

163. Hydroxy-morphinane.

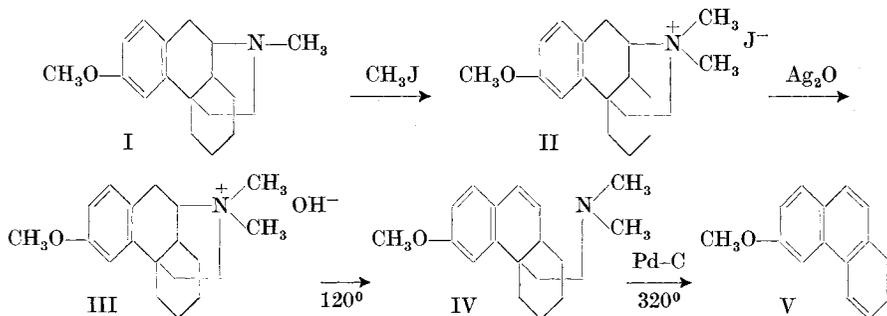
8. Mitteilung¹⁾.Über die Konstitution der Nebenprodukte
bei Morphinanringschlüssen

von A. Grüssner, J. Hellerbach, A. Bossi und O. Schnider.

(13. VI. 56.)

Bei der Herstellung von N-substituierten 3-Hydroxy-morphinanen durch Cyclisierung der entsprechenden 1-Benzyl-octahydro-isochinoline werden aus den Mutterlaugen Nebenprodukte isoliert¹⁾²⁾, die dieselbe Bruttoformel wie das Hauptprodukt aufweisen. Wir setzten uns die Aufklärung der Konstitution dieser Nebenprodukte zum Ziel und fanden im *Hofmann*'schen Abbau der Jodmethylate einen geeigneten Weg hiezu.

Unsere Untersuchungen wurden an Verbindungen der (+)-Reihe durchgeführt. Wir begannen mit dem Abbau des (+)-3-Methoxy-N-methyl-morphinans (I), um die Methode an einem sauerstoffhaltigen Vertreter der Morphinane zu überprüfen. Die aus I über das Jodmethylat II erhaltene quartäre Base III liefert bei der thermischen Spaltung das 3-Methoxy-13-(β -dimethylaminoäthyl)-5,6,7,8,13,14-hexahydro-phenanthren (IV). Die Dehydrierung von IV mit Palladiumkohle führt zum 3-Methoxy-phenanthren (V)³⁾. Die Smp. von V und seinem Pikrat sind mit den in der Literatur⁴⁾ angegeben Werten identisch.



Damit war für das Hauptprodukt der säurekatalysierten Cyclisierung von (+)-1-(p-Methoxy-benzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octa-

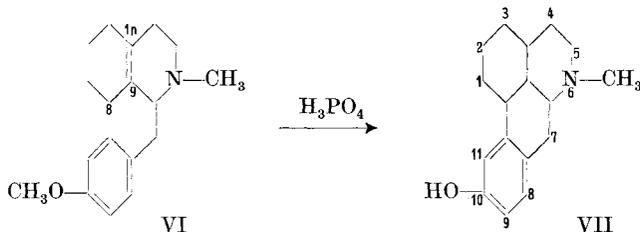
¹⁾ 7. Mitteilung, *Helv.* **39**, 429 (1956).

²⁾ O. Schnider & J. Hellerbach, *Helv.* **33**, 1437 (1950).

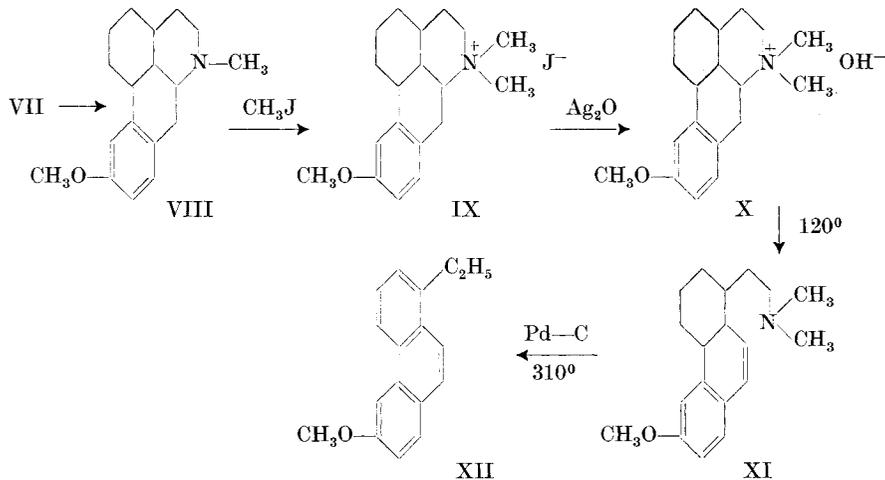
³⁾ R. Grewe & A. Mondon, *Chem. Ber.* **81**, 279 (1948), haben beim Abbau des N-Methyl-morphinans Phenanthren erhalten.

