

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

564. Band

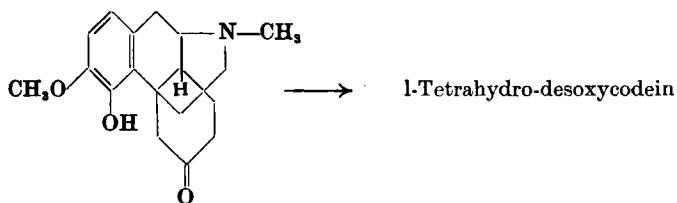
Die Totalsynthese des Tetrahydro-desoxycodeins

Von *Rudolf Grewe, Albert Mondon und Elisabeth Nolte*

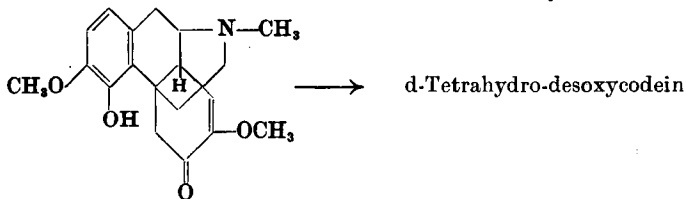
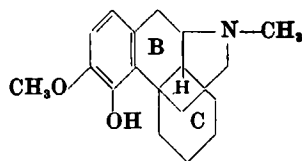
(Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel)

(Eingegangen am 15. Juli 1949)

Ein wichtiges Abbauprodukt der Morphin-Reihe ist das Tetrahydro-desoxycodein. Dieses entsteht aus Dihydrothebainon sowie aus Sinomenin durch Clemmensen-Reduktion¹⁾. Die nach beiden Methoden



Dihydrothebainon



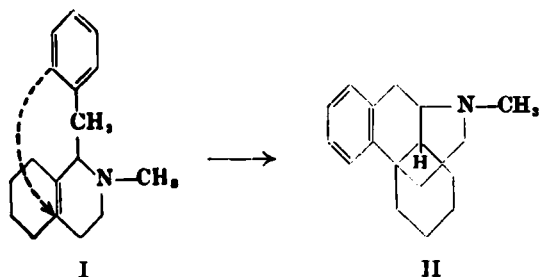
Sinomenin

erhaltenen Produkte unterscheiden sich nur durch das Vorzeichen der optischen Drehung und geben infolgedessen, miteinander gemischt, ein

¹⁾ H. Kondo und E. Ochiai, A. 470, 227 (1929).

charakteristisches Racemat. Nach C. Schöpf²⁾ ist es aus Analogiegründen wahrscheinlich, daß die beiden Ringe B und C *cis*-Konfiguration haben. Es liegt also hier der günstige und sehr seltene Fall vor, daß uns die Natur aus zwei ganz verschiedenen Pflanzenfamilien die optischen Antipoden liefert, welche zum Vergleich mit einem inaktiven synthetischen Material notwendig sind. Aus diesem Grunde haben wir uns die Synthese des d,l-Tetrahydro-desoxycodeins zum Ziel genommen. Da das Racemat nach unseren Versuchen auch wieder in die optischen Antipoden spaltbar ist, wäre mit dieser Synthese der direkte Anschluß an die Morphin- bzw. Sinomenin-Reihe vollzogen.

In einer früheren Arbeit³⁾ haben wir eine einfache Möglichkeit zur Synthese des Morphin-Ringsystems beschrieben. Ausgehend vom 1-Benzyl-N-methyl-oktahydro-isochinolin (I) erhält man durch Ringschluß in glatter Reaktion das N-Methylmorphinan (II). Eine Zuordnung des Reaktionsproduktes zur *cis*- oder *trans*-Reihe ist bisher nicht möglich gewesen. Man kann jedoch aus der Formel ablesen, daß der



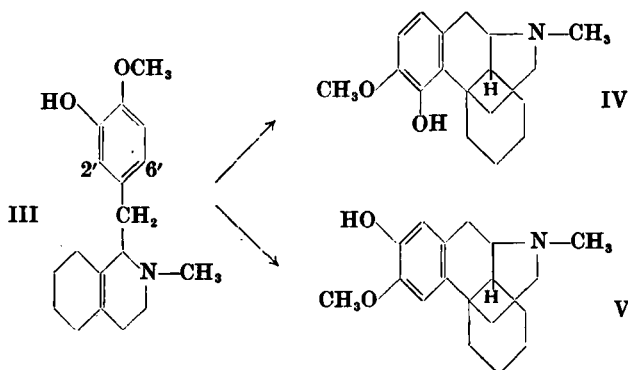
Ringschluß nur dann die natürliche *cis*-Konfiguration hervorbringen kann, wenn sich Benzyl-Rest und Wasserstoffatom in *trans*-Stellung an die ditertiäre Doppelbindung addieren. Verschiedene Beobachtungen an Olefinen sprechen in der Tat für die gewünschte *trans*-Addition, und man darf deshalb vermuten, daß der Morphinan-Ringschluß zur richtigen sterischen Anordnung führt. Indessen kann diese Frage wegen der immer noch bestehenden Unsicherheit bezüglich der Morphin-Konfiguration nur durch Synthese vergleichbarer Substanzen entschieden werden.

Dieses Ziel erscheint erreichbar, wenn man das obige Ringschlußprinzip auf die im aromatischen Ring substituierte „Vorstufe“ III überträgt. Bei der Cyclisierung kann die *ortho*-Stellung 2' oder die *para*-Stellung 6' zur phenolischen Hydroxylgruppe reagieren, wodurch die Möglichkeit zur Entstehung zweier strukturisomerer Morphinanderivate (IV und V) gegeben ist. Von diesen müßte die erstere, durch *ortho*-

²⁾ C. Schöpf und Th. Pfeiffer, A. **483**, 157 (1930).

³⁾ R. Grewe und A. Mondon, B. **81**, 279 (1948).

Ringschluß entstehende Verbindung mit d,l-Tetrahydro-desoxycodein identisch sein, falls die sterische Konfiguration der hydrierten Ringe

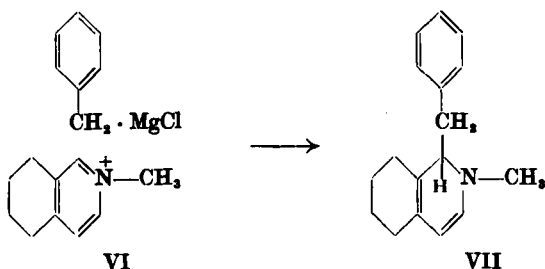


die richtige ist. Die bekannte, viel größere Reaktionsfähigkeit der *para*-Stellung bei ähnlichen Kondensationsreaktionen läßt jedoch den verlangten Ringschluß zu IV äußerst fraglich erscheinen.

Trotz dieser Bedenken haben wir die Synthese der Vorstufe III in Angriff genommen. Es hat uns dabei der Gedanke geleitet, daß möglicherweise auch das Morphin in der Pflanze durch Morphinan-Ringschluß entsteht. In diesem Falle wäre die fragliche *ortho-trans*-Addition bereits in der Pflanze verwirklicht, und man kann die Hoffnung haben, daß ein entsprechender Modellversuch im gleichen Sinne verläuft. Das Experiment hat unsere Annahme bestätigt.

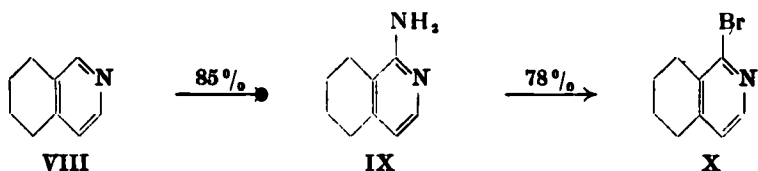
I. Ein neuer Weg zur Gewinnung der Vorstufen

Das in unserer früheren Arbeit²⁾ geschilderte Verfahren zur Darstellung der Oktahydro-isochinolinbase I geht aus vom *Bz*-Tetrahydro-isochinolin-jodmethylat VI, welches mit Benzylmagnesiumchlorid umgesetzt die ungesättigte Base VII liefert. Letztere wird katalytisch zu I reduziert.

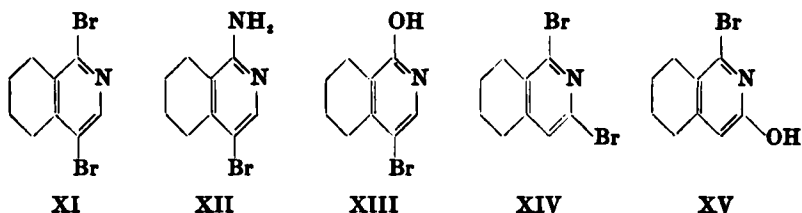


Dieses Verfahren kann nicht auf die Synthese einer Vorstufe vom Typ III übertragen werden, weil es die dazu notwendigen Grignard-Verbindungen nicht gibt. Es reagiert zwar Veratrylchlorid heftig mit Magnesium, doch da sich bei der Reaktion sofort 2 Moleküle des Halogenids miteinander vereinigen, kann man das gesuchte Veratryl-magnesiumchlorid nicht fassen⁴). Aus diesem Grunde muß ein anderes Verfahren ausgearbeitet werden, welches die Verwendung derartiger Grignard-Verbindungen umgeht.

Ausgehend vom *Bz*-Tetrahydro-isochinolin (VIII) erhält man durch Erhitzen mit Natriumamid das kristallisierte 1-Amino-*bz*-tetrahydro-isochinolin (IX). Anschließend läßt sich die Aminogruppe durch Brom ersetzen, wenn man die für ähnliche Fälle angegebene Methode von L. C. Craig⁵) entsprechend modifiziert. Im Versuchsteil sind die Reaktionsbedingungen angegeben, die man genau einhalten muß, um hohe Ausbeuten an X zu erhalten.



Geringe Abweichungen von der Versuchsvorschrift verursachen das Auftreten zahlreicher Nebenprodukte, die ein zweites Bromatom in *para*-Stellung enthalten. Aus einem derartigen Gemisch werden isoliert und charakterisiert die Stoffe XI, XII und XIII. Für Vergleichszwecke dienen die beiden *meta*-disubstituierten Produkte XIV und XV, die wir auf einem anderen Wege, wie im Versuchsteil beschrieben, erhalten haben.



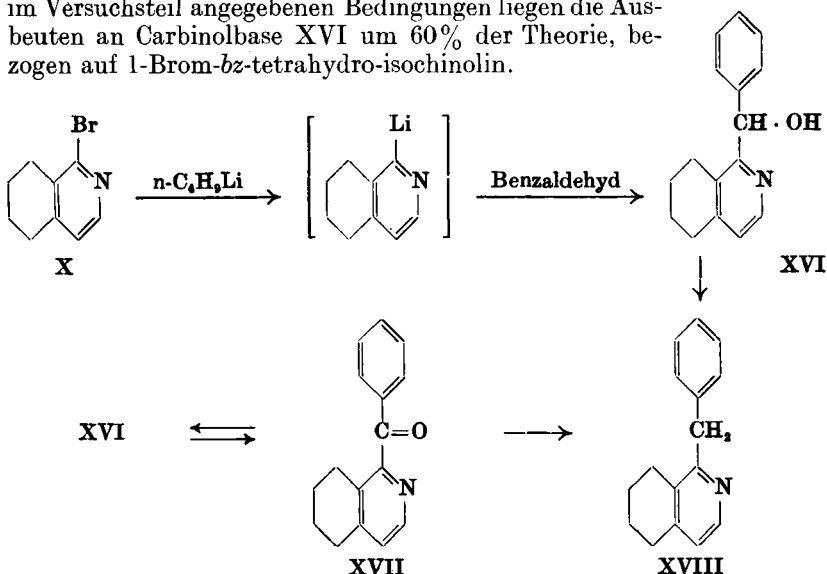
Das 1-Brom-*bz*-tetrahydro-isochinolin (X) ist eine sehr schwache Base. In Äther gelöst reagiert es bei -35° augenblicklich mit einer Lösung von *n*-Butyl-lithium, wobei das Brom durch Lithium ersetzt wird. Die

⁴) H. Decker und R. Pschorr, B. **37**, 3396 (1904); J. F. Kefford, Soc. **1940**, 1209; C. A. Fetscher und M. T. Bogert, J. organ. Chem. **4**, 71 (1939).

⁵) Am. Soc. **56**, 231 (1934).

metallorganische Verbindung reagiert mit Aldehyden in der gewünschten Weise: Mit Benzaldehyd bildet sich praktisch momentan das Carbinol XVI. Diese Reaktionsfolge ist von charakteristischen Farbumschlägen begleitet, so daß man den Vorgang gut verfolgen kann.

Tiefe Temperaturen begünstigen die Halogen-Metall-Austauschreaktion und unterdrücken gleichzeitig das Bestreben des Butyllithiums, sich an die Anilbindung anzulagern. In geringem Umfange findet auch ein Ersatz des Broms durch Wasserstoff statt. Unter den im Versuchsteil angegebenen Bedingungen liegen die Ausbeuten an Carbinolbase XVI um 60% der Theorie, bezogen auf 1-Brom-bz-tetrahydro-isochinolin.

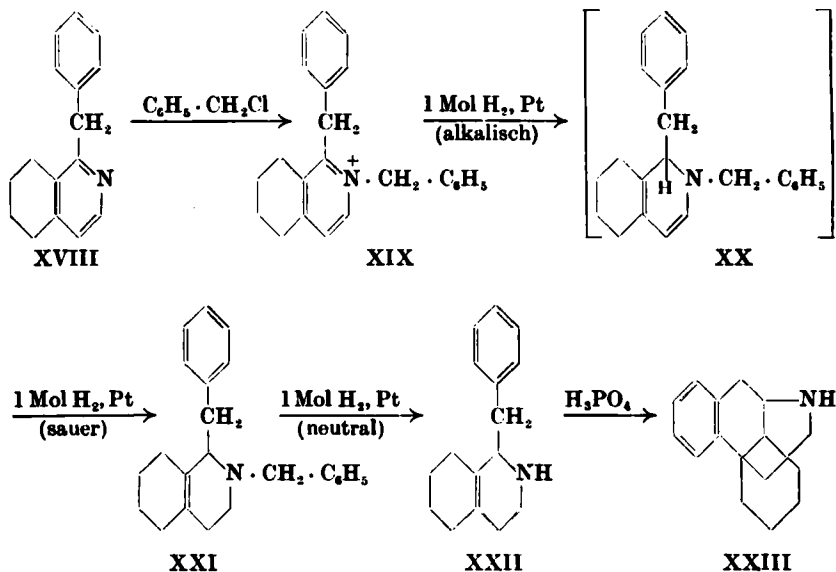


Die Carbinolbase XVI kristallisiert in schönen farblosen Prismen, gibt aber kein kristallisiertes Pikrat. Sie wird charakterisiert durch das Hydrochlorid, Sulfat und Jodmethylat. Durch Oxydation geht sie quantitativ in die Ketobase XVII über. Die katalytische Reduktion der Ketobase führt quantitativ wieder zur Carbinolbase zurück, während die Reduktion nach Clemmensen die für die weiteren Schritte wichtige Benzylbase XVIII liefert. Man kann das Carbinol XVI auch direkt durch Behandeln mit Jodwasserstoffsäure in die Benzylbase XVIII überführen. Die Ausbeute ist sehr gut, doch bleibt das Reduktionsverfahren in seiner Anwendung auf einfache Grundstoffe beschränkt, die, wie der vorliegende, durch Jodwasserstoffsäure nicht in anderer Weise verändert werden. Beim Erhitzen mit Palladium-Kohle in Tetralin reduziert das Carbinol sich selbst, indem es sich disproportioniert und gleiche Teile Keton XVII und Benzylbase XVIII liefert. Das Gemisch wird anschließend nach Clemmensen reduziert. Auf diese Weise erhält

man die gesuchte Benzylbase in einer Ausbeute von 73% der Theorie, bezogen auf Carbinol.

