

das Hexen und die Fraktionen 6–10 das Hexendichlorid. Beim weiteren Eluieren mit Diäthyläther wurde in den Fraktionen 16–22 das Hexenchlorhydrin erhalten. Bei der Destillation dieser vereinigten Fraktionen ging bei 81°/13 mm reines Hexenchlorhydrin über.

$C_6H_{13}OCl$ Ber. C 52,47 H 9,59% Gef. C 52,52 H 9,76%

Das Hexenchlorhydrin und die nach derselben Methode rein dargestellten übrigen Chlorhydrine wurden durch Bestimmung der Brechungsindices und der Dichte charakterisiert.

Zusammenfassung.

Es wurde die Bildung von Chlorhydrinen aus höhermolekularen, flüssigen α -Olefinen durch Behandlung mit Chlor und Wasser sowie mit wässrigen Lösungen von reiner unterchloriger Säure untersucht. Einige höhermolekulare Olefinchlorhydrine wurden rein dargestellt und deren Brechungsindices und Dichten bestimmt.

Technisch-chemisches Laboratorium
Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich.

49. Hydroxy-morphinane.

7. Mitteilung¹⁾.

(-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan und verwandte Verbindungen

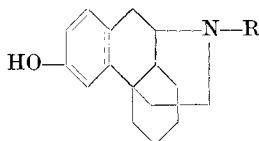
von J. Hellerbach, A. Grüssner und O. Schnider.

(25. I. 56.)

In der Klasse der Hydroxy-morphinane wurden Verbindungen beschrieben, die bei gleicher Konstitution je nach ihrer optischen Konfiguration pharmako-therapeutisch verschieden wirken^{2) 3)}.

I R = CH₃

II R = CH₂-CH=CH₂



Bei der weiteren Bearbeitung zeigte es sich, dass verhältnismässig kleine Abwandlungen in der Molekel eine grundlegende Änderung in der physiologischen Wirkung zur Folge haben, was mit dem analogen Verhalten in der Morphin-Reihe im Einklang steht. Nach Pohl⁴⁾ vermag z. B. das N-Allyl-norcodein die von Morphin verursachte

¹⁾ 6. Mitteilung: *Arzneim. Forsch.* **5**, 62 (1955).

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

³⁾ O. Schnider & A. Grüssner, *Helv.* **34**, 2211 (1951).

⁴⁾ J. Pohl, *Z. exp. Pathol. Therap.* **17**, 370 (1915). In Zusammenarbeit mit J. v. Braun und F. Hoffmann-La Roche.

Atemdepression günstig zu beeinflussen. Diese Wirkung wurde später auch bei N-Allyl-normorphin festgestellt und in einer Reihe von Arbeiten beschrieben⁵⁾.

Eine entsprechende Untersuchung in der Morphinan-Reihe zeigte, dass das (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan (IIa) ebenfalls ausgesprochen antagonistisch gegen Opiate wirkt. Es kompensiert in geringer Dosierung vor allem die unerwünschten Nebenwirkungen der zentralen Analgetica und hebt erst in höheren Dosen die Analgesie auf⁶⁾. Ähnlich wie (-)-3-Hydroxy-N-methyl-morphinan (I)⁷⁾ im analgetischen Effekt das Morphin um ein Mehrfaches übertrifft, zeigt auch (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan (IIa) bedeutend stärkeren Opiat-Antagonismus als N-Allyl-normorphin.

Das für die ersten Untersuchungen benötigte (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan (IIa) wurde nach *v. Braun*⁸⁾ aus (-)-3-Hydroxy-N-methyl-morphinan hergestellt³⁾. Für die technische Gewinnung war jedoch ein einfacherer Weg erwünscht.

Der Versuch, das rac. 1-(p-Methoxybenzyl)-2-allyl-octahydroisochinolin (IV) oder das daraus durch Cyclisierung gewonnene rac. 3-Hydroxy-N-allyl-morphinan (II)²⁾ unter Anwendung verschiedener optisch aktiver Hilfssubstanzen in die optischen Antipoden zu spalten, führte nicht zum gewünschten Resultat.

Das gesteckte Ziel wurde erst durch Spaltung des 1-(p-Hydroxybenzyl)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-octahydroisochinolins (V) erreicht. Die Base V, die aus der entsprechenden Methoxy-Verbindung III²⁾ durch Erwärmen mit Pyridin-hydrochlorid oder methanolischer Kalilauge unter Druck erhalten wird, kann leicht mit Hilfe von D-Weinsäure in ihre optischen Antipoden zerlegt werden. Beim Stehenlassen der Lösung äquimolarer Mengen D-Weinsäure und Hydroxybase V in Methanol bei 0° kristallisiert das Tartrat der (+)-Hydroxybase Va in kleinen filzigen Nadeln mit einer Ausbeute von ca. 90%. Der (-)-Antipode kristallisiert nach Einengen des Filtrates und Zugabe von Wasser in ungefähr gleich hoher Ausbeute. Die aus den beiden Tartraten freigesetzten Basen (Va und Vb) sind optisch rein, ihr Schmelzpunkt liegt 10° höher als derjenige der racemischen Base, was nach *Kuhn & Vogler*⁹⁾ eine eventuelle optische Reinigung durch Umkristallisieren der Base ermöglicht. Diese Basen stellen nun geeignete Ausgangsprodukte für die Synthese aller interessierenden Verbindungen der (+)-

⁵⁾ Siehe Literaturzusammenstellung bei *R. L. Clark, A. A. Pessolano, J. Weijlard & K. Pfister 3rd*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4963 (1953).