⁴⁾ W. E. Bachmann & W. J. Horton, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 58 (1947).

hydro-isochoinolin (VI) die Morphinanstruktur gesichert. Das stets auftretende Nebenprodukt VII vom Smp. 209–210° ist durch das vollständige Fehlen einer analgetischen Wirkung gekennzeichnet, was für eine von den Morphinanen grundverschiedene Konstitution spricht. Da unter den angewandten Cyclisierungsbedingungen die Möglichkeit besteht, dass die Doppelbindung von VI z. T. aus der 9,10- in die 8,9-Stellung verschoben wird, war es naheliegend, für das Nebenprodukt VII Apomorphinstruktur anzunehmen. Der *Hofmann*-sche Abbau des aus VII über den Methyläther VIII erhaltenen Jodmethylenes IX liefert eine tertiäre Base, für welche die Konstitution



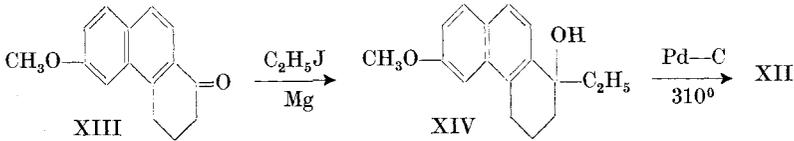
XI auf Grund des UV.-Spektrums sichergestellt ist⁵⁾. Das bei der Dehydrierung erhaltene substituierte Phenanthrenderivat XII hat die Bruttoformel $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$, schmilzt bei 64° und liefert ein Pikrat vom Smp. 129–130°.



Das erwartete 1-Äthyl-6-methoxy-phenanthren ist in der Literatur nicht beschrieben. Als Ausgangsprodukt für seine Synthese haben wir das von *W. E. Bachmann* und *W. J. Horton*⁴⁾ beschriebene 1-Keto-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XIII) hergestellt und

⁵⁾ Vgl. den entsprechenden Abbau des Apomorphins; *K. W. Bentley*, *The Chemistry of the Morphine Alkaloids*, S. 303, Clarendon Press, Oxford 1954.

dieses mit Äthylmagnesiumjodid in das 1-Äthyl-1-hydroxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XIV) übergeführt. Bei der Dehydrierung mit Palladiumkohle wird das gesuchte 1-Äthyl-6-methoxy-phenanthren erhalten.



Das auf diesem Wege synthetisierte 1-Äthyl-6-methoxy-phenanthren und sein Pikrat sind in allen Eigenschaften (Smp., Misch-Smp., UV-Spektrum) mit der beim Abbau erhaltenen Verbindung XII bzw. ihrem Pikrat identisch (Fig. 1).

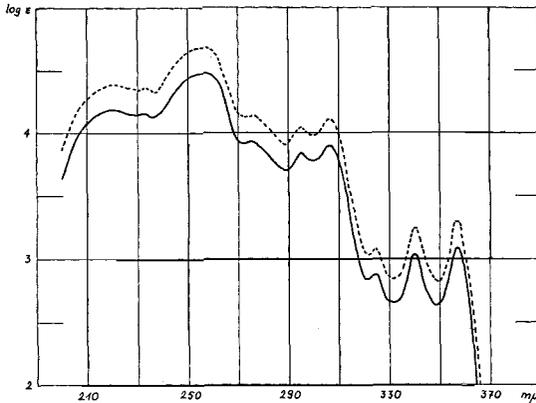
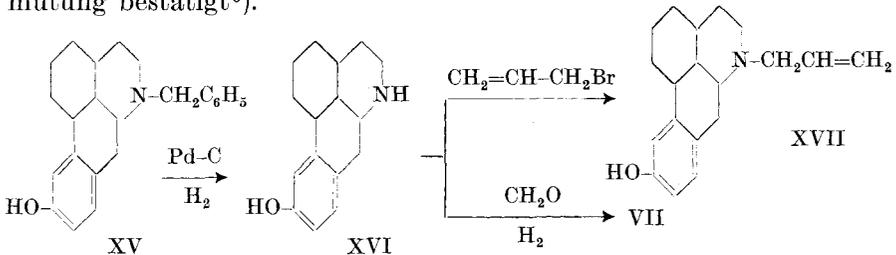


Fig. 1.