Die Benzylbase XVIII ist wegen ihrer leichten Löslichkeit und ihres niedrigen Schmelzpunktes nur schwierig umkristallisierbar. Sie liefert aber zahlreiche gut kristallisierende Salze. Ihr Jodmethylat ist äußerst hygroskopisch, dagegen gibt sie zwei an der Luft beständige Brommethylate, die sich durch ihren Kristallwassergehalt voneinander unterscheiden. Das für die weiteren Versuche wichtige Chlorbenzylat zeichnet sich ebenfalls durch große Beständigkeit aus.

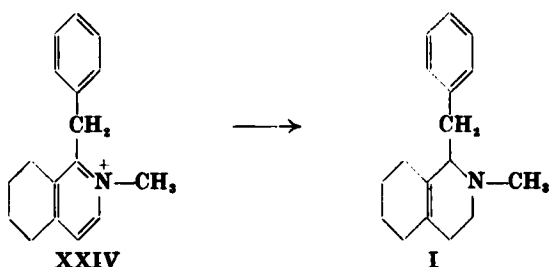
Die partielle Reduktion der Benzylbase ist eine Aufgabe, die auf dem Umwege über das Chlorbenzylat XIX leicht gelöst werden kann. Das quartäre Salz nimmt in alkalischer Lösung bei Gegenwart von Platin-Katalysator begierig Wasserstoff auf, wobei es, wie wir annehmen, zunächst das Dihydroprodukt XX liefert. Wenn nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff dieser Punkt erreicht ist, bleibt die Hydrierung stehen. Jetzt säuert man die Lösung im Hydriergefäß an, worauf die Wasserstoffaufnahme sofort wieder einsetzt. Es wird ein zweites Mol Wasserstoff rasch aufgenommen, und man erhält in guter Ausbeute die tertiäre Base XXI.



In der tertiären Base XXI liegt ein Ringsystem mit der gewünschten Doppelbindung vor. Der am Stickstoff befindliche Benzylrest, der bei der Hydrierung mit Platin in alkalischer und saurer Lösung haften bleibt, läßt sich leicht abspalten, wenn man in neutraler Lösung mit

Palladium-Katalysator hydriert. Die so gewonnene sekundäre Base XXII kann man auch in einem Arbeitsgang unmittelbar aus dem Carbinol XVI durch Reduktion mit Natrium und Alkohol erhalten. Sie stellt ein dünnflüssiges Öl dar, welches am besten über das Pikrat gereinigt wird. Beim Methylieren liefert sie die bereits früher auf einem anderen Wege gewonnene tertiäre Base I. Durch Phosphorsäure wird sie zum Morphinan XXIII cyclisiert.

Wir müssen feststellen, daß die partielle Reduktion des Chlorbenzylats XIX nur in diesem Einzelfall glatt verläuft. Die Übertragung der Reaktion auf andere quartäre Salze, insbesondere auf die entsprechenden Methyle XXIV, stößt auf erhebliche Schwierigkeiten. Da aber gerade die tertiären *Methylbasen* als „Vorstufen“ für unsere späteren Versuche wichtig sind, haben wir diese Reaktion eingehend untersucht.



Jodmethyle vom Typ XXIV nehmen in alkalischer Lösung in Gegenwart von Platin rasch 1 Mol Wasserstoff auf. Nach dem Ansäuern setzt die Wasserstoffaufnahme auch zunächst rasch wieder ein, doch bleibt die Hydrierung alsbald vollkommen stehen. Durch erneutes Alkalischemachen und Wiederansäuern läßt sich die Hydrierung zwar noch etwas weiter treiben, doch bleibt die Ausbeute sehr schlecht. Offenbar lagern sich die ungesättigten Zwischenprodukte der Reaktion besonders leicht um, so daß sie nicht mehr weiter hydrierbar sind.

In der Annahme, daß Jodverbindungen die Aktivität des Katalysators herabsetzen, haben wir die Brommethyle untersucht. In der Tat verläuft jetzt die Hydrierung besser, doch schwanken die Ausbeuten in den weitesten Grenzen, ohne daß wir in der Lage sind, die Ursache für dieses Verhalten zu finden. Im Versuchsteil ist eine Hydrierung beschrieben, die das Reaktionsprodukt in einer Ausbeute von 72% der Theorie lieferte. Bei einer Wiederholung des Versuches mit dem 10fachen Ansatz unter sonst genau gleichen Bedingungen war jedoch die Ausbeute wesentlich geringer. Etwas besser reproduzierbar sind die Ergebnisse am Chlormethylat, doch bleiben alle diese Versuche unbefriedigend.

Eine Lösung des Problems haben wir in folgendem Kunstgriff gefunden: *Das Jodmethylat wird in Gegenwart von überschüssigem Alkali*

glatt durchhydriert, wenn man eine kleine Menge freien Jods zusetzt. Das erste Mol Wasserstoff wird überaus rasch aufgenommen; anschließend geht die Wasserstoffaufnahme, ohne daß man anzusäuern braucht, in etwas vermindertem Tempo weiter. Auch die zweite Doppelbindung wird so glatt hydriert, und man gewinnt das Reaktionsprodukt in einer Ausbeute von 90% der Theorie.

In der Literatur findet man häufig den Hinweis, daß freies Halogen, insbesondere Jod, bei katalytischen Reduktionen schädlich ist. Wir wissen nicht, warum in diesem Falle eine fördernde Wirkung zustande kommt. Vielleicht wird die Umlagerung der Zwischenprodukte spezifisch beeinflusst. Auch eine Veränderung des Platin-Katalysators ist denkbar, doch ist seine Aktivität nicht herabgesetzt. Die Wasserstoffaufnahme muß sehr rasch erfolgen; dafür ist ein reines Ausgangsmaterial und ein hochaktiver Katalysator Voraussetzung. Verwendet man einen weniger aktiven oder einen bereits gebrauchten Katalysator, so tritt der paradoxe Fall ein, daß die Hydrierung zu weit geht. Es werden alle drei Doppelbindungen des Pyridinkernes abgesättigt, und es entstehen Decahydroisochinolinderivate, auf die wir später noch zurückkommen werden.

Nachdem mit der gelungenen Hydrierung der Jodmethylate nun auch die letzte Stufe der neuen N-Methylmorphinan-Synthese präparativ brauchbar ist, können wir die Darstellung entsprechender Oxyverbindungen in Angriff nehmen.

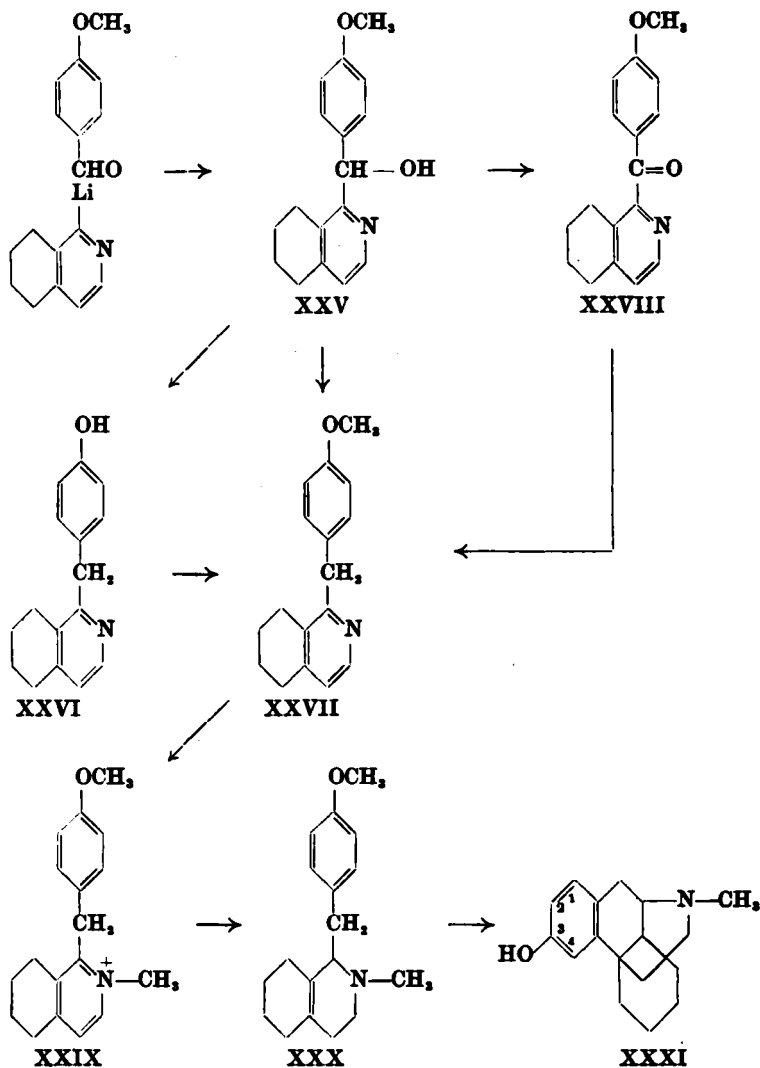
II. Synthese des 3-Oxy-N-methylmorphinans

Die Umsetzung des 1-Brom-*bz*-tetrahydro-isochinolins X mit *n*-Butyllithium und Anisaldehyd liefert in glatter Reaktion das Carbinol XXV. Dieses liefert ein schwerlösliches Sulfat, welches zur Reinigung der Base vorzüglich geeignet ist. Die freie Carbinolbase kristallisiert in zwei Modifikationen mit den Schmelzpunkten 69° und 90°. Sie gibt kein kristallisiertes Pikrat, eine Eigenschaft, die man bei allen Carbinolen dieser Reihe beobachtet.

Die Reduktion der sekundären Hydroxylgruppe gelingt leicht mit Jodwasserstoffsäure. Gleichzeitig wird die Methoxylgruppe gespalten und es entsteht die Phenolbase XXVI, die anschließend durch Diazomethan in die Anisylbase XXVII übergeführt wird.

Ein anderer Weg zur Anisylbase geht über das Keton XXVIII, das man aus dem Carbinol XXV durch Oxydation mit Permanganat fast quantitativ gewinnen und anschließend nach Clemmensen reduzieren kann. Präparativ einfacher durchführbar ist die Disproportionierung des Carbinols mit Palladium-Tetralin, wobei ein Gemisch aus Reduktionsprodukt XXVII und Keton XXVIII entsteht, welches der Clemmensen-Reduktion unterworfen wird. Das Endprodukt dieses kombinierten Verfahrens ist aber nicht einheitlich. Neben der gesuchten

Anisylbase XXVII enthält es eine zweite Base, die bei der fraktionierten Kristallisation der Pikrate abgetrennt werden kann. Die Analyse dieses Nebenpikrates zeigt, daß es dieselbe Zusammensetzung wie das Hauptpikrat hat, doch ergibt die Mischprobe eine Depression. Da auch aus anderen Gründen der Umweg über die Disproportionierungsprodukte unzumutbar ist, haben wir ihn nicht weiter verfolgt.



Der einfachste Weg zur Anisylbase ist der folgende: Man verwandelt das Carbinol XXV durch Behandeln mit Bromwasserstoff in der Kälte zunächst in das entsprechende sekundäre Bromid. Dieses ist äußerst labil und wird durch Zinkstaub sofort zu XXVII reduziert. Die Ausbeute beträgt 80% der Theorie.

Die Anisylbase gibt nach längerem Stehen Kristalle, die aber wegen ihrer leichten Löslichkeit und ihres niedrigen Schmelzpunktes nicht umkristallisiert werden können; sie liefert aber ein gut kristallisierendes Pikrat, welches zu ihrer Reinigung dient. Das aus ihr leicht darstellbare und ebenfalls kristalline Jodmethylat XXIX verhält sich bei der katalytischen Hydrierung unter den üblichen Bedingungen ebenso rätselhaft wie der im vorhergehenden Abschnitt beschriebene Grundkörper. Bessere Ergebnisse werden bei der Hydrierung des Chlormethylats erzielt, doch enthält das Reaktionsprodukt neben der gesuchten „Anisyl-Vorstufe“ XXX eine höher hydrierte Substanz, die nach der Analyse um 3 Mol Wasserstoff reicher ist als das Ausgangsmaterial. In Analogie zu später noch näher zu beschreibenden Stoffen muß es sich um ein Decahydroisochinolin-derivat handeln. Es verdankt seine Entstehung verwickelten Umlagerungsreaktionen während der Hydrierung, denn die ditertiäre Doppelbindung der einmal gebildeten Vorstufe läßt sich nicht weiter hydrieren.

Der Zusatz freien Jods, der bei der Hydrierung im vorhergehenden Abschnitt zum Ziel geführt hatte, bewährt sich auch hier. Die katalytische Reduktion des Jodmethylats XXIX geht unter dieser Bedingung in alkalischem Medium glatt vonstatten, wobei insgesamt 2 Mol Wasserstoff aufgenommen werden. In guter Ausbeute entsteht die Anisyl-Vorstufe als farbloses Öl, welches sich über das kristallisierte Pikrat oder Hydrochlorid leicht reinigen läßt.

Beim Versuch, die Anisyl-Vorstufe XXX mit Bromwasserstoffsäure zu entmethylieren, erleidet sie außer der Spaltung der Methoxylgruppe sogleich Ringschluß zum 3-Oxy-N-methylmorphinan (XXXI). Das neue Morphinanderivat besitzt den überraschend hohen Schmelzpunkt von 252°; es ist durch zahlreiche kristallisierte Salze und funktionelle Derivate ausgezeichnet.

Das Cyclisierungsprodukt ist in allen seinen Eigenschaften identisch mit der Substanz, die inzwischen O. Schnider und A. Grüssner⁶⁾ aus unserem N-Methylmorphinan durch aufeinanderfolgendes Nitrieren, Reduzieren und Diazotieren gewonnen haben. Die Schweizer Autoren geben an, daß sich das 3-Oxy-N-methylmorphinan auszeichnet „durch besonders intensive und lang anhaltende analgetische Wirkung, die auch bei oraler Verabreichung hervortritt“. Wir können diese Angaben bestätigen. Wir haben den Stoff bei extrem schmerzhaften Erkrankungen klinisch geprüft und gefunden, daß eine Dosis von 5 mg per os völlige Schmerzfreiheit über einen Zeitraum von 6 Stunden bewirkt.

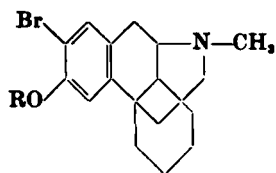
⁶⁾ Helv. **32**, 821 (1949).

III. Synthese des 2-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinans

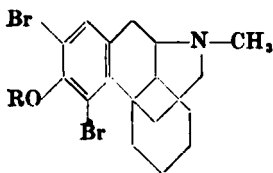
Im 3-Oxy-N-methylmorphinan (XXXI) ist die Reaktionsfähigkeit des aromatischen Ringes erhöht. Es ist zu erwarten, daß sich weitere Substituenten in Nachbarschaft zur phenolischen Hydroxylgruppe einführen lassen. Unser Plan, auf diese Weise zu 3,4-disubstituierten Morphinan-derivaten vom Typ des Tetrahydro-desoxycodeins zu kommen, hat sich bisher nicht verwirklichen lassen.

Vorversuche ergaben, daß das 3-Oxy-N-methylmorphinan leicht nitrierbar ist und auch mit Diazoniumsalzen kuppelt. Die aus den Nitro- bzw. Azoverbindungen durch Reduktion erhältlichen Oxy-amino-verbindungen zeigten aber derart unerfreuliche Eigenschaften, daß ihre nähere Untersuchung zugunsten anderer Reaktionen zurückgestellt wurde.

Wir haben vorerst nur die Halogenierungsreaktion genauer studiert. Das 3-Oxy-N-methylmorphinan XXXI reagiert glatt mit 1 Mol Brom, doch ist das Reaktionsprodukt nicht einheitlich. Die Annahme, daß ein Gemisch aus 2- und 4-Monobromverbindungen vorliegt, wird nicht bestätigt. Man findet nebeneinander den 2-Monobromkörper XXXII, den 2,4-Dibromkörper XXXIV und Ausgangsmaterial.