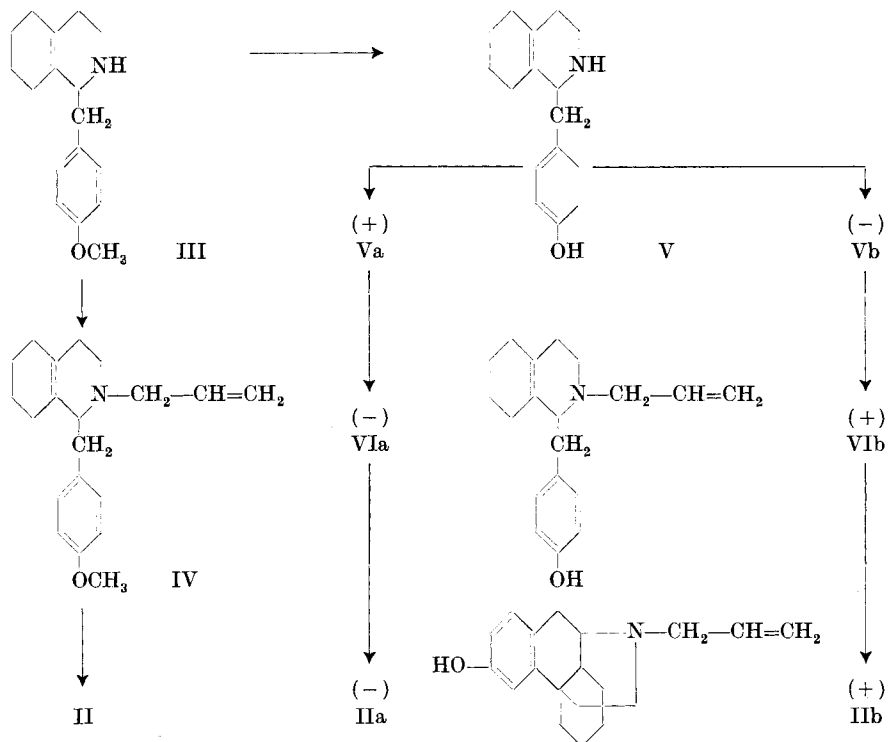
⁶⁾ *K. Fromherz & B. Pellmont*, *Experientia* **8**, 394 (1952); *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* **218**, 136 (1953). — *W. M. Benson, E. O'Gara & S. Van Winkle*, *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics* **106**, 373 (1952). — *L. O. Randall, J. Kruger, C. Conroy, B. Kappell & W. M. Benson*, *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* **220**, 26 (1953).

⁷⁾ Unter der Fabrikmarke „Dromoran“ Roche im Handel.

⁸⁾ *J. v. Braun*, *Chem. Ber.* **47**, 2312 (1914).

⁹⁾ *W. Kuhn & K. Vogler*, *Z. Naturf.* **6b**, 232 (1951).

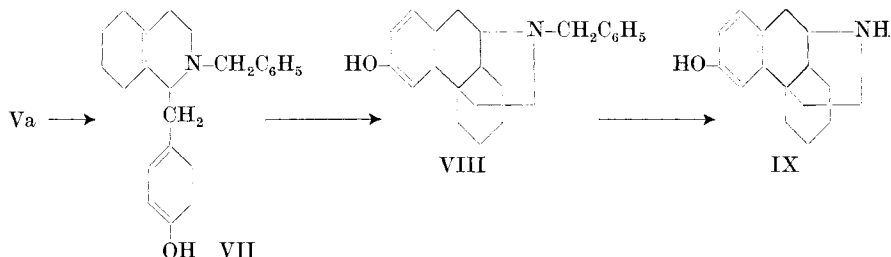
und (-)-Morphinanreihe dar. Sie können ohne Schwierigkeit mit Allylbromid in Gegenwart von Kaliumcarbonat am Stickstoff substituiert werden. Dabei erhält man, ausgehend vom (+)-1-(p-Hydroxybenzyl)-octahydro-isochinolin (Va), das (-)-1-(p-Hydroxybenzyl)-2-allyl-octahydro-isochinolin (VIa), das mit Phosphorsäure zu dem gewünschten (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan (IIa) cyclisiert wird. –



Man kann die Basen Va oder Vb auch am Stickstoff methylieren, sowohl durch Behandlung mit Formaldehyd und anschließender Hydrierung, als auch durch Umsetzung mit Methyljodid. Die optischen Antipoden des 1-(p-Hydroxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin ergeben bei der Cyclisierung die (-)- und (+)-3-Hydroxy-N-methyl-morphinane.

Die optisch aktiven Hydroxybasen Va und Vb erlauben darüber hinaus die Herstellung der bis jetzt relativ schwer zugänglichen, am Stickstoff unsubstituierten 3-Hydroxy-morphinane, indem z. B. die Hydroxybase Va zunächst in (-)-1-(p-Hydroxybenzyl)-2-benzyl-octahydro-isochinolin (VII) übergeführt und dieses zum (-)-3-Hydroxy-N-benzyl-morphinan (VIII) cyclisiert wird. Bei der Hydrogenolyse dieser Verbindung erhält man dann in ausgezeichneter Ausbeute das gewünschte (-)-3-Hydroxy-morphinan (IX).

Mit dieser Verbindung wurde auch der Weg zur Herstellung substituierter Morphinane geöffnet, deren Substituenten die rigorosen Bedingungen der Cyclisierung schlecht ertragen. Darnach lassen sich alle in den Tab. 1–4 (siehe Exp. Teil) angeführten, am Stickstoff substituierten 3-Hydroxy-morphinane gewinnen.



