

Rudolf Grewe und Willy Friedrichsen

Die Cyclisierung von Octahydro-isochinolinderivaten durch Morphinan-Ringschluß. Synthese des Dihydrothebainons

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 15. November 1966)

Die Synthese von verschiedenen *N*-substituierten 2-Hydroxy-3-methoxy-morphinanen aus den entsprechenden Isochinolinvorstufen nach dem Prinzip des Morphinanringschlusses wird beschrieben. Dabei erweist sich ein bestimmtes Schwefelsäure/Äther-Gemisch zur Cyclisierung von *N*-Acylverbindungen besonders geeignet. In allen Fällen entstehen auch die isomeren 4-Hydroxy-3-methoxy-morphinane als Nebenprodukte, und zu diesen gehört das racem. Dihydrothebainon.

1-Benzyl-octahydroisochinolin-Derivate werden, wie schon lange bekannt, durch Erhitzen mit sirupöser Phosphorsäure zum Ringsystem des Morphinans cyclisiert¹⁾. Wir haben jetzt untersucht, ob sich auch Octahydroisochinolon-Derivate cyclisieren lassen, Verbindungen also, welche in 6-Stellung zusätzlich ein Carbonylsauerstoffatom tragen. Diese Verbindungsklasse **2** ist erst in neuerer Zeit zugänglich geworden. In einer vorangegangenen Mitteilung²⁾ haben wir gezeigt, daß man Enoläther vom Typ **1** aus 1-Benzyl-isochinolin-Derivaten durch partielle Birch-Reduktion leicht synthetisieren kann. Anschließende saure Hydrolyse liefert die gesuchten ungesättigten Ketone **2**, deren Doppelbindung die ditertiäre, nicht konjugierte Lage bevorzugt.

Die verschiedenen Ketone vom Typ **2** lassen sich ohne weiteres cyclisieren. Man kann auch die Enoläther **1** als Ausgangsmaterial verwenden, da sie unter den Bedingungen des Ringschlusses primär in **2** übergehen.

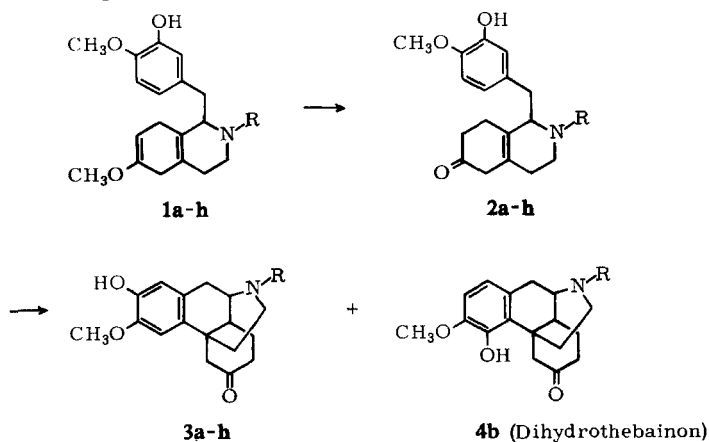
Für unsere Cyclisierungsversuche wählten wir die Enoläther **1a, b, c, e, f, g** und die Ketone **2d, h**. Von diesen Ausgangsstoffen sind **1a, b, f** und **2d, h** bereits bekannt²⁾. Die Verbindungen **1c, e, g** wurden neu hergestellt (s. Versuchsteil). Als Cyclisierungsmittel verwendeten wir bei den basischen Ausgangsstoffen (**a–d**) das alte H₃PO₄-Verfahren³⁾. Die neutralen Amidtypen (**e–h**) jedoch, die sich in der Phosphorsäure nicht oder nur schlecht lösen, müssen auf andere Weise cyclisiert werden. Hier hat sich ein Schwefelsäure/Äther-Gemisch bewährt. Mit konz. Schwefelsäure allein entstehen wasserlösliche Sulfonierungsprodukte, mit 80-proz. Schwefelsäure tritt keine Reaktion ein, weil sich die Stoffe nicht lösen. In einer Mischung aus 3 Raumteilen 80-proz. Schwefelsäure und 2 Raumteilen Äther lösen sich die Amide jedoch sofort auf und

¹⁾ Zusammenfassende Darstellung des Morphinangebietes: J. Hellerbach, O. Schnider, H. Besendorf und B. Pellmont, *Synthetic Analgetics*, Part II, Pergamon Press 1966.

²⁾ R. Grewe, H. Fischer und W. Friedrichsen, *Chem. Ber.* **100**, 1 (1967).

³⁾ R. Grewe und A. Mondon, *Chem. Ber.* **81**, 279 (1948).

lagern sich bereits bei Raumtemperatur mit z. T. sehr guten Ausbeuten in die entsprechenden Morphinane um.



