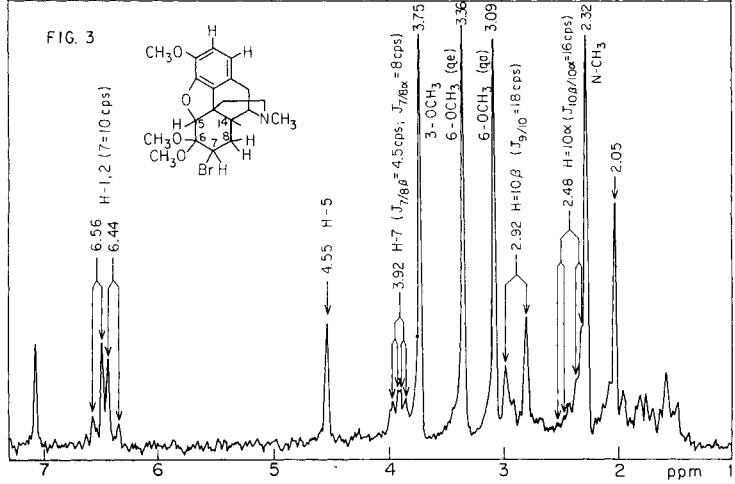


Fig. 3.
*Protonenresonanz-Spektrum von 7-Brom-dihydro-codeinon-dimethylketal (**3a**), Smp. 115–117°, $C_{20}H_{26}BrNO_4$*
ca. 12,8 mg
in 0,5 ml $CDCl_3$

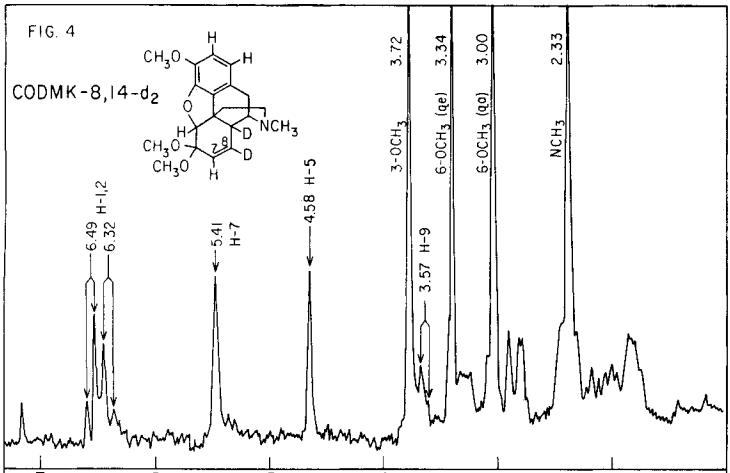


Fig. 4.
Protonenresonanz-Spektrum von Codeinon-dimethylketal-8,14-d_2 (**9**)
ca. 12 mg
in 0,5 ml $CDCl_3$

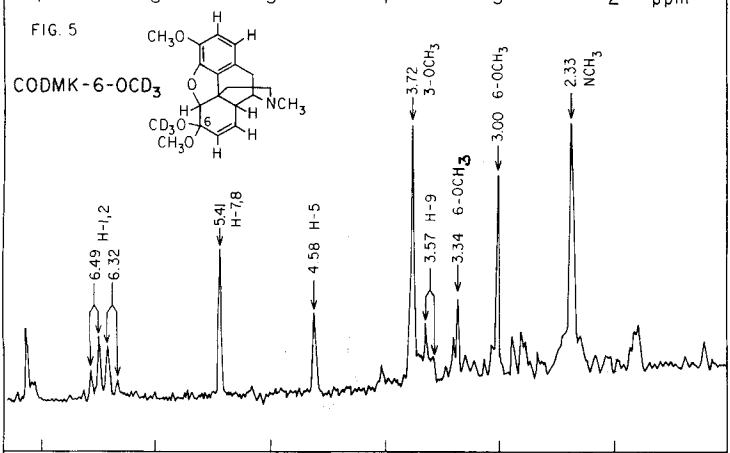


Fig. 5.
Protonenresonanz-Spektrum von Codeinon-dimethylketal-6-OCD$_3$ (**6**), *Smp. 134–136°*
ca. 10,2 mg
in 0,5 ml $CDCl_3$

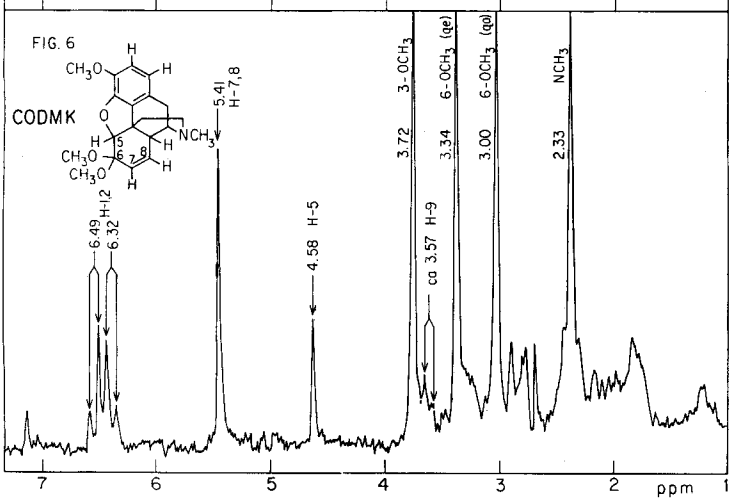


Fig. 6.
Protonenresonanz-Spektrum von Codeinon-dimethylketal (**5a**), *Smp. 136–138°*, $C_{20}H_{25}NO_4$
ca. 14 mg
in 0,5 $CDCl_3$

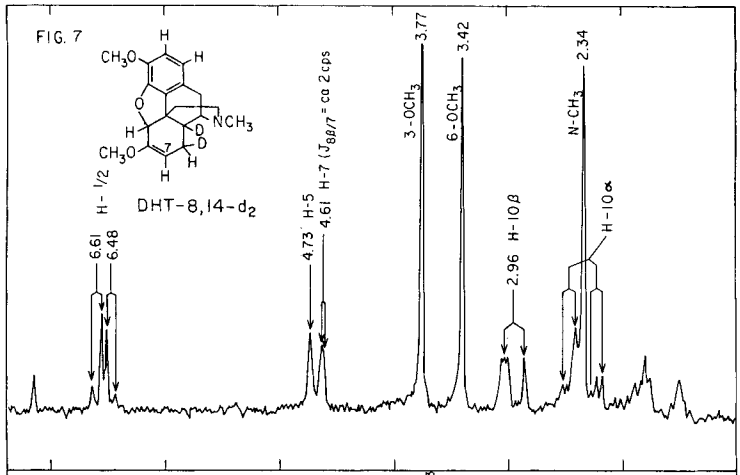


Fig. 7.
Protonenresonanz-Spektrum von Dihydrothebain-8,14-d_2 (**7**), *Smp. 160–161°*, $C_{19}H_{19}D_2NO_3$ ca. 17 mg in 0,5 ml

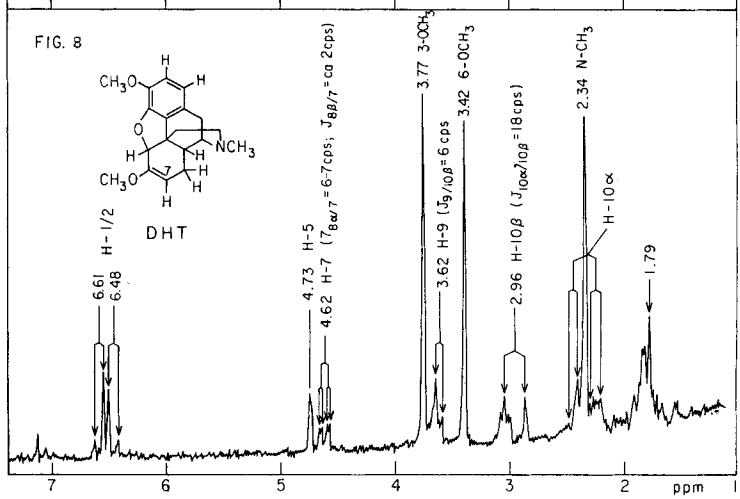


Fig. 8.
Protonenresonanz-Spektrum von Dihydrothebain (**2**), *Smp. 162–163°*, $C_{19}H_{21}NO_3$ ca. 11 mg in 0,5 ml $CDCl_3$

philen Angriff an der Δ^6-Doppelbindung wird bei der Reaktion mit Methylhypobromit ein intermediäres Bromonium-Ion **10** gebildet, das einem weiteren Angriff des Methoxid-Ions leicht zugänglich ist [7]. Das Resultat ist eine 1,2-*trans*-Addition von Methylhypobromit an die Δ^6-Doppelbindung (vgl. Schema 3). Die Annahme einer 1,2-*trans*-Addition von Methylhypobromit wurde durch das NMR.-Spektrum (Fig. 1) des deuterierten 7-Br-DHCODMK (**8**) bestätigt, da nur noch eine Spin-Spin-Kopplung für H-(C-7) und H-(C-8)β ($\delta = 3{,}92$ ppm), $J_{8\beta/7} = 4{,}5$ cps auftritt[7]). Das Signal für die H-(C-7) und H-(C-8)α Spin-Spin-Kopplung fehlt. Dagegen wird im NMR.-Spektrum (Fig. 3) des nicht deuterierten 7-Br-DHCODMK (**3a**) eine Spin-Spin-Kopplung sowohl zwischen H-(C-7) und H-(C-8)β als auch H-(C-7) und H-(C-8)α ($\delta = 3{,}92$ ppm), $J_{8\alpha/7} = 8$ cps, $J_{8\beta/7} = 4{,}5$ cps gefunden. Die Kopplungskonstante von 4,5 cps für

