

## REAKTIONEN DES THEBAINS MIT AZODICARBONSÄUREESTERN\*

H. MERZ und K.-H. POOK

C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim/Rhein

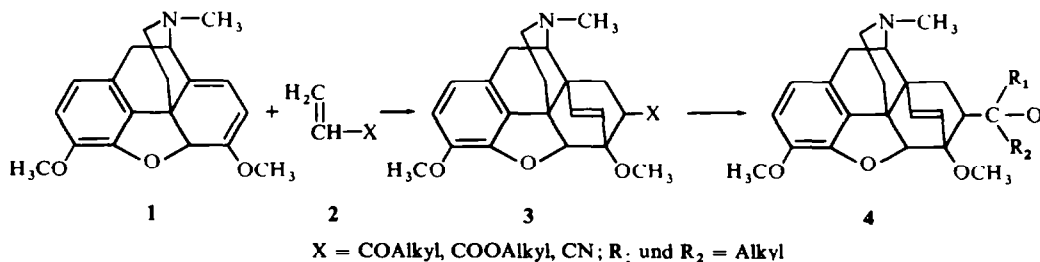
(Received in Germany 8 November 1969; Received in the UK for publication 2 December 1969)

**Zusammenfassung**—Während Thebain mit 1 Mol Azodicarbonsäuredialkylester in bekannter Weise 17-(N,N'-Dialkoxycarbonylhydrazinomethyl)-northebain bildet, entstehen bei der Umsetzung mit 2 Molen Azodicarbonsäure-dialkylester 14,17-(N,N'-Dialkoxycarbonyl-hydrazomethyl)-norcodeinone. Die Synthese und die Reaktionen der neuen Verbindungen werden beschrieben und ein Mechanismus für ihre Bildung vorgeschlagen. Ihre NMR-Spektren werden diskutiert.

**Abstract**—Thebaine reacts with 1 mole alkyl azodicarboxylate to give the known 17-(N,N'-Dialkoxycarbonyl-hydrazinomethyl)-northebaine, whereas with 2 moles alkyl azodicarboxylate 14,17-(N,N'-Dialkoxycarbonyl-hydrazomethyl)-norcodeinone is formed. The syntheses and reactions of the new compounds are described and a mechanism of formation is proposed. The crucial NMR spectra are discussed in detail.

### EINLEITUNG

BENTLEY und Hardy<sup>1</sup> berichteten 1963 über 7-substituierte 6,14-*endo*-Äthentetrahydrothebaine der allgemeinen Formel 4, die sich durch ausserordentlich starke analgetische Wirkung auszeichnen. Das Einfallstor zu der neuen Substanzklasse ist die Diels-Alder Reaktion von Thebain 1 mit geeigneten Dienophilen 2 zu Addukten 3, aus denen man durch Grignard Reaktion die Verbindungen 4 erhält:



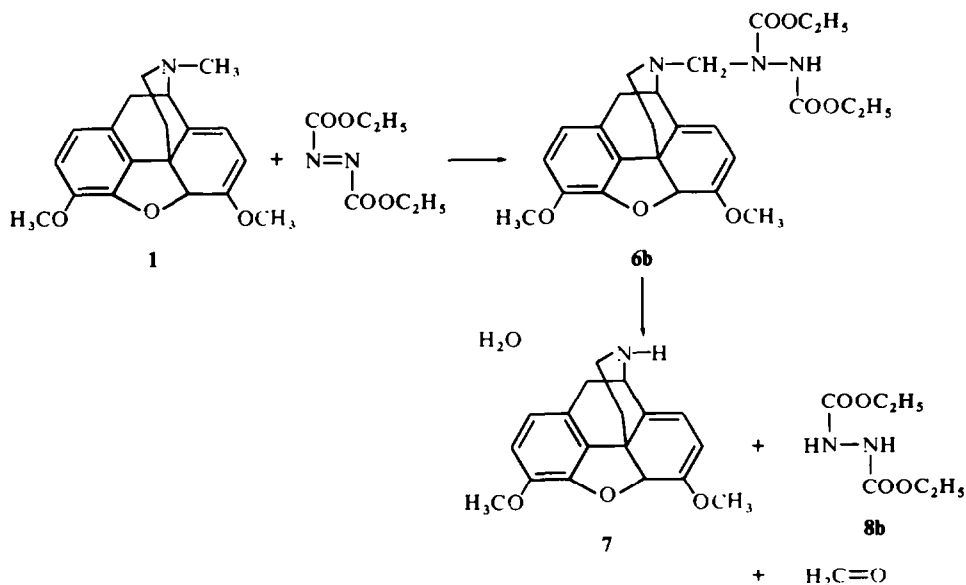
Einzelheiten über diese Synthesen und die interessanten Eigenschaften und Reaktionen der Verbindungen 3 und 4 wurden kürzlich von Bentley und Mitarbeitern<sup>2-7</sup> publiziert.

Die Umsetzung von Thebain mit Azo-Dienophilen ist unseres Wissens bisher noch nicht untersucht worden, obwohl sich die Entdeckung der Diels-Alder Reaktion auf die Verwendung von Azodicarbonsäureester als dienophile Komponente gründet<sup>8</sup> und Azoverbindungen bekanntlich zu den reaktionsfreudigsten Dienophilen zählen.<sup>9</sup> Möglicherweise hat die Tatsache, dass 1,3-Cyclohexadien mit Azodicarbonsäureester nicht im Sinne einer Diels-Alder Reaktion sondern unter substituierender Addition

\* Auszugsweise vorgetragen beim 2. Internationalen Symposium der IUPAC über "Pharmaceutical Chemistry" am 22.-26. Juli 1968 in Münster/Westf. (vgl. Pharmaz. Ztg. 113, 1157 [1968]).

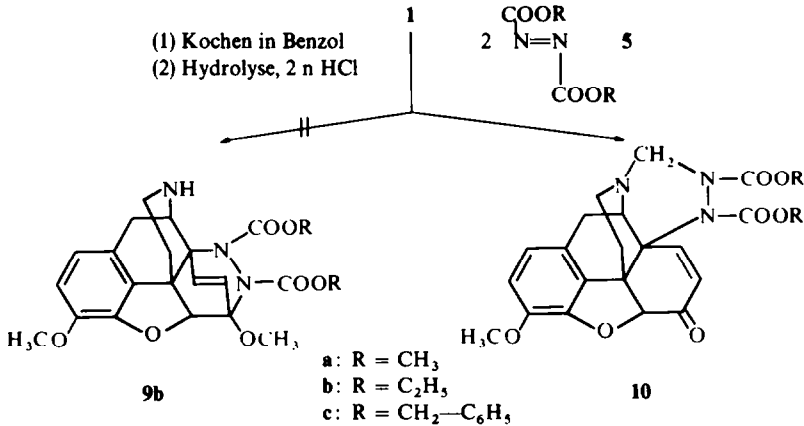
reagiert,<sup>10-12</sup> entsprechende Versuche am Cyclohexadiensystem des Thebains wenig aussichtsreich erscheinen lassen. Eine neuere Arbeit<sup>13</sup> hat indessen gezeigt, dass man das Diels-Alder Addukt aus 1,3-Cyclohexadien und Azodicarbonsäurediäthylester **5b** dann als Hauptprodukt erhält, wenn man die Reaktion unter UV-Belichtung vor sich gehen lässt. Man nimmt an, dass sich infolge der Belichtung ein photodynamisches Gleichgewicht zwischen der *trans*-Form und der für eine 1,4-Cycloaddition reaktiveren *cis*-Form von **5b** einstellt. Diese Versuche ermutigten uns, die Möglichkeit einer Diels-Alder Reaktion von Thebain mit Azodicarbonsäure-diäthylester unter UV-Belichtung zu studieren.

Neben der 1,4-Cycloaddition an das Diensystem des Ringes C ist mit einem Angriff des Azodicarbonsäureesters an der N-Methylgruppe des Thebains zu rechnen. Diese Reaktion mit der N-Methylgruppe tertiärer Amine wurde von Diels und Mitarbeitern<sup>14, 15</sup> entdeckt und später auf das Codein übertragen<sup>16</sup> und zu dessen Entmethylierung ausgenutzt. Entsprechend sollte sich Thebain **1** mit Azodicarbonsäure-diäthylester **5b** zum 17-(N,N'-Diäthoxycarbonyl-hydrazinomethyl)-northebain **6b** umsetzen, das leicht hydrolytisch zu Northebain **7**, Hydrazodicarbonsäure-diäthylester **8b** und Formaldehyd gespalten werden könnte:



Erst nach Abschluss unserer Arbeiten gelangte eine Patentanmeldung<sup>17</sup> zu unserer Kenntnis, in der die Entmethylierung von Thebain mit Azodicarbonsäure-diäthylester beschrieben und **6b** als Zwischenprodukt angenommen wird.

