

Christa Bertgen, Wilhelm Fleischhacker und Franz Vieböck

## Cyan-normethine des Thebains und Codeinons

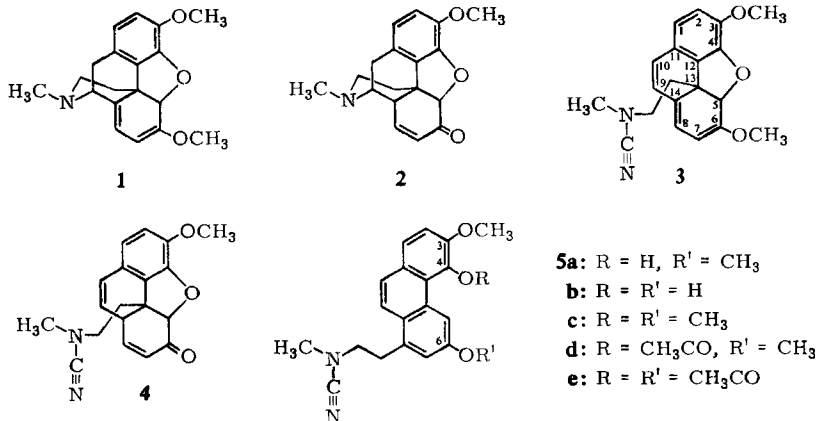
Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 14. März 1967)

Bei der Einwirkung von Bromcyan auf Thebain kann man je nach Versuchsbedingungen die Cyan-normethine **3**, **4** und **9** erhalten. Diese zeichnen sich durch außerordentliche Tendenz zu Umlagerungen aus, so daß man je nach Ausgangsverbindung und Katalyse zu vollaromatischen Phenanthren-Derivaten vom des-Morphothebain- (**5**) bzw. Isothebenin-Typ (**8**) gelangen kann.

Es ist schon sehr lange bekannt, daß bei Opium-Alkaloiden des Morphinantyps die Öffnung des Piperidinringes unter Bildung sogenannter Methinverbindungen überaus leicht erzielt werden kann. Thebain (**1**) und Codeinon (**2**), die der Hydrierungsstufe des Tetrahydrophenanthrens entsprechen, liefern beim Hofmann-Abbau keine Des-Basen, weil die Möglichkeit der energieliefernden Aromatisierung durch Abspaltung der Seitenkette gleich zu stickstofffreien Phenanthren-Derivaten führt<sup>1)</sup>. So erhielt auch *Pschorr*<sup>2)</sup> bei der Einwirkung von Benzoylchlorid auf Thebain bei 0° Thebaolbenzoat und die Seitenkette. Allerdings hat bereits *Hirt*<sup>3)</sup> gezeigt, daß man bei dieser Reaktion unter bestimmten Bedingungen ein Zwischenprodukt fassen kann.

Wir untersuchten nun die Einwirkung verschiedener Säurehalogenide auf Thebain (s. nachstehende Mitteil.). Mit Bromcyan erhielten wir je nach den Reaktionsbedingungen drei kristallisierte Verbindungen (**3**, **4** und **9**), die interessante Eigenschaften aufweisen.



<sup>1)</sup> *M. Freund*, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 2961 (1894).

<sup>2)</sup> *R. Pschorr* und *W. Haas*, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 16 (1906).

<sup>3)</sup> *P. Hirt*, Dissertat., Univ. Wien 1958.

v. Braun<sup>4)</sup> erhielt aus Thebain und Bromcyan in Chloroform in sehr geringer Ausbeute eine Substanz (Schmp. 147°), der er den Charakter einer des-Verbindung zuschrieb, ohne sie allerdings näher zu untersuchen. Speyer<sup>5)</sup> korrigierte die Auffassung v. Brauns, da er nur ein Methoxyl nachweisen konnte, und gab weiter eine Darstellungsmethode an, die eine wesentlich bessere Ausbeute ergeben sollte. Seiner Auffassung bezüglich Entstehung und Natur dieser Verbindung als Thebenin-Derivat können wir allerdings nicht zustimmen. Genaueres darüber wird an anderer Stelle berichtet werden.

#### $\Delta^{6,8(14),9}$ -*N*-Cyan-des-thebain (3)

Durch Einwirkung von überschüssigem Bromcyan auf Thebain (1) in absolutem Benzol erhält man 3 in Form schwefelgelber Prismen in etwa 70-proz. Ausbeute. Die Struktur eines zum aromatischen Kern konjugierten Triens ist durch das UV-Spektrum, die Cyanamidgruppe durch das IR-Spektrum gesichert.

Bei der Adsorption an Kieselgel erfährt die Substanz tiefgreifende Umwandlungen. Sie wird aus benzolischer Lösung mit tiefgrüner Farbe adsorbiert, die im Verlauf der Eluierung in Rotbraun übergeht. Aus dem Eluat konnte der bisher ebenfalls noch nicht beschriebene *N*-Cyan-des-morphothebain-6-methyläther (5 a) in Form gut ausgebildeter Kristalle isoliert werden. Ein weiteres Umlagerungsprodukt, das durch intensiv gelbe Farbe und phenolische Natur auffiel, konnte bisher noch nicht zur Kristallisation gebracht werden. Es ist nicht vollaromatisch und könnte ein Zwischenprodukt dieser Umlagerung darstellen; in Betracht käme das Dehydrometathebainon-Derivat.