XXXII (R = H)
XXXIII (R = CH₃)



XXXIV (R = H)
XXXV (R = CH₃)

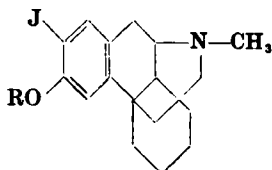
Die Trennung des Gemisches ist sehr mühsam; sie wird besonders erschwert durch den Umstand, daß der Dibromkörper in 2 Kristallformen auftritt. Die beiden Formen des Dibromkörpers werden zum Hauptprodukt, wenn man mit überschüssigem Brom bromiert; beide geben mit Diazomethan den gleichen Methyläther XXXV.

Es ist unter keinen Umständen möglich, nach dieser Methode den Monobromkörper XXXII zu erhalten, ohne daß gleichzeitig Dibromkörper entstünde. Indessen läßt sich die Bildung der unerwünschten höher bromierten Stoffe vermeiden, wenn man zum Bromieren Pyridinhydrobromid-perbromid verwendet⁷⁾. Wir haben auf diese Weise den Monobromkörper präparativ dargestellt und anschließend in den Methyläther XXXIII übergeführt, doch sind alle Versuche, das Halogen durch die Hydroxylgruppe zu ersetzen, vergeblich gewesen. Beim Er-

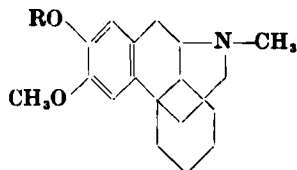
⁷⁾ Methode von K. W. Rosenmund und Mitarb., B. 56, 1262, 2042 (1925), vgl. C. Djerassi und C. R. Scholz, Am. Soc. 70, 417 (1948).

hitzen mit Bariumhydroxyd unter Zusatz von Kupferpulver wird das Halogen abgespalten unter Rückbildung von 3-Oxy-methylmorphinan. Das Bromatom läßt sich auch nicht gegen Lithium austauschen; es wird reduktiv entfernt, wenn man die Reaktionsbedingungen verschärft.

Bessere Ergebnisse liefert die Jodierungsreaktion. Man kann das 3-Oxy-N-methylmorphinan in alkalischer Lösung geradezu mit Jod titrieren und erhält auf diese Weise quantitativ den Monojodkörper XXXVI. Nachdem dieser in den Methyläther XXXVII übergeführt ist, läßt sich das Jodatome durch die Hydroxylgruppe ersetzen. Zu diesem Zwecke tauscht man das Jod zunächst gegen Lithium aus, indem man die ätherische Lösung mit n-Butyl-lithium behandelt. Das Reaktionsprodukt wird anschließend durch Einleiten von Sauerstoff zum 2-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinan XXXVIII oxydiert. Der neue Stoff läßt sich einerseits durch Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure in das entsprechende zweiwertige Phenol, andererseits durch Behandeln mit Diazomethan in den Dimethyläther XXXIX verwandeln.



XXXVI (R = H)

XXXVII (R = CH₃)

XXXVIII (R = H)

XXXIX (R = CH₃)

Die neue Hydroxylgruppe der Verbindung XXXVIII hat ausgesprochen phenolischen Charakter und ist sterisch unbehindert; die ihr zugeordnete *para*-Stellung ist besetzt. Dementsprechend löst sich der Stoff in Alkali, er läßt sich mit Diazomethan methylieren und gibt keine Reaktion mit Gibbs Reagenz. Aus diesem Grunde muß die Hydroxylgruppe neben der Methoxylgruppe in 2-Stellung stehen. Das natürliche Tetrahydrodesoxycodoin IV, dessen Hydroxylgruppe in 4-Stellung steht, dient zum Vergleich: Es ist unlöslich in Alkali, nicht mit Diazomethan methylierbar und gibt mit Gibbs Reagenz die für freie *para*-Stellungen charakteristische tiefblaue Färbung.

Die Stellung der neuen Hydroxylgruppe beweist, daß die Halogenierung des 3-Oxy-N-methylmorphinans zuerst in der 2-Stellung erfolgt. Es ist somit nicht möglich, auf dem Wege über die Monohalogen-Verbindungen direkt zu den gewünschten 4-substituierten Derivaten zu kommen.

Unter diesen Umständen kann nur ein Umweg zum Ziele führen. Als Zwischenprodukt kommt eine 2,4-Dihalogenverbindung in Betracht, die bei der partiellen Reduktion zuerst das 2-ständige Halogen verlieren könnte. Die Behandlung des 2,4-Dibromkörpers XXXV mit katalytisch

angeregtem Wasserstoff oder mit Zinnchlorür führt aber zu schwer trennbaren Gemischen. Indessen reagiert der Dibromkörper mit Lithiumbutyl unter sehr milden Bedingungen. Aus dem Reaktionsgemisch kann der bereits bekannte 2-Bromkörper isoliert werden. Es wird also in diesem Falle das 4-ständige Bromatom bevorzugt reduziert. Wir haben weiter versucht, eine Dihalogenverbindung mit zwei *verschiedenen* Halogenatomen darzustellen, um auf diese Weise eine reaktionsfähigere 2-Stellung zu erhalten. Die Bromierung des Jodphenols XXXVI liefert aber unter Austausch des Jods gegen Brom den Dibromkörper XXXIV.

Die Monohalogenverbindungen sind anderen Substitutionsreaktionen ohne weiteres zugänglich. Der neue Substituent muß dabei in die 4-Stellung gehen, da die 2-Stellung bereits durch Halogen besetzt ist. So kuppelt das Jodphenol XXXVI glatt mit diazotiertem *para*-Nitrilinin. Das Jod wird dabei nicht abgespalten. Der entstehende braunrote, schwerlösliche Farbstoff läßt sich mit Diazomethan methylieren, doch bringen Versuche, ihn zu reduzieren, kein brauchbares Resultat. Aus diesem Grunde wurden keine weiteren Schritte in dieser Richtung unternommen.

IV. Synthese des 4-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinans

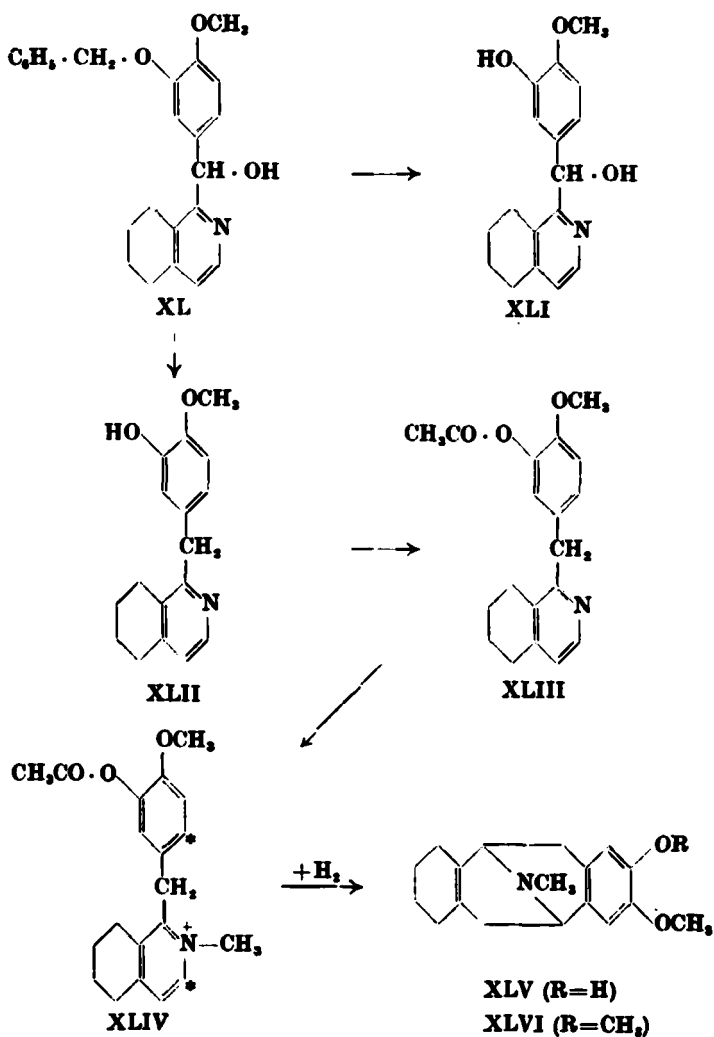
In der Annahme, daß Vorstufen vom Typ III darstellbar sind, wenn man zuvor die phenolische Gruppe durch einen leicht abspaltbaren Rest verschlossen hält, wurde 1-Brom-*bz*-tetrahydro-isochinolin mit *n*-Butyllithium und Benzyl-isovanillin umgesetzt. Man erhält die Carbinolbase XL, die über ihr schwerlösliches Hydrochlorid gereinigt wird.

Die Spaltung des Benzyläthers zur Phenolbase XLI läßt sich katalytisch leicht bewerkstelligen, doch erübrigt sich in unserem Falle dieser Schritt, da die geplante Reduktion der Carbinolgruppe ohnehin die Benzylgruppe abspaltet. So erhält man bei der Behandlung des Carbinols XL mit Bromwasserstoffsäure und Zinkstaub sofort die Isovanillylbase XLII, die mit Diazomethan zur entsprechenden Veratrylbase, die weiter unten näher beschrieben wird, methylierbar ist.

Die Isovanillylbase XLII reagiert nur träge mit Jodmethyl. Wir haben sie deshalb zunächst in das schön kristallisierte Acetylderivat XLIII übergeführt und daraus das Jodmethylat XLIV bereitet. Letzteres wird der Hydrierungsreaktion in alkalischer Lösung bei Gegenwart einer Spur Jod unterworfen. Es nimmt dabei überraschenderweise nur 1 Mol Wasserstoff auf und liefert in einer Ausbeute von 80% der Theorie eine schön kristallisierte hochschmelzende Phenolbase, die gegenüber allen Bemühungen, sie weiter zu hydrieren, resistent ist. Ihre Analyse stimmt auf ein Dihydroprodukt. Es muß deshalb während der Hydrierung Abspaltung der Acetylgruppe und Ringschluß eingetreten sein.

Wir glauben, daß die Phenolbase die Formel XLV hat, die durch Absättigung der vom Stickstoff ausgehenden Doppelbindung und durch

Ringschluß zwischen den durch Sterne hervorgehobenen Stellen des Moleküls XLIV zustande kommt. Dieser Vorgang stellt eine unmittelbare Analogie zu den Umwandlungen dar, die das Papaveringerüst unter



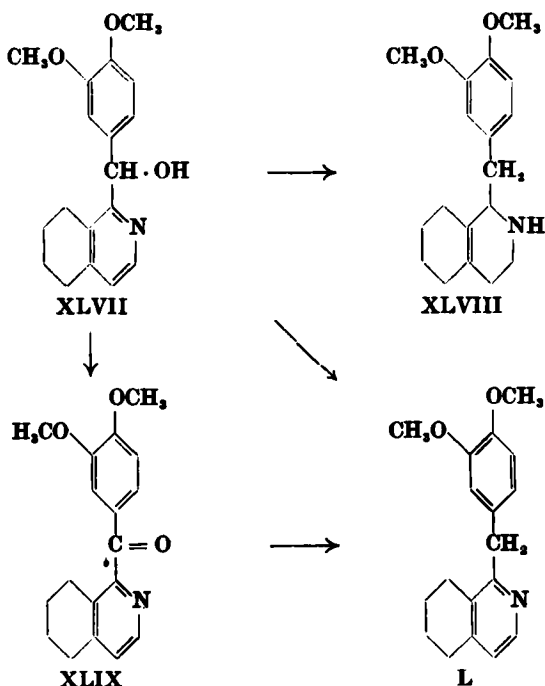
bestimmten Bedingungen erleidet und die C. Schöpf⁸⁾ kürzlich aufgeklärt hat. Bemerkenswert ist die Leichtigkeit, mit der in unserem Falle der Ringschluß erfolgt.

⁸⁾ Experientia 5, 201 (1949).

Die Phenolbase XLV hat folgende Eigenschaften: Sie liefert mit Diazomethan einen Methyläther XLVI. Dieser läßt sich auf dem Wege über das Jodmethylat nach Hofmann abbauen und gibt dabei eine ölige Desbase, die sich durch einen sehr labilen stickstoffhaltigen Rest auszeichnet. Schon beim Zusammenbringen mit Jodmethyl wird Tetramethylammoniumjodid abgespalten, ein Verhalten, welches für derartige Brücken-Verbindungen charakteristisch ist⁹⁾. Wir haben das neutrale Spaltstück nicht weiter untersucht, weil es außerhalb der Linie unserer Arbeit liegt.

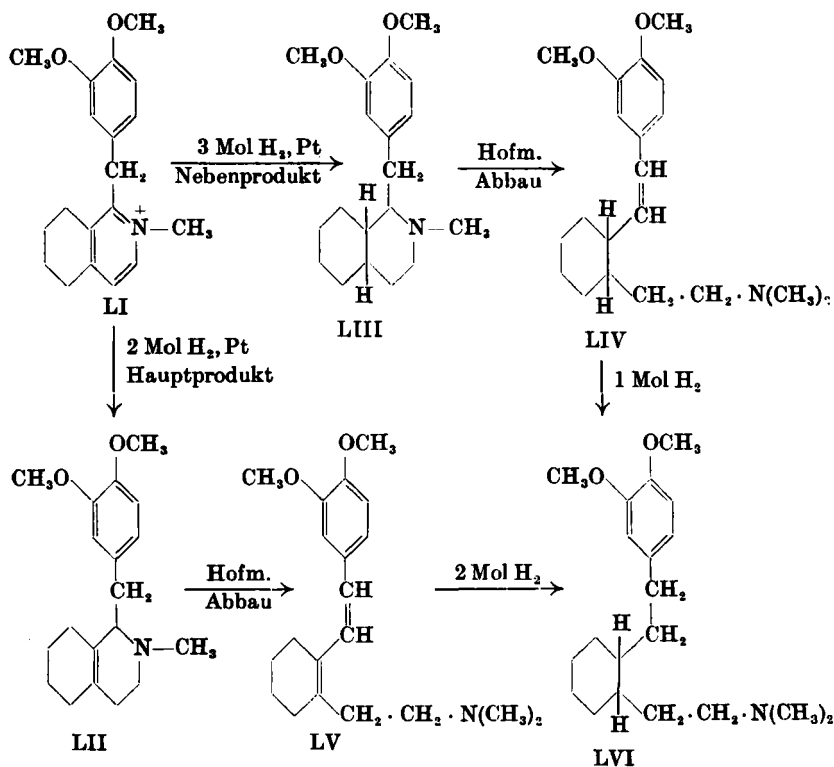
Die letzten Versuchsergebnisse zeigen, daß Zwischenprodukte mit freier *meta*-ständiger Hydroxylgruppe vom normalen Gang der Synthese abweichen. Wir sind deshalb gezwungen, einen anderen Weg einzuschlagen. Unser nächster Plan besteht darin, daß wir beide phenolischen Hydroxylgruppen methylieren und auf diese Weise zunächst unter sicherem Verschluß halten, in der Hoffnung, die *meta*-ständige Methoxylgruppe später selektiv wieder aufspalten zu können.

Wir bedienen uns diesmal des Veratrumaldehyds, der mit 1-Lithium-*bz*-tetrahydroisochinolin umgesetzt das Dimethoxycarbinol XLVII



⁹⁾ Vgl. Abbau des β -Methyltropidins durch G. Merling, B. **24**, 3111 (1891) und des Methylgranatenins durch G. Ciamician und P. Silber, B. **26**, 2747 (1893).

