

7,8-Dehydro-metathebainon-methoperchlorat, das Primärprodukt der Säureeinwirkung auf Methosalze des Thebains*

Von

W. Fleischhacker, R. Hloch** und F. Vieböck

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 28. Februar 1968)

Durch Einwirkung konzentrierter Mineralsäuren auf N-Methylthebain-salze bei Raumtemp. konnte das bisher hypothetische 7,8-Dehydro-metathebainon (**2**) als Methoperchlorat isoliert werden, das in Anwesenheit von Säure Methanol bzw. Äthanol unter Bildung von 8-Methoxy- bzw. 8-Äthoxy-metathebainon-methoperchlorat (**10a** bzw. **10c**) anlagert. Durch „kontrollierten“ Hofmann-Abbau von 4-O-Methyl-7,8-dehydrometathebainon-methoperchlorat (**9b**) erhält man das entsprechende tiefgelbe Methin (**11a**), das bei weiterer Umsetzung mit Lauge ein farbloses Umlagerungsprodukt liefert.

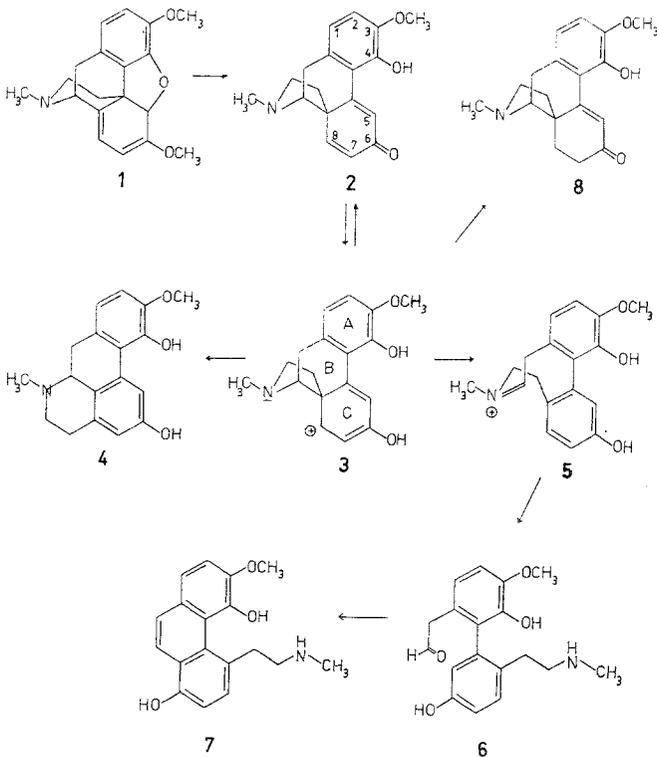
Reaction of concentrated acids with salts of N-methylthebaine at room temperature leads to the formation of the previously unreported 7,8-dehydrometathebainone (**2**), isolated as its methoperchlorate. In the presence of acids **2** adds methanol or ethanol giving 8-methoxy- or 8-ethoxy-metathebainone methoperchlorate (**10a** and **10c**). Controlled Hofmann degradation of 4-O-methyl-7,8-dehydrometathebainone methoperchlorate (**9b**) yields the corresponding, deeply yellow methine (**11a**), giving a colourless rearrangement product with alkali.

Das Opium-Alkaloid Thebain (**1**) liefert mit konz. Mineralsäuren bei Raumtemp. lange beständige tiefrote Lösungen, aus denen nur dann definierte Reaktionsprodukte greifbar werden, wenn man entweder bis

* Herrn Prof. Dr. L. Schmid zum 70. Geburtstag gewidmet.

** Teile aus der Dissertat. Univ. Wien 1948.

zum Verschwinden der Halochromie erhitzt [Morphothebain^{1, 2} (4)], oder nach dem Verdünnen mit Wasser erwärmt [Thebenin³ (7)] oder eine zusätzliche Reduktion durchführt, die Metathebainon^{4, 2} (8) liefert. Letzteres ist ein phenolisches, ungesättigtes Keton mit durchlaufender Konjugation. Es löst sich in Alkalien mit orangegelber Farbe und gibt mit konz. Säuren die gleiche Halochromie wie Thebain (1). 8 entsteht auch bei der katalyt. Hydrierung von 1 in stark saurer Lösung^{5, 6}. Das hier gegebene Strukturbild ist bestens begründet, so daß eine Wiedergabe der Argumentation unterbleiben kann.



Die nicht reduzierte hypothetische Vorstufe, das 7,8-Dehydro-metathebainon (2), ist nur in stark saurer Lösung einigermaßen beständig.

¹ W. C. Howard, Ber. dtsch. chem. Ges. **17**, 527 (1884).

² C. Schöpf und F. Borkowsky, Ann. Chem. **458**, 148 (1927).