5 a entsteht überraschenderweise auch bei der Einwirkung von konz. Essigsäure auf 3 in 70-proz. Ausbeute. Im Gegensatz zur Morphothebain-Bildung aus Thebain mit konz. Mineralsäuren wird hier infolge der geringen Acidität das enolische Methoxyl nicht abgespalten. Die Struktur von 5 a wurde dadurch sichergestellt, daß Morphothebain<sup>6)</sup> durch Bromcyan in *N*-Cyan-des-morphothebain (5 b) übergeführt und dieses durch Diazomethan zum 4,6-Dimethyläther (5 c) methyliert wurde. 5 a ergab mit Dimethylsulfat und Lauge die gleiche Verbindung (Misch-Schmp., Spektren).

#### $\Delta^{7,9}$ -*N*-Cyan-des-codeinon (4)

Bei der Einwirkung von Bromcyan auf Thebain in feuchtem Äthylacetat erhält man 4 in Form gelbstichiger Kristalle mit 93% Ausbeute. Der Verlust des enolischen Methoxyls ist auf eine  $S_N2'$ -Reaktion zurückzuführen, die im Abschnitt über 9 besprochen wird.

Eine äthanolische Lösung der Substanz färbt sich auf Zusatz von 1 Tropfen 0.1 *n* Lauge tiefgelb und nach längerem Stehenlassen an der Luft violett. Diese Reaktion ist mit der Isothebenin-Umlagerung verknüpft, die an analogen *N*-Acyl-des-codeinon-Derivaten aufgeklärt wurde<sup>7)</sup>.

Der unveränderte Sitz der Seitenkette in 4 wurde dadurch nachgewiesen, daß bei der katalytischen Hydrierung in äthanol. Lösung *N*-Cyan-tetrahydro-des-codeinon

4) J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 2312 (1914).

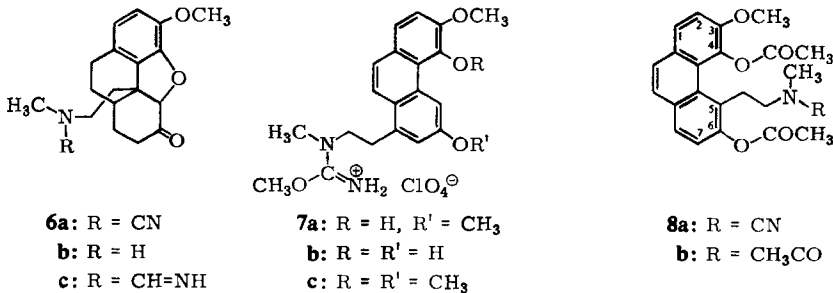
5) E. Speyer und H. Rosenfeld, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 1125 (1925).

6) C. Schöpf und F. Borkowsky, Liebigs Ann. Chem. 458, 148 (1927).

7) Ch. Bertgen, W. Fleischhacker und F. Vieböck, Chem. Ber. 100, 3002 (1967), nachstehend.

(6a) erhalten werden konnte. Dieses war identisch mit dem aus Tetrahydrodes-codeinon (6b) mit gesicherter Struktur<sup>7)</sup> und Bromcyan dargestellten Produkt. Die katalytische Hydrierung von 4 in saurer Lösung lieferte *N*-Iminomethyl-tetra-hydro-des-codeinon (6c).

Durch Einwirkung von methanol. Salzsäure auf 4 erzielt man die Morphothebain-Umlagerung, wie sie bei 3 beschrieben ist, verbunden mit der Methylierung des Sauerstoffs an C-6. Gleichzeitig addiert die Cyangruppe Methanol unter Bildung der basischen Isoharnstoffmethyläther-Gruppierung; mit Natriumperchlorat erhält man kristallisiertes 6-*O*-Methyl-*N*-methoxycarbimidoyl-des-morphothebain-perchlorat (7a). Durch analoge Behandlung von 3 und 5a konnte dieselbe Verbindung gewonnen werden.



Bei kurzdauerndem Erhitzen von 4 mit Acetanhydrid und Natriumacetat bleibt die Cyangruppe erhalten und es gelingt, *O,O*-Diacetyl-*N*-cyan-isothebenin (8a) zu isolieren. Langanhaltende Einwirkung von Acetanhydrid führt zum Austausch der Cyangruppe gegen Acetyl, wobei *N,O,O*-Triacetyl-isothebenin (8b) entsteht, das Goto<sup>8)</sup> bei der Acetolyse von Sinomeninon erhielt. Durch unseren Weg ist nunmehr auch der Zweifel Gotos bezüglich der Position der Acetoxygruppe an C-6 oder C-7 behoben. Schöpf<sup>9)</sup> erhielt ausgehend vom antipodischen, an C-1 bromierten Sinomeninon durch Acetolyse 1-Brom-triacetylisothebenin und gelangte durch Hydrierung zum 9.10-Dihydro-triacetylisothebenin, das wir ebenfalls auf gesichertem Wege dargestellt haben<sup>7)</sup>.

Die Vertreter der des-Morphothebain- und Isothebenin-Reihe kann man schon durch die unterschiedliche Farbreaktion in konz. Schwefelsäure unterscheiden. Die des-Morphothebain-Derivate geben intensiv gelbe bis grüngelbe, die Isothebenin-Derivate rotviolette Lösungen. UV-spektroskopisch ist der bedeutsamste Unterschied beim kurzwelligen Maximum (etwa 260 nm) gegeben, bei dem die Extinktionskoeffizienten der des-Morphothebain-Derivate etwa  $\epsilon = 58000$ , der Isothebenin-Derivate etwa  $\epsilon = 46000$  betragen.

