

Christa Bertgen, Wilhelm Fleischhacker und Franz Vieböck

## Acyl-normethine aus Thebain

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 14. März 1967)

Bei der Öffnung des Piperidinringes im Thebain mit Acetyl- und Benzoylchlorid sowie Chlorameisensäure-äthyl- und -benzylester in feuchtem Äthylacetat entstehen die entsprechenden Codeinon-acyl-normethine (**1a**–**1d**), die je nach Katalyse interessante Umlagerungs- und Spaltungsreaktionen eingehen. Durch Umsetzung von Thebain mit Benzoylchlorid in absol. Benzol unter Erhitzen erhält man  $\Delta^{5.7.9(14)}$ -*N*-Benzoyl-des-thebain (**10**). Die kristallisierte Verbindung ist beständig, die durch rasches Abdunsten des Lösungsmittels ölig erhaltene Substanz hingegen zerfällt in 6-Methoxy-*O*-methyl-morphenol (**11**).

Über die Einwirkung von Säurechloriden auf Thebain haben bereits *Pschorr*<sup>1)</sup> und *Gadamer*<sup>2)</sup> berichtet. Letzterer untersuchte die Reaktion zwischen Thebain und Chlorameisensäure-äthylester in Chloroform, konnte jedoch kein definiertes Reaktionsprodukt erhalten, auch nicht nach katalytischer Hydrierung. *Pschorr* ließ Benzoylchlorid auf Thebain ohne Lösungsmittel bei 0° einwirken und wies nur die Spaltungsprodukte Thebaol (**4b**) und Methyl- $[\beta$ -hydroxy-äthyl]-amin nach. *Hirt*<sup>3)</sup> konnte bei Ausführung der Reaktion in Benzol ein öliges Zwischenprodukt fassen, das bei der Einwirkung von Säure die gleichen Spaltprodukte ergab. Die katalytische Hydrierung der Zwischenverbindung führte zu einem Öl, das nach Acetylierung als  $\Delta^6$ -Enolacetat des *N*-Benzoyl-8.9.10.14-tetrahydro-des-codeinons (**2**) kristallisierte. Nach Abspaltung der Acylgruppen durch Säureeinwirkung wurde 7.8.9.10-Tetrahydro-des-codeinon-perchlorat (entspr. **3a**) isoliert, das bei Methylierung zwei Methylgruppen am Stickstoff aufnahm. Das quartäre Perchlorat (**3b**) erwies sich als identisch mit einem aus Dihydrocodeinon durch Hofmann-Abbau, Hydrierung und Methylierung dargestellten Produkt. Damit war bewiesen, daß das Reaktionsprodukt aus Benzoylchlorid und Thebain das  $\Delta^{7.9}$ -*N*-Benzoyl-des-codeinon (**1b**) darstellte.

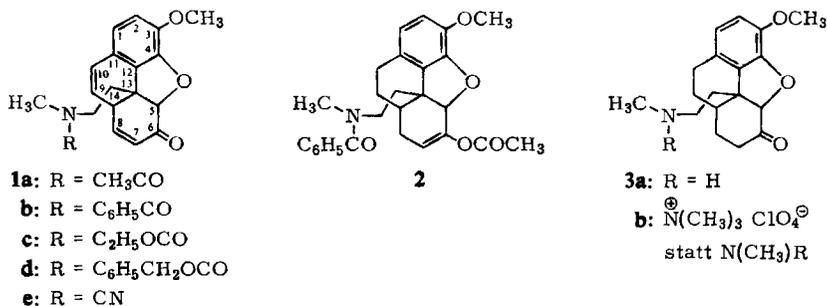
Bei dem von *Hirt* angegebenen Verfahren mit feuchtem Benzol als Lösungsmittel entsteht allerdings auch  $\Delta^{6.8(14).9}$ -*N*-Benzoyl-des-thebain (**9a**) als Nebenprodukt. In wassergesättigtem Äthylacetat hingegen bildet sich nur **1b**. Über die Ursache der Abspaltung des enolischen Methyls wurde bereits berichtet<sup>4)</sup>.

1) *R. Pschorr* und *W. Haas*, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 16 (1906).

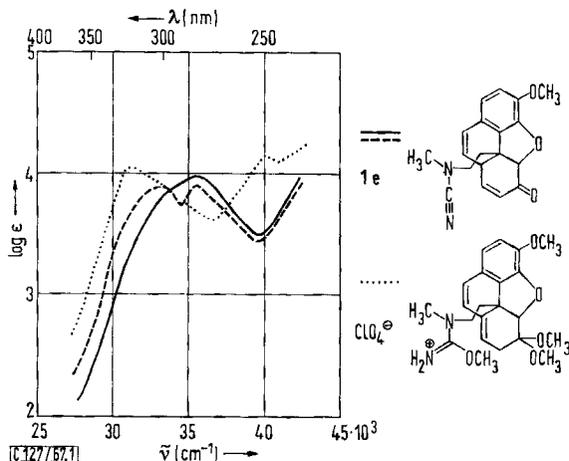
2) *J. Gadamer* und *F. Knoch*, Arch. Pharmaz. **259**, 135 (1921).

3) *P. Hirt*, Dissertat., Univ. Wien 1958.

4) *Ch. Bertgen*, *W. Fleischhacker* und *F. Vieböck*, Chem. Ber. **100**, 2992 (1967), vorstehend.



Die jetzt von uns erhaltenen *N*-Acyl-des-basen **1a**–**1d** waren ohne Ausnahme nicht zur Kristallisation zu bringen. Doch sind die UV-Spektren der Produkte sowohl in äthanolischer (1 Maximum) als auch in wäßriger Lösung (2 Maxima) untereinander und mit dem Spektrum des gut kristallisierenden  $\Delta^{7,9}$ -*N*-Cyan-des-codeinons (**1e**)<sup>4)</sup> gleichartig (Abbild. 1).



Abbild. 1. UV-Spektren von  $\Delta^{7,9}$ -*N*-Cyan-des-codeinon (**1e**) in Äthanol (—) und Wasser (---), sowie von  $\Delta^{8(14),9}$ -*N*-Methoxycarbimidoyl-des-codeinon-dimethylacetalperchlorat<sup>4)</sup> in Äthanol (.....)

Die Codeinon-methin-Struktur wurde auch noch ausgehend von **1d** sichergestellt. Die katalytische Hydrierung lieferte mit guter Ausbeute direkt **3a**, das mit dem Produkt von *Hirt* identisch war. Nach vollständiger Methylierung ergab sich auch Übereinstimmung mit **3b**.

## Reaktionen der *N*-Acyl-des-codeinone **1a**–**1d**

### 1) Spaltung durch alkoholische Salzsäure

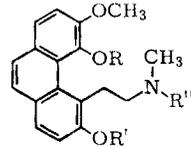
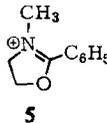
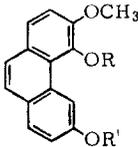
Während beim Erhitzen von **1e** mit alkoholischer Salzsäure Umlagerung zu einem des-Morphothebain-Derivat erfolgt<sup>4)</sup>, werden **1a**–**d** unter diesen Bedingungen in ein Phenanthren-Derivat und die Seitenkette gespalten. Vermutlich erleichtert bei den *N*-Acyl-Derivaten die Ausbildung eines Oxazolinium-Kations (**5**) den Abgang der

Seitenkette. Das Ergebnis der Spaltungsreaktion ist insofern von Interesse, als nicht 4.6-Dihydroxy-3-methoxy-phenanthren (**4a**), sondern bei Anwendung von Methanol 4-Hydroxy-3.6-dimethoxy-phenanthren (Thebaol) (**4b**)<sup>5)</sup> und von Äthanol 4-Hydroxy-3-methoxy-6-äthoxy-phenanthren (**4c**) als Hauptprodukt entstehen. Die beiden Alkylderivate haben sehr nahe beisammen liegende Schmelzpunkte, geben jedoch eine starke Schmp.-Depression. Auch die Pikrate der beiden Verbindungen unterscheiden sich.