³ O. Hesse, Ann. Chem. **153**, 47 (1870).

⁴ R. Pschorr, A. Pfaff und F. Herrschmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **38**, 3160 (1905).

⁵ R. S. Cahn, J. chem. Soc. [London] **1933**, 1038.

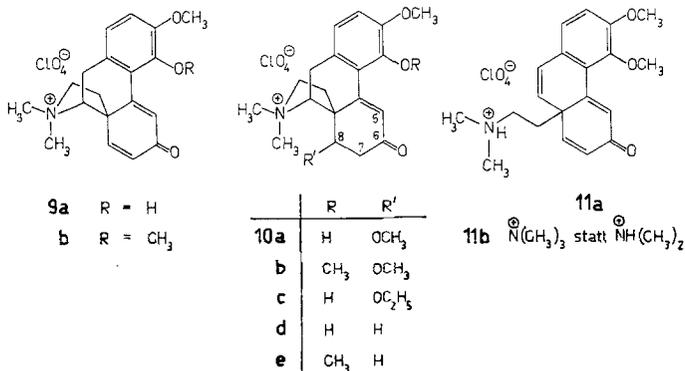
⁶ K. Goto und H. Shishido, Bull. Chem. Soc. Japan **10**, 597 (1935).

Die vorhin erwähnte Thebenin-Umlagerung verdankt ihren Ablauf dem Eingreifen des tertiären Stickstoffs. Er ermöglicht die Ausbildung des cyclischen Aldimins (**5**) unter Aromatisierung des Ringes C. Der durch Hydrolyse von **5** und Drehung eines Ringes entstehende Aldehyd (**6**) liefert durch innere Kondensation das Phenanthrenderivat **7** mit den vertauschten Stellungen der Substituenten am Ring C. In extrem sauren Lösungen ist die Konzentration an freier Base so geringfügig, daß die Thebeninbildung unterdrückt wird. Bei der Reduktion wird das Kation (**3**) abgesättigt und die Möglichkeit zur Aromatisierung aufgehoben; **8** ist stabil.

Es wurde nun gefunden, daß man die ungesättigte halochrome Vorstufe **2** isolieren kann, wenn man die Thebenin-Bildung dadurch unterbindet, daß man von quartären Methyl-thebainsalzen ausgeht.

7,8-Dehydro-metathebainon-methoperchlorat (**9a**)

9a wurde auf drei verschiedenen Wegen dargestellt und bildet nach wiederholter Reinigung aus Wasser oder Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 238—240° (die Rohprodukte sind durch eingeschlossene Säure schwach gelb). Aus Methanol erscheint **9a** in Form leuchtend gelber Kristalle, die 1 Mol Methanol enthalten, das schon bei Raumtemp. unter Verlust der Farbe abgegeben wird. Durch die Isolierung von **9a** konnte nun auch analytisch-spektroskopisch der Nachweis erbracht werden, daß der Übergang von Thebain-methoperchlorat in **9a** in 10*m*-HClO₄ schon bei Raumtemp. in 20 Min. quantitativ abläuft.



Bei der katalyt. Hydrierung mit Palladium-Kohle wird nur 1 Mol H₂ aufgenommen. Dabei entsteht Metathebainon-methoperchlorat (**10d**), wie der Vergleich mit einem authentischen Präparat zeigte. Die UV-Spektralkurve wird durch die Reduktion nach kürzeren Wellenlängen

verschoben und zeigt nun ein zweites Maximum bei 229,5 nm. Auch das IR-Spektrum läßt den Verlust der Doppelbindung erkennen.

8-Methoxy- bzw. 8-Äthoxy-metathebainon-methoperchlorat (10a bzw. 10c)

9a addiert bei saurer Katalyse sehr leicht Methanol oder Äthanol, nicht hingegen Isopropylalkohol oder Wasser. **10a** bzw. **10c** sind farblose, gut kristallisierende Substanzen, die bei 257—258° bzw. 245—247,5° schmelzen. Sie können aus Wasser oder auch aus den nicht korrespondierenden Alkoholen ohne Austausch von Alkoxy umkristallisiert werden und geben auch beim Erhitzen im Vak. auf 120° keinen Alkohol ab. Es handelt sich demnach weder um Kristallalkohol noch um Addition an das Carbonyl, dessen Anwesenheit auch durch das IR-Spektrum gesichert ist. Weiterhin ist zu betonen, daß unter den Bedingungen der katalyt. Hydrierung kein Wasserstoff aufgenommen wird und auch die UV-Spektren nicht mehr dem von **9a**, sondern dem von **10d** gleichen.

Die Position der Alkoxy wurde nicht bewiesen, sie ist jedoch nach den Erfahrungen an analogen Systemen in β -Stellung zum Carbonyl anzunehmen.

