

7-Brom-neopinon-dimethylketal-methoperchlorat

Darstellung und Umlagerungsreaktionen

Von

H. Bach¹, W. Fleischhacker und F. Vieböck

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 1. Oktober 1969)

Thebain-metho-methylsulfat liefert mit Bromacetamid in absol. Methanol das Methosalz des 7-Brom-neopinon-dimethylketals (**3 a**) im Gegensatz zur Thebain-Base (**1**), die das isomere 14-Bromcodeinon-dimethylketal (**2 a**) ergibt. Aus dem Keton-methoperchlorat **3 b** entstehen beim Erwärmen in Wasser oder gepufferter Lösung das Methoperchlorat des 7-Oxo-thebainons (**6**) und HBr. In stark saurer Lösung hingegen gelangt man von **3 a** oder **3 b** zu dem mit **3 b** isomeren 7-Brom-7,8-dehydrometathebainon-methoperchlorat (**7 a**). Von diesem ausgehend, wurden die Diketon-methoperchlorate **8 a** und **8 b** sowie das Methin **9** gewonnen, weiters auch die entsprechenden Methyl-enolate **10 a** und **10 b**. Über **7 a** führte auch der Weg zu den 7-Brom-morphothebain-derivaten **12 a—d** und **13**.

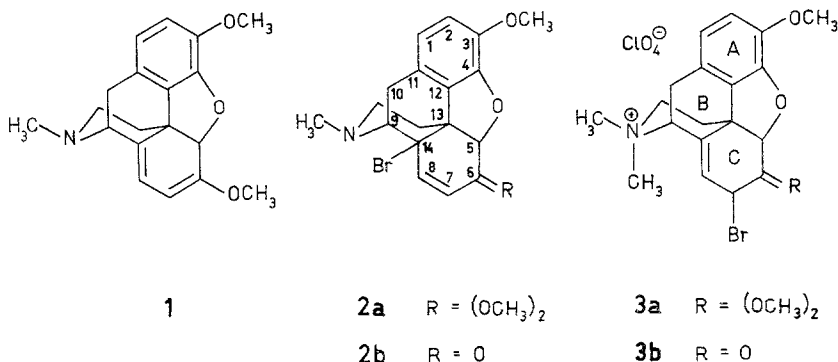
Synthesis and Rearrangement Reactions of 7-Bromo-neopinone-dimethylketal Methoperchlorate

Contrary to thebaine base (**1**), which on treatment with bromoacetamide in anhydrous methanol is known to give 14-bromocodeinone dimethylketal (**2 a**), thebaine metho methylsulfate yields the metho salt of the isomeric 7-bromoneopinone dimethylketal (**3 a**). From the ketone methoperchlorate (**3 b**) on heating with water or in buffered solution the methoperchlorate of 7-oxo-thebainone (**6**) and HBr are formed. However, in strongly acidic solutions **3 a** as well as **3 b** give 7-bromo-7,8-dehydrometathebainone methoperchlorate (**7 a**), isomeric with **3 b**, a key intermediate, from which the diketone methoperchlorates **8 a** and **8 b**, the methine **9**, the methyl enolates **10 a** and **10 b**, and finally the 7-bromo-morphothebaine derivatives **12 a—d** and **13** can be obtained.

Bei der Einwirkung von Bromacetamid auf Thebain (**1**) oder Thebain-metho-methylsulfat in absol. Methanol entsteht durch (formale) Anlagerung von Methylhypobromit ein gebromtes Acetal. Die tertiäre

¹ Teile aus der Dissertation Univ. Wien 1965.

Acetalbase **2 a** hat der Dritte von uns schon vor geraumer Zeit dargestellt^{2, 3} und auch nachgewiesen, daß es sich um das Dimethylketal des von *Freund*⁴ erstmalig gewonnenen 14-Brom-codeinons (**2 b**) handelt. Die Bildung des Ketons aus dem Ketal erfolgt so leicht, daß es nicht möglich ist, Salze der Acetalbase herzustellen. Die zunächst farblosen Lösungen werden nach Zugabe der Säure bald gelb, d. h. sie zeigen die Farbe von Lösungen der 14-Brom-codeinon-salze, die im festen Zustand etwa schwefelgelb sind.



Weder **2 a** noch **2 b** kann man mit Methyljodid oder Dimethylsulfat in quartäre Verbindungen überführen, wohl infolge sterischer Hinderung durch das Brom am C-14.

Das aus Thebain-metho-methylsulfat und Bromacetamid gewinnbare Bromacetal erwies sich hingegen als 7-Brom-neopinon-dimethylketal-methoperchlorat (**3 a**); die aus den Acetalen **2 a** und **3 a** dargestellten Ketoverbindungen **2 b** und **3 b** unterscheiden sich nämlich hinsichtlich der Lage der Keton-Bande im IR-Spektrum, die nur bei **3 b** einem α -Brom-keton entspricht (**3 b**: ν_{CO} 1744 cm^{-1} ; **2 b**: ν_{CO} 1688 cm^{-1}).

Die hohe Resistenz der Acetalgruppierung von **3 a** (im Gegensatz zu **2 a**) gegenüber Säuren weist auf eine besondere sterische Beziehung hin, nach der der aromatische Kern und das Brom vermutlich auf verschiedenen Seiten des Ringes C zu stehen kommen und so die Acetalgruppierung zweifach abschirmen. Mit dieser Geometrie ist schon vom Standpunkt der Bildung des Bromacetals zu rechnen, weil das Thebainmolekül *trans* zum aromatischen Ring für das Methylhypobromit besser zugänglich sein muß. Daß es dabei an der Thebain-Base zu einer 1,4-Ad-

² V. Klintz, Dissertation Univ. Wien 1944.

