

## SUMMARY

Zeaxanthin and physalinen have been synthesized from acetoxy-iso-C<sub>19</sub>-aldehyde and acetylene following the scheme C<sub>19</sub> + C<sub>2</sub> + C<sub>19</sub> = C<sub>40</sub>. The acetoxy-iso-C<sub>19</sub>-aldehyde was obtained from isophorone via keto-iso-C<sub>14</sub>-aldehyde to which the chain lengthening procedure of our  $\beta$ -carotene synthesis was applied, using vinyl ether and propenyl ether. The optically inactive synthetic compounds have the same melting points as the natural products, the absorption spectra of the solutions are identical, and the mixed melting points show no depression.

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

**238. Hydroxy-Morphinane.**

10. Mitteilung<sup>1)</sup>.

**Über ein Photooxydationsprodukt  
von (+)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan**

von **O. Häfliger**, **A. Bossi**, **L. H. Chopard-dit-Jean**, **M. Walter** und **O. Schnider**.

(12. X. 56.)

Bekanntlich bereitet die Herstellung stabiler pharmazeutischer Zubereitungen von Alkaloiden der Morphingruppe wegen der Oxydationsempfindlichkeit dieser Pharmaka Schwierigkeiten<sup>2)</sup>. Dies gilt auch für Lösungen von Morphinanverbindungen. Nur wenn diese absolut frei von Sauerstoff sind, was zweckmässig durch Begasen mit reinem Stickstoff oder reinem Kohlendioxyd erreicht wird, kann die Bildung von Oxydationsprodukten vermieden werden. Die Oxydationsgeschwindigkeit wird wesentlich beeinflusst durch Licht, die Wasserstoffionenkonzentration und die Art der Substitution in 3-Stellung. Die systematische Untersuchung hat nämlich ergeben, dass 3-Hydroxy-N-alkyl-morphinane viel weniger oxydationsempfindlich sind als ihre entsprechenden O-Methyläther, und für letztere wurde gefunden, dass die Photooxydation mit zunehmender Acidität der Lösung schneller wird. Obwohl diese Feststellungen für alle untersuchten Morphinanabkömmlinge gelten, soll im folgenden nur über die diesbezüglichen Erfahrungen mit (+)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan (I)<sup>3)</sup> berichtet werden. Die Bildung von Zersetzungsprodukten

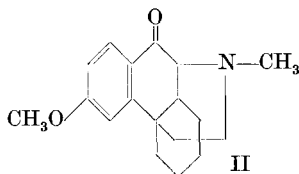
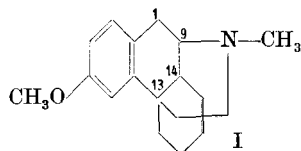
<sup>1)</sup> 9. Mitteilung: *A. Bossi & O. Schnider*, *Helv.* **39**, 1376 (1956).

<sup>2)</sup> Vgl. z. B. *P. Girard*, *Ann. Pharm. Franc.* **8**, 571 (1950); *C. G. Van Arkel*, *Pharm. Weekblad* **85**, 319 (1950); *N. Thörn & A. Agren*, *Svensk farm. Tidskr.* **55**, 61 (1951); *E. Gundersen & J. Morch*, *Dansk. Tidskr. Farm.* **29**, 181 (1955).

<sup>3)</sup> Handelsname des Hydrobromids: Romilar (Roche).

macht sich beim Stehenlassen von Lösungen dieser Substanz am Tageslicht schon äusserlich durch allmählich intensiver werdende Gelbfärbung bemerkbar. Das Mass der Oxydation lässt sich leicht mit UV.- oder IR.-Absorptionsmessungen, durch Kontrolle des optischen Drehvermögens oder vermittels Papierchromatographie verfolgen. Besonders die bei uns gebräuchliche Art der papierchromatographischen Analyse<sup>4)</sup> erwies sich erneut als sehr zweckdienlich, da damit eindeutig festgestellt werden konnte, dass diese gelbe Lösung neben viel unverändertem Material eine neue Komponente vom Rf-Wert 0,9 enthielt, die sich bei Sichtbarmachung mit Jodplatinatreagens grau färbte.