[7]) Diese Konformationszuordnung wurde in Analogie zur Steroidreihe übernommen (vgl. Schema 3).

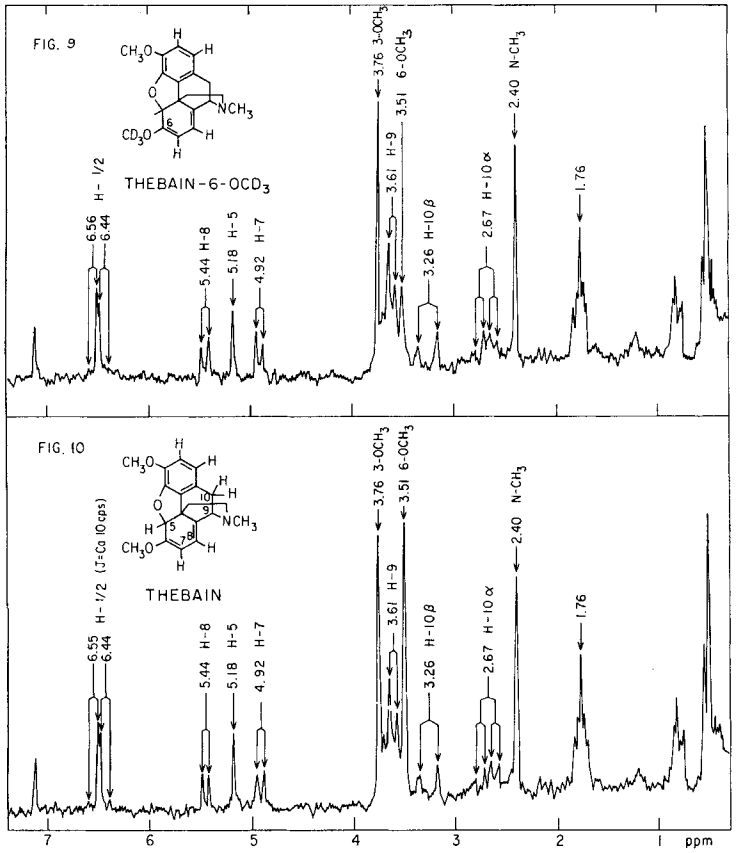
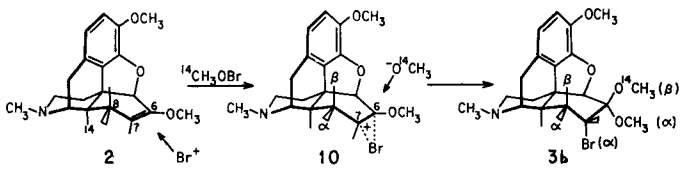


Fig. 9.
*Protonenresonanz-Spektrum von Thebain-6-OCD$_3$ (**1c**), Smp. 189–190°* ca. 7 mg in 0,5 ml $CDCl_3$

Fig. 10.
*Protonenresonanz-Spektrum von Thebain (**1a**), Smp. 193°, $C_{19}H_{23}NO_3$* ca. 18 mg in 0,5 $CDCl_3$

H-(C-7) und H-(C-8)β weist darauf hin, dass H-(C-7) quasi-äquatorial und H-(C-8)β quasi-axial orientiert sind [8]. Aus diesem Grunde wird das Bromatom an C-7 in 7-Br-DHCODMK (**3a**) in quasi-axialer Stellung an C-7 eingeführt (vgl. Schema 3).

Schema 3. 1,2-Addition von CH_3OBr



Eine ähnliche Annahme kann auf Grund des NMR.-Spektrums (Fig. 2) von 7-Br-DHCODMK-6-OCD$_3$ (**4**), welches auf Weg **b** zur Prüfung der sterischen Orientierung der 6-O-Methylgruppen an C-6 hergestellt wurde, gemacht werden. Im NMR.-Spektrum (Fig. 3) von 7-Br-DHCODMK (**3a**) finden sich zwei scharfe Signale für die beiden O-Methylgruppen an C-6 bei $\delta = 3{,}09$ ppm und $\delta = 3{,}36$ ppm. Das Singlett von $\delta = 3{,}09$ ppm gehört zur quasi-axialen 6-O-Methylgruppe, weil das Bromatom an C-7

quasi-axial orientiert ist und eine normale 1,2-Addition *trans* verläuft. Die 6-OCH_3-Zuordnung wird weiterhin durch die Wechselwirkung zwischen der quasi-axialen O-Methylgruppe und der π-Elektronenwolke des Benzolrings A gestützt, die zu einer chemischen Verschiebung nach höherem Feld führt. Das Signal für die quasi-axiale 6-O-Methylgruppe (Fig. 2) von 7-Br-DHCODMK-6-OCD_3 (**4**) verschwindet nicht ganz, wie erwartet (nach Integration noch 0,3–0,4 Proton vorhanden). Aber auch das Signal für die quasi-äquatoriale 6-O-Methylgruppe (δ = 3,36 ppm, Fig. 2) von 7-Br-CHCODMK-6-OCD_3 (**4**) ist auf 2,6 bis 2,7 Protonen reduziert. Dieser Befund führt zur Schlussfolgerung, dass die 1,2-Additon von Methylhypobromit an die Δ^6-Doppelbindung von DHT (**2**) nur zu 85–90% stereospezifisch abläuft. Es ist deshalb möglich, dass das erhaltene 7-Br-DHCODMK (**3a**) aus einem Gemisch von zwei Isomeren, 7α-Br-DHCODMK und 7β-Br-DHCODMK[7]) im Verhältnis 9:1 besteht. Chromatographische Untersuchungen an Silicagel zeigen immer einen zweiten, um weniges rascher laufenden Fleck[8]), der wahrscheinlich dem β-Isomer zugeordnet werden kann. Allerdings wird es schwierig sein, dieses β-Isomer in den NMR.-Spektren (Fig. 2 und 3) von 7-Br-DHCODMK (**3a**) oder des deuterierten Derivates **4** zu beobachten, da seine Konzentration zu klein ist. Auch sind die Kopplungskonstanten ($J_{8\alpha/7}$ = 8 cps; $J_{8\beta/7}$ = 4,5 cps) einander sehr ähnlich und eine Absorption (eventuell H-(C-7)α zugeordnet) würde schwierig wahrzunehmen sein.

Die Existenz dieses β-Isomers wird weiterhin gestützt durch die Ergebnisse der radioaktiven Experimente, über die in einem späteren Abschnitt ausführlich berichtet wird. Wenn man annimmt, dass die mit $POCl_3$ katalysierte Methanol-Elimination vollständig stereospezifisch verläuft, kann die spezifische Radioaktivität der dabei resultierenden Thebaine nicht mehr als 85–90% der spezifischen Radioaktivität von 7-Br-DHCODMK-6-$O^{14}CH_3$ (**3b**) betragen, weil nicht mehr als 85–90% der mit ^{14}C markierten 6-O-Methylgruppe von 7-Br-DHCODMK-6-$O^{14}CH_3$ (**3b**) in die quasi-axiale Stellung an C-6 eingeführt wurden. In Tabelle 1 sind die gefundenen Werte für die spezifische Radioaktivität nach der Umwandlung von CODMK-6-$O^{14}CH_3$ (**5b**) in Thebain **1b** aufgeführt; sie stützen diese Annahme. Ebenso stimmen die Ergebnisse der basenkatalysierten Umwandlung von CODMK-6-$O^{14}CH_3$ (**5b**) in Thebain **1c** mit dieser Hypothese überein. Nur 10–15% Retention der ursprünglichen spezifischen Radiaoktivität ist zu erwarten, wenn ein anderer spezifischer Eliminationsmechanismus daran beteiligt ist. Die Resultate (vgl. Tabelle 2) geben dieser Interpretation recht.