Die Darstellung von **10a** und **10c** erfolgt am einfachsten direkt aus den Lösungen von Thebain-methoperchlorat in konz. HCl oder 60proz. HClO₄ ohne vorhergehende Isolierung von **9a**.

Die Acetolyse von **10a** lieferte erwartungsgemäß 3-Methoxy-4,6-diacetoxy-phenanthren⁷ (Schmp. 163°), während 4-O-Methyl-metathebainon-methin das 3,4-Dimethoxy-phenanthren ergibt⁸, was abermals auf die Verschiedenheit der Oxydationsstufen hinweist.

4-O-Methyl-7,8-dehydro-metathebainon-methoperchlorat (9b)

Die tiefroten Lösungen von **9a**, **10a** und **10c** in NaOH werden beim Durchschütteln mit Dimethylsulfat stark aufgehellt unter Bildung von

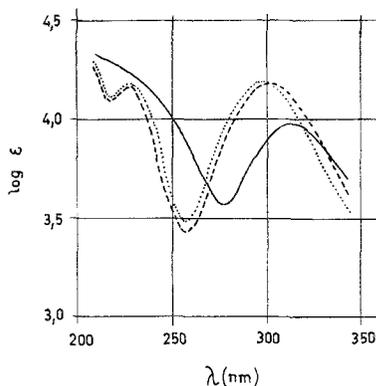


Abb. 1. UV-Spektren von 7,8-Dehydro-metathebainon-methoperchlorat (**9a**) in Wasser (—), 8-Methoxy-metathebainon-methoperchlorat (**10a**) in Wasser (---) und Metathebainon-methoperchlorat (**10d**) in Wasser (.....)

⁷ L. Knorr, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 3074 (1903).

⁸ L. Knorr und R. Pschorr, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 3172 (1905).

9b. Die 8-Alkoxyverbindungen **10a** und **10c** spalten demnach unter diesen Bedingungen den entsprechenden Alkohol ab und liefern das gleiche Produkt vom Schmp. 255—257°.

Bei **10a** konnte durch Methylierung in 1*m*-Na₂CO₃-Lösung die Methanolabspaltung vermieden werden, so daß 4-O-Methyl-8-methoxy-metathebainon-methoperchlorat (**10b**) gewonnen wurde. Die farblosen Nadeln schmelzen bei 238—240°. Das UV-Spektrum zeigt das gleiche charakteristische kurzwellige Maximum wie der Ausgangskörper (s. Abb. 1).

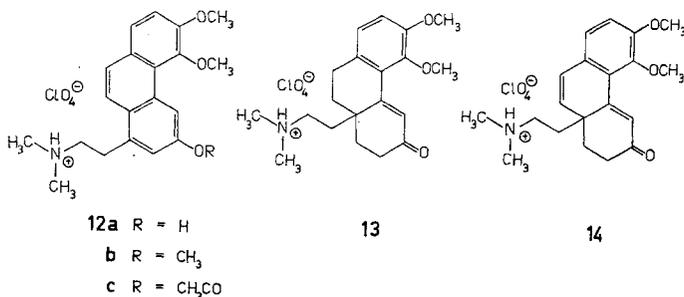
Der Versuch, an **9b** Methanol anzulagern, führte zu keinem Ergebnis. Trotz Einhaltung der gleichen Bedingungen wie bei der Darstellung von **10a** aus **9a** konnte nur die Dehydroverbindung **9b** zurückgewonnen werden; die UV-Spektren wiesen auf das Vorliegen eines geringfügigen Anteils von **10b** hin.

4-O-Methyl-7,8-dehydro-metathebainon-methin-perchlorat (**11a**)

Der *Hofmann*-Abbau an **9b** verläuft bereits unter sehr milden Bedingungen.

Das braungelbe Reaktionsprodukt blieb stets ölig, die Überführung in das Perchlorat lieferte nur schlecht ausgebildete gelbe Kristalle neben gelber amorpher Substanz. Die Kristalle ließen sich, wie die Absorptionsspektren zeigten, nur sehr schlecht durch Umlösen reinigen. Es stellte sich schließlich heraus, daß die eigentliche Methinbase ziemlich alkaliempfindlich ist und dadurch weitgehend umgelagert wird.

Erst durch eingehende Versuche konnten Bedingungen gefunden werden, unter denen **11a** in reiner Form und guter Ausbeute erhältlich ist. Es bildet sattgelbe, derbe Kristalle, die bei 167° erweichen, ohne jedoch ganz durchzuschmelzen. Die gelbe Kristallmasse wird bei 170° plötzlich farblos, worauf sich beim Weitererhitzen neue Nadelchen bilden, die dann bei 250—255° unter Zers. durchschmelzen. Die Lösung von 0,2 mg **11a** in 1 ml 60proz. HClO₄ ist violettstichig rot, wird in kurzer Zeit farblos und anschließend durch Zugabe von 0,1 mg FePO₄ tiefgrün.