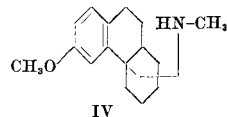
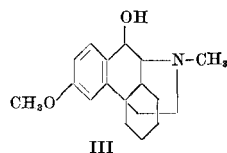
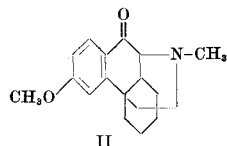
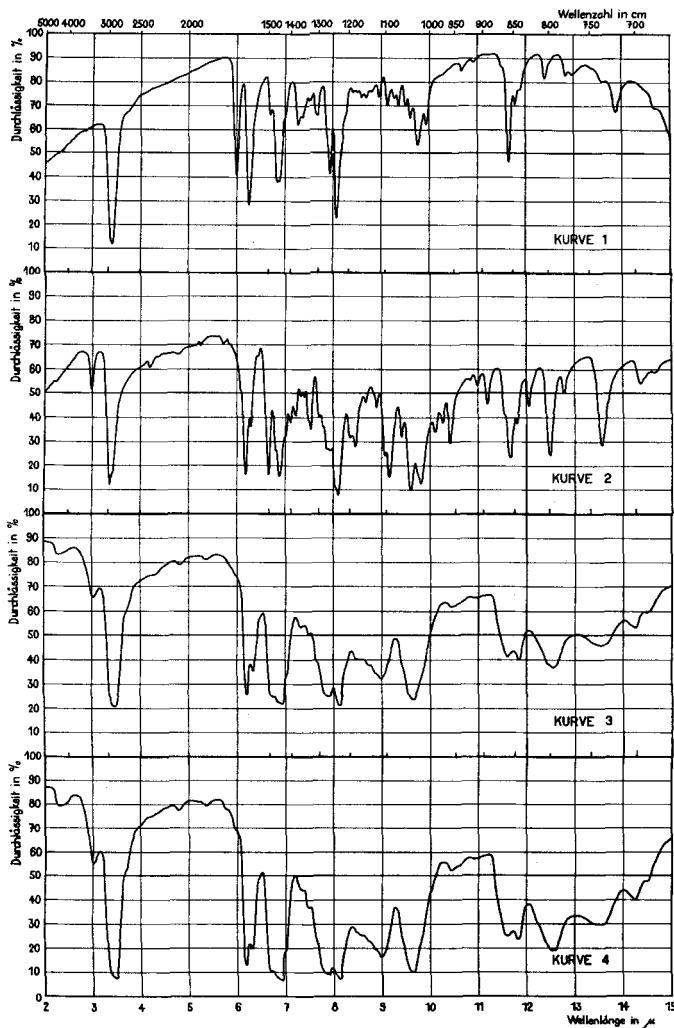
Wie im experimentellen Teil ausführlich beschrieben, konnte bei intensiver Belichtung das gewünschte Oxydationsprodukt in ca. 10% Ausbeute gewonnen werden. Die reine Verbindung bestand aus hellgelben Prismen vom Smp. 189—190° und der Formel C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N (Ausgangsmaterial C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ON). Das Molekulargewicht liess sich durch eine Molekulargewichtsbestimmung bestätigen. Die Verbindung ist eine schwache Base, pK<sub>a</sub> = 4,9 ± 0,1. Auffällig war die gegenüber dem Ausgangsmaterial stark negative Verschiebung des optischen Drehvermögens<sup>5)</sup>. Als Derivate liessen sich leicht ein Jodmethylat vom Smp. 243° und ein Oxim vom Smp. 265° gewinnen. Weitere Hinweise auf die Konstitution der Verbindung ergaben sich aus dem UV.-Spektrum, das eindeutig auf eine Konjugation zwischen dem substituierten aromatischen Ring und der neu eingetretenen Sauerstofffunktion hinweist. Das IR.-Spektrum (Kurve 1) zeigt bei 5,98 μ eine Bande, die einer Carbonyl-Gruppe zugeordnet werden muss. Die langwellige Lage dieser Bande und die ungewöhnlich starke Intensität der ersten Bande des substituierten Benzol-Kernes bei 6,24 μ weisen ebenfalls auf Konjugation hin. Im 3μ-Gebiet sind keine NH- oder OH-Banden vorhanden, und in Übereinstimmung damit findet man keinen aktiven Wasserstoff. Setzt man voraus, dass der Tetracyclus des optisch aktiven Morphinans nicht geändert wurde, so ergäbe sich damit als Konstitution für das Photooxydationsprodukt diejenige eines 3-Methoxy-10-oxo-N-methyl-morphinans (II).



<sup>4)</sup> A. Bossi, O. Häfliger & O. Schnider, *Arzneim.-Forsch.* **5**, 62 (1955).

<sup>5)</sup> Eine Klassifizierung der Substanzen dieser Reihe auf Grund des Drehvermögens ist schwierig, da oft Drehungsumkehr eintritt. Wir bezeichnen als Laevo-Reihe immer diejenige, welche sich vom (-)-3-Hydroxy-N-methyl-morphinan, resp. seinem ebenfalls (-)-drehenden O-Methyläther ableitet. Die optischen Antipoden gehören sinngemäss zur Dextro-Reihe.

Diese Annahme verdient vor allem im Zusammenhang mit kürzlich publizierten Ergebnissen von *H. Rapoport*<sup>6)</sup>7) Interesse, der durch Chromsäureoxydation von Codein und einer grossen Zahl anderer Morphin-Alkaloide in 10-Stellung hydroxylierte Verbindungen erhalten hat. Es schien deshalb zweckmässig, die von *H. Rapoport* in der natürlichen Alkaloidreihe durchgeführten Oxydationsversuche auf das (+)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan (I) zu übertragen. Dabei mussten wir die unerwartete Feststellung machen, dass unter den angewandten Bedingungen nicht eine hydroxylierte Verbindung, sondern direkt und



Kurve 3: IV aus II  
Kurve 4: IV aus I

<sup>6)</sup> *H. Rapoport & J. W. Stevenson*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1796 (1954).