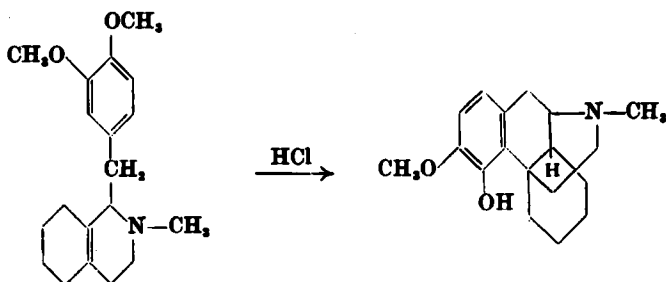
liefert. Dieses wird beim Behandeln mit Natrium und Alkohol zur sekundären Base XLVIII reduziert. Andererseits liefert es unter dem Einfluß von Bromwasserstoffsäure und Zinkstaub die Veratrylbase L, die man auch durch Clemmensen-Reduktion aus dem Keton XLIX, ferner durch Disproportionierung mit Palladium-Tetralin aus dem Carbinol XLVII, sowie schließlich auch aus der Isovanillylbase XLII durch Methylierung erhalten kann. Die sekundäre Hydroxylgruppe des Carbinols wird durch Hydrierung in alkoholischer Lösung mit Kupferchromit als Katalysator nicht angegriffen. Bei einer Hydrierungstemperatur von 200° und einem Wasserstoffdruck von 250 Atm. entsteht in geringer Menge ein basisches Reaktionsprodukt von der Zusammensetzung $C_{11}H_{19}N$. Wahrscheinlich handelt es sich um das N-Äthyl-oktahydroisochinolin, so daß bei der Reaktion gleichzeitig Abspaltung des Veratrylrestes, Hydrierung und Alkylierung am Stickstoff eingetreten ist.



Das Jodmethylat der Veratrylbase LI wird mit Platin und einer Spur Jod katalytisch reduziert, wobei es glatt 2 Mol Wasserstoff aufnimmt

und fast quantitativ in die Veratryl-Vorstufe LII übergeht. Es ist wichtig, daß die Hydrierung rasch verläuft, weil sich anderenfalls ein höher hydriertes Nebenprodukt bildet, welches verlustreiche Trennungsoperationen notwendig macht. Dieses Nebenprodukt muß die Formel LIII haben, denn es liefert nach Hofmannschem Abbau und Hydrierung eine Dihydro-Desbase LVI, die auch aus der Veratrylvorstufe LII durch gleiche Operationen erhältlich ist. Im letzteren Fall werden bei der katalytischen Hydrierung zwei Mol Wasserstoff aufgenommen.

Die Veratryl-Vorstufe liefert beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure auf 120° sofort das gesuchte 4-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinan:



Bei dieser Reaktion wird, sofern man nicht zu lange erhitzt, nur die *meta*-ständige Methoxylgruppe gespalten und gleichzeitig der Ring geschlossen. Die cyclisierende Wirkung der Salzsäure ist überraschend, der Ringschluß verläuft jedoch ziemlich langsam im Vergleich zur Ätherspaltung, so daß man nach Rückmethylierung der phenolischen Nebenprodukte Ausgangsmaterial, und zwar nur dieses, wiederfindet. Die Ausbeute an 4-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinan ist dementsprechend noch sehr gering, doch zeigt der Befund eindeutig, daß der gewünschte *ortho*-Ringschluß eingetreten ist.

Wenn man die Reaktionszeit verlängert oder die Temperatur erhöht oder an Stelle der Salzsäure Bromwasserstoffsäure zur Cyclisierung verwendet, so tritt Spaltung *beider* Äthergruppen ein. Die direkte Isolierung der sehr luftempfindlichen phenolischen Reaktionsprodukte wird vermieden, indem man das Gemisch mit Diazomethan behandelt und anschließend die neutrale Fraktion mit Pikrinsäure fällt. Der Niederschlag enthält das 2,3-Dimethoxy-N-methylmorphinan, identisch mit dem Dimethyläther XXXIX, der bereits oben auf dem Wege über das 2-Jod-3-methoxy-N-methylmorphinan erhalten worden ist. Es ist also in diesem Falle teilweise *para*-Ringschluß eingetreten. Gleichzeitig findet auch *ortho*-Ringschluß statt, doch bereitet die Isolierung dieses Anteils besondere und bisher nicht überwundene Schwierigkeiten. Im Gegensatz zu den 2,3-Dioxy-morphinanderivaten sind die 3,4-disubstituierten Verbindungen, die man in der Morphin-Reihe kennt, nur sehr unvollständig

in 3-Stellung mit Diazomethan methylierbar; eine Hydroxylgruppe in 4-Stellung reagiert überhaupt nicht. Bei der oben beschriebenen Aufarbeitung wird deshalb die Hauptmenge nicht gefaßt, sie bleibt trotz Verwendung überschüssigen Diazomethans im phenolischen Anteil und verharzt beim Versuch, sie zu isolieren. Aus dem mit Pikrinsäure nicht fällbaren Neutralteil gewinnt man jedoch geringe Mengen des gesuchten 4-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinans. Das zur Methylierung des Morphins empfohlene Phenyl-trimethyl-ammoniumhydroxyd liefert im vorliegenden Falle ein völlig negatives Ergebnis.

Die Schwierigkeiten der obigen Cyclisierung sind verständlich, wenn man bedenkt, daß Entmethylierung und Ringschluß notwendigerweise miteinander gekoppelt werden müssen. Wie die bisherigen Versuche zeigen, verursachen energische Reaktionsbedingungen eine zu weitgehende Entmethylierung, während andererseits unter milden Bedingungen nur ein Teil des Ausgangsmaterials cyclisiert wird. Im letzteren Falle verläuft jedoch die Cyclisierung eindeutig und ausschließlich im Sinne des *ortho*-Ringschlusses. Hier sehen wir einen Ansatzpunkt für zukünftige Experimente.

Das synthetische 4-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinan ist in allen Eigenschaften identisch mit d,l-Tetrahydro-desoxycodein. Es kristallisiert aus feuchtem Aceton in monoklinen, pseudohexagonalen Blättchen, die $\frac{1}{2}$ Mol Kristallwasser enthalten. Beim Erhitzen schmelzen die Kristalle nach anfänglichem Sintern bei 127° bis 130°. Bei etwa 135° spaltet die klare Schmelze, ohne sich zu verfärben, Gasbläschen ab. Der Schmelzpunkt ist abhängig vom Lösungsmittel; er liegt höher, wenn man aus Alkohol, er sinkt ab, wenn man anschließend wieder aus Aceton umkristallisiert. Die japanischen Forscher H. Kondo und E. Ochiai¹⁾, die das d,l-Tetrahydro-desoxycodein zuerst dargestellt haben, geben an, daß der Stoff gegen 125° sintert und bei 132° unter Aufschäumen schmilzt. Nach unserer Messung¹⁰⁾ liegt der Schmelzpunkt des natürlichen Racemats bei 127° bis 130°, auch die Gasentwicklung beginnt erst bei 135°. Die Mischprobe mit dem synthetischen Produkt ergibt keine Depression.

Die Kristalle sind leicht löslich in verdünnten Säuren, dagegen unlöslich in Alkali. Wenn man die saure Lösung vorsichtig alkalisch macht, so bildet sich ein amorpher Niederschlag, der sich in überschüssigem Alkali sofort auflöst. Nach wenigen Minuten fällt jedoch die Base kristallinisch wieder aus.

Die Base gibt mit Gibbs Reagenz sowie mit diazotiertem p-Nitranilin eine charakteristische blaue Färbung. Da der Gibbs-Test spezifisch ist für Phenole mit freier *para*-Stellung, spricht er bei unserer

¹⁰⁾ Eine Probe des racemischen Tetrahydro-desoxycodeins übersandte uns Prof. K. Goto auf dem Wege über die US-Militärregierung in Japan. Dihydrothebainon wurde uns von Prof. C. Schöpf zur Verfügung gestellt. Sinomenin hat Prof. L. F. Fieser für uns beschafft. Wir sprechen den Genannten für ihre Hilfe unseren besonderen Dank aus.

Cyclisierung nur auf die Produkte des *ortho*-Ringschlusses an und ist deshalb ein vorzügliches Orientierungsmittel bei der Untersuchung der Reaktionsgemische.

Die Spaltung des synthetischen Produktes in die optischen Antipoden gelingt mittels d-Weinsäure. Aus Dioxan kristallisiert das l-Tetrahydro-desoxycodein-tartrat vom Schmp. 110° aus. Das Salz ist schwach hygroskopisch und enthält 1 Mol Dioxan.

Die Synthese des l-Tetrahydro-desoxycodeins liefert erstmalig den absoluten Beweis, daß die von Robinson vor 25 Jahren aufgestellte Formel für das Morphingerüst richtig ist. Darüber hinaus ist das verwendete übersichtliche Verfahren auch im Hinblick auf die Entstehung des Morphins in der Pflanze aufschlußreich. Der sehr überraschende *ortho*-Ringschluß eines Benzyl-isochinolin-Derivates und die Tatsache, daß außerdem die richtige sterische Anordnung der hydrierten Ringe resultiert, sprechen für eine enge Beziehung zwischen unserem Ringschlußprinzip und der Biogenese des Morphins.

Beschreibung der Versuche¹¹⁾

1. Bromverbindungen des Bz-Tetrahydro-isochinolins

1-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (IX)

150 g Bz-Tetrahydro-isochinolin (VIII)¹²⁾, 225 g Dimethylanilin¹³⁾ und 150 g feingepulvertes Natriumamid werden in einem Weithalskolben, der mit Rührer und Luftkühler versehen ist, im Ölbad auf 140—150° erhitzt. Nach etwa 5 Stdn. wird der Kolbeninhalt so fest, daß der Rührer stehenbleibt. Nachdem man den Rührer herausgezogen hat, setzt man das Erhitzen noch weitere 10 Stdn. fort. Das Reaktionsprodukt wird mit dem Spatel zerkleinert und durch Zugabe von viel Eis zerlegt. Im Scheidetrichter trennt man das ölige Basengemisch ab, äthert die wässrige Schicht zweimal aus, vereinigt die ätherischen Auszüge mit der Hauptmenge und wäscht mit Wasser. Die ätherische Lösung wird über festem KOH vorgetrocknet, auf dem Wasserbad vom Äther befreit und i. V. bei 12 mm destilliert. Im Vorlauf geht zuerst etwas Wasser, dann bei 75—85° die Hauptmenge des Dimethylanilins und anschließend bis 130° das restliche Dimethylanilin zusammen mit unverändertem Ausgangsmaterial über. Dann wird im Vakuum einer Ölpumpe unter Verwendung eines weiten Luftkühlers in flottem Tempo weiter destilliert; Sdp. 120—121°/0,45 mm. Das farblose Destillat kristallisiert in der

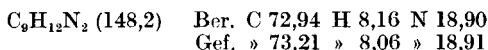
¹¹⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Bei den katalytischen Hydrierungen mit Platin wird stets PtO₂ (nach Adams) verwendet und vor dem Versuch reduziert. Sämtliche Mikroanalysen hat Dr. Ing. A. Schoeller ausgeführt.

¹²⁾ E. Schlittler und R. Merian, *Helv.* **30**, 1939 (1947); R. Grewe und A. Mondon, *B.* **81**, 279 (1948).

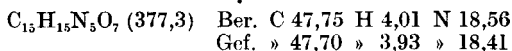
¹³⁾ Schering AG., D.R.P. 663 891.

Vorlage sofort aus; Ausb. 124 g = 75% d. Th. Durch erneute Behandlung des Vorlaufs (90—130°/12 mm) mit Natriumamid kann man die Ausbeute auf 85% d. Th. steigern.

Das Amin ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich; zum Umkristallisieren eignet sich vorzüglich Petroläther, Gasolin oder Normal-Benzin: farblose Nadeln vom Schmp. 81°.



Das Pikrat bildet feine hellgelbe Nadeln vom Schmp. 269°; es ist schwer löslich in den meisten organ. Lösungsmitteln, es löst sich jedoch relativ gut in siedendem Aceton oder Dioxan. Zur Analyse wurde es aus Eisessig umkristallisiert.



Die Base liefert ferner ein kristallisiertes Hydrochlorid vom Schmp. 228° (aus Alkohol-Äther) und ein Hydrobromid vom Schmp. 182° (aus Alkohol-Äther).

1-Brom-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (X)

In einem Dreihals-Rundkolben mit Rührer und Thermometer werden 175 ccm Bromwasserstoffsäure ($d=1,49$) auf -5° gekühlt und 40 g des obigenamins portionsweise eingetragen. Nach erfolgter Lösung wird die Temperatur auf -10° eingestellt und 36 ccm Brom in 15 Min. eingetropft. Es scheidet sich zuerst ein Perbromid als dunkelrotes Öl aus, welches sich unter Temperaturanstieg spontan in ein orange gefärbtes Kristallinat umwandelt; während dieser Zeit muß man durch heftiges Rühren für eine feine Verteilung sorgen. Die Temperatur wird weiter auf -10° gehalten und innerhalb von 20 Min. 50 g feingepulvertes Natriumnitrit in kleinen Portionen zugefügt. Dabei verschwindet das kristallisierte Perbromid, und die Mischung färbt sich gleichzeitig dunkelbraun. Die Temperatur bleibt zunächst zwischen -10 und -5° , sie steigt aber alsbald trotz Außenkühlung auf über 0° an; gleichzeitig wird lebhaft Stickstoff abgespalten. Nach etwa 1 Stde. ist die Reaktion beendet. Man erniedrigt nun die Badtemperatur auf -30° und läßt eine vorgekühlte Lösung von 160 g Natriumhydroxyd in 200 ccm Wasser so langsam einfließen, daß die Innentemperatur nicht über $+10^\circ$ ansteigt. Während der Zugabe des Alkalis tritt zunächst wieder ein festes, orange gefärbtes Perbromid auf; auch in dieser Phase ist durch heftiges Rühren für feine Verteilung zu sorgen. Auf weiteren Zusatz von Alkali wird das überschüssige Brom allmählich gebunden. Sobald die Lösung hellgelb und das in ihr verteilte kristalline Material farblos geworden ist, fügt man der kräftig gerührten Mischung 200 ccm Äther zu. Dabei gehen die farblosen Kristalle schnell in Lösung und die letzten Anteile eingeschlossenen Perbromids werden zerlegt. Die Ätherschicht wird abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet

und destilliert: gelbes, in der Vorlage langsam erstarrendes Öl vom Sdp. 127°/0,75 mm (52 g). Zur Reinigung wird in 80 ccm Petroläther gelöst und durch starke Kühlung zur Kristallisation gebracht. Nach zweimaligem Umkristallisieren farblose Nadeln vom Schmp. 48°. Wenn man die Mutterlauge sowie den Nachlauf der Destillation in der unten angegebenen Weise aufarbeitet, beträgt die Ausbeute an reiner Verbindung insgesamt 45,8 g = 77,5% d. Th.

$C_9H_{10}NBr$ (212,1) Ber. C 50,96 H 4,75 N 6,60 Br 37,68
Gef. » 51,09 » 4,58 » 6,51 » 37,81

Der Monobromkörper ist eine sehr schwache Base, die sich aus saurer Lösung mit Äther ausschütteln läßt. Sie ist in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich, in Wasser unlöslich.

Das Pikrat kristallisiert aus verd. Alkohol in grünlich-gelben, langen Nadeln vom Schmp. 105°.

$C_{15}H_{13}N_4O_7Br$ (441,2) Ber. C 40,83 H 2,97 N 12,70 Br 18,10
Gef. » 40,74 » 3,03 » 12,58 » 18,01

1,4-Dibrom-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XI)

Diese Verbindung ist in der Mutterlauge enthalten, die bei der obigen Reinigung des Monobromkörpers (X) anfällt. Auch der Nachlauf, der bei der obigen Destillation der Rohprodukte gewonnen wird (130—145°/0,75 mm, 5,3 g), ist ein Gemisch aus Mono- und Dibrom-Verbindung. Zur Trennung werden die Mutterlaugen mit dem Nachlauf vereinigt, in Äther gelöst und erschöpfend mit 2n-Salzsäure extrahiert. Beim Einengen der äther. Lösung kristallisieren 5,5 g Dibrom-Verbindung aus. Zur Analyse wird durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt: farblose Nadeln vom Schmp. 87°.

$C_9H_8NBr_2$ (291,0) Ber. C 37,15 H 3,12 N 4,81 Br 54,93
Gef. » 36,95 » 3,19 » 4,67 » 55,11

Der Dibromkörper ist sehr schwach basisch. Er ist in conc. Säuren löslich, fällt aber beim Verdünnen mit Wasser vollständig wieder aus. Er bildet kein Pikrat.