Die Tatsache, dass die 1,2-Addition von CH_3OBr an die Δ^6-Doppelbindung von DHT (**2**) nur zu 85–90% stereospezifisch verläuft, verlangt eine Erklärung. Es ist wahrscheinlich, dass die Addition durch die π-Elektronen des Benzolringes A und seiner beiden Sauerstoff-Substituenten beeinflusst wird: Die Elektronenwolke ermöglicht einen Angriff des Bromonium-Ions von der oberen Seite und hebt dadurch die sterische Hinderung zum Teil auf (vgl. Schema 3).

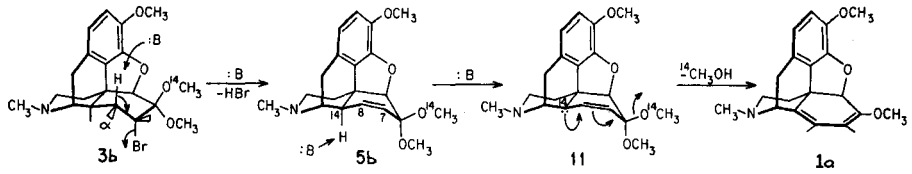
Eine andere Erklärung wäre die Annahme einer ausschliesslich nur quasi-axial erfolgten Brom-Substition, bedingt durch einen homogenen Angriff an der sterisch

[8]) Für die Dünnschichtchromatographie wurde Chf/Me = 4/1 als System benützt (vgl. exp. Teil) und lieferte Rf = 0,74 für das α-Isomer und Rf = 0,76 für das β-Isomer. Eine Trennung dieser beiden Isomere konnte wegen Überlappung in allen versuchten Systemen nicht durchgeführt werden.

nicht gehinderten, unteren Seite. Das Methoxid-Ion könnte dann sowohl *trans* als auch *cis* im Verhältnis 9:1 angreifen. Eine definitive Wahl zwischen diesen beiden Alternativen ist nur dann möglich, wenn tatsächlich zwei 7-Brom-Isomere isoliert werden. Obschon Anzeichen für deren Gegenwart vorhanden sind, scheiterten alle Trennungsversuche.

Gleiche sterische Überlegungen führen deshalb zur Frage, ob die Elimination von HBr und CH_3OH in den folgenden Stufen durch ähnliche sterische Faktoren beeinflusst wird. Das Hauptanliegen war, einen Weg zu finden, der erlaubt, die neu eingeführte, mit ^{14}C markierte 6-O-Methylgruppe während der Umwandlung von CODMK-6-$O^{14}CH_3$ (**5b**) in Thebain **1b** nicht abzuspalten. Die nächste Stufe der Synthese bestand aus der Elimination von HBr mit Kalium-*t*-amylat als Base [1], um 7-Br-DHCODMK (**3a**) in CODMK (**5a**) überzuführen.

Schema 4. 1,2-Elimination von HBr und anschliessende 1,4-Elimination von CH_3OH mit Base



2.2. 1,2-Elimination von HBr: Bei der Synthese von CODMK (**5a**) mit Kalium-*t*-amylat wird HBr über einen *E*2-Mechanismus *trans* eliminiert [7], vgl. Schema 4. Dies wird durch das NMR.-Spektrum (Fig. 4) bestätigt, in welchem das Signal für die beiden Vinylprotonen H-(C-7) und H-(C-8) von CODMK (**5a**) als scharfes Singlett bei $\delta = 5{,}41$ ppm (Fig. 6) erscheint und zu einem Singlett von nur einem Proton (Fig. 4)

Tabelle 1. *Spezifische Radioaktivität nach der Umwandlung von CODMK-6-$O^{14}CH_3$ (**5b**) in Thebain **1b** mit $POCl_3$*

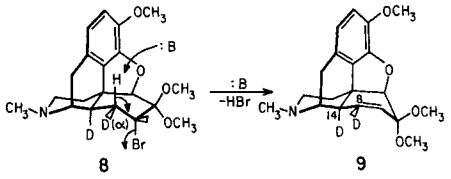
Experiment	Spezifische Radioaktivität von CODMK-6-$O^{14}CH_3$ (dpm/mMol)	Spezifische Radioaktivität von Thebain (dpm/mMol)	Ausbeute in % der spezifischen Radioaktivität nach der Umwandlung
1	$1{,}311 \cdot 10^5$	$1{,}200 \cdot 10^5$	91,5
2	$10{,}940 \cdot 10^4$	$9{,}955 \cdot 10^4$	91,0
3	$2{,}128 \cdot 10^6$	$1{,}915 \cdot 10^6$	90,0

Tabelle 2. *Spezifische Radioaktivität nach der Umwandlung von CODMK-6-$O^{14}CH_3$ (**5b**) in Thebain **1a** und von 7-Br-DHCODMK-6-$O^{14}CH_3$ (**3b**) in Thebain **1a** mit KOEt*

Experiment	Spezifische Radioaktivität von 7-Br-DHCODMK-6-$O^{14}CH_3$ (dpm/mMol)	Spezifische Radioaktivität von CODMK-6-$O^{14}CH_3$ (dpm/mMol)	Spezifische Radioaktivität von Thebain (dpm/mMol)	Ausbeute in % der spezifischen Radioaktivität nach der Umwandlung
1		$1{,}310 \cdot 10^6$	$2{,}230 \cdot 10^5$	17 %
2		$1{,}298 \cdot 10^6$	$2{,}094 \cdot 10^5$	15,5%
3	$1{,}687 \cdot 10^6$		$2{,}059 \cdot 10^5$	12,1%

bei der deuterierten Verbindung (**9**) reduziert wird, da bei der Deuterierung das Proton an C-8 verloren ging, vgl. Schema 5[9]). Die Kopplungskonstante $J_{8\beta/7} = 4{,}5$ cps im NMR-Spektrum (Fig. 1) von 7-Br-DHCODMK-8,14-d_2 (**8**) weist darauf hin, dass H-(C-8)β quasi-axial orientiert ist.

Schema 5



Die NMR.-Spektren (Fig. 2 und 5) von 7-Br-DHCODMK-6-OCD_3 (**4**) und CODMK-6-OCD_3 (**6**) zeigen ferner, dass die deuterierte 6-O-Methylgruppe ihre Konformation von quasi-axial in **4** zu quasi-äquatorial in **6** ändert; denn das reduzierte Singlett für die deuterierte 6-O-Methylgruppe bei $\delta = 3{,}09$ ppm (Fig. 2) ist im NMR.-Spektrum (Fig. 5) von CODMK-6-OCD_3 (**6**) nach tieferem Feld ($\delta = 3{,}34$ ppm) verschoben. Dagegen wird das Singlett für die nicht deuterierte 6-O-Methylgruppe von (**6**) nun bei $\delta = 3{,}00$ ppm gefunden (Fig. 5) gegenüber der ursprünglichen Lage bei $\delta = 3{,}36$ ppm (Fig. 2) in 7-Br-DHCODMK-6-OCD_2 (**4**). Untersuchungen an DREIDING-Modellen bestätigen diesen Befund; sie zeigen deutlich, dass Ring C von 7-Br-DHCODMK (**3a**) seine Konformation während der Umwandlung von **3** in **5** ändert und von einer deformierten Sesselform in eine deformierte Bootform übergeht, vgl. Schema 4.

Diese Zuordnungen werden durch chemische Verschiebungen gestützt, die Abschirmungseffekten zugeschrieben werden. Die nicht deuterierte 6-O-Methylgruppe wird in den Bereich der π-Elektronenwolke der 7,8-Doppelbindung gerückt und deshalb nach höherem Feld von $\delta = 3{,}36$ ppm nach $\delta = 3{,}00$ ppm verschoben. Auf der anderen Seite wird die übriggebliebene, deuterierte 6-O-Methylgruppe (Signal verschwindet nicht ganz, da 0,3–0,4 Protonen nicht deuteriert sind), die ursprünglich quasi-axial und durch die π-Elektronenwolke des Benzolringes A abgeschirmt ist, von diesem Einfluss befreit und nach tieferem Feld verschoben (3,09 → 3,34 ppm), vgl. Fig. 2 und 5.