### $\Delta^{7,9(14)}$ -*N*-Cyan-des-codeinon-dimethylacetal (9)

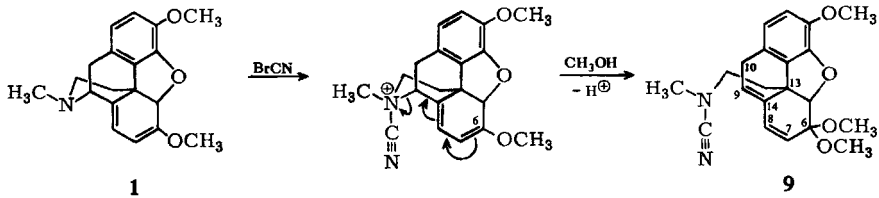
Die Einwirkung von Bromcyan auf Thebain (1) in absol. Methanol in Anwesenheit von suspendiertem Kaliumcarbonat führt unter vollständigem Umsatz von 1 zu 9. Die Reaktion erfolgt sehr rasch, die Lösung bleibt farblos.

<sup>8)</sup> K. Goto, H. Shishido und K. Takubo, Liebigs Ann. Chem. **497**, 289 (1932).

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

In dem erhaltenen blaßgelben Öl bilden sich nur sehr langsam große farblose Kristalle. In der Regel bleibt der größte Teil ölig und wird in dieser Form mit der Zeit stärker gelb. Nach quantitativen spektroskopischen Bestimmungen sind die öligen Anteile allerdings kaum weniger rein als die schwierig isolierbaren Kristalle.

Die Bildung eines Acetals aus Thebain und Bromcyan in absol. methanol. Lösung weist darauf hin, daß mit der Ablösung des Stickstoffs in gekoppelter Reaktion die Doppelbindungen nachwandern, während an C-6, dem Sitz des enolischen Methoxyls, ein Methoxid-Ion aufgenommen wird:



Nach dem gleichen Mechanismus dürfte in wasserhaltigen Lösungsmitteln durch Addition eines Hydroxid-Ions an C-6 ein unbeständiges Halbacetal entstehen. Damit ist auch der quantitative Verlust des enolischen Methoxyls bei der Bildung von 4 aufgeklärt.

Als Acetal eines doppelt ungesättigten Ketons kann 9 bereits durch sehr verdünnte Säure, ja selbst durch wasserhaltiges Äthanol, in das Keton 4 übergeführt werden. Mit der Verseifung der Acetalgruppe ist die Wanderung der 9.14-Doppelbindung in die Konjugation zum aromatischen Kern verbunden.

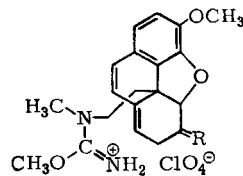
Die Isomethin-Natur von 9 geht eindeutig aus dem UV-Spektrum hervor: die beiden Doppelbindungen müssen zueinander und zur acetalisierten Carbonylgruppe konjugiert und vom aromatischen Ring isoliert sein.

Während in saurer Lösung nur eine Doppelbindung in Konjugation zum Kern wandert, kann man durch Erhitzen mit methanol. Lauge eine Verbindung mit zwei zum aromatischen Ring konjugierten Doppelbindungen ( $\beta$ -Methinstruktur) erhalten, wobei allerdings die Cyangruppe wiederum Methanol addiert und die basische Isoharnstoffmethyläther-Gruppierung bildet. Die Cyangruppe reagiert also sowohl durch alkalische als auch durch saure Katalyse mit Alkoholen. Auf Grund der Verschiebung der Doppelbindungen ist die Acetalgruppe nunmehr wesentlich widerstandsfähiger gegen Säuren, so daß es gelingt, aus einer essigsauren Lösung des Rohprodukts das Perchlorat des  $\Delta^{8(14),9}$ -*N*-Methoxycarbimidoyl-des-codeinon-dimethylacetals (10a) abzuscheiden. Erst durch Behandeln mit Mineralsäuren gelangt man zum entsprechenden Keton (10b).

Die UV-Spektren von 10a<sup>7)</sup> und 10b zeigen das charakteristische langwellige Maximum der  $\beta$ -Methine.

10a: R = (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

b: R = O



## 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.

$\Delta 6.8^{(14)}$ .-*N-Cyan-des-thebain* (**3**): Man gießt eine Lösung von 3.11 g (10 mMol) *Thebain* (**1**) in 50 ccm absol. Benzol in eine absol. benzol. Lösung von 1.06 g (10 mMol) *Bromcyan*, worauf sofort intensive Gelbfärbung und Abscheidung von Thebainhydrobromid eintritt. Nach 2 Stdn. wird zuerst viermal mit 0.1 *n* HCl, dann bis zur Säurefreiheit mit Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende leuchtend gelbe Öl kristallisiert beim Aufnehmen in Äthylacetat rasch. Aus Äthylacetat<sup>10</sup> 1.21 g gelbe Prismen vom Schmp. 123–124° (Rotfärbung). Ausb. 72%. In äthanol. Lösung erleidet die Verbindung Veränderungen.

Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist gold- bis braungelb und wird auf Zusatz von 0.5 mg Eisen(III)-phosphat grün. In konz. Salzsäure zeigt **3** gelbe Halochromie.

UV (Äthylacetat)<sup>7</sup>:  $\lambda_{\max}$  375 nm ( $\epsilon = 6140$ ), 275 (14400).

