

Claisen-Reaktionen an Codeinen. 8-Alkyl-8,14-dihydro-6-desmethoxythebaine und -oripavine

Wilhelm Fleischhacker* und Bernd Richter

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien,
Währingerstr. 10, A-1090 Wien, Österreich

Eingegangen am 24. März 1980

Durch Claisen-Eschenmoser-Umlagerung des Codeins (**1a**) erhält man **2a**, das durch spezifische Reduktionsmethoden in **2c**, **e** bzw. **f** übergeführt wird. **2g** konnte nicht wie erwartet durch selektive Methylierung von **2c**, Hofmann-Abbau der quartären Ammoniumbase und Hydrierung, sondern nur über den Umweg der Reduktion des Tosylats **2i** erhalten werden. Katalytische Hydrierung von **2** bewirkte überwiegend die Öffnung der Etherbrücke zu **4**. Umsetzung von **2e** mit 4 N HCl ergab das cyclische Phenol **7a**. Die Orthoester-Claisen-Umlagerung von **1a** führte zu den Orthoacetaten **10** und **11**. Durch Claisen-Eschenmoser-Reaktion an Isocodein (**1b**) bzw. Pseudocodein (**12c**) konnten die Amide **12a** und **1f** erhalten werden.

Claisen Reactions on Codeines

8-Alkyl-8,14-dihydro-6-desmethoxythebaines and -oripavines

Claisen Eschenmoser reaction of **1a** leads to **2a**, which is transformed to **2c**, **e**, and **f** by especially adopted reduction conditions. Reduction of **2i** with LiAlH_4 gives **2g**. Catalytic hydrogenation of **2** results in ether bridge opening and formation of **4**. Reaction of **2e** with 4 N HCl yields the cyclic phenol **7a**. Orthoester Claisen rearrangement of **1a** leads to the orthoacetate **10** and **11**. Claisen Eschenmoser reaction on codeine isomers **1b** and **12c** gives the amides **12a** and **1f**.

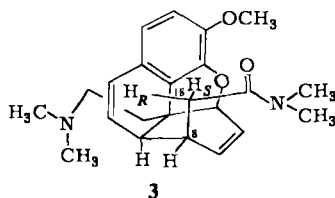
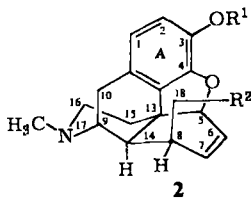
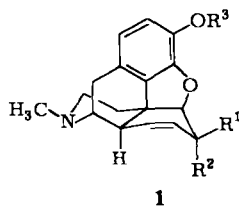
In vorhergehenden Publikationen^{1,2)} haben wir die Synthese von 14-Alkylmorphin-Derivaten beschrieben, die sich durch außergewöhnliche analgetische Aktivität auszeichnen. Die leichte Zugänglichkeit dieser Verbindungen über die Claisen-Eschenmoser-Reaktion bewog uns, diesen Reaktionstyp an verschiedenen Morphinabkömmlingen mit Allylalkohol-Gruppierung zu versuchen, wobei sich insbesondere Codein (**1a**), aber auch Isocodein (**1b**) und Pseudocodein (**12c**) als Edukte anboten.

Ergebnisse und Diskussion

1) Die Claisen-Eschenmoser-Variante an Codein (**1a**)

Die Umsetzung von **1a** mit *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal ergab nun tatsächlich 8 α -(Dimethylcarbamoylmethyl)-8,14-dihydro-6-desmethoxythebain (**2a**) in 80proz. Ausbeute. An der α -Stellung³⁾ der Dimethylcarbamoylmethyl-Seitenkette an C-8 kann auf Grund des gesicherten stereospezifischen Verlaufes der Claisen-Reaktion nicht gezweifelt werden^{4,5)}.

Daher ist es bemerkenswert, daß im ¹H-NMR-Spektrum von **2a** die unerwartet kleine Kopplungskonstante $J_{7,8} = 4.8$ Hz darauf schließen läßt, daß der Torsionswinkel $\Phi_{7,8}$ 40–50° betragen muß, was nur durch eine Deformation des Ringes C zu erklären ist.



	R ¹	R ²	R ³		R ¹	R ²
1a	OH	H	CH ₃	2a	CH ₃	CON(CH ₃) ₂
b	H	OH	CH ₃	b	H	CON(CH ₃) ₂
c	OTos	H	CH ₃	c	CH ₃	CH ₂ N(CH ₃) ₂
d	OH	H	H	d	H	CH ₂ N(CH ₃) ₂
e	OAc	H	CH ₃	e	CH ₃	CH ₂ OH
f	H	CH ₂ CON(CH ₃) ₂	CH ₃	f	CH ₃	CHO
g	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	g	CH ₃	CH ₃
h	OH	H	OAc	h	CH ₃	CH ₂ N [⊕] (CH ₃) ₃
				i	CH ₃	CH ₂ OTos
				j	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅

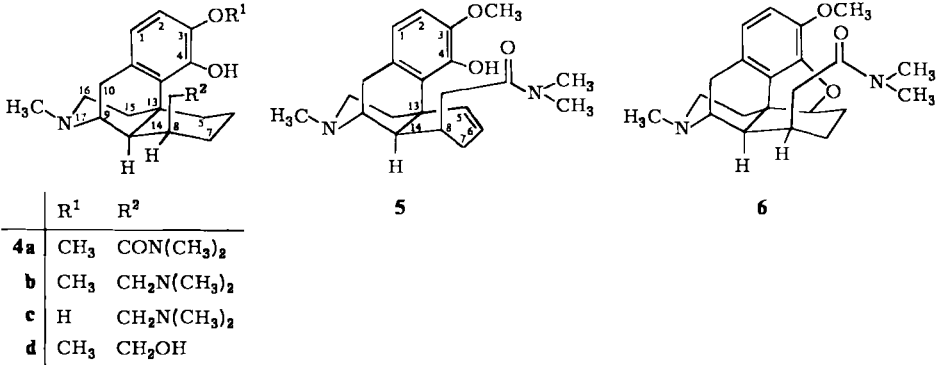
Diese dürfte durch die Wechselwirkung der Wasserstoffe an C-18 mit der Elektronenwolke des aromatischen Ringes A ausgelöst werden. Als Sonde für die Konformation der Seitenkette bot sich das Signal von 8-H an, das mit 5-H (Homoallylkopplung), 7-H, 14-H sowie H-18_S und H-18_R koppelt. Um die Kumulierung von Protonensignalen im relevanten Bereich von $\delta = 2-4$ zu vermeiden, stellten wir durch Methylierung von N-17 und Hofmann-Abbau der quartären Base das Methin **3** her, bei dem die Signale von 9- und 10-H im olefinischen Bereich liegen. Während das ¹H-NMR-Spektrum von **3** in CDCl₃ keine weitere Information brachte, zeigte sich in dem in [D₆]Benzol aufgenommenen Spektrum bei $\delta = 3.14$ ein stark aufgespaltenes Signal, das durch Doppelresonanz-Experimente eindeutig 8-H zugeordnet werden konnte und auch zur Ortung der beiden Methylenprotonen an C-18 diente.

Die Kopplungen von $J_{8,18_S} = 8.7$ und $J_{8,18_R} = 6$ Hz sprechen für eine eingeschränkte Drehbarkeit um die Bindung C-8–C-18 und für Torsionswinkel von $\Phi_{8,18_S} = 160^\circ$ und $\Phi_{8,18_R} = 40^\circ$. Dem Dreiding-Modell von **3** kann man entnehmen, daß der Abstand von 18_S-H zum aromatischen Ring 1.5 Ringradien beträgt, was die diamagnetische Verschiebung von fast 0.7 ppm (18_S-H: $\delta = 1.23$, 18_R-H: $\delta = 1.92$) sehr gut erklärt. Aber auch die beiden Amid-Methylgruppen weisen eine Verschiebungs-Differenz von 0.34 ppm auf; bemerkenswerterweise wird nun gerade das Signal bei höherem Feld, das von der *E*-konfigurierten Methylgruppe stammt, in [D₆]Benzol noch um weitere 0.54 ppm diamagnetisch verschoben (ASIS⁶).