Bei dieser Elimination wurde beobachtet, dass Thebain **1a** als Nebenprodukt in 5–10% Ausbeute bei der Umwandlung von 7-Br-DHCODMK (**3a**) in CODMK (**5a**) entsteht. Deshalb wurde vermutet, dass Thebain **1a** direkt über eine normale 1,2-Elimination von HBr [7] mit CODMK (**5a**) als Zwischenprodukt mit einer sterisch weniger gehinderten Base, wie Kaliumäthylat, dargestellt werden kann. Der mögliche Reaktionsmechanismus würde ein Carbanion **11** mit Ladung an C-14 von CODMK

[9]) Zum gleichen Resultat führt das NMR.-Spektrum (Fig. 7) des deuterierten DHT (**7**), das zeigt, dass das Quartett für H-(C-7) im NMR.-Spektrum (Fig. 8) von DHT (**2**) bei $\delta = 4{,}62$ ppm mit $J_{8\beta/7} = 2$ cps und $J_{8\alpha/7} = 6$–7 cps in ein Dublett ($\delta = 4{,}61$ ppm) mit $J = 2$ cps, was der Kopplung zwischen H-(C-7) und H-(C-8) entspricht, umgewandelt wird. Die theoretischen Berechnungen für die Kopplungskonstanten stimmen mit den empirischen Werten überein: $J_{8\beta/7} = 9{,}5\ (0{,}087)^2 - 0{,}28 \sim 0{,}2$ cps; $J_{8\alpha/7} = 8{,}5\ (0{,}96)^2 - 0{,}28 \sim 8{,}2$ cps [9]. Während der Umwandlung von DHT (**2**) in 7-Br-DHCODMK (**3a**) ändert H-(C-8)β seine Konformation von axial zu quasi-axial. Dieses Resultat entspricht der Tatsache, dass die Reduktion von Thebain mit Diimid [5] stereospezifisch *cis* erfolgt.

(**5a**) voraussetzen, das durch die Stellung der Ladung am Brückenkopf C-14 stabilisiert ist [10]. Eine Umlagerung zu einem energetisch günstigeren, konjugierten System in Ring C würde eine der beiden O-Methylgruppen an C-6 eliminieren, vergl. Schema 4. Ist dieser Mechanismus eine normale 1,4-Elimination, so wird die Eliminierung *trans* sein unter Verlust der quasi-äquatorialen 6-O-Methylgruppe [11].

Zur Prüfung dieser Vermutung wurden mehrere, nicht sehr erfolgreiche Versuche durchgeführt, um in einer einzigen Stufe 7-Br-DHCODMK (**3a**) in Thebain **1a** überzuführen. Dabei wurde immer Thebain in 15–40% Ausbeute neben geringen Mengen CODMK (**5a**) und zwei nicht identifizierten Verbindungen erhalten[10]). Die gleiche Reaktion wurde mit einem 6-O$^{14}CH_3$ markierten 7-Br-DHCODMK (**3b**) der spezifischen Radioaktivität von $1{,}687 \cdot 10^6$ dpm/mMol durchgeführt. Als Reaktionsprodukt wurde mit Hilfe von präparativer Dünnschichtchromatographie ein Thebain isoliert[11]), das nur noch 12,1% der ursprünglichen spezifischen Radioaktivität enthielt, vgl. Tabelle 2. Der Verlust von 87% der spezifischen Radioaktivität kann durch eine 1,4-Elimination erklärt werden, die stereospezifisch kontrolliert abläuft und nur die ^{14}C-markierte 6-O-Methylgruppe eliminiert. Dieses Ergebnis befindet sich in Übereinstimmung mit der Vermutung, dass die ^{14}C-markierte 6-O-Methylgruppe zu 85–90% in quasi-axialer Stellung an C-6 von 7-Br-DHCODMK (**3a**) eingeführt worden ist.

Da die direkte basische Umwandlung von ^{14}C-markiertem 7-Br-DHCODMK (**3b**) in Thebain mit 90% Verlust der spezifischen Radioaktivität abläuft, musste ein Weg gefunden werden, die 6-O$^{14}CH_3$ markierte Gruppe zu erhalten. Um zu beweisen, dass die Radioaktivität von ^{14}C-markiertem CODMK (**5b**) in der Ketalgruppe lokalisiert ist, wurde eine Probe **5b** mit 3N Essigsäure zu Codeinon [1] hydrolysiert, das keine Radioaktivität mehr zeigte.

Die letzte Stufe für die Synthese von 6-O$^{14}CH_3$-markiertem Thebain war die Umwandlung von CODMK (**5b**) in Thebain unter Elimination von Methanol.

2.3. *1,4-Elimination von $^{14}CH_3OH$:* In einer früheren Mitteilung [1] wurde eine säurekatalysierte Elimination mit *p*-Toluolsulfosäure in Chloroform beschrieben, bei der Thebain immer in 40% Ausbeute erhalten wurde. Die Reaktion schien aber sehr empfindlich zu sein gegenüber Codeinon-Bildung, und die Ausbeuten waren mit grösseren Ansätzen nicht mehr zu reproduzieren. Diese Schwierigkeiten führten zu genaueren Studien. Es wurde in einigen Fällen über basenkatalysierte Eliminierungsreaktionen an Ketalen unter Bildung von Enoläthern berichtet [13]. CODMK (**5a**) selbst erwies sich aber als stabil gegenüber Natriumamid in verschiedenen Lösungsmitteln sowie gegenüber Kalium-*t*-butylat in *t*-Butylalkohol, reagierte jedoch mit Kaliumäthylat in Xylol. In diesem Falle wird Thebain, allerdings nur in geringer Ausbeute, gebildet. Die Reaktion ist schwierig zu kontrollieren, da durch Dünnschichtchromatogramm sich noch mindestens 8 andere Produkte nachweisen liessen. Dies erklärt die geringe Ausbeute an Thebain **1a**. In zwei unabhängigen Experimenten konnte gezeigt werden, dass die Umwandlung in Thebain **1a** unter Verlust von 85%

[10]) Beide Verbindungen zeigten mit Iodplatinat-Entwickler, der nach dem allgemeinen Verfahren hergestellt worden war [12], eine positive Reaktion.

[11]) Das Absorbens für Dchr. wurde mit 30 g Silicagel G «MERCK», 30 ml 0,1N NaOH und 30 ml W hergestellt. Die präparativen Dchr.-platten wurden mit Silicagel H «MERCK» nach der gleichen Methode hergestellt.

der ursprünglichen Radioaktivität abläuft (vgl. Tabelle 2). Es ist offensichtlich, dass in diesem Falle sterische Faktoren von primärer Wichtigkeit sind, weil nur die ^{14}C-markierte 6-O-Methylgruppe von CODMK (**5b**) eliminiert wird.

Eine mögliche Erklärung für den Verlust der Radioaktivität lässt sich im Auftreten des sp^3-begünstigten Carbanions finden. Dieses Carbanion, gebildet durch das an der unteren Seite der Molekel ausschliesslich angreifende Äthoxid-Ion, eliminiert in einer normalen 1,4-*trans*-Elimination die quasi-äquatorial orientierte 6-$O^{14}CH_3$-Gruppe, vgl. Schema 4. Im Falle von CODMK-6-$O^{14}CH_3$ (**5b**) wird die ^{14}C-markierte 6-O-Methylgruppe eliminiert. Aus diesen Gründen scheint die Methanol-Elimination mit Kalium-äthoxid in Xylol stereospezifisch zu sein.

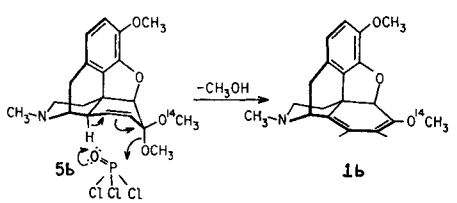
Die gleiche Stereospezifität wird auch beobachtet, wenn CODMK-6-OCD_3 (**6**), mit Kalium-äthoxid behandelt, Thebain liefert. Dessen NMR.-Spektrum ist identisch mit dem Spektrum (Fig. 10) von authentischem Thebain **1a**. Das Signal (Singlett) für die 6-O-Methylgruppe bei $\delta = 3{,}51$ ppm erscheint in der gleichen Lage.

Würden nur sterische Faktoren die basische Methanol-Elimination beeinflussen, wäre eine gute Erklärung für solch eine eindeutige Stereospezifität schwer zu finden, da beide Methoxyl-Gruppen an C-6 in CODMK (**5a**) praktisch gleiche Stellungen einnehmen. Allerdings könnten zwei andere Faktoren den sterischen Verlauf der Methanol-Elimination beeinflussen: *a*) 1,4-Elimination, die bei Olefinbildung begünstigt ist, und *b*) die saure Partikel wird durch die π-Elektronenwolke angezogen und greift nachher die 6-O-Methylgruppe (β) an.