<sup>7)</sup> *H. Rapoport & S. Masamune*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4330, 6359 (1955).

in guter Ausbeute das Photooxydationsprodukt vom Smp. 189–190° entsteht. Es war deshalb notwendig, die Konstitution des letzteren auf chemischem Wege sicherzustellen.

Eine einfache Verknüpfung mit Verbindungen bekannter Konstitution der Morphinanreihe gelang nach vielen negativen Versuchen durch energische Reduktion des reinen Photooxydationsproduktes mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid in Äther. Dabei wurde ein Basengemisch erhalten, aus welchem nach Stehenlassen mit alkoholisch-ätherischer Salzsäure eine opt. aktive Komponente als kristallines Hydrochlorid vom Smp. 180–182° abgetrennt werden konnte. Wie später gezeigt wird, handelt es sich um ein 10-Hydroxy-morphinan. Aus den Mutterlaugen liess sich als zweite Verbindung (+)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan (I) isolieren. Damit dürfte die für das Photooxydationsprodukt angenommene Konstitution als 3-Methoxy-10-oxo-N-methyl-morphinan (II) richtig sein<sup>8)</sup>.

Das kristalline Hydrochlorid vom Smp. 180–182° ist papierchromatographisch rein ( $R_f = 0,45$ ) und das IR.-Spektrum (Kurve 2) der daraus gewonnenen opt. akt. Base ( $pK_a = 8,5 \pm 0,1$ ) vom Smp. 135° weist bei  $3,11 \mu$  eine starke Bande auf, die auf die Anwesenheit einer OH-Gruppe schliessen lässt. Da dieser basische Alkohol durch Oxydation mit Chromsäure leicht in das Photooxydationsprodukt zurückgeführt wird, darf seine Konstitution als opt. akt. 3-Methoxy-10-hydroxy-N-methyl-morphinan (III) angenommen werden. Dass es sich beim Alkohol III vermutlich um dasjenige Epimere handelt, welches die Hydroxylgruppe in 10-Stellung cis-ständig zur Dreierbrücke C-9/C-13 besitzt<sup>9)</sup>, geht aus der Tatsache hervor, dass III nicht nur gegenüber der weiteren Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid beständig ist, sondern auch katalytisch nicht reduziert werden kann<sup>10)</sup>.

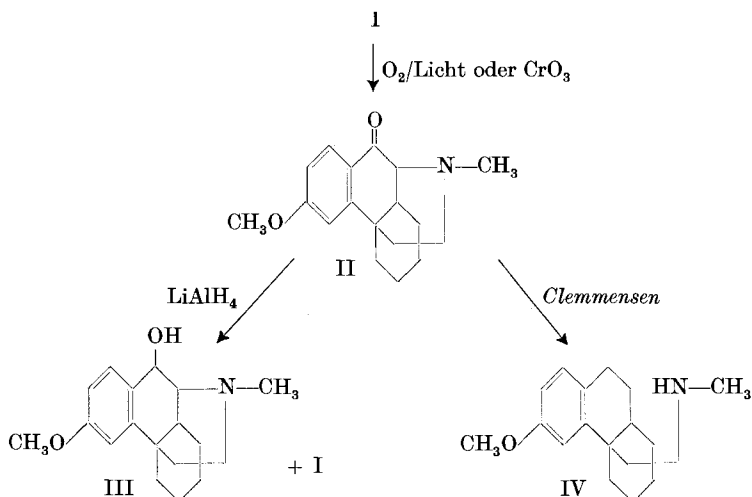
Unter der grossen Zahl der mit dem Photooxydationsprodukt ausgeführten Reaktionen verdient noch die Reduktion nach *Clemmensen* Interesse, bei welcher man unter Eliminierung der Sauerstofffunktion

<sup>8)</sup> Obwohl eine Eliminierung einer Sauerstofffunktion mit Lithiumaluminiumhydrid eine bis anhin wenig bekannte Reaktion darstellt, so erlaubt doch die eindeutige Identifizierung des in guter Ausbeute entstandenen Morphinans I die Schlussfolgerung, dass das tetracyclische Ringsystem von I weder bei der Oxydation zu II noch bei der nachfolgenden Reduktion geändert wurde.