2a ist gegenüber verdünnten Säuren stabil, erleidet jedoch als Allylether bei der katalytischen Hydrierung mit Pd/Aktivkohle eine hydrogenolytische Öffnung der Etherbrücke unter Bildung des gesättigten Phenols **4a**. Bei Verwendung eines Pd/BaSO₄-Katalysators konnten neben **4a** auch ungesättigte Phenol **5** (mit einer nach C-5,6 verschobenen Doppelbindung) sowie auch das gesättigte Dihydro-desoxy-codein-Derivat **6** mit intakter Etherbrücke durch präparative DC isoliert werden.

An **2a** war auch eine Funktionalisierung der 6,7-Doppelbindung geplant. Der Versuch, durch Hydroborierung mit Diboran bzw. 9-Borabicyclononan⁷⁾ und anschließen-

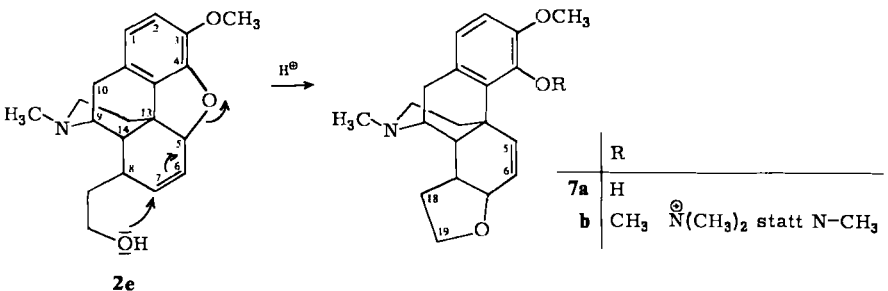
de Oxidation zu einem sekundären Alkohol zu gelangen, war allerdings nicht erfolgreich; ebenso konnte bei der Hydroxysulfonylierung mit Diphenyldisulfid und Blei-trifluoroacetat⁸⁾ keine Umsetzung erzielt werden. Die beabsichtigte Epoxidierung von **2a** mit 3-Chlorperbenzoesäure führte ausschließlich zum ungesättigten *N*-Oxid. Hingegen konnte die Überführung von **2a** in das entsprechende Oripavin-Derivat **2b** mit konz. Bromwasserstoffsäure bzw. Methylmagnesiumiodid⁹⁾ in mäßiger, mit Bortribromid¹⁰⁾ in ausgezeichneter Ausbeute bewerkstelligt werden.



Die Reduktion von **2a** mit LiAlH₄ ergab in nahezu quantitativer Ausbeute das Amin **2c** als nicht kristallisierendes Öl, das daher als Difumarat charakterisiert wurde. Die Anwendung von NaAlH₄ führte dagegen zu einer Mischung desamins **2c** (30%) mit dem primären Alkohol **2e** (38%) und dem Aldehyd **2f** (18%), die durch präp. DC an Al₂O₃ glatt getrennt werden konnte.

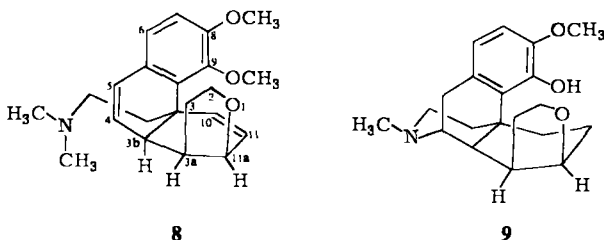
Die optimale Methode zur Herstellung von **2e** ist die Reduktion von **2a** mit Lithium-triethylborhydrid in THF¹¹⁾, wobei vorerst ein 4:1-Gemisch von **2e** und **2f** ohne Beimengung von **2c** entsteht, das durch anschließende Behandlung mit NaBH₄ zu reinem **2e** in einer Ausbeute von 81% führt.

Diese Verbindung erleidet beim Erhitzen mit 4 N HCl eine bemerkenswerte Umlagerung. Unter Aufspaltung der Etherbrücke, Wanderung der Doppelbindung in die 5,6-Position und nucleophilem Angriff des Hydroxylsauerstoffes an C-7 wird das isomere Phenol **7a** gebildet.



Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **7a** zeigen die olefinischen Protonen eine auffällige Differenz in der chemischen Verschiebung. Während das AB-Dublett von 6-H mit $\delta = 5.53$ im erwarteten Bereich liegt, erscheint das Signal von 5-H sogar bei tieferem Feld als die aromatischen Protonen ($\delta = 6.77$). Diese Tatsache erklärt sich durch den Umstand, daß – wie das Dreiding-Modell erkennen läßt – 5-H exakt in der Ebene des aromatischen Ringes A liegt. Der Abstand beträgt 2.2 Ringradien, was eine paramagnetische Verschiebungs-Differenz von nahezu 1 ppm bedingt¹². Zusammen mit dem gleichgerichteten Effekt durch van der Waals-Wechselwirkung mit der phenolischen Hydroxylgruppe ergibt sich zwischen 5-H und 6-H ein $\Delta\delta = 1.24$ ppm.

Da **7a** in Lauge relativ schlecht löslich ist, mußte noch ein Beweis für den phenolischen Charakter der Verbindung erbracht werden. Dazu wurde **7a** mit Dimethylsulfat und Natronlauge methyliert, worauf das quartäre Perchlorat **7b** · ClO_4 isoliert werden konnte, in dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Signale von zwei aromatischen Methoxygruppen aufscheinen. Um die Konstitution noch weiter zu erhärten, wurde die quartäre Base **7b** · OH thermisch zum Hofmann-Produkt **8** abgebaut. Durch katalytische Hydrierung von **7a** wurde das 7,8-Epoxyethano-Derivat **9** zugänglich.



An den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der 4-O-Methyl-Derivate **7b** · ClO_4 (in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) und **8** (in CDCl_3) fällt auf, daß das Signal von 5-H bzw. 10-H bei höherem Feld als bei dem Phenol **7a** absorbiert; diese Tatsache konnte auch schon bei anderen 4-Hydroxymorphinanen beobachtet werden¹³.

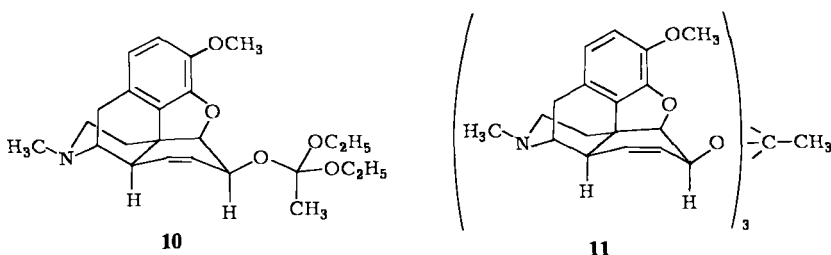
Im Hinblick auf die hohe analgetische Aktivität von 14-Ethylmorphin-Derivaten²⁾ war natürlich die Herstellung der 8-Ethyl-Verbindung **2g** von besonderem Interesse. Dazu wurde versucht, durch selektive Methylierung des catenalen Stickstoffs des 8-[2-(Dimethylamino)ethyl]-Derivates **2c** das quartäre Methoiodid zu erhalten, das dann beim Hofmann-Abbau das entsprechende 8-Vinyl-Derivat als Vorstufe zu **2g** ergeben sollte. Die Umsetzung von **2c** mit einem Moläquivalent CH_3I führte nun tatsächlich zum monoquartären Produkt **2h**, das allerdings nach Überführung in die quartäre Base mit Hilfe eines Ionenaustauschers und einstündigem Erhitzen nur ein nicht weiter auftrennbares Substanzgemisch ergab. Aus diesem Grund wurde der alternative Weg über das 8-Hydroxyethyl-Derivat **2e** beschritten, das nach Überführung in das Tosylat **2i** durch Reduktion mit LiAlH_4 in THF das 8 α -Ethyl-Produkt **2g** lieferte.

2) Die Claisen-Reaktion an Codein (**1a**) mit Orthoessigsäure-triethylester

Zur Herstellung des 8 α -(Ethoxycarbonylmethyl)thebain-Derivates **2j** wurde die Variante der Claisen-Reaktion von Johnson et al.¹⁴⁾ an Codein (**1a**) erprobt. Allerdings ergaben sich aus der Verwendung von Propionsäure als saurem Katalysator beträchtliche Schwierigkeiten, da es – wie erwartet – zur Bildung eines Salzes mit Codein kam, das

in dem als Reaktionsmedium benötigten Xylol sofort ausfiel. Bei einem Versuchsansatz mit 0.1 Moläquivalenten Propionsäure konnten daher nach alkalischer Aufarbeitung und präparativer DC an Al_2O_3 nur 14% **2j** isoliert werden, das bei der Reduktion mit LiAlH_4 in THF das 8α -Hydroxyethyl-Derivat **2e** in hoher Ausbeute ergab.