Wenn man den salzsauren Extrakt alkalisch macht und das ausgeschiedene Material in wenig Petroläther aufnimmt, so erhält man beim Abkühlen der Petroläther-Lösung weitere Mengen reinen Monobromkörpers.

Verwendet man zur Diazotierung desamins X nicht, wie oben angegeben, festes gepulvertes Natriumnitrit in großem Überschuß, sondern eine conc. wäßrige Lösung, so werden die Ausbeuten sehr schlecht. Es entstehen dann zahlreiche Nebenprodukte, von denen sich die beiden folgenden aus dem rohen Destillat in reiner Form abtrennen lassen.

1-Amino-4-brom-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XII)

Aus Alkohol farblose Drusen vom Schmp. 140°; Sdp. 152°/0,9 mm.

$C_9H_{11}N_2Br$ (227,1) Ber. C 47,59 H 4,88 N 12,34 Br 35,19
Gef. » 47,76 » 4,77 » 12,40 » 35,21

Pikrat. Hellgelbe feine Nadeln vom Schmp. 272° (aus Eisessig).

$C_{15}H_{14}N_5O_7Br$ (456,2) Ber. C 39,49 H 3,09 N 15,35 Br 17,54
Gef. » 39,60 » 2,77 » 15,27 » 17,52

1-Oxy-4-brom-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XIII)

Farblose Nadeln vom Schmp. 196° (aus Alkohol oder verd. Eisessig), unlöslich in Wasser und verd. Salzsäure, schwer löslich in Äther, leicht in Chloroform.

$C_9H_{10}NOBr$ (228,1) Ber. C 47,39 H 4,42 N 6,14
Gef. » 47,01 » 4,28 » 6,33

1,3-Dibrom-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XIV)

5 g 1,3-Dioxy-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin³⁾ werden mit 5 ccm Phosphortribromid 3 Stdn. auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit Eis zerlegt, das unlösliche kristalline Material abgesaugt, gewaschen, getrocknet und destilliert; Sdp. 198°/12 mm, Ausbeute 1,4 g. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 100°.

$C_9H_8NBr_2$ (291,0) Ber. N 4,81 Br 54,93
Gef. » 4,62 » 54,50

1-Brom-3-oxy-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XV)

Diese Verbindung ist in dem wäßrigen Filtrat des vorstehenden Versuches neben Isochinolin und Bz-Tetrahydro-isochinolin enthalten. Das Pikrat schmilzt bei 131° (aus Alkohol)

$C_{15}H_{13}N_4O_8Br$ (457,2) Ber. N 12,26 Br 17,47
Gef. » 12,19 » 17,68

2. Synthese mit Benzaldehyd

1-(α -Oxy-benzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XVI)

In einem 1,5 l-Rundkolben, der mit Rührer, Tropftrichter, Thermometer und Gaseinleitungsrohr versehen ist, werden 30 g reines 1-Brom-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (X) in 500 ccm absol. Äther gelöst und durch ein Kältebad (Methanol-Trockeneis) auf eine Innentemperatur von -35° gekühlt. Unter Einleiten eines schwachen Stickstoffstroms tropft man 120 ccm 1,2n äther.n-Butyl-lithium-Lösung¹⁴⁾ so schnell zu, daß die Innentemperatur bei -30 bis -35° bleibt. Die Lösung färbt sich gelb bis olivfarben. Nach beendigtem Eintropfen wird 15 Min. bei -35° gerührt. Danach läßt man eine Lösung von 17,5 g Benzaldehyd (ber. 15,0 g), in 150 ccm absol. Äther gelöst, eintropfen; dabei soll die Temperatur nicht über -25° ansteigen. Die Lösung färbt sich zuerst kirschrot, dann grün und schlägt zuletzt, wenn genügend Benzaldehyd zugegeben ist, plötzlich in hellgelb um. Zur Erreichung dieses Endpunktes ist stets ein gewisser Überschuß von Benzaldehyd erforderlich, ein Effekt, zu dessen Klärung wir keine besonderen Versuche angestellt haben.

In einem Scheidetrichter wäscht man die ätherische Lösung 2mal gründlich mit Wasser und zieht dann mit 5n-Salzsäure die basischen

¹⁴⁾ Gehaltsbestimmung der n-Butyl-lithium-Lösung nach H. Gilman und A. H. Haubein, Am. Soc. 66, 1515 (1944).

Anteile heraus. Nach Versetzen mit Alkali treibt man die Basen wieder in Äther, wäscht mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert: Sdp. 158—161°/0,05 mm, dickes hellgelbes Öl; Ausb. 21 g. Der Vorlauf (7,7 g) enthält *Bz*-Tetrahydro-isochinolin. Die Hauptfraktion wird in Petroläther gelöst, worauf nach Anreiben das Carbinol in schönen farblosen Prismen vom Schmp. 63° auskristallisiert; die Ausb. beträgt 18,9 g = 59% d. Th.

$C_{16}H_{17}NO$ (239,3) Ber. C 80,30 H 7,16 N 5,85
Gef. » 80,32 » 7,13 » 6,06

Das Carbinol bildet kein kristallisiertes Pikrat. Zu seiner Charakterisierung wurden dargestellt das Hydrochlorid vom Schmp. 234° (aus Alkohol-Äther), welches in Wasser schwer, in Alkohol ziemlich leicht löslich ist; ferner das Sulfat vom Schmp. 213° (aus Alkohol).

Das Jodmethylat entsteht beim Erwärmen des Carbinols mit Methyljodid in Toluol auf 120°; es wird zur Analyse aus Aceton umkristallisiert; Schmp. 201–203°, Ausb. 88%, nicht hygroskopisch.

$C_{17}H_{20}NOJ$ (381,3) Ber. N 3,67 Gef. N 3,62

1-Benzoyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XVII)

2 g des vorstehenden Carbinols werden mit der ber. Menge Kaliumpermanganat in trockenem Aceton bei Zimmertemperatur oxydiert. Nach 4—5 Stdn. wird vom Braunstein abfiltriert, die farblose Lösung abgedampft und das zurückbleibende Öl mit alkoholischer Pikrinsäure versetzt. Das Pikrat schmilzt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 160°.

$C_{22}H_{18}N_4O_8$ (466,4) Ber. N 12,01 Gef. N 11,87

Das Sulfat der Base schmilzt bei 166° (aus Alkohol-Äther). Die Base selbst wurde nicht kristallisiert erhalten; sie nimmt bei der katalytischen Hydrierung mit Platin-Katalysator in Methanol glatt 1 Mol Wasserstoff auf und geht dabei quantitativ in das Carbinol XVI vom Schmp. 62° über.

1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XVIII)

a) 10 g Carbinol XVI, 30 ccm Jodwasserstoffsäure ($d=1,7$) und eine Spatelspitze roter Phosphor werden 3—4 Stdn. am Rückfluß gekocht. Man filtriert (Glasfritte) und destilliert die Hauptmenge der Säure ab. Dann wird mit Wasser verdünnt, stark alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt, bis das schwerlösliche Perjodid völlig zerlegt ist. Dann wird die Base in 5 n-Salzsäure aufgenommen, nach Zufügen von Alkali wieder in Äther getrieben, mit Wasser und etwas Bisulfitlösung gewaschen, getrocknet und destilliert: Sdp. 150°/0,25 mm, farbloses Öl, welches nach längerem Stehen kristallisiert und dann den Schmp. 31° hat. Ausb. 8,4 g = 90% d. Th. Die Base ist in allen organ. Lösungsmitteln leicht löslich. Aus Alkohol erhält man ein ausgezeichnet kristallisierendes Pikrat vom Schmp. 131,5°.

$C_{22}H_{20}N_4O_7$ (452,4) Ber. C 58,40 H 4,46 N 12,38
Gef. » 58,31 » 4,39 » 11,92

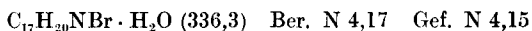
Das Sulfat schmilzt bei 214° (aus Alkohol-Äther).

Zur Darstellung des Jodmethylats wird 1 g Base in 5 ccm absol. Benzol gelöst und mit überschüss. Methyljodid 4 Stdn. auf 100° erwärmt: braunes, dünnflüss. Öl,

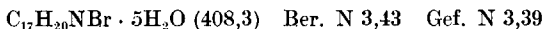
welches beim Aufbewahren zu äußerst hygroskopischen Kristallen erstarrt; Ausb. etwa 80% d. Th.

Das Brommethylat wird gewonnen, indem man 1 g Base in absol. Toluol löst und mit 1,1 g Methylbromid 18 Stdn. auf 100° erwärmt: hellgelbes, dünnflüss. Öl, beim Anreiben kristallisierend.

Aus Aceton derbe, farblose Kristalle vom Schmp. 92°, die 1 Mol Kristallwasser enthalten; Ausb. 1,1 g = 80% d. Th.



Kristallisiert man das Brommethylat vom Schmp. 92° aus feuchtem Methanol um, so erhält man eine zweite Form vom Schmp. 230°, die 5 Mol Kristallwasser enthält.



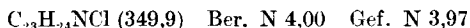
Beide Formen des Brommethylats sind nicht hygroskopisch und in Wasser leicht löslich.

b) 5 g Carbinol XVI werden mit 1 g Palladium-Kohle und 10 ccm Tetralin in einem Metallbad 8—10 Stdn. auf 205—210° erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Äther verdünnt, filtriert und mit 4n-Salzsäure ausgeschüttelt, alkalisch gemacht und wieder in Äther aufgenommen. Nach Abdampfen des Äthers erhält man 4,65 g gelbliches Öl. Dieses bildet mit alkoholischer Pikrinsäure sofort ein gut kristallisiertes Pikrat, welches sich jedoch beim Umkristallisieren aus Alkohol als ein Gemisch aus dem Pikrat der Benzylbase XVIII (Schmp. 131,5°) und dem Pikrat der Benzoylbase XVII (Schmp. 160°) im Verhältnis 1 : 1 erweist.

Das ölige Basengemisch wird in der üblichen Weise nach Clemmensen reduziert. Aus der salzsauren Lösung kristallisiert beim Stehen das reine Zinkdoppelsalz in derben Kristallen, Schmp. 184°. Durch Behandlung mit Ammoniaklösung wird daraus die Benzylbase XVIII in Freiheit gesetzt. Ausbeute 72% d. Th., bezogen auf Carbinol.

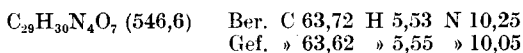
1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin-chlorbenzylat (XIX)

1 g Benzylbase XVIII wird mit 0,5 ccm Benzylchlorid 15 Stdn. auf 100° erwärmt. Das farblose, glasharte Reaktionsprodukt wird aus Aceton kristallisiert, Schmp. 98°, Ausb. 65% d. Th.



1,2-Dibenzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XXI)

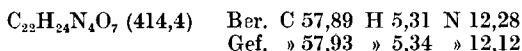
0,3 g des vorstehenden Chlorbenzylats werden in Methanol gelöst, mit 1,6 ccm n-Natronlauge versetzt und mit Platin-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoff-Aufnahme beträgt nach 15 Min. 1 Mol, nach Ansäuern mit 3,5 ccm n-Salzsäure in weiteren 15 Min. 0,9 Mol. Das ölige Reaktionsprodukt liefert ein kristallisiertes Pikrat vom Schmp. 159°, Ausb. 67% d. Th.



1-Benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XXII)

a) Die vorstehende Dibenzylbase wird in Methanol mit Palladium-Kohle-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff wird die entstandene sekundäre Base als Pikrat aus 40proc. Methanol isoliert. Schmp. 152°.

b) 1 g Carbinol XVI wird in 10 ccm absol. Alkohol gelöst und mit 2,5 g Natrium reduziert. Man erwärmt beim Nachlassen der Reaktion im Ölbad auf 130° und fügt noch dreimal je 3 ccm absol. Alkohol zu. Nach erfolgter Auflösung des Natriums wird mit Wasser verdünnt, ausgeäthert und die Base destilliert: Sdp. 114°/0,3 mm, Ausb. 0,6 g dünnfl. Öl. Das Pikrat (aus 30proc. Methanol) schmilzt bei 152° und gibt mit dem unter a) dargestellten Pikrat gemischt keine Erniedrigung des Schmp.



Die freie Base gibt mit Methyljodid und Alkali in Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 177—178°. Der Misch-schmp. mit dem Jodmethylat der Base I (Schmp. 178°) zeigt keine Erniedrigung.

Morphinan (XXIII)

0,05 g der vorstehenden Base werden in 1 ccm conc. Phosphorsäure ($d = 1,7$) 12 Stdn. auf 120° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird wie üblich isoliert und mit Pikrinsäure ein Pikrat vom Schmp. 186° erhalten.

Das früher³⁾ auf einem anderen Wege dargestellte Morphinan-pikrat schmolz bei 207°. Beim Erhitzen dieses hochschmelzenden Morphinan-pikrates beobachtet man zwischen 150 und 160° deutlich eine Verwandlung der Kristallform; ein zweiter, weniger deutlich ausgeprägter Umwandlungspunkt wird in der Nähe von 186° beobachtet; schließlich findet bei 207° das Zusammenschmelzen zu einer klaren Flüssigkeit statt.

Das bei 186° schmelzende Morphinan-pikrat zeigt ebenfalls einen Umwandlungspunkt bei 150—160°. Der Misch-Schmp. mit der bei 207° schmelzenden Form liegt im Intervall zwischen den Schmelzpunkten der reinen Komponenten.

2-Methyl-1-benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (I)

a) Man löst 0,25 g des obigen, bei 92° schmelzenden Brommethylats der Benzylbase XVIII in Methanol, fügt 1,5 ccm n-Natronlauge sowie Platin-Katalysator hinzu und hydriert. Nachdem innerhalb 15 Min. 1 Mol Wasserstoff aufgenommen ist, bleibt die Reaktion praktisch stehen. Nach Ansäuern mit 3 ccm n-Schwefelsäure kommt die Hydrierung sofort wieder in Gang, wobei innerhalb 10 Min. weitere 0,85 Mol Wasserstoff aufgenommen werden. Das Reaktionsprodukt wird als goldgelbes Pikrat vom Schmp. 133° in 72proc. Ausb. gewonnen.

b) 1,1 g Jodmethylat der Benzylbase XVIII werden in Methanol gelöst und nach Zusatz von 7 ccm n-Natronlauge und 1ccm Jodlösung (0,25 mg Jod) mit Platin-Katalysator hydriert. Nach 20 Min. ist das erste Mol, nach weiteren 90 Min. das zweite Mol Wasserstoff aufgenommen. Das Reaktionsprodukt wird als Pikrat vom Schmp. 133° in einer Ausb. von 82% d. Th. isoliert.

Die nach beiden Methoden gewonnenen Basen sind untereinander sowie mit einem früher auf anderem Wege dargestellten Präparat³⁾ identisch (Misch-Schmp. der Pikrate).

Zur Charakterisierung der „Vorstufe“ I wurden noch folgende Derivate dargestellt: Nitrat, derbe Kristalle vom Schmp. 161,5° (aus Wasser), Hydrobromid, feine Nadeln vom Schmp. 194,5—195,5° (aus Alkohol-Äther) und Jodmethylat, mit Methyljodid in Methanollösung bei Zimmertemperatur: sternförmig gruppierte Nadeln vom Schmp. 178°; Ausb. quantitativ. Gut löslich in Wasser und Alkohol, schwer in Aceton, unlöslich in Essigester.

3. Synthese mit Anisaldehyd

1-[α -Oxy-anisyl]-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XXV)

30 g Bromkörper X werden mit 174 ccm 0,83n äther. n-Butyl-lithium-Lösung und 21 g Anisaldehyd (ber. 19,3 g) in der gleichen Weise umgesetzt, wie es oben für den Umsatz mit Benzaldehyd beschrieben ist. Die erhaltene Carbinolbase kann auf zwei Wegen gereinigt werden:

a) Durch Destillation, Sdp. 195—198°/0,2 mm; zähes, hellgelbes Öl. Aus einem Petroläther-Äther-Gemisch kristallisiert die reine Base meistens in Prismen vom Schmp. 69°. Zuweilen erhält man auch eine andere Modifikation vom Schmp. 89—90°. Ausb. 20,9 g = 55% d. Th.