Die pharmakologische Prüfung⁶⁾ zeigte, dass die Morphin-antagonistische Wirkung auf entsprechend substituierte Vertreter der (–)-Reihe beschränkt ist. Der intensivste antagonistische Effekt gegenüber den unerwünschten Nebenwirkungen der Opiate kommt dem (–)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan, seinen Äthern und Estern zu. Etwas weniger wirksam und weniger toxisch sind Morphinane mit einem Propargylrest oder solche mit substituierten Allylresten am Stickstoff.

Bei den entsprechenden Vertretern der (+)-Reihe ist dieser Antagonismus nicht nachweisbar. Ebenfalls unwirksam sind die am Stickstoff analog substituierten 1-(p-Hydroxybenzyl)-octahydro-isochinoline.

Die pharmakologische Prüfung wurde in unseren medizinischen Forschungslaboratorien durch Prof. Dr. K. Fromherz, Dr. B. Pellmont und Fr. Dr. H. Besendorf durchgeführt.

Experimenteller Teil¹⁰⁾.

rac. 1-(p-Hydroxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (V). In einem Schüttelautoklaven werden 338 g 1-(p-Methoxybenzyl)-octahydro-isochinolinhydrobromid²⁾ zusammen mit einer Lösung von 500 g Kaliumhydroxyd in 1600 cm³ Methylalkohol 24 Std. auf 180–185° erwärmt¹¹⁾. Das hell-gelb gefärbte Reaktionsprodukt wird zunächst von dem abgeschiedenen Kaliumbromid abgetrennt, mit Wasser verdünnt und durch Destillation im Teilvakuum unter Stickstoff vom Methanol befreit. Man extrahiert mit Äther, aus welchem nach üblicher Aufarbeitung ca. 14 g des Ausgangsproduktes zurückgewonnen werden können. Die wässrige Lösung wird bei Zimmertemperatur mit konz. Salzsäure neutralisiert und anschliessend mit Ammoniumchlorid versetzt. Man nimmt die abgeschiedene Hydroxy-Base im Methylchlorid auf, wäscht mit Wasser und dampft das Lösungsmittel ab. Bei der Zugabe von Aceton zum Rückstand kristallisiert bald das 1-(p-Hydroxybenzyl)-octahydro-isochinolin. Nach Stehenlassen bei 0° über

¹⁰⁾ Die Smp. sind unkorrigiert. Die optischen Drehungen wurden, sofern nichts anderes angegeben ist, in Methanol in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

¹¹⁾ J. Heer, J. R. Billeter & K. Miescher, *Helv.* **28**, 1351 (1945); W. G. Stoll & Ch. J. Morel, *Helv.* **34**, 1941 (1951); W. B. Renfrow, A. Renfrow, E. Shoun & C. A. Sears, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 318 (1951).

Nacht, Abnutschen, Waschen mit Aceton und Trocknen im Vakuum erhält man 211,5 g (87%) Base vom Smp. 152–154°.

| | | | |
|------------------|--------------|--------|---------|
| $C_{16}H_{21}ON$ | Ber. C 78,97 | H 8,70 | N 5,76% |
| | Gef. „ 78,77 | „ 8,47 | „ 5,73% |

Hydrochlorid, Smp. 212–213° (aus Isopropylalkohol).

| | | | |
|-----------------------|--------------|--------|-----------|
| $C_{16}H_{21}ON, HCl$ | Ber. C 68,68 | H 7,93 | Cl 12,67% |
| | Gef. „ 68,86 | „ 8,14 | „ 12,68% |

(+)- und (-)-1-(p-Hydroxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (Va und Vb). 243,3 g rac. 1-(p-Hydroxybenzyl)-octahydro-isochinolin werden unter mildem Erwärmen in 1700 cm³ Methanol gelöst, filtriert und vorsichtig auf 0° abgekühlt. Gleichzeitig wird eine Lösung von 150,1 g D-Weinsäure in 1050 cm³ Methanol, die mit 18 cm³ Wasser verdünnt wurde, filtriert und gleichfalls auf 0° abgekühlt. Nach dem Impfen der Lösung der Base mit (+)-1-(p-Hydroxybenzyl)-octahydro-isochinolin-D-tartrat wird die Weinsäurelösung auf einmal zugegeben, kurz durchgeschüttelt und bei 0° stehengelassen. Die Abscheidung des (+)-D-Tartrates setzt nach 10–20 Min. stark ein und ist nach ca. 24 Std. praktisch beendet. Man nutschet die kleinen, filzigen Kristalle rasch ab und wäscht sie auf der Nutsche mit wenig Methanol nach. Es werden so 183 g (93%) (+)-1-(p-Hydroxybenzyl)-octahydro-isochinolin-D-tartrat erhalten, Smp. 199–200°, $[\alpha]_D^{16} = +97^\circ$ (c = 1). Nach Aufkochen mit wenig Methanol erhöht sich der Drehwert auf $[\alpha]_D^{21} = +104^\circ$ (c = 1). Die aus diesem Tartrat hergestellte rechtsdrehende Base schmilzt bei 162–164°; $[\alpha]_D^{19} = +167^\circ$ (c = 1).

Die Mutterlauge des (+)-D-Tartrates werden im Vakuum bei 50–60° Badtemperatur soweit wie möglich vom Methanol befreit und der noch warme sirupöse Rückstand in Wasser gelöst. Nach 12 Std. wird das voluminöse (-)-D-Tartrat genutscht und auf der Nutsche mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen an der Luft erhält man 198 g (92%) an (-)-1-(p-Hydroxybenzyl)-octahydro-isochinolin-D-tartrat, das mit 2 Mol. Wasser kristallisiert, $[\alpha]_D^{20} = -74^\circ$ (c = 1). Getrocknet im Vakuum und aus abs. Alkohol umgelöst, schmilzt dieses Tartrat bei 217–218°, $[\alpha]_D^{21} = -93,5^\circ$ (c = 1). Die daraus hergestellte Base schmilzt bei 162–164°, $[\alpha]_D^{20} = -166^\circ$ (c = 1). Beim Umkristallisieren aus Toluol steigt bei gleichem Smp. die Drehung der Base auf $[\alpha]_D^{19} = -166,8^\circ$ (c = 1).