Eine Entmethylierung zum Northebainderivat wäre uns als Nebenreaktion der gewünschten Diels-Alder Addition nicht unwillkommen gewesen. Wir erhielten aber nach Umsetzung von Thebain mit überschüssigem Azodicarbonsäure-diäthylester und anschließender Hydrolyse mit Salzsäure nicht das Diels-Alder Addukt **9b** des Northebains sondern eine Verbindung mit der Struktur **10b**. Analoge Umsetzungen mit Azodicarbonsäure-dimethylester **5a** und -dibenzylester **5c** führten zu den entsprechenden Verbindungen **10a** und **10c**:



Die Verbindungen **10** können als Derivate des Norcodeinons aufgefasst und daher als 14,17-(N,N'-Dialkoxycarbonyl-hydrazomethyl)-norcodeinone bezeichnet werden.

### Synthese

Kocht man Thebain mit Azodicarbonsäure-diäthylester in Benzol, so erkennt man im Dünnschichtchromatogramm eine schnelle Umsetzung des Alkaloids, die erst bei Verwendung von 2 Molen Azoester vollständig wird. UV-Belichtung hatte wider Erwarten keinen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit oder Reaktionsrichtung. Alle Versuche, das zersetzliche Reaktionsprodukt zu kristallisieren, schlugen fehl. Daher wurde in der Absicht, die hypothetische 17-(N,N'-Diäthoxycarbonyl-hydrazinomethyl)-Gruppierung zu splaten und zu dem stabileren Northebainderivat zu gelangen, das Reaktionsprodukt mit 2 n Salzsäure behandelt. Die Aufarbeitung der salzsauren Lösung führte zu einer kristallisierten Substanz, der auf Grund ihrer Reaktionen und NMR-Spektren die unerwartete Struktur **10b** zugeordnet wurde. Aus der Ätherphase wurde Hydrazoester **8b** isoliert. Wie der Diäthylester **5b** so liessen sich auch der Dimethylester **5a** und der Dibenzylester **5c** der Azodicarbonsäure zu entsprechenden Reaktionsprodukten **10a** und **10c** umsetzen. Azodicarbonsäure-bis-methylamid, das sich gegenüber Aminen ähnlich wie Azodicarbonsäureester verhalten soll,<sup>18</sup> konnte mit Thebain nicht zur Reaktion gebracht werden.

### Eigenschaften der Norcodeinon-Derivate

Die 14,17-(N,N'-Dialkoxycarbonyl-hydrazomethyl)-norcodeinone **10** sind sehr schwache Basen. **10b** bildet z.B. in Äthanol/Äther ein Hydrochlorid, das in Wasser hydrolysiert und augenblicklich die Base ausscheidet. Mit einem pK-Wert von 11.3 unterscheidet sich die Substanz beträchtlich von Thebain (pK = 6.8) und dessen bekannten Diels-Alder Addukten, z.B. **3** (X = COCH<sub>3</sub>) mit einem pK-Wert von 5.8.<sup>20</sup>

Die N''-(N,N'-Dialkoxycarbonyl-hydrazinomethyl)-Gruppierung der Additionsprodukte von **5** und tertiären Aminen ist sehr empfindlich gegenüber saurer Hydrolyse. Sie wird z.B. durch 1 n HCl<sup>4, 16</sup> oder 2 n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub><sup>19</sup> in der Kälte oder bei kurzem Erwärmen vollständig unter Bildung von sekundärem Amin, Hydrazodicarbonsäureester und Formaldehyd gespalten. Im Gegensatz dazu ist die Verbindung **10b** bemerkenswert stabil: Beim Kochen mit 2 n Salzsäure braucht man zur

vollständigen Spaltung 24 Stunden. Dabei ist die Bildung von Formaldehyd am Geruch und an der Fällung seines 2,4-Dinitrophenylhydrazons in einer während der Reaktion abdestillierten Wasserprobe zu erkennen. Nach kurzer Reaktionszeit zeigt das Dünnschichtchromatogramm mindestens 5 Substanzen, die sich allmählich in braune Harze verwandeln. In 4 n HCl muss man 12 Stunden, in 6 n HCl 6 Stunden bis zur vollständigen Umsetzung kochen. Die Reaktionsprodukte wurden nicht untersucht. Es ist anzunehmen, dass neben der Spaltung zu **11b** (Reaktionsschema Seite 5) Sekundärreaktionen mit dem freigesetzten Formaldehyd stattfinden und Umlagerungen eintreten, wie sie bei der Einwirkung von Säuren auf Codeinon beobachtet werden.<sup>21</sup>

Die ungewöhnliche Stabilität der Verbindung **10b** zeigt sich auch in ihrem Verhalten gegenüber Ammoniak. Während **6b** beim Kochen mit wässrig-äthanolischem Ammoniak<sup>17</sup> im Sinne der auf Seite 2 formulierten Reaktion glatt gespalten wird, bleibt **10b** unter den gleichen Bedingungen unverändert.

Beim Kochen von **10b** mit wässrig-methanolischer KOH wird nur eine der beiden N-Äthoxycarbonyl-Gruppen durch Verseifung und Decarboxylierung abgespalten. Durch NMR-Studien konnte die Position der im Molekül verbliebenen N-Äthoxycarbonyl-Gruppe ermittelt und die Strukturformel **12b** gesichert werden (Reaktionsschema Seite 5). Die Entfernung beider Äthoxycarbonyl-Gruppen gelang auch unter verschärften Reaktionsbedingungen wegen der überhand nehmenden Nebenreaktionen nicht.

Das 14,17-(N-Äthoxycarbonyl-hydrazomethyl)-norcodeinon **12b** ist stärker basisch als seine Muttersubstanz **10b**. Es bildet ein in wässriger Lösung stabiles Hydrochlorid. Sein pK-Wert liegt bei 7.9. In siedender 2 n HCl ist **12b** beständiger als **10b**. Als Reaktionsprodukt der sauren Hydrolyse ist Formaldehyd nachweisbar. Das hypothetische Hydrolyseprodukt **14b** konnte ebensowenig gefasst werden wie das entsprechende Hydrolyseprodukt **11b** der Substanz **10b** (Reaktionsschema Seite 5).

Entsprechend der Hydrierung von Codeinon zu Dihydrocodeinon<sup>22</sup> lässt sich **10b** glatt zu 14,17-(N,N'-Diäthoxycarbonyl-hydrazomethyl)-7,8-dihydro-norcodeinon **15b** hydrieren (Reaktionsschema Seite 5).

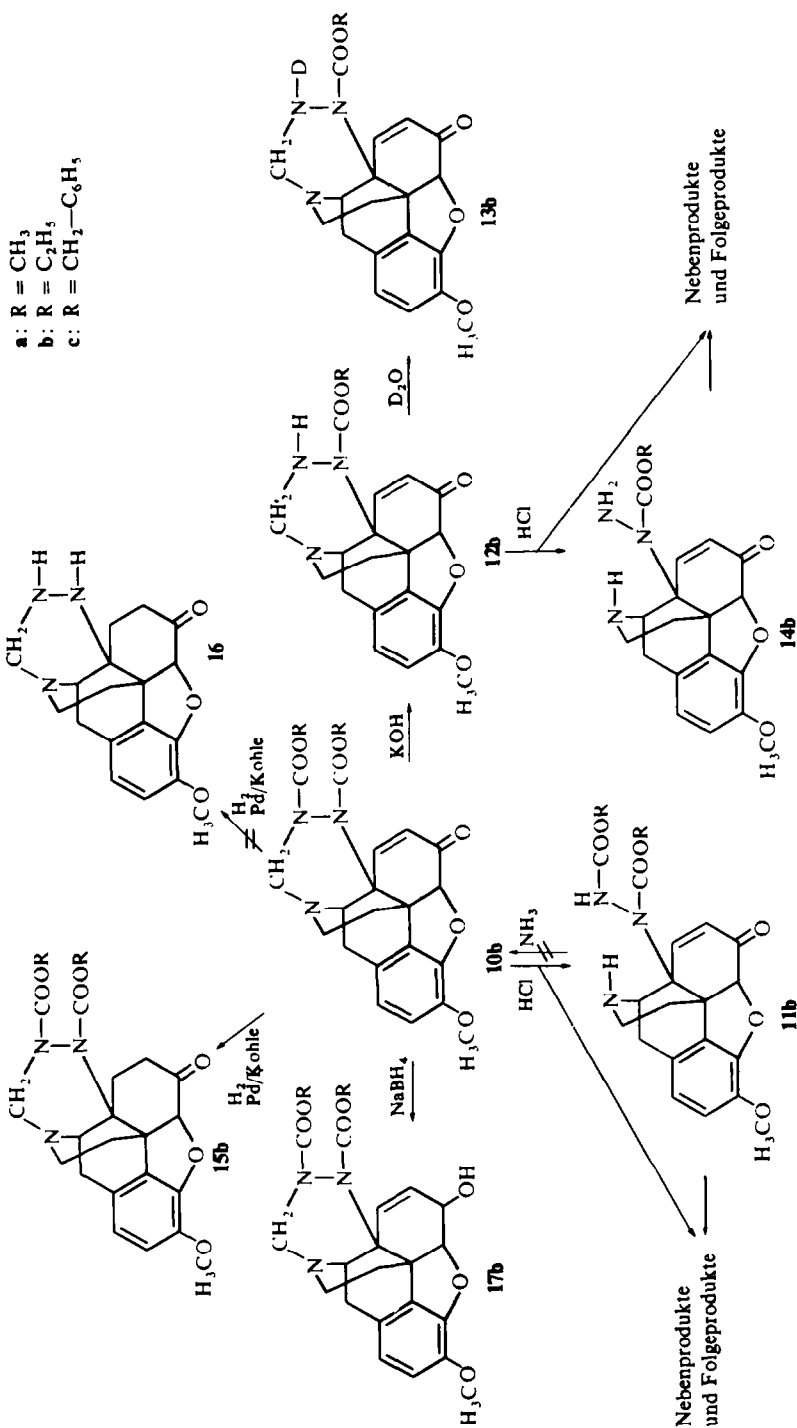
Die gleichzeitige Hydrierung der Doppelbindung und die hydrogenolytische Entfernung der N-Benzoyloxycarbonylgruppen des Dibenzylesters **10c** unter Bildung von 14,17-Hydrazomethyl-7,8-dihydro-norcodeinon **16c** gelang nicht. Die Abspaltung des N-Benzoyloxycarbonyl-Restes war an der CO<sub>2</sub>-Abspaltung zu erkennen, es entstand jedoch kein einheitliches Reaktionsprodukt.