Tab. 1. Cyclisierung von Octahydro-isochinolonderivaten

	R	Cyclisierungs- verfahren	Cyclis.-Typ 3 Ausb. in %	Cyclis.-Typ 4 Ausb. in %
a	H	85-proz. Phosphorsäure, 120°	60 ^{a)}	+ ^{b)}
b	CH ₃		37	3 ^{c)}
c	C ₂ H ₅		30	+
d	CH ₂ C ₆ H ₅		50	+
e	CHO	80-proz. Schwefelsäure/ Äther (3 : 2), 20°	50	+
f	CO ₂ CH ₃		50	+
g	Mesyl		80 ^{c)}	+
h	Tosyl		90	0

a) Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf das direkt anfallende, kristalline Produkt, ohne chromatographische Aufarbeitung der Mutterlauge.

b) Die Anwesenheit des Cyclisierungstyps 4 wird durch Gibbs-Reagenz nachgewiesen.

c) Chromatographisch gereinigtes Produkt.

Das Hauptprodukt der Cyclisierung ist in allen Fällen ein Morphinanderivat vom Typ 3. Der Ringschluß tritt also bevorzugt in *para*-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe ein. Die Produkte der *ortho*-Cyclisierung vom Typ 4 entstehen gleichzeitig, aber nur in sehr kleiner Menge. Sie befinden sich in der Mutterlauge und verraten sich dann im Dünnschichtchromatogramm, nach dem Besprühen mit Gibbs-Reagenz, durch ein blaues Band⁴⁾ über dem gelblichen Hauptfleck; ihre Isolierung ist jedoch schwierig und dürfte sich in den meisten Fällen auch nicht lohnen. Da wir aber gerade am Typ 4 wegen seiner Verwandtschaft zu den natürlichen Morphinalkaloiden besonders interessiert sind, haben wir ihn in einem Falle auch präparativ isoliert. Hierzu wählten wir die *N*-Methylverbindungen (b-Reihe) aus. Nach dem Erhitzen mit Phosphorsäure entfernten wir die Hauptmenge des *para*-Cyclisierungsproduktes 3 b und arbeiteten die Mutterlauge chromatographisch auf, bis nur noch ein runder blauer Fleck übrigblieb.

⁴⁾ Es handelt sich dabei nicht um Ausgangsmaterial, wie man durch dünnschichtchromatographischen Vergleich mit den Verbindungen des Typs 2 feststellen kann.

Aus 4.2 g *N*-Methyl-Birchbase **1b** erhielten wir auf diese Weise 120 mg racem. kristallines Dihydrothebainon. Die Identifizierung des Stoffes und der Vergleich mit den Angaben der Literatur wird im Versuchsteil beschrieben. Die Spaltung des racem. Dihydrothebainons in die optischen Antipoden ist bereits früher durchgeführt worden⁵⁾.

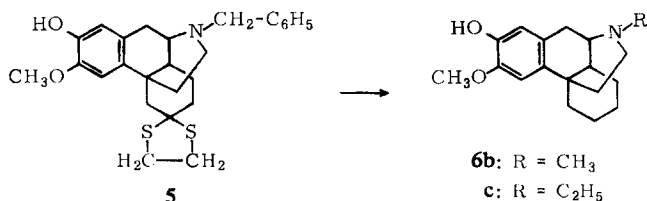
Mit der Synthese des Dihydrothebainons ist zugleich eine neue Totalsynthese des Morphins erreicht. Wenngleich unser Verfahren ebenso wenig praktikabel ist wie dasjenige unserer Vorgänger⁵⁾, so benötigen wir doch für unseren Weg, ausgehend vom käuflichen *m*-Hydroxy-benzaldehyd, nur 9 Schritte.

Konstitutionsbeweis für die Cyclisierungsprodukte vom Typ 3

Wir haben als erste Verbindung das Cyclisierungsprodukt der *N*-Benzylreihe **3d** untersucht. Die angegebene Struktur wird bereits durch Spektren nahegelegt. Das NMR-Spektrum der neuen Verbindung (in CDCl₃) zeigt neben den 5 aromatischen Protonen der *N*-Benzylgruppe ($\delta = 7.35$ ppm) nur noch 2 weitere aromatische Protonen ($\delta = 6.67$ bzw. 6.72 ppm) (durch Peakintegration festgestellt). Dem Cyclisierungsvorgang entsprechend ist somit 1 aromatisches Proton verschwunden.

Auch das Massenspektrum steht mit einer Morphinan-Struktur in Einklang. Während das Ausgangsmaterial **2d** das für 1-Benzyl-isochinoline charakteristische Fragmentierungsverhalten⁶⁾ zeigt (leichte Abspaltung des 1-Benzylrestes, intensiver Peak bei $m/e = 240$), weist das neue Produkt ein ganz anderes Massenspektrum auf. Der Peak $m/e = 240$ fehlt fast ganz; es liegt also kein 1-Benzyl-isochinolintyp mehr vor.