UV.-Absorptionsspektrum (in Feinsprit) von 1-Äthyl-6-methoxy-phenanthren (XII).
 aus Abbau
 ————— aus Synthese (Kurve um $-0,1 \log \epsilon$ -Einheiten verschoben).

Damit ist die Konstitution unseres Nebenproduktes als (+)-6-Methyl-10-hydroxy-1,2,3,3a,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-4H-dibenzo[de,g]chinolin (VII) sichergestellt und die Richtigkeit unserer Vermutung bestätigt⁶⁾.



⁶⁾ M. Kira, Diss. ETH. (Zürich 1953), hat für ein Nebenprodukt, das bei der Gewinnung des N-Methyl-morphinans entsteht, ebenfalls die Apomorphinstruktur nachgewiesen.

Für die entsprechenden N-Benzyl- und N-Allyl-Verbindungen¹⁾ liess sich nun die Apomorphinstruktur ebenfalls leicht beweisen. Das bei der Synthese von (+)-3-Hydroxy-N-benzyl-morphinan anfallende Nebenprodukt XV vom Smp. 158–159° liefert bei der Hydrogenolyse die sekundäre Base XVI. Diese gibt einerseits bei der N-Methylierung das aus der N-Methylreihe bekannte Nebenprodukt VII, mit welchem der Konstitutionsbeweis durchgeführt wurde. Andererseits wird bei der N-Allylierung aus XVI die (+)-N-Allylverbindung XVII erhalten, welche mit dem Nebenprodukt aus der Synthese des (+)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinans identisch ist.

Somit ist bewiesen, dass es sich um die (+)-6-Benzyl- bzw. 6-Allyl-10-hydroxy-1, 2, 3, 3a, 5, 6, 6a, 7, 11 b, 11 c-decahydro-4H-dibenzo[de,g]chinoline (XV bzw. XVII) handelt.

Experimenteller Teil⁷⁾.

Abbau von (+)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan (I) zu 3-Methoxyphenanthren (V). 25 g (+)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan (I) werden in 150 cm³ Aceton gelöst und mit 14,2 g Methyljodid versetzt. Es kristallisieren 35 g Jodmethylat II vom Smp. 245–247°. $[\alpha]_D^{25} = +20^{\circ}$ (c = 2,0 in Methanol).

Aus 16 g Silbernitrat frisch hergestelltes Silberoxyd wird in 300 cm³ Wasser aufgeschwemmt, unter Schütteln mit 30 g Jodmethylat II versetzt, auf 50° erwärmt und 12 Std. geschüttelt. Die filtrierte Lösung wird im Vakuum eingedampft und die quartäre Base III 1 Std. auf 120° (Badtemp.) erwärmt. Das Hydrobromid der auf diese Weise gewonnenen tertiären Base IV schmilzt bei 178–179°; $[\alpha]_D^{25} = -95^{\circ}$ (c = 2,0 in Wasser).

C₁₉H₂₇ON, HBr, H₂O Ber. N 3,64 Br 20,79% Gef. N 3,76 Br 20,77%

UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit: $\lambda_{\max} = 270 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 13400$.

9 g IV werden mit 0,9 g 5-proz. Pd-Kohle unter Stickstoff 6 Std. auf 320° erwärmt. Nach Eluieren mit Äther wird die Ätherlösung mit Salzsäure, Wasser, Soda und Wasser gewaschen, der Äther abgedampft und der Rückstand aus Alkohol umgelöst. Smp. 56°. Das aus Methanol kristallisierte Pikrat zeigt einen Smp. von 121–122°. Die Smp. sind mit den Angaben der Literatur identisch⁴⁾.

Abbau des „Nebenproduktes“ VII. 12,8 g Nebenprodukt VII vom Smp. 209–210°, $[\alpha]_D^{25} = +113,8^{\circ}$ (c = 2,0 in Methanol), Salicylat: Smp. 248–250° (aus Alkohol-Wasser), werden mit Phenyl-trimethyl-ammoniumhydroxyd in Toluol gekocht. Es werden 11,6 g Methyläther VIII vom Sdp. 158–160°/0,005 mm erhalten. Die Base kristallisiert aus Isopropyläther und schmilzt bei 100°. $[\alpha]_D^{25} = +114,6^{\circ}$ (c = 1,41 in Alkohol).