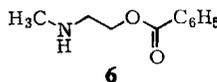
Da sich in **4a** die Hydroxylgruppen unter den genannten Bedingungen nicht veräthern lassen, muß die Alkylierung bereits an einer Vorstufe eintreten.

Die Methylierung von **4c** führte zu dem gut kristallisierenden 3.4-Dimethoxy-6-äthoxy-phenanthren (**4d**). Zu Vergleichszwecken wurde aus **4b** mit Äthyljodid und Lauge 3.6-Dimethoxy-4-äthoxy-phenanthren (Äthylthebaol) (**4e**) hergestellt, das jedoch ebenso wie das bereits beschriebene 3.4.6-Trimethoxy-phenanthren (**4f**) (Methylthebaol)<sup>6)</sup> nur als Öl zu erhalten ist. Die Pikrate von **4d** und **4e** schmelzen bei 127–128 bzw. 126–127°, eine Mischung bei 107–110°.

Das stickstoffhaltige Spaltstück, die Seitenkette, wurde nur bei der Spaltung von **1b** isoliert. Da beim Eindampfen der salzsauren Lösung Acylwanderung vom Stickstoff zum Sauerstoff eintritt, wurden das Hydrochlorid und das Hexachloroplatinat des Benzoessäure- $[\beta$ -methylamino-äthylesters] (**6**)<sup>7)</sup> gewonnen.



	R	R'
<b>4a</b>	H	H
<b>b</b>	H	CH <sub>3</sub>
<b>c</b>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>d</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>e</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>f</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>g</b>	Ac	Ac



	R	R'	R <sup>11</sup>
<b>7a</b>	H	H	Ac
<b>b</b>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO
<b>c</b>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO
<b>d</b>	Ac	Ac	Ac
<b>e</b>	Ac	Ac	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO
<b>f</b>	Ac	Ac	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO
<b>g</b>	Ac	Ac	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> OCO
<b>h</b>	Ac	Ac	CN
<b>i</b>	Ac	H	Ac
<b>k</b>	Ac	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO

## 2) Acetolyse

Die Acetolyse der *N*-Acyl-des-codeinone liefert neben dem Spaltprodukt 3-Methoxy-4.6-diacetoxy-phenanthren (**4g**)<sup>8)</sup> auch Umlagerungsprodukte, die durch Wanderung der Seitenkette an das C-Atom 5 entstehen. Diese als Isothebenin-Derivate<sup>9,10)</sup>

<sup>5)</sup> L. Knorr, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 3499 (1904).

<sup>6)</sup> R. Pschorr, C. Seydel und W. Stöhrer, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 4400 (1902).

<sup>7)</sup> W. Marckwald und O. Frobenius, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 3544 (1901).

<sup>8)</sup> L. Knorr, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 3074 (1903).

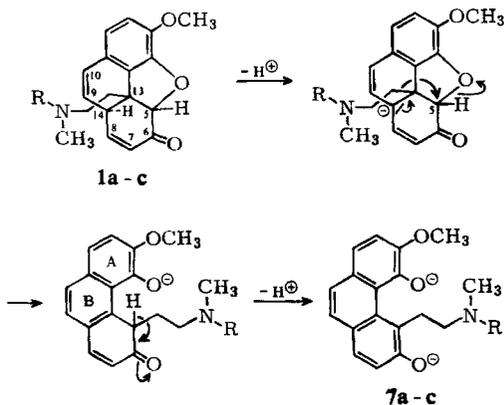
<sup>9)</sup> C. Schöpf, T. Pfeifer und H. Hirsch, Liebigs Ann. Chem. **492**, 213 (1931).

<sup>10)</sup> K. Goto, H. Shishido und K. Takubo, Liebigs Ann. Chem. **497**, 289 (1932).

bezeichneten Verbindungen kristallisierten nur schwer. Aus **1a** wurde direkt *N,O,O*-Triacetyl-isothebenin (**7d**)<sup>9,10</sup> erhalten. **1b–1e** lieferten die entsprechenden *O,O*-Diacetyl-*N*-acyl-isothebenine **7e–g** sowie **7h**, die durchwegs in kristallisierter Form gefaßt wurden.

### 3) Isomerisierung zu *N*-Acyl-isothebeninen durch basische Katalyse

Alle bisher dargestellten *N*-Acyl-des-codeinone zeigen die auffallende Tendenz, durch Basen umgelagert zu werden. Dazu genügt es bereits, die alkohol. Lösung auf eine Laugenkonzentration von  $10^{-3}m$  zu bringen. Die Lösung wird rasch tiefgelb und beim Durchschütteln mit Luft blauviolett. Präparativ wurde die Reaktion in alkoholischer Lösung in Anwesenheit einer kleinen, größtenteils ungelöst bleibenden Natriumcarbonatmenge durchgeführt. Die Reaktion erfolgte sogar in  $1m$  äthanol. Natriumacetatlösung. Dieser Umstand ist ein Hinweis darauf, daß auch bei der soeben beschriebenen Acetolyse die Isomerisierung durch Natriumacetat herbeigeführt wird. Die anfänglich auftretende tiefe Orangefärbung dürfte auf das im Gleichgewicht befindliche Trienenolat zurückzuführen sein, die Isomerisierung selbst an einem Carbanion ablaufen, und zwar derart, daß zuerst ein Naphthalinsystem aus den Ringen A und B entsteht, wobei die Seitenkette an das C-Atom 5 wandert und die Oxidbrücke öffnet.

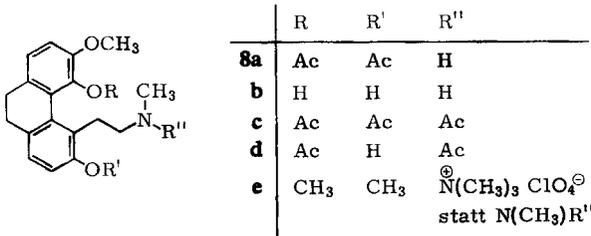


Durch Chromatographie an Kieselgel erhält man die empfindlichen *N*-Acyl-isothebenine (**7a–c**) in reiner Form. Die daraus mit Acetanhydrid gewonnenen Diacetate kristallisieren ebenfalls gut.

Beim Umkristallisieren von *O,O*-Diacetyl-*N*-äthoxycarbonyl-isothebenin (**7f**) aus Methanol wurde eine der beiden *O*-Acetylgruppen – vermutlich die in 6-*O*-Stellung – abgespalten, so daß 4-*O*-Acetyl-*N*-äthoxycarbonyl-isothebenin (**7k**) entstand.