Endgültig beweisen läßt sich die Formel **3d** nun sehr leicht dadurch, daß man die Verbindung in das bereits bekannte⁷⁾ Morphinanderivat **6b** überführt. Zu diesem Zwecke stellt man zunächst nach dem Verfahren von Fieser⁸⁾ das Thioketal **5** dar⁹⁾.



Das Thioketal läßt sich mit HgCl₂/CdCO₃ in wäßrigem Aceton¹⁰⁾ zum Ausgangsmaterial **3d** zurückspalten; daraus geht hervor, daß bei der Ketalisierung keine Umlagerung eingetreten ist. Wird das Thioketal anschließend mit Raney-Nickel W 2¹¹⁾

⁵⁾ D. Elad und D. Ginsburg, J. chem. Soc. [London] **1954**, 3052; M. Gates und G. Tschudi, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1380 (1956).

⁶⁾ M. Ohashi, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, M. Shamma, W. A. Slusarchyk und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **85**, 2807 (1963).

⁷⁾ R. Grewe, A. Mondon und E. Nolte, Liebigs Ann. Chem. **564**, 191 (1949).

⁸⁾ L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1945 (1954).

⁹⁾ Zur Entfernung der Carbonylgruppe ist die Reduktion nach Huang-Minton bzw. Clemmensen ungeeignet; in beiden Fällen entstehen mehrere Reaktionsprodukte.

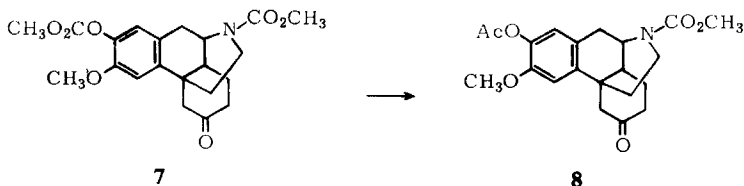
¹⁰⁾ D. J. Cram und M. Cordon, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1810 (1955).

¹¹⁾ R. Mazingo, Org. Synthesis, Coll. Vol. III, 181, 1955. Ra-Ni W 5 ist für diese Reaktion ungeeignet; das eingesetzte Thioketal kann fast quantitativ wieder zurückgewonnen werden.

in Methanol gekocht, so erhält man die Verbindung **6b**, die nach Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum mit authentischem Material⁷⁾ identisch ist.

Es ist bemerkenswert, daß mit der Desulfurierung¹²⁾ ein Austausch der *N*-Benzylgruppe gegen eine *N*-Methylgruppe stattfindet. Letztere stammt aus dem Methanol; nimmt man Äthanol als Lösungsmittel, so entsteht das *N*-Äthyl-morphinanderivat **6c**. Als Einzelreaktion ist die Hydrogenolyse einer *N*-Benzylgruppe¹³⁾ sowie die *N*-Alkylierung¹⁴⁾ unter den angegebenen Bedingungen bekannt.

Nachdem die Strukturformel für die *N*-Benzylverbindung **3d** gesichert ist, kann man durch entsprechende Verknüpfungsreaktionen zeigen, daß auch alle anderen Cyclisierungsprodukte Morphinanstruktur besitzen. Die sekundäre Base **3a** läßt sich durch Behandlung mit Benzylchlorid/Pyridin in guter Ausbeute in **3d** überführen. Andererseits liefern **3a** und **3b** das gleiche Jodmethylat. Ferner stellt man aus **3a** das Mesylat **3g** und das Tosylat **3h** dar. Die Formylverbindung **3e** ist ebenfalls aus **3a** durch Umsetzung mit Ameisensäure-äthylester¹⁵⁾ in über 80-proz. Ausbeute zugänglich. Die *N*-Äthylverbindung **3c** läßt sich über das Thioetal, wie oben beschrieben, zu **6c** reduzieren. Behandelt man **3a** schließlich mit Chlorameisensäure-methylester in Gegenwart von Alkali, so erhält man die *O,N*-disubstituierte Verbindung **7**. Wird



diese mit wäßrig-methanolischer Natronlauge verseift und das ölige Reaktionsprodukt acetyliert, so gewinnt man die Verbindung **8**, welche mit dem Acetylierungsprodukt von **3f** identisch ist.

Beschreibung der Versuche

Zur Dünnschichtchromatographie wird Kieselgel GF₂₅₄ Merck, 1 Stde. bei 110° getrocknet, verwendet. Als Laufmittel eignet sich für die *Amine* das Gemisch Dichlormethan, Methanol und 2*n* NH₃ (100 : 15 : 2), für die *Amide* Dichlormethan mit einem Zusatz von 3.5% Methanol.