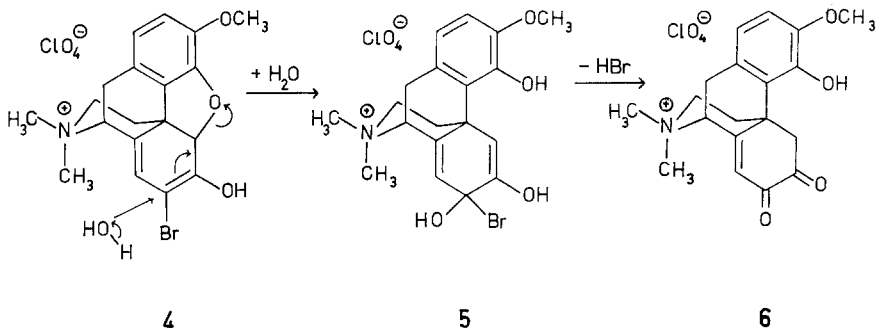
³ Österr. Pat. 162 928 (1949).

⁴ M. Freund, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 844 (1906).

dition, beim Thebain-metho-methylsulfat hingegen zu einer 1,2-Anlagerung kommt, ist wohl auch sterisch mitbegründet. Die Onium-Gruppe erschwert dem Brom-Kation den Zugang zum C-14 — ladungsmäßig und sterisch.

Die Bedingungen zur Acetalverseifung an **3 a** bedürfen einer besonderen Erläuterung: In 2*n*-Mineralsäure bei Raumtemp. ist **3 a** viele Stunden beständig und selbst 6*n*-Säure wirkt nur sehr langsam hydrolysierend. Da bei 20° die 60proz. Perchlorsäure das Acetal leicht und rasch löst und das Keton **3 b** nicht umlagert, wurde sie mit Vorteil angewendet. Die Mitwirkung von Wärme führt nicht zum Ziele, weil so auch in verdünnt saurer Lösung das gewünschte Produkt nicht beständig ist und in Folgeprodukte umgewandelt wird.

3 b liefert bereits beim Durchschütteln mit lauwarmem Wasser durch die Bildung von HBr eine saure Lösung. In Anwesenheit von NaHCO₃ wird die Abspaltung bei Raumtemp. in 1 Stde. quantitativ, mit Natriumacetat in etwa 90 Stdn. Dabei entsteht 7-Oxo-thebainon-methoperchlorat (**6**), vermutlich durch einen Stoß—Zug-Mechanismus an **4**, der Enolform (bzw. Enolatform) von **3 b**. Dieser Vorgang läßt sich UV-spektroskopisch sehr gut verfolgen.

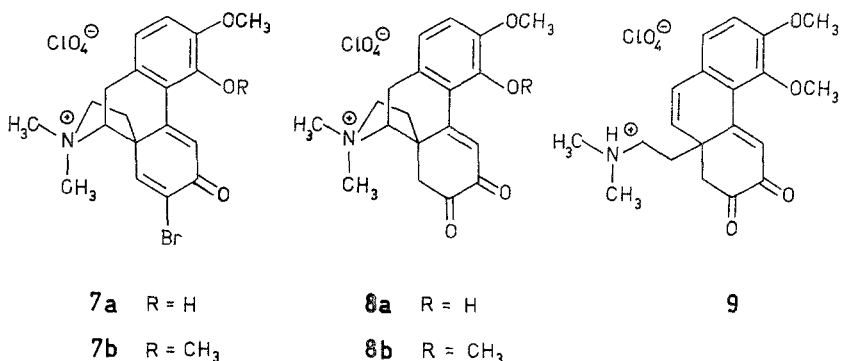


Die dem Diketon **6** entsprechende tertiäre Base ist auch aus 14-Brom-codeinon (**2 b**) durch Einwirkung von Lauge zugänglich²; sie läßt sich auf dem üblichen Weg in ihr Methoperchlorat **6** überführen. Die Identität von **6** wurde durch Misch-Schmelzpunktsprobe sowie IR- und UV-Spektrum nachgewiesen. Weitere Ausführungen hiezu folgen in einer späteren Abhandlung.

Ausgehend von **3 a** bzw. **3 b** konnte durch Umlagerung mit 60proz. Perchlorsäure 7-Brom-7,8-dehydro-metathebainon-methoperchlorat (**7 a**, große schwefelgelbe Nadeln) gewonnen werden; seine Struktur ergab sich aus der Möglichkeit, durch katalytische Hydrierung unter Verbrauch von 2 Mol Wasserstoff zum Metathebainon-methoperchlorat zu

gelangen, das auch aus 7,8-Dehydro-metathebainon-methoperchlorat durch Hydrierung zugänglich ist⁵.

Die wäßr. Lösung von **7 a** wird auf Zusatz von Na_2CO_3 -Lösung oder Lauge intensiv orangerot; wesentlich intensiver als das 7,8-Dehydro-metathebainon-methoperchlorat⁵. Solche Lösungen bleiben nach außen hin anscheinend beständig, tatsächlich kommt es jedoch zum Abtausch des Broms gegen Hydroxyl, was für vinylic gebundenes Brom im Falle der Anwendung von Natriumcarbonat ungewöhnlich ist. Das gebildete 7-Oxo-metathebainon-methoperchlorat (**8 a**) wurde isoliert. Seine α -Diketonatur konnte leicht durch die Bildung eines roten Nickel-Salzes nach der Umsetzung mit Hydroxylamin nachgewiesen werden.