Um zu Isothebenin-Derivaten zu gelangen, die am Stickstoff nicht acyliert sind, wurde *O,O*-Diacetyl-*N*-benzyloxycarbonyl-isothebenin (**7g**) katalytisch hydriert. Bei Ausführung der Reaktion in konz. Essigsäure bzw. salzsäurehaltigem Äthanol erfolgte neben der hydrogenolytischen Abspaltung der Benzyloxycarbonylgruppe auch Absättigung der 9,10-Doppelbindung. Das gebildete *O,O*-Diacetyl-9,10-dihydro-isothebenin (**8a**) wurde als Hydrochlorid isoliert. Nach Hydrolyse mit  $4n$  HCl ent-

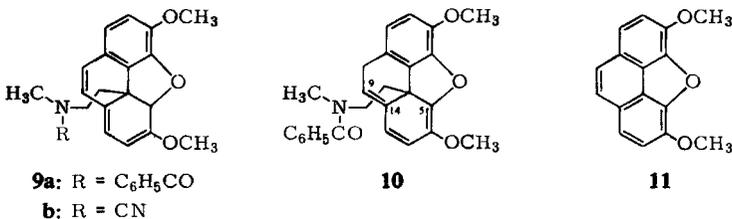
stand 9.10-Dihydro-isothebenin-hydrochlorid (**8b**·HCl), das mit Acetanhydrid in das Triacetyl-Derivat **8c** übergeführt wurde. Dieses zeigte den gleichen Schmelzpunkt wie das von Schöpf<sup>9)</sup> aus 1-Brom-7-oxo-dihydrothebainon bzw. von Goto<sup>10)</sup> aus Sinomeninon durch Acetolyse und katalytische Hydrierung gewonnene Produkt.



Durch Hydrierung in neutraler äthanolischer Lösung wird die Absättigung der 9.10-Doppelbindung vermieden. Allerdings entsteht nicht das erwartete sekundäre Amin, sondern eine phenolische, säureunlösliche Verbindung, die durch Acylwanderung vom Sauerstoff zum Stickstoff entstanden ist. Das wandernde Acetyl stammt vermutlich aus der Acetoxygruppe an C-6. Bei der Bildung des intermediären Ortho-säurederivates müßte ein siebengliedriger Ring entstehen, während die Beteiligung der 4-Acetoxygruppe einen achtegliedrigen Ring erfordern würde. Die Struktur des *N*.4-*O*-Diacetyl-isothebenins (**7i**) ergab sich aus der leichten Überführbarkeit in *N*.*O*.*O*-Triacetyl-isothebenin (**7d**).

#### $\Delta^{6,8(14),9}$ -*N*-Benzoyl-des-thebain (**9a**)

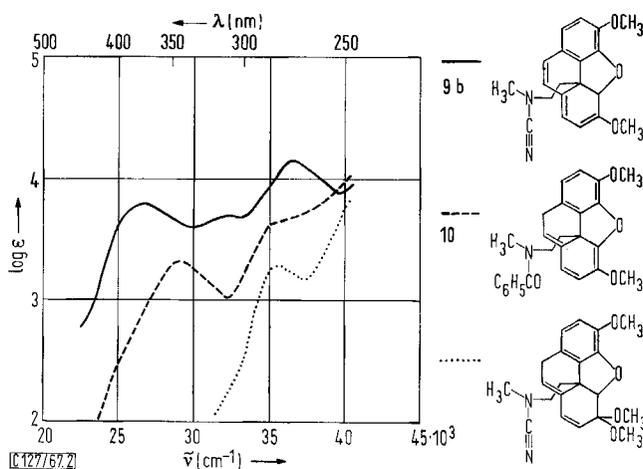
In Analogie zur Bildung von  $\Delta^{6,8(14),9}$ -*N*-Cyan-des-thebain (**9b**)<sup>4)</sup> bei der Einwirkung von Bromcyan auf Thebain in absolutem Benzol wurde auch die Darstellung von **9a** versucht. Die Reaktion zwischen Thebain und Benzoylchlorid in absolutem Benzol läuft bei Raumtemp. sehr langsam ab; beim Erhitzen aber entsteht das isomere Produkt **10**. Am besten gelang die Darstellung in absolutem Methylenchlorid, wobei **9a** als goldgelbes Öl erhalten wurde, das nicht kristallisierte. Die nicht phenolische und unbasische Substanz zeigt ein Absorptionsspektrum, das von dem der Cyan-Verbindung **9b** nur geringfügig abweicht, d. h. es liegt ein mit dem aromatischen Kern konjugiertes Trien-System vor. Bei der Säurespaltung erhält man die Phenanthren-Derivate **4b** bzw. **4c** je nach verwendetem Alkohol. Die Einwirkung von konz. Essigsäure führt in sehr rasch verlaufender Reaktion zu **4b** und zur acylierten Seitenkette, während das analoge Cyan-trien **9b** die Morphothebain-Umlagerung erleidet<sup>4)</sup>. Es besteht also nochmals der Unterschied im Verhalten, auf den schon bei den *N*-Acyl-des-codeinonen hingewiesen wurde.



$\Delta^{5.7.9(14)}$ -*N*-Benzoyl-des-thebain (**10**)

Durch Umsetzung von 4.5 mMol Benzoylchlorid mit 10 mMol Thebain in absolutem Benzol in der Siedehitze gelangt man zu einem weiteren neuen des-Thebain-Typ, der bei der Reaktion von Thebain mit Bromcyan in absol. Benzol nicht erhältlich ist<sup>4</sup>). Nach Chromatographie an Kieselgel gewinnt man etwa 60% **10** in Form farbloser Nadeln. Die bisherigen Ergebnisse sind mit der Struktur **10** im Einklang. Die Bildung dürfte so erfolgen, daß nach Ablösung des Stickstoffs das Doppelbindungs-paar nachwandert, und das Kation durch Austritt des Protons an C-5 stabilisiert wird.

Spektroskopisch bestehen gegenüber **9a** und **9b**, die leuchtend goldgelb sind, bedeutsame Unterschiede: das langwellige Maximum liegt bei 344 statt bei 370 bzw. 375 nm und anstelle des kurzwelligen Maximums (275 nm) ist nur eine Schulter vorhanden. Der molare Extinktionskoeffizient ( $\epsilon = 2070$ ) erreicht nur ein Drittel des Wertes von **9b** (Abbild. 2).



Abbild. 2. UV-Spektren von  $\Delta^{6.8(14)}$ -*N*-Cyan-des-thebain (**9b**)<sup>4</sup>) in Äthylacetat (—),  $\Delta^{5.7.9(14)}$ -*N*-Benzoyl-des-thebain (**10**) in Äthylacetat (---) und  $\Delta^{7.9(14)}$ -*N*-Cyan-des-codeinon-dimethylacetal<sup>4</sup>) in Äthanol (·····)

Im Gegensatz zu **9a** und **9b** wird **10** an Kieselgel nur sehr schwach adsorbiert und erleidet dabei keine Veränderung, so daß die Reinigung durch Chromatographie ohne weiteres möglich ist.

Bereits Säurekonzentrationen unter 0.01 *m* bewirken bei Raumtemp. eine allmähliche Umwandlung des Enolmethyläthers ins Keton, verbunden mit der Wanderung der 9.14-Doppelbindung nach 9.10, die auch bei der sauren Hydrolyse von  $\Delta^{7.9(14)}$ -*N*-Cyan-des-codeinon-dimethylacetal<sup>4</sup>) beobachtet wurde. Die spektroskopische Prüfung gibt nahezu die Spektralkurve von **1b**. Eine solche Lösung zeigt auch das bei den *N*-Acyl-des-basen **1a**–**1e** geschilderte Verhalten gegenüber Alkali. Durch Erhitzen mit alkoholischer Salzsäure wird **10** gespalten, so daß so wie aus **1b** mit Methanol **4b** und mit Äthanol **4c** entsteht. Äthanolische Äthoxid-Lösung bewirkt

an **10** eine Umwandlung, die spektroskopisch für einen Übergang in **9a** spricht. Die präparative Überführung in die genannten Derivate ist noch nicht gelungen.