(-)-1-(p-Hydroxybenzyl)-2-allyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (VIa). Zu einer Lösung von 243,34 g (+)-1-(p-Hydroxybenzyl)-octahydro-isochinolin in 2400 cm³ abs. Benzol werden unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff in Gegenwart von 138 g wasserfreiem, fein pulverisiertem Kaliumcarbonat 133 g Allylbromid bei 80° Badtemperatur während ca. 1 Std. zugetropft. Man rührt weitere 4 Std. bei gleicher Temperatur und versetzt dann das Reaktionsgemisch nach Abkühlen auf ca. 40° mit 2,5 l Wasser. Nach Abtrennen der wässrigen Lösung wird die in Benzol gelöste Base mit Wasser gewaschen und dann im Vakuum unter Stickstoff vom Benzol befreit. Die 310 g öligen Rückstandes werden in 250 cm³ Aceton gelöst und mit ca. 100 cm³ konstant-siedender Bromwasserstoffsäure bis zur schwach kongosauren Reaktion versetzt. Der dicke Kristallbrei wird über Nacht bei 0° stehengelassen. Nach Nutschen, Waschen mit Aceton und Trocknen erhält man 320 g (88%) an (-)-1-(p-Hydroxybenzyl)-2-allyl-octahydro-isochinolin-hydrobromid, Smp. 222–223°, $[\alpha]_D^{18} = -57^\circ$ (c = 1). Umkristallisieren aus Methanol-Äther verändern Smp. und Drehung nicht.

| | | | |
|-----------------------|--------------|--------|-----------|
| $C_{16}H_{25}ON, HBr$ | Ber. C 62,64 | H 7,19 | Br 21,93% |
| | Gef. „ 62,75 | „ 7,25 | „ 21,95% |

Die aus dem Hydrobromid mit Hilfe von Ammoniak freigesetzte Base schmilzt bei 100° und weist eine Drehung von $[\alpha]_D^{19} = -69^\circ$ (c = 1) auf.

(-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan (IIa). 364 g (-)-1-(p-Hydroxybenzyl)-2-allyl-octahydro-isochinolin-hydrobromid werden in Wasser suspendiert und unter Eis-

kühlung mit konz. Ammoniak versetzt. Man extrahiert die abgeschiedene Base mit Äther, der dann mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet wird. Der Äther wird nun weitgehend, aber nicht vollständig, abdestilliert, die zurückbleibende Base vorsichtig mit 1400 cm³ 100-proz. Phosphorsäure versetzt und das Reaktionsgemisch so lange geschüttelt, bis es homogen wird. Man erwärmt es 72 Std. auf 130–135° (Reaktionstemperatur), wobei die Luft im Kolben durch trockenen Stickstoff ersetzt wird. Nach dieser Zeit lässt man die Temperatur auf ca. 100° fallen, versetzt das Reaktionsgemisch mit 1400 cm³ 3-n. Salzsäure und hält während 1 Std. bei 130° (Ölbadtemperatur), um den bei der Cyclisierung sich bildenden Phosphorsäureester des (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinans zu verseifen. Nach Abkühlen wird mit Äther überschichtet und bei sehr gut wirkender Eiskühlung konz. Ammoniak bis zu schwach phenolphthalein-alkalischer Reaktion langsam zugegeben. Die sich dabei abscheidende Base löst sich im Äther, der zuletzt mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet wird. Nach Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand mit wenig Aceton angeteigt, wobei die Kristallisation rasch einsetzt. Man hält noch 12 Std. bei 0° zur Vervollständigung der Kristallisation und nutschts dann die farblose Base ab. Es werden 155 g (55%) von ziemlich reinem (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan, Smp. 172–174°, $[\alpha]_D^{20} = -87^{\circ}$ ($c = 1$) erhalten. Nach Umkristallisieren aus Aceton Smp. 177–179,5°, $[\alpha]_D^{20} = -87,8^{\circ}$ ($c = 1$); Tartrat Smp. 176°, $[\alpha]_D^{16} = -39^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1$).

Sowohl die Base als auch das Tartrat des (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinans sind identisch mit den bereits von uns beschriebenen Verbindungen³).

(+)-1-(p-Hydroxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin. In einem 3-l-Hydrierkolben werden 243,34 g (-)-1-(p-Hydroxybenzyl)-octahydroisochinolin in 1250 cm³ Methanol suspendiert und mit 90 cm³ 38-proz. wässriger Formaldehyd-Lösung versetzt. Nach 2 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wird die nun homogene Lösung in Gegenwart von 50 g Raney-Nickel bei Normaldruck hydriert. Die zunächst sehr rasche Wasserstoffaufnahme ist nach 45–50 Min. praktisch beendet. Man trennt vom Katalysator ab und leitet bei 0° in die Lösung trockenen Chlorwasserstoff bis zur schwach kongosaurigen Reaktion ein. Beim Abdestillieren des Methanols im Vakuum bei 50–60° scheidet sich das Hydrochlorid allmählich ab und stellt zuletzt einen dicken Kristallbrei dar. Nach Nutschen, Waschen mit Aceton und Trocknen erhält man 234 g von (+)-1-(p-Hydroxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin-hydrochlorid. Aus den eingedampften Mutterlaugen erhält man nach Aufkochen mit Aceton weitere 32 g des Salzes, zusammen also 266 g (90%) Hydrochlorid, Smp. 240–241°, $[\alpha]_D^{23} = +25,7^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$). Base, Smp. 118–119°, $[\alpha]_D^{18} = +37,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$).