6-Methoxy-2-äthyl-1-[3-hydroxy-4-methoxy-benzyl]-1.2.3.4.5.8-hexahydro-isochinolin (1c): Eine Mischung aus 1.50 g *Birch-Base* **1a**²⁾, 5 ccm Pyridin und 5 ccm *Acetanhydrid* (frisch destilliert) wird 20 Min. auf dem Dampfbad erwärmt, dann auf Eis gegossen und mit CHCl₃ extrahiert. Man dampft ab, entfernt das restliche Pyridin i. Hochvak. und kristallisiert die zurückbleibende gelbliche Substanz aus Äther um. Ausb. 1.73 g (78%); Schmp. 126–128°. Zur Analyse kristallisiert man mehrmals aus Äther um. Schmp. 130–131.5°.

C₂₂H₂₇NO₅ (385.4) Ber. C 68.55 H 7.06 N 3.63 Gef. C 68.80 H 6.97 N 3.60

IR (KBr): 1758 (Phenolacetat), 1700, 1670 (Dihydroanisolsystem), 1635/cm (*N*-Acetat).

¹²⁾ G. R. Pettit und E. E. van Tamelen, *Org. Reactions* **12**, 356 (1962).

¹³⁾ W. H. Hartung und R. Simonoff, *Org. Reactions* **7**, 263 (1953).

¹⁴⁾ R. Mazingo, *J. Amer. chem. Soc.* **66**, 1859 (1944); R. G. Rice, E. J. Kohn und L. W. Daasch, *J. org. Chemistry* **23**, 1352 (1958); R. Venkataraman, *J. Indian Chem. Soc.* **35**, 1 (1958), *C. A.* **53**, 192 e (1959).

¹⁵⁾ Formylierung von Tetrahydroisochinolininen nach dieser Methode: G. Billek, *Mh. Chem.* **87**, 106 (1956).

Eine Lösung von 1.73 g des *Diacetates* in 150 ccm absol. Äther wird mit 1 g $LiAlH_4$ 6 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Aufarbeiten erhält man 1.45 g (98%) der Verbindung **1c** als dickes Öl. Zur Charakterisierung stellt man mit gesättigter Äthanol. *Pikrinsäure* und einigen Tropfen 2*n* NaOH (damit die Lösung nicht sauer wird) das Pikrat dar. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 80-proz. Äthanol schmilzt das *Pikrat* bei 161–162°.

$C_{20}H_{28}NO_3$ $C_6H_2N_3O_7$ (558.5) Ber. C 55.91 H 5.41 N 10.03 Gef. C 55.74 H 5.49 N 10.14

IR (*Pikrat* in KBr): 1702, 1667/cm (Dihydroanisolsystem).

6-Oxo-2-äthyl-1-[3-hydroxy-4-methoxy-benzyl]-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydro-isochinolin (2c): 138 mg *Pikrat der Base 1c* werden in 5 ccm 80-proz. Äthanol gelöst, 0.5 ccm gesättigte Äthanol. *Pikrinsäure*lösung hinzugefügt und 10 Min. unter Rückfluß erwärmt. Beim Abkühlen kristallisieren 106 mg *Pikrat der Base 2c* vom Schmp. 178–180° aus. Zur Analyse wird einige Male aus 80-proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 180–181° (Zers.).

$C_{19}H_{26}NO_3$ $C_6H_2N_3O_7$ (544.5) Ber. C 55.14 H 5.18 N 10.29 Gef. C 55.26 H 5.17 N 10.08

IR (*Pikrat*, KBr): 1710/cm (β,γ -ungesätt. Keton).

6-Methoxy-1-[3-hydroxy-4-methoxy-benzyl]-2-formyl-1.2.3.4.5.8-hexahydro-isochinolin (1e)

a) 0.5 g **1a** werden in 15 ccm *Ameisensäure-äthylester* (über Phosphorpentoxid und Kaliumcarbonat destilliert¹⁶⁾) suspendiert und unter häufigem Umschütteln 1 Stde. auf 100° erhitzt (zugeschmolzenes Reagenzglas, Trockenschrank). Der nach dem Abdampfen des überschüss. *Ameisensäureesters* erhaltene amorphe Rückstand stellt bereits ziemlich reine *N-Formylverbindung* dar (Dünnschichtchromatogramm) und kann ohne weiteres zur Cyclisierung eingesetzt werden.

b) 0.60 g (2 mMol) der *Base 1a* und 0.62 g *Dicyclohexylcarbodiimid* (3 mMol) werden in 60 ccm Dichlormethan suspendiert und 0.14 g *Ameisensäure* (3 mMol) zugegeben. Unter Selbsterwärmung der Mischung löst sich die *Birch-Base 1a* und nach wenigen Sekunden beginnt *Dicyclohexylharnstoff* auszukristallisieren. Nach 1 Stde. wird vom ausgeschiedenen Harnstoff abfiltriert, mit wenig CH_2Cl_2 nachgewaschen, eingedampft, nochmals in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen, der restliche Harnstoff abfiltriert und eingedampft. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Das Produkt ist mit der nach a) erhaltenen Verbindung identisch.