### Freiwillige Spaltung von **10** in 6-Methoxy-*O*-methyl-morphenol (**11**)<sup>11)</sup>

Während **10** sowohl in kristallisierter Form als auch in Lösung (Benzol, Äthylacetat, Methanol) haltbar ist, sind schnell eingedunstete, konzentrierte ölige Lösungen einer raschen Veränderung unterworfen, wie spektroskopisch leicht gezeigt werden kann. Nach einigen Tagen lassen sich aus der dunkel gewordenen Masse bis zu 40% **11** gewinnen. Die Isolierung des stickstoffhaltigen Spaltstücks steht noch aus.

### Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler-Mikroheiztisch bestimmt und sind unkorrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an KBr-Preßlingen mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer 237, die der UV-Spektren mit dem Beckman-Spektralphotometer DK-2.

#### *N*-Acyl-des-codeinone **1a**–**1d**

*Allgemeine Darstellungsvorschrift:* In einem Schütteltrichter werden 3.11 g (10 mMol) Thebain, 60–80 ccm Äthylacetat und 15 ccm 1 *m* Natriumcarbonat-Lösung geschüttelt, bis das Thebain weitgehend gelöst ist. Unmittelbar nach Zusatz von 9.0 mMol Säurechlorid mischt man kräftig durch, worauf sich die Äthylacetatlösung gelb färbt. Nur bei der Darstellung von **1a** werden in Abständen von 10 Min. dreimal je 10 mMol Acetylchlorid zugegeben, weil dieses Säurechlorid in wassergesätt. Äthylacetat besonders rasch hydrolysiert wird, was zur Verminderung der Ausbeute führen würde. Während der Reaktionszeit von 2 Stdn. wird in kürzeren Abständen kräftig durchgeschüttelt. Darauf extrahiert man die Äthylacetatlösung dreimal mit 1 *n* HCl und wäscht mit kleinen Wassermengen bis zur Säurefreiheit. Insbesondere bei **1a** ist dessen gute Wasserlöslichkeit zu berücksichtigen. Die Äthylacetatlösung bringt man gemeinsam mit 50 ccm Wasser in einen Rundkolben und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. vollständig ab. Das Produkt klebt daraufhin als gelbes Öl an der Kolbenwand, so daß das Wasser leicht abgegossen werden kann. Bei der Verwendung von Chlorameisensäurebenzylester wird wegen des unvermeidlichen Auftretens von Benzylchlorid der ganze Vorgang nach Wiederauflösen der Substanz in Äthylacetat und Zugabe von Wasser mehrmals wiederholt. Nach dreimaligem Durchschütteln des hinterbleibenden Öls mit Wasser wird der nicht abgießbare Rest i. Vak. abgesaugt und das Reaktionsprodukt 24 Stdn. im Vakuumexsiccator über Kaliumhydroxid getrocknet.

**1a**–**1d** werden als gelbe, in dicker Schicht orangegelbe Harze erhalten, die nicht kristallisieren, auch nicht nach Chromatographie an Kieselgel. Im Exsiccator sind sie einige Wochen haltbar. Die Ausbeuten betragen etwa 90%. Alle vier dargestellten Vertreter zeigen grundsätzlich das gleiche chemische und spektroskopische Verhalten wie **1e**<sup>4)</sup>. Die Lösungen in konz. Schwefelsäure sind gelb und werden auf Zusatz von 0.5 mg Eisen(II)-phosphat zuerst dunkelblau, nach einer Min. dunkelgrün. Die Lösungen in 60-proz. Perchlorsäure bleiben in der Kälte farblos und werden beim Erhitzen blau. Die äthanol. Lösungen zeigen auf Zusatz von 3 Tropfen 0.1 *n* Lauge ein leuchtendes Goldgelb, das beim Durchschütteln mit Luft in Violett übergeht.

$\Delta^{7,9}$ -*N*-Acetyl-des-codeinon (**1a**): Gelbes, glasartiges Harz. UV (Äthanol, 99-proz.):  $\lambda_{\max}$  282.5 nm ( $\epsilon = 9450$ ).

<sup>11)</sup> W. Fleischhacker und F. Vieböck, Mh. Chem. **96**, 1512 (1965).

$\Delta^{7,9}$ -*N*-Benzoyl-*des*-codeinon (**1b**): Gelbes, glasartiges Harz. UV (Äthanol, 99-proz.):  $\lambda_{\max}$  282.5 nm ( $\epsilon = 9000$ ).

$C_{25}H_{23}NO_4$  (401.5) Ber. 1  $CH_3O$  7.73 Gef. 7.98

$\Delta^{7,9}$ -*N*-Äthoxycarbonyl-*des*-codeinon (**1c**): Gelbes, sprödes Harz. UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  282.5 nm ( $\epsilon = 9600$ ).

$C_{21}H_{23}NO_5$  (369.4) Ber.  $CH_3O$  16.80 (Äthoxyl ber. als Methoxyl) Gef. 16.79

$\Delta^{7,9}$ -*N*-Benzylloxycarbonyl-*des*-codeinon (**1d**): Goldgelbes, zähes Harz.

$C_{26}H_{25}NO_5$  (431.5) Ber. 1  $CH_3O$  7.19 Gef. 7.23

*N*-Benzoyl-8.9.10.14-tetrahydro-*des*-codeinon- $\Delta^6$ -enolacetat (**2**): 1.2 g (3 mMol) **1b** werden in 25 ccm konz. Essigsäure mit 0.5 g Palladium/Bariumsulfat in Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt (in 4 Stdn. Aufnahme 5.7 mMol = 1.9 Moläquivv.  $H_2$ ). Nach Abfiltrieren wird i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 25 ccm Acetanhydrid nach Zugabe von 1 g wasserfreiem Natriumacetat 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Man destilliert das Acetanhydrid i. Vak. vollständig ab, nimmt den Rückstand in Benzol auf und schüttelt mehrmals mit Wasser aus. Die Benzolphase wird über Natriumsulfat getrocknet und auf 8–10 ccm eingeeengt, worauf **2** selbst nach Animpfen außerordentlich langsam in farblosen Knöpfen auskristallisiert. Aus Benzol Schmp. 157–158°. Ausb. 900 mg (67%).

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  278 nm ( $\epsilon = 1530$ ).

IR (KBr): 1750 ( $\text{>C=C-O-CO-}$ ), 1628/cm ( $-\text{CO-N}<$ ).

$C_{27}H_{29}NO_5$  (447.5) Ber. C 72.47 H 6.53 N 3.13 O 17.88 1  $CH_3O$  6.93

Gef. C 72.61 H 6.58 N 3.18 O 17.59  $CH_3O$  7.08

#### 7.8.9.10-Tetrahydro-*des*-codeinon-perchlorat (**3a**-Perchlorat)

a) Aus **2**: Eine Lösung von 200 mg **2** in 5 ccm konz. Salzsäure verdünnt man mit 10 ccm Wasser und erhitzt im Bombenrohr 5 Stdn. auf 105 bis höchstens 110°. Die Lösung wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Nach Behandeln mit Aktivkohle wird filtriert und mit 1 ccm gesätt. Natriumperchlorat-Lösung **3a**-Perchlorat gefällt. Aus Wasser sehr lange, biegsame, farblose Nadeln, Schmp. 242–243°. Ausb. 130 mg (72%).

IR (KBr): 1725/cm ( $\text{>C=O}$ ).