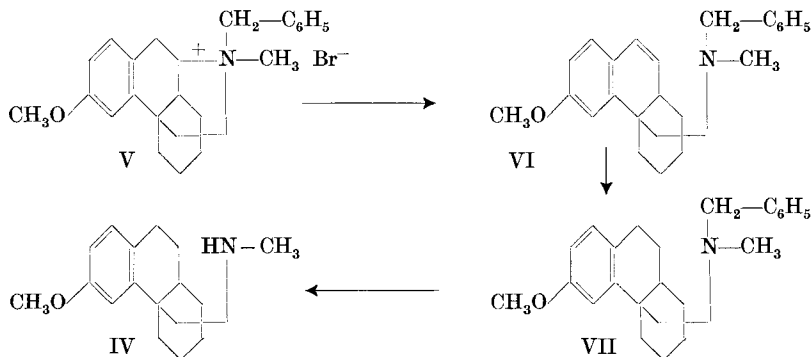
<sup>9)</sup> *H. Rapoport* hat im Falle der beiden epimeren 10-Hydroxy-dihydro-desoxycodine darauf hingewiesen<sup>7)</sup>, dass die Lage der Hydroxylbande im IR.-Spektrum bei  $3,0 \mu$  für das cis-Epimere (OH-Gruppe an C-10, bezüglich Substituent an C-9) charakteristisch ist. Hinzu kommen als weitere Hinweise für die cis-Stellung die Nichthydrierbarkeit, die leichte Oxydation mit Chromsäure zu einem Keton und der  $pK_a$ -Wert (9,41 im Falle von cis-10-Hydroxy-dihydro-desoxy-codein).

<sup>10)</sup> Die Reduktion des Photooxydationsproduktes mit Lithiumaluminiumhydrid zu I und III scheint nicht stereospezifisch zu sein und im Falle von I über das nicht gefasste epimere trans-Carbinol zu verlaufen. Dass die trans-ständige Hydroxylgruppe in 10-Stellung leicht eliminiert wird, hat *H. Rapoport* im Falle von trans-10-Hydroxy-dihydro-desoxy-codein durch katalytische Reduktion zur Desoxyverbindung bewiesen.

in 10-Stellung und Ringöffnung zwischen C-9 und dem tertiären Stickstoffatom ein opt. akt. 3-Methoxy-13-( $\beta$ -methylamino-äthyl)-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-phenanthren (IV) erhält<sup>11</sup>). Das letztere



wurde als Pikrat vom Smp. 160–161<sup>0</sup> gefasst und unterscheidet sich im Papierchromatogramm von 3-Methoxy-N-methyl-morphinan nur auf Grund der verschiedenartigen Farbtonung bei der Sichtbarmachung mit Jodplatinatreagens. Der Konstitutionsbeweis gelang durch folgende eindeutige Synthese:



Das Brombenzylat V von (+)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan wurde dem *Hofmann*'schen Abbau unterworfen, wobei die Desbase VI

<sup>11</sup>) Wir nehmen an, dass bei der Reduktion nach *Clemmensen* primär eines der beiden möglichen epimeren Carbinole gebildet wird<sup>12</sup>), welches dann eine säurekatalysierte Hydraminspaltung erleidet. Die reduktive Eliminierung der Sauerstofffunktion in 10-Stellung der entstandenen tricyclischen Verbindung ergibt IV.

<sup>12</sup>) Vgl. z. B. *J. H. Brewster*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 6364 (1954); *J. H. Brewster*, *J. Patterson & D. A. Fidler*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 6368 (1954).

erhalten wurde. Die Konjugation der neu entstandenen Doppelbindung mit dem aromatischen Ring in VI ergibt sich aus dem UV.-Spektrum<sup>13</sup>). Die katalytische Hydrierung von VI führt zur Octahydro-Verbindung VII, die in Form des kristallinen Hydrobromides gefasst werden konnte. Bei der katalytischen Entbenzylierung von VII wird IV erhalten. Das Pikrat von IV vom Smp. 160–161° ist nach Smp. und Mischprobe mit demjenigen des *Clemmensen*-Reduktionsproduktes identisch. Die aus den beiden Pikraten gewonnenen sekundären, opt. akt. Basen besitzen die gleichen optischen Drehwerte, und ihre IR.-Spektren (Kurven 3 und 4) sind gleich.

Die analog mit dem optischen Antipoden von I, dem (-)-3-Methoxy-N-methylmorphinan durchgeführten Oxydationsversuche mit Chromsäure führten zum opt. akt. 3-Methoxy-10-oxo-N-methylmorphinan der Laevo-Reihe, vom Smp. 189–190°,  $[\alpha]_D^{20} = +140^\circ$  (in  $\text{CHCl}_3$ ). Bei der Reduktion mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid wird daraus, neben der ursp. Desoxobase, dem (-)-3-Methoxy-N-methylmorphinan, der optische Antipode von III in Form seines Hydrochlorides erhalten.

Die pharmakologische Untersuchung der opt. akt. Morphinanverbindungen mit einer Sauerstofffunktion in 10-Stellung ergab, dass die Einführung sowohl einer Carbonyl- wie auch einer cis-ständigen Hydroxyl-Gruppe in der Laevo-Reihe mit einer starken Abschwächung der analgetischen Wirkung verbunden ist. Die optischen Antipoden besitzen kaum mehr hustenlindernde Wirkung<sup>14</sup>).