$C_{17}H_{19}NO_2$ (269,3)	Ber. C 75,80 H 7,11 N 5,20
	Gef. » 76,00 » 6,95 » 5,31

b) Man löst die rohe Carbinolbase in der ber. Menge 4 n alkohol. Schwefelsäure und isoliert das ausgezeichnet kristallisierende Sulfat, welches bei 199° unter Rotfärbung schmilzt; Ausb. 26,5 g = 51% d. Th.

Die Carbinolbase gibt kein kristallisiertes Pikrat. Das Jodmethylat, durch Erwärmen wird überschüss. Methyljodid in Toluol gewonnen, schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Äther bei 146°.

1-Anisoyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XXVIII)

0,25 g der vorstehenden Carbinolbase werden mit Kaliumpermanganat in Aceton oxydiert. Das ölige Reaktionsprodukt liefert ein Pikrat vom Schmp. 186°; Ausb. 0,4 g. Die Zerlegung des Pikrates liefert die Ketobase als hellgelbes Öl, welches beim Anreiben erstarrt; aus Petroläther umkristallisiert Schmp. 67,5°.

$C_{17}H_{17}NO_2$ (267,3)	Ber. C 76,38 H 6,41 N 5,24
	Gef. » 76,17 » 6,55 » 5,76

1-[4'-Oxy-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XXVI)

1 g Carbinolbase XXV, 3 ccm Jodwasserstoffsäure ($d = 1,7$) und etwas roter Phosphor werden 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit Wasser verdünnt, mit überschüssigem Alkali versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. In die wäßrige, alkalische Lösung wird Kohlendioxyd eingeleitet und die ausgefällte Phenolbase in Chloroform aufgenommen. Nach Abdampfen des Chloroforms wird der Rückstand aus Benzol mit Tierkohle umkristallisiert; feine weiße Kristalle vom Schmp. 168°; die Ausb. beträgt 36% d. Th.

$C_{16}H_{17}NO$ (239,3)	Ber. C 80,30 H 7,16 N 5,85
	Gef. » 80,05 » 7,21 » 5,78

Zur Charakterisierung der Phenolbase wurden dargestellt: das Hydrochlorid vom Schmp. 236° (aus Alkohol-Äther), das Brommethylat vom Schmp. 208° (aus Methanol-Äther) und das Jodmethylat vom Schmp. 204° (Methanol-Äther).

$C_{17}H_{20}NOJ$ (381,4)	Ber. N 3,67 Gef. N 3,53
---------------------------	-------------------------

1-Anisyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XXVII)

a) 3,5 g Carbinolbase XXV werden in 45 ccm conc. Bromwasserstoff-Eisessig gelöst und 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. In die auf 25° erwärmte Lösung werden 12 g Zinkstaub unter Rühren in kleinen Portionen innerhalb

70—80 Min. eingetragen. Die Reaktionslösung färbt sich dabei goldgelb, dann farblos und schließlich hellgrün. Man vervollständigt die Reaktion, indem man noch weitere 30 Min. auf 50° erwärmt. Die Lösung wird vom überschüss. Zink abdekantiert, mit Wasser verdünnt, mit conc. Lauge alkalisch gemacht, ausgeäthert, gewaschen, getrocknet und der Äther verdampft. Der ölige Rückstand wird über das Pikrat vom Schmp. 147° gereinigt; die Ausb. beträgt 77% d. Th.

$C_{23}H_{22}N_4O_8$ (482,4) Ber. C 57,26 H 4,60 N 11,61
Gef. » 57,37 » 4,57 » 11,56

b) 2,4 g Carbinolbase XXV werden mit 1 g Palladium-Kohle und 1 ccm Tetralin 2 Stdn. auf 225—230° erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Äther versetzt, filtriert und der basische Anteil isoliert. Die Clemmensen-Reduktion dieses Basengemisches liefert wiederum eine ölige Base (1,6 g), die über das Pikrat vom Schmp. 147° gereinigt wird (Ausb. 1,6 g). Daneben wird ein zweites Pikrat vom Schmp. 154° isoliert (0,5), welches 2 Mol Kristallwasser enthält und im Misch-Schmp. mit dem Pikrat vom Schmp. 147° eine starke Erniedrigung ergibt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 100° (Verlust von 2 Mol H_2O) zeigt das hochschmelzende Pikrat jedoch die gleiche Bruttozusammensetzung wie das bei 147° schmelzende.

$C_{23}H_{22}N_4O_8$ (482,4) Ber. C 57,26 H 4,60 N 11,61
Gef. » 57,09 » 4,45 » 11,86

c) 0,5 g Phenolbase XXVI werden mit Diazomethan behandelt. Es entsteht quantitativ der Methyläther, der durch sein Pikrat vom Schmp. 147° identifiziert wird.

Die nach den 3 verschiedenen Methoden gewonnenen Pikrate vom Schmp. 147° sind untereinander identisch (Misch-Schmp.).

Durch Zerlegung des Pikrates erhält man die Base als farbloses Öl, das beim Anreihen kristallin erstarrt. Schmp. 39°. Die kristallisierte Base ist in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

Das Jodmethylat wird in der üblichen Weise gewonnen. Aus Methanol-Äther bildet es hellgelbe Nadeln vom Schmp. 167,5° (Ausb. 92% d. Th.).

$C_{18}H_{22}NOJ$ (395,4) Ber. N 3,54 Gef. N 3,55

Das Chlormethylat wird aus der wässrigen Lösung des Jodmethylats durch Umsetzung mit Silberchlorid gewonnen. Es kristallisiert nicht.

2-Methyl-1-anisyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XXX)

Die katalytischen Hydrierungen der vorstehenden Jod- bzw. Chlormethylate wurden mit Platin-Katalysator in Methanol mit oder ohne Zusatz von Alkali durchgeführt. Zur Charakterisierung wurden die Hydrierungsprodukte jedesmal in die Pikrate übergeführt.

a) 0,1 g Jodmethylat + 0,7 ccm n-Natronlauge + 0,5 mg Jod: Die Wasserstoffaufnahme beträgt nach 2 Min. 1 Mol, nach 15 Min. 2 Mol; Pikrat Schmp. 174° (Ausb. 75%).

b) 1,15 g Chlormethylat + 8 ccm n-Natronlauge: Die Wasserstoffaufnahme beträgt nach 30 Min. 1 Mol, nach 180 Min. 2 Mol; Pikrat, nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol Schmp. 173° (1,1 g = 57,5% d. Th.). Aus der Mutterlauge in geringer Menge ein zweites Pikrat vom Schmp. 205°.

c) 0,6 g Chlormethylat ohne Zusatz von Alkali: Die Wasserstoffaufnahme beträgt nach 4 Stdn. 1 Mol, nach 12 Stdn. 2 Mol und nach 22 Stdn. 2,5 Mol. Das Hydrierungsprodukt liefert wieder zwei verschiedene Pikrate. Neben dem bekannten Pikrat vom Schmp. 173° entsteht als Hauptprodukt das Pikrat vom Schmp. 205°, welches nach der Analyse um 3 Mol H_2 reicher ist als das Ausgangsmaterial.

$C_{24}H_{30}N_4O_8$ (502,5) Ber. C 57,36 H 6,02 N 11,15
Gef. » 57,45 » 6,02 » 11,38

Die unter a)–c) erhaltenen Pikrate vom Schmp. 173 bzw. 174° sind untereinander identisch (Misch.-Schmp.).

$C_{24}H_{28}N_4O_8$ (500,5) Ber. C 57,59 H 5,64 N 11,19
Gef. » 57,67 » 5,72 » 11,18

Die freie Oktahydrobase ist ein Öl; sie bildet ein krist. Hydrochlorid vom Schmp. 151°.

3-Oxy-N-methylmorphinan (XXXI)

0,25 g der vorstehenden öligen Oktahydrobase werden mit 2,5 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure 6 Stdn. im Ölbad auf 135° erhitzt. Die hellbraune Lösung wird mit Wasser verdünnt, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Aus der wäßrigen alkalischen Lösung wird durch Einleiten von Kohlensäure die Phenolbase abgeschieden, in Äther aufgenommen, gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. Es bleibt ein weißer amorpher Rückstand, der einige Zeit mit Äther am Rückfluß ausgekocht und dann aus verd. Alkohol umkristallisiert wird; farblose Kristalle vom Schmp. 252°; die Ausbeute beträgt 30% d. Th. Der Misch.-Schmp. mit 3-Oxy-N-methylmorphinan vom Schmp. 252°, welches aus N-methylmorphinan nach O. Schnider und A. Grüssner⁶⁾ dargestellt wird, zeigt keine Erniedrigung.

Zur Charakterisierung wurden dargestellt: das Hydrobromid vom Schmp. 200° (aus verd. HBr), der Methyläther (aus dem Hydrobromid mit Diazomethan) Schmp. 83° und das Pikrat des Methyläthers vom Schmp. 168°.

4. Substitutionsprodukte des 3-Oxy-N-methylmorphinans

2-Brom-3-oxy-N-methylmorphinan (XXXII)

1 g 3-Oxy-N-methylmorphinan-hydrobromid wird in 15 ccm Eisessig gelöst, mit 0,95 g Pyridin-hydrobromid-perbromid versetzt und die braunrote Lösung auf dem Wasserbad erwärmt. Nachdem die Lösung entfärbt ist, wird mit conc. Natriumcarbonat-lösung alkalisch gemacht und die Base in Äther aufgenommen. Die gewaschene und getrocknete äther. Lösung wird auf ein kleines Volumen eingeeengt und angeimpft. Es kristallisieren 0,5 g Bromphenol in farblosen Kristallen, die nach dem Umkristallisieren aus Äther bei 190° schmelzen.

Das Bromphenol ist in Alkohol und verd. Alkali leicht löslich, mit diazotiertem p-Nitranilin erhält man einen braunroten Kupplungsfarbstoff. Zur Charakterisierung wurden dargestellt: das Hydrobromid, farblose Nadeln (aus Methanol-Äther) vom Schmp. 236–243° (unter Aufschäumen) und das Pikrat, hellgelbe Blättchen vom Schmp. 145° (aus verd. Methanol).

2-Brom-3-methoxy-N-methylmorphinan (XXXIII)

1 g des vorstehenden Bromphenols wird in wenig Methanol gelöst und mit überschüssig. äther. Diazomethanol-lösung versetzt. Nach 3 Stdn. wird der Äther abgedampft und die Methanol-lösung mit Wasser angespritzt. Es kristallisieren 0,7 g

reiner Methyläther in farblosen Prismen vom Schmp. 152,5° aus. Zum Umkristallisieren eignet sich vorzüglich Gasolin; im Hochvak. ist der Stoff bei 70° sublimierbar.

$C_{18}H_{24}NOBr$ (350,3) Ber. C 61,71 H 6,91 N 4,00
Gef. » 61,74 » 7,15 » 3,98

Das Pikrat kristallisiert aus Methanol, in welchem es sehr schwer löslich ist, in feinen hellgelben Nadeln vom Schmp. 238—239°.

2,4-Dibrom-3-oxy-N-methylmorphinan (XXXIV)

a) 2 g 3-Oxy-N-methylmorphinan-hydrobromid werden in 500 ccm Wasser gelöst und bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren tropfenweise mit einer wäßrigen Bromlösung versetzt, die durch Lösung von 5 g Kaliumbromid in 5 ccm Wasser + 5 g Brom und Auffüllen mit Wasser auf 100 ccm hergestellt wurde. Von dieser Lösung wären theoretisch 54 ccm (= 6 Atome Brom) erforderlich, doch benötigt man wegen des teilweise verdampfenden Broms stets einen Überschuß. Das sehr schwer lösliche, gelbe Perbromid des Bromierungsproduktes fällt quantitativ aus. Die Reaktion ist beendet, wenn eine filtrierte Probe der Reaktionslösung auf Zusatz von Brom keine Trübung mehr zeigt. Das Perbromid wird scharf abgesaugt, noch feucht in kaltem Methanol gelöst, mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und mit conc. Bisulfitlauge reduziert. Bei weiterem Verdünnen der Lösung mit Wasser scheidet sich das gut kristallisierende, schwer lösliche Hydrobromid aus. Nach längerem Stehen wird abgesaugt und getrocknet: farblose Nadeln vom Schmp. 215—217°. Die Ausbeute beträgt 2,5 g = 85 % d. Th.

Zur Isolierung der freien Base wird das Hydrobromid auf dem Wasserbad in Alkohol gelöst, mit Wasser bis zur beginnenden Trübung verdünnt und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Man extrahiert mit reichlich Äther, wäscht mit Wasser, und dampft die getrocknete äther. Lösung bis zur beginnenden Trübung ein, versetzt dann mit Methanol und verdampft den restlichen Äther: farblose, feine Kristalle, die oberhalb 210° teilweise schmelzen und bei 223—224° u. Zers. aufschäumen.

$C_{17}H_{21}NOBr_2$ (415,2) Ber. N 3,37 Gef. N 3,45

Die Base wird auch häufig in einer zweiten, niedrig schmelzenden Kristallmodifikation vom Schmp. 152—153° erhalten, wobei diese Form das eigentümliche Verhalten zeigt, daß sie nach dem Pulvern im Achatmörser wieder wie die stabile Modifikation bei 223—224° schmilzt. Die Base ist schwer löslich in Methanol und Petroläther; in verd. Alkali löst sie sich leicht. Mit diazotiertem p-Nitranilin kuppelt sie erwartungsgemäß nicht. Durch mehrstündiges Kochen mit 10proc. Na-Butylatlösung wird sie nicht verändert. Das Pikrat kristallisiert aus verd. Alkohol in gelben Blättchen vom Schmp. 193°.

b) 0,35 g Jodphenol XXXVI werden in 100 ccm Wasser und 2 ccm conc. Bromwasserstoff heiß gelöst und nach dem Abkühlen mit soviel Methanol versetzt, daß eine klare Lösung bleibt. Aus einer Bürette läßt man unter Rühren eine wäßrige Bromlösung (1 ccm = 0,014 g Brom) eintropfen, bis die Ausfällung des schwer löslichen Perbromids beendet ist. Es werden 30 ccm Bromlösung (entsprechend 6 Atome Brom) benötigt. Das Perbromid wird abgesaugt, in Methanol gelöst, mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und mit Bisulfitlösung reduziert. Die Methanol-Lösung wird mit Wasser stark verdünnt, mit Ammoniak gefällt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus heißem Methanol erhält man feine farblose Kristalle vom Schmp. 152—153°, identisch mit der oben beschriebenen niedrig-schmelzenden Form des Dibromphenols.

2,4-Dibrom-3-methoxy-N-methylmorphinan (XXXV)

1,2 g Dibromphenol XXXIV werden in 5 ccm Methanol suspendiert, durch Zufügen der ber. Menge 0,1n-methanolischer Salzsäure in Lösung gebracht und mit

überschüss. äther. Diazomethan versetzt. Nach 12 Stdn. wird die filtrierte Lösung mit reichlich Wasser verdünnt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung zuerst mit 2n-Lauge und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Das Methylierungsprodukt ist ölig. Die Ausbeute quantitativ. Das Pikrat schmilzt bei 190°; es ist leicht löslich in Alkohol.

2-Jod-3-oxy-N-methylmorphinan (XXXVI)

5 g 3-Oxy-N-methylmorphinan werden in 150 ccm 2n-Natronlauge gelöst und mit 250 ccm Wasser verdünnt. Unter Rühren wird eine Jodlösung eingetropft, die durch Lösen von 5 g Kaliumjodid in 5 ccm Wasser + 5 g Jod und Verdünnen mit Wasser auf 400 ccm hergestellt wurde. Nach beendetem Eintropfen wird noch 15 Min. gerührt und dann durch Einleiten von Kohlensäure die Base ausgefällt. Man erhält einen amorphen, jedoch gut filtrierbaren Niederschlag, der abgesaugt und mit Wasser alkalifrei gewaschen wird. Das feuchte Rohprodukt wird in 125 ccm Methanol aufgeschlämmt, wobei Auflösung und Kristallisation erfolgt. Nach mehrstündigem Stehen wird abgesaugt und im Vakuumexsikkator getrocknet. Farbloses feines Kristallinat vom Schmp. 196°. Die Ausbeute beträgt 6,3 g = 85% d. Th.