$C_{18}H_{24}NO_3]ClO_4 \cdot H_2O$  (419.8) Ber. C 51.49 H 6.24 N 3.34 Gef. C 51.80 H 6.39 N 3.51

b) Aus **1d**: Eine Lösung von 1.30 g (3.0 mMol) **1d** in 50 ccm Äthanol versetzt man mit 0.5 g Palladium/Cellulose-Katalysator und schüttelt in Wasserstoff-Atmosphäre ( $H_2$ -Aufnahme in 1 Stde. 9.0 mMol = 3.0 Moläquivv.). Nach Zugabe von 2 ccm 2*n* HCl wird das Reaktionsgefäß mit Wasserstoff gespült, worauf in 30 Min. weitere 0.5 mMol (0.17 Mol-äquivv.)  $H_2$  verbraucht werden. Das Filtrat wird nun i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 10 ccm 0.5*n* HCl aufgenommen. Nach Filtrieren setzt man nach und nach 1.5 g Natriumperchlorat zu, worauf sich **3a**-Perchlorat abscheidet. Aus Wasser Schmp. 242–243°. Ausb. 880 mg (70%).

**3a**-Hydrochlorid: Die nach katalyt. Hydrierung von **1d** und Abfiltrieren des Katalysators gewonnene Lösung wird zur Trockne eingedampft und in 3 ccm 2*n* HCl unter Erwärmen gelöst, worauf sich beim Erkalten feine Nadeln abscheiden. Aus 2*n* HCl (Aktivkohle) nach 2stdg. Trocknen bei 110° Schmp. 215–217°. Ausb. 65%.

$C_{18}H_{24}NO_3]Cl \cdot 3/4 H_2O$  (351.4) Ber. C 61.53 H 7.32 Cl 10.09 N 3.99

Gef. C 61.16 H 7.06 Cl 10.25 N 3.99

Gewichtsverlust durch Trocknen bei 125°: Ber. 3.85 Gef. 3.75.

**3a-Hydrojodid:** Filzige, farblose Nadeln, Schmp. 254—255°.

*N,N*-Dimethyl-7.8.9.10-tetrahydro-des-codeinon-perchlorat (**3b**)

a) Aus **3a**: Zu einer Lösung von 100 mg **3a-Hydrochlorid** in 3 ccm Wasser gibt man 5 ccm 1*n* NaOH und 0.5 ccm Dimethylsulfat. Während 1 Stde. wird gelinde erwärmt und beim Auftreten saurer Reaktion neuerlich Lauge zugegeben. Nach Zusatz von 0.5 g Natriumperchlorat zur warmen Lösung scheiden sich farblose Nadeln ab. Aus Wasser Schmp. 312—313°. Ausb. 100 mg (80%).

$C_{20}H_{28}NO_3]ClO_4$  (429.9) Ber. C 55.88 H 6.56  $CH_3O$  7.22  
Gef. C 56.21 H 6.51  $CH_3O$  7.20

b) 300 mg Dihydrocodeinon-dihydromethin<sup>12)</sup> (aus Dihydrocodeinon durch Hofmann-Abbau und katalyt. Hydrierung) werden unter gelindem Erwärmen in 4 ccm Dimethylsulfat gelöst. Nach einigen Stdn. scheidet sich das kristallisierte Methosulfat ab, das abfiltriert, in Wasser gelöst und mit Natriumperchlorat in **3b** übergeführt wird. Aus Wasser Schmp. 312 bis 313°.

Eine Mischung der nach a) bzw. b) gewonnenen Produkte schmilzt ohne Depression.

Spaltung von **1b** durch äthanolische Salzsäure: 1.0 g **1b** werden in 50 ccm absol. Äthanol und 0.5 ccm konz. Salzsäure 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man dampft die Lösung i. Vak. vollständig ein, worauf im Rückstand Benzoesäure- $[\beta$ -methylamino-äthylester]-hydrochlorid (6·HCl) kristallisiert. Nach Aufnehmen in 20 ccm Benzol werden die Kristalle abgesaugt und mehrmals mit Benzol gewaschen. Aus Aceton Schmp. 144° (Lit.<sup>7)</sup>: 143°). Ausb. 225 mg (42%). Das Salz der Hexachloroplatinsäure kristallisiert in goldgelben Nadeln und schmilzt bei 184—185° (Lit.<sup>7)</sup>: 195°).

Die benzolische Lösung schüttelt man zweimal mit 1*n* HCl und dann noch viermal mit Wasser aus. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird i. Vak. auf etwa 3 ccm eingengt und an Kieselgel mit Benzol chromatographiert. Das erste Eluat enthält 350 mg **4c** (Ausb. 52%), während das zweite Eluat nach Eindampfen 60 mg **4a** (Ausb. 10%) liefert.

**4-Hydroxy-3-methoxy-6-äthoxy-phenanthren (4c):** Derbe, farblose Nadeln aus Äthanol. Schmp. 97—97.5°, Misch-Schmp. mit Thebaol (**4b**) 70—81°. Die Lösung von **4c** in konz. Schwefelsäure ist orange-gelb und wird auf Zusatz von 0.5 mg Eisen(III)-phosphat zuerst grün, dann blau.

UV (Äthanol):  $\lambda_{max}$  314 nm ( $\epsilon = 12400$ ), 256 (61500).

IR (KBr): 3500/cm (—OH).

$C_{17}H_{16}O_3$  (268.3) Ber. C 76.10 H 6.01 O 17.89 Gef. C 75.95 H 6.03 O 17.87  
Ber.  $CH_3O$  23.13 (Äthoxyl ber. als Methoxyl) Gef. 23.28

**Pikrat:** Braune Nadeln. Schmp. 158°. Misch-Schmp. mit Thebaolpikrat (**4b-Pikrat**) 152—155°.

**3,4-Dimethoxy-6-äthoxy-phenanthren (4d):** Zu einer Lösung von 200 mg **4c** in 15 ccm Methanol gibt man 1 ccm Dimethylsulfat und soviel 1*n* NaOH, daß die Lösung stets schwach alkalisch reagiert. Nach etwa 30 Min. kristallisiert **4d** in orangefarbenen Nadeln aus. Darauf verdünnt man mit Wasser, destilliert das Methanol i. Vak. ab und gewinnt die Kristalle durch Absaugen. Nach Chromatographie einer benzolischen Lösung an Kieselgel und Eindampfen des Eluats nimmt man in Äthanol auf, aus dem farblose, lange Prismen kristallisieren. Schmp. 85—85.5°. Ausb. 160 mg (76%).

<sup>12)</sup> H. Wieland und M. Kotake, Liebigs Ann. Chem. **444**, 69 (1925).

Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist grünstichig gelb und wird bald grün. Zusatz von Eisen(III)-phosphat bewirkt Dunkelgrünfärbung.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  311 nm ( $\epsilon = 15500$ ), 258 (68800).

$C_{18}H_{18}O_3$  (282.3) Ber. C 76.57 H 6.43 O 17.00 Gef. C 76.50 H 6.60 O 17.11  
Ber.  $CH_3O$  32.98 (Äthoxyl ber. als Methoxyl) Gef. 33.09

*Pikrat*: Dunkelrote, filzige Nadeln. Schmp. 127–128°.

**3.6-Dimethoxy-4-äthoxy-phenanthren (4e)**: Zu 50 mg *Thebaol* (**4b**) in 20 ccm Äthanol gibt man 0.5 ccm Äthyljodid und 10 ccm 1 n NaOH. Nach 30 Min. wird das Äthanol i. Vak. abdestilliert und die zurückbleibende Suspension mit 30 ccm Benzol extrahiert. Die Benzolphase schüttelt man noch zweimal mit je 5 ccm 2 n NaOH aus, wäscht mit Wasser bis zur Alkalifreiheit und trocknet über Natriumsulfat. Nach Einengen i. Vak. wird an Kieselgel chromatographiert. Das Eluat liefert durch Eindampfen ein farbloses Öl, das nicht kristallisiert.