### Experimenteller Teil<sup>15</sup>).

#### Photooxydation von (+)-3-Methoxy-N-methyl-morphinanhydrobromid (I, HBr)

(-)-3-Methoxy-10-oxo-N-methyl-morphinan (II): 1000 cm<sup>3</sup> einer 1-proz. wässrigen Lösung von (+)-3-Methoxy-N-methyl-morphinanhydrobromid werden unter Rühren während 30 Min. mit Sauerstoff begast, dann wird die Lösung gleichmässig auf 8 *Erlenmeyer*-Kolben von je 500 cm<sup>3</sup> Inhalt verteilt und auf weisser Unterlage 3 Tage dem Sonnenlicht ausgesetzt. Anschliessend vereinigt man die Kolbeninhalte, versetzt mit 100 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure, wäscht mit Äther und stellt die salzsaure Lösung mit Ammoniaklösung auf pH 9,3 ein. Der ausgefallene Niederschlag wird nach dreistündigem Stehen filtriert, getrocknet, dreimal aus Aceton umgelöst und anschliessend im Hochvakuum (0,1 mm, 180°) sublimiert. Man erhält 1,13 g blassgelbe Prismen vom Smp. 189–190°,  $[\alpha]_D^{19} = -142^\circ$  (c = 3,0 in  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{24} = -1,3^\circ$  (c = 2,0 in 2-n. HCl),  $\text{pK}_a = 4,9 \pm 0,1$ . Das UV.-Absorptionsspektrum zeigt Maxima bei 233 m $\mu$ , log  $\epsilon = 4,08$ , und 288 m $\mu$ , log  $\epsilon$

<sup>13</sup>) A. Grüssner, J. Hellerbach, A. Brossi & O. Schneider, *Helv.* **39**, 1371 (1956), beschreiben den analogen Abbau mit dem Jodmethylat.

<sup>14</sup>) Die pharmakologischen Untersuchungen wurden in unserer medizinischen Abteilung von Frl. Dr. H. Besendorf und Dr. H. Bächtold ausgeführt.

<sup>15</sup>) Alle Smp. sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden in alkoholischer Lösung mit einem Beckman-Spektrophotometer Modell DU, die IR.-Spektren mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer Modell 21 mit NaCl-Optik aufgenommen. Die optischen Drehungen wurden mit einem Rohr von 1 dm Länge gemessen. Alle  $\text{pK}_a$ -Werte wurden potentiometrisch ermittelt, wozu ca. 5 Mikroäquivalente der Substanz in 0,5 cm<sup>3</sup> 85-proz. Cellosolve mit 0,1-n. Titrierlösungen titriert wurden.

= 4,18. IR.-Spektrum s. Kurve 1. Im Papierchromatogramm<sup>16)</sup> wird ein Rf-Wert von 0,94 ermittelt, die Sichtbarmachung mit Jodplatinatlösung ergibt graue Flecken.

$C_{18}H_{23}O_2N$  Ber. C 75,75 H 8,12 N 4,91  $OCH_3$  10,87% Mol.-Gew.<sup>17)</sup> 285,37  
Gef. „ 75,60 „ 8,23 „ 5,08 „ 10,44% „ 286

Jodmethylat: 1,2 g (-)-10-Oxo-Verbindung II werden in 40 cm<sup>3</sup> Aceton mit 2 cm<sup>3</sup> Methyljodid 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen wird aus Aceton-Äther umgelöst. Man erhält 1,3 g farblose Prismen vom Smp. 243–245°. Die Verbindung löst sich klar in Wasser und 1-n. Natronlauge.  $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ$  (c = 1,0 in H<sub>2</sub>O). Das UV.-Spektrum zeigt ein Maximum bei 303 m $\mu$ , log  $\epsilon = 4,22$ .

$C_{19}H_{26}O_2NJ$  Ber. C 53,40 H 6,13 J 29,70%  
Gef. „ 52,94 „ 6,20 „ 29,52%

Oxim: 200 mg (-)-10-Oxo-Verbindung II in 4 cm<sup>3</sup> Pyridin-Alkohol-Gemisch (1:1) werden mit 200 mg Hydroxylamin-hydrochlorid 50 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Verdünnen mit Wasser fällt man mit Ammoniaklösung, filtriert und löst zweimal aus Alkohol um. Smp. 265°.

$C_{18}H_{24}O_2N_2$  Ber. C 71,96 H 8,06% Gef. C 72,01 H 8,07%

#### Oxydation von (+)- und (-)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan mit Chromsäure.

(-)-3-Methoxy-10-oxo-N-methyl-morphinan (II) aus I: 20 g (+)-Base I werden unter Rühren in eine Lösung von 9 g Chromtrioxyd in 3,5 l 1-n. Schwefelsäure eingetragen. Dazu tropft man bei Raumtemperatur innert 6 Std. 500 cm<sup>3</sup> 10-n. Schwefelsäure. Nach dem Stehen über Nacht wird mit Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Der nach dem Einengen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird in 1-n. Salzsäure gelöst und das chloroformlösliche Hydrochlorid mit Chloroform extrahiert. Nach dem Einengen der Extrakte, Lösen in Wasser und Alkalischstellen mit Ammoniaklösung erhält man ein kristallines Produkt, welches nach dem Umlösen aus Methanol 16 g blaugelbe Prismen liefert. Eine im Hochvakuum (0,1 mm, 180°) sublimierte Probe schmilzt bei 189–190°,  $[\alpha]_D^{20} = -140^\circ$  (c = 1,5 in CHCl<sub>3</sub>), Rf = 0,9. Das Präparat ist in allen Belangen mit dem Photooxydationsprodukt II identisch.