$C_{17}H_{22}NOJ$ (383,3) Ber. C 53,27 H 5,79 N 3,66 J 33,12¹⁵⁾
Gef. » 53,37 » 6,22 » 3,50 » 33,10

Die Base ist in verd. Alkali leicht löslich, kuppelt mit diazotiertem p-Nitranilin zu einem rotbraunen, sehr schwer löslichen Farbstoff und gibt mit Äthyl-isoformanilid erhitzt eine tiefrote Schmelze¹⁶⁾. Zu ihrer Charakterisierung wurden dargestellt das Hydrochlorid, aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 223—224°,

$C_{17}H_{23}NOJCl$ (419,7) Ber. N 3,34 Gef. N 3,25

das Hydrobromid, aus Alkohol-Äther, Schmp. 223°, sowie das Pikrat, aus verd. Alkohol gelbe Blättchen vom Schmp. 162—168°.

0,1 g Jodphenol werden mit 1 g Bariumhydroxyd, 2 ccm Wasser und wenig Cu-Bronze im Autoklaven 12 Stdn. auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit verd. Schwefelsäure versetzt, vom Bariumsulfat abfiltriert, das Filtrat mit Ammoniak alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach dem Abdampfen wird aus Methanol umkristallisiert; Schmp. 245°. Der Stoff ist frei von Halogen und zeigt mit 3-Oxy-N-methylmorphinan gemischt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

2-Jod-3-methoxy-N-methylmorphinan (XXXVII)

2 g des vorstehenden Jodphenols werden in Methanol gelöst und mit überschüss. äther. Diazomethanolösung versetzt. Nach 6 Stdn. wird das Filtrat eingeeengt und angeimpft; 1,4 g farblose Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol den Schmp. 178,5° besitzen.

$C_{18}H_{24}NOJ$ (397,3) Ber. C 54,41 H 6,09 N 3,53
Gef. » 54,35 » 5,97 » 3,33

Das Pikrat (aus Alkohol) schmilzt bei 238°.

Die Mutterlauge wird in Äther aufgenommen, zuerst mit Wasser, dann mit 2n-Alkali und wieder mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers erhält man ein farbloses, nicht kristallisierendes Öl (0,5 g). Mit alkohol. Pikrinsäure erhält

¹⁵⁾ Die Jodbestimmung wurde ausgeführt nach der Methode von G. R. Clark und J. H. Jones. J. Assoc. Official Agr. Chem. **25**, 755 (1942).

¹⁶⁾ Charakteristisch für aktiven Wasserstoff in *ortho*- oder *para*-Stellung zu einer phenolischen Hydroxylgruppe, vgl. E. B. Knott, Soc. **1947**, 976.

man daraus ein gut kristallisierendes Pikrat, welches sich jedoch beim Umkristallisieren aus Alkohol als ein Gemisch erweist, aus dem das hellgelbe Pikrat des oben beschriebenen Methyläthers vom Schmp. 238°, ein dunkelgelbes Pikrat vom Schmp. 176° und ein rubinrotes Pikrat vom Schmp. 187° isoliert wurden. Die beiden Nebenprodukte wurden bisher nicht näher untersucht.

2-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinan (XXXVIII)

400 mg des vorstehenden Jod-methyläthers werden in absol. Äther auf dem Wasserbad in Lösung gebracht, mit 5 ccm 1n äther. n-Butyl-lithium-Lösung (5 Äquiv.) versetzt und 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird in die Lösung reiner Sauerstoff eingeleitet und 12 Stdn. stehengelassen. Das Reaktionsprodukt wird mit 2n-Schwefelsäure zerlegt, ausgeäthert, die saure Lösung mit 2n-Natronlauge alkalisch gemacht und wieder ausgeäthert. Die Ätherlösung wird gewaschen, getrocknet und abdestilliert, der Rückstand ist ein farbloses Öl (11 mg). Es gelingt nicht, das Öl zur Kristallisation zu bringen. Mit alkoholischer Pikrinsäure fällt erst nach tagelangem Stehen ein Pikrat, welches aus Alkohol umkristallisiert den Schmp. 154° zeigt. Der Misch-Schmp. mit 3-Methoxy-N-methylmorphinan-pikrat vom Schmp. 167° liegt zwischen 159—167°.

Die wäßrige alkalische Lösung wird wieder angesäuert, mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des Chloroforms bleibt ein kristalliner Rückstand, der mit wenig Petroläther angerieben wird; feines Kristallpulver vom Schmp. 187—188°; die Ausbeute beträgt 125 mg = 43% d. Th. Die Phenolbase ist in Äther und Petroläther schwer löslich. Zum Umkristallisieren eignet sich am besten trockenes Aceton, aus dem man die Base in derben Blöcken vom Schmp. 189° erhält.

$C_{18}H_{25}NO_2$ (287,4) Ber. C 75,22 H 8,77 N 4,87
Gef. » 75,53 » 9,10 » 4,78

Die Phenolbase löst sich glatt in kaltem 2n-Alkali, mit diazotiertem p-Nitranilin kuppelt sie zu einem braunroten Azofarbstoff, sie gibt kein kristallisiertes Pikrat. Die Prüfung auf Halogen sowie der Farbttest nach Gibbs ist negativ.

2,3-Dimethoxy-N-methylmorphinan (XXXIX)

0,1 g des vorstehenden Phenols werden in Methanol gelöst und mit überschüss. äther. Diazomethanol-Lösung versetzt. Nach 3 Std. wird die Reaktionslösung zur Entfernung des Methanols mit Wasser gewaschen, mit 2n-Alkali ausgeschüttelt und erneut mit Wasser gewaschen. Die äther. Lösung hinterläßt beim Abdampfen einen öligen Rückstand, der nicht zur Kristallisation zu bringen ist. Mit alkoholischer Pikrinsäure erhält man ein hellgelbes Pikrat in filzigen Nadeln vom Schmp. 211°. Gelegentlich findet man auch eine Kristallform vom Schmp. 185°. Der Misch-Schmp. der beiden Formen liegt bei 211°.

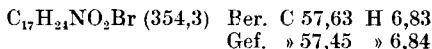
$C_{25}H_{29}N_4O_9$ (530,5) Ber. C 56,60 H 6,70 N 10,56
Gef. » 56,88 » 6,33 » 10,65

Das Jodmethylat hat den Schmp. 237° (aus Wasser).

2,3-Dioxy-N-methylmorphinan

0,2 g des vorstehenden öligen Dimethyläthers werden mit 2 ccm conc. Bromwasserstoffsäure versetzt und unter Einleiten von Stickstoff 2½ Stdn. auf 130° erhitzt. Die schwach rötlich gefärbte Lösung wird mit dem gleichen Vol. Wasser verdünnt und längere Zeit auf dem Wasserbad erwärmt. Es fällt ein in schönen

Nadeln kristallisierendes Hydrobromid vom Schmp. 246° aus; die Ausbeute ist $0,2 \text{ g} = 85\%$ d. Th.

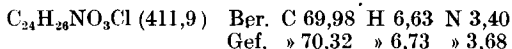


Zur Darstellung der freien Base wird die wäßrige Lösung des Hydrobromids mit Bicarbonatlösung versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Aus der eingeeengten Ätherlösung erscheinen farblose Prismen, die aus Aceton umkristallisiert bei 139° schmelzen.

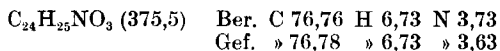
5. Synthese mit Isovanillin

1-[α -Oxy-3'-benzoxy-4'-methoxy-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XL)

28,3 g Bromkörper X werden mit 137,5 ccm (ber. 125 ccm) 1,07 n-äther. n-Butyllithium-Lösung und 36 g (ber. 32,3 g) Benzylisovanillin in der gleichen Weise umgesetzt, wie es oben für den Umsatz mit Benzaldehyd beschrieben wurde. Die Isolierung der Carbinolbase erfolgt am besten über das Hydrochlorid, in dem man die äther. Lösung des Reaktionsproduktes zweimal mit Wasser wäscht und dann mit 4n-Salzsäure ausschüttelt. Aus der salzsauren Lösung fällt beim Verdünnen mit Wasser das schwerlösliche Hydrochlorid aus, welches nach 24 Stdn. abgesaugt werden. Die Ausbeute beträgt 26,2 g. Aus der Mutterlauge werden noch 2,5 g Hydrochlorid isoliert, so daß die Gesamtausbeute an rohem Hydrochlorid 28,7 g = 53% d. Th. beträgt. Zur Reinigung kristallisiert man am besten aus Alkohol unter Zusatz von Äther um: farblose Nadeln vom Schmp. $177,5^{\circ}$.



Die freie Base kristallisiert aus Äther-Petroläther (2 : 1) in Prismen vom Schmp. $85-87^{\circ}$.



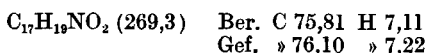
1-[α -Oxy-isovanillyl]-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XLI)

1 g Hydrochlorid des Carbinols XL wird in methanolischer Lösung mit Palladium-Kohle-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme ist etwas größer als die theoretisch berechnete. Das Filtrat wird eingeeengt, mit Wasser verdünnt, mit Natriumcarbonat-Lösung alkalisch gemacht und die Phenolbase mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung hinterläßt nach dem Abdampfen einen kristallisierten Rückstand, der, in wenig heißem Alkohol gelöst, mit der 5fachen Menge Äther versetzt, in farblosen, derben Kristallen vom Schmp. 179° kristallisiert. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Die Phenolbase ist in 2n-Alkali leicht löslich. Mit Gibbs-Reagenz erhält man eine intensiv blaue Färbung.

1-Isovanillyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XLII)

10 g Carbinol XL werden mit 140 ccm Bromwasserstoff-Eisessig übergossen und unter gelegentlichem Umschütteln 48 Stdn. bis zur völligen Lösung stehengelassen. In die dunkelrote Lösung werden unter heftigem Rühren innerhalb $1\frac{1}{2}$ Stdn. 15 g Zinkstaub eingetragen, wobei durch Kühlen mit kaltem Wasser die Temperatur zwischen 18 und 20° gehalten wird. Gegen Ende der Reaktion fällt ein Zinkdoppelsalz aus, welches beim Verdünnen mit Wasser und gelindem Erwärmen wieder in

Lösung geht. Man filtriert vom überschüss. Zinkstaub ab, versetzt die mit Eis gekühlte Lösung mit conc. Ammoniak und schüttelt die Base mit Chloroform aus. Aus der eingeeengten Chloroformlösung kristallisieren 4 g Base, die nach dem Umkristallisieren aus verd. Methanol bei 205° schmelzen.

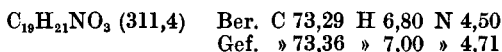


Die Iovanillylbase ist in verd. Alkali leicht löslich. Mit Gibbs-Reagenz zeigt sie eine tiefe Blaufärbung. Der Methyläther, der durch Methylieren mit Diazomethan gewonnen wurde, gibt mit alkoholischer Pikrinsäure ein orangefarbenes Pikrat vom Schmp. 174°. Die Mischprobe dieses Pikrates mit dem Pikrat der weiter unten beschriebenen Veratrylbase zeigt keine Erniedrigung.

Das Jodmethylat der Phenolbase ist katalytisch nicht hydrierbar.

*1-[3'-Acetoxy-4'-methoxy-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro-
isochinolin (XLIH)*

4,9 g der obigen Iovanillylbase werden in 10 ccm Pyridin und 3,2 ccm Essigsäureanhydrid durch Verreiben in Lösung gebracht. Nach 24stdg. Stehen wird i. V. stark eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 2n-Sodalösung alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach dem Abdestillieren des Äthers verbleiben 5,4 g ölgiger Rückstand, der beim Anreiben kristallin erstarrt. Aus Petroläther erhält man farblose derbe Kristalle vom Schmp. 74°; Ausbeute 90% d. Th.

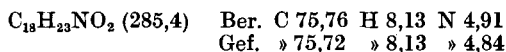


Das Pikrat aus Benzol hat den Schmp. 118°.

Das Jodmethylat, aus absol. Benzol und überschüss. Methyljodid in der üblichen Weise gewonnen, kristallisiert beim Anreiben mit absol. Äther. Die Kristalle sind sehr hyroskopisch.

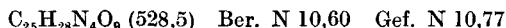
Katalytische Hydrierung (Pavinkörper XLV)

Das Jodmethylat aus 4,6 g der vorstehenden Acetylverbindung wird in 170 ccm Methanol gelöst und nach Zufügen von 24 ccm 2n-Natronlauge und 5 mg Jod mit 0,5 g Platin-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme beträgt 1 Mol. Es wird vom Katalysator abfiltriert, das Methanol i. V. entfernt und in die alkalische Lösung Kohlendioxyd eingeleitet. Dabei fallen 2,8 g kristallisierte Phenolbase aus. Beim Umkristallisieren aus verd. Methanol erhält man farblose Prismen vom Schmp. 202°; die Ausbeute beträgt 78% d. Th.



Die Base ist in 2n-Natronlauge leicht löslich. Sie ist weder in neutraler noch in saurer Lösung katalytisch hydrierbar. Mit Gibbs-Reagenz zeigt sie eine weinrote Färbung, ein Zeichen, daß die *para*-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe besetzt ist.

Der Methyläther ist ein hellgelbes zähes Öl. Aus Alkohol bildet er ein hellgelbes Pikrat vom Schmp. 219,5°.



Das Jodmethylat des Methyläthers kristallisiert in farblosen Nadeln vom Schmp. 268°. Es wird durch Erhitzen mit wäbrigem Alkali nicht angegriffen.



Hofmannscher Abbau des Pavinkörpers XLVI

0,65 g des vorstehenden Methyläther-Jodmethylats werden in heißem Wasser gelöst und mit der ber. Menge frisch gefälltem Silberoxyd 1 Stde. geschüttelt. Die filtrierte Lösung wird i. V. eingedampft und der ölige Rückstand von 110° auf 145° ansteigend bei 12 mm 2½ Stdn. erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Rückstand in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther verdampft. Man erhält 0,45 g Desbase als farbloses Öl; Ausbeute 91% d. Th.

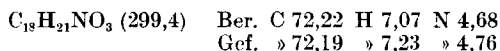
Bei gelindem Erwärmen der Desbase in Methanol mit überschüssigem Methyljodid kristallisiert sofort Tetramethyl-ammoniumjodid aus.

6. Synthese mit Veratrumaldehyd

1-[*α*-Oxy-veratryl]-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XLVII)

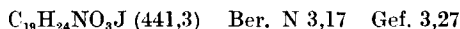
60 g Bromkörper X werden mit 240 ccm äther. n-Butyl-lithium-Lösung (entspr. 2 g Lithium) und 50 g Veratrumaldehyd in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Zur Isolierung der Carbinolbase verfährt man hier am besten wie folgt: Die getrocknete äther. Lösung des Basengemisches wird nach dem Einengen auf 170 ccm in Eis gestellt, worauf nach Verlauf einer Stde. 50 g Carbinol auskristallisieren. Zur Reinigung wird in 85 ccm Äther suspendiert, einige Zeit auf dem Wasserbad am Rückfluß gekocht und mit Eis gekühlt. Man erhält so 36 g farblose Nadeln vom Schmp. 90°. Die vereinigten äther. Mutterlaugen werden abgedampft und i. V. destilliert. Sdp. 198—200°/0,03 mm, dickflüssiges, gelbes Öl, Ausb. 17 g (der Vorlauf enthält Bz-Tetrahydro-isochinolin). Die Hauptfraktion wird in 150 ccm Äther gelöst. Sie gibt nach Animpfen und Kühlen weitere 9,2 g Carbinol vom Schmp. 90°. Die Gesamtausbeute an reinem Carbinol ist daher 45,2 g = 54% d. Th.

Zur Analyse wird aus Äther-Petroläther umkristallisiert: farblose Nadeln vom Schmp. 91°.