Beim Erwärmen des rechtsdrehenden Hydrochlorids mit der dreifachen Gewichtsmenge 100-proz. Phosphorsäure während 72 Std. erhält man (+)-3-Hydroxy-N-methylmorphinan in einer Ausbeute von ca. 50%. Das (-)-3-Hydroxy-N-methylmorphinan entsteht bei gleicher Behandlung des (-)-1-(p-Hydroxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolins³).

(-)-1-(p-Hydroxybenzyl)-2-benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (VII). 61,0 g (+)-1-(p-Hydroxybenzyl)-octahydro-isochinolin werden zusammen mit 38 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 600 cm³ abs. Benzol suspendiert. Nach Verdrängung der Luft im Kolben durch Stickstoff wird die Suspension unter Rühren zunächst ca. 20 Min. auf 80° erwärmt, dann tropfenweise innert 2 Std. mit 47 g Benzylbromid versetzt und anschliessend bei 80° Wasserbadtemperatur 4 Std. gerührt. Darauf wird die Heizung abgestellt und das Reaktionsgemisch langsam mit ca. 200 cm³ Wasser versetzt. Die Benzollösung wird nun abgetrennt, mit Wasser gewaschen, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in wenig Aceton gelöst. Unter Eiskühlung wird diese Lösung mit 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure schwach kongosauer gestellt, wobei das Hydrobromid bald auskristallisiert. Nach Stehen über Nacht bei 0°, Nutschen, Waschen mit Aceton und Trocknen erhält man 100 g (-)-1-(p-Hydroxybenzyl)-2-benzyl-octahydroisochinolin-hydrobromid, das Kristallwasser enthält und unscharf bei ca. 140° schmilzt.

Nach Trocknen im Vakuum und Umkristallisieren aus Isopropanol-Aceton erhöht sich der Smp. auf 181—182°; $[\alpha]_D^{23} = -36,6^\circ$ ($c = 1$).

| | | | |
|-----------------------|---------------|---------|-----------|
| $C_{23}H_{27}ON, HBr$ | Ber. C 66,66 | H 6,81 | Br 19,28% |
| | Gef. ,, 66,92 | ,, 6,97 | ,, 18,86% |

Die wässrige Lösung des Hydrobromids wird mit Ammoniak alkalisch gestellt, mit Äther extrahiert und die nach Einengen zurückbleibende flüssige Base in Methanol gelöst. Durch Zugabe von ca. 35 cm³ alkoholischer Salzsäure und Abdampfen des Lösungsmittels wird ein zähflüssiges Produkt erhalten, das bei Zugabe von Aceton sofort kristallisiert. Es werden so 78 g (84%) an (-)-1-(p-Hydroxybenzyl)-2-benzyl-octahydro-isochinolinhydrochlorid vom Smp. 194—196°; $[\alpha]_D^{22} = -44^\circ$ ($c = 1$), gewonnen.

(-)-3-Hydroxy-N-benzyl-morphinan (VIII). 370 g (-)-1-(p-Hydroxybenzyl)-2-benzyl-octahydro-isochinolinhydrochlorid werden mit 1850 g kristalliner¹²⁾ 99-proz. Phosphorsäure unter Stickstoff und langsamem Rühren 48 Std. auf 130—135° (Reaktionstemperatur) erwärmt. Das Reaktionsprodukt versetzt man vorsichtig mit 2000 cm³ Wasser und kocht anschliessend weitere 5 Std. am Rückfluss. Nach Abkühlen auf ca. 30° wird die phosphorsaure Lösung mit Benzol-Butanol (1:1) überschieftet und bei gutem Rühren und Eiskühlung mit konz. Ammoniak bis zur phenolphthalein-alkalischen Reaktion versetzt, wobei die Neutralisations-Temperatur 50° nicht überschreiten soll. Man trennt die Benzol-Butanol-Lösung ab, wäscht sie mit Wasser neutral und destilliert das Lösungsmittelgemisch im Wasserstrahlvakuum ab. Um das die Kristallisation störende Butanol zu entfernen, wird nun der Rückstand in ca. 500 cm³ Xylol gelöst und diese Lösung im Vakuum eingeeengt, wobei sich die Base kristallin abscheidet. Man erhält so 150 g (-)-3-Hydroxy-N-benzyl-morphinan vom Smp. 166—167°. Weitere 18 g der Base kann man nach Abtrennung eines Nebenproduktes in Form seines salicylsauren Salzes vom Smp. 226—227° erhalten. Die Ausbeute beträgt demnach 168 g (50%) an (-)-3-Hydroxy-N-benzyl-morphinan vom Smp. 166—167°. Beim Umkristallisieren aus Alkohol oder verd. Methanol steigt der Smp. auf 170—171°; $[\alpha]_D^{22} = -92,2^\circ$ ($c = 1$).

| | | | |
|------------------|---------------|---------|----------|
| $C_{23}H_{27}ON$ | Ber. C 82,84 | H 8,16 | N 4,20% |
| | Gef. ,, 82,54 | ,, 8,05 | ,, 4,19% |