Beim Erwärmen von **11a** mit verd. wäßr. Säuren bildet sich 4-O-Methyl-morphothebain-methin-perchlorat (**12a**). UV-spektroskopisch ließ sich zeigen, daß der Vorgang in 2*m*-HCl bei 80° in 1 Stde. quantitativ abläuft. **12a** schmilzt bei 231—232°. Die alkohol. Lösung fluoresziert blauviolett.

Die analoge Behandlung mit methanol. HCl liefert das O,O-Dimethyl-morphothebain-methin-perchlorat (**12b**), das bei 199—201° schmilzt. Die alkohol. Lösung fluoresziert nicht. Die Identität der Substanz wurde durch den Vergleich mit einem Präparat, das aus vollständig methyliertem Morphothebain durch *Hofmann*-Abbau hergestellt worden war⁹, sichergestellt.

Während **9a** und **9b** beim Erhitzen mit Ac_2O die Seitenkette abspalten und das acetylierte Phenanthren-Derivat ergeben, tritt im Falle von **11a** die Umlagerung zu 4-O-Methyl-6-O-acetyl-morphothebain-methin-perchlorat (**12c**) ein. **12c** schmilzt bei 142—144° nur unvollständig, beim Weitererhitzen bilden sich aus der Schmelze neuerlich Drusen, die dann bei 185—187° durchschmelzen. Die alkohol. Lösung von **12c** bleibt mit 1 Tropfen 0,1*n*-NaOH farblos und zeigt nach einiger Zeit die blauviolette Fluoreszenz des freien Phenols.

Die katalyt. Hydrierung von **11a** führt bei Verwendung eines Palladium—Bariumsulfat-Katalysators unter Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff zu 4-O-Methyl-metathebainon-dihydromethin-perchlorat (**13**), wie der Vergleich mit einem aus Metathebainon (**8**) durch *Hofmann*-Abbau und Reduktion hergestellten Produkt zeigte.

Das Methoperchlorat (**11b**) kann aus **11a** durch Freisetzen der Base mit Na_2CO_3 in wäßr. Lösung und darauffolgende Umsetzung mit Methyljodid und Natriumperchlorat gewonnen werden; Schmp. 178—184°.

Umwandlung von 11a und 11b durch Alkali

Führt man den *Hofmann*-Abbau an **9b** unter weniger milden, aber durchaus noch verhältnismäßig sanften Bedingungen aus, dann erhält man neben einem gelben amorphen Beiprodukt eine farblose Base in guter Ausbeute, deren Perchlorat leicht kristallisiert. Es schmilzt bei 151,5—152,5°, das entsprechende Methoperchlorat bei 238—239°.

Nach den bisherigen Ergebnissen liegt eine tiefgreifende Strukturveränderung vor. Weitere Untersuchungen darüber sind noch im Gange.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Mikroheiztisch bestimmt und sind unkorrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an KBr-Preßlingen

⁹ *W. Fleischhacker, W. Passl und F. Vieböck, Mh. Chem.* **99**, 300 (1968).

mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer 237, die der UV-Spektren mit dem Beckman-Spektralphotometer DK-2.

Thebain-methoperchlorat

10,0 g (32 mMol) Thebain werden in 100 ml Methanol suspendiert und mit 4,65 g (37 mMol) Dimethylsulfat versetzt. Man erwärmt 15 Min. auf 50°, gibt 6 ml 1*m*-Na₂CO₃-Lösung zu und erhitzt 30 Min. am Wasserbad zum gelinden Sieden. Auf Zusatz von 12 g NaClO₄ scheiden sich farblose Stäbchen ab. Schmp. 203—215°. Umkristallisieren aus 50proz. Äthanol; farblose Nadeln, Schmp. 219—221°.

7,8-Dehydro-metathebainon-methoperchlorat (9a)

a) 1,0 g Thebain-methoperchlorat werden in 2 ml 60proz. HClO₄ gelöst, wobei sofort intensive Rotfärbung eintritt. Nach 10 Min. verdünnt man mit 4 ml Wasser. Im Laufe von 12 Stdn. scheiden sich derbe gelbe Kristalle ab, die mit gesätt. NaClO₄-Lösung bis zur Säurefreiheit gewaschen werden. Rohausb. 800 mg, Schmp. 155°. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man dünne gelbe Blättchen, die beim Trocknen unter Abgabe von Kristallmethanol farblos werden. Schmp. 238—240°, Ausb. 740 mg (76,5%).

b) 5,0 g Thebain-methoperchlorat werden in 7 ml 60proz. HClO₄ gelöst. Nach 15 Min. setzt man 100 ml Isopropylalkohol zu und erwärmt 20 Min. auf 55° (Wasserbadtemp.). Aus der erkalteten Lösung scheiden sich allmählich gelbstichige Kristalle ab. Nach Umlösen aus Äthanol farblose Blättchen, Schmp. 238—239°, Ausb. 3,8 g (78,5%).

c) 1,0 g Thebain-methoperchlorat werden in 2 ml 60proz. HClO₄ gelöst. Nach 10 Min. verdünnt man mit 2 ml Wasser und versetzt portionenweise mit 1,7 g NaHCO₃, worauf sich **9a** abscheidet. Die Kristalle werden mit gesätt. NaClO₄-Lösung gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 238—240°, Ausb. 680 mg (70%).