IR ($CHCl_3$): 3538 (phenol. OH), 1657/cm (Amid-CO).

6-Methoxy-2-methansulfonyl-1-[3-hydroxy-4-methoxy-benzyl]-1.2.3.4.5.8-hexahydro-isochinolin (1g): 0.30 g (1 mMol) der *Base 1a* werden in 2 ccm Pyridin suspendiert und 0.25 ccm (3.2 mMol) *Methansulfochlorid* hinzugefügt. Nach zweitägigem Stehenlassen bei 7° gießt man auf Eis, extrahiert mit Chloroform, wäscht mit Wasser und dampft ab. Der Rückstand wird, um mitentstandene *O,N*-Dimesylverbindung zu verseifen, mit 20 ccm 2-proz. Äthanol. Kalilauge 1 Stde. unter Rückfluß erwärmt. Man verdünnt mit Wasser, fügt Ammoniumchlorid zu und extrahiert mit Chloroform. Die Ausb. beträgt 0.23 g (60%). Aus Methanol oder Äthanol kristallisieren 2 Modifikationen vom Schmp. 154–157° und 195–197° nebeneinander aus. Aus Benzol erhält man nur die niedriger schmelzende Form, die jedoch sofort, nachdem sie geschmolzen ist, wieder fest wird und nun auch oberhalb 195° schmilzt. Zur Analyse kristallisiert man aus Methanol um.

$C_{19}H_{25}NO_5S$ (379.5) Ber. C 60.14 H 6.64 S 8.45 Gef. C 60.25 H 6.43 S 8.30

IR (KBr): 3400 (phenol. OH); 1698, 1663/cm (Dihydroanisolsystem).

¹⁶⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. I/2, S. 834, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959.

Allgemeine Vorschrift zur Cyclisierung der Amine (1a—c, 2d): Das *Amin* wird auf dem Dampfbad in der 20fachen Gewichtsmenge 85-proz. *Phosphorsäure* gelöst und ca. 20 Std. auf 120° erwärmt. Nach dem Abkühlen gießt man auf Eis, stellt unter gutem Rühren mit konz. Ammoniak auf pH 8 ein und extrahiert die Lösung mit Chloroform. Man benutzt dabei vorteilhaft einen Perforator; dabei vermeidet man, daß die beiden Phasen mit Luft durchgemischt werden und sich dunkel färben. Der Extrakt wird abgedampft und der Rückstand nun kristallisiert (s. Tab. 2).

Allgemeine Vorschrift zur Cyclisierung der Amide (1e—g, 2h): 1 mMol des *Amids* wird in 18 ccm Diäthyläther suspendiert, unter Eiskühlung und Rühren langsam 27 ccm 80-proz. *Schwefelsäure* zugetropft und anschließend 24 Std. bei Raumtemp. stengelassen. Danach gießt man auf Eis, extrahiert mit Chloroform, wäscht den Extrakt mit Wasser, dampft ab und kristallisiert um (s. Tab. 2). Die ölige Verbindung **3f** wird mit Pyridin/Acetanhydrid (20 Std. bei 7°) in das Phenolacetat übergeführt.

Tab. 2. Eigenschaften der Cyclisierungsprodukte vom Typ 3 (Cyclisierungsverfahren und Ausbeuten s. Übersicht im allgemeinen Teil S. 1551)

Ausgangs- verbindung	Cyclisierungsprodukt (3) Schmp. (Lösungs- mittel)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse				IR-Banden in cm ⁻¹ (in KBr)
			C	H	N	S	
1a (R = H)	238° (Äthanol)	C ₁₇ H ₂₁ NO ₃ (287.4)	Ber. 71.05 Gef. 70.61	7.37 7.36	4.87 4.83	—	1704 (Keton); 3283 (NH)
1b (R = CH ₃)	201° (Äthanol)	C ₁₈ H ₂₃ NO ₃ (301.4)	Ber. 71.73 Gef. 71.46	7.69 7.59	4.65 4.41	—	1707 (Keton)
1c (R = C ₂ H ₅)	184° (Äthanol)	C ₁₉ H ₂₅ NO ₃ (315.4)	Ber. 72.35 Gef. 72.20	7.99 7.81	4.44 4.36	—	1704 (Keton)
2d (R = CH ₂ C ₆ H ₅)	181° (Benzol) ^{a)}	C ₂₄ H ₂₇ NO ₃ (377.5)	Ber. 76.36 Gef. 76.54	7.21 7.22	3.71 3.87	—	1696 (Keton)
1e (R = CHO)	263° (Anisol) ^{b)}	C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ (315.4)	Ber. 68.55 Gef. 68.70	6.71 6.81	4.44 4.35	—	1702 (Keton); 1649 (N-Formyl)
1f (R = CO ₂ CH ₃)	174° (Methanol) ^{c)}	C ₂₁ H ₂₅ NO ₆ (387.4)	Ber. 65.10 Gef. 65.26	6.50 6.60	3.62 3.66	—	1759 (Phenolacetat); 1711 (Keton); 1688 (Urethan)
1g (R = Mesyl)	226° (Methanol) ^{d)}	C ₁₈ H ₂₃ NO ₅ S (365.5)	Ber. 59.16 Gef. 59.59	6.34 6.33	—	8.78 8.98	1718 (Keton)
2h (R = Tosyl)	189° (Äthanol)	C ₂₄ H ₂₇ NO ₅ S (441.5)	Ber. 65.28 Gef. 65.08	6.16 6.09	—	7.26 7.53	1707 (Keton)