(-)-3-Hydroxy-morphinan (IX). 100 g (-)-3-Hydroxy-N-benzyl-morphinan werden in 450 cm³ Eisessig gelöst und in Gegenwart von 20 g 5-proz. Palladium-Kohle bei ca. 60° unter Normaldruck hydriert. Die berechnete Menge von Wasserstoff wird in ca. 2 Std. aufgenommen, worauf die Wasserstoffaufnahme aufhört. Man nutschet vom Katalysator ab und löst den Rückstand nach Abdampfen des Eisessigs in ca. 600 cm³ Wasser. Nach Zugabe von ca. 120 cm³ Aceton wird diese Lösung unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak versetzt, wobei sich (-)-3-Hydroxy-morphinan kristallin abscheidet. Nach Nutschen und Trocknen erhält man so 66—67 g (92%) der gewünschten Base vom Smp. 260—262°; $[\alpha]_D^{20} = -41,5^\circ$ ($c = 1$). Der Vergleich mit der früher durch Abbau des (-)-3-Hydroxy-N-methyl-morphinans gewonnenen Base³⁾ bestätigte die Identität der beiden Verbindungen.

Äther und Ester des 3-Hydroxy-N-allyl-morphinans und andere N-substituierte Morphinane. Die aus den optisch aktiven 3-Hydroxy-morphinanen bereiteten Verbindungen sind in den Tab. zusammengestellt.

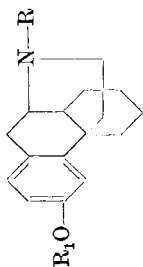
Die Substitution am Stickstoff wird im allgemeinen durch Umsetzung der sekundären Base mit dem entsprechenden Halogenid in Dimethylformamid und in Gegenwart von wasserfreiem Kaliumcarbonat durchgeführt.

Die Acyloxy-Verbindungen werden durch Umsetzung der tertiären Basen mit Säurechloriden oder Säureanhydriden, die Methyläther durch Erwärmen mit Phenyl-trimethylammonium-hydroxyd in Toluol gewonnen.

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

¹²⁾ La Fonte électrique S.A., Bex.

Tabelle 1.



| | R | R ₁ | Salze mit | Bruttoformel | Analyse | Snmp. umgelöst aus ¹³⁾ | [α] _D ²⁰ |
|-----|---|--------------------------------------|-------------|---|--|--|--|
| (-) | -CH ₂ -CH=CH ₂ | CH ₃ - | HBr | C ₂₀ H ₂₇ ON, HBr, ½H ₂ O | Ber. C 62,20 H 7,57 Br 20,65% Gef. ,, 62,38 ,, 7,62 ,, 20,93% | 227-229 ⁰ A + Ae | -50,33 ⁰ (c = 1,956 in Me) |
| (+) | -CH ₂ -CH=CH ₂ | CH ₃ - | HBr | C ₂₀ H ₂₇ ON, HBr, ½H ₂ O | | 227-229 ⁰ A + Ae | +50,3 ⁰ (c = 1,453 in Me) |
| (-) | -CH ₂ -CH=CH ₂ | CH ₃ CO- | HBr | C ₂₁ H ₂₇ O ₂ N, HBr | Ber. C 62,06 H 6,95 Br 19,66% Gef. ,, 61,79 ,, 6,81 ,, 19,38% | 212-214 ⁰ A + Ae | -43,55 ⁰ (c = 2,063 in H ₂ O) |
| (-) | -CH ₂ -CH=CH ₂ | CH ₃ CH ₂ CO- | HBr | C ₂₂ H ₂₉ O ₂ N, HBr | Ber. C 62,85 H 7,18 Br 19,05% Gef. ,, 62,47 ,, 7,21 ,, 18,86% | 228-229 ⁰ A + Ae | -40,11 ⁰ (c = 2,533 in A) |
| (-) | -CH ₂ -CH=CH ₂ | C ₆ H ₅ CO- | HCl | C ₂₆ H ₃₉ O ₂ N, HCl | Ber. C 73,65 H 7,07 Cl 8,36% Gef. ,, 73,47 ,, 7,38 ,, 8,37% | 149-150 ⁰ Ae | -47,74 ⁰ (c = 3,006 in A) |
| (-) | -CH ₂ -CH=CH ₂ | (CH ₃) ₂ NCO- | HBr | C ₂₂ H ₃₀ O ₂ N ₂ , HBr | Ber. C 60,68 H 7,18 Br 18,35% Gef. ,, 59,96 ,, 7,59 ,, 18,33% | 193-194 ⁰ Essigester | -42,8 ⁰ (c = 2,277 in H ₂ O) |
| (-) | -CH ₂ -CH=CH ₂ | (CH ₃) ₃ CCO- | D-Weinsäure | C ₂₄ H ₃₃ O ₂ N, C ₄ H ₆ O ₆ , ½H ₂ O | Ber. C 63,86 H 7,66% Gef. ,, 63,99 ,, 7,87% | 120-121 ⁰ H ₂ O | -27,0 ⁰ (c = 2,073 in H ₂ O) |
| (-) | -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₃ | H | Base | C ₂₀ H ₂₇ ON | Ber. C 80,80 H 9,16% Gef. ,, 81,02 ,, 9,33% | 154 ⁰ Ac oder Tol | |
| (-) | -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₃ | H | HBr | C ₂₀ H ₂₇ ON, HBr | Ber. C 63,50 H 7,46 Br 21,18% Gef. ,, 62,84 ,, 7,29 ,, 21,05% | 249-250 ⁰ H ₂ O | -45,5 ⁰ (c = 2,17 in H ₂ O) |

¹³⁾ A = Äthanol; Ae = Äther; Ac = Aceton; Me = Methanol; Tol = Toluol.