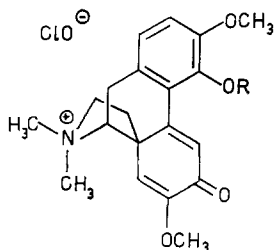
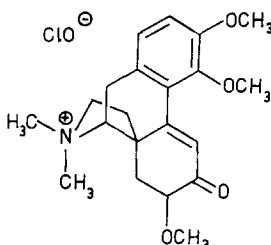
Durch die hier beobachtete leichte Austauschbarkeit von Brom gegen Hydroxyl ist es auch verständlich, daß die Darstellung des Methyläthers von **7 a** schwierig ist und das um so mehr, als der bereits gebildete Äther **7 b** gegen Alkali noch empfindlicher ist. In befriedigender Ausbeute bei nicht allzugroßem nachträglichem Reinigungsaufwand konnte **7 b** nur in Methanol mit Dimethylsulfat und festem Natriumcarbonat erhalten werden. Das Produkt ist nicht mehr gelb, wie das zugehörige Phenol **7 a**, sondern farblos.

Bei der Darstellung des Methins **9** geht man wegen der besseren Ausbeute nicht von **8 b**, sondern von **7 b** aus, das in *n*-NaOH in einer Stufe hydrolysiert und nach *Hofmann* abgebaut wird, wenn man 3 Stdn. auf 50—60° erwärmt.

Überläßt man die tiefrote Lösung des Bromketons **7 a** in 2 *n*-NaOH 1 Stde. der Reaktion und setzt anschließend mit Dimethylsulfat um, dann erfolgt zwar eine bedeutende Aufhellung, aber keine Entfärbung. Mit NaClO_4 fällt aus der alkalischen Lösung 7-Methoxy-4-O-methyl-

⁵ W. Fleischhacker, R. Hloch und F. Vieböck, Mh. Chem. **99**, 1576 (1968).

7,8-dehydro-metathebainon-methoperchlorat (**10 a**) aus, während durch Ansäuern des roten Filtrates die am O-4 nicht methylierte Verbindung **10 b** als Nebenprodukt gewonnen werden kann. Anscheinend ist die Methylierung in zweiter Stufe erschwert, wenn die Enolgruppierung vorangeht. **10 a** schmilzt nur geringfügig höher als das aus **7 a** durch O-4-Methylierung entstehende, bromhältige **7 b** und zeigt sogar mit diesem bei der Mischprobe keine Schmp.-Depression.

**10a** R = CH₃**10b** R = H**11**

Die katalytische Hydrierung von **10 a** führt zu dem Dihydro-derivat **11**, das mit 8-Methoxy-4-O-methyl-metathebainon-methoperchlorat⁵ isomer ist.

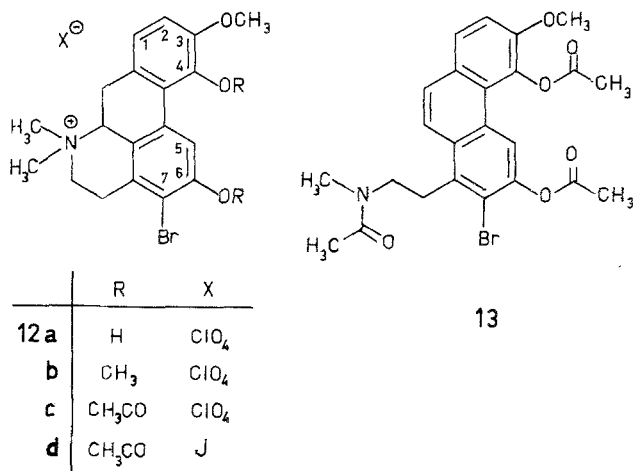
7 a kann unter relativ milden Bedingungen mit 60proz. Perchlorsäure in das 7-Brom-morphothebain-methoperchlorat (**12 a**) übergeführt werden, das durch katalytisch erregten Wasserstoff entbromt werden kann. Die Identität des bromfreien Produktes mit aus Thebain-methomethylsulfat hergestelltem Morphothebain-methoperchlorat wurde durch den Mischschmp. und die UV-Spektren erwiesen. **12 a** liefert mit Dimethylsulfat und Lauge den Dimethyläther **12 b**, der beim Hofmannabbau in das zugehörige Methin übergeht.

Interessanterweise lieferte auch das 14-Brom-codeinon (**2 b**) beim Erwärmen mit 60proz. Perchlorsäure ein stark verfärbtes Umlagerungsprodukt, das sowohl in der Rohform als auch nach dem Zerlegen in mehrere Fraktionen durchwegs eine UV-Absorption von der Art des Morphothebains zeigte. Es mußte demnach eine Wanderung des Broms eingetreten sein, weil ohne diese die Aromatisierung des Ringes C nicht möglich wäre. Die Halogenbestimmung lieferte bei der Ausgangsmischung und allen Fraktionen überhöhte Werte. Die DC des Phenolbasengemisches gelang erst nach Acetylierung der phenolischen Gruppen. Diese muß ohne Erwärmen vorgenommen werden, um eine unerwünschte tiefgreifende Einwirkung zu vermeiden. Die präparat. Schichtchromatographie ergab zunächst als Hauptfraktion eine ölige Base, die sich mit

Methyljodid zum gut kristallisierenden Methojodid umsetzte. Zum Vergleich wurde das Perchlorat **12 a** in das Diacetat-methojodid **12 d** umgewandelt, das sich mit dem Produkt aus **2 b** durch Mischschmp., IR- und UV-Spektren als identisch erwies.