a) Das ölige Rohprodukt wird beim Anreiben mit wenig Essigester kristallin.

b) Das Rohprodukt wird beim Anreiben mit Methanol kristallin. Die Verbindung ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln schwer löslich; bei der Aufarbeitung benötigt man deshalb viel Chloroform.

c) Die N-Methoxycarbonylverbindung **3f** ist nicht kristallin. Die Angaben in der Tabelle beziehen sich auf das entsprechende kristalline Phenolacetat.

d) Zur Analyse schichtchromatographisch gereinigt.

Derivate der Cyclisierungsprodukte vom Typ 3a: Pikrat, Schmp. 235—240° (Zers.) (aus Äthanol); Hydrochlorid (krist. aus 95-proz. Äthanol mit 1.5 H₂O), Schmp. 205°; O-N-Diacetat, Schmp. 176° (aus Benzol/Cyclohexan).

3b: Jodmethylat (krist. aus Wasser mit 1 H₂O), Schmp. 257° (Zers.); Brommethylat, Schmp. 281° (aus Äthanol).

3d: Jodmethylat, Schmp. 259° (Zers.) (aus Methanol); O-Acetat, Schmp. 176° (Benzol/Cyclohexan); Pikrat, Schmp. 235—240° (Zers.) (aus Äthanol).

Das Keton **3d** läßt sich mit NaBH₄ in Äthanol leicht zum *Carbinol* reduzieren, Schmp. 211° (Benzol/Cyclohexan).

C₂₄H₂₉NO₃ (379.5) Ber. C 75.96 H 7.70 N 3.69 Gef. C 76.22 H 7.79 N 3.66

IR (KBr): 3570 (alkohol. OH), 3330/cm (phenol. OH).

Das *O,N-Diacetat* dieses Carbinols schmilzt bei 172–174° (Benzol/Cyclohexan); IR (KBr): 1760 (Phenolacetat), 1722/cm (Acetat des sekundären Alkohols).

Thioketal 5: Eine Mischung aus 1.00 g **3d**, 1 ccm *Dithioglykol* und 1 ccm Bortrifluorid-Ätherat wird bei Raumtemp. 3 Stdn. gerührt. Man fügt nun (auch dann, wenn noch ein kleiner Rest ungelöst sein sollte) 1 ccm Methanol hinzu, rührt noch 10 Min., verdünnt mit nochmals 10 ccm Methanol, versetzt dann mit 50 ccm Wasser und stellt mit 2*n* NaOH auf pH 7 ein. Der ausfallende Niederschlag wird alsbald kristallin und kann nach 30 Min. abgesaugt werden. Man bringt die Substanz durch 90 Min. Kochen mit 70 ccm Methanol unter Rückfluß in Lösung. Nach dem Abkühlen erhält man 0.98 g (83 %) lange, seidig-verfilzte Nadeln vom Schmp. 113–115° (Zers.).

$C_{26}H_{31}NO_2S_2$ (453.6) Ber. C 68.83 H 6.89 N 3.09 Gef. C 67.87 H 6.94 N 3.28

Das Thioketal liefert mit $CdCO_3/HgCl_2$ in siedendem wäßr. Aceton¹⁰⁾ die Ausgangs-*verbindung 3d* zurück.

Das Thioketal der *N-Äthylverbindung 3c* wird auf analogem Wege dargestellt. Es schmilzt bei 241–242° (Zers.) (aus Äthanol).