Da die basenkatalysierte Elimination zu Thebain unter Verlust der ^{14}C-markierten 6-O-Methylgruppe führt, wurde eine andere Methode mit Phosphoroxytrichlorid in Pyridin angewandt [1] [3].

2.4. *Elimination von CH_3OH mittels $POCl_3$:* Wird diese Methode für CODMK (**5b**) angewandt, so wird Thebain **1b** in guter Ausbeute (70–75%) ohne Codeinon als Nebenprodukt erhalten. Diese Umwandlung läuft unter 90% Retention der Radioaktivität ab, vgl. Tabelle 1. Es ist dies ein starkes Indiz dafür, dass die Stereochemie dieser Reaktion von der Stereochemie der basischen Umwandlung verschieden, aber ebenfalls spezifisch ist. In diesem Falle ist es wahrscheinlicher, dass nur sterische Faktoren diese Stereospezifität verursachen. Studien mit CPK-Atom-Modellen[12]) zeigen eindeutig, dass die $POCl_3$-Molekel leichter an der unteren, sterisch weniger gehinderten Seite angreifen kann. Die obere Seite ist für eine grosse Molekel quasi unzugänglich. Ein Übergangszustand mit einem 7-gliedrigen Ring könnte für den Verlust der nicht radioaktiven 6-O-Methylgruppe verantwortlich sein, vgl. Schema 6.

Schema 6. Elimination von CH_3OH mit $POCl_3$



[12]) CPK Atomic Models der ELING CORPORATION, Mass., USA

Ein zusätzliches Argument wurde erhalten, als CODMK-6-OCD_3 (**6**), mit $POCl_3$ behandelt, ein Thebain **1c** lieferte, dessen NMR.-Spektrum (**9**) ein um 85% reduziertes Singlett bei $\delta = 3{,}51$ ppm (Fig. 9)zeigt. Dies bedeutet, dass die quasi-äquatoriale, deuterierte (85–90%) 6-O-Methylgruppe von CODMK (**6**) in der Molekel bleibt und nur die quasi-axiale, nicht deuterierte 6-O-Methylgruppe eliminiert wird.

Experimenteller Teil

(Numerierung der Abschnitte entsprechend der Numerierung im Theoretischen Teil)

Allgemeine Bemerkungen und Abkürzungen. – Alle Smp. sind korrigert; Mikroanalysen wurden durch das Mikrochemische Labor der Universität von Kalifornien ausgeführt. UV.-Spektren wurden in Äthanol mit einem CARY-14-Gerät aufgenommen; IR.-Spektren in KBr mit einem PERKIN-ELMER-137-Apparat. Alle MNR.-Spektren wurden in 0,5 ml $CDCl_3$ mit einem VARIAN-100-Mhz-Spektrometer, Modell HA 100 aufgenommen; die chemischen Verschiebungen sind in δ-Werten angegeben mit Tetramethylsilan als Nullpunkt. Die Massenspektren wurden ausgeführt mit einem VARIAN-M-66-Gerät; der Ionisierungsstrom betrug 30 μA bei 68 eV. Dünnschichtchromatographie [14] an Kieselgel G (0,05–0,2 mm) «MERCK» auf Glasplatten 20 × 20 cm, das Absorbens (0,25 mm) wurde mit 0,05 N NaOH imprägniert. Präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel H «MERCK» ohne Gipszusatz oder mit Kieselgel «CAMAG», das zuerst desaktiviert und dann 24 Std. bei 90–95% getrocknet wurde. Alle Lösungsmittel wurden redestilliert; Verhältniszahlen bei Gemischen bedeutet Verhältnis der Volumina.

Abkürzungen: AcOH = Eisessig, Ae = Diäthyläther, Alk = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, *t*-Bu = *t*-Butanol, Chf = Chloroform, Me = Methanol, Pe = Petroläther, Pn = Pentan, Py = Pyridin, To = Toluol, W = Wasser. ML = eingedampfte Mutterlauge, Dchr. = Dünnschichtchromatographie oder Dünnschichtchromatogramm(e).

2.1.1. *Δ^6-Dihydrothebain* (**2**). Eine Lösung von 30 g (0,096 Mol) Thebain **1a** in 1,53 l heissem Me wurde nach Zugabe von 300 ml 85-proz. Hydrazinhydrat (FAIRMONT CHEMICAL CORP.) 48 Std. auf 65–70° erwärmt. Dabei wurden mittels einer Glasfritte ca. 100 ml O_2/Min. durch die Lösung geblasen [5]. Nachher wurde die Lösung im Vakuum eingeengt und mit dem gleichem Volumen W verdünnt. Es bildete sich sofort ein weisser Niederschlag, der beim Stehen im Eisschrank (24 Std.) kristallisierte. Das Kristallisat wurde abfiltriert, mit Me/W = 2/1 gewaschen und 2mal aus heissem Me umkristallisiert: 23,8 g (79% d.Th.) weisse Kristalle vom Smp. 160–163° [15]. Nach Dchr. im System Triäthylamin/0,05 N NaOH war die Substanz rein und enthielt kein Ausgangsmaterial mehr. UV.-Absorption: $\lambda_{max} = 283$ nm ($\varepsilon = 1485$). Trocknung zur Analyse 1 Tag bei 0,01 Torr/45° über P_2O_5.

$C_{19}H_{23}NO_3$ (313,38) Ber. C 72,8 H 7,4 $-OCH_3$ 19,8% Gef. C 72,3 H 7,2 $-OCH_3$ 19,5%

2.1.2. *Δ^6-Dihydrothebain-8,14-d_2* (**7**). – *a*) In einem ersten Versuch wurden 625 mg (2 mMol) Thebain **1a** in 20 ml CH_3OD gelöst und mit 5 ml D_2NND_2,D_2O (MERCK CORP. CANADA) bei 75° Badtemp. für 36 Std. unter Rückfluss gekocht. Dabei wurden sorgfältig ca. 20 ml O_2/Min., die zuerst über $CaCl_2$ getrocknet wurde, mit einer Glasfritte durch die Lösung geblasen. Der Luftstrom wurde über einer Heizkolonne auf 60–65° erwärmt, um so Kristallbildungen an der Oberfläche der Fritte zu verhindern. Nach 36 Std. waren nur 50% des Thebain **1a** reduziert. Die Reaktion wurde deshalb nach Zugabe von weiteren 5 ml D_2NND_2, D_2O noch 24 Std. fortgesetzt. Auch nach dieser Zeit zeigte die Dchr. immer noch 20% Ausgangsmaterial an. Die Lösung wurde auf 5° abgekühlt und kristallisierte beim Stehen bei Raumtemperatur. Mit dem gleichen Volumen D_2O verdünnt, lieferte sie nach Filtration 465 mg (75%) Rohkristalle. Umkristallisation (3 ×) aus Alk gab 197 mg weisse Kristalle, Smp. 160–161°, die nach Dchr. rein waren. Das Massenspektrum zeigte, dass das Produkt sich zu 90% aus DHT-8,14-d_2 (**7**) und zu je 5% aus DHT-d_1 und undeuteriertem DHT (**2**) zusammensetzte. Aus dem Filtrat konnten weitere 197 mg Kristalle gewonnen werden, die aber zu ca. 10% mit Thebain **1a** verunreinigt waren. Die ML (237 mg) wurden nach DUNCAN [16] chromatographiert; im System Chf/Me = 3/1 konnten in 3 Fraktionen 172 mg einer Substanz eluiert werden, die nach Dchr. ca. 85% DHT-8,14-d_2 (**7**) enthielt.

b) Um mehr DHT-8,14-d_2 (**7**) zu erhalten, wurde ein zweiter analoger Versuch durchgeführt. 600 mg (1,94 mMol) Thebain **1a** wurden mit 10 ml D_2NND_2,D_2O (MERCK CORP, CANADA) umge-

setzt und unter Durchblasen von O_2 54 Std. bei 65–70° unter Rückfluss gekocht. Nach Dchr. waren 60–70% des Ausgangsmaterials reduziert. Da sich Thebain **1a** und DHT-8,14-d_2 (**7**) chromatographisch sehr schwer trennen lassen[13]), wurde das überschüssige Thebain **1a** mit Dimethylacetylendicarboxylat [6] in ein DIELS-ALDER-Addukt übergeführt, das sich nachher leicht durch Chromatographie nach DUNCAN [16] von DHT-8,14-d_2 (**7**) trennen liess. Zu diesem Zwecke wurden 336 mg (61%) Rohkristalle (Gemisch **1a** und **7**) direkt mit 150 µl Dimethylacetylendicarboxylat in 10 ml Be umgesetzt. Das Gemisch wurde 2 Std. bei 80° unter Rückfluss gekocht und anschliessend über Nacht im Eisschrank aufbewahrt; dabei färbte sich die Lösung braungelb. Mit Dchr. konnte kein Thebain **1a** mehr nachgewiesen werden. Chromatographie nach DUNCAN [16] mit Me/0,5% NaOH lieferte 141 mg reines DHT-8,14-d_2 (**7**), das im Massenspektrum die Molekelspitze bei *m/e* 315 (95%) aufwies. UV.-Absorption: λ_{max} = 284 nm (ε = 1394), Smp. 160–162°.