(+)-3-Methoxy-10-oxo-N-methyl-morphinan: Analog liefert die Oxydation von (-)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan<sup>18)</sup> mit Chromsäure das (+)-3-Methoxy-10-oxo-N-methyl-morphinan. Eine aus Benzol umgelöste und im Hochvakuum (0,1 mm, 180°) sublimierte Probe schmilzt bei 188–189° (blaugelbe Prismen),  $[\alpha]_D^{20} = +140^\circ$  (c = 1,5 in CHCl<sub>3</sub>), Rf = 0,9. Das UV.-Spektrum zeigt Maxima bei 231 m $\mu$ , log  $\epsilon = 4,04$ , und 288 m $\mu$ , log  $\epsilon = 4,16$ .

$C_{18}H_{23}O_2N$  Ber. C 75,75 H 8,12% Gef. C 75,85 H 8,17%

#### Reduktion von (-)- und (+)-3-Methoxy-10-oxo-N-methyl-morphinan mit Lithiumaluminiumhydrid.

(-)-3-Methoxy-10-hydroxy-N-methyl-morphinan (III) aus II: Eine Suspension von 10 g papierchromatographisch reiner 10-Oxo-Verbindung II in 1000 cm<sup>3</sup> Äther wird mit 7 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach der Zersetzung mit Wasser dekantiert man und schlämmt die Hydroxyde mit Chloroform auf. Äther und Chloroformlösung werden vereinigt und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Der Rückstand, in Aceton gelöst, wird mit alkoholischer Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion und dann mit Äther versetzt. Es kristallisieren 4,5 g eines Hydrochlorids, das nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther bei 180–182° unter vorherigem Sintern

<sup>16)</sup> Ausführung vgl. 4). Das Papier wurde mit Pufferlösung von pH 6,3 imprägniert. Verwendung fand das Laufmittel B.

<sup>17)</sup> Durch Bestimmung der Schmelzpunktniedrigung mit cis-Hexahydro-p-aminobenzoensäurelactam.

schmilzt,  $[\alpha]_D^{20} = +14^{\circ}$  ( $c = 1,5$  in  $\text{CHCl}_3$ ). Das UV.-Spektrum zeigt ein Maximum bei  $230 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,91$ , und ein Doppelmaximum bei  $278/285 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,24$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}, \text{HCl}, \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	Ber. C 64,80	H 8,18	Cl 10,65%
	Gef. ,, 64,78	,, 8,32	,, 10,71%

Die aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorids durch Versetzen mit Sodalösung erhaltene Base III schmilzt nach dem Umlösen aus Methanol-Wasser und Sublimieren im Hochvakuum (0,001 mm,  $127^{\circ}$ ) bei  $136^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -18^{\circ}$  ( $c = 1,8$  in  $\text{CHCl}_3$ ),  $\text{Rf} = 0,45$ ,  $\text{pK}_a = 8,5 \pm 0,1$ . IR.-Spektrum s. Kurve 2.

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$	Ber. C 75,22	H 8,77%	Gef. C 75,30	H 8,71%
--	--------------	---------	--------------	---------

Die Oxydation der freien Base vom Smp.  $136^{\circ}$  mit Chromsäure führt in quantitativer Ausbeute zu (—)-3-Methoxy-10-oxo-N-methyl-morphinan (II) zurück.

Die Kristallisationsmutterlaugen des Hydrochlorids von III werden nach dem Alkalisstellen mit Ammoniaklösung mit Äther extrahiert. Nach dem Einengen der Ätherlösung kristallisieren 4 g (+)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan vom Smp.  $107^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +65^{\circ}$  ( $c = 2,0$  in  $\text{CHCl}_3$ ). Die Verbindung ist mit I in allen Belangen identisch.

(+)-3-Methoxy-10-hydroxy-N-methyl-morphinan: In Analogie zu den Versuchen in der Dextro-Reihe liefert die Reduktion von (+)-3-Methoxy-10-oxo-N-methyl-morphinan der Laevo-Reihe mit  $\text{LiAlH}_4$  ein (+)-3-Methoxy-10-hydroxy-N-methyl-morphinan. Dessen Hydrochlorid schmilzt nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther bei  $180\text{--}181^{\circ}$  unter vorherigem Sintern,  $[\alpha]_D^{20} = -14^{\circ}$  ( $c = 1,5$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}, \text{HCl}, \text{H}_2\text{O}$	Ber. C 63,24	H 8,26	Cl 10,38%
	Gef. ,, 63,15	,, 7,98	,, 10,42%

Die aus dem Hydrochlorid gewonnene Base zeigt die spez. Drehung  $[\alpha]_D^{20} = +18^{\circ}$  ( $c = 1,8$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen in der Dextro-Reihe kann aus den Mutterlaugen der Hydrochlorid-Kristallisation das kristalline (—)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan erhalten werden. Die im Hochvakuum sublimierte Probe (0,1 mm,  $95^{\circ}$ ) vom Smp.  $105\text{--}107^{\circ}$  ist mit einem auf anderem Wege gewonnenen Produkt<sup>18)</sup> identisch.