Bei Ausführung der Reaktion ohne Anwendung eines sauren Katalysators durch 6-stündiges Rückflußerhitzen von Codein mit 7 Moläquivalenten Orthoessigsäure-triethylester konnte hingegen eine vollständige Umsetzung der Ausgangsverbindung verzeichnet werden. Als Hauptprodukt wurde allerdings jetzt 6-Codeinyl-diethyl-orthoacetat (**10**) in 68proz. Ausbeute isoliert. Bei dieser Verbindung handelt es sich offensichtlich um ein Zwischenprodukt der Claisen-Umlagerung, das sich jedoch allen Versuchen zur weiteren Umsetzung in dieser Richtung widersetzte. Daneben konnte auch noch Tris(6-codeinyl)-orthoacetat (**11**) isoliert werden. Die Konstitution ergab sich aus $^1\text{H-NMR}$ - und MS-Befunden. Beide Ester sind außerordentlich leicht hydrolysierbar.

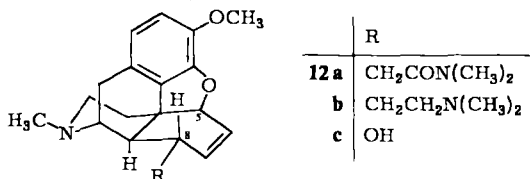


3) Die Claisen-Eschenmoser-Reaktion an Isocodein (**1b**) und Pseudocodein (**12c**)

Isocodein (**1b**) wurde aus 6-*O*-Tosylcodein (**1c**)¹⁵⁾ durch Hydrolyse mit Essigsäure¹⁶⁾ hergestellt. Dabei zeigte sich, daß Pseudocodein (**12c**) in nicht unbeträchtlichem Ausmaß (etwa 20%) mitentsteht. Die Trennung der beiden Isomeren stellte das schwierigste Problem dar. Wohl gelang es, nach der Hydrolyse mit 70proz. Essigsäure durch mehrmaliges Umkristallisieren sowie präp. DC der Mutterlauge bis zu 65% (ber. auf **1c**; Lit¹⁶⁾: 16.6%, ber. auf **1a**) reines Isocodein (**1b**) zu gewinnen, jedoch das als Nebenprodukt anfallende Pseudocodein (**12c**) konnte auf keinem der genannten Wege in reiner Form isoliert werden. Sogar im GC haben die beiden Isomeren gleiches Retentionsverhalten. Aus diesem Grund scheint es auch nicht zweckmäßig zu sein, die Reinheit des auf diesem Weg gewonnenen Isocodeins durch DC zu überprüfen¹⁶⁾. Der Beweis dafür, daß es sich bei dem Nebenprodukt tatsächlich um **12c** handelt, wurde durch Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Parameter mit Literaturdaten¹⁷⁾ erbracht.

Die Umsetzung von Isocodein (**1b**) mit *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal ergab das 8β -substituierte Produkt **12a**, das durch Reduktion mit LiAlH_4 in **12b** übergeführt werden konnte. Für die Herstellung des 6β -(Dimethylcarbamoylmethyl)-6-desoxycodeins (**1f**) aus Pseudocodein (**12c**) mußte zwangsläufig auf das nicht auftrennbare Gemisch von **12c** mit **1b** zurückgegriffen werden. Daher lieferte auch die Claisen-Eschenmoser-Reaktion wieder eine Mischung von **1f** mit **12a**, die sich abermals als nicht trennbar erwies, auch nicht durch Umkristallisieren nach Überführung in die entsprechenden Hydrochloride bzw. Hydroperchlorate. Aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der

Basen-Mischung konnte jedoch durch Subtraktion der Linien von **12a** das Spektrum von **1f** einwandfrei abgeleitet werden. Die gleiche Erfahrung wurde nach Reduktion der Amid-Mischung mit LiAlH_4 gemacht, wobei ein Gemisch von **1g** mit **12b** gewonnen wurde.



Die Struktur von **1f**, insbesondere die Konfiguration an C-6 (und damit indirekt auch die Konfiguration an C-8 von **12c**) konnte $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch belegt werden. Der am Dreiding-Modell ablesbare Torsionswinkel zwischen 5-H und 6- H_a $\Phi = 95^\circ$ erklärt, daß die Kopplung praktisch gleich null ist, so daß 5-H ein Singulett verursacht. Mit einem β -ständigen Wasserstoff an C-6 müßte die Kopplungskonstante mindestens 6 Hz betragen.

Da für die pharmakologische Prüfung auf analgetische Aktivität vor allem die 3-Hydroxy-Verbindungen relevant sind, wurde auch versucht, bei der Claisen-Eschenmoser-Reaktion anstelle des Codeins (**1a**) Morphin (**1d**) als Edukt einzusetzen, um die nachträgliche Verseifung der Methoxygruppe zu umgehen. Dreistündiges Erhitzen von Morphin mit überschüssigem *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal ergab allerdings in 90prozentiger Ausbeute Codein (**1a**) sowie dessen Claisen-Umlagerungsprodukt **2a** (4%). Der geringe Anteil an **2a** bei dieser Umsetzung ist zweifellos auf die kurze Reaktionszeit zurückzuführen. Die Methylierung von Phenolen durch *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal wurde unseres Wissens bisher noch nicht beobachtet, sie ist jedoch der von Eschenmoser et al.¹⁸⁾ beschriebenen Veresterung von Carbonsäuren mit Acetalen des *N,N*-Dimethylformamids verwandt und dürfte auch nach dem gleichen Reaktionsmechanismus¹⁸⁾ ablaufen. In Anbetracht der hohen Codein-Ausbeute scheint dieses Verfahren eine Alternative zu den klassischen Methoden der Morphin-Codein-Umwandlung zu sein.

Zur Vermeidung der gleichzeitigen *O*-Methylierung bei der Claisen-Eschenmoser-Reaktion wurde noch versucht, von 3-*O*-Acetylmorphin (**1h**)¹⁹⁾ auszugehen, wobei die im Vergleich zur Methoxygruppe wesentlich leichter verseifbare Acetoxygruppe einen Vorteil darstellen würde. Ein entsprechender Versuch zeigte, daß bereits nach drei Stunden keine Ausgangssubstanz mehr nachzuweisen ist. Bei der Aufarbeitung konnten allerdings ausschließlich 3-*O*-Methyl-Produkte isoliert werden: Neben dem „Codein-Claisen-Umlagerungsprodukt“ **2a** (34%) wurden noch 6-*O*-Acetylcodein (**1e**) (30%) und Codein (**1a**) (12%) gewonnen, welches zweifellos das Zwischenprodukt dieser Umsetzungen darstellt. Die Bildung des 6-*O*-Acetylcodeins (**1e**) könnte sowohl auf eine Umacetylierung mit **1h** als auch auf eine *O*-Acetylierung durch das *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal zurückzuführen sein; für die letztgenannte Auffassung spricht die Tatsache, daß wir **1e** auch bei der Claisen-Eschenmoser-Reaktion an Codein (**1a**) als Nebenprodukt (30%) auffinden konnten.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler-Heiztischmikroskop. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 237. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian EM 390 (TMS als interner Standard, δ -Skala). – Die Massenspektren wurden an den Geräten Varian MAT 111 und 311 A durchgeführt, wofür wir Herrn Ing. H. Begutter und Herrn Dr. A. Nikiforov danken. – Die Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak, Institut für Physikalische Chemie an der Universität Wien, ausgeführt.

8 α -(Dimethylcarbamoylmethyl)-8,14-dihydro-6-desmethoxythebain (2a): 10.0 g (31.5 mmol) handelsübliches Codeinhydrat ($1\mathbf{a} \cdot \text{H}_2\text{O}$) werden 48 h bei 105 °C getrocknet. Dessen Lösung in 90 ml absol. Xylol wurde unter Feuchtigkeitsausschluß mit 6 ml *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal versetzt und unter Spülung mit trockenem N_2 12 h auf 160 °C (Badtemp.) erhitzt. 6 h nach Reaktionsbeginn injiziert man weitere 5 ml Reagenz durch ein Septum. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel i. Vak. im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus Ethylacetat wiederholt kristallisiert. Die Mutterlaugen werden durch Destillation im Hochvak. bei 160–180 °C sowie präp. DC an Al_2O_3 mit Benzol/Triethylamin (95 : 5) weiter gereinigt. Gesamtausb. 9.3 g (80%). Farblose Kristallspieße, Schmp. 173–174 °C.