2.1.3. *7-Brom-dihydrocodeinon-dimethylketal* (***3a***). 1,02 g (3,28 mMol) DHT (**2**) wurden in einem mit Aluminiumfolie geschützten ERLENMEYER-Kolben (150 ml) bei ca. 5° in 12,5 ml Me suspendiert. Zu dieser Lösung wurden bei 0° und unter N_2 0,461 mg frisch kristallisiertes N-Bromacetamid (3,36 mMol), gelöst in 8 ml Me, im Laufe von 1 Std. in 3 Portionen beigegeben. Das Gemisch wurde während 2 Std. ab und zu geschüttelt und dann 3 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Lösung färbte sich dabei gelbbraun. Nach Verdünnen mit 30 ml W trat beim Stehenlassen im Eisschrank Kristallisation ein. Zweimaliges Umkristallisieren aus An/Pe = 1/2 lieferte 0,91 g weisse Kristalle, Smp. 115–117°. Im Dchr.-system Chf/Me = 4/1 konnte noch ein etwas rascher laufender Fleck (ca. 10%) mit Rf = 0,76 beobachtet werden, der sich vom Hauptprodukt **3a** kaum unterschied (Rf = 0,74). IR.-Spektrum und NMR.-Spektrum der Kristalle (Fig. 3) waren identisch mit denjenigen einer Referenzprobe. Trocknung zur Analyse 1 Tag bei 0,1 Torr/40° über P_2O_5 gab keinen Gewichtsverlust.

$C_{20}H_{26}BrNO_4$	Ber.	C 56,6	H 6,2	Br 18,9	OCH_3 21,7%
(424,33)	Gef.	,, 56,7	,, 6,3	,, 18,7	,, 21,6%

2.1.4. *7-Brom-dihydrocodeinon-dimethylketal-[6-O$^{14}CH_3$]* (***3b***). 100 mg (0,32 mMol) DHT (**2**) wurden in einem Kolben (2 ml) in 300 µl Chf und 42 µl Me gelöst. Nachdem mit flüssigem N_2 die Lösung unterkühlt worden war, wurde der Kolben evakuiert (0,04 Torr). Anschliessend wurden in der Gasphase 8 µl (6,4 mg) $^{14}CH_3OH$ (Totalaktivität = 2 mCi) in das evakuierte Gefäss übergeführt (spez. Aktivität von $^{14}CH_3OH$ nach Verdünnung = 1,6 mCi/mMol). Dann wurde das Gemisch auf 5° gebracht und bei dieser Temperatur mit einer Lösung von 100 mg (0,73 mMol) N-Br-Acetamid in 250 µl Chf versetzt. Die weitere Behandlung erfolgte wie unter 2.1.3. beschrieben unter Ausschluss von Licht und lieferte 159 mg Rohprodukt (gelbliches Öl), das nach Dchr. neben ca. 20–25% des gesuchten 7-Br-DHCODMK-6-O$^{14}CH_3$ (**3b**) noch mehrere Nebenprodukte enthielt. Das Material wurde zur Vortrennung nach DUNCAN [16] im System Chf/Me = 4/1 + 0,5% NH_3 chromatographiert und lieferte 92 mg Substanz mit einer Totalaktivität von 185 µCi, die nach Dchr. zu ca. 40% aus dem gesuchten Produkt **3b** bestand. Da Kristallisation nicht erfolgte, wurden 10,3 mg dieses Gemisches mit 348 mg nicht radioaktivem Material umkristallisiert: Aus An/Pe 125 mg weisse Kristalle, Smp. 112–115° (Misch-Smp. 114–115°), spez. Aktivität = $2{,}5718 \cdot 10^7$ dpm/mMol (7,2% Inkorporation der ursprünglichen spez. Aktivität). Das NMR.-Spektrum war identisch mit dem einer Referenzprobe.

2.1.5. *7-Brom-dihydrocodeinon-dimethylketal-6-OCD_3* (***4***). Eine Lösung von 1 g (3,21 mMol) DHT (**2**) in 3 ml Chf wurde in einem lichtundurchlässigen Zweihalskolben bei 0° unter N_2 mit Ultraschall (Ultrasonicbad) geschüttelt; nach Zugabe einer Lösung von 0,5 g (3,64 mMol) N-Br-Acetamid in 1 ml CD_3OD und 2 ml Chf wurde das Gemisch 2 Std. bei 0° geschüttelt und darauf noch 2 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Eindampfen im Vakuum lieferte 1,34 g braungelbes Öl. Im System Chf/Me = 4/1 + 0,5% NH_3 wurden 726 mg Material an Kieselgel «WOELM» DC nach DUNCAN [16] vorgetrennt. Es wurde keine gute Trennung erhalten, und erst nach viermaligem Umkristallisieren wurden aus Alk 164 mg (12%) nach Dchr. reine Kristalle von Smp. 112–116° erhalten. Das NMR.-Spektrum (Fig. 2) war identisch mit dem Spektrum der Referenzprobe, und das Massenspektrum zeigte die beiden Molekelspitzen für die Brom-Isotope 79 und 81 bei *m/e* 426 (50%) und *m/e* 428 (50%); die Basisspitze wurde bei *m/e* 347 (M-HBr) gefunden.

---

[13]) In der Dchr. erwies sich das System Triäthylamin/0,05 N NaOH als bestes; für Thebain wurde ein Rf = 0,26 und für DHT Rf = 0,34 gefunden.

2.1.6. *7-Brom-dihydrocodeinon-dimethylketal-8,14-d_2* (**8**). Unter analogen Bedingungen wie unter 2.1.5. wurden 168 mg (0,54 mMol) DHT-8,14-d_2 (**7**), suspendiert in 2 ml Me, mit 92 mg (0,66 mMol) N-Brom-Acetamid zur Reaktion gebracht. Sorgfältiges Eindampfen bei 45°/18 Torr lieferte 176 mg Öl, das nach Dchr. nur ca. 30% 7-Br-DHCODMK-8,14-d_2 (**8**) enthielt. Chromatographische Vortrennung nach DUNCAN [16] gab 86 mg farbloses aber immer noch unreines Material. Der Versuch, dieses Produkt mit präp. Dchr. im System Chf/Me = 4/1 + 0,05 N NaOH zu trennen, scheiterte; die 43 mg wiedergewonnenes Material wurden direkt in CODMK-8,14-d_2 (**9**) umgewandelt.

In einem zweiten Ansatz wurden 141 mg (0,46 mMol) DHT-8,14-d_2 (**7**) mit 138 mg (1 mMol) N-Brom-acetamid umgesetzt. Die Lösung wurde 2 Std. magnetisch gerührt. Eindampfen lieferte 236 mg Öl, das sich beim Stehen braunrot färbte. Chromatographie nach DUNCAN [16] und anschliessende zweimalige präp. Dchr. im System Chf/me = 4/1 + 0,05 N NaOH lieferte 8 mg farbloses, chromatographisch reines 7-Br-DHCODMK-8,14-d_2 (**8**). Die Substanz konnte nicht kristallisiert werden und wurde direkt für die Aufnahme des NMR.-Spektrums benützt (Fig. 3), das bis auf das Signal bei δ = 3,92 ppm identisch war mit dem Spektrum einer Referenzprobe (**3a**).