#### Reduktion von (—)-3-Methoxy-10-oxo-N-methyl-morphinan (II) nach Clemmensen.

(—)-3-Methoxy-13-( $\beta$ -methylamino-äthyl)-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-phenanthren (IV) aus II: 570 mg (—)-Oxo-Verbindung II werden in  $12,5 \text{ cm}^3$  20-proz. Salzsäure gelöst und mit 6 g amalgamiertem Zink 8 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Filtrieren wird mit Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Die nach dem Einengen erhaltenen basischen Produkte liefern nach dem Versetzen mit einer alkoholischen Pikrinsäurelösung 300 mg kristallines *Pikrat*. Smp. nach zweimaligem Umlösen aus Alkohol-Wasser  $160\text{--}161^{\circ}$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ON}, \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$	Ber. C 57,36	H 6,08%	Gef. C 57,02	H 6,18%
---	--------------	---------	--------------	---------

Die aus dem *Pikrat* vom Smp.  $160\text{--}161^{\circ}$  durch Verteilen zwischen Chloroform und 2-n. Natronlauge erhaltene Base destilliert im Hochvakuum (0,005 mm) bei  $140\text{--}150^{\circ}$  (Badtemperatur),  $[\alpha]_D^{20} = -4,6^{\circ}$  ( $c = 2,3$  in  $\text{CHCl}_3$ ),  $\text{pK}_a = 9,0 \pm 0,1$ , IR.-Spektrum s. Kurve 3,  $\text{Rf} = 0,5\text{--}0,56$  (Farbe bei der Sichtbarmachung mit Jodplatinatreagens lachsrot).

Synthese von (—)-3-Methoxy-13-( $\beta$ -methylamino-äthyl)-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-phenanthren (IV) aus I.

(+)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan-brombenzylat (V): 26 g (+)-Morphinanbase I werden in  $70 \text{ cm}^3$  Aceton gelöst und mit einer Lösung von 17 g frisch destilliertem Benzylbromid in  $30 \text{ cm}^3$  Aceton versetzt. Nach dem Stehen über Nacht filtriert

<sup>18)</sup> O. Schnider & A. Grüssner, Helv. **34**, 2211 (1951).



man und löst aus Alkohol-Äther um: 26 g Brombenzylat V vom Smp. 233—235°,  $[\alpha]_D^{25} = +46^\circ$  ( $c = 2,0$  in  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ONBr}$  Ber. Br 18,06% Gef. Br 17,87%

(-)-3-Methoxy-13-( $\beta$ -methylbenzylamino-äthyl)-5,6,7,8,13,14-hexahydro-phenanthren-hydrobromid (VI, HBr): 20 g Brombenzylat V, in 300  $\text{cm}^3$  warmem Wasser suspendiert, werden mit 10 g Silberoxyd 24 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach dem Filtrieren durch ein Kohlefilter engt man ein und erhitzt den Rückstand 30 Min. im Ölbad auf 160—170° Aussentemperatur. Die ätherlöslichen Teile werden in Aceton gelöst und mit wässriger 48-proz. Bromwasserstoffsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Das kristalline Hydrobromid wird nach dem Filtrieren und Trocknen aus n-Butanol-Äther umgelöst. Die Ausbeute beträgt 15,0 g feine Nadeln vom Smp. 178—180°,  $[\alpha]_D^{25} = -72^\circ$  ( $c = 2,0$  in Methanol). UV.-Spektrum: Maximum bei 272  $\text{m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,14$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ON, HBr}$  Ber. C 67,86 H 7,29% Gef. C 67,71 H 7,46%

(+)-3-Methoxy-13-( $\beta$ -methylbenzylamino-äthyl)-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-phenanthren-hydrobromid (VII, HBr): 2,2 g Hydrobromid von VI werden in 100  $\text{cm}^3$  Eisessig gelöst und über 100 mg vorhydriertem Platinoxydkatalysator hydriert. Im Verlaufe von 1 Std. nimmt die Lösung 150  $\text{cm}^3$  Wasserstoff auf. Nach dem Filtrieren und Einengen wird aus Alkohol-Äther kristallisiert und zweimal aus Wasser umgelöst. 1,3 g Nadeln vom Smp. 188—190°,  $[\alpha]_D^{25} = +11^\circ$  ( $c = 2,0$  in Methanol). UV.-Spektrum: Maximum bei 280  $\text{m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,46$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ON, HBr}$  Ber. C 67,55 H 7,71%  
Gef. „ 67,13 „ 7,63%