$C_{21}H_{29}NO_2S_2$ (391.6) Ber. C 64.41 H 7.47 N 16.38 Gef. C 64.50 H 6.71 N 16.28

2-Hydroxy-3-methoxy-N-methyl-morphinan (6b): Eine Suspension von 0.45 g (1 mMol) *Thioketal 5* und 2.5 g Raney-Nickel W 2¹¹⁾ (frisch bereitet) wird in 20 ccm Methanol 1 Stde. unter starkem Rühren zum Sieden erwärmt. Man fügt nun wiederum 2.5 g Katalysator hinzu, erhitzt eine weitere Stde. unter Rückfluß und wiederholt diese Operation noch dreimal. Anschließend wird zur Trockne abgedampft, der Rückstand in 200 ccm 5*n* HCl suspendiert (starke H₂S-Entwicklung) und nach 3 stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. durch eine Glasfritte abgesaugt. Man stellt mit konz. Ammoniak unter guter Kühlung auf pH 8 ein, extrahiert einige Male mit Chloroform, wäscht mit Wasser und dampft ab. Der Rückstand liefert aus Aceton 0.17 g kristallines Rohprodukt (59 %). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton schmilzt die Substanz bei 189°; sie ist auf Grund des Dünnschichtchromatogramms, des Misch-Schmp. und des IR-Spektrums mit der authent. *N-Methylphenolbase*⁷⁾ identisch.

2-Hydroxy-3-methoxy-N-äthyl-morphinan (6c)

a) Verwendet man bei der vorstehend beschriebenen Reduktion Äthanol (anstatt Methanol) als Lösungsmittel, so erhält man **6c** in 47-proz. Ausb. Die Substanz schmilzt bei 145–146° (aus Aceton). Die Analysenprobe wird über P₂O₅ bei 0.03 Torr und 45° bis zur Gewichts-konstante getrocknet.

$C_{19}H_{27}NO_2$ (301.4) Ber. C 75.71 H 9.03 N 4.65 Gef. C 75.22 H 8.82 N 4.56

Das *Methojodid* schmilzt bei 262° (aus Wasser).

b) 0.23 g *Thioketal des Ketons 3c* werden mit 7.5 g Raney-Nickel W 2 (unter Dioxan aufbewahrt) in 50 ccm Dioxan*) puriss. unter kräftigem Rühren 4 Stdn. auf 105° erwärmt. Anschließend dampft man das Dioxan i. Vak. ab, suspendiert den Rückstand in 50 ccm 5*n* HCl und filtriert 3 Stdn. später durch eine Glasfritte. Unter Eiskühlung wird mit konz. Ammoniak neutralisiert (pH 8), mit Chloroform extrahiert und abgedampft. Der Rückstand liefert aus Aceton 0.06 g kristallines Material vom Schmp. 138°. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Aceton schmilzt die Substanz bei 145–146°. Sie ist mit der nach a) hergestellten Verbindung identisch.

2-Hydroxy-3-methoxy-6-oxo-N-benzyl-morphinan (3d): Eine Mischung aus 0.11 g **3a**, 5 ccm Chloroform, 0.25 g (5facher Überschuß) *Benzylchlorid* und 0.19 g (5facher Überschuß) Triäthylamin wird 48 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Danach ist die Lösung klar. Sie wird mit

*) In Äthanol ist das Thioketal nur ungenügend löslich.

Wasser gewaschen und abgedampft. Aus Äthanol erhält man 0.1 g (69%) kristalline Substanz, welche nach Schmp., Misch-Schmp., IR-Spektrum (in CHCl_3 gemessen) und Dünnschichtchromatogramm mit dem durch Cyclisierung hergestellten Produkt (s. Tab. 2) identisch ist.

Jodmethylat der Base 3b

a) Man erhitzt **3b** mit *Methyljodid*/Methanol 3 Stdn. unter Rückfluß. Schmp. 257° (Zers.) (aus Wasser).

b) Man erhitzt **3a** mit der äquivalenten Menge NaHCO_3 in *Methyljodid*/Methanol 3 Stdn. unter Rückfluß. Die nach dem Abdampfen zurückbleibende Verbindung schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 257° (Zers.) (Ausbeute 74%) und ist mit dem nach a) hergestellten Produkt identisch.

2-Hydroxy-3-methoxy-6-oxo-N-formyl-morphinan (3e): 0.10 g **3a** werden mit 15 ccm *Ameisensäure-äthylester* und einem Teflonrührstab in ein Reagenzglas eingeschmolzen und unter gutem Rühren 24 Stdn. auf 100° erhitzt. Man saugt ab, kocht den Rückstand mit wenig Methanol kurz aus und trocknet über P_2O_5 . Man erhält 0.09 g einer Substanz vom Schmp. 260 bis 262° , die mit der durch Cyclisierung hergestellten Verbindung (s. Tab. 2) identisch ist.

N-Sulfonylverbindungen 3g und 3h: Eine Substanzprobe **3a** wird in Pyridin suspendiert, worauf man einen 5fachen Überschuß an betr. *Sulfonsäurechlorid* zugibt und 2 Tage bei 7° aufbewahrt. Man arbeitet wie üblich auf, wobei man das Rohprodukt mit 4-proz. äthanol. Kalilauge verseift.