2.2.1. *Codeinondimethylketal* (**5a**). 1,75 g (4,14 mMol) 7-Br-DHCODMK (**3a**) wurden in eine Lösung von 285 mg (7,3 mMol) Kalium, in 25 ml trockenem *t*-Amylalkohol eingetragen und 48 Std. in N_2-Atmosphäre unter Rückfluss bei 120° Badtemperatur gekocht. Dann wurde die Lösung im Vakuum eingedampft, mit 30 ml W verdünnt und anschliessend 3mal mit Chf extrahiert. Die Chf-Extrakte wurden mit W gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft: 1,62 g Öl, das nach dreimaliger Kristallisation aus An/He = 1/3 912 mg (65%) weisse Kristalle ergab, Smp. 136–138°, UV.-Absorption λ_{max} = 284 nm (ε = 1589). Nach Dchr. rein. NMR.-Spektrum (Fig. 6) identisch mit dem einer Referenzprobe. Trocknung zur Analyse 1 Tag bei 0,08 Torr/45° über P_2O_5.

$C_{20}H_{25}NO_4$	Ber. C 69,9	H 7,3	N 4,1	OCH_3 27,1%
(343,41)	Gef. ,, 69,7	,, 7,1	,, 4,1	,, 26,9%

2.2.2. *Codeinondimethylketal-[6-O$^{14}CH_3$]* (**5b**). Zuerst wurden 23,2 mg radioaktives 7-Br-DHCODMK (**3b**) (spez. Aktivität von 2,5718 · 10^7 dpm/mMol) mit 278 mg 7-Br-DHCODMK (**3a**) gemischt. Dieses Gemisch lieferte, aus An/Pe = 1/2 umkristallisiert, 182 mg 7-Br-DHCODMK (**3b**) der spez. Aktivität von 2,128 · 10^6 dpm/mMol. 180 mg (0,42 mMol) dieses frisch kristallisierten Präparates (**3b**) wurden in 2 ml *t*-Amylalkohol (dest. über Na) gelöst und auf 110° erwärmt. Nach Zugabe von 73 mg (1,86 mMol) Kalium in 2,5 ml *t*-Amylalkohol wurde das Gemisch 24 Std. in N_2-Atmosphäre unter Rückfluss gekocht. Durch Aufarbeitung wie unter 2.2.1. wurden 105 mg gelbliches Öl erhalten; nach Sublimation bei 125° Badtemperatur/0,125 Torr wurden 71 mg (49%) weisses Material, Smp. 132–135°, erhalten, das nach Dchr. reines CODMK (**5b**) war; spez. Aktivität 2,128 · 10^6 dpm/mMol; NMR.-Spektrum identisch mit dem Spektrum von **5a**.

2.2.3. *Codeinondimethylketal-6-OCD_3* (**6**). 180 mg (0,43 mMol) 7-Br-DHCODMK (**4**), gelöst in einer Lösung von 51 mg (1,3 mMol) Kalium in 8 ml *t*-Amylalkohol, wurden wie unter 2.2.1. beschrieben behandelt und aufgearbeitet: 102 mg rohes CODMK (**6**), das durch Sublimation (115 bis 125°/0,125 Torr) 62 mg (44%) reines CODMK (**6**) lieferte, Smp. 134–136°. Das Massenspektrum zeigte die Molekelspitze von *m/e* 346, und das NMR.-Spektrum (Fig. 5) stimmte bis auf das Signal der deuterierten 6-O-Methylgruppe bei δ = 3,34 ppm mit dem Spektrum einer Referenzprobe überein.

2.2.4. *Codeinondimethylketal-8,14-d_2* (**9**). 242 mg unreines 7-Br-DHCODMK-8,14-d_2 (**8**) wurden in eine Lösung von 83 mg Kalium in 10 ml *t*-Amylalkohol eingetragen. Nach 36 Std. Kochen in N_2-Atmosphäre unter Rückfluss wurde wie unter 2.2.1. aufgearbeitet: 41 mg braunes Öl, das nach Dchr. noch Spuren von Thebain **1a** enthielt. Vortrennung mit präp. Dchr. im System Chf/Me = 1/1 + 0,1N NaOH und anschliessende Sublimation (125–130°/0,25 Torr) gab 12 mg farbloses Öl, das nicht kristallisierte. Nach Dchr. war die Probe rein. Das NMR.-Spektrum (Fig. 4) zeigte keine Verunreinigung mit Thebain an: UV.-Absorption λ_{max} = 284 nm (ε = 1452).

2.2.5. *Basische Umwandlung von 7-Br-DHCODMK* (**3a**) *in Thebain* **1a**. Bei 0° wurden 141 mg (0,33 mMol) 7-Br-DHCODMK (**3a**) sorgfältig in eine Lösung von 174 mg (4,6 mMol) Kalium in 4 ml abs. Alk eingetragen. Nach Zugabe von 8 ml Xylol (dest.) wurde die Lösung in N_2-Atmosphäre unter Rückfluss bei 140–145° Badtemperatur 36 Std. gekocht. Die anfangs gelbe Lösung färbte sich dabei braun. Anschliessend wurde das Gemisch mit CO_2 neutralisiert und mit W unterschich-

tet. Die abgetrennte Xylolschicht wurde im Vakuum abgedampft: 173 mg braunes Harz. Nach Dchr. im System Chf/Me = 1/1 + 0,1N NaOH setzte sich das Harz aus Thebain (Rf = 0,22), CODMK (Rf = 0,35) und zwei unbekannten Substanzen (Rf = 0,50 und Rf = 0,15)zusammen. Sublimation (125–135°/0,25 Torr) lieferte 56 mg farbloses Harz, das mittels präp. Dchr. im System Chf/Me = 1/1 12 mg Thebain **1a** und 5,4 mg CODMK (**5a**) ergab. Beide Produkte waren nach Dchr. rein.

In einem analogen Versuch unter den gleichen Bedingungen lieferte eine Probe von 125 mg (0,29 mMol) 7-Br-DHCODMK (**3b**) der spezif. Aktivität von $1{,}687 \cdot 10^6$ dpm/mMol 8,2 mg (9%) Thebain **1a** umgewandelt; Smp. 191°, UV.-Absorption λ_{max} = 285 nm (ε = 7210), spezif. Aktivität $2{,}059 \cdot 10^5$ dpm/mMol (87,9% Verlust).

2.3.1. *Umwandlung von CODMK* (**5a**) *in Thebain* **1a** *mit KOEt.* – *a*) Eine Lösung von 122 mg (0,32 mMol) CODMK (**5a**) in 5 ml Xylol (dest. über Na) wurde mit einer Lösung von 218 mg (5,5 mMol) Kalium in 3 ml abs. Alk vereinigt. Beim Zusammengiessen färbte sich die Mischung dunkel. Nach 36 Std. Kochen unter Rückfluss in N_2-Atmosphäre bei 125–130° Badtemperatur wurde das Gemisch mit CO_2 neutralisiert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Chf und W verteilt. Die organische Phase wurde mit W gewaschen, mit Na_2SO_4 getrochnet und eingedampft: 47 mg braunes Öl, das nach Dchr. aus CODMK (**5a**), Thebain **1a** und mehreren unbekannten Nebenprodukten bestand. Auf zwei Platten (20 × 20 cm, 1 mm Silicagel «CAMAG») wurde dieses Gemisch im System Chf/Me = 1/1 + 0,05N NaOH aufgetrennt und lieferte 16,4 mg rohes Thebain, das nach Umkristallisieren aus Me 5,7 mg (6%) reines Thebain **1a** lieferte, Smp. 189–191°, UV.-Absorption λ_{max} = 285 nm (ε = 7282).

b) In zwei analogen Experimenten wurde radioaktives CODMK (**5b**) durch basenkatalysierte Elimination von Me mit KOEt in Thebain **1a** umgewandelt. – Erster Versuch: Eine Lösung von 150 mg (0,44 mMol) CODMK (**5b**) der spezif. Aktivität von $1{,}310 \cdot 10^6$ dpm/mMol in 6 ml Xylol (über Na dest.) wurde mit einer Lösung von 197 mg (5 mMol) Kalium in 2 ml abs. Alk vermischt. Nach 48 Std. Kochen unter Rückfluss bei 135–140° Badtemperatur unter N_2 enthielt die Lösung nach Dchr. Thebain in ca. 15% Ausbeute neben vier anderen, nicht identifizierten Hauptprodukten. CODMK (**5b**) konnte nicht mehr nachgewiesen werden. Aufarbeitung wie unter *a*) gab 110 mg braunes Öl, das mittels präp. Dchr. (System: Chf/Me = 1/1 + 0,5N NaOH) aufgetrennt 23,4 mg rohes Thebain **1a** lieferte: 2× Umkristallisieren gab 7,3 mg chromatographisch reines Thebain **1a**. Smp. 188–190°, UV.-Absorption λ_{max} = 285 nm (ε = 7213), spezifische Aktivität $2{,}230 \cdot 10^5$ dpm/mMol (17% der ursprünglichen spez. Aktivität). – Zweiter Versuch: 131 mg (0,38 mMol) CODMK (**5b**) der spezifischen Aktivität von $1{,}298 \cdot 10^6$ dpm/mMol ergaben 4,1 mg reines Thebain **1a** der spezifischen Aktivität von $2{,}094 \cdot 10^5$ dpm/mMol (84,5% Verlust).

c) Für die basenkatalysierte Umwandlung von CODMK-6-OCD_3 (**6**) in Thebain **1a** wurden 31 mg (0,09 mMol) CODMK-6-OCD_3 (**6**), in 2 ml Xylol gelöst, mit 43 mg (1,1 mMol) Kalium in 0,8 ml abs. Alk wie unter *b*) zur Reaktion gebracht. Nach 48 Std. wurde aufgearbeitet. Mit präp. Dchr. konnten 9 mg Thebain **1a** (32%), Smp. 188–192°, UV.-Absorption λ_{max} = 284 nm (ε = 7186), gewonnen werden. Das NMR.-Spektrum war identisch mit demjenigen einer Referenzprobe (Fig. 10).