Tabelle 2.

| R | R ₁ | Salze mit | Bruttoformel | Analyse | Smp. umgeföst aus ¹³⁾ | [α] _D ²⁰ |
|--|---------------------|--------------|--|--|----------------------------------|--|
| (-) -CH ₂ - $\overset{\text{Br}}{\text{C}}\equiv\text{CH}_2$ | H | HBr | C ₁₉ H ₃₄ ONBr, HBr | Ber. C 51,50 H 5,68 Br 36,10% Gef. ,, 51,41 ,, 5,74 ,, 35,90% | 252-253° A | - 45,9° (c = 1,73 in A) |
| (-) -CH ₂ -CH=CHBr | H | HBr | C ₁₉ H ₃₄ ONBr, HBr ¹⁴⁾ | Ber. C 51,50 H 5,68 Br 36,10% Gef. ,, 51,24 ,, 5,72 ,, 35,99% | 234-235° A | |
| (-) -CH ₂ -CH=CHBr | CH ₃ CO- | HBr | C ₂₁ H ₂₆ O ₂ NBr, HBr ¹⁴⁾ | Ber. C 51,97 H 5,61 Br 32,94% Gef. ,, 51,97 ,, 5,60 ,, 32,90% | 233-235° A + Ae | - 25,6° (c = 2,303 in A) |
| (-) -CH ₂ -CH=CH-CH ₃ | H | Base | C ₂₀ H ₂₇ ON | Ber. C 80,78 H 9,16% Gef. ,, 80,71 ,, 9,39% | 193-195° A | Hydrobromid: Smp. 146° (aus H ₂ O) |
| (-) -CH ₂ -C≡CH | H | Base | C ₁₉ H ₂₃ ON | Ber. C 81,10 H 8,25% Gef. ,, 81,09 ,, 8,68% | 198-200° A | |
| (-) -CH ₂ -C≡CH | H | HBr | C ₁₉ H ₂₃ ON, HBr | Ber. Br 22,10% Gef. ,, 21,82% | 160-161° H ₂ O | - 63,0° (c = 2,385 in A) |
| (-) -CH ₂ -C≡CH | H | D-Weinsäure | C ₁₉ H ₂₃ ON, C ₄ H ₆ O ₆ | Ber. C 63,95 H 6,78 N 3,24% Gef. ,, 64,07 ,, 6,84 ,, 3,39% | 184° A | - 45,7° (c = 3,543 in H ₂ O) |
| (-) -CH ₂ -C≡CH | CH ₃ - | Base | C ₃₀ H ₂₅ ON | | 103-105° Butyloxid | - 95,27° (c = 2,078 in Me) |
| (-) -CH ₂ -C≡CH | CH ₃ - | Salicylsäure | C ₃₀ H ₂₅ ON, C ₇ H ₆ O ₃ | Ber. C 74,79 H 7,21 N 3,25% Gef. ,, 74,65 ,, 7,13 ,, 3,40% | 161-162° Me | |

¹⁴⁾ Aus der N-Propargyl-Verbindung durch HBr-Anlagerung.

Tabelle 3.

| R | R ₁ | Salze mit | Bruttoformel | Analyse | Smp. (Sdp.) umgelöst aus ¹³⁾ | [α] _D ²⁰ |
|-----|--|-------------|---|--|--|---|
| (-) | -CH ₂ -C≡CH | Base | C ₂₁ H ₂₅ O ₂ N | Ber. C 78,00 H 7,80 N 4,33% Gef. ,, 78,20 ,, 8,23 ,, 4,43% | 170°/0,02 mm | - 84,3° (c = 2,305 in A) |
| (-) | -CH ₂ -C≡CH | D-Weinsäure | C ₂₂ H ₂₇ O ₂ N ₂ C ₄ H ₆ O ₆ | Ber. C 64,00 H 6,82 N 2,88% Gef. ,, 63,70 ,, 7,16 ,, 2,76% | 103° A + Ae | - 32,2° (c = 2,796 in A) |
| (-) | -CH ₂ -C≡CH | D-Weinsäure | C ₂₆ H ₂₇ O ₂ N ₂ C ₄ H ₆ O ₆ 2H ₂ O | Ber. C 63,03 H 6,51 N 2,45% Gef. ,, 62,96 ,, 6,47 ,, 2,55% | 105-106° H ₂ O | - 34,4° (c = 2,602 in A) |
| (-) | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ | HBr | C ₁₉ H ₂₇ ON, HBr, ½H ₂ O ¹⁵⁾ | Ber. C 60,83 H 7,78 Br 21,34% Gef. ,, 61,03 ,, 7,85 ,, 21,18% | 195-196° H ₂ O | - 44,7° (c = 2,093 in H ₂ O) |
| (-) | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ | HBr | C ₂₀ H ₂₉ ON, HBr ¹⁵⁾ | Ber. C 63,14 H 7,89 Br 20,99% Gef. ,, 62,82 ,, 7,65 ,, 20,96% | 278-279° Me + Ae | - 35,10° (c = 2,355 in A) |
| (-) | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ | HBr | C ₂₁ H ₂₉ O ₂ N, HBr ¹⁵⁾ | Ber. C 61,79 H 7,38 Br 19,59% Gef. ,, 61,33 ,, 7,85 ,, 19,52% | 265-267° Me + Ae | - 31,6° (c = 2,227 in A) |
| (-) | -CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | HBr | C ₂₀ H ₂₉ ON, HBr ¹⁵⁾ , ½C ₂ H ₅ OH | Ber. C 62,20 H 8,25 Br 19,84% Gef. ,, 61,98 ,, 8,52 ,, 19,56% | 178-180° A + Tol | - 46,67° (c = 3,096 in A) |
| (-) | -CH ₂ COOH | Base | C ₁₈ H ₂₅ O ₃ N | Ber. C 71,82 H 7,70 N 4,65% Gef. ,, 71,44 ,, 7,58 ,, 4,54% | 265-267° Dioxan-H ₂ O | - 68,8° (c = 2,5 in H ₂ O) (als Na-Salz) |
| (-) | -CH ₂ COCH ₃ | HBr | C ₁₉ H ₂₅ O ₂ N, HBr | Ber. C 60,00 H 6,89 Br 21,01% Gef. ,, 59,78 ,, 7,02 ,, 20,71% | 248-249° A + Ae | - 33,2° (c = 2,171 in Me) |

15) Katalytische Hydrierung der entsprechenden N-Alkenyl-Verbindung.