Das *Mesylat* schmilzt bei $223-225^\circ$ (aus Methanol), das *Tosylat* bei $186-189^\circ$ (aus Äthanol). Die erhaltenen Produkte sind mit den durch Cyclisierung gewonnenen Verbindungen identisch (s. Tab. 2).

3-Methoxy-2-methoxycarbonyloxy-6-oxo-N-methoxycarbonyl-morphinan (7): In eine Mischung aus 0.50 g **3a**, 8.0 ccm 2*n* NaOH und 5 ccm Aceton wird bei etwa $5-10^\circ$ 1 ccm *Chlorameisensäure-methylester* eingetropft. Das sofort ausfallende Öl beginnt nach kurzer Zeit zu kristallisieren. Man kühlt nach 15 Min. auf -5° ab, fügt tropfenweise noch 1 ccm Chlorameisensäureester zu, verdünnt nach 15 Min. mit Wasser und saugt ab. Der Rückstand liefert 0.55 g Substanz vom Schmp. 178° (aus Methanol). Nach mehrmaligem Umkristallisieren schmilzt die reine Substanz bei 181° .

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_7$ (403.4) Ber. C 62.52 H 6.25 N 3.47 Gef. C 62.46 H 6.41 N 3.56

IR (KBr): 1763 (Phenolcarbonat), 1709 (Keton), 1690/cm (Urethan).

3-Methoxy-2-acetoxy-6-oxo-N-methoxycarbonyl-morphinan (8): Eine Lösung von 0.10 g **7** in 1 ccm Methanol wird mit 2 ccm *n* NaOH versetzt und 2 Stdn. bei 60° unter N_2 stehengelassen. Man säuert an, extrahiert mit Chloroform und acetyliert das Produkt in der üblichen Weise mit *Acetanhydrid*/Pyridin. Man erhält 0.07 g *Phenolacetat* vom Schmp. $171-173^\circ$; es ist mit der durch Cyclisierung gewonnenen Verbindung identisch (s. Tab. 2^c).

racem. Dihydrothebainon (4b): 4.2 g *N-Methylbase 1b* liefern bei der Cyclisierung mit H_3PO_4 (s. allgemeine Vorschrift) 3.2 g Rohprodukt. Durch Anreiben mit Äthanol erhält man 1.0 g *para-Cyclisierungsprodukt 3b*. Die Mutterlauge wird eingedampft und der Rückstand durch präparative Schichtchromatographie aufgearbeitet. Dazu trägt man auf Kieselgelplatten (Kieselgel GF₂₅₄, Merck, 20×20 cm, 1.5 mm Schichtdicke; 24 Stdn. bei 110° getrocknet) pro Platte 200 mg Substanz (in wenig Dichlormethan gelöst) auf, entwickelt zweimal mit Cyclohexan/Dichlormethan/Diäthylamin (7:2:1) und markiert die Zonen im UV-Licht. Auf der unteren Zone erhält man durch Elution mit Methanol weitere 0.5 g **3b** (Gesamtausbeute 1.5 g = 37%). Die obere Zone wird eluiert und erneut in der angegebenen Weise chromatografiert. Nach der Elution mit Methanol dampft man ab. Der Rückstand ent-

hält noch kleine Mengen Kieselgel, die man durch Aufnehmen in Aceton und Filtrieren entfernt. Nach dem Eindampfen erhält man 0.19 g amorphes Material, welches auf Zusatz von wenig Äthanol 0.12 g (3 %) farblose Plättchen vom Schmp. 176° liefert.

Die IR-Spektren der erhaltenen Verbindung und des authentischen (—)-Dihydrothebainons sind deckungsgleich (in CHCl_3 ν_{OH} 3515, ν_{CO} 1707/cm). Weiterhin sind sowohl die Massenspektren der Basen als auch die der Jodmethyle identisch. Der Schmelzpunkt des Jodmethyلات stimmt mit dem in der Literatur¹⁷⁾ angegebenen Wert überein (230—232°). Der dort genannte Schmelzpunkt des racem. Dihydrothebainons beruht jedoch auf einem Irrtum. Wie aus der angegebenen Originalliteratur¹⁸⁾ hervorgeht, handelt es sich bei dem Wert um den Schmelzpunkt der enantiomeren Formen. Das racem. Dihydrothebainon scheint bisher noch nicht in kristalliner Form dargestellt worden zu sein.

¹⁷⁾ K. Goto, Sinomenine, an optical antipode of morphine alkaloids, S. 30, Kitasato Institute Tokyo 1964.

¹⁸⁾ K. Goto und H. Shishido, Bull. chem. Soc. Japan **10**, 597 (1935).