Die Lösung von etwa 0,2 mg **9a** in 1 ml konz. H₂SO₄ bzw. 60proz. HClO₄ ist orange. Zusatz von 0,5 mg Eisen(III)-phosphat verändert nicht. Eine methanol. Lösung von **9a** wird nach Zugabe von 1 Tropfen 0,1*n*-NaOH ebenfalls orange.

UV (Wasser): λ_{max} 312 nm (ε = 9500).

IR (KBr): 3520 (Hydroxyl), 1660 (unges. Keton), 1629, 1603 cm⁻¹ (C=C).

C₁₉H₂₂NO₃ · ClO₄. Ber. C 55,41, H 5,33, N 3,40, CH₃O 7,54.

Gef. C 55,05, H 5,23, N 3,07, CH₃O 7,63.

4-O-Methyl-7,8-dehydro-metathebainon-methoperchlorat (9b)

a) Aus **9a**.

1,0 g **9a** werden in 5 ml 2*n*-NaOH gelöst und mit 2 ml Dimethylsulfat kräftig geschüttelt. Nach 15 Min. gibt man weitere 7 ml 2*n*-NaOH in kleinen Portionen zu, so daß die Lösung stets schwach alkalisch reagiert, und versetzt schließlich mit 2 g NaClO₄, worauf sich **9b** allmählich abscheidet. Die Kristalle werden mit 1*m*-Na₂CO₃-Lösung mehrmals gewaschen und aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert. Farblose Kriställchen, Schmp. 255—257° (braune Schmelze). Ausb. 755 mg (73%).

b) Aus **10a**.

Reaktion und Aufarbeitung erfolgen in der unter a) beschriebenen Weise. Aus 1,0 g **10a** erhält man 800 mg **9b** (83%), Schmp. 255—257° (braune Schmelze).

c) Aus **10c**.

Reaktion und Aufarbeitung analog a). Aus 1,0 g **10c** erhält man 900 mg **9b** (84%).

Die Lösung von 0,2 mg **9b** in 1 ml konz. H_2SO_4 bzw. 60proz. HClO_4 ist gelb und wird durch Zusatz von Eisen(III)-phosphat nicht verändert.

UV (Wasser): λ_{max} 304 nm ($\epsilon = 9750$).

IR (KBr): 1667 (unges. Keton), 1628, 1600 cm^{-1} (C=C).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3 \cdot \text{ClO}_4$. Ber. C 56,41, H 5,68, N 3,29, CH_3O 14,57.
Gef. C 56,36, H 5,56, N 3,39, CH_3O 14,53.

8-Methoxy-metathebainon-methoperchlorat (10a)

a) 3,4 g Thebain-methoperchlorat werden in 6 ml 60proz. HClO_4 gelöst, wobei sofort intensive Rotfärbung auftritt. Nach 15 Min. gibt man 90 ml absol. Methanol zu und erwärmt 5 Min. auf 50° (Wasserbadtemp.). Man wartet das Einsetzen der Kristallisation ab (15—30 Min.) und stellt daraufhin 12 Stdn. in den Kühlschrank. Das Rohprodukt (3,1 g) enthält noch Mutterlauge eingeschlossen und färbt sich daher beim Trocknen tief rot, während beim Zutritt feuchter Luft wieder Entfärbung eintritt. Aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle farblose Spieße, Schmp. 257—258° (Gasentwicklung), Ausb. 2,9 g (82%).

b) 3,4 g Thebain-methoperchlorat werden in 10 ml konz. HCl suspendiert und 5 Min. auf 60° (Wasserbadtemp.) erwärmt. Nach Eindampfen i. Vak. nimmt man in 10 ml absol. Methanol auf, dampft neuerlich i. Vak. ein und wiederholt diesen Vorgang noch dreimal. Der zurückbleibende Kristallbrei wird zweimal aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 252—253° (Gasentwicklung), Ausb. 2,7 g (76%).

Die Lösung von **10a** in konz. H_2SO_4 ist rot, in 60proz. HClO_4 orangegelb. Eine methanol. Lösung von **10a** wird auf Zusatz von 1 Tropfen 0,1*n*- NaOH orange.

UV (Wasser): λ_{max} 302,5 nm ($\epsilon = 15\,200$), 228 (14 400).