Die Einwirkung von Essigsäureanhydrid in der Siedehitze auf das Rohprodukt der Umlagerung von **2 b** mit Perchlorsäure lieferte N-Acetyl-N-methyl-2-(2-brom-3,5-diacetoxy-6-methoxy-1-phenanthryl)-äthylamin (**13**)⁶, das durch zusätzliche N-Acetylierung unter Öffnung des Piperidin-Ringes entsteht.

Neben **13** konnte eine kleine Menge eines Morphothebain-derivates gewonnen werden, das der Acetolyse widerstand und nach den Analysen 2 Bromatome enthält, deren Positionen noch nicht ermittelt wurden. Das Auftreten dieser Verbindung erklärt die Halogenüberwerte in dem primären Umlagerungsprodukt.



Eine der Dibrom-Verbindung entsprechende Menge eines bromfreien Produktes sollte demnach in der Mutterlauge der Rohfällung verblieben sein. Die an sich wenig einladende Suche nach ihr blieb indessen ohne Erfolg.

Experimenteller Teil

Allgemeines: Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an KBr-Preßlingen mit dem Perkin-Elmer 237, die der UV-Spektren mit dem Beckman DK-2. Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Herrn Dr. J. Zak.

⁶ Die entsprechende bromfreie Verbindung wurde in der Literatur als „Triacetylmorphothebain“ bezeichnet (M. Freund und C. Holthof, Ber. dtsh. chem. Ges. **32**, 168, 1899).

7-Brom-neopinin-dimethylketal-methoperchlorat (3 a)

8,75 g (20 mMol) Thebain-metho-methylsulfat⁷ werden in 70 ml absol. Methanol gelöst und mit 2,76 g (20 mMol) Bromacetamid in 20 ml absol. Methanol versetzt. Nach 15 Min. gibt man eine Lösung von 10 g NaClO₄ in 40 ml absol. Methanol zu, worauf sich **3 a** in derben Kristallen abscheidet. Aus 50proz. Methanol erhält man farblose Kriställchen, die bei 214—215° unter Gasentwicklung eine gelbe Schmelze liefern; Ausb. 9,63 g (90%).

Die Lösung von 0,2 mg **3 a** in 1 ml konz. H₂SO₄ ist gelb und wird durch Zusatz von FePO₄ nicht verändert.

IR (KBr): 2840 (Methoxyl), 1640 cm⁻¹ (C=C).

C₂₁H₂₇BrClNO₈. Ber. C 46,99, H 5,07, Br 14,89, Cl 6,60, N 2,61, CH₃O 17,34.
Gef. C 47,16, H 5,13, Br 15,04, Cl 6,68, N 2,81, CH₃O 17,33.

7-Brom-neopinin-dimethylketal-methojodid

8,75 g Thebain-metho-methylsulfat in 50 ml absol. Methanol werden mit 2,76 g Bromacetamid in 20 ml absol. Methanol versetzt. Nach 25 Min. verdünnt man mit 120 ml Wasser, filtriert und läßt 30 ml 10proz. KJ-Lösung zufließen, worauf sich farblose Kristalle abscheiden. Nach Umkristallisieren aus Wasser liegt der Schmp. bei 227—229° (Zers.); Ausb. 82% d. Th.

C₂₁H₂₇BrJNO₄. Ber. C 44,71, H 4,82, N 2,48, J 22,49, CH₃O 16,50.
Gef. C 44,44, H 4,88, N 2,50, J 22,32, CH₃O 16,35.

7-Brom-neopinin-methoperchlorat (3 b)

1,0 g **3 a** werden in 10 ml 60proz. HClO₄ bei Raumtemp. gelöst. Nach 1,5 Stdn. verdünnt man mit 1 ml Wasser, worauf langsame Kristallabscheidung einsetzt. Dann gibt man nach jeweils 20 Min. zweimal je 1 ml Wasser zu, saugt nach 1 Stde. ab und wäscht schließlich die Kriställchen mehrmals mit gesätt. NaClO₄-Lösung. Ausb. 740 mg (81%), Schmp. 204—210°. Zur weiteren Reinigung suspendiert man das Rohprodukt bei Raumtemp. in absol. Methanol und saugt nach 5 Min. ab. Farblose Kriställchen, Schmp. 207—210° (rote Schmelze).

Die Lösung von **3 b** in konz. H₂SO₄ ist hellgelb und verändert sich auf Zugabe von FePO₄ nicht.

UV (Wasser): λ_{max} 283 nm (ε = 1670).

IR (KBr): 1744 (α-Bromketon), 1640 cm⁻¹ (C=C).

C₁₉H₂₁BrClNO₇. Ber. C 46,50, H 4,31, Br 16,28, Cl 7,22, N 2,85, CH₃O 6,32.
Gef. C 46,49, H 4,18, Br 16,80, Cl 7,45, N 3,34, CH₃O 6,30.