2.3.2. *Die Umwandlung von CODMK* (**5b**) *in Thebain* **1b** *mit* $POCl_3$ wurde dreimal in unabhängigen Versuchen durchgeführt. – Erster Versuch: Eine Lösung von 67 mg (0,195 mMol) CODMK (**5b**) der spezifischen Radioaktivität von $1{,}311 \cdot 10^5$ dpm/mMol in 5 ml To wurde mit einer Suspension von 50 µl $POCl_3$ (frisch dest.) in 250 µl Py gemischt. Die Mischung wurde 6 Std. in N_2-Atmosphäre erwärmt (115–120° Badtemperatur). Nachher wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit eiskalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung behandelt. Die abgetrennte organische Phase wurde 2mal mit W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft: 53 mg Rohprodukt, das nach Dchr. neben Thebain noch ca. 20% CODMK (**5b**) enthielt. Kristallisation mit Me gab 12 mg Thebain **1b**, Smp. 190–191°, UV.-Absorption λ_{max} = 284 nm (ε = 7260). Das NMR.-Spektrum, identisch mit dem einer Refrenzprobe (Fig. 10), zeigte keine Verunreinigung an. Spezifische Aktivität: $1{,}200 \cdot 10^5$ dpm/mMol (91,5% Retention). – Zweiter Versuch: Unter den gleichen Bedingungen wurden aus 50 mg (0,16 mMol) CODMK (**5b**) der spezifischen Aktivität von $10{,}940 \cdot 10^3$ dpm/Mmol 5 mg Thebain **1b** der spezifischen Aktivität von $9{,}955 \cdot 10^3$ dpm/mMol (91% Retention) erhalten. – Dritter Versuch: Bei sonst gleichen Bedingungen wurde die Aufarbeitung geändert (um eine bessere Ausbeute zu erhalten). Nachdem

105 mg (0,307 mMol) CODMK (**5b**) (spezifische Aktivität = $2{,}128 \cdot 10^6$ dpm/mMol), gelöst in 28 ml To, mit einer Suspension von 300 µl Py und 60 µl $POCl_3$ zur Reaktion gebracht worden waren, wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 30 ml W versetzt. Die wässrige Phase wurde mit 10-proz. KOH-Lösung auf pH 11 eingestellt und 3mal mit je 20 ml Chf extrahiert. Die vereinigten Chf-Extrakte wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der Rückstand (84 mg) wurde auf 2 präp. Dchr.-Platten (20 × 20 cm) im System Chf/Me = 1/1 + 0,05N NaOH aufgetrennt. Die Thebain-Fraktion betrug 59 mg (62%). Umkristallisation mit Me lieferte 18 mg weisse Kristalle von **1b**, Smp. 191–192°, UV.-Absorption λ_{max} = 285 nm (ε = 7305), spezifische Aktivität = $1{,}915 \cdot 10^6$ dpm/mMol (90% Retention).

2.3.3. *Umwandlung von CODMK-6-OCD$_3$* (**6**) *in Thebain* **1c** *mit POCl$_3$.* Eine Lösung von 30 mg (0,09 mMol) CODMK-6-OCD_3 (**6**) in 10 ml To wurde mit 120 µl Py und 20 µl $POCl_3$ (frisch dest.) zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung wie unter 2.3.2. wurden 6 mg analytisch reines Thebain **1c** erhalten, vgl. das NMR.-Spektrum Fig. 9. Das Präparat liess sich nicht kristallisieren.

Diese Arbeit wurde von der U.S. ATOMIC ENERGY COMMISSION und durch den Grant MH12797 der NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, U.S. PUBLIC HEALTH SERVICE, unterstützt. Der eine von uns (U.E.) dankt der STIFTUNG FÜR STIPENDIEN AUF DEM GEBIETE DER CHEMIE für ein Stipendium, das ihm die Ausführung dieser Arbeit gestattete.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] H. RAPOPORT, C. H. LOVELL, H. R. REIST & M. E. WARREN, JR., J. Amer. chem. Soc. *89*, 1942 (1967).
[2] F. R. STERMITZ & H. RAPOPORT, J. Amer. chem. Soc. *83*, 4045 (1961).
[3] O. ISLER, M. MONTAVON, R. RUEGG & P. ZELLER, Helv. *39*, 259 (1956).
[4] D. GINSBURG, «The Opium Alkaloids», John Wiley and Sons, New York/London 1962; H. G. BOIT, «Ergebnisse der Alkaloidchemie bis 1960», Akademie Verlag, Berlin 1961; R. H. F. MANSKE & H. L. HOLMES, «The Alkaloids: Chemistry and Physiology», Academic Press, New York 1963.
[5] S. HUENIG, H. R. MÜLLER & W. THIER, Angew. Chem. *77*, 368 (1965); R. S. DEWEY & E. E. VAN TAMELEN, J. Amer. chem. Soc. *83*, 3729 (1961); E. J. COREY, D. J. PASTO & W. L. MOCK, *ibid. 83*, 2957 (1961).
[6] W. SANDERMANN, Ber. deutsch chem. Ges. *71*, 648 (1938); C. SCHÖPF, K. V. GOTTBERG & W. PETRI, Liebigs Ann. Chem. *536*, 216 (1938); H. RAPOPORT & P. SHELDRICK, J. Amer. chem. Soc. *85*, 1636 (1963).
[7] E. S. GOULD, «Mechanism and Structure in Organic Chemistry», Henry Holt and Co., New York 1959, p. 523; D. V. BANTHORPE, «Elimination Reaction», in E. D. HUGHES, ed., «Reaction Mechanisms in Organic Chemistry», Vol. 2, Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1963.
[8] N. S. BHACCA & D. H. WILLIAMS, «Applications of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry», Holden-Day, Inc., San Francisco 1964, Kapitel 3.
[9] T. J. BATTERHAM, K. H. BELL & U. WEISS, Austral. J. Chemistry *18*, 1799 (1965); S. OKUDA, S. YAMAGUCHI, Y. KAWAZOE & K. TSUDA, Chem. pharmaceut. Bull. (Japan) *12*, 104 (1964); T. RÜLL, Bull. Soc. chim. France, *1963*, 586; T. RÜLL, *ibid.*, *1963*, 2189.
[10] E. L. ELIEL, «Substitution at Saturated Carbon Atoms», in M. S. NEWMAN, ed., «Steric Effects in Organic Chemistry», John Wiley and Sons, Inc., New York 1956, Kapitel 2.
[11] S. J. CRISTOL, W. BARASCH & CH. TIEMAN, J. Amer. chem. Soc. *77*, 583 (1955); R. B. CLAYTON, H. B. HENBLEST & M. SMITH, J. chem. Soc., *1957*, 1982.
[12] E. STAHL, «Dünnschichtchromatographie», Springer-Verlag, Berlin 1965, Seite 493.
[13] A. C. COPE, S. F. SCHAEREN & E. R. TRUMBULL, J. Amer. chem. Soc. *76*, 1096 (1954); S. M. MCELVAIN & G. R. MCKAY, *ibid.*, *77*, 5601 (1955).
[14] L. VIGNOLI, J. GUILLOT, F. GOUEZO & J. CATALIN, Ann. pharmaceut. françaises *24*, 461 (1966); D. NEUBAUER & K. MOTHES, Planta Medica *9*, 466 (1961); N. Y. MARY & E. BROCKMANN-HANSSEN, Lloydia *26*, 223 (1963).
[15] A. H. HOMEYER, J. org. Chemistry *21*, 370 (1956).
[16] G. R. DUNCAN, J. Chromatogr. *8*, 37 (1962).