IR (KBr): 3440 (Hydroxyl), 1670 cm^{-1} (unges. Keton).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_4 \cdot \text{ClO}_4$. Ber. C 54,12, H 5,90, N 3,16, CH_3O 13,98.
Gef. C 54,08, H 5,79, N 3,28, CH_3O 13,96.

4-O-Methyl-8-methoxy-metathebainon-methoperchlorat (10b)

1,82 g **10a** werden in 27 ml Wasser und 10 ml Methanol unter Erwärmen gelöst und nach dem Abkühlen mit 2 g Na_2CO_3 und 2 ml Dimethylsulfat 10 Min. geschüttelt. Dann setzt man 1 g Na_2CO_3 und 1 ml Dimethylsulfat zu, schüttelt etwa 30 Min. kräftig durch und fällt schließlich **10b** mit 3 g NaClO_4 . Rohausb. 1,25 g (67%). Zur Reinigung löst man in 60 ml CH_2Cl_2 , extrahiert zweimal mit 1*m*- Na_2CO_3 -Lösung, wäscht mit Wasser alkalifrei, trocknet über Na_2SO_4 , entfärbt mit Kieselgel und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand kristallisiert beim Aufnehmen in Methanol. Aus Wasser farblose Nadeln, Schmp. 238—240°. Ausb. 900 mg (48%).

Die Lösung von **10b** in konz. H_2SO_4 ist orange-gelb.

UV (Wasser): λ_{max} 295 nm ($\epsilon = 14\,900$), 228 (15 000).

IR (KBr): 1668 cm^{-1} (unges. Keton).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_4 \cdot \text{ClO}_4$. Ber. C 55,08, H 6,16, N 3,06, CH_3O 20,33.

Gef. C 55,07, H 6,18, N 3,28, CH_3O 20,09.

8-Äthoxy-metathebainon-methoperchlorat (**10c**)

5,0 g Thebain-methoperchlorat werden in 7 ml 60proz. HClO_4 bei Raumtemp. gelöst. Nach 15 Min. versetzt man mit 100 ml absol. Äthanol und erwärmt 20 Min. auf 60° (Wasserbadtemp.). Man wartet den Kristallisationsbeginn ab und stellt dann 12 Stdn. in den Kühlschrank. Aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle farblose Spieße, Schmp. 245—247,5° (Gasentwicklung). Ausb. 3,5 g (65%).

Die Lösung von **10c** in konz. H_2SO_4 ist orange, in 60proz. HClO_4 gelb.

UV (Wasser): λ_{max} 303 nm ($\epsilon = 15\,200$), 228 (14 600).

IR (KBr): 3440 (Hydroxyl), 1670 cm^{-1} (unges. Keton).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_4 \cdot \text{ClO}_4$. Ber. C 55,08, H 6,16, N 3,06, CH_3O 13,55*.

Gef. C 55,19, H 6,26, N 3,39, CH_3O 13,40.

Metathebainon-methoperchlorat (**10d**)

a) Aus **9a** durch katalyt. Hydrierung

1235 mg (3,0 mMol) **9a** werden in 60 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und nach Zusatz von 0,2 g 5proz. Palladium-Kohle in Wasserstoff-Atmosphäre bis zur Sättigung geschüttelt. In 20 Min. werden 3,09 mMol (= 1,03 Mol-äquivv.) H_2 aufgenommen. Die Lösung wird nach Erhitzen filtriert und i. Vak. auf etwa ein Drittel eingeeengt, worauf **10d** kristallisiert. Durch Versetzen der Mutterlauge mit 2 g NaClO_4 gewinnt man eine weitere Fraktion. Aus Methanol gelbstichige Nadeln, Schmp. 276—278° (Zers.); aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle farblose Blättchen, Schmp. 281—282° (Zers.). Ausb. 1030 mg (83%).

b) Aus Metathebainon

0,2 g Metathebainon^{5, 6} werden in 0,3 ml Dimethylsulfat unter gelindem Erwärmen gelöst. Nach 20 Min. versetzt man mit 3 ml Methanol und 3 ml Wasser, worauf Kristallisation eintritt. Aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle farblose Blättchen, Schmp. 280—283° (Zers.). Ausb. 70%.

Eine Mischung der nach a) bzw. b) gewonnenen Produkte schmilzt ohne Depression.

UV (Wasser): λ_{max} 297,5 nm ($\epsilon = 15\,500$), 229,5 (15 100).

IR (KBr): 3510 (Hydroxyl), 1662 cm^{-1} (unges. Keton).

4-O-Methyl-7,8-dehydro-metathebainon-methin-perchlorat (**11a**)

2,0 g **9b** in 100 ml Methanol werden mit 20 ml 2*n*-NaOH 5 Min. auf 55° (Wasserbadtemp.) erhitzt. Darauf entfernt man das Methanol i. Vak., extrahiert mit 120 ml Benzol, trocknet über Na_2SO_4 und dampft i. Vak. zur Trockne ein. Das zurückbleibende gelbe Öl nimmt man in 5 ml 1*n*-HCl auf

* Äthoxyl ber. als Methoxyl.

und versetzt mit 2 g NaClO₄. Aus 95proz. Äthanol prachtvoll gelbe Spieße, Ausb. 1,70 g (85%).