Die Lösung von **4e** in konz. Schwefelsäure ist gelbgrün und wird nach kurzer Zeit grün.

*Pikrat*: Rotbraune Kriställchen aus Äthanol. Schmp. 126–127°. Misch-Schmp. mit **4d**-Pikrat: 107–110°.

**4.6-Dihydroxy-3-methoxy-phenanthren (4a)** entsteht bei der Spaltung von **1a–1d** als Nebenprodukt und kann mit Ausbeuten von 10–17% isoliert werden. Aus Benzol erhält man filzige, farblose Nadeln, die bei der Aufbewahrung im Exsiccator allmählich rosa werden. Schmp. 167.5–168.5°.

Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist leuchtend goldgelb und wird auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat blau. Eine äthanol. Lösung von 0.1 mg **4a** zeigt nach Zugabe von einem Tropfen konz. Ammoniak bleibende intensive Violettffärbung.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  314 nm ( $\epsilon = 11000$ ), 255 (51600).

IR (KBr): 3450 u. 3320/cm (–OH).

$C_{15}H_{12}O_3$  (240.3) Ber. C 74.99 H 5.03  $1 CH_3O$  12.92 Gef. C 74.85 H 5.00  $CH_3O$  12.85

*Spaltung von 1b mit methanolischer Salzsäure*: Reaktion und Aufarbeitung werden analog der Spaltung mit äthanolischer Salzsäure durchgeführt. Als Reaktionsprodukte erhält man: Doppelsalz von **6** mit  $H_2PtCl_6$ , Ausb. 47%, **4a**, Ausb. 17%, und *4-Hydroxy-3.6-dimethoxy-phenanthren* (*Thebaol*) (**4b**)<sup>5)</sup>, Schmp. 92.5–93.5°, Ausb. 21%. *Pikrat*: Braune, filzige Nadeln, Schmp. 159°.

#### Acetolyse von **1a–1d**

*Allgemeine Arbeitsvorschrift*: 3 mMol **1a–1d** werden in 30 ccm *Acetanhydrid* nach Zugabe von 0.2 g wasserfreiem Natriumacetat 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich die Lösung tief orangerot färbt. Nach Eindampfen i. Vak. nimmt man in Benzol auf und schüttelt zuerst mit verd. Natriumcarbonatlösung und dann noch mehrmals mit Wasser aus, trocknet über Natriumsulfat und chromatographiert an Kieselgel. Das erste Eluat enthält *3-Methoxy-4.6-diacetoxy-phenanthren* (**4g**)<sup>8)</sup> (Schmp. 163°, Ausb. 13%), während die weiteren Eluate nach Eindampfen das entsprechende *O,O-Diacetyl-N-acyl-isothebenin* (**7d–g**) mit ca. 30% Ausb. liefern. Diese Verbindungen sind aus **1a–1d** durch alkalische Umlagerung und anschließende Acetylierung in wesentlich besserer Ausb. zugänglich (s. dort).

#### Isomerisierung von **1a–1d** zu *N-Acyl-isothebeninen*

10 mMol **1a–1d** in 50 ccm absol. Methanol werden mit 0.1 g wasserfreiem Natriumcarbonat versetzt und unter Einleiten von Stickstoff 40 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach anfänglicher Gelbfärbung wird die Lösung bald orange, rot, rubinrot und schließlich violettrot. Nach Ansäuern mit 1 ccm konz. Essigsäure dampft man i. Vak. bis auf einen kleinen Rest ein und nimmt den Rückstand in einer Mischung von 50 ccm Benzol und 25 ccm Äthylacetat auf.

Die Lösung wird sechsmal mit je 10 ccm Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und an Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol werden die *N-Acyl-isothebenine* von allen vorhandenen Substanzen am leichtesten ausgewaschen. Einzig das bei der Bildung von **7a** als Beiprodukt entstehende **4a** wird vor dem Hauptprodukt eluiert. Wegen der Schwerlöslichkeit von **7a** in Benzol wird in diesem Fall als Laufmittel Äthylacetat/Benzol (1:1) verwendet. Die am Kieselgel stärker adsorbierten farbigen Produkte werden im Verlauf der Trennung in eine langsam wandernde goldgelbe und eine hauffeste violette Zone aufgeteilt. Zur Erzielung von farblosen *N-Acyl-isothebeninen* ist es zweckmäßig, erneut an Kieselgel zu chromatographieren. Die Ausb. an reinstem Produkt beträgt dann etwa 40%.

Die *N-Acyl-isothebenine* (**7a–7c**) sowie auch die entsprechenden Diacetate (**7d–7g**) geben in konz. Schwefelsäure eine violettrote Lösung, die auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat grün wird. Eine äthanolische Lösung zeigt nach Zugabe von 3 Tropfen 0.1*n* Lauge und Durchschütteln mit Luft nach 1 Min. ein intensives und langes beständiges Violett.

*N-Acetyl-isothebenin* (**7a**): Farblose Kriställchen aus Äthylacetat. Schmp. 188–189°. Ausb. 1.25 g (37%) aus 3.4 g **1a**. UV (Äthanol, 99-proz.):  $\lambda_{\max}$  325.5 nm ( $\epsilon = 11900$ ), 264 (47700). IR (KBr): 3370 u. 3140 (–OH), 1610/cm ( $\text{>N-CO-}$ ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  (339.4) Ber. C 70.78 H 6.24 N 4.13 1  $\text{CH}_3\text{O}$  9.14  
Gef. C 70.64 H 6.07 N 4.14  $\text{CH}_3\text{O}$  9.22

*N-Benzoyl-isothebenin* (**7b**): Kleine farblose Prismen aus Benzol. Schmp. 166.5–167°. Ausb. 1.74 g (43%) aus 4.0 g **1b**. IR (KBr): 3460 u. 3200 (–OH), 1610/cm ( $\text{>N-CO-}$ ).

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  (401.5) Ber. C 74.79 H 5.78 N 3.49 1  $\text{CH}_3\text{O}$  7.73  
Gef. C 74.04 H 5.69 N 3.54  $\text{CH}_3\text{O}$  8.30

*N-Äthoxycarbonyl-isothebenin* (**7c**): Farblose Kriställchen aus Benzol. Schmp. 120–122°. Ausb. 1.37 g (37%) aus 3.7 g **1c**. IR (KBr): 3490 u. 3260 (–OH), 1655/cm ( $\text{>N-CO}_2\text{-}$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$  (369.4) Ber. C 68.28 H 6.28 N 3.79 Gef. C 68.28 H 6.12 N 4.02  
Ber.  $\text{CH}_3\text{O}$  16.80 (Äthoxyl ber. als Methoxyl) Gef. 16.68

#### *O,O-Diacetyl-N-acyl-isothebenine* (**7d–7g**)

1 mMol *N-Acyl-isothebenin* wird in 20 ccm *Acetanhydrid* 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man dampft i. Vak. sorgfältig zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in Benzol auf und destilliert nochmals vollständig ab. Das hinterbleibende gelbbraune Öl wird in wenig Benzol an wenig Kieselgel chromatographiert. Nach Einengen des Eluats kristallisiert das *Diacetat* aus. Die Ausb. betragen durchschnittlich 80%.

**7d–7g** können auch durch 1 stdg. Erhitzen des dunkelbraunen, harzartigen Rohproduktes, das bei der alkalischen Umlagerung von **1a–1d** anfällt, mit *Acetanhydrid* gewonnen werden. Die weitere Aufarbeitung erfolgt, wie oben angegeben. Durch Fortfall einer Reinigungsoperation ist die Gesamtausb. höher und liegt zwischen 50 und 60%. Als Nebenprodukt tritt bei dieser Art der Darstellung eine kleine Menge **4g** auf (Ausb. ca. 6%).