Tabelle 4.

| | R | R ₁ | Salze mit | Bruttoformel | Analyse | Smp. umgeliöst aus ¹³⁾ | [α] _D ²⁰ |
|-----|---|----------------|--------------|---|---|--------------------------------------|--|
| (-) | -CH ₂ -CHOH-CH ₃ | H | HBr | C ₁₉ H ₂₇ O ₂ N ₄ ·HBr ¹⁶⁾ | Ber. C 59,65 H 7,38 Br 20,98% Gef. „ 59,72 „ 7,39 „ 20,97% | 210-212° Isoprop. A | |
| (-) | -CH ₂ -CH ₂ -COOC ₂ H ₅ | H | D-Weinsäure | C ₂₁ H ₂₉ O ₃ N ₄ C ₄ H ₆ O ₆ , ½C ₂ H ₅ OH | Ber. C 60,50 H 7,42% Gef. „ 60,21 „ 7,21% | 172-173° A | -28,75° (c = 1,201 in H ₂ O) |
| (-) | -CH ₂ -CH ₂ -COOC ₂ H ₅ | H | Salicylsäure | C ₂₁ H ₂₉ O ₃ N ₄ C ₇ H ₆ O ₃ | Ber. C 69,83 H 7,33% Gef. „ 69,58 „ 7,32% | 192-193° A | |
| (-) | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ OH | H | Base | C ₁₉ H ₂₇ O ₂ N | Ber. C 75,71 H 9,03% Gef. „ 75,32 „ 8,84% | 174-175° Ac | -57,22° (c = 1,536 in Me) |
| (-) | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ OH | H | D-Weinsäure | 2C ₁₉ H ₂₇ O ₂ N ₄ C ₄ H ₆ O ₆ | Ber. C 66,69 H 8,03% Gef. „ 66,29 „ 8,43% | 245-246° A | |
| (-) | -CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ | H | Base | C ₂₂ H ₃₄ ON ₂ | Ber. C 77,12 H 10,03 N 8,18% Gef. „ 77,01 „ 10,12 „ 7,95% | 156° Me + H ₂ O | -72,5° (c = 2,407 in Me) |

¹⁶⁾ Katalytische Hydrierung der N-Acetyl-Verbindung.

SUMMARY.

1-(p-Hydroxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isoquinoline has been resolved into the optical antipodes, from which any desired optically active 3-hydroxy-morphinan substituted at the nitrogen atom can easily be obtained. The (-)-3-hydroxy-N-allyl-morphinan thus obtained as well as its ethers and ester counteract the effect of opiates and other potent narcotics. Given in adequate small doses they are able to relieve undesirable side effects.

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

50. Umwandlung von C-Dihydro-toxiferin in C-Calebassin (=C-Toxiferin II).

18. Mitteilung über Curare-Alkaloide aus Calebassen¹⁾

von **H. Asmis, H. Schmid** und **P. Karrer**.

(26. I. 56.)

Wie kürzlich gezeigt wurde¹⁾, ist das Calebassenalkaloid C-Dihydro-toxiferin wie andere untersuchte Calebassenalkaloide (Mavacurin, Fluorocurin usw.) ein β -Carbolinderivat. Es zeichnet sich nicht nur durch hohe Toxizität, sondern auch durch grosse Reaktionsfähigkeit aus. So konnte es früher durch sehr verdünnte Salzsäure in das C-Alkaloid D verwandelt werden²⁾. Sein Absorptionsspektrum ist demjenigen eines 3,3-Dialkyl-2-methylen-indolins ähnlich³⁾.

Es ist nun gelungen, dieses wichtige Calebassenalkaloid C-Dihydro-toxiferin in ziemlich glatt verlaufender Reaktion in C-Calebassin (= C-Toxiferin II), ein anderes Hauptalkaloid mancher Calebassen und Strychnosrinden, umzuwandeln. Diese Überführung erfolgt, wenn man Dihydro-toxiferinchlorid mit einem Gemisch von Essigsäure und Pyridin 7 Std. bei Gegenwart von Luftsauerstoff auf 120–130° erhitzt. Sie tritt nicht ein, wenn Sauerstoff fehlt, und sie liess sich auch nicht durch Erhitzen von C-Dihydro-toxiferinchlorid in alkoholischer oder wässriger Lösung bei Gegenwart von Sauerstoff durchführen.

Es handelt sich daher anscheinend um eine durch Säure-Basen-Katalyse bewirkte Umwandlung, die mit einem Oxydationsvorgang verbunden ist. C-Dihydro-toxiferin ist Sauerstoff-frei, C-Calebassin

¹⁾ 17. Mitteilung: *Helv.* **38**, 1661 (1955).

²⁾ *H. Asmis, E. Bächli, H. Schmid & P. Karrer*, *Helv.* **37**, 1993 (1954).

³⁾ *J. Kebrle, H. Schmid, P. Waser & P. Karrer*, *Helv.* **36**, 102 (1953).