IR (KBr): 1650 cm^{-1} (tert. Amid). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.65 (AB-Signal, 2H, 1-H, 2-H), 5.90 (dd, $J_{6,7} = 11$, $J_{7,8\beta} = 4.8$ Hz, 1H, 7-H), 5.76 (dd, $J_{5,6} = 3.4$ Hz, 1H, 6-H), 4.93 (dd, $J_{5,8\beta} = 1.2$ Hz, 1H, 5-H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 2.85 (s, 3H, NCH_3), 2.50 (s, 3H, NCH_3), 2.37 (s, 3H, NCH_3).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (368.5) Ber. C 71.71 H 7.76 N 7.60

Gef. C 71.75 H 7.69 N 7.63 Molmasse 368 (MS)

$2\mathbf{a} \cdot \text{Hydroperchlorat}$: farblose Kristalle, Schmp. 184–185 °C.

$2\mathbf{a} \cdot \text{CH}_3\text{I}$: farblose Kristalle, Schmp. 178 °C.

Aus der Zone mit der größten Wanderungsstrecke konnten 324 mg 6-*O*-Acetylcodein ($1\mathbf{e}$) isoliert werden.

8 α -(Dimethylcarbamoylmethyl)-8,14-dihydro-6-desmethoxyripavin (2b)

a) *Hydrolyse mit Bortribromid*: Zu einer Lösung von 490 mg (1.33 mmol) $2\mathbf{a}$ in trockenem Chloroform tropft man im Verlaufe von 15 min unter starkem Rühren 2.8 g (11.2 mmol) Bortribromid in 15 ml trockenem Chloroform, wobei die Temperatur konstant auf 15 °C gehalten wird. Man rührt weitere 15 min und gießt unter Eiskühlung eine gekühlte Mischung von 5 ml konz. NH_3 und 18 ml Wasser dazu. Die Phasen werden getrennt, die org. Phase wird gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. zur Trockene eingedampft. Man erhält aus Ethanol farblose Kristalle, Schmp. 177–178 °C, Ausb. 350 mg (74%).

IR (KBr): 3385, 3270 (OH-Banden mit starker Wasserstoffbrückenbindung), 1630 cm^{-1} (tert. Amid). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.59 (AB-qu, $J_{1,2} = 8$ Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5.91 (dd, $J_{6,7} = 10$, $J_{7,8\beta} = 5.4$ Hz, 1H, 7-H), 5.69 (dd, $J_{5,6} = 4.2$ Hz, 1H, 6-H), 4.92 (d, 1H, 5-H), 2.83 (s, 3H, NCH_3), 2.47 (s, 3H, NCH_3), 2.37 (s, 3H, NCH_3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (400.5) Ber. C 68.97 H 8.05 N 6.99

Gef. C 68.56 H 8.12 N 6.96 Molmasse 354 (MS)

b) *Hydrolyse mit 37proz. HBr*: Die Lösung von 2.3 g (6.25 mmol) $2\mathbf{a}$ in 15 ml 37proz. HBr wird 40 min auf 130 °C (Badtemp.) erhitzt. Nach Abdestillieren von überschüssigem HBr nimmt man in wenig Wasser auf und versetzt tropfenweise mit 2 N Na_2CO_3 . Die Fällung wird mit CHCl_3 extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Da sich im Protonenresonanzspektrum der Rohbase zeigte, daß es zu einer partiellen Verseifung des Amids gekommen war, wurde durch Umkristallisieren des Hydrochlorids gereinigt. Die Base kristallisiert aus Ethanol, Ausb. 520 mg (24%).

c) *Hydrolyse mit Methylmagnesiumiodid*: Die Lösung von 370 mg (1.0 mmol) **2a** in 20 ml trockenem Ether fügt man zu einer etherischen Lösung von Methylmagnesiumiodid (bereitet aus 50 mg Mg und 0.7 ml Methyljodid). Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand 1 h bei 0.01 Torr auf 180 °C erhitzt. Man nimmt in wenig Wasser auf und extrahiert mit CHCl_3 . Nach Eindampfen des gewaschenen und getrockneten Extraktes verbleibt ein gelbstichiges Öl (120 mg, 34%), woraus durch fraktionierte Kristallisation aus Ethanol 70 mg reines Produkt gewonnen wird (Ausb. 20%).

8 α -[2-(Dimethylamino)ethyl]-8,14-dihydro-6-desmethoxythebain (2c): Man versetzt 2.0 g (5.4 mmol) **2a** in 50 ml trockenem THF mit 150 mg LiAlH_4 und erhitzt 3 h in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß. Nach dem Erkalten zersetzt man tropfenweise mit wenig gekühltem Wasser und trocknet mit K_2CO_3 . Das Filtrat wird i. Vak. eingedampft. Es verbleiben 1.85 g (96%) gelbliches Öl, welches nicht kristallisiert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.62 (AB-qu, $J_{1,2}$ = 8 Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5.96 (dd, $J_{6,7}$ = 11, $J_{7,8\beta}$ = 5.7 Hz, 1H, 7-H), 5.74 (dd, $J_{5,6}$ = 3.6 Hz, 1H, 6-H), 4.90 (d, 1H, 5-H), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 2.37 (s, 3H, NCH_3), 2.03 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ (354.5) Molmasse 354 (MS)

2c · Difumarat: 130 mg (0.364 mmol) **2c** werden mit 84.5 mg (0.73 mmol) Fumarsäure in 15 ml Ethanol gelöst; beim Einengen erhält man 130 mg des sauren Fumarats, Schmp. 188–189 °C, Ausb. 66%.

IR (KBr): 3443 (OH), 1700 (Carbonsäure), 1614 cm^{-1} (Carboxylat-Ion). Durch starke Wasserstoffbrücken-Assoziationen erscheinen alle Banden sehr breit. – $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , Natrium-3-(trimethylsilyl)propansulfonat als innerer Standard): δ = 6.93 (AB-qu, $J_{1,2}$ = 8 Hz, 2H, 1-H, 2-H), 6.68 (s, 4H, olefin. Protonen der Fumarsäure), 5.96 (m, $J_{6,7}$ = 4.5, $J_{5,6}$ = 2.5, $J_{7,8}$ = 3 Hz, 2H, 6-H, 7-H), 5.23 (d, 1H, 5-H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 2.97 (s, 3H, NCH_3), 2.67 (s, 3H, NCH_3), 2.53 (s, 3H, NCH_3).

$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{10}$ (586.6) Ber. C 61.42 H 6.52 N 4.77 Ber. C 60.98 H 6.53 N 4.65

8 α -[2-(Dimethylamino)ethyl]-8,14-dihydro-6-desmethoxyripavin (2d): Zu 360 mg (1.0 mmol) **2c** in 20 ml wasserfreiem CHCl_3 läßt man im Verlauf von 30 min unter starkem Rühren die Lösung von 2.5 g (10 mmol) Bortribromid in 20 ml trockenem CHCl_3 tropfen und hält die Temperatur mittels eines Bades auf 25 °C. Man rührt noch weitere 15 min und fügt anschließend unter Eiskühlung 5 ml konz. Ammoniak und 18 ml gekühltes Wasser hinzu. Die organische Phase wird abgetrennt und nach Trocknen i. Vak. eingedampft. Man löst das Öl in 10 ml 2 N HCl und erhitzt 15 min auf dem siedenden Wasserbad (dabei wird ein Borsäure/Amin-Assoziat gespalten). Nach Erkalten versetzt man tropfenweise mit 2 N Na_2CO_3 , extrahiert mit CHCl_3 und erhält nach Eindampfen i. Vak. 140 mg (40%) **2d**, das aus Ethylacetat kristallisiert wird. Schmp. 194–195 °C.