*N,O,O-Triacetyl-isothebenin* (**7d**)<sup>4</sup>): Kleine, farblose Nadeln aus Äthylacetat. Schmp. 163–164°. Ausb. 52% (aus **1a**).

*O,O-Diacetyl-N-benzoyl-isothebenin* (**7e**): Farblose, derbe Prismen aus Benzol. Schmp. 110–115°. (Auch nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol bzw. Äthylacetat wird das Schmelzintervall nicht geringer.) Ausb. 51% (aus **1b**). UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  317 nm ( $\epsilon = 11700$ ), 264 (46600). IR (KBr): 1768 u. 1755 (Phenolacetat), 1640/cm ( $\text{>N-CO-}$ ).

$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_6$  (485.5) Ber. C 71.74 H 5.61 N 2.88 1  $\text{CH}_3\text{O}$  6.39  
Gef. C 71.50 H 5.54 N 2.79  $\text{CH}_3\text{O}$  6.79

*O,O*-Diacetyl-*N*-äthoxycarbonyl-isothebenin (**7f**): Farblose Kriställchen aus Benzol/Petrol-äther. Schmp. 111–112°. Ausb. 56% (aus **1c**). IR (KBr): 1765 (Phenolacetat), 1695/cm ( $\text{>N-CO}_2\text{-}$ ).

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_7$  (453.5) Ber. C 66.21 H 6.00 N 3.09 Gef. C 65.99 H 5.68 N 3.13  
Ber.  $\text{CH}_3\text{O}$  13.69 (Äthoxyl ber. als Methoxyl) Gef. 13.70

*4-O*-Acetyl-*N*-äthoxycarbonyl-isothebenin (**7k**): Das Rohprodukt der alkalischen Umlagerung von 1.0 g **1c** wird in 25 ccm *Acetanhydrid* 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. nimmt man in 3 ccm Methanol auf und wartet die Kristallisation ab. Nach geraumer Zeit scheiden sich Kriställchen aus, die nach Umlösen aus Methanol nur noch ganz schwach gelblich erscheinen und bei 189–191° schmelzen. Ausb. 300 mg (27%). IR (KBr): 3180 (–OH), 1762 (Phenolacetat), 1667/cm ( $\text{>N-CO}_2\text{-}$ ).

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6$  (411.5) Ber. C 67.14 H 6.13 N 3.41 Gef. C 66.90 H 6.25 N 3.49  
Ber.  $\text{CH}_3\text{O}$  15.09 (Äthoxyl ber. als Methoxyl) Gef. 15.30

*O,O*-Diacetyl-*N*-benzyloxycarbonyl-isothebenin (**7g**): Farblose Knöpfe aus Äthylacetat. Schmp. 177–178°. Ausb. 60%. UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  316.5 nm ( $\epsilon = 12000$ ), 263 (47000). IR (KBr): 1767 u. 1747 (Phenolacetat), 1710/cm ( $\text{>N-CO}_2\text{-}$ ).

$\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_7$  (515.6) Ber. C 69.89 H 5.67 N 2.72  $1\text{CH}_3\text{O}$  6.02  
Gef. C 69.84 H 5.90 N 2.75  $\text{CH}_3\text{O}$  6.02

*N,4-O*-Diacetyl-isothebenin (**7i**): 1.03 g (2 mMol) **7g** werden unter Erwärmen in 70 ccm Äthanol gelöst und nach Zusatz von 0.5 g Palladium/Cellulose-Katalysator mit *Wasserstoff* bis zur Sättigung geschüttelt. In 25 Min. werden 1.2 mMol (0.6 Moläquivv.) *Wasserstoff* aufgenommen, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß bei der reduktiven Abspaltung der Benzyloxycarbonylgruppe Kohlendioxid frei wird, das nur zum Teil in Äthanol gelöst bleibt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und das zurückbleibende Öl in Äthylacetat aufgenommen, worauf sich feine Kristalle abscheiden. Diese sind in Äthylacetat selbst in der Hitze so schwer löslich, daß man **7i** daraus nicht umkristallisieren kann, während sie in Äthanol allzu leicht löslich sind. Man löst am besten in wenig konz. Essigsäure und gibt Äthylacetat zu, worauf langsame Kristallisation einsetzt. Feine, farblose Nadelchen, die bei 202–205° schmelzen. Ausb. 685 mg (90%).

**7i** liefert durch 1stdg. Erhitzen mit *Acetanhydrid* in 90-proz. Ausb. **7d**.

**7i** löst sich in 1 *n* Lauge ohne Verfärbung. Beim Durchschütteln mit Luft wird die Lösung in 1 Min. intensiv violett, später braunviolett. In 2 *n* HCl ist **7i** selbst in der Wärme schwerlöslich. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist violettrot und wird auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat grün. IR (KBr): 3100 (–OH), 1775 (Phenolacetat), 1620/cm ( $\text{>N-CO-}$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$  (381.4) Ber. C 69.28 H 6.08 N 3.67  $1\text{CH}_3\text{O}$  8.14  
Gef. C 68.95 H 6.05 N 3.53  $\text{CH}_3\text{O}$  8.06

*O,O*-Diacetyl-*9,10*-dihydro-isothebenin-hydrochlorid (**8a**·HCl): 1.03 g (2 mMol) **7g** werden in 30 ccm konz. Essigsäure nach Zusatz von 1 ccm 2 *n* HCl und 0.5 g Palladium/Cellulose-Katalysator bis zur Sättigung in *Wasserstoff*-Atmosphäre geschüttelt (in 1 Stde.  $\text{H}_2$ -Aufnahme 2.72 mMol = 1.36 Moläquivv., durch freiwerdendes Kohlendioxid zu tief erscheinend). Nach Filtrieren wird die Essigsäure bei möglichst niedriger Temp. i. Vak. abdestilliert. Den Rückstand nimmt man in 5 ccm Wasser auf und versetzt mit 5 ccm 3 *n* HCl, worauf sich farblose Kristalle abscheiden. Das Rohprodukt digeriert man mit 5 ccm Wasser, wobei das als Nebenprodukt auftretende unbasische **8d** ungelöst bleibt. Das Filtrat wird i. Vak. bei

möglichst niedriger Temp. auf 3 ccm eingeengt und mit 1 ccm 6*n* HCl versetzt, worauf sich **8a** in Form farbloser Kristalle abscheidet. Schmp. 207–210°. Ausb. 670 mg (80%).

Beim Eintragen von **8a** in eine Lösung von Eisen(III)-phosphat in konz. Schwefelsäure färbt sich diese zuerst blau, dann grau.

IR (KBr): 1765 u. 1750/cm (Phenolacetat).

$C_{22}H_{26}NO_5Cl$  (419.9) Ber. C 62.93 H 6.24 N 3.34  $1CH_3O$  7.39  
Gef. C 62.31 H 6.30 N 3.30  $CH_3O$  7.51

*N,4-O-Diacetyl-9,10-dihydro-isothebenin* (**8d**): Aus vorstehendem Versuch als Nebenprodukt. 1.0 g **7g** liefern 50 mg **8d** (8%). Die farblosen Kriställchen schmelzen bei 190°.

IR (KBr): 3480 (–OH), 1763 (Phenolacetat), 1614/cm ( $\overset{\curvearrowright}{N}-CO-$ ).

$C_{22}H_{25}NO_5$  (383.4) Ber. N 3.65 Gef. N 3.62

*9,10-Dihydro-isothebenin-hydrochlorid* (**8b**·HCl): 650 mg **8a** werden in 10 ccm Wasser nach Zusatz von 5 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen scheiden sich feine farblose Nadelchen ab, die bei 235–236° schmelzen. Ausb. 490 mg (94%).