IR (KBr): 2205/cm ( $-\text{N}-\text{C}\equiv\text{N}$ ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  (336.4) Ber. C 71.41 H 5.99 N 8.33 O 14.27  $2\text{CH}_3\text{O}$  18.45  
Gef. C 71.26 H 5.96 N 8.34 O 14.60  $\text{CH}_3\text{O}$  18.50

*Umlagerung von 3 durch Adsorption an Kieselgel*: Eine Lösung von 500 mg **3** in 5 ccm Benzol wurde auf eine Säule aus 3 g Kieselgel<sup>11</sup>) aufgetragen. Die gelbe Substanz wurde mit dunkelgrüner Farbe adsorbiert, die nach etwa 1.5 Stdn. in Rotbraun übergang. Bei Elution mit Benzol (20-ccm-Fractionen) konnte im ersten Eluat eine Spur *Thebaol* nachgewiesen werden. Die Fractionen 2–5 ergaben nach Eindampfen i. Vak. 200 mg (40%) **5a** (Schmp. 117°). Benzol/Äthylacetat (20 : 1) eluierte 25 mg **4** und Benzol/Äthylacetat (1 : 1) eine Fraction, die nach Eindampfen i. Vak. ein gelbes Öl hinterließ, das nicht kristallisierte. Aus benzolischer Lösung konnte die Substanz mit 1 *n* Lauge extrahiert werden, wobei sich die wäßr. Phase intensiv violettrot färbte. Nach Ansäuern ging die Substanz wieder ins Benzol über. UV-Spektrum und Farbreaktion in konz. Schwefelsäure ließen vermuten, daß es sich um *N-Cyan-des-dehydrometathebainon* gehandelt hat.

*6-O-Methyl-N-cyan-des-morphothebain* (**5a**): 800 mg **3** werden in 20 ccm konz. *Essigsäure* 30 Min. auf 50–60° erhitzt. Dabei ist eine deutliche Aufhellung der ursprünglich intensiv gelben Lösung zu beobachten. Anschließend wird i. Vak. auf etwa 3 ccm eingengt, worauf **5a** bereits in ziemlich reiner Form auskristallisiert. Aus Methanol 560 mg farblose derbe Nadeln, Schmp. 117°. Ausb. 70%. **5a** geht in konz. Schwefelsäure mit gelber Farbe in Lösung, die nach einiger Zeit grüngelb wird. Zusatz von 0.5 mg Eisen(III)-phosphat bewirkt Blaufärbung.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  319 nm ( $\epsilon = 13200$ ), 258 (55800).

IR (KBr): 3490 ( $-\text{OH}$ ), 2210/cm ( $-\text{N}-\text{C}\equiv\text{N}$ ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  (336.4) Ber. C 71.41 H 5.99 N 8.33  $2\text{CH}_3\text{O}$  18.45  
Gef. C 71.34 H 6.21 N 8.42  $\text{CH}_3\text{O}$  18.43

<sup>10</sup>) Beim Lösen des Rohprodukts in Äthylacetat bleibt stets eine winzige Menge blaßgelber Kristalle zurück, die aus Äthanol farblose lange Nadeln liefern, Schmp. 214–215°. Die Ausb. liegt stets unter 1%. Nach Analyse und Spektren handelt es sich möglicherweise um *N-Cyan-nor-thebain*. UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  283 nm ( $\epsilon = 1770$ ). IR (KBr): 2210/cm ( $-\text{N}-\text{C}\equiv\text{N}$ ). Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist schwach gelb und wird auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat grün.

<sup>11</sup>) Kieselgel unter 0.08 mm für Chromatographie, Merck.

*O,O*-Dimethyl-*N*-cyan-*des-morphothebain* (**5c**)

a) 340 mg (1.0 mMol) **5a** werden in 40 ccm Methanol suspendiert und mit 1.0 ccm (1.33 g = 10.5 mMol) *Dimethylsulfat* versetzt. Dann fügt man 13 ccm 1 *n* NaOH in kleineren Portionen zu, so daß die Lösung stets schwach alkalisch reagiert. Nach 1 Stde. wird das Methanol i. Vak. abdestilliert und **5c** aus dem Rückstand mit Benzol extrahiert, worauf die benzolische Lösung noch zweimal mit 2 *n* NaOH ausgeschüttelt wird. Nach Waschen mit Wasser wird über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt, an Kieselgel mit Benzol chromatographiert, das Eluat i. Vak. eingedampft und das hinterbleibende Öl in Methanol aufgenommen, worauf sich **5c** in farblosen Kriställchen abscheidet, die bei 99.5° schmelzen. Ausb. 210 mg (60%).

Die Lösung von **5c** in konz. Schwefelsäure ist gelbstichig grün. Auf Zusatz von 0.5 mg Eisen(III)-phosphat wird sie zuerst dunkelgrün, dann dunkelblau.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  316 nm ( $\epsilon = 16300$ ), 260.5 (63300).

IR (KBr): 2200/cm (—N—C≡N).