IR (KBr): 3430 cm^{-1} (OH). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.50 (AB-qu, $J_{1,2}$ = 8.5 Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5.88 (dd, $J_{6,7}$ = 10.5, $J_{7,8}$ = 5.4 Hz, 1H, 7-H), 5.67 (dd, $J_{5,6}$ = 3.6 Hz, 1H, 6-H), 2.37 (s, 3H, NCH_3), 2.07 (s, 6H, NCH_3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (340.5) Ber. C 74.08 H 8.29 N 8.23

Gef. C 73.83 H 8.36 N 8.20 Molmasse 340 (MS)

8 α -(2-Hydroxyethyl)-8,14-dihydro-6-desmethoxythebain (2e)

a) *Reduktion von 2a mit NaAlH_4 in THF*: Die Lösung von 444 mg (1.2 mmol) **2a** in 30 ml wasserfreiem THF wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit 40 mg NaAlH_4 versetzt und unter N_2 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wird unter Kühlung tropfenweise mit Wasser zersetzt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit CHCl_3 extrahiert. Nach Eindampfen erhält man 380 mg Öl, welches durch präp. DC an Al_2O_3 -Platten mit Benzol/Triethylamin (95 : 5) in drei Zonen getrennt wird:

Zone 1 (geringste Wanderungsstrecke):	2e , 150 mg (38%)
Zone 2	: 2c , 100 mg (30%)
Zone 3	: 2f , 70 mg (18%)

2f wird in Methanol gelöst und mit Natriumborhydrid quantitativ zu **2e** reduziert, so daß sich die Ausbeute an **2e** auf 220 mg erhöht (56%). Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 204–205 °C.

IR (KBr): 3430 cm^{-1} (OH). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.63$ (AB-qu, $J_{1,2} = 8$ Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5.88 (AB-m, $J_{6,7} = 10.4$, $J_{5,6} = 4.5$ Hz, 2H, 6-H, 7-H), 4.92 (d, 1H, 5-H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 2.37 (s, 3H, NCH_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (327.4) Ber. C 73.37 H 7.70 N 4.28

Gef. C 73.06 H 7.75 N 4.28 Molmasse 327 (MS)

b) *Reduktion von 2a mit LiEt₃H („Super-Hydrid“)*: Zu 780 mg **2a** (2.1 mmol) in 50 ml wasserfreiem THF werden über ein Septum unter Schutzgasatmosphäre 5 ml 1 M Lösung von LiEt₃H in absol. THF injiziert. Die Mischung wird 18 h bei Raumtemp. unter Stickstoff gerührt. Man zersetzt durch tropfenweise Zugabe von Wasser unter Eiskühlung, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab und extrahiert mit Benzol. Nach Eindampfen verbleibt ein öliger Rückstand, der aus **2a**, **2e** und **2f** besteht. Man löst in Methanol, versetzt mit 100 mg NaBH₄ und läßt 1 h bei 25 °C stehen. Die Lösung wird i. Vak. eingedampft, mit Benzol extrahiert, gewaschen und getrocknet. Nach Eindampfen des Filtrats verbleibt eine Mischung von **2a** und **2e**, aus der durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol/Wasser 560 mg (81%) reines **2e** gewonnen werden konnte.

c) *Reduktion von 2j mit LiAlH₄*: Die Lösung von 70 mg **2j** in 10 ml absol. THF wird mit 30 mg LiAlH₄ versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Aus Methanol farblose Kristalle; Ausb. 50 mg (81%).

8 α -(Formylmethyl)-8,14-dihydro-6-desmethoxythebain (2f) entsteht bei der Herstellung von **2e** nach den Methoden a) und b) in 18 bzw. 20proz. Ausb. und kann durch präp. DC an Al₂O₃ mit Benzol/Triethylamin (95:5) als Laufmittel gewonnen werden. Das farblose Öl wurde nicht kristallisiert.

IR (KBr): 1724 cm^{-1} (Aldehyd). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9.54$ (t, 1H, Aldehyd-Proton), 6.63 (AB-qu, $J_{1,2} = 8$ Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5.80 (AB-m, 2H, 7-, 8-H), 4.88 (d, $J_{5,6} = 4$ Hz, 1H, 5-H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 2.32 (s, 3H, NCH_3). – Molmasse 325 (MS).

8 α -Ethyl-8,14-dihydro-6-desmethoxythebain (2g): Die Lösung von 350 mg (0.70 mmol) **2i** in 30 ml trockenem THF wird mit 40 mg LiAlH₄ versetzt und unter Stickstoff 4 h unter Rückfluß erhitzt. Man zersetzt tropfenweise mit Wasser, fügt etwas K₂CO₃ bis zur Klärung der Lösung hinzu, filtriert und dampft das Filtrat i. Vak. zur Trockene ein. Das Rohprodukt wird durch präp. DC an Al₂O₃ mit Benzol/Triethylamin (95:5) als Laufmittel gereinigt. Man erhält 100 mg (46%) farbloses, spektroskopisch reines Öl, welches aus 2-Propanol in farblosen Nadeln kristallisiert, Schmp. 132–133 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.61$ (AB-qu, $J_{1,2} = 8$ Hz, 2H, 1-H, 2-H), 6.02 (dd, $J_{6,7} = 10.5$, $J_{7,8\beta} = 5$ Hz, 1H, 7-H), 5.75 (dd, $J_{5,6} = 3.7$ Hz, 1H, 6-H), 4.90 (d, 1H, 5-H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 2.38 (s, 3H, NCH_3), 0.75 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H, CCH_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (311.4) Ber. C 77.14 H 8.09 N 4.50

Gef. C 76.95 H 8.04 N 4.42 Molmasse 311 (MS)

8,14-Dihydro-8 α -[2-(trimethylammonio)ethyl]-6-desmethoxythebain-iodid (2h): 370 mg **2c** (1.0 mmol) in 3 ml Methanol werden mit 0.06 ml Methyljodid versetzt und 3 h bei Raumtemp. stehen gelassen. Man erwärmt 30 min auf dem Wasserbad und dampft die Lösung i. Vak. zur Trockene ein. Aus Ethylacetat farblose Nadeln, Schmp. 220–222 °C (Zers.), Ausb. 380 mg (74%).

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 6.63$ (AB-qu, $J_{1,2} = 8$ Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5.75 (m, 2H, 6-H, 7-H), 4.86 (d, $J_{5,6} = 4$ Hz, 1H, 5-H), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 2.80 (s, 9H, quart. NCH_3), 2.26 (s, 3H, NCH_3).

8,14-Dihydro-8 α -[2-(4-methylphenylsulfonyl)ethyl]-6-desmethoxythebain (2i): Die Lösung von 650 mg **2e** (2.0 mmol) in 5 ml trockenem Pyridin wird mit 800 mg nach der Standardmethode gereinigtem Toluolsulfonylchlorid versetzt und unter Schutzgas 24 h bei Raumtemp. stehengelassen. Man gießt die Lösung in 20 ml 0.5 N Na_2CO_3 und extrahiert mit CHCl_3 . Die organische Phase wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhält 600 mg schwach orangefarbenes Öl, welches durch präp. DC an Al_2O_3 , Laufmittel Benzol/Triethylamin (97:3) gereinigt wird: 420 mg (43%) farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.50$ (AB-qu, 4H, Tosyl-Rest), 6.57 (AB-qu, $J_{1,2} = 8.5$ Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5.73 (d, 2H, 6-H, 7-H), 4.85 (d, $J_{5,6} = 1.5$ Hz, 1H, 5-H), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (qu, $J = 5.7$ Hz, 2H, OCH_2), 2.43 (s, 3H, Ar-C CH_3), 2.37 (s, 3H, NCH_3).

8 α -(Ethoxycarbonylmethyl)-8,14-dihydro-6-desmethoxythebain (2j): Die Lösung von 1.0 g **1a** (2.34 mmol) in 40 ml Orthoessigsäure-triethylester wird unter Zugabe von 20 mg (0.23 mmol) Propionsäure 5 h unter einem getrockneten N_2 -Strom auf 140°C erhitzt (Rückfluß). Man dampft anschließend i. Vak. zur Trockene ein, nimmt in 25 ml Benzol auf und wäscht einige Male mit 2 N Na_2CO_3 , sodann mit Wasser. Nach Eindampfen i. Vak. verbleiben 950 mg rotbraunes Öl, welches durch präp. DC an Al_2O_3 , Laufmittel Benzol/Triethylamin (95:5), gereinigt wird. Man erhält neben 220 mg Ausgangssubstanz, die sich in der untersten Zone befindet, und nicht identifizierter Substanzen aus der Zone mit der größten Wanderungsstrecke 170 mg **2j** als gelbliches Öl, das nicht kristallisiert.

IR (CHCl_3): 1737 cm^{-1} (Estercarbonyl). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.52$ (AB-qu, $J_{1,2} = 8$ Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5.80 (m, 2H, 6-H, 7-H), 4.90 (d, $J_{5,6} = 3.4$ Hz, 1H, 5-H), 4.04 (qu, $J = 8$ Hz, 2H, OCH_2), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 2.34 (s, 3H, NCH_3), 1.14 (t, 3H, CCH_3).