C₁₈H₂₅ON Ber. C 79,66 H 9,29 N 5,16%
Gef. „ 79,65 „ 9,18 „ 5,34%

11 g Methyläther VIII werden in 50 cm³ Essigester mit 4,6 cm³ Methyljodid versetzt; 17 g Jodmethylat IX kristallisieren aus und schmelzen nach Umlösen aus Wasser bei 234°. Aus 3,2 g Silbernitrat frisch hergestelltes Silberoxyd wird in 50 cm³ Wasser suspendiert, mit 7 g Jodmethylat IX versetzt und das Ganze unter Schütteln auf 50° erwärmt. Nach 12stündigem Schütteln dampft man die filtrierte Lösung im Vakuum ein und erwärmt den Rückstand (X) 2 Std. auf 120°.

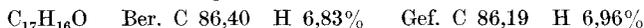
Das aus der dabei erhaltenen tertiären Base XI (Sdp. 165°/0,05 mm) hergestellte Hydrobromid schmilzt bei 183–184° (aus Alkohol). $[\alpha]_D^{25} = +140,0^{\circ}$ (c = 2,12 in Wasser).

C₁₉H₂₇ON, HBr Ber. C 62,29 H 7,70 Br 21,81%
Gef. „ 61,90 „ 7,73 „ 22,08%

UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit: $\lambda_{\max} = 272 \text{ m}\mu$; $\epsilon = 13700$.

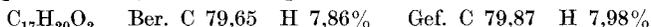
⁷⁾ Die Smp. sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^{\circ}$.

8 g Base XI werden mit 1 g 5-proz. Pd-Kohle 3 Std. auf 310° erhitzt. Das Dehydrierungsprodukt XII wird in Äther gelöst, mit Salzsäure, Wasser, Soda und Wasser gewaschen, der Äther abdestilliert und der Rückstand bei 215°/11 mm destilliert. Die aus Alkohol kristallisierte Verbindung schmilzt bei 64°.



Das Pikrat schmilzt bei 129—130° (aus Methanol).

Synthese von 1-Äthyl-6-methoxy-phenanthren (XII). 4 g 1-Keto-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XIII)⁴⁾ werden in 20 cm³ Benzol gelöst und zu einer ätherischen Lösung von Äthylmagnesiumjodid getropft. Nach der Aufarbeitung erhält man aus Isopropyläther 2,5 g kristallisiertes 1-Äthyl-1-hydroxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-phenanthren (XIV) vom Smp. 80°.



1 g tertiärer Alkohol XIV wird mit 100 mg 5-proz. Pd-Kohle 2 Std. auf 310° erhitzt. Die Reaktionsmasse wird mit Äther eluiert und eingedampft. Nach Hochvakuumdestillation kristallisieren 0,6 g 1-Äthyl-6-methoxy-phenanthren (XII) vom Smp. 64° (aus Alkohol). Pikrat: Smp. 129—130° (aus Methanol). Die Mischproben mit den aus dem Abbau erhaltenen Produkten geben keine Smp.-Erniedrigung.

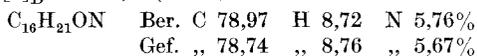
Je ein Muster aus Abbau und Synthese zeigt das gleiche UV.-Absorptionsspektrum (vgl. Fig. 1).

(+)-10-Hydroxy-1,2,3,3a,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-4H-dibenzo[de, g]chinolin (XVI). Bei der Herstellung von (+)-3-Hydroxy-N-benzyl-morphinan wird aus der Mutterlauge ein Salicylat⁸⁾ vom Smp. 236—237° (aus Alkohol), $[\alpha]_D^{25} = +109,8^{\circ}$ ($c = 1,0$ in Methanol) isoliert.



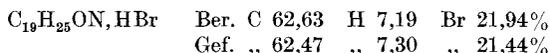
Die daraus bereitete Base XV schmilzt bei 158—159° (aus Methanol).