Die stereospezifische Reduktion von Codeinon zu Codein gelang Gates<sup>23</sup> mit Hilfe von Natriumborhydrid. Eine entsprechende Umsetzung von **10b** führte erwartungsgemäss zu 14,17-(N,N'-Diäthoxycarbonyl-hydrazomethyl)-norcodein **17b** (Reaktionsschema Seite 5).

#### Reaktionsmechanismus

Für die Bildung der 14,17-(N,N'-Dialkoxycarbonyl-hydrazomethyl)-norcodeinone **10** schlagen wir folgenden Mechanismus vor (Reaktionsschema Seite 7):

Azodicarbonsäure-dialkylester **5** greift Thebain **1** relativ schnell an der N-Methylgruppe an. Bei einem Molverhältnis 1:1 kommen daher andere langsamere Reaktionen nicht zum Zuge und man erhält 17-(N,N'-Dialkoxycarbonyl-hydrazinomethyl)-northebain **6** als Hauptprodukt. Mit 2 Molen Azodicarbonsäureester folgt

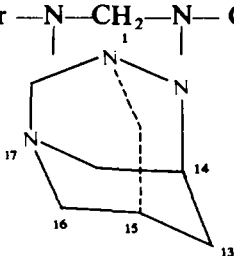


nach der schnellen Bildung von **6** der Angriff des zweiten Moleküls **5** und Ring C, und es entsteht durch 1,4-Cycloaddition das hypothetische Zwischenprodukt **18**. Vermutlich wird durch die 6-Methoxygruppe die Reaktionsfähigkeit des Cyclohexadien-Systems soweit gesteigert, dass eine Diels-Alder Addition auch ohne Belichtung ermöglicht wird. Durch den nucleophilen Angriff des in günstiger räumlicher Anordnung befindlichen sekundären Amidstickstoffs wird dann die Hydrazobrücke des Ringes C in 14-Stellung gelöst und der Hexahydrotriazin-Ring geschlossen. Aus der dabei entstehenden säurelabilen Verbindung **19**, die nicht kristallisiert werden konnte, erhält man durch saure Hydrolyse das hexacyclische Endprodukt **10** und Hydrazodicarbonsäure-dialkylester **8**.

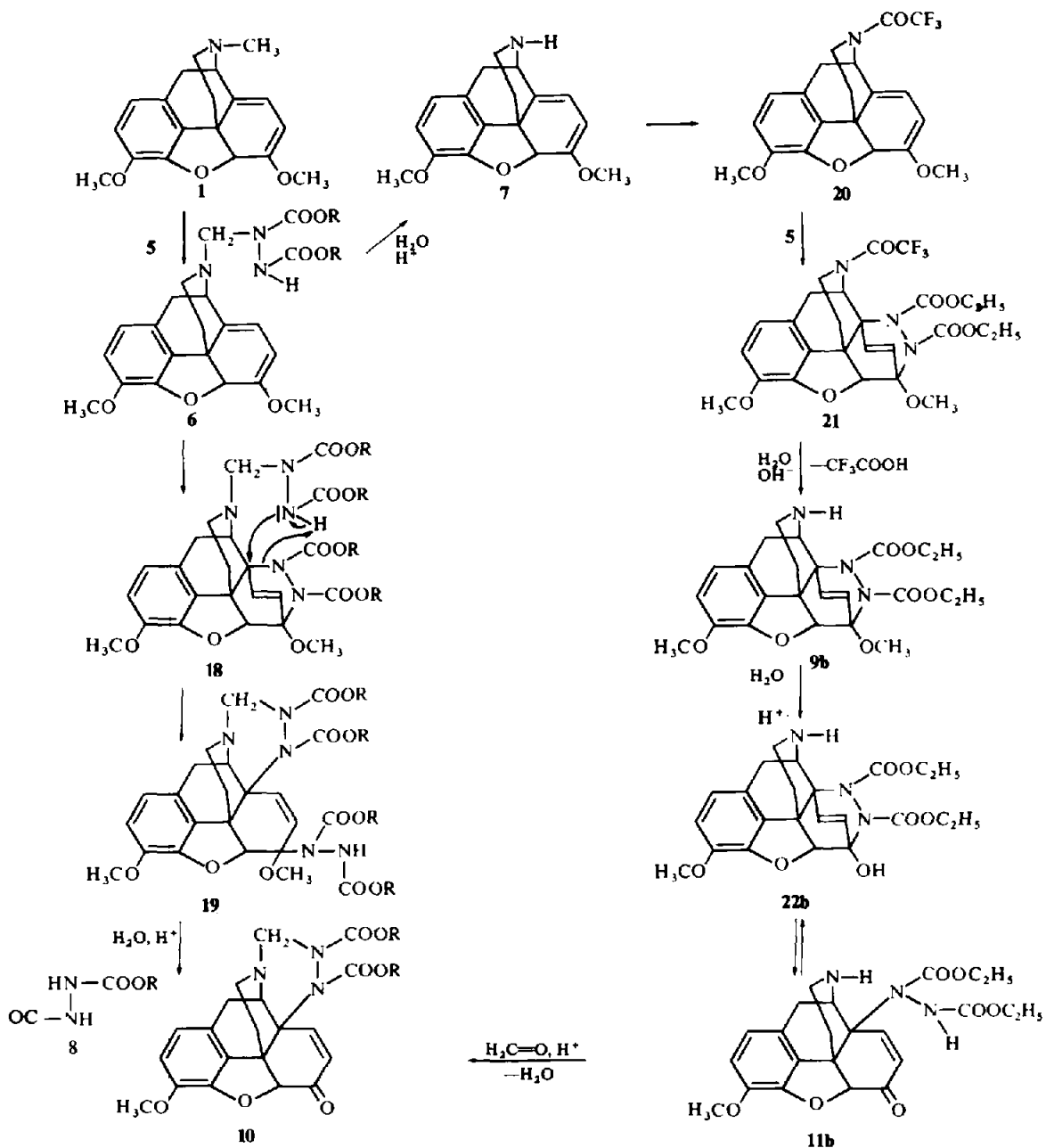
Für den formulierten Mechanismus liessen sich experimentelle Beweise erbringen (Reaktionsschema Seite 7):

Die Umsetzung von Azodicarbonsäureester mit Thebain am Ring C sollte ungestört zu beobachten sein, wenn man die Reaktion mit der N-Methylgruppe durch Ersatz des Methyls durch einen anderen inerten N-Substituenten, z.B. den Trifluoracetyl-Rest, ausschaltet. Beim Kochen von N-Trifluoracetyl-northebain **20** mit Azodicarbonsäure-diäthylester **5b** in Benzol erhielten wir in ausgezeichneter Ausbeute eine Substanz, der wir auf Grund ihres NMR-Spektrums und ihrer chemischen Reaktionen die Struktur des 17-Trifluoracetyl-6,14-(diäthoxycarbonyl-hydrazo)-tetrahydronorthebains **21** zuschreiben. Aus **21** erhielten wir durch Abspaltung des Trifluoracetyl-Restes in alkalischem Medium das Diels-Alder Addukt **9b** des Thebains, das wir auf anderem Wege (Reaktionsschema Seite 3) nicht bekommen konnten. Dieses wird als säurelabiles Ketonderivat in schwach salzsaure Lösung schnell zum 14-(N,N'-Diäthoxycarbonyl-hydrazino)-norcodeinon **11b** hydrolysiert, das vermutlich mit der cyclischen Form **22b** im Gleichgewicht steht (vergl. Fussnote Seite 11). **11b** konnte durch saure Hydrolyse von **10b** nicht erhalten werden (vergl. Seite 4 und Reaktionsschema Seite 5). Die umgekehrte Reaktion liess sich glatt durchführen: Beim Versetzen einer Lösung des Hydrochlorids von **11b** mit Formaldehyd schied sich nach kurzer Zeit eine Substanz aus, die sich als identisch mit der auf anderem Weg hergestellten Verbindung **10b** erwies.