8 α -(Dimethylcarbamoylmethyl)-8,14-dihydro-6-desmethoxythebainmethin (3): Die Lösung von 240 mg (0.50 mmol) **2a** · CH_3I in 3 ml Wasser wird mit 2 ml 4 N NaOH versetzt und 30 min auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man extrahiert nach Erkalten mit Benzol und dampft i. Vak. zur Trockene ein. Es verbleibt ein gelbstichiges Öl, das durch präp. DC an Al_2O_3 mit dem Laufmittel CHCl_3 /Methanol (97:3) gereinigt wird. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 90 mg (49%) farbloses Öl, das nicht kristallisiert.

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{Benzol}$): $\delta = 6.52$ (AB-qu, $J_{1,2} = 8$ Hz, 2H, 1-H, 2-H), 6.43 (dd, $J_{9,10} = 9.3$, $J_{10,14} = 1$ Hz, 1H, 10-H), 6.28 (dd, $J_{6,7} = 10$, $J_{7,8} = 5.4$ Hz, 1H, 7-H), 5.81 (ddd, $J_{5,6} = 4.2$, $J_{6,8} = 1$ Hz, 1H, 6-H), 5.69 (dd, $J_{9,14} = 6.3$ Hz, 1H, 9-H), 5.20 (d, 1H, 5-H), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.14 (m, $J_{8,18S} = 8.7$ Hz, $J_{8,18R} = 6$ Hz, 1H, 8 β -H), 2.70 (d, 1H, 14-H), 2.63 (s, 3H, NCH_3), 2.09 (s, 3H, NCH_3), 2.02 (s, 6H, NCH_3), 1.92 (m, 1H, 18-H $_R$), 1.23 (dd, $J_{18S,18R} = 17.1$ Hz, 1H, 18-H $_S$).

8 α -(Dimethylcarbamoylmethyl)-4-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan (4a): 550 mg (1.5 mmol) **2a** in 10 ml Methanol werden einer mit H_2 vorgeschüttelten Suspension von 200 mg Pd/Aktivkohle in 10 ml Methanol zugefügt. In Wasserstoff-Atmosphäre wird bis zur Sättigung geschüttelt. Nach 10 min ist die H_2 -Aufnahme beendet. Man filtriert und dampft i. Vak. ein. Aus Ethylacetat erhält man 500 mg (91%) farblose Nadeln, Schmp. 164–165°C.

IR (KBr): 3425 (OH), 1648 cm^{-1} (tert. Amid). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.60$ (AB-qu, $J_{1,2} = 8.5$ Hz, 2H, 1-H, 2-H), 6.03 (s, 1H, OH), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 2.83 (s, 3H, NCH_3), 2.58 (s, 3H, NCH_3), 2.33 (s, 3H, NCH_3).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ (372.5) Ber. C 70.88 H 8.65 N 7.51

Gef. C 70.90 H 8.75 N 7.41 Molmasse 372 (MS)

8 α -[2-(Dimethylamino)ethyl]-4-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan (4b): 125 mg (0.35 mmol) **2c** in 10 ml Methanol werden einer mit H₂ vorgeschüttelten Suspension von 50 mg Pd/C-Katalysator in 10 ml Methanol zugefügt. In Wasserstoffatmosphäre wird geschüttelt, dann vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat i. Vak. zur Trockene eingedampft. Nach präp. DC an Al₂O₃, Laufmittel Benzol/Triethylamin (95:5) gewinnt man 65 mg (51%) Öl, das nicht kristallisiert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.60 (s, 2H, 1-H, 2-H), 5.68 (m, 1H, OH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.33 (s, 3H, NCH₃), 2.06 (s, 6H, NCH₃).

C₂₂H₃₄N₂O₂ (358.3) Ber. C 73.75 H 9.50 N 7.82

Gef. C 74.13 H 9.28 N 7.63 Molmasse 358 (MS)

8 α -[2-(Dimethylamino)ethyl]-3,4-dihydroxy-17-methylmorphinan (4c): Die Lösung von 50 mg (0.14 mmol) **4b** in 5 ml 37proz. Bromwasserstoffsäure wird 30 min auf 125 °C (Badtemp.) erhitzt. Man destilliert HBr i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in 2 ml Wasser auf, neutralisiert mit festem NaHCO₃, extrahiert mehrmals mit CHCl₃, trocknet über Na₂SO₄ und dampft i. Vak. zur Trockene ein. Es verbleiben 25 mg (52%) gelbes Öl, das nicht kristallisiert.

IR (KBr): 3420, 3390 cm⁻¹ (OH). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.04 (m, 2H, OH), 6.38 (s, 2H, 1-H, 2-H), 2.33 (s, 3H, NCH₃), 2.07 (s, 6H, NCH₃). — Molmasse 344 (MS).

4-Hydroxy-8 α -(2-hydroxyethyl)-3-methoxy-17-methylmorphinan (4d): 95 mg (0.29 mmol) **2e** in 10 ml Methanol werden wie bei der Darstellung von **4a** angegeben mit 100 mg Pd/C-Katalysator hydriert. Aus Ethanol 50 mg (52%) farblose Kristalle, Schmp. 199–200 °C.

IR (KBr): 3380, 3125 cm⁻¹ (OH). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.60 (AB-qu, $J_{1,2}$ = 8 Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5.96 (s, 1H, OH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.32 (s, 3H, NCH₃).

C₂₀H₂₉NO₃ (331.5) Ber. C 72.47 H 8.82 N 4.23

Gef. C 72.18 H 8.90 N 4.23 Molmasse 331 (MS)

Hydrierung von 2a unter Verwendung von Pd/BaSO₄ als Katalysator: Die Lösung von 370 mg (1.0 mmol) **2a** in 15 ml Methanol wird nach Zugabe von 80 mg Pd/BaSO₄ 15 h in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Man saugt den Katalysator ab und dampft i. Vak. zur Trockene ein. DC-Kontrolle des gewonnenen Rohöls zeigte vollständige Umsetzung an. Durch präp. DC an SiO₂ mit Benzol/Methanol (80:20) eluiert man drei Zonen:

Zone 1 (geringste Wanderungsstrecke):	20 mg (6%) 6
Zone 2	: 140 mg (38%) 5
Zone 3	: 40 mg (11%) 4a

8 α -(Dimethylcarbamoylmethyl)-4-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-5,6-didehydromorphinan (5): Farbloses Öl, das nicht kristallisiert. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.76 (d, $J_{5,6}$ = 9.6 Hz, 1H, 5-H), 6.59 (AB-qu, $J_{1,2}$ = 8 Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5.58 (dd, $J_{6,7}$ = 4.8 Hz, 1H, 6-H), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 2.80 (s, 3H, NCH₃), 2.50 (s, 3H, NCH₃), 2.33 (s, 3H, NCH₃).

C₂₂H₃₀N₂O₃ (370.5) Ber. C 71.32 H 8.16 N 7.56

Gef. C 69.89 H 8.03 N 7.35 Molmasse 370 (MS)

5-Hydroperchlorat: Schmp. 255–256 °C. — IR (KBr): 3425 (NH, OH), 1620 cm⁻¹ (tert. Amid).

8 α -(Dimethylcarbamoylmethyl)-6,7,8,14-tetrahydro-6-desmethoxythebain (6): Farbloses Öl, das nicht kristallisiert. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.64 (AB-qu, $J_{1,2}$ = 7.5 Hz, 2H, 1-H, 2-H), 4.61 (t, $J_{5\beta,6\alpha}$ = 10.4, $J_{5\beta,6\beta}$ = 7 Hz, 1H, 5-H), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 2.87 (s, 3H, NCH₃), 2.62 (s, 3H, NCH₃), 2.36 (s, 3H, NCH₃). — Molmasse 370 (MS).

4-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-5,6-dihydro-7 α ,8 α -epoxyethano-morphinan (7a): Die Lösung von 330 mg (1.0 mmol) **2e** in 4 ml 4 N HCl wird 30 min auf dem siedenden Wasserbad er-

hitzt. Man alkalisiert nach Erkalten durch tropfenweisen Zusatz von 2 N Na₂CO₃, extrahiert mit CHCl₃, dampft i. Vak. zur Trockene ein und kristallisiert aus Ethylacetat: 280 mg (85%) farblose Kristalle, Schmp. 205–206 °C.