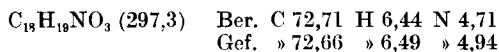
Das Carbinol bildet kein kristallisiertes Pikrat. Das Sulfat kristallisiert aus Alkohol-Äther in Nadeln vom Schmp. 185°.

Das Jodmethylat bildet sich beim Erwärmen mit Jodmethyl in Methanol auf 100°. Beim Kühlen in Eis kristallisiert es in farblosen Blättchen vom Schmp. 163°. Die Ausb. beträgt 83% d. Th.



1-Veratroyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (XLIX)

0,5 g des vorstehenden Carbinols werden mit der ber. Menge Kaliumpermanganat in trockenem Aceton bei Raumtemperatur oxydiert. Die entfärbte Lösung wird filtriert, das Aceton abgedampft und der ölige Rückstand mit wenig Alkohol angerieben. Das leicht grünlich gefärbte Kristalliat wird einmal aus Alkohol umkristallisiert: farblose Prismen vom Schmp. 131°.



Mit alkoholischer Pikrinsäure fällt ein hellgelbes Pikrat vom Schmp. 105°. Im Licht wandelt sich diese hellgelbe Modifikation nach wenigen Stunden in eine orange gefärbte, stabile Modifikation vom Schmp. 155° um.

1-Veratryl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (L)

a) In einem Dreihalskolben mit Rührer und Thermometer werden 20 g Carbinol XLVII in 150 ccm HBr-Eisessig gelöst und 24 Stdn. stehengelassen. Die Lösung wird dann auf 25° erwärmt und im Verlauf von 2 Stdn. unter Rühren mit 15 g Zinkstaub versetzt. Die Temperatur muß dabei zwischen 25 und 30° gehalten werden. Gegen Ende der Reaktion fällt ein kristallisiertes Zinkdoppelsalz aus, welches durch Verdünnen mit Wasser und Erwärmen wieder in Lösung gebracht wird. Man filtriert von dem überschüss. Zinkstaub ab und versetzt unter Kühlen mit conc. Ammoniak. Nach einigem Stehen wird von der ölig abgeschiedenen Base abgetrennt und die wäßrige Schicht zweimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die abgetrennte ölige Base und die Chloroform-Auszüge werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms erhält man 18 g Rohbase, die man über das Pikrat reinigt. Aus Alkohol kristallisiert, bildet das Pikrat meistens orangefarbene, derbe Prismen vom Schmp. 174°. Häufig erhält man auch eine instabile Modifikation in hellgelben, büscheligen Nadeln, deren Schmp. bei schneller Steigerung der Temperatur bei 143° liegt, bei langsamem Erhitzen erfolgt ab 130° die Umwandlung in die stabile Modifikation. Ausb. 29 g = 83% d. Th.

$C_{24}H_{24}N_2O_8$ (512,5) Ber. C 56,25 H 4,72 N 10,93
Gef. » 56,41 » 4,91 » 10,84

Die freie Base liefert beim Destillieren ein hellgelbes, dickes Öl vom Sdp. 195°/0,03 mm. Aus Petroläther kristallisiert sie in farblosen Prismen vom Schmp. 66°.

$C_{18}H_{21}NO_2$ (283,4) Ber. C 76,34 H 7,24 N 4,99
Gef. » 76,29 » 7,47 » 4,94

Das Hydrochlorid schmilzt bei 203° (aus Alkohol-Äther).

Das Jodmethylat wird in der üblichen Weise mit Methyljodid in absol. Benzol bei 100° gewonnen. Es scheidet sich dabei quantitativ als dickes dunkles Öl ab. Die unter absol. Äther erhältlichen Kristalle zerfließen an der Luft.

Das Brommethylat kristallisiert unter absol. Äther. Das Material zerfließt an der Luft, kristallisiert aber nach einigem Stehen wieder durch. Aus Aceton-Essigester umkristallisiert erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 55°, die beim Trocknen im Hochvak. 3 Mol Kristallwasser verlieren.

$C_{19}H_{24}NO_2Br$ (378,3) Ber. C 60,32 H 6,40 N 3,70
Gef. » 60,37 » 6,55 » 3,66

Gelegentlich erhält man auch eine wasserärmere Form mit 1 Mol Kristallwasser, die bei 107° schmilzt. Beide Formen des Brommethylats sind ineinander überführbar.

Das Methylsulfat, welches sich leicht beim Vermischen der Base mit Dimethylsulfat unter Selbsterwärmung bildet, ist ölig.

b) 5 g Carbinol XLVII werden mit 5 ccm Tetralin und 0,5 g Palladium-Kohle im Metallbad 1 Stde. auf 200—220° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen, filtriert und die basischen Anteile mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt. Die salzsauren Auszüge werden alkalisch gemacht, mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung nach dem Waschen und Trocknen abgedampft. Der ölige Rückstand wiegt 4,6 g. Mit alkoholischer Pikrinsäure erhält man sofort ein gut kristallisiertes Pikrat, welches sich beim Umkristallisieren aus Aceton als ein Gemisch aus gleichen Teilen Veratryl-Base-Pikrat (Schmp. 173°) und Veratroyl-Base-Pikrat (Schmp. 155°) erweist.

Zur präparativen Darstellung der Veratrylbase reduziert man das ölige Rohprodukt nach Clemmensen. Die Ausbeute beträgt 85% d. Th., bezogen auf das Carbinol.

c) 2,2 g Carbinol XLVII werden in 30 ccm conc. Salzsäure gelöst und unter Einleiten von Salzsäuregas und Rühren auf dem Wasserbad mit 6 g geraspelttem Zink reduziert. Nachdem das Zink verbraucht ist, wird mit dem gleichen Vol. Wasser verdünnt, mit starker Natronlauge alkalisch gemacht, mit Äther ausgeschüttelt, die äther. Lösung mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers erhält man 1,7 g farbloses Öl, welches in wenig Äther-Petroläther gelöst nach Animpfen und Kühlen 0,05 g Ausgangsmaterial zurückliefert. Die eingeengte Mutterlauge gibt mit alkoholischer Pikrinsäure 0,8 g Pikrat vom Schmp. 173°.

Die nach den verschiedenen Reduktionsmethoden erhaltenen Pikrate erweisen sich bei der Mischprobe als identisch.

1-[3',4'-Dioxy-benzyl]-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin

0,5 g Veratrylbase werden mit 5 ccm 48proc. Bromwasserstoff 2 Stdn. im Ölbad auf 130° erhitzt. Beim Verdünnen mit Wasser kristallisiert das Hydrobromid in Nadeln vom Schmp. 145°.

$C_{16}H_{18}NO_2Br$ (336,2) Ber. N 4,17; Gef. 4,14

1-Veratryl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (XLVIII)

1 g Carbinol XLVII wird in 10 ccm absol. Alkohol gelöst und mit 1,5 g Natrium reduziert. Zur völligen Umsetzung werden noch dreimal 2 ccm absol. Alkohol zugefügt und im Ölbad bis auf 130° erhitzt. Nachdem alles Natrium verbraucht ist, wird mit Wasser verdünnt, ausgeäthert und destilliert. Sdp. 165°/0,01 mm; hellgelbes Öl, Ausb. 0,7 g. Mit alkoholischer Pikrinsäure erhält man nach mehrmaligem Umkristallisieren ein Pikrat in sternförmig gruppierten Nadeln vom Schmp. 214—216°, die Ausb. beträgt 0,35 g.

$C_{24}H_{28}N_4O_8$ (516,5) Ber. C 55,81 H 5,74 N 10,85
Gef. » 55,99 » 5,80 » 10,78

Katalytische Hydrierung des Carbinols XLVII mit Cu-Chromit

45 g Carbinol werden in 200 ccm absol. Alkohol gelöst und mit 5 g Cu-Chromit-Katalysator bei 200° und 230 Atm. 3 Stdn. hydriert. Die Lösung, in der üblichen Weise aufgearbeitet, liefert 35 g Ausgangsmaterial zurück. Die basische Fraktion enthält in geringer Menge ein farbloses, dünnflüssiges Öl vom Sdp. 110°/15 mm, welches aus Äther das Pikrat des N-Äthyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolins in hellgelben Nadeln vom Schmp. 133° liefert.

$C_{17}H_{22}N_4O_7$ (394,4) Ber. C 51,77 H 5,63 N 14,21
Gef. » 51,62 » 5,33 » 14,22

2-Methyl-1-veratryl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isochinolin (LII)

a) 4 g Brommethylat der Veratrylbase L werden in 100 ccm Methanol gelöst, mit 12,5 ccm (ber. 7,5 ccm) 2n-Natronlauge versetzt und mit 0,2 g Platin-Katalysator hydriert. Das erste Mol Wasserstoff wird sehr schnell aufgenommen, danach bleibt die Hydrierung stehen. Nach Ansäuern mit 4 ccm conc. Salzsäure ist der Wasserstoffverbrauch zunächst wieder sehr lebhaft, doch ist die Hydrierung bereits nach Aufnahme von einem weiteren halben Mol Wasserstoff beendet. Die Lösung wird vom Katalysator abfiltriert, die Hauptmenge des Methanols abgedampft und die Base wie üblich isoliert. Mit alkoholischer Pikrinsäure werden 2,8 g Pikrat erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 143,5° schmelzen.

b) 9,35 g Veratrylbase L werden in 10 ccm Methanol gelöst und mit 2,5 ccm (ber. 2,05 ccm) Methyljodid im Rohr 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Die hellbraune Lösung wird auf dem Wasserbad von überschüss. Methyljodid befreit, mit 150 ccm Methanol, einer Lösung von 50 mg Jod in 50 ccm Methanol und 50 ccm 2n-Natronlauge versetzt und dann mit 1 g Platin-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt. Die Aufnahme des ersten Mols Wasserstoff erfolgt innerhalb 10 Min., dann wird die Aufnahme langsamer und ist nach 3 Stdn. mit wenig mehr als 2 Mol Wasserstoff beendet. Die Lösung wird filtriert, mit 2n-Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion angesäuert und das Methanol i. V. abdestilliert. Der Rückstand wird alkalisch gemacht, ausgeäthert, die Ätherlösung gewaschen, getrocknet und destilliert. Sdp. 166°/0,2 mm, hellgelbes, gegen Luftsauerstoff empfindliches Öl. Die Ausb. beträgt 8,55 g = 87% d. Th. Mit alkoholischer Pikrinsäure fällt ein orangefarbenes Pikrat vom Schmp. 143,5—145° (bei 147° klar geschmolzen). Der Misch.-Schmp. mit dem oben unter a) isolierten Pikrat zeigt keine Erniedrigung.

$C_{25}H_{30}N_4O_9$ (530,5) Ber. C 56,60 H 5,70
Gef. » 56,64 » 5,70

Aus der Mutterlauge des Pikrates läßt sich in geringer Menge das in gelben Drusen kristallisierende Pikrat des 2-Methyl-1-veratryl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydro-isochinolins (LIII) vom Schmp. 182° isolieren.

$C_{25}H_{32}N_4O_9$ (532,5) Ber. C 56,39 H 6,06 N 10,50
Gef. » 56,36 » 6,03 » 10,56

Hofmannscher Abbau der Hydrierungsprodukte

a) Das Jodmethylat der Vorstufe LII bildet sich in absol. Benzol mit Methyljodid durch gelindes Erwärmen. Aus Methanol + Äther umkristallisiert fällt es in feinen, farblosen Kristallen vom Schmp. 185°, die Ausb. ist quantitativ.

0,15 g Jodmethylat werden mit 5 ccm 10proc. Kalilauge 15 Min. gekocht. Die ölige Desbase (LV) (80 mg) wird in Methanol gelöst mit Platin-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt, es werden 2 Mol Wasserstoff aufgenommen. Aus dem stark eingengten Filtrat fällt mit alkoholischer Pikrinsäure das Pikrat der Tetrahydro-Desbase LVI in hellgelben Nadeln vom Schmp. 130°.

$C_{26}H_{36}N_4O_9$ (548,6) Ber. C 56,92 H 6,62
Gef. » 56,77 » 6,65

b) Das Jodmethylat der Decahydrobase LIII wird in gleicher Weise wie oben gewonnen; aus Alkohol + Äther umkristallisiert bildet es Nadeln vom Schmp. 202°.

$C_{20}H_{32}NO_2J$ (445,4) Ber. C 53,93 H 7,24 N 3,14
Gef. » 54,13 » 7,26 » 2,97

0,3 g Jodmethylat werden in heißem Wasser gelöst und mit der ber. Menge frisch gefälltem Silberoxyd 1 Stde. geschüttelt. Das Filtrat wird i. V. zur Trockne verdampft und der Rückstand im Ölbad 3 Stdn. auf 110—145° ansteigend erhitzt. Die Desbase LIV wird in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der ölige Rückstand (150 mg) wird in Methanol gelöst mit Platin-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt, die Wasserstoffaufnahme beträgt 1 Mol. Das stark eingengte Filtrat gibt mit alkoholischer Pikrinsäure ein Pikrat vom Schmp. 130°. Dieses zeigt mit dem unter a) beschriebenen Pikrat gemischt keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

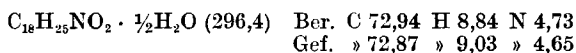
4-Oxy-3-methoxy-N-methylmorphinan (d,l-Tetrahydro-desoxycodein)

a) 2,9 g Veratryl-Vorstufe LII werden in 40 ccm conc. Salzsäure gelöst und unter Einleiten von HCl 10 Stdn. auf 120° (Bad) erhitzt. Man ver-

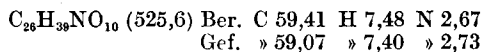
dünnt mit Wasser, macht mit conc. Ammoniak alkalisch und schüttelt mit Äther aus. Die ätherische Lösung wird mit Wasser gewaschen, mit verd. Natronlauge alle phenolischen Anteile entfernt, erneut mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand ist ein hellgelbes Öl (0,2 g), welches nach dem Destillieren i. V. (120°/0,01 mm) und Anreiben mit feuchtem Aceton kristallisiert.

b) 5,3 g Veratryl-Vorstufe werden in 50 ccm 48proc. HBr gelöst und 7 Stdn. unter Durchleiten von reinem Stickstoff im Ölbad auf 130° erhitzt. Beim Versetzen mit Wasser fällt anfangs 2,3-Dioxy-N-methylmorphinan-hydrobromid vom Schmp. 248° teilweise aus. Man verdünnt mit mehr Wasser bis zur klaren Lösung und fällt das Gemisch der Phenolbasen mit Sodalösung. Der amorphe Niederschlag wird abfiltriert, getrocknet, in wenig Methanol gelöst und mit überschüss. äther. Diazomethanolösung versetzt. Nach längerem Stehen werden die immer noch vorhandenen phenolischen Anteile durch Schütteln mit Alkali entfernt. Man dampft dann den Äther ab, destilliert das zurückbleibende Öl i. V. (125°/0,05 mm), löst in Alkohol und versetzt mit Pikrinsäure. Es fallen 1,9 g Pikrat vom Schmp. 211° aus, welche durch Mischprobe mit 2,3-Dimethoxy-N-methylmorphinan-pikrat (XXXIX) identifiziert werden. Man befreit die Mutterlauge von der überschüssigen Pikrinsäure und erhält nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ein Öl, welches wie oben durch Destillation i. V. (120°/0,01 mm) und Anreiben mit feuchtem Aceton zur Kristallisation (0,15 g) gebracht wird.

Der nach beiden Verfahren erhaltene Stoff kann durch Umkristallisieren aus Gasolin, Alkohol oder Aceton gereinigt werden. Aus Aceton erhält man charakteristische, sechseckige schwere Tafeln, die bei etwa 123° sintern, bei 127—130° schmelzen und bei 135° Gasbläschen abspalten. Die Mischprobe mit d,l-Tetrahydro-desoxycodein ergibt keine Depression.



Eine Probe des Racemats gibt mit der äquivalenten Menge d-Weinsäure versetzt aus Dioxan nach dem Animpfen mit l-Tetrahydro-desoxycodein-tartrat Kristalle, die bei 110° unter Aufschäumen schmelzen. Das Salz enthält 1 Mol Dioxan; es ist sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol.



Bei der Zerlegung des Tartrates wird reines l-Tetrahydro-desoxycodein erhalten.