7-Oxo-thebainon-methoperchlorat (6)

1,0 g **3 b** in 20 ml Wasser werden mit 1 g Natriumacetat und 0,3 ml Eisessig am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 20 Min. versetzt man mit 3 g NaClO₄, worauf sich beim Erkalten gelbe Nadeln abscheiden. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle erhält man gelbstichige, glänzende Blättchen, die bei 238—240° schmelzen; Ausb. 660 mg (76%). Die Lösung von **6** in konz. H₂SO₄ ist rot und verändert sich auf Zugabe von FePO₄ nicht. Eine wäßr. Lösung von **6** wird auf Zusatz von 1 Tropfen 0,1*n*-NaOH gelb.

UV (Wasser): λ_{max} 282 nm (ε = 5450).

⁷ W. Fleischhacker, W. Passl und F. Vieböck, Mh. Chem. **99**, 300 (1968).

IR (KBr): 3412 (Hydroxyl), 1690 (Keton), 1670 (ungesätt. Keton), 1646 cm^{-1} (C=C).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNO}_8$. Ber. C 53,34, H 5,18, N 3,27, CH_3O 7,25.
Gef. C 53,13, H 4,89, N 3,46, CH_3O 7,24.

7-Brom-7,8-dehydro-metathebainon-methoperchlorat (7 a)

3,0 g **3 a** werden in 18 ml 60proz. HClO_4 bei Raumtemp. gelöst. Nach 10 Min. erwärmt man auf 70° , versetzt mit 40 ml sied. H_2O und hält die Mischung noch 5 Min. auf $90\text{--}100^\circ$. Beim langsamen Erkalten scheiden sich spießförmige Kristalle ab, von denen einzelne Säure einschließen, wie es die Halochromie-Erscheinung beim Trocknen erkennen läßt. Die schwefelgelbe Kristallmasse ist dann von rot-werdenden Körnern durchsetzt und wird an der Luft allmählich wieder homogen gelb; Ausb. 2,56 g (90%). Durch Umkristallisieren aus $2 \cdot 10^{-4}m\text{-HClO}_4$ erhält man gelbe Nadeln, Schmp. 253 bis 254° . Die Lösung von **7 a** in konz. H_2SO_4 ist orangerot und wird auf Zusatz von FePO_4 nicht verändert.

UV (Wasser): λ_{max} 322 nm ($\epsilon = 8900$), 276 (9300).

IR (KBr): 3600 (Hydroxyl), 1650 cm^{-1} (ungesätt. Keton).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrClNO}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Ber. C 44,86, H 4,56, Br 15,70, Cl 6,97, N 2,75, CH_3O 6,10.
Gef. C 45,30, H 4,70, Br 15,87, Cl 7,04, N 2,90, CH_3O 6,10.

Katalytische Hydrierung von 7 a

0,8 g **7 a** werden in 60 ml *n*-HCl gelöst und nach Zusatz von 0,2 g Pd/BaSO₄ in H₂-Atmosphäre geschüttelt. In 30 Min. wird das 2,33 Doppelbindungen entsprechende Volumen H₂ aufgenommen. Die filtrierte Lösung wird im Vak. eingeeengt, die ausgeschiedenen Kristalle aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert; farblose Blättchen, Schmp. $281\text{--}282^\circ$, Ausb. 250 mg (39%). Mischschmp. mit authentischem Metathebainon-methoperchlorat⁵: $281\text{--}282^\circ$.

7-Brom-4-O-methyl-7,8-dehydro-metathebainon-methoperchlorat (7 b)

1,15 g **7 a** werden in 50 ml absol. Methanol mit 3 ml Dimethylsulfat und 2 g feinst gepulv. Na₂CO₃ 45 Min. gerührt. Nach Zugabe von weiteren 2 g Na₂CO₃ setzt man das Rühren noch 45 Min. fort, säuert dann mit *n*-HClO₄ an und destilliert das Methanol im Vak. ab. Umkristallisieren aus $2 \cdot 10^{-4}m\text{-HClO}_4$ gibt farblose Nadeln, die bei $286\text{--}288^\circ$ (Zers.) schmelzen; Ausb. 895 mg (78,5%).

Die Farbreaktion in konz. H_2SO_4 entspricht der von **7 a**.

UV (Wasser): λ_{max} 312 nm ($\epsilon = 9100$), 273 (10 600).

IR (KBr): 1653 cm^{-1} (ungesätt. Keton).

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrClNO}_7$.

Ber. C 47,59, H 4,59, Br 15,83, Cl 7,02, N 2,77, CH_3O 12,30.
Gef. C 47,46, H 4,58, Br 16,07, Cl 7,13, N 2,91, CH_3O 12,24.

7-Oxo-metathebainon-methoperchlorat (8 a)

509 mg (1,0 mMol) **7 a** werden unter Luftausschluß in 30 ml 0,1*n*-NaOH bei Raumtemp. gelöst. Nach 1 Stde. säuert man mit 21 ml 0,1*n*-HClO₄ an

und engt im Vak. auf 10 ml ein. Rohausb. 390 mg (90%), Schmp. 245—255°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus absol. Methanol erhält man gelbe Blättchen, die durch Trocknen bei 120° nahezu farblos werden. Schmp. 276°, Ausb. 230 mg (54%).

UV (Wasser): λ_{\max} 303 nm ($\epsilon = 11\,400$), 227 (14 000).

IR (KBr): 3520 (OH), 1670 cm^{-1} (ungesätt. Keton).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNO}_8$. Ber. C 53,34, H 5,18, Cl 8,29, O 29,92, CH_3O 7,25, N 3,27.
Gef. C 52,93, H 5,02, Cl 8,75, O 29,82, CH_3O 7,21, N 3,17.