IR (KBr): 3400 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.77 (dd, J_{5,6} = 10.5, J_{5,7} = 1.2 Hz, 1 H, 5-H), 6.62 (AB-qu, J_{1,2} = 8 Hz, 2 H, 1-H, 2-H), 6.00 (breites Signal, 1 H, OH), 5.53 (dd, J_{6,7} = 2.2 Hz, 1 H, 6-H), 4.64 (m, J_{7,8} = 5 Hz, 1 H, 7-H), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 3.66 (m, 2 H, 19-H), 2.40 (s, 3 H, NCH₃). + 10 mg Eu(DMP)₃: Δδ 6-H = 0.4, Δδ 7-H = 0.7, Δδ 19-H = 0.75 ppm. + 15 mg Eu(DMP)₃:

	10 min	20 min	40 min
Δδ 6-H = 0.6		0.63	0.52 ppm
Δδ 7-H = 1.3		1.4	1.1 ppm
Δδ 19-H = 1.25		1.4	1.11 ppm

¹H-NMR ([D₆]Benzol): δ = 7.00 (d, J_{5,6} = 10.5 Hz, 1 H, 5-H), 6.43 (AB-qu, J_{1,2} = 8 Hz, 2 H, 1-H, 2-H), 5.76 (dd, J_{6,7} = 3 Hz, 1 H, 6-H), 4.70 (d, 1 H, 7-H), 3.19 (s, 3 H, OCH₃), 2.24 (s, 3 H, NCH₃).

C₂₀H₂₅NO₃ (327.4) Ber. C 73.37 H 7.70 N 4.28

Gef. C 73.07 H 7.77 N 4.26 Molmasse 327 (MS)

3,4-Dimethoxy-17,17-dimethyl-5,6-didehydro-7α,8α-epoxyethano-morphinanium-perchlorat (7b · ClO₄): Man löst 100 mg (0.30 mmol) 7a in 2 ml Dimethylsulfat und stellt mit 4 N NaOH alkalisch. Nach 1 h bei Raumtemp. erhitzt man 30 min auf dem Wasserbad und fällt nach Erkalten der Lösung mit NaClO₄. Die Fällung wird aus Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln, Ausb. 80 mg (59%).

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 6.95 (s, 2 H, 1-H, 2-H), 6.47 (d, J_{5,6} = 10.5 Hz, 1 H, 5-H), 5.53 (d, 1 H, 6-H), 4.59 (dd, J_{6,7} = 2.2 Hz, 1 H, 7-H), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 3.37 (s, 3 H, NCH₃), 3.15 (s, 3 H, NCH₃).

(*3aS,9bS,11aR*)-2,3,3a,3b,9b,11a-Hexahydro-8,9-dimethoxy-N,N-dimethylphenanthro[2,1-b]-furan-9b-ethanamin (8): Die Lösung von 80 mg 7b in 3 ml Wasser wird mit 2 ml 4 N NaOH versetzt und 1 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das entstandene Öl wird mit CHCl₃ extrahiert und durch präp. DC an Al₂O₃ mit Benzol/Triethylamin (95:5) gereinigt. Ausb. 20 mg (31%) farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.62 (d, J_{4,5} = 10 Hz, 1 H, 5-H), 6.70 (s, 2 H, 6-H, 7-H), 6.37 (d, J_{10,11} = 9.5 Hz, 1 H, 10-H), 5.73 (dd, J_{11,11a} = 6 Hz, 1 H, 11-H), 5.63 (dd, J_{3b,4} = 3 Hz, 1 H, 4-H), 4.46 (dd, J_{3a,11a} = 2.5 Hz, 1 H, 11a-H), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 3.73 (s, 3 H, OCH₃), 2.09 (s, 6 H, NCH₃).

4-Hydroxy-3-methoxy-17-methyl-7α,8α-epoxyethano-morphinan (9): Man gibt 100 mg (0.31 mmol) 7a in 15 ml Methanol zu einer Suspension von 80 mg Pd/C-Katalysator in 10 ml Methanol, schüttelt unter Wasserstoffatmosphäre 60 min, trennt dann vom Katalysator ab und dampft das Filtrat zur Trockene ein. Es verbleiben 90 mg gelbliches Öl, welches nicht kristallisiert. Zur Analyse wurde über Al₂O₃, Laufmittel Benzol/Triethylamin (97:3) gereinigt. Ausb. 89%. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.61 (AB-qu, J_{1,2} = 8.4 Hz, 2 H, 1-H, 2-H), 5.76 (m, 1 H, OH), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 2.37 (s, 3 H, NCH₃).

C₂₀H₂₇NO₃ (329.4) Ber. C 72.92 H 8.26 N 4.25

Gef. C 72.53 H 8.17 N 4.20 Molmasse 329 (MS)

Reaktion von Codein (1a) mit Orthoessigsäure-triethylester: Die Lösung von 3.0 g (10 mmol) Codein (48 h bei 105 °C getrocknet) in 70 ml wasserfreiem Xylol wird mit 13 ml (70 mmol) Ortho-

essigsäure-triethylester versetzt und unter Schutzgasatmosphäre unter Rückfluß erhitzt, bis durch DC kein Codein mehr nachweisbar ist, was etwa 8 h benötigt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand an Al_2O_3 -Platten mit Benzol/Triethylamin (95:5) chromatographiert:

Zone 1 (geringste Wanderungsstrecke): **11**, 135 mg (1.5%)

Zone 2 : **10**, 2.85 g (68%)

6-Codeinyl-diethyl-orthoacetat (10): Farbloses Öl. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.52$ (AB-qu, $J_{1,2} = 8$ Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5.67 (breites d, $J_{7,8} = 11$ Hz, 1H, 7-H), 5.28 (breit. d, 1H, 8-H), 4.84 (d, $J_{5,6} = 6$ Hz, 1H, 5-H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.59 (qu, $J = 8$ Hz, 4H, CH_2-CH_3), 2.41 (s, 3H, NCH_3), 1.52 (s, 3H, CCH_3), 1.20 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_2-CH_3), 1.16 (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_2-CH_3). – $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_5$ (415.5) Massenspektrum: $m/e = 415$ (M^+ , 2%), 370 ($\text{M} - \text{OCH}_2\text{CH}_3$, 6), 325 ($\text{M} - 2 \cdot \text{OCH}_2\text{CH}_3$, 3), 298 (Codeinyl-Rest, 24%), 283 (Codeinyl – 15, 46), 117 ($\text{M} - 298$, 100).

Tris(6-codeinyl)-orthoacetat (11): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.51$ (AB-qu, $J_{1,2} = 8$ Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5.40 (m, 2H, 7-H, 8-H), 4.90 (m, 1H, 5-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.39 (s, 3H, NCH_3), 1.60 (s, 3H/3, CCH_3). – $\text{C}_{36}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_9$ (922.1) Massenspektrum: $m/e = 623$ ($\text{M} - 298$, 3%), 340 [$\text{M} - (2 \times 298) + 15$], 43], 298 (Codeinyl-Rest, 100), 283 (Codeinyl – 15, 87).

Herstellung der isomeren Codeine 1b und 12c: Codein-tosylat (**1c**) wurde nach Karrer et al.¹⁵⁾ aus Codein durch Umsetzung mit Toluolsulfonylchlorid in trockenem Pyridin hergestellt. Schwach rosa Kristalle, Schmp. 126–127°C, Ausb. 46.5%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.58$ (AB-qu, 4H, Tosyl), 6.57 (AB-qu, $J_{1,2} = 8$ Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5.48 (AB-Syst., m, 2H, 7-H, 8-H), 4.90 (AB-Syst., m, $J_{5,6} = 6$ Hz, 2H, 5-H, 6-H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 2.43 (s, 3H, NCH_3), 2.39 (s, 3H, Tosyl).

a) **Hydrolyse mit 10proz. Essigsäure**: Die Lösung von 700 mg (1.5 mmol) **1c** in 30 ml 10proz. Essigsäure wird 4 h unter Rückfluß erhitzt. Man destilliert die Essigsäure i. Vak. ab, alkalisiert mit 4 N NH_3 und extrahiert mit CHCl_3 . Nach Waschen und Trocknen des Extraktes wird i. Vak. zur Trockene eingedampft. Das Rohöl wird aus Benzol/Petrolether bzw. Ethylacetat kristallisiert, die Mutterlaugen unterwirft man einer präp. DC an Kieselgel, Laufmittel Benzol/Methanol (80:20), mit nachfolgender Kristallisation der Eluate (Isocodein (**1b**) ist im unteren Bereich der einzigen Zone angereichert). Man erhält 210 mg **1b** als farblose Nadeln, Schmp. 170–171°C. Die Ausb. beträgt 21% ausgehend von Codein bzw. 45%, berechnet auf **1c**. Die gesammelten Mutterlaugen bestehen aus einer Isomerenmischung von **1b** und **12c** im Verhältnis 1:1.

b) **Hydrolyse mit 70proz. Essigsäure**: Aus 600 mg (1.3 mmol) Codein-tosylat (**1c**) sind nach dem analogen Verfahren 260 mg (65 bzw. 30%, ber. auf **1c** bzw. Codein) kristallisiertes **1b** erhältlich. Der Anteil an Pseudocodein (**12c**) in der Mutterlauge ist hier nur geringfügig höher.