$C_{21}H_{22}N_2O_3$  (350.4) Ber. C 71.98 H 6.33 N 7.99 3CH<sub>3</sub>O 26.57  
Gef. C 71.61 H 6.32 N 7.87 CH<sub>3</sub>O 26.44

b) Eine Lösung von 200 mg **5b** in 10 ccm Dioxan wird mit 100 ccm Äther verdünnt und mit einer äther. *Diazomethan*-Lösung (aus 3.5 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt. Nach 15 Stdn. dampft man zur Trockne ein, nimmt in 10 ccm Methanol auf, versetzt mit 0.5 ccm *Dimethylsulfat* und 7 ccm 1 *n* KOH, läßt 30 Min. stehen, destilliert das Methanol i. Vak. ab und nimmt in 30 ccm Benzol auf. Die benzolische Lösung wird zweimal mit 2 *n* NaOH und fünfmal mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und an Kieselgel chromatographiert. Nach Eindampfen des Eluats i. Vak. nimmt man den Rückstand in Methanol auf, aus dem sich farblose Kriställchen abscheiden. Schmp. 99°. Ausb. 90 mg (41%). Nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem aus **5a** erhaltenen Produkt identisch.

*N*-Cyan-*des-morphothebain* (**5b**): Die wäßr. Lösung von 1.67 g (5 mMol) *Morphothebainhydrochlorid*<sup>6</sup> wird in einem Schütteltrichter mit 50 ccm Äthylacetat überschichtet. Nach Zugabe von 2 g *Natriumhydrogencarbonat* wird mehrmals kräftig durchgeschüttelt. Man ersetzt die wäßr. Phase durch 20 ccm 10-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, gibt eine Lösung von 1.06 g (10 mMol) *Bromcyan* in 10 ccm Äthylacetat zu und schüttelt im Verlauf 1 Stde. wiederholt kräftig durch. Sodann trocknet man die Äthylacetatlösung über Natriumsulfat und dampft i. Vak. zur Trockne ein, worauf rosafarbige Kristalle zurückbleiben. Aus Methanol lange, voluminöse, farblose Nadeln, Schmp. 168–169°, Ausb. 840 mg (52%).

**5b** gibt in konz. Schwefelsäure eine gelbgrüne Lösung, die rasch dunkelgrün wird. Auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat färbt sich die Lösung dunkelblau. Eine äthanol. Lösung von **5b** zeigt auf Zusatz von 1 Tropfen 0.1 *n* Lauge noch keine Verfärbung, jedoch violette Fluoreszenz. Drei Tropfen Lauge bewirken intensive Violettfärbung.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  319.5 nm ( $\epsilon = 14000$ ), 258.5 (58000).

IR (KBr): 3420 (—OH), 2205/cm (—N—C≡N).

$C_{19}H_{18}N_2O_3$  (322.4) Ber. C 70.79 H 5.63 N 8.69 1CH<sub>3</sub>O 9.63  
Gef. C 70.50 H 5.60 N 8.42 CH<sub>3</sub>O 9.59

*6-O-Methyl-4-O-acetyl-N-cyan-*des-morphothebain** (**5d**): 200 mg **5a** werden 30 Min. mit 25 ccm *Acetanhydrid* unter Rückfluß erhitzt. Darauf dampft man i. Vak. zur Trockne ein, nimmt in Benzol auf, destilliert neuerlich ab, löst den Rückstand in 2 ccm Benzol und chromatographiert an Kieselgel. Nach Eindampfen hinterbleibt ein Öl, das auf Zugabe von Äthylacetat kristallisiert. Aus Äthylacetat Schmp. 124–126°. Ausb. 80 mg (35%).

Die Lösung von **5d** in konz. Schwefelsäure ist grünlichgelb und wird auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat zuerst dunkelgrün, dann blau.

IR (KBr): 2205 ( $-\text{N}-\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1760/cm ( $-\text{OCOCH}_3$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  (378.4) Ber. C 69.82 H 5.86 N 7.40 Gef. C 69.18 H 5.64 N 7.50

*O,O*-Diacetyl-*N*-cyan-des-morphothebain (**5e**): 300 mg **5b** werden mit 20 ccm Acetanhydrid 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand in Benzol gelöst, worauf sich Kristalle abscheiden, die nach zweimaligem Umlösen aus Äthylacetat bei 139–141° schmelzen. Die Farbreaktion in konz. Schwefelsäure entspricht der von **5d**.

IR (KBr): 2210 ( $-\text{N}-\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1764/cm ( $-\text{OCOCH}_3$ ).

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$  (406.4) Ber. N 6.89 Gef. N 6.80

*Δ*<sup>7,9</sup>-*N*-Cyan-des-codeinon (**4**): Eine Lösung von 3.11 g (10 mMol) *Thebain* (**1**) in 50 ccm Äthylacetat, das vorher mit Wasser gesättigt wurde, wird im Schütteltrichter mit 15 ccm 1 *m* Natriumcarbonat-Lösung unterschichtet und unter kräftigem Schütteln portionsweise mit einer Lösung von 1.11 g (10.5 mMol) *Bromcyan* in 10 ccm Äthylacetat versetzt. Während 1 Stde. wird in kurzen Abständen kräftig durchgemischt. Dann läßt man die wäbr. Schicht ablaufen und schüttelt einmal mit 1 *n* HCl und viermal mit Wasser aus. Bereits während der Behandlung mit Säure kristallisiert **4** in sehr reiner Form aus, so daß ein erheblicher Teil durch Filtrieren gewonnen werden kann. Durch Einengen des Filtrats können weitere Fraktionen erhalten werden, Gesamtausb. 3.0 g (93%). Roh-Schmp. 137.5–139.5°. Aus Äthylacetat fast farblose, nur ganz schwach rosafarbene Blättchen, die bei 139–140.5° schmelzen.

Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist bräunlichgelb und wird auf Zusatz von 0.5 mg Eisen(III)-phosphat zuerst grün, dann blau. In konz. Salzsäure bzw. 60-proz. Perchlorsäure löst sich **4** mit gelber Farbe.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  282 nm ( $\epsilon = 9100$ ); in Wasser:  $\lambda_{\text{max}}$  300 nm ( $\epsilon = 7600$ ), 282 (7800).

IR (KBr): 2210 ( $-\text{N}-\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1688/cm ( $-\text{C}=\text{C}-\text{CO}-$ ).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  (322.4) Ber. C 70.79 H 5.63 N 8.69 O 14.89 1  $\text{CH}_3\text{O}$  9.63  
Gef. C 70.71 H 5.84 N 8.68 O 14.84  $\text{CH}_3\text{O}$  9.78

*N*-Cyan-7.8.9.10-tetrahydro-des-codeinon (**6a**)

a) Aus **4**: 322 mg (1.0 mMol) **4** in Äthanol und 0.3 g Palladium/Cellulose-Katalysator werden in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt (in 30 Min. Aufnahme 2.08 mMol  $\text{H}_2$ ). Nach Abfiltrieren wird i. Vak. zu einem gelben Öl eingedampft, das starken Ammoniakgeruch zeigt. In 2 *n* HCl ist es nur zum Teil löslich, so daß die unbasische Verbindung **6a** durch Ausschütteln mit Benzol abgetrennt werden kann. Nach Eindampfen aus Äthanol farblose Blättchen vom Schmp. 101–102°. Ausb. 50 mg (15%).

IR (KBr): 2207 ( $-\text{N}-\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1730/cm ( $\text{>C=O}$ ).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  (326.4) Ber. C 69.92 H 6.79 N 8.58 Gef. C 69.59 H 6.66 N 8.35

b) Aus **6b**: Eine Lösung von 500 mg **6b**·HCl<sup>7)</sup> in 15 ccm Wasser wird im Scheidetrichter mit 20 ccm Benzol überschichtet. Nach Zusatz von 6 ccm 1 *m* Natriumcarbonat-Lösung mischt man gut durch, gibt 700 mg *Bromcyan* zu und schüttelt etwa 20 Min. kräftig. Die Benzolphase wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Äthanol farblose Blättchen, Schmp. 101–102°. Ausb. 100 mg (21%). Nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit der aus **4** erhaltenen Substanz identisch.

*N*-Iminomethyl-7.8.9.10-tetrahydro-des-codeinon-perchlorat (**6c**-Perchlorat): 644 mg (2.0 mMol) **4** werden in 60 ccm konz. Essigsäure mit 0.5 g Palladium/Cellulose-Katalysator in

einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt (in 35 Min. Verbrauch 6.34 mMol = 3.17 Moläquiv. H<sub>2</sub>). Nach Abfiltrieren wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in verd. Salzsäure aufgenommen und eine leichte Trübung abfiltriert. Auf Zugabe von 3 g *Natriumperchlorat* scheidet sich ein farbloses Öl ab, das nach dem Dekantieren auf Befeuchten mit Methanol kristallisiert. Das *Perchlorat* kann aus Methanol, feuchtem Äthylacetat oder Wasser umkristallisiert werden. Derbe farblose Nadeln, Schmp. 168–169°. Nach neuerlichem Umlösen Schmp. 171–172°. Ausb. 510 mg (60%).

IR (KBr): 1720 ( $\overset{\curvearrowright}{\text{C}}=\text{O}$ ), 1710/cm (=NH).

C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]ClO<sub>4</sub> (428.9) Ber. C 53.21 H 5.87 N 6.53 1 CH<sub>3</sub>O 7.23  
Gef. C 52.98 H 6.00 N 6.86 CH<sub>3</sub>O 7.43

**6c** wurde auch durch katalyt. Hydrierung von **6a** in konz. Essigsäure hergestellt.

*6-O-Methyl-N-methoxycarbimidoyl-des-morphothebain-perchlorat (7a)*: Zu einer Lösung von 200 mg **4** in 30 ccm absol. Methanol gibt man 0.3 ccm konz. Salzsäure und erhitzt 1.5 Stdn. unter Rückfluß. Nach Eindampfen i. Vak. löst man den Rückstand in Wasser und versetzt mit 1 g *Natriumperchlorat*, worauf sich ein rötliches Öl abscheidet. Nach 1 Stde. wird dekantiert und der ölige Rückstand durch Befeuchten mit Methanol zur Kristallisation gebracht. Ausb. 210 mg (72%) schwach rosafarbige Kriställchen, Schmp. 206–207°.

Die Darstellung von **7a** aus **3** bzw. **5a** erfolgt auf dem gleichen Weg.

Die Lösung von **7a** in konz. Schwefelsäure ist orangefarben und wird auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat zuerst grün, dann blau. Eine äthanol. Lösung von **7a** wird auf Zusatz von 5 Tropfen 0.1 n Lauge blauviolett.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  319.5 nm ( $\epsilon = 13500$ ), 259 (55300).

IR (KBr): 3480 (—OH), 1668/cm (=NH).