7-Oxo-4-O-methyl-metathebainon-methoperchlorat (8 b)

350 mg **7 b** werden unter Erwärmen in 300 ml H_2O gelöst und nach dem Abkühlen unter Luftausschluß mit 15 ml 0,1*n*-NaOH versetzt. Nach 20 Min. säuert man mit 0,1*n*- HClO_4 schwach an und engt im Vak. auf etwa 25 ml ein; 250 mg (82%), farblose Kriställchen (aus H_2O nadelige Blättchen), Schmp. 275—277°.

UV (Wasser): λ_{\max} 296 nm ($\epsilon = 11\,800$), 226 (15 000).

IR (KBr): 1680 cm^{-1} (ungesätt. Keton).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNO}_8$. Ber. C 54,36, H 5,47, Cl 8,02, N 3,17, O 28,97, CH_3O 14,05.
Gef. C 54,52, H 5,37, Cl 8,62, N 3,06, O 28,69, CH_3O 13,80.

7-Oxo-4-O-methyl-metathebainon-methin-perchlorat (9)

400 mg **7 b** werden in 20 ml H_2O suspendiert und unter Luftausschluß mit 20 ml 2*n*-NaOH bei 50—60° 3 Stdn. gerührt. Durch Zugabe von 2*n*- HClO_4 wird schwach angesäuert und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Man trocknet über Na_2SO_4 und engt auf etwa 3 ml ein, worauf sich intensiv gelbe Kriställchen abscheiden. Diese geben bei 178° eine gelbe Schmelze, in der sich beim Weitererhitzen Nadeln bilden, die dann bei etwa 250° (u. Zers.) schmelzen; Ausb. 250 mg (71%).

Die Lösung von **9** in konz. H_2SO_4 ist intensiv blau. In 60proz. HClO_4 gibt die Substanz eine violette Lösung, die in etwa 40 Sek. blau wird.

UV (Wasser): λ_{\max} 332 nm ($\epsilon = 5400$), 300 (6900), 268,5 (26 200), 232 (21 000).

IR (KBr): 1640 cm^{-1} (ungesätt. Keton).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_8\text{Cl}$. Ber. C 54,36, H 5,47, Cl 8,02, N 3,17, O 28,97, CH_3O 14,04.
Gef. C 54,75, H 5,35, Cl 8,78, N 3,19, O 28,52, CH_3O 13,97.

7-Methoxy-4-O-methyl-7,8-dehydro-metathebainon-methoperchlorat (10 a)

a) Aus **7 a**

1,70 g **7 a** werden unter Luftausschluß in 15 ml 2*n*-NaOH gelöst und bei Raumtemp. 1 Stde. stehen gelassen. Dann versetzt man unter ständigem Rühren mit 4 ml Dimethylsulfat und 12 ml 2*n*-NaOH und nach 30 Min. mit 1 ml Dimethylsulfat. Nach 3 Stdn. saugt man 1,20 g orange angefarbte Kriställchen ab und wäscht mehrmals mit *n*-NaOH und gesätt. NaClO_4 -Lösung. (Aus der Mutterlauge kann man durch Ansäuern 200 mg **10 b** gewinnen.) Man löst in 50proz. Methanol, behandelt mit Aktivkohle, versetzt mit 0,2 g NaClO_4 und destilliert das Methanol ab, worauf sich farblose Nadelchen abscheiden. Schmp. 291—293° (Zers.), Ausb. 1,05 g (69%).

Die Lösung von **10 a** in konz. H_2SO_4 ist orange und verändert sich auf Zusatz von FePO_4 nicht.

UV (Wasser): λ_{\max} 287,5 nm ($\epsilon = 12\ 700$).

IR (KBr): 1662 (ungesätt. Keton), 1645 cm^{-1} (C=C).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClNO}_8$. Ber. C 55,33, H 5,75, Cl 7,77, N 3,07, CH_3O 20,42.

Gef. C 55,93, H 5,67, Cl 7,77, N 2,92, CH_3O 20,25.

b) *Aus 8 b*

150 mg **8 b** werden in 20 ml H_2O gelöst und nach dem Abkühlen mit 0,5 ml Dimethylsulfat und 2,5 ml 2*n*-NaOH versetzt, so daß die Lösung stets nur schwach alkalisch reagiert. Nach 4 Stdn. saugt man ab und wäscht mehrmals mit gesätt. NaClO_4 -Lösung. Aus Wasser farbl. Nadelchen, Schmp. 288—290°. Nach Mischschmp. und IR-Spektrum mit der aus **7 a** erhaltenen Substanz identisch.

7-Methoxy-7,8-dehydro-metathebainon-methoperchlorat (10 b)

Die bei der Darstellung von **10 a** anfallende Mutterlauge wird mit 5 ml 60proz. HClO_4 angesäuert, worauf sich gelbe Kriställchen abscheiden; Rohausb. 200 mg (13,5%). Aus 85proz. Methanol gelbe derbe Blättchen, Schmp. 287—288° (Zers.).

Die Farbreaktion in konz. H_2SO_4 entspricht der von **10 a**.

UV (Wasser): λ_{\max} 289 nm ($\epsilon = 11\ 300$).

IR (KBr): 3450 (Hydroxyl), 1664 (ungesätt. Keton), 1645 cm^{-1} (C=C).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClNO}_8$. Ber. C 54,36, H 5,47, N 3,17, CH_3O 14,04.