Die grosse Stabilität von **10b** gegenüber der sauren Hydrolyse und die Leichtigkeit der Bildung aus **11b** und Formaldehyd dürften mit der sterischen Anordnung der beiden stickstoffhaltigen Ringe zusammenhängen. Am Dreiding-Modell lässt sich zeigen, dass der Piperidinring (Ring D des Morphingerüsts) mit der Hydrazomethyl-Brücke ein bicyclisches Ringsystem bildet, das durch den Einbau in das Morphingerüst in einer Adamantan-artigen Anordnung fixiert wird. An der vollständigen Triaza-adamantan-Struktur fehlt nur die Methylenbrücke zwischen C-15 und N'. Die beobachtete Stabilität der  $\text{---N---CH}_2\text{---N---}$  Gruppierung findet ihr Analogon



in der von Stetter und Mitarbeitern beschriebenen Hydrolysebeständigkeit der 1,3-Diaza-adamantane<sup>24</sup> und 1,3,5-Triaza-adamantane<sup>25</sup> gegenüber Mineralsäuren.



### Strukturaufklärung mittels Protonenresonanz

Die für die Synthese, den Abbau und den Mechanismus interessanten Verbindungen wurden einer detaillierten Protonenresonanzuntersuchung zugeführt, da hier durchweg sehr signifikante Spektren zu erwarten waren.

Eine Vielzahl von Kernresonanzdaten in der Reihe der Thebainderivate ist aus Arbeiten einschlägiger Arbeitskreise bereits bekannt.<sup>6, 7, 26-28</sup> Das Addukt **10a** (Abb. 1b), als Schlüsselsubstanz unserer Untersuchungen, zeigt im Vergleich zu Thebain (Tab. 1) weder die 6-OCH<sub>3</sub> noch die 17-NCH<sub>3</sub> Gruppe. Im Bereich olefinischer Protonen tritt ein AB-System auf, ähnlich dem der beiden Aryl-Protonen, das für den Ring C in **10a** eine Cyclohexenon-Struktur wie im Codeinon nahelegt. Die dafür charakteristischen Kopplungen  $J_{14/8}$  und  $J_{5/7}$  (Abb. 1e, Tab. 1) fehlen jedoch in **10a**, somit ist die Position C-14 substituiert. Zur Bestätigung der Cyclohexenon-Struktur des Ringes C wurde das Spektrum von **17b** analysiert. Die aus der Ketogruppe entstandene 6-CHOH Gruppe ergibt zusätzliche Kopplungen und zwar:  $J_{5/6}$ ,  $J_{6/7}$ ,  $J_{6/8}$  (Tab. 1). Aus den Parametern der Protonen H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub> lässt sich mühelos für den Ring C eine Konformation in der Bootform mit quasi-äquatorialem Proton H<sub>6</sub> ableiten.

Die Überbrückung von C-14 nach N-17 durch die Hydrazomethyl-Gruppierung unter Bildung eines Triazin-Ringsystems (Abb. 1f) lässt sich anhand des Signals für die  $\text{—N—CH}_2\text{—N—}$  Gruppe gut charakterisieren. Diese Methylen-Protonen zeigen—am besten am Spektrum von **10a** beobachtbar (Abb. 1b)—ein mit  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 71 \text{ Hz}$  ( $\hat{=} 1.2 \text{ ppm}$ ) extrem separiertes und zusätzlich stark linienverbreitertes AB-System. An Stereomodellen ist leicht ersichtlich dass dafür ausschliesslich die Fixierung des Protons H<sub>A</sub> im negativen Abschirmungsbereich der stark anisotropen Carbonylgruppe der N'-Carbalkoxy-Funktion verantwortlich ist.<sup>20, 30, 31.\*</sup> Hinzu kommt der (durch die Linienverbreiterung angezeigte) kinetische Effekt, hervorgerufen durch die bei 38° (= Probentemperatur) relativ verlangsamte partielle Rotationsbewegung um die  $\text{—N—}\overset{\curvearrowright}{\text{C}}\text{=O}$  Bindung, ein Phänomen, das zu zahlreichen Kernresonanzuntersuchungen an ähnlichen Systemen Anlass gegeben hat.<sup>32-34</sup> Erwartungsgemäss erhält man bei +70° (Abb. 1c) scharfe Signale für das AB-System, die nun hinreichend beschleunigte Bewegung hebt den kinetischen Effekt auf. Schon bei +10° lassen sich (Abb. 1a) zwei Formen nachweisen.†

Durch Abspalten der —COOR Gruppe vom Stickstoff N' der Verbindung **10b** (S. 5) gewinnt man **12b** und **13b**. Das NMR-Spektrum des letzteren (Abb. 1d) weist nun das AB-System mit  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 27 \text{ Hz}$  ( $\hat{=} 0.45 \text{ ppm}$ ) auf. Der anisotrope, sowie der kinetische Effekt auf die  $\text{—N—CH}_2\text{—N—}$  Protonen ist damit offensichtlich eliminiert.

Die zur Klärung des Bildungsmechanismus von **10a**, **10b** und **10c** durchlaufene Sequenz **20** → **21** → **9b** → **22b/11b** (S. 7) erfordert die exakte Strukturbestimmung der einzelnen Stufen. N-Trifluoracetyl-northebain (**20**) verhält sich völlig dem Thebain analog (s. Tab. 1), **21** (Abb. 2) zeigt ein auffällig enges AB-System für die olefinischen

\* Die hier angeführten Literaturstellen zeigen, inwieweit verschiedene Arbeitskreise die Modellvorstellungen über die Abschirmungszonen der  $\text{—C=O}$  Gruppe modifiziert haben. Für unseren Fall genügt der Nachweis der Tieffeldverschiebung; in Abb. 1f ist nach Stereomodellen die günstigste Anordnung des betreffenden Molekülbereichs skizziert.

† Dieser Punkt bleibt einer ausführlichen Studie an einer grösseren Zahl von Verbindungen vorbehalten.



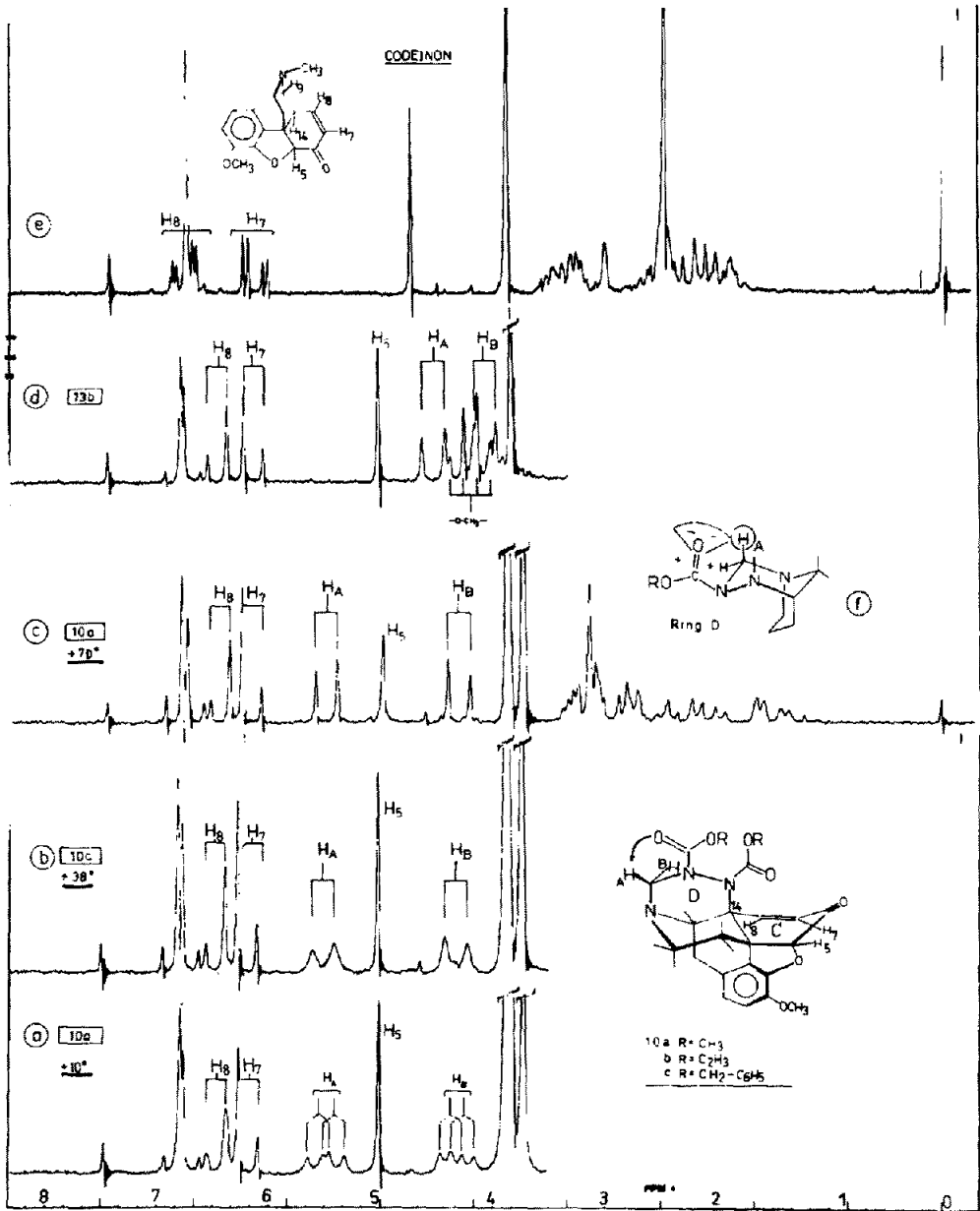


ABB. 1 NMR-Spektren von 10a, 13b und Codeinon (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz, d und e 38°, TMS:  $\delta = 0$ )