8 β -(Dimethylcarbamoylmethyl)-8,14-dihydro-6-desmethoxythebain (12a): Man versetzt 370 mg (1.2 mmol) **1b** in 40 ml trockenem Xylol mit 2×0.5 ml *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal (durch ein Septum zu Anfang und nach 12 h zugegeben) und erhitzt unter Begasung mit trockenem Stickstoff 24 h unter Rückfluß. Die Lösung wird i. Vak. im Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand einer präp. DC an Al_2O_3 mit Benzol/Triethylamin (95:5), unterworfen. Nach zweimaligem Entwickeln erhält man 90 mg (20%) spektroskopisch reines **12a**, welches aus Ethanol kristallisiert wurde: Schmp. 191–192°C.

IR (KBr): 1635 cm^{-1} (tert. Amid). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.61$ (AB-qu, $J_{1,2} = 8$ Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5.68 (s, 2H, 6-H, 7-H), 4.90 (d, $J_{5,8} = 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 2.97 (s, 3H, NCH_3), 2.90 (s, 3H, NCH_3), 2.41 (s, 3H, NCH_3).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (368.5) Ber. C 71.71 H 7.66 N 7.60

Gef. C 71.56 H 7.53 N 7.61 Molmasse 368 (MS)

8β-[2-(Dimethylamino)ethyl]-8,14-dihydro-6-desmethoxythebain (12b): Die Lösung von 40 mg (0.11 mmol) **12a** in 25 ml trockenem THF wird mit 20 mg LiAlH₄ versetzt und 3 h in Schutzgasatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Man zersetzt mit wenig Wasser, versetzt mit wasserfreiem K₂CO₃ und filtriert. Das Filtrat wird i. Vak. eingedampft, es verbleiben 30 mg (78%) **12b** als gelbes Öl, welches über Al₂O₃ gereinigt wird.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.64 (AB-qu, J_{1,2} = 8 Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5.76 (breit. s, 2H, 6-H, 7-H), 4.95 (m, 1H, 5-H), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 2.40 (s, 3H, NCH₃), 2.15 (s, 6H, NCH₃).

6β-(Dimethylcarbamoylmethyl)-6-desoxycodein (1f): Die Lösung von 300 mg (1.0 mmol) des **1b/12c**-Gemisches, das in der Mutterlauge der **1b**-Darstellung aus **1c** anfällt (S. 3878), in 30 ml trockenem Xylol wurde unter Stickstoffspülung mit 2 × 0.5 ml *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal versetzt und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde zunächst eine präp. DC an Al₂O₃ mit Benzol/Triethylamin (95:5), zweimalige Entwicklung, durchgeführt. Die Startzone wurde nochmals an Al₂O₃ mit Benzol/Triethylamin (93:7) und fünfmaliger Entwicklung chromatographiert. Das erhaltene Öl war an **1f** angereichert und wurde spektroskopisch identifiziert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.57 (AB-qu, J_{1,2} = 9.5 Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5.84 (m, 1H, 7-H), 5.39 (breites d, J_{7,8} = 10 Hz, 1H, 8-H), 4.70 (breites s, 1H, 5-H), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 2.96 (s, 3H, NCH₃), 2.92 (s, 3H, NCH₃), 2.41 (s, 3H, NCH₃).

6β-[2-(Dimethylamino)ethyl]-6-desoxycodein (1g): Man versetzte 50 mg (0.14 mmol) des an **1f** angereicherten Öls in 10 ml trockenem THF mit 20 mg LiAlH₄ und erhitzte 3 h in Schutzgasatmosphäre. Nach Aufarbeitung wurde ein an **1g** angereichertes Öl isoliert, das nicht weiter gereinigt werden konnte.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.61 (AB-qu, J_{1,2} = 8 Hz, 2H, 1-H, 2-H), 5.82 (m, 1H, 7-H), 5.37 (breites d, J_{7,8} = 10 Hz, 1H, 8-H), 4.60 (breites s, 1H, 5-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.39 (s, 3H, NCH₃), 2.18 (s, 6H, NCH₃).

Umsetzung von Morphin (1d) mit Claisen-Eschenmoser-Reagens: Die Lösung von 2.85 g (10 mmol) **1d** in 60 ml absol. Xylol wird mit 4 ml (27 mmol) *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal versetzt und 3 h bei Begasung mit trockenem Stickstoff auf 160 °C (Badtemp.) erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird das Rohöl an Al₂O₃-Platten, Laufmittel Benzol/Triethylamin (95:5), getrennt.

Zone 1 (geringste Wanderungsstrecke): 2.7 g (90%) **1a**
 Zone 2 : 50 mg (4%) **2a**

Umsetzung von 3-O-Acetylmorphin (1h) mit Claisen-Eschenmoser-Reagens: 1.3 g (4.0 mmol) **1h** in 50 ml absol. Xylol werden mit 3 ml Reagens wie oben behandelt. Die präp. DC wie oben ergab:

Zone 1 (geringste Wanderungsstrecke): 145 mg (12%) **1a**
 Zone 2 : 460 mg (34%) **2a**
 Zone 3 : 405 mg (30%) **1e**

Literatur

- 1) *W. Fleischhacker* und *A. Klement*, *Monatsh. Chem.* **108**, 1441 (1977).
- 2) *W. Fleischhacker* und *B. Richter*, *Chem. Ber.* **112**, 2539, 3054 (1979).
- 3) *W. Fleischhacker* und *A. Klement*, *Monatsh. Chem.* **107**, 1029 (1976), Fußnote auf S. 1030 u. 1031.
- 4) *G. B. Bennet*, *Synthesis* **1977**, 589.
- 5) *I. J. Bolton*, *R. Harrison* und *B. Lythogoe*, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2950.
- 6) *N. S. Bhacca* und *D. H. Williams*, *Application of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry*, Holden Day, San Francisco 1964.
- 7) *H. C. Brown*, *E. F. Knights* und *Ch. G. Scouten*, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7765 (1974).
- 8) *B. M. Trost*, *M. Ochiai* und *P. G. McDougal*, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 7103 (1978).
- 9) *Al. Wilds* und *B. McCormack*, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 4127 (1948).
- 10) *K. C. Rice*, *J. Med. Chem.* **20**, 164 (1977).
- 11) *H. C. Brown* und *S. C. Kim*, *Synthesis* **1977**, 635.
- 12) *C. W. Haigh* und *R. B. Mallion*, *Org. Magn. Reson.* **4**, 203 (1972).
- 13) *W. Fleischhacker* und *M. Bös*, Publikation in Vorbereitung.
- 14) *W. S. Johnson*, *L. Werthemann*, *W. R. Bartlett*, *J. J. Brocksom*, *T. Lee*, *D. J. Faulkner* und *M. R. Petersen*, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 741 (1970).
- 15) *P. Karrer* und *G. Widmark*, *Helv. Chim. Acta* **34**, 34 (1951).
- 16) *S. Makleit* und *R. Bognar*, *Acta Chim. Akad. Sci. Hung.* **59**, 387 (1969).
- 17) *Sh. Okuda*, *S. Yamaguchi*, *Y. Kawazoe* und *K. Tsuda*, *Chem. Pharm. Bull.* **12**, 104 (1964).
- 18) *H. Brechbühler*, *H. Büchi*, *E. Hatz*, *J. Schreiber* und *A. E. Eschenmoser*, *Helv. Chim. Acta* **48**, 1746 (1965).
- 19) *L. H. Welsh*, *J. Org. Chem.* **19**, 1414 (1954).

[96/80]