Gef. C 53,97, H 5,44, N 3,15, CH_3O 14,36.

7-Methoxy-4-O-methyl-metathebainon-methoperchlorat (11)

228 mg (0,50 mMol) **10 a** in 35 ml 50proz. Methanol werden nach Zusatz von 0,2 g Pd/Aktivkohle in H_2 -Atmosphäre geschüttelt. In 1 Stde. werden 13 ml (116% d. Th.) H_2 aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators destilliert man das Methanol im Vak. ab und versetzt mit 1 g NaClO_4 und 0,5 ml Methanol, worauf sich Kristalle abscheiden. Aus Wasser gelbe derbe Blättchen, Schmp. 205—207° (trübe Schmelze); Ausb. 70 mg (31%).

UV (Wasser): λ_{max} 296 nm ($\epsilon = 14\ 000$), 226 (14 700).

IR (KBr): 1670 cm^{-1} (ungesätt. Keton).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClNO}_8$. Ber. C 55,08, H 6,16. Gef. C 54,57, H 6,30.

7-Brom-morphothebain-methoperchlorat (12 a)

1,0 g **7 a** werden in 10 ml 60proz. HClO_4 unter Erwärmen gelöst und 45 Min. auf 105° erhitzt; nach dem Erkalten saugt man ab, wäscht die gelbstichigen Nadeln mehrmals mit gesätt. NaClO_4 -Lösung und kristallisiert aus 50proz. Methanol um. Farblose Nadeln, Schmp. 262—263°, Ausb. 900 mg (90%).

Die Lösung von **12 a** in konz. H_2SO_4 ist farblos und wird auf Zusatz von FePO_4 hellblau.

UV (Äthanol): λ_{\max} 308 nm ($\epsilon = 12\ 700$), 281 (20 000).

IR (KBr): 3435 cm^{-1} (Hydroxyl).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrClNO}_7$.

Ber. C 46,50, H 4,31, Br 16,28, Cl 7,22, N 2,85, CH_3O 6,32.

Gef. C 46,57, H 4,42, Br 16,41, Cl 7,28, N 3,07, CH_3O 6,30.

*Morphothebain-methoperchlorat*a) *Aus 12 a*

0,3 g **12 a** in 30 ml H₂O werden mit 0,1 g Pd/BaSO₄ in H₂-Atmosphäre bis zur Sättigung geschüttelt, wobei 109% des ber. Vol. H₂ aufgenommen werden. Nach Absaugen des Katalysators engt man im Vak. auf 10 ml ein und versetzt mit 0,5 g NaClO₄, worauf sich Kriställchen abscheiden. Durch Umkristallisieren aus Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle erhält man rosastichige Nadeln. Bei der Schmelzpunktsbestimmung liefert die Substanz bei 168—170° eine klare Schmelze, in der sich beim Weitererhitzen Kriställchen ausbilden, die bei 221—223° durchschmelzen; Ausb. 40%.

b) *Aus Thebain-metho-methylsulfat*⁷

700 mg Thebain-metho-methylsulfat werden in 5 ml 60proz. HClO₄ gelöst und 30 Min. auf 105° erhitzt. Nach Zugabe von 5 ml H₂O scheiden sich violettstichige Kriställchen ab, die abgesaugt und mehrmals mit gesätt. NaClO₄-Lösung gewaschen werden. Aus 85proz. Äthanol/Aktivkohle erhält man lange, schwach gelbliche Nadeln; unter dem Schmelzpunktmikroskop entsteht bei 168—170° eine farblose, klare Schmelze, in der sich beim Weitererhitzen Kriställchen bilden, die bei 221—223° schmelzen. Ausb. 78%. Eine Mischung der nach a) bzw. b) gewonnenen Produkte schmilzt ohne Depression.

7-Brom-O,O-dimethyl-morphothebain-methoperchlorat (12 b)

900 mg **12 a** werden in 5 ml H₂O suspendiert und mit 2 ml Dimethylsulfat und 10 ml 2*n*-NaOH kräftig geschüttelt. Nach 30 Min. saugt man ab und wäscht mehrmals mit gesätt. NaClO₄-Lösung. Durch Umkristallisieren aus 40proz. Methanol (Aktivkohle) erhält man farblose, lange Nadeln, die bei 257—258° schmelzen; Ausb. 640 mg (67%).

UV (Äthanol): λ_{max} 300 nm (ε = 12 300), 282 (22 000).

IR (KBr): Keine Hydroxylbande.

C₂₁H₂₅BrClNO₇.

Ber. C 48,62, H 4,86, Br 15,40, Cl 6,83, N 2,70, O 21,59, CH₃O 17,94.

Gef. C 48,73, H 4,83, Br 15,27, Cl 6,78, N 2,82, O 21,54, CH₃O 17,54.

7-Brom-O,O-dimethyl-morphothebain-methin-perchlorat

320 mg **12 b** in 20 ml Wasser werden mit 5 ml 10*n*-NaOH 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten extrahiert man mit Benzol, wäscht mit Wasser bis zur Alkalifreiheit und trocknet über Na₂SO₄. Das beim Eindampfen im Vak. zurückbleibende gelbstichige Öl löst man in 10 ml *n*-HCl, filtriert und fällt schließlich mit 2 g NaClO₄. Nach 10 Min. wird dekantiert und der Rückstand in Methanol aufgenommen, worauf das Produkt kristallisiert. Aus 60proz. Methanol farblose Nadeln, Schmp. 240—242°, Ausb. 160 mg (50%).