TABELLE I NMR-DATEN

	Chemische Verschiebung $\delta$ (ppm)				H <sub>5</sub>	Kopplungskonstanten J (Hz)	Bemerkungen
	H7	H8	H <sub>A</sub>	H <sub>B</sub>			
10a	6:23	6:47	5:50	4:35	5:05	$J_{7,8} = 10.5; J_{A,B} = 11.5$	$\Delta\nu_{AB} = 71 \text{ Hz} \triangleq 1.20 \text{ ppm}$
10b	6:23	6:43	5:53	4:30	5:05	$J_{7,8} = 10.5; J_{A,B} = 11.5$	$\Delta\nu_{AB} = 75 \text{ Hz} \triangleq 1.25 \text{ ppm}$
10c	6:60	6:77	5:50	4:23	5:10	$J_{7,8} = 9.0; J_{A,B} = 12.0$	$\Delta\nu_{AB} = 77 \text{ Hz} \triangleq 1.28 \text{ ppm}$
12b	6:20	6:45	4:53	4:13	5:06	$J_{7,8} = 10.5; J_{A,B} = 11.5$	$\Delta\nu_{AB} = 27 \text{ Hz} \triangleq 0.45 \text{ ppm}$ Kopplung N—CH <sub>2</sub> —NH beobachtet
13b	6:20	6:45	4:52	4:12	5:06	$J_{7,8} = 10.5; J_{A,B} = 12.0$	$\Delta\nu_{AB} = 24 \text{ Hz} \triangleq 0.4 \text{ ppm}$
17b*	6:11	5:55	5:92	4:45	4:99	$J_{7,8} = 10.0; J_{A,B} = 10.5$	$\Delta\nu_{AB} = 89 \text{ Hz} \triangleq 1.48 \text{ ppm}$
					4:00	$J_{6,7} = 4.0; J_{6,8} = 1.0$ $J_{6,5} = 1.8 \pm 0.2;$	
20	5:13	5:78			5:39	$J_{7,8} = 6.5$	$\Delta\nu_{7,8} = 8 \text{ Hz}$
21	6:09	6:20			5:01	$J_{7,8} = 9.5; J_{5,7} \leq 1.0$	H <sub>7</sub> u. H <sub>8</sub> sind zum Singulett degeneriert
9b	6:09	6:09			4:86	$J_{7,8}$ nicht beobachtbar →	
11b† (22b)	6:21	6:83					
Codeinon	6:15	6:78			4:77	$J_{7,8} = 10.5; J_{7,5} = 3.0$	6-OCH <sub>3</sub> : 3:67
Thebain (I)	5:11	5:64			5:38	$J_{7,8} = 6.5$	17-NCH <sub>3</sub> : 2:50

\* s.S. 8

† s.S. 11.

Protonen  $H_7$  und  $H_8$ , was nur aus der recht ähnlichen Umgebung der beiden Protonen zu erklären ist. Die in der Literatur<sup>26</sup> am Thebain-Acrylnitril-Addukt beschriebene kleine Kopplung  $J_{5,7} = 1.5$  Hz ist auch bei **21** beobachtbar, liegt jedoch unter 1.0 Hz (Tab. 1).

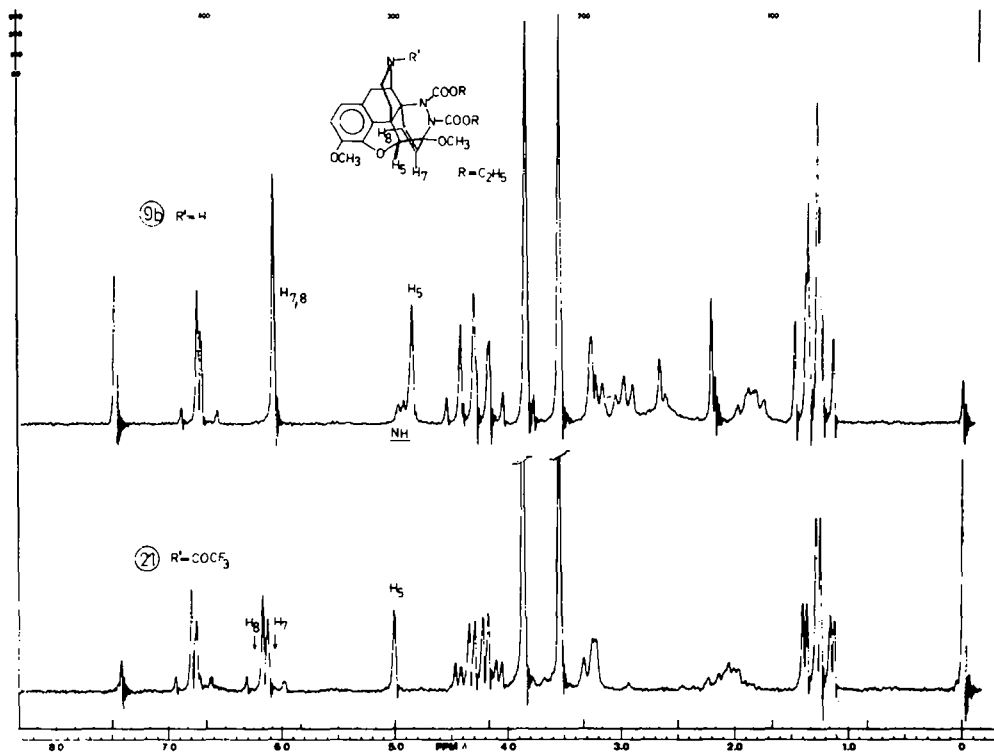


ABB. 2 NMR-Spektren von **9b** und **21** (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz, 38°, TMS:  $\delta = 0$ )

Im entacylierten Dien-Addukt **9b** sind nun  $H_7$  und  $H_8$  völlig zu einem Singulett degeneriert (Abb. 2).<sup>\*</sup> Die Abspaltung der 6-OCH<sub>3</sub> Gruppe, die zu dem Gleichgewicht **22b**  $\rightleftharpoons$  **11b** führt, bedingt naturgemäss ein stark überlagertes Kernresonanzspektrum. Es gelingt jedoch, durch Messung bei +70° in Deutromethanol unter gleichzeitiger Dotation mit wenig CF<sub>3</sub>-COOD ein einheitliches Spektrum mit den in Tabelle 1 aufgeführten Parametern zu erzielen, die mit der Struktur **11b** in Einklang sind.<sup>†</sup>

Die absolute Identität der NMR-Daten der Substanz **10b**, dargestellt aus Thebain, mit denjenigen des Produktes aus **11b** und Formaldehyd vervollständigt die Strukturzuordnung. Abbau und Mechanismus (siehe Reaktionsschemata S. 5 u. 7) wurden aus präparativen Gründen am Azodicarbonsäure-diäthylester-Addukt **10b** untersucht. Naturgemäss haben die Ergebnisse auch für **10a** und **10c** Gültigkeit.

<sup>\*</sup> U. Eppenberger<sup>28</sup> kam z.B. an deuterierten Codeinon-dimethylketalen zu analogen Befunden für  $H_7$  und  $H_8$ .

<sup>†</sup> Eine Bestätigung des Auftretens von **22b** und **11b** erhält man sehr einfach durch Messung der UV-Spektren: **21**:  $\lambda_{\text{max}}$  bei 290 nm; **10b**:  $\lambda_{\text{max}}$  bei 280 nm; **11b/22b**: beide Maxima nebeneinander, und zwar bei 289 und 282 nm.

## EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Elementaranalysen wurden teils bei A. Bernhardt, Mülheim (Ruhr), teils im mikroanalytischen Labor der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim, ausgeführt. Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurde Kieselgel G mit Leuchtpigment ZS (Merck) verwendet. Sprühreagenz: Jodplateau, 0,3 g  $H_2(PtCl_6) \cdot 6H_2O$  und 2,0 g KJ in 100 ml Wasser. Die pK-Werte wurden durch Titration (Glaselektrode) von 0,05 m Lösungen in Tetrahydrofuran/Wasser 3:1 bestimmt. UV-Spektren: CARY-14 (CARY-Instruments); IR-Spektren: PE-257 (Perkin-Elmer); NMR-Spektren: VARIAN A 60-A (VARIAN associates).