(-)-3-Methoxy-13-( $\beta$ -methylamino-äthyl)-5,6,7,8,10,13,14-octahydro-phenanthren (IV). 400 mg Base VII werden in 20  $\text{cm}^3$  Eisessig gelöst und über 400 mg 5-proz. Palladiumkohle bei 60—70° hydriert. Im Verlaufe von 15 Min. ist die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Filtrieren wird eingeeengt und mit wässrig-alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt. Das kristalline Pikrat schmilzt nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser bei 160—161°. Das Pikrat gibt mit dem durch *Clemmensen*-Reduktion von (-)-10-Oxo-Base II dargestellten Pikrat im Misch-Smp. keine Depression. Die aus dem Pikrat durch Verteilen zwischen Chloroform und 2-n. Natronlauge gewonnene Base wurde im Hochvakuum destilliert.  $[\alpha]_D^{25} = -3,5^\circ$  ( $c = 3,4$  in  $\text{CHCl}_3$ ),  $\text{pK}_a = 9,08 \pm 0,1$ . IR.-Spektrum s. Kurve 4.

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

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

#### SUMMARY.

Photooxydation of (+)-3-methoxy-N-methyl-morphinan hydrobromide (I, HBr, Romilar Roche) yields (-)-3-methoxy-10-oxo-N-methyl-morphinan (II). The structure of the compound has been established. The introduction of a carbonyl group in position 10 is easily achieved in good yield also by oxydation with chromic acid. Whereas reduction of the 10-oxo-compound with lithium aluminium hydride leaves the tetracyclic ring structure of the morphinan compound unchanged, reduction according to *Clemmensen* causes scission of the ring, leading to a tricyclic octahydro-phenanthrene with angular basic

side chain, the structure of which has been established by synthesis. Pharmacological tests revealed that the introduction of a carbonyl or hydroxy group in position 10 of the *dextro* series of morphinans causes a marked decrease in the antitussive activity. The corresponding derivatives of the *laevo* series have almost entirely lost their analgesic activity.

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

### 239. Isolierung und Konstitutionsermittlung weiterer Pregnanverbindungen aus Nebennieren.

Über Steroide, 144. Mitteilung<sup>1)</sup>

von **R. Neher** und **A. Wettstein**.

(13. X. 56.)

Bis heute sind nicht weniger als 26 Pregnanderivate aus Nebennieren gewonnen worden<sup>2)</sup>, darunter die genuinen Hormone Progesteron, Hydrocortison, Cortison, Corticosteron, 11-Dehydro-corticosteron, Cortexon, 17 $\alpha$ -Hydroxy-cortexon und Aldosteron. Die früheren Arbeiten zur Isolierung von Aldosteron aus Nebennieren<sup>3)</sup> weiterführend, haben wir nun die zahlreichen bei uns vorhandenen amorphen Steroid-Fractionen systematisch auf die Anwesenheit weiterer Verbindungen geprüft, vorerst besonders solcher mit stärkerer Polarität als Cortison.

Im Folgenden berichten wir<sup>4)</sup> über die Isolierung von 9 Pregnanderivaten, deren Konstitution aufgeklärt werden konnte. Vier derselben erwiesen sich als bekannte Steroide, die bisher nicht aus den betreffenden Nebennieren erhalten worden waren, 5 stellen unseres Wissens neue Verbindungen dar. Schliesslich beschreiben wir die von uns früher erwähnte<sup>5)</sup> Isolierung von  $\Delta^4$ -11 $\beta$ -Hydroxy-androstendion-(3,17) aus Nebennieren. Mit den neuerdings gewonnenen Substanzen steigt die Gesamtzahl der aus Nebennieren isolierten Steroide auf 41, diejenige der Pregnanderivate auf 34.

Es standen Fractionen aus 7 Aufarbeitungen<sup>5a)</sup> von total 5,17 Tonnen tiefgefrorenen Rinder- bzw. Schweine-Nebennieren des Han-

<sup>1)</sup> 143. Mitt. s. *J. Heer & K. Hoffmann*, *Helv.* **39**, 1820 (1956).

<sup>2)</sup> Vgl. *A. Wettstein*, *Verhandl. deutsch. Ges. innere Med.* **62**, 214 (1956).

<sup>3)</sup> *S. A. Simpson, J. F. Tail, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw & T. Reichstein*, *Experientia* **9**, 333 (1953); dieselben Autoren mit *O. Schindler*, *Helv.* **37**, 1163 (1954).

<sup>4)</sup> Vorläufige Mitt. s. *A. Wettstein*, *Verhandl. Schweiz. Naturforsch. Ges.*, 136. Jahresversamml. vom 22. IX. 56 in Basel, Vortrag im Druck.

<sup>5)</sup> *A. Wettstein & G. Anner*, *Experientia* **10**, 397 (1954).

<sup>5a)</sup> Diese Extraktionen wurden in der Pharma-Betriebsabteilung der CIBA AG. ausgeführt, wofür wir den Herren Dr. *F. Locher* und Dr. *M. Sutter* bestens danken.