Beim Eintragen in konz. Schwefelsäure färbt sich die Substanz selbst ziegelrot, die Lösung bleibt hingegen farblos. Bringt man **8b** in eine Lösung von Eisen(III)-phosphat in konz. Schwefelsäure, so wird diese zuerst grün, dann blau und schließlich violett. Eine wäbr. Lösung von **8b** wird auf Zusatz von 1 Tropfen Eisen(III)-nitrat-Lösung prachtvoll violettrot. Die Lösung von **8b** in 2*n* Lauge ist farblos und wird auch beim Durchschütteln mit Luft nicht verfärbt.

UV (Äthanol):  $\lambda_{max}$  304 nm ( $\epsilon = 7700$ ), 268 (13000).

IR (KBr): 3280 u. 3160/cm (–OH).

$C_{18}H_{22}NO_3Cl$  (335.8) Ber. C 64.38 H 6.60 N 4.17 Gef. C 63.88 H 6.58 N 4.06

*N,O,O-Triacetyl-9,10-dihydro-isothebenin* (**8c**)<sup>9,10</sup>: 200 mg **8b** werden mit 0.1 g wasserfreiem Natriumacetat und 10 ccm Acetanhydrid versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen setzt man 10 ccm Äthylacetat zu und filtriert. Das Filtrat wird i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Äthylacetat extrahiert. Beim Einengen der Lösung kristallisiert **8c** in farblosen Blättchen aus. Aus Äthylacetat Schmp. 184.5°. Ausb. 200 mg (79%). Die Substanz geht in konz. Schwefelsäure nur sehr schwer und ohne Verfärbung in Lösung. Auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat wird die Lösung blau.

UV (Äthanol):  $\lambda_{max}$  300 nm ( $\epsilon = 5000$ ), 262.5 (14400).

IR (KBr): 1768 u. 1755 (Phenolacetat), 1647/cm ( $\overset{\curvearrowright}{N}-CO-$ ).

$C_{24}H_{27}NO_6$  (425.5) Ber. C 67.75 H 6.40 N 3.29 Gef. C 67.76 H 6.08 N 3.27

*3,4,6-Trimethoxy-5-[\beta-trimethylammonio-äthyl]-9,10-dihydro-phenanthren-perchlorat* (**8e**): Eine wäbr. Lösung von 200 mg **8b** wird mit 1 ccm Dimethylsulfat und 8 ccm 2*n* NaOH versetzt und 15 Min. kräftig geschüttelt. Darauf wird mit konz. Salzsäure angesäuert, mit Aktivkohle versetzt und filtriert. Auf Zugabe von 0.5 g Natriumperchlorat scheiden sich blaßgelbe Blättchen ab, aus Äthanol Schmp. 160°. Ausb. 140 mg (52%).

**8e** löst sich in konz. Schwefelsäure mit rosa Farbe, die jedoch rasch verblaßt. Zusatz von Eisen(III)-phosphat bewirkt Graufärbung.

UV (Äthanol):  $\lambda_{max}$  302 nm ( $\epsilon = 6300$ ), 262.5 (12300).

$C_{22}H_{30}NO_3ClO_4$  (455.9) Ber. C 57.95 H 6.63 N 3.07 Gef. C 57.65 H 6.82 N 2.98

$\Delta^{6,8(14),9-N}$ -Benzoyl-des-thebain (**9a**): 1.55 g (5 mMol) Thebain werden in 25 ccm Methylchlorid, das durch adsorptive Filtration über „basischem Aluminiumoxid Woelm“ von Wasser befreit wurde, mit 0.20 ccm (280 mg = 2.0 mMol) Benzoylchlorid versetzt. Nach

3 Stdn. gibt man zu der intensiv gelben Lösung 10 ccm 1 *n* HCl und soviel Benzol, daß die Mischphase über der wäßr. Schicht wird abgelaassen und das Ausschütteln mit Salzsäure noch zweimal wiederholt. Nach mehrmaligem Waschen mit Wasser setzt man 3 ccm konz. Ammoniak zu, mischt gut durch und läßt 10 Min. stehen. Sodann schüttelt man zweimal mit je 5 ccm 2 *n* Lauge aus und wäscht mit Wasser bis zur Alkalifreiheit. Die Lösung wird nach Trocknen über Natriumsulfat besonders sorgfältig i. Vak. eingedampft, wobei ein goldgelbes Öl (Ausb. 90%) hinterbleibt, das nicht kristallisiert. Es hält Lösungsmittel oder Wasser so hartnäckig zurück, daß es, wie die spektroskopische Prüfung zeigt, ohne Zersetzungerscheinungen davon nicht befreit werden kann. Für präparative Zwecke ist es 1—2 Wochen hinreichend haltbar, wird aber an der Luft oberflächlich rot bis braunrot. Eine Lösung der Substanz in wasserfreiem Benzol ist wesentlich beständiger.

Δ<sup>5.7.9(14)</sup>-*N*-Benzoyl-des-thebain (**10**): 3.11 g (10 mMol) *Thebain* werden in 100 ccm absol. Benzol nach Zusatz von 0.515 ccm (630 mg, 4.5 mMol) *Benzoylchlorid* 1.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, schüttelt viermal mit je 10 ccm 1 *n* HCl aus, wäscht mit Wasser und gibt 3 ccm konz. Ammoniak zu. Nach 10 Min. wird zweimal mit 2 *n* Lauge extrahiert, mit Wasser bis zur Alkalifreiheit gewaschen und die benzol. Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Man dampft i. Vak. vollständig ein und löst das zurückbleibende orangefarbene Öl in 5 ccm Äthylacetat, worauf sich goldgelbe Nadeln abscheiden. Aus Methanol hellgelbe Nadeln mit Schmp. 119—121°. Ausb. 1.15 g (62%). Nach Chromatographie an Kieselgel mit Benzol, Eindampfen des Eluats und Aufnehmen des Rückstandes in wenig Methanol gewinnt man farblose, filzige Nadeln, die bei 120—122° schmelzen.

Die Lösung von **10** in konz. Schwefelsäure ist fahlgelb und wird auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat intensiv violettblau.

UV (Äthanol, 99-proz.): λ<sub>max</sub> 344 nm (ε = 2070).

IR (KBr): 1630/cm  $\bar{\nu}$  N—COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (415.5) Ber. C 75.16 H 6.07 N 3.37 2CH<sub>3</sub>O 14.94  
Gef. C 74.76 H 5.96 N 3.46 CH<sub>3</sub>O 15.19

6-Methoxy-*O*-methyl-morphenol (**11**): Eine Lösung von 100 mg **10** in 15 ccm Methanol wird i. Vak. eingedampft. Das hinterbleibende farblose Öl nimmt man in 2 ccm Methanol auf und läßt die Lösung unter ständigem Drehen des Rundkolbens eindunsten, so daß die Substanz an der Kolbenwand gleichmäßig verteilt wird. Dieser Vorgang wird im Abstand von einigen Stdn. noch dreimal wiederholt. Nach etwa 2 Wochen kann man in dem nunmehr rotbraun gewordenen zähen Öl Kristallisationszentren erkennen, von denen aus die Kristallisation langsam fortschreitet. Man löst in 3 ccm Benzol und chromatographiert an Kieselgel. Nach Eindampfen der farblosen Eluate und Aufnehmen in wenig Methanol kristallisiert **11** in farblosen, langen Nadeln aus, die bei 126° schmelzen<sup>11</sup>). Ausb. 21 mg (34%).

[127/67]