14,17-(N,N'-Dimethoxycarbonyl-hydrazomethyl)-norcodeinon **10a**. 18,7 g (0,06 Mol) Thebain in 40 ml absolutem Benzol wurden bei Rückflusstemperatur innerhalb 2 Std. mit einer Lösung von 19,3 g (0,132 Mol) Azodicarbonsäure-dimethylester<sup>35</sup> in 60 ml abs. Benzol versetzt. Anschliessend wurde noch 2 Std. weitergekocht, darauf wie unten bei **10b** beschrieben aufgearbeitet. Kristallisation aus Äthanol ergab 14,5 g (55%) **10a** mit dem Schmp. 226°.  $C_{22}H_{23}N_3O_7$  (441,5) Ber: C, 59,86; H, 5,25; N, 9,52. Gef: C, 59,90; H, 5,57; N, 9,24%;  $\nu_{\text{C=O}}$  (Amid), 1700, 1727;  $\nu_{\text{C=O}}$  (Ring C), 1683;  $\nu_{\text{C=C}}$ , 1636, 1610  $cm^{-1}$ .

14,17-(N,N'-Diäthoxycarbonyl-hydrazomethyl)-norcodeinon **10b**. 18,7 g (0,06 Mol) Thebain in 40 ml abs. Benzol wurden bei Rückflusstemperatur innerhalb 2 Std. mit einer Lösung von 23,0 g (0,132 Mol) Azodicarbonsäure-diäthylester<sup>35</sup> in 60 ml abs. Benzol versetzt. Anschliessend wurde noch 2 Std. weitergekocht. Die rotbraune Lösung wurde i.V. eingedampft und der Rückstand mit 200 ml 2 n HCl und 200 ml Äther 1 Std. auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Nach Trennen im Scheidetrichter wurde die HCl-Phase noch 2 mal mit Äther ausgeschüttelt. Dann wurde die salzsaure Lösung ammoniakalisch gemacht (konz.  $NH_3$ ) und die ausgeschiedene Base mit Chloroform (3 mal je 50 ml) extrahiert. Die vereinigten, mit Wasser gewaschenen und mit  $Na_2SO_4$  getrockneten Chloroformextrakte wurden i.V. eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Äthanol (16 g = 57%; Schmp. 179°). Durch einmaliges Umkristallisieren aus Äthanol wurde analysenreine Substanz vom Schmp. 181° erhalten. DC (Chloroform/Methanol/konz.  $NH_3$  90:10:0,5):  $R_f = 0,6$ .  $C_{24}H_{27}N_3O_7$  (469,5) Ber: C, 61,40; H, 5,80; N, 8,95. Gef: C, 61,45; H, 6,01; N, 8,88%;  $\nu_{\text{C=O}}$  (Amid), 1700, 1728;  $\nu_{\text{C=O}}$  (Ring C), 1683;  $\nu_{\text{C=C}}$ , 1635, 1610  $cm^{-1}$ .

Hydrochlorid von **10b**. 1,17 g (2,5 mMol) **10b** wurden mit 25 Äthanol + 1,1 ml 2,5 n äthanolischer HCl gelöst. Nach Zusatz von absolutem Äther bis eben zur Trübung kristallisierten 1,2 g (95%) des Hydrochlorids. Schmp. 227° (Zers.), nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äther 228° (Zers.)  $C_{24}H_{27}N_3O_7 \cdot HCl$  (506,0) Ber: C, 57,53; H, 6,18; N, 8,05. Gef: C, 57,90; H, 6,04; N, 8,28%.

Isolierung von Hydrazodicarbonsäurediäthylester. Die bei der Synthese von **10b** anfallende Ätherphase wurde mit wenig Wasser gewaschen, mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (9,5 g) ergab nach Kristallisieren aus Äthanol 5,2 g (49,2%, bezogen auf Thebain) Hydrazodicarbonsäurediäthylester vom Schmp. 129°, der nach Umkristallisieren auf 134° anstieg (Literatur: 134°<sup>35</sup>). Die Mischprobe mit authentischer Substanz zeigte keine Depression.

14,17-(N,N'-Dibenzoyloxycarbonyl-hydrazomethyl)-norcodeinon **10c**. 18,7 g (0,06 Mol) Thebain wurden mit 26,2 g (0,132 Mol) Azodicarbonsäure-dibenzylester<sup>19</sup> wie analog bei **10b** beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Beim Schütteln mit 2 n HCl und Äther ging die Substanz nicht ganz in Lösung. Das ungelöste dickflüssige Öl wurde zusammen mit der HCl-Lösung weiterverarbeitet. Beim Kristallisieren aus Äthanol wurden 10,5 g (29,5%) Substanz vom Schmp. 162° erhalten (aus der Mutterlage wurde nach Einengen weitere Substanz mit dem gleichen Schmp. gewonnen). Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol zeigte **10c** den Schmp. 181° bzw. 172° (je nach Versuchsbedingungen erhält man verschiedene polymorphe Kristallformen mit den angegebenen Schmp.; Mischprobe 178°). Substanz Schmp. 181°:  $C_{34}H_{31}N_3O_7$  (593,7) Ber: C, 68,78; H, 5,26; N, 7,08. Gef: C, 68,76; H, 5,34; N, 7,08%.

HCl-Spaltung von **10b**. 1,5 g **10b** wurden mit 75 ml 2 n HCl unter Rückfluss gekocht. Nach 30 Min. wurden 5 ml Wasser abdestilliert und durch 5 ml frisches Wasser ersetzt. Das Destillat (Geruch nach Formaldehyd!) gab mit 2 Tropfen 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz<sup>36</sup> eine gelbe Fällung vom Schmelzpunkt 165°. Die Mischprobe mit authentischem Formaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon, Schmp. 166°, zeigte keine Depression. Nach 4 Std. Kochen der Reaktionsmischung waren im DC (Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak 90:10:0,5) ausser der Ausgangssubstanz ( $R_f = 0,8$ ) noch 5 Reaktionsprodukte mit den  $R_f$ -Werten 0,65 und 0,6 (beide intensiv) und 0,5, 0,3 und 0,15 zu erkennen. Mit fortschreitender Reaktionszeit verschwanden die den Flecken entsprechenden Substanzen auf Kosten eines braunen Harzes ( $R_f = 0$ ). Erst nach 24 Std. war **10b** nicht mehr nachzuweisen. Zur vollständigen Umsetzung von **10b** benötigte man in analogen Versuchen mit 4 n HCl 12 Std. und mit 6 n HCl 6 Std.

Versuch der Spaltung von **10b** mit wässrig-äthanolischem Ammoniak. 2,35 g **10b** wurden in Anlehnung an die oben erwähnte Literatur<sup>17</sup> mit 22,5 ml Äthanol, 7,5 ml Wasser und 10 ml konz. Ammoniak 8 Std.

unter Rückfluss gekocht. Beim Erkalten kristallisierten 1.3 g, nach Einengen der Mutterlauge weitere 0.4 g (insgesamt 1.7 g = 72.5%) Substanz vom Schmp. 181°, die sich als zurückgewonnenes Ausgangsmaterial **10b** erwies (Schmp.-Mischprobe). Die Mutterlauge enthielt neben **10b** in Spuren 3 neue Substanzen mit kleineren  $R_f$ -Werten im DC (Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak 90:10:0.5).

14,17-(N-Äthoxycarbonyl-hydrazomethyl)-norcodeinon (**12b**). 20.0 g (42.5 mMol) **10b** wurden mit 40 g KOH in 40 ml Wasser + 200 ml Methanol unter Rückfluss gekocht, bis die Ausgangssubstanz im DC (Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak 90:10:0.5) nicht mehr nachzuweisen war (ca. 1.5 Std.). Darauf wurde i.V. eingedampft, der Rückstand mit 200 g Eis und 300 ml Wasser aufgenommen und die Lösung mit 60 ml konz. Salzsäure angesäuert. Die durch  $\text{CO}_2$ -Entwicklung sich aufblähende Suspension wurde 15 Min. gut durchgerührt, dann mit 20 ml konz. Ammoniak versetzt und mit Chloroform (250, 150, 150 ml) extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der dunkelbraune Rückstand (ca. 20 g) kristallisierte beim Behandeln mit 50 ml Äthanol. Es wurden 10.8 g (64%) **12b** isoliert.  $R_f = 0.5$ ; Schmp. 191°. Filtrieren einer Chloroformlösung über 200 g Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe III, neutral), Eindampfen des Filtrats und Kristallisation des Rückstands aus Äthanol ergibt 6.9 g (41%) reines **12b** vom Schmp. 202° (Zers.).  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$  (397.4) Ber: C, 63.47; H, 5.83; N, 10.57. Gef: C, 63.28; H, 5.76; N, 10.78%.