Unter dem Schmelzpunktmikroskop wird **11a** bei 167° weich, bei 170° wird die teilweise geschmolzene Substanz farblos, worauf es zur Neubildung von nadelförmigen Kriställchen kommt, die dann bei 250—255° unter Zers. schmelzen.

Die Lösung von **11a** in konz. H₂SO₄ ist gelb und wird auf Zusatz von 0,5 mg Eisen(III)-phosphat grün. Die Lösung in 60proz. HClO₄ ist intensiv rot und geht unter merklicher Aufhellung in ein blaßes Gelbrot über.

UV (Wasser): λ_{max} 328 nm (ε = 6800), 263,5 (28 200), 238 (23 600).

IR (KBr): 1655 (unges. Keton), 1620, 1596 cm⁻¹ (C=C).

C₂₀H₂₄NO₃ · ClO₄. Ber. C 56,41, H 5,68, N 3,29, CH₃O 14,57.

Gef. C 56,36, H 5,59, N 3,33, CH₃O 14,50.

4-O-Methyl-7,8-dehydro-metathebainon-methin-methoperchlorat (**11b**)

Eine wäßr. Lösung von 500 mg **11a** wird bei Raumtemp. mit 2 ml 1*m*-Na₂CO₃-Lösung und 1 ml CH₃J versetzt. Man schüttelt 30 Min. und fällt darauf **11b** durch portionenweise Zugabe von 1 g NaClO₄. Aus Äthanol hellgelbe Nadeln, Schmp. 178—184°. Ausb. 78%.

Die Lösung von **11b** in konz. H₂SO₄ ist gelborange und wird auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat grün.

UV (Wasser): λ_{max} 327 nm (ε = 6600), 265 (27 000), 237 (23 300).

IR (KBr): 1660 (unges. Keton), 1625, 1603 cm⁻¹ (C=C).

C₂₁H₂₆NO₃ · ClO₄. Ber. C 57,34, H 5,96, N 3,18, CH₃O 14,11.

Gef. C 57,43, H 5,83, N 3,24, CH₃O 14,04.

4-O-Methyl-morphothebain-methin-perchlorat (**12a**)

300 mg **11a** werden in 9 ml 36proz. HClO₄ 30 Min. auf etwa 80° erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisiert **12a** bereits verhältnismäßig rein aus. Aus Äthanol farblose Nadelchen, Schmp. 231—232°; Ausb. 210 mg (70%).

Die Lösung von **12a** in konz. H₂SO₄ ist gelb und wird auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat grün. Eine äthanol. Lösung zeigt blauviolette Fluoreszenz und bleibt auch nach Zugabe von 2*n*-NaOH farblos.

UV (Wasser): λ_{max} 370 nm (ε = 2880), 354 (2680), 315,5 (15 900), 259,5 (57 900).

IR (KBr): 3410 cm⁻¹ (Hydroxyl).

C₂₀H₂₄NO₃ · ClO₄. Ber. C 56,41, H 5,68, N 3,29, CH₃O 14,57.

Gef. C 55,94, H 5,74, N 3,29, CH₃O 14,03.

O,O-Dimethyl-morphothebain-methin-perchlorat (**12b**)

100 mg **11a** in 20 ml absol. Methanol werden mit 1,0 ml konz. HCl 2,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man dampft i. Vak. zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in heißem Wasser auf, worauf sich Kriställchen abscheiden. Aus Wasser unter Anwendung von Aktivkohle farblose Nadeln, Schmp. 199—201° (Lit.⁹: 200—201,5°); Ausb. 30 mg (29%).

Eine Mischung der beiden Substanzen schmilzt ohne Depression.

4-O-Methyl-6-O-acetyl-morphothebain-methin-perchlorat (**12c**)

100 mg **11a** werden mit 10 ml Ac₂O 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. nimmt man den Rückstand unter Erwärmen in

Wasser auf und versetzt mit 1 ml 2*n*-HCl und 0,3 g NaClO₄, worauf sich ein gelbstichiges Öl abscheidet. Nach 30 Min. wird dekantiert und der ölige Rückstand durch Befeuchten mit Methanol zur Kristallisation gebracht. Aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle farblose Blättchen. Ausb. 70 mg (64%).

Die Substanz schmilzt bei 142—144° nur unvollständig. Beim Weitererhitzen bilden sich aus der Schmelze farblose Drusen, die dann bei 185—187° durchschmelzen.

Die Farbreaktion in konz. H₂SO₄ entspricht der von **12a**.