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]ClO<sub>4</sub> (468.9) Ber. C 53.80 H 5.37 N 6.12 2 CH<sub>3</sub>O 19.86  
Gef. C 52.84 H 5.30 N 6.06 CH<sub>3</sub>O 19.64

*N-Methoxycarbimidoyl-des-morphothebain-perchlorat (7b)*: Aus **5b**, wie bei **7a** beschrieben. Farblose Kriställchen, die mit der Zeit braunrosa werden. Schmp. 202–203°, Ausb. 74%. Die Lösung von **7b** in konz. Schwefelsäure ist leuchtend goldgelb und wird auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat blau. Eine äthanol. Lösung färbt sich nach Zugabe von einigen Tropfen 2 n Lauge violett.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  319.5 nm ( $\epsilon = 14600$ ), 258.5 (56200).

IR (KBr): 3490 (—OH), 1670/cm (=NH).

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]ClO<sub>4</sub> (454.9) Ber. C 52.81 H 5.10 N 6.16 1 CH<sub>3</sub>O 13.65  
Gef. C 53.23 H 5.16 N 6.20 CH<sub>3</sub>O 13.92

*O,O-Dimethyl-N-methoxycarbimidoyl-des-morphothebain-perchlorat (7c)*: Aus **5c**, wie bei **7a** beschrieben. Farblose Kriställchen, Schmp. 186.5–187.5°. Ausb. 71%. Beim Eintragen in konz. Schwefelsäure färbt sich die Substanz leuchtend rot und geht mit goldgelber Farbe in Lösung; nach einiger Zeit verändert sie sich nach Grün. Zusatz von Eisen(III)-phosphat bewirkt Dunkelgrünfärbung.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  316 nm ( $\epsilon = 16200$ ), 261 (61700).

IR (KBr): 1668/cm (=NH).

C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]ClO<sub>4</sub> (482.9) Ber. C 54.71 H 5.64 Cl 7.34 N 5.80 3 CH<sub>3</sub>O 25.70  
Gef. C 54.62 H 5.80 Cl 7.51 N 5.83 CH<sub>3</sub>O 25.58

*O,O-Diacetyl-N-cyan-isothebenin (8a)*: 1.0 g **4** werden in 30 ccm *Acetanhydrid* mit 0.5 g wasserfreiem *Natriumacetat* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird i. Vak. zur Trockne



eingedampft und der Rückstand in je 25 ccm Benzol und Wasser aufgenommen. Die Benzolphase schüttelt man zweimal mit 0.5*m* Natriumcarbonat-Lösung und dreimal mit Wasser aus, trocknet über Natriumsulfat, engt i. Vak. auf 2 ccm ein und chromatographiert an Kieselgel mit Benzol. Nach Eindampfen des Eluats aus Äthylacetat feine farblose Nadeln, Schmp. 194.5–196°. Unter dem Mikroskop kann man ab 175° starke Sublimation ans Deckglas beobachten. Ausb. 250 mg (20%).

Die Lösung von **8a** in konz. Schwefelsäure ist braunstichig gelb und verändert sich auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat nur geringfügig nach Grüngelb.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  315 nm ( $\epsilon = 11200$ ), 262.5 (45500).

IR (KBr): 2203 ( $-\text{N}-\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1765 u. 1750/cm ( $-\text{OCOCH}_3$ ).

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$  (406.4) Ber. C 67.97 H 5.46 N 6.89  $1\text{CH}_3\text{O}$  7.64  
Gef. C 67.82 H 5.74 N 6.91  $\text{CH}_3\text{O}$  7.78

*Langdauernde Einwirkung von Acetanhydrid auf 4*: 500 mg **4** werden in 20 ccm *Acetanhydrid* 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung färbt sich anfangs orange und wird bald dunkelrotbraun. Man dampft i. Vak. zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in Benzol auf und destilliert neuerlich ab. Das hinterbleibende Öl wird in 2 ccm Benzol aufgenommen und an Kieselgel chromatographiert. Das erste Eluat ist dunkelbraun und hinterläßt nach Eindampfen i. Vak. ein dunkles Öl, das bei Zugabe von wenig Methanol kristallisiert. Die Entfernung der farbigen Verunreinigungen gelingt am besten durch Lösen in Benzol und neuerliche Chromatographie an Kieselgel. Mit Benzol erhält man ein farbloses Eluat, das durch Eindampfen i. Vak. einen festen Rückstand liefert. Aus Äthylacetat 100 mg (20%) *3-Methoxy-4.6-diacetoxy-phenanthren*<sup>12)</sup>, derbe, farblose Prismen, Schmp. 162–163°.

Das zweite Eluat ist farblos und liefert nach Eindampfen i. Vak. aus Äthylacetat *N.O.O-Triacetyl-isothebenin* (**8b**), farblose Kriställchen vom Schmp. 163–164°. Ausb. 80 mg (12%). Die Lösung von **8b** in konz. Schwefelsäure ist rotviolett und wird auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat zuerst braunorange und nach einigen Min. grün.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  317 nm ( $\epsilon = 10700$ ), 264 (43700).

IR (KBr): 1765 u. 1755 ( $-\text{OCOCH}_3$ ), 1650/cm ( $\text{>N}-\text{CO}-$ ).