Hydrochlorid von **12b**. 3.97 g (0.01 Mol) **12b** wurden in 35 ml 90%igem Äthanol + 4.4 ml 2.5 n äthanolischer HCl gelöst. Nach dem Versetzen mit 35 ml abs. Äther kristallisierten 4.0 g (92.2%) des Hydrochlorids von **12b**, das ab 210° sinterte und sich unscharf zersetzte.  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (451.9) Ber: N, 9.30; Cl, 7.85. Gef: N, 9.25; Cl, 7.82%.

14,17-(N-Äthoxycarbonyl-N'-d-hydrazomethyl)-norcodeinon **13b**. 0.4 g **12b** wurden in 10 ml  $\text{CDCl}_3$  gelöst, mit 6 ml  $\text{D}_2\text{O}$  versetzt und 5 Min. bei 50° kräftig geschüttelt. Danach wurde i.V. vorsichtig eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde aus Deuteromethanol umkristallisiert und ergab 0.38 g (95.5%) reines **13b** vom Schmp. 204–206° (Zers.).  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{DN}_3\text{O}_5$  (398.4) Ber: C, 63.31; H, 5.57; N, 10.55. Gef: C, 63.97; H, 5.71; N, 10.54%.

HCl-Spaltung von **12b**. 0.5 g **12b** wurden mit 25 ml 2 n HCl unter Rückfluss gekocht. Nach 30 Min. wurden 5 ml Wasser abdestilliert und durch frisches ersetzt (Formaldehyd-Nachweis im Destillat wie bei der HCl-Spaltung von **10b**). Nach 2 Std. Kochen waren neben **12b** mehrere Reaktionsprodukte dünn-schichtchromatographisch nachweisbar, die sich bei längerer Reaktionszeit wie bei **10b** in braune Harze verwandeln.

14,17-(N,N'-Diäthoxycarbonyl-hydrazomethyl)-7,8-dihydronorcodeinon **15b**. 1.88 g (4 mMol) **10b** wurden in 50 ml Methanol + 1.2 ml 3.36 n äthanolischer HCl als Hydrochlorid gelöst und in Gegenwart von 0.2 g 10% Pd/Kohle unter Schütteln bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Die Hydrierung kam nach 20 Std. mit der Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (90 ml unter Normalbedingungen) zum Stillstand. Nach Filtrieren wurde i.V. eingedampft und der Rückstand aus Äthanol/Äther kristallisiert. 1.0 g Hydrochlorid von **15b**, Schmp. 205° (Zers.). Durch Extraktion der mit konz. Ammoniak versetzten wässrigen Lösung des Hydrochlorids mit Chloroform, Waschen des Extraktes mit Wasser, Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen i.V. wurde die Base **15b** erhalten. Sie wurde in 25 ml Chloroform gelöst und durch Filtrieren über eine Säule mit 20 g Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe V, neutral) gereinigt. Der Eindampfungsrückstand des Filtrats wurde aus Äthanol umkristallisiert und ergab 0.6 g (54%) **15b** mit dem Schmp. 142°.  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7$  (471.5) Ber: C, 61.10; H, 6.20; N, 8.91; Gef: C, 60.98; H, 6.27; N, 8.91%.

Versuch der Hydrierung von **10c**. 1.78 g (3 mMol) **10c** wurden in 25 ml Methanol + 0.89 ml 3.36 n äthanolischer HCl als Hydrochlorid gelöst und in Gegenwart von 0.2 g 10% Pd/Kohle im Wasserstoffstrom hydriert. Die Abspaltung des Benzyloxycarbonyl-Restes setzte sofort ein ( $\text{CO}_2$ -Entwicklung) und war nach 5 Std. beendet, danach wurde noch 15 Std. weiterhydriert. Der Eindampfungsrückstand der filtrierten Lösung konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Im DC (Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak 80:20:1) waren kein Ausgangsmaterial ( $R_f = 0.9$ ), aber mindestens 10 Substanzen mit kleineren  $R_f$ -Werten nachzuweisen. Ähnliche Hydrierungsversuche bei der Base anstelle des Hydrochlorids ergaben ebensowenig ein einheitliches Reaktionsprodukt wie die Verwendung von Pd/ $\text{BaSO}_4$  als Katalysator.

N-Trifluoacetetyl-northebain **20**. Das bisher nur als Öl bekannte N-Trifluoacetetyl-northebain<sup>37</sup> wurde durch folgende abgewandelte Vorschrift kristallisiert erhalten: 9.28 g (31.2 mMol) Northebain<sup>17</sup> wurden in 100 ml reinem Essigester + 100 ml absolutem, alkoholfreiem Chloroform gelöst und unter Rühren und Kühlen innerhalb 20 Min. bei 25° mit 20 ml (30 g = 0.143 Mol) Trifluoessigsäureanhydrid in 60 ml Essigester versetzt. Anschliessend wurde noch weitere 25 Min. gerührt und dann unter kräftigem Rühren bei 20° 160 ml gesättigte  $\text{KHCO}_3$ -Lösung zugefügt. Die abgetrennte organische Phase wurde 5 mal mit gesättigter  $\text{KHCO}_3$ -Lösung (je 160 ml), dann 2 mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen,

mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i.V. eingedampft. Kristallisation des Rückstandes (15 g) aus 45 ml Methanol ergab 10.2 g (83%) **20** vom Schmp.  $134^\circ$ , der sich nach Umkristallisieren aus Methanol auf  $139^\circ$  erhöhte.  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4$  (393.4) Ber: C, 61.06; H, 4.61; N, 3.56. Gef: C, 61.17; H, 4.87; N, 3.59%;  $\nu_{\text{C=O}}$  (N-Acyl) 1720;  $\nu_{\text{C=C}}$  (Dien) 1600;  $\nu_{\text{C=C}}$  (Aryl) 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

17-Trifluoracetyl-6,14-(diäthoxycarbonyl-hydrazo)-tetrahydro-northebain **21**. 7.9 g (0.02 Mol) **20** und 5.2 g (0.03 Mol) Azodicarbonsäurediäthylester<sup>35</sup> wurden in 70 ml absolutem Benzol unter Rückfluss gekocht, bis im DC (Chloroform/Methanol 99:1) ein Stillstand der Umsetzung zu beobachten war (ca. 12 Std.). Beim Abkühlen (zuletzt im Kühlschrank) kristallisierten 8.1 g **21** vom Schmelzpunkt  $220\text{--}221^\circ$ . Die Mutterlauge wurde mit weiteren 1.05 g (0.006 Mol) Azodicarbonsäure-diäthylester nochmals 6 Std. gekocht und lieferte weitere 2.2 g **21** vom gleichen Schmp. Die Gesamtausbeute betrug 10.3 g (91%). 1 g Substanz wurde aus 10 ml Benzol umkristallisiert: 0.8 g analysenreines **21**, Schmp.  $221\text{--}222^\circ$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8$  (567.5) Ber: C, 55.03; H, 4.97; N, 7.41; Gef: C, 55.08; H, 5.07; N, 7.29%;  $\nu_{\text{C=O}}$  (Carbamat) 1695, 1710;  $\nu_{\text{C=O}}$  (Trifluoracetyl) 1742;  $\nu_{\text{C=C}}$  1627, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

6,14-(Diäthoxycarbonyl-hydrazo)-tetrahydro-northebain **9b**. 5.0 g **21** in 300 ml Aceton + 200 ml Methanol wurden mit 15 ml 40%iger wässriger Natronlauge versetzt. Nach 45 Min. war **21** ( $R_f$ -Wert 0.7) vollständig zu **9b** ( $R_f$ -Wert 0.45) umgesetzt (DC Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak 95:5:0.5). Dann wurde mit 100 ml Wasser verdünnt und i.V. bei  $50^\circ$  auf 150 ml eingengt. Es wurden nochmals 100 ml Wasser zugegeben und **9b** mit Chloroform (3 mal je 50 ml) extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. bei  $50^\circ$  eingedampft. Der Rückstand wurde unter Verwendung von Chloroform an 240 g Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe III, basisch) chromatographiert. Eindampfen der reinen Fraktionen ergab 3.6 g (86%) **9b**. Die Substanz liess sich nicht kristallisieren.  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7$  (471.5).  $\nu_{\text{C=O}}$  (Carbamat) 1695–1740 (breit);  $\nu_{\text{C=C}}$  1628, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

14-(N,N'-Diäthoxycarbonyl-hydrazino)-norcodeinon **11b**. 3.0 g (6.55 mMol) **9b** wurden in 75 ml Aceton + 50 ml Methanol gelöst und die Lösung mit 50 ml konz. Salzsäure angesäuert. Nach 2 Std. war die Ausgangssubstanz ( $R_f = 0.5$ , DC Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak 95:5:0.5), vollständig gespalten. Das Reaktionsprodukt ( $R_f = 0.4$ ) kristallisierte nach Zugabe von 150 ml absolutem Äther. Die Ausbeute an Hydrochlorid von **11b** betrug 3.1 g (95.5%). Der Schmp. von  $231^\circ$  blieb beim Umkristallisieren aus Äthanol/Äther konstant. Die Base kristallisierte nicht.  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot \text{HCl}$  (493.96) Ber: C, 55.92; H, 5.71; N, 8.51; Gef: C, 55.65; H, 5.76; N, 8.36%;  $\nu_{\text{C=O}}$  (Carbamat) 1715, 1755;  $\nu_{\text{C=O}}$  (Ring C) 1672;  $\nu_{\text{C=C}}$  1640, 1610, 1593  $\text{cm}^{-1}$ .