Die Lösung der Substanz in konz. H₂SO₄ ist gelb und wird auf Zusatz von FePO₄ grün.

C₂₁H₂₅BrClNO₇. Ber. C 48,62, H 4,86, Br 15,40, Cl 6,83, N 2,70, O 21,59.

Gef. C 48,89, H 4,73, Br 15,46, Cl 6,86, N 2,70, O 21,50.

7-Brom-O,O-diacetyl-morphothebain-methoperchlorat (12 c)

0,5 g **12 a** werden mit 20 ml Ac_2O 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Man dampft im Vak. zur Trockne ein, löst in 50proz. Methanol, behandelt mit Aktivkohle und destilliert das Lösungsmittel im Vak. ab. Der Rückstand liefert durch Kristallisieren aus absol. Methanol farblose, derbe Blättchen, Schmp. 263—265°, Ausb. 62%.

IR (KBr): 1770 cm^{-1} (Phenylacetat).

$C_{23}H_{25}BrClNO_9$. Ber. C 48,06, H 4,38, Br 13,90, Cl 6,17.
Gef. C 48,39, H 4,68, Br 13,77, Cl 6,11.

*7-Brom-O,O-diacetyl-morphothebain-methojodid (12 d)*a) *Aus 12 c*

100 mg **12 c** werden in 8 ml Äthanol gelöst und mit 2 g NaJ und 10 ml Wasser versetzt. Man dampft das Äthanol im Vak. ab, extrahiert mit CH_2Cl_2 , trocknet über Na_2SO_4 und dampft im Vak. zur Trockne ein. Aus absol. Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 212—216° (gelbe Schmelze), Ausb. 80 mg (76%).

UV (Äthanol): λ_{max} 274,5 nm ($\epsilon = 22\ 500$).

IR (KBr): 1777 cm^{-1} (Phenylacetat).

$C_{23}H_{25}BrJNO_5$. Ber. C 45,87, H 4,18, J 21,07.
Gef. C 45,04, H 4,06, J 21,87.

b) *Aus 14-Brom-codeinon (2 b)*

2 g **2 b** in 35 ml 60proz. $HClO_4$ werden 5 Stdn. auf 70° erhitzt. Aus der rotbraunen Lösung scheiden sich bald Kriställchen ab, die nach dem Abkühlen abgesaugt und zuerst mit 60proz. $HClO_4$, dann mit gesätt. $NaClO_4$ -Lösung gewaschen werden. Ausb. 2,0 g (88%). Das Rohprodukt löst man in 25 ml Ac_2O , läßt 20 Stdn. bei Raumtemp. stehen und dampft schließlich im Vak. bei möglichst niedriger Temperatur ein. Der Rückstand wird in Methanol/ H_2O 1 : 1 gelöst, das Methanol im Vak. abdestilliert, die rasch abgekühlte wäbr. Lösung mit 5 ml *m*- Na_2CO_3 -Lösung versetzt und mit Äthylacetat extrahiert. Man trocknet über Na_2SO_4 , dampft im Vak. ein und trennt durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel F₂₅₄ Merck; Benzol/Methanol 94 + 6) ein langsamer und ein schneller wanderndes Nebenprodukt ab.

Das farblose Öl wird mit 3 ml CH_3J versetzt und nach 30 Min. aus absol. Methanol kristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 212—216°, Ausb. 900 mg (32%).

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

N-Acetyl-N-methyl-2-(2-brom-3,5-diacetoxy-6-methoxy-1-phenanthryl)-äthylamin (13)

2 g **2 b** in 35 ml 60proz. $HClO_4$ werden 5 Stdn. auf 70° erhitzt. Man läßt erkalten, saugt die ausgeschiedenen Kriställchen ab und wäscht mit 60proz. $HClO_4$ und gesätt. $NaClO_4$ -Lösung. Das getrocknete Rohprodukt wird mit 2 g wasserfr. Natriumacetat und 25 ml Ac_2O 1,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man dampft im Vak. zur Trockne ein, nimmt in 10 ml Wasser auf und extrahiert mehrmals mit Benzol. Die Trennung des Rohproduktes in 5 Kom-

ponenten erfolgt durch präparative Schicht-Chromatographie an Kieselgel F₂₅₄ mit Benzol/Äthylacetat (9 + 1). **13** befindet sich in der am langsamsten wandernden Zone und wird aus dieser mit Methanol eluiert. Durch Kristallisation aus Benzol erhält man 390 mg (15%) farblose Nadeln, Schmp. 193 bis 195°.

IR (KBr): 1780, 1763 (Phenylacetat), 1641 cm⁻¹ (Amid).

C₂₄H₂₄BrNO₆. Ber. C 57,38, H 4,81, Br 15,91.

Gef. C 57,22, H 4,69, Br 15,83.

Dibrom-O,O-diacetyl-morphothebain

Die Substanz erhält man bei der Gewinnung von **13** als Nebenprodukt durch Eluierung der mittleren Zone des präparativen Schichtchromatogramms. Aus absol. Äthanol gelbe Nadelchen, Schmp. 168–169°, Ausb. 130 mg (5%).

IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (Phenylacetat).

C₂₂H₂₁Br₂NO₅. Ber. C 49,00, H 3,93, Br 29,64, O 14,83.

Gef. C 48,97, H 4,05, Br 29,28, O 14,57.