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_6$  (423.5) Ber. C 68.07 H 5.95 N 3.31 Gef. C 68.11 H 5.74 N 3.29

*A<sup>7.9(14)</sup>-N-Cyan-des-codeinon-dimethylacetal* (**9**): 311 mg (1 mMol) *Thebain* (**1**) werden in 5 ccm absol. Methanol mit je 1 mMol *Bromcyan* und *Kaliumhydroxid* umgesetzt. Von den absol. methanol. Lösungen der Reagentien fügt man zuerst je 0.5 mMol und nach jeweils 10 Min. zweimal je 0.25 mMol zu. Dann werden noch ein Überschuß von 20% *Bromcyan* und 0.1 g wasserfreies *Kaliumcarbonat* zugegeben. Nach 1 Stde. setzt man 0.1 g Ammoniumchlorid zu und dampft i. Vak. zur Trockne ein. Der ölige Rückstand wird durch Kühlung verfestigt, mehrmals mit Wasser ausgezogen und schließlich i. Vak. sorgfältig getrocknet. Das hinterbleibende schwach rötlichgelbe Öl kristallisiert innerhalb von 2 Wochen vollständig durch. Die blaßrötlichgelben Kristalle schmelzen bei 84–86° und sind außerordentlich leicht löslich in Methanol, Äthanol, Äthylacetat und Benzol. Ausb. 330 mg (90%).

**9** löst sich in konz. Schwefelsäure mit gelbroter Farbe, die über Braunrot in Violetrot übergeht. Auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat wird die Lösung tiefgrün.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  282.5 nm ( $\epsilon = 1950$ ).

IR (KBr): 2210/cm ( $-\text{N}-\text{C}\equiv\text{N}$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  (368.4) Ber. C 68.46 H 6.57 N 7.60  $3\text{CH}_3\text{O}$  25.27  
Gef. C 68.17 H 6.71 N 7.07  $\text{CH}_3\text{O}$  25.49

<sup>12)</sup> L. Knorr, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 3074 (1903).

*Darstellung von 4 über 9*: Eine absol. methanol. Lösung von 311 mg (1 mMol) *Thebain* (1) wird mit einer Lösung von 127 mg (1.2 mMol) *Bromcyan* in 5 ccm absol. Methanol und 2.0 ccm 0.50 *n* methanol. *Kalilauge* in der oben angegebenen Weise versetzt. Nach 30 Min. wird die Hälfte des Lösungsmittels i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 1.5 ccm 1 *n* *HCl* versetzt, worauf **4** sofort in farblosen Blättchen auskristallisiert. Schmp. 138–139°. Ausb. 305 mg (95%).

$\Delta^{8(14).9}$ -*N-Methoxycarbimidoyl-des-codeinon-dimethylacetal-perchlorat* (**10a**): 2.0 g **9** werden in 40 ccm Methanol mit 0.5 g *Kaliumhydroxid* 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 100 ccm Benzol aufgenommen, die Lösung einmal mit 2 *n* *NaOH*, dann sechsmal mit je 5 ccm Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und durch Behandeln mit Kieselgel entfärbt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 2 ccm konz. Essigsäure gelöst und mit 5 ccm Wasser verdünnt. Eine etwaige leichte Trübung filtriert man ab und fällt **10a** durch Zugabe einer gesätt. *Natriumperchlorat*-Lösung. Aus Äthylacetat (Aktivkohle) farblose Drusen, die zwischen 97 und 101° ohne Verfärbung schmelzen. Ausb. 2.40 g (85%).

Die Lösung von **10a** in konz. Schwefelsäure ist gelbrosa und wird nach einiger Zeit violettrot. Nach Zugabe von Eisen(III)-phosphat wird die Lösung blau.

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  320 nm ( $\epsilon = 11200$ ), 250 (13700).

IR (KBr): 1685/cm (=NH).

$C_{22}H_{29}N_2O_5[ClO_4 \cdot H_2O$  (519.0) Ber. C 50.92 H 6.02 Cl 6.83 N 5.40 O 30.83 3CH<sub>3</sub>O 23.92  
Gef. C 51.17 H 6.27 Cl 6.92 N 5.22 O 30.28 CH<sub>3</sub>O 24.39

$\Delta^{8(14).9}$ -*N-Methoxycarbimidoyl-des-codeinon-perchlorat* (**10b**): Nach Umsetzung wie bei **10a** wird der Rückstand der benzolischen Lösung nicht in konz. Essigsäure, sondern in 10 ccm 2 *n* *HCl* gelöst. Nach Filtrieren wird durch Zutropfen einer gesätt. *Natriumperchlorat*-Lösung **10b** gefällt. Nach etwa 30 Min. wird dekantiert und der Rückstand unter Erwärmen in 10 ccm Äthanol gelöst, worauf beim Erkalten **10b** langsam kristallisiert. Aus Äthanol farblose filzige Nadelchen, die bei 169–171° schmelzen, wobei ab 165° Verfärbung auftritt. Ausb. 1.53 g (62%).

Die Lösung von **10b** in konz. Schwefelsäure ist blaßviolettrot. Durch Zusatz von Eisen(III)-phosphat wird die Färbung verstärkt. Eine hochverdünnte äthanol. Lösung von **10b** zeigt auf Zusatz von 1 Tropfen 0.1 *n* Lauge intensive Gelbfärbung, die nach wenigen Min. in Violett umschlägt. (Eine Lösung von **10a** bleibt bei analoger Behandlung farblos.)

UV (Äthanol):  $\lambda_{\max}$  322 nm ( $\epsilon = 8400$ ), 249 (11800).

IR (KBr): 1740 ( $\text{>C=O}$ ), 1670/cm (=NH).

$C_{20}H_{23}N_2O_4[ClO_4$  (454.9) Ber. C 52.81 H 5.10 Cl 7.79 N 6.16 O 28.14 1CH<sub>3</sub>O 13.65  
Gef. C 52.76 H 5.39 Cl 7.97 N 6.24 O 27.66 CH<sub>3</sub>O 14.20

[126/67]