Umsetzung von **11b** mit Formaldehyd zu **10b**. 0.494 g (1.0 mMol) des Hydrochlorids von **11b** wurden mit 20 ml Wasser gelöst und mit 0.5 g 30% Formalin-Lösung versetzt. Nach 10 Min. begann sich die Lösung unter Ausscheidung eines kristallinen Stoffes zu trüben. Im DC (Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak 95:5:0.5) war neben **11b** die Substanz **10b** zu erkennen ( $R_f$ -Werte 0.4 und 0.6). Nach 2 Std. war die Umsetzung vollständig. Da sich **10b** als Base ausgeschieden hatte, reagierte die Reaktionsmischung stark sauer. Das Reaktionsprodukt wurde abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet: 0.35 g (74.5%), Schmp.  $180^\circ$ , nach Umkristallisieren aus Äthanol  $181^\circ$ . In der Mischprobe, im IR- und NMR-Spektrum war die Substanz mit **10b** aus Thebain (S. 12) identisch.

Trifluoracetylierung von **9b** zu **21**. 1.0 g (2.12 mMol) **9b** wurden in 20 ml Essigester mit 0.5 g (4.95 mMol) Triäthylamin und anschliessend 0.5 g (2.38 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Nach 30 Min. wurde 3 mal mit Wasser gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Benzol kristallisiert: 0.7 g (58%) Substanz **21** vom Schmp.  $221\text{--}222^\circ$ . Ihr NMR-Spektrum stimmte in allen Einzelheiten mit der aus **20** hergestellten Verbindung **21** (S. 14) überein.

14,17-(N,N'-Diäthoxycarbonyl-hydrazomethyl)-norcodeinon **17b**. 6.0 g (12.8 mMol) **10b** wurden in 200 ml Methanol unter Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf  $25^\circ$  wurde mit einer Lösung von 10.0 g  $\text{NaBH}_4$  in 240 ml mit 5 Tropfen 2 n NaOH alkalisiertem Methanol versetzt und durch zeitweises Kühlen auf  $25\text{--}30^\circ$  gehalten. Nach 3 Std. wurde i.V. auf 220 ml eingedampft, mit 800 ml 10% Natronlauge versetzt, schnell zum Sieden erhitzt und 1 Minute gekocht. Darauf wurde sofort im Eisbad gekühlt, mit 800 ml Wasser verdünnt und mit Chloroform (5 mal je 100 ml) ausgeschüttelt. Die Chloroformextrakte wurden nach Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i.V. eingedampft und der Rückstand aus 3 ml Methanol kristallisiert. Das Kristallat (0.3 g = 5%) vom Schmelzpunkt  $165^\circ$  wurde in Chloroform gelöst und über 6 g Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe II, neutral) filtriert. Der Eindampfungsrückstand des Filtrats wurde aus 1 ml Methanol kristallisiert. Es wurden 0.2 g reines **17b** vom Schmp.  $181^\circ$  erhalten.  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7$  (471.5) Ber: C, 61.10; H, 6.20; N, 8.91; Gef: C, 61.07; H, 5.93; N, 8.79%;  $\nu_{\text{C=O}}$  (Carbamat) 1695, 1700, 1720;  $\nu_{\text{OH}}$  (Ring C) 3540;  $\nu_{\text{C=C}}$  1633, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

Danksagung—Herrn Prof. Dr. K. Zeile möchten wir für das Interesse danken, das er unserer Arbeit entge-

gebracht hat. Herrn K. G. Schmitt danken wir für die mit Sorgfalt und Geschick ausgeführten präparativen Arbeiten. Den Herren H. Lesch und W. Pryss danken wir für ihre qualifizierte Mitarbeit bei der Aufnahme der NMR-Spektren. Herrn Dr. Ritter sei für die Ausführung der Elementaranalysen und für die Messung der pK-Werte gedankt.

## LITERATUR

- <sup>1</sup> K. W. Bentley und D. G. Hardy, *Proc. Chem. Soc.* 220 (1963).
- <sup>2</sup> K. W. Bentley und D. G. Hardy, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 3267 (1967).
- <sup>3</sup> K. W. Bentley, D. G. Hardy and B. Meek, *Ibid.* **89**, 3273 (1967).
- <sup>4</sup> K. W. Bentley und D. G. Hardy, *Ibid.* **89**, 3281 (1967).
- <sup>5</sup> K. W. Bentley, D. G. Hardy und B. Meek, *Ibid.* **89**, 3293 (1967).
- <sup>6</sup> K. W. Bentley, D. G. Hardy, C. F. Howell, W. Fulmor, J. E. Lancaster, J. J. Brown, G. O. Morton und R. A. Hardy Jr., *Ibid.* **89**, 3303 (1967).
- <sup>7</sup> K. W. Bentley, D. G. Hardy, H. P. Crocker, J. D. Haddlesey und P. A. Mayor, *Ibid.* **89**, 3312 (1967).
- <sup>8</sup> O. Diels, J. H. Blom und W. Koll, *Liebigs Ann.* **443**, 242 (1925).
- <sup>9</sup> B. T. Gillis, *1,4-Cycloaddition Reactions* Chap. 6. *Azo Compounds as Dienophiles* (Edited by Jan Hamer) Academic Press, New York und London (1967).
- <sup>10</sup> B. T. Gillis und P. E. Beck, *J. Org. Chem.* **27**, 1947 (1962).
- <sup>11</sup> B. Franzus und J. H. Surridge, *Ibid.* **27**, 1951 (1962).
- <sup>12</sup> B. Franzus, *Ibid.* **28**, 2954 (1963).
- <sup>13</sup> R. Askani, *Chem. Ber.* **98**, 2551 (1965).
- <sup>14</sup> O. Diels und P. Fritzsche, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **44**, 3021 (1911).
- <sup>15</sup> O. Diels und M. Paquin, *Ibid.* **46**, 2000 (1913).
- <sup>16</sup> O. Diels und E. Fischer, *Ibid.* **47**, 2043 (1914).
- <sup>17</sup> Eli Lilly and Co., Holländische Patentanmeldung 6515815 vom 8.6.1966 ref.: *Chem. Abstr.* **65**, 15441 (1966).
- <sup>18</sup> O. Diels, *Liebigs Ann.* **429**, 1 (1922).
- <sup>19</sup> G. W. Kenner und R. J. Stedman, *J. Chem. Soc.* 2089 (1952).
- <sup>20</sup> K. W. Bentley und J. C. Ball, *J. Org. Chem.* **23**, 1721 (1958).
- <sup>21</sup> K. W. Bentley, *The Chemistry of the Morphine Alkaloids* Chap. X; p. 167. Clarendon Press, Oxford (1954).
- <sup>22</sup> C. Mannich und H. Löwenheim, *Arch. Pharmaz.* **285**, 295 (1920).
- <sup>23</sup> M. Gates, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4340 (1953).
- <sup>24</sup> H. Stetter, *Angew. Chem.* **74**, 361 (1962).
- <sup>25</sup> H. Stetter und W. Böckmann, *Chem. Ber.* **84**, 834 (1951).
- <sup>26</sup> W. Fulmor, J. E. Lancaster, G. O. Morton, J. J. Brown, Ch. F. Howell, C. T. Nora und R. A. Hardy, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 3322 (1967).
- <sup>27</sup> K. Kanematsu und T. Sasaki, *Chem. Commun.* 988 (1967).
- <sup>28</sup> U. Eppenberger, M. E. Warren und H. Rapoport, *Helv. Chim. Acta* **51**, 381 (1968).
- <sup>29</sup> G. J. Karabatsos, G. C. Sonnichsen, N. Hsi, D. J. Fenoglio, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5067 (1967).
- <sup>30</sup> J. W. ApSimon, W. G. Craig, P. V. Demarco, D. W. Mathieson, A. K. G. Nasser, L. Saunders und W. B. Whalley, *Chem. Commun.* 754 (1966).
- <sup>31</sup> P. Faller, *Bull. Soc. Chim.* 934 (1969).
- <sup>32</sup> J. C. Brelière und J. M. Lehn, *Chem. Commun.* 426 (1965).
- <sup>33</sup> J. E. Anderson und J. M. Lehn, *Tetrahedron* **24**, 123 (1968).
- <sup>34</sup> J. Wagner, W. Wojnarowski, J. E. Anderson und J. M. Lehn, *Ibid.* **25**, 657 (1969).
- <sup>35</sup> J. C. Kauer, *Org. Syntheses Coll.* Vol. IV, 411.
- <sup>36</sup> G. D. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 5888 (1951).
- <sup>37</sup> J. R. Bartels-Keith, *J. Chem. Soc.* 617 (1964).