40 g Base XV werden in 1400 cm³ Methanol gelöst und in Gegenwart von 30 g 5-proz. Pd-Kohle und 1 cm³ 5-proz. Palladiumchloridlösung hydriert. Nach der Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff werden 25 g (+)-10-Hydroxy-1,2,3,3a,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-4H-dibenzo[de, g]chinolin (XVI) vom Smp. 268—270° (aus Dimethylformamid) erhalten. $[\alpha]_D^{25} = +56,3^{\circ}$ ($c = 0,85$ in Butanol-Benzol 1:1).



(+)-6-Methyl-10-hydroxy-1,2,3,3a,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-4H-dibenzo[de, g]chinolin (VII). 4,8 g XVI werden in 300 cm³ Methanol suspendiert und mit 2 cm³ 40-proz. Formaldehyd-Lösung versetzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Nach 2 Std. Stehenlassen wird die Lösung mit 1 g Raney-Nickel hydriert. Nach Filtrieren und Eindampfen der Lösung im Vakuum wird die Base aus Alkohol kristallisiert. Smp. 210—211°. $[\alpha]_D^{20} = +113,9^{\circ}$ ($c = 2,0$ in Methanol). Salicylat: Smp. 248—250° (aus Alkohol-Wasser). Diese sind mit den entsprechenden, beim Abbau verwendeten Verbindungen identisch.

(+)-6-Allyl-10-hydroxy-1,2,3,3a,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-4H-dibenzo[de, g]chinolin (XVII). 7,2 g XVI werden in 300 cm³ Benzol-Butanol (1:1) gelöst und in Gegenwart von 4,4 g fein pulverisiertem, wasserfreiem Kaliumcarbonat bei 40° mit 4 g frisch dest. Allylbromid tropfenweise unter Rühren versetzt. Nach 4 Std. Rühren wird die Benzol-Butanollösung mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum eingedampft. Man löst den Rückstand in Methanol, gibt konstant siedende Bromwasserstoffsäure bis zur schwach kongosauren Reaktion zu und lässt bei 0° stehen. Das aus Methanol umgelöste Hydrobromid schmilzt bei 266°; $[\alpha]_D^{19} = +109,2^{\circ}$ ($c = 1,35$ in Methanol).



⁸⁾ Analog der Herstellung der (-)-Form, Helv. **39**, 429 (1956).

Diese Verbindung hat die gleichen physikalischen Eigenschaften wie das Produkt, welches bei der Herstellung von (+)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan⁸) als Nebenprodukt isoliert werden konnte.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. *H. Waldmann*) durchgeführt.

Die Spektren wurden in unserer physiko-chemischen Abteilung (Leitung Dr. *M. Kofler*) von Dr. *J. Würsch* aufgenommen.

SUMMARY.

The structure of the by-products which are formed during the ring closure to morphinans from the corresponding octahydro-isochinoline has been elucidated. They are compounds of apomorphine-like structure: 6-methyl- (benzyl- or allyl-)-10-hydroxy-1,2,3,3a,5-6,6a,7,11b,11c-decahydro-4H-dibenzo-[de,g]quinolines (VII, XV, XVII).

Wissenschaftliche Laboratorien der
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel.

164. Hydroxy-Morphinane.

9. Mitteilung¹).

Versuche zur Racemisierung optisch aktiver 1-(p-Hydroxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinoline

von *A. Brossi* und *O. Schnider*.

(13. VI. 56.)

Bei der Synthese optisch aktiver Morphinanverbindungen aus Benzyl-octahydro-isochinolinolinen scheint es zweckmässig, die Spaltung in die optischen Antipoden nicht erst beim Endprodukt, sondern schon vor der Cyclisierung vorzunehmen. Das bei der Spaltung anfallende unerwünschte Isomere kann wieder in den Syntheseprozess eingliedert werden, wenn es gelingt, durch vorübergehende Eliminierung des Asymmetriezentrums in 1-Stellung das Racemat zurückzugewinnen. Beim 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin konnte dieses Ziel durch oxydative Ringspaltung und erneute Cyclisierung erreicht werden²).

Bei den in der 7. Mitteilung dieser Reihe³) beschriebenen 1-Benzyl-octahydro-isochinolinolinderivaten I und II mit sekundärem Stickstoffatom besteht nun die Möglichkeit, das Asymmetriezentrum durch Einführen einer Doppelbindung zwischen asymmetrischem Kohlen-

¹) 8. Mitteilung, *Helv.* **39**, 1371 (1956).

²) *O. Schnider, A. Brossi & K. Vogler*, *Helv.* **37**, 710 (1954).

³) *J. Hellerbach, A. Grüssner & O. Schnider*, *Helv.* **39**, 429 (1956).