UV (Wasser): λ_{max} 366 nm (ε = 2090), 348 (2090), 312 (13 900), 257 (53 300).

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (Phenylacetat).

C₂₂H₂₆NO₄ · ClO₄. Ber. C 56,47, H 5,60, N 2,99, CH₃O 13,27.
Gef. C 55,93, H 5,94, N 3,05, CH₃O 12,85.

4-O-Methyl-metathebainon-dihydromethin-perchlorat (**13**)

a) Durch katalyt. Hydrierung von **11a**

215 mg (0,50 mMol) **11a** in 40 ml Wasser werden nach Zusatz von 0,2 g Pd/BaSO₄ in Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. In 30 Min. werden 1,07 mMol (2,14 Moläquivv.) H₂ aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators dampft man i. Vak. ein und bringt den Rückstand durch Aufnehmen in Äthanol zur Kristallisation. Aus Wasser lange, farblose Nadeln, Schmp. 170,5—171°; Ausb. 110 mg (51%).

Die Lösung von **13** in 60proz. HClO₄ ist orangegelb und wird auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat grün, bei längerem Erwärmen braunrot. Das Rohprodukt gibt in HClO₄ eine grüne Lösung (geringfügige Beimengung von 4-O-Methyl-metathebainol-dihydromethin-perchlorat).

UV (Wasser): λ_{max} 294 nm (ε = 15 900), 223 (13 600).

IR (KBr): 1651 cm⁻¹ (unges. Keton).

C₂₀H₂₃NO₃ · ClO₄. Ber. CH₃O 14,44. Gef. CH₃O 14,26.

b) Durch katalyt. Hydrierung von **14**

430 mg (1,0 mMol) **14** in 50 ml Wasser werden mit 0,3 g Pd/BaSO₄ in Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt (H₂-Aufnahme in 15 Min. 1,10 mMol). Aus Wasser gelbstichige Nadeln, Schmp. 170,5—171°; Ausb. 300 mg (69%).

Eine Mischung der nach a) bzw. b) hergestellten Produkte schmilzt ohne Depression.

4-O-Methyl-metathebainon-methin-perchlorat (**14**)

0,5 g Metathebainon^{5, 6} werden in 3 ml 2*n*-NaOH gelöst und mit 0,8 ml Dimethylsulfat geschüttelt. Nach 1 Stde. versetzt man mit 1 g NaClO₄, worauf 4-O-Methyl-metathebainon-methoperchlorat (**10e**) auskristallisiert. Dieses suspendiert man in 5 ml 2*n*-NaOH und erhitzt 20 Min. auf 85° und dann noch 5 Min. zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird mit 100 ml Benzol extrahiert, mit Wasser bis zur Alkalifreiheit geschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man löst die ölige Base in 1*n*-HCl und versetzt mit NaClO₄, worauf sich Kriställchen abscheiden. Aus Wasser hellgelbe Nadeln, Schmp. 170°. Ausb. 540 mg (75%). Misch-Schmp. mit **13**: 155—165°.

Die Lösung der Substanz in 60proz. HClO_4 ist rot und wird auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat in der Wärme blaugrün.

IR (KBr): 1655 cm^{-1} (unges. Keton).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3 \cdot \text{ClO}_4$. Ber. CH_3O 14,50. Gef. CH_3O 14,29.

Farbloses Umwandlungsprodukt von 11a

a) Als Perchlorat

1,0 g **9b** in 30 ml Äthanol werden mit 30 ml 2*n*-NaOH 70 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Äthanol*s* i. Vak. extrahiert man mit Benzol. Die benzol. Lösung schüttelt man einmal mit 2*n*-NaOH, wäscht mit Wasser bis zur Alkalifreiheit, trocknet über Na_2SO_4 und dampft i. Vak. ein. Die farblose, ölige Base wird in 2,5 ml 1*n*-HCl gelöst und mit NaClO_4 versetzt. Aus Äthanol farblose, derbe Prismen, Schmp. $151,5\text{--}152,5^\circ$; Ausb. 805 mg (80,5%).

Die Lösung in 60proz. HClO_4 ist farblos und wird auf Zusatz von Eisen(III)-phosphat leuchtend violettrot. In konz. H_2SO_4 gibt die Substanz vorerst eine hellgelbe Lösung, die bald orange wird. Zugabe von Eisen(III)-phosphat bewirkt Farbumschlag nach Graublau, das bald in ein bleibendes Violettrot übergeht.

b) Als Methoperchlorat

1,0 g **9b** in 30 ml Äthanol werden mit 30 ml 2*n*-NaOH 70 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit 1 ml Dimethylsulfat versetzt und 5 Min. erwärmt, worauf sich ein Öl abscheidet, das bald erstarrt. Aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle farblose Nadeln, Schmp. $238,5\text{--}239^\circ$; Ausb. 550 mg (53%).