

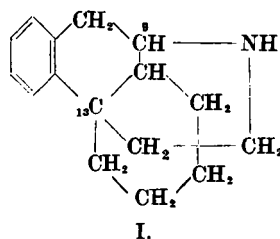
46. Rudolf Grewe und Albert Mondon: Synthesen in der Phenanthren-Reihe, VI. Mittel.: Synthese des Morphinans.

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Göttingen.]
(Eingegangen am 16. September 1947.)

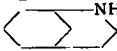
Es wird die Synthese des 2-Methyl-1-benzyl-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-isochinolins beschrieben. Diese Verbindung lagert sich beim Erhitzen mit Phosphorsäure in *N*-Methyl-morphinan um.

„Den Morphium-Alkaloiden liegt das Ringsystem I zugrunde, das man vom Phenanthren und auch vom Isochinolin ableiten kann“. Mit dieser Formulierung am Anfang der ersten Mitteilung¹⁾ dieser Untersuchungsreihe wurden unsere synthetischen Arbeiten auf ein bestimmtes Ziel gerichtet. Nachdem nunmehr die Synthese der Verbindung I gelungen ist, nennen wir sie „Morphinan“²⁾.

Die in den letzten Mitteilungen³⁾ beschriebenen Versuche zur Synthese des Ringsystems I hatten bereits zu verschiedenen Phenanthren-Derivaten geführt, die an den Kohlenstoffatomen 9 und 13 substituiert sind. Es war beabsichtigt, von diesen Stoffen ausgehend den heterocyclischen Ring zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 13 zu schließen. Im Verlauf der weiteren Untersuchungen kamen wir jedoch zu der Vermutung⁴⁾, daß ein einfacherer Weg zur Synthese des Morphinans (I) möglich sein müßte. Eine Verbindung von der Formel IIa, die den heterocyclischen Ring bereits fertig enthält, sollte bei der Behandlung mit cyclisierenden Mitteln direkt in Morphinan übergehen können. Die Formel IIb gibt die gleiche Verbindung in einer anderen Schreibweise wieder, an der man leicht erkennt, daß die vermutliche Vorstufe des Morphinans ein Isochinolin-Derivat ist, dessen Benzylgruppe zur Bildung des Phenanthrensystems herumklappen und den Isochinolin-Ring winkelständig substituieren muß. Ein derartiger Reaktionsverlauf hat in der Literatur keine



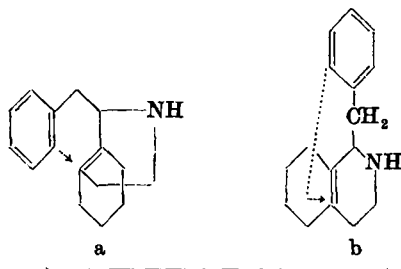
¹⁾ R. Grewe, B. 72, 426 [1939].

²⁾ In einem Vortrag, der inzwischen veröffentlicht ist (vergl. Fußn.⁴⁾), habe ich das obige 4-Ring-System mit „Morphan“ bezeichnet. Zu dieser Zeit war eine Arbeit von J. A. Barltrop (Journ. chem. Soc. London 1947, 399) bereits im Druck, in der für das Ringsystem  dergleiche Name „Morphan“ vorgeschlagen wird. Nach einer Anregung von Sir Robert Robinson soll in Zukunft der Name „Morphan“ für die bicyclische Ringverbindung Barltrops beibehalten und der von mir dargestellte Stoff umbenannt werden. Deshalb wende ich jetzt, einem Vorschlag der englischen Forscher entsprechend, den neuen Namen „Morphinan“ an. R. Grewe (15. 11. 1947).

³⁾ II. u. III. Mittel.: B. 72, 785, 1314 [1939]; IV. u. V. Mittel.: B. 76, 1072, 1076 [1943].

⁴⁾ R. Grewe, Naturwiss. 33, 333 [1946].

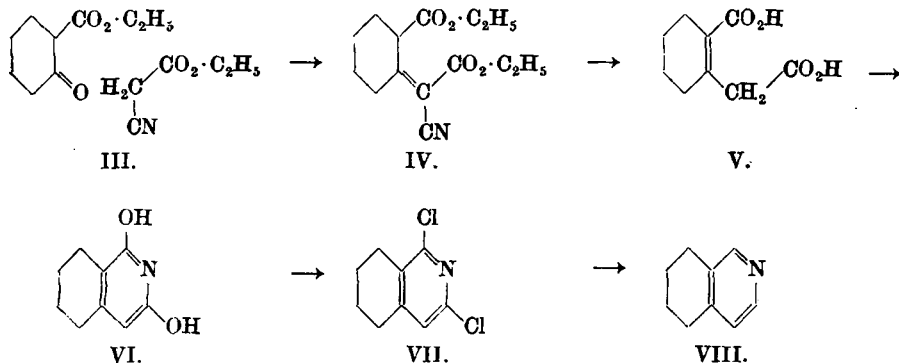
Analogie. Trotzdem haben wir die Synthese des Ausgangsstoffs in Angriff genommen, denn es eröffnete sich hier zum ersten Mal die Möglichkeit, den



II.

schon lange erkannten natürlichen Zusammenhang zwischen den Alkaloiden der Benzylisochinolin-Gruppe und der Morphin-Gruppe, der bereits 1925 bei der Aufstellung der Morphinformel durch Robinson Berücksichtigung gefunden hatte, im Experiment nachzuahmen.

Benzylisochinolin-Derivate von der gewünschten Zusammensetzung sind bisher nicht bekannt. Die Schlüsselsubstanz zu ihrer Darstellung ist das 5.6.7.8-Tetrahydro-isochinolin (VIII) (*Bz*-Tetrahydro-isochinolin), eine Verbindung, die wir bereits vor Beginn des Krieges in Händen hatten, über die wir aber wegen unserer Einberufung zum Heer erst 1945 berichten konnten⁵⁾. Sie ist kürzlich auch von E. Schlittler und R. Merian⁶⁾ auf einem anderen Weg gewonnen worden. Unser Verfahren nimmt über einige bereits bekannte Zwischenprodukte folgenden Verlauf:



Die Kondensation des Cyclohexanoncarbonsäure-äthylesters⁷⁾ (III) mit Cyanaessigester zu IV haben G. A. R. Kon und N. R. Nanji⁸⁾ beschrieben. Mit Kaliumäthylat als Kondensationsmittel erreichen sie eine Ausbeute von 38% d. Theorie. Die Ausbeute läßt sich jedoch verdoppeln und gleichzeitig der Arbeitsgang erheblich vereinfachen, wenn man zur Kondensation das elegante Verfahren von A. C. Cope u. Mit-

⁵⁾ R. Grewe, Vortrag in der Sitzung der Göttinger Chemischen Gesellschaft am 17. 2. 1945. ⁶⁾ Helv. chim. Acta **30**, 1339 [1947].

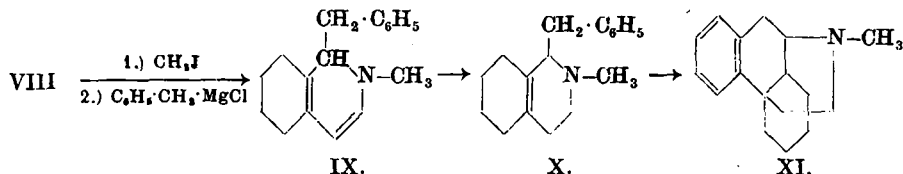
⁷⁾ Aus Cyclohexanon nach A. Kötze u. Mitarb., A. **350**, 210 [1906]; **358**, 198 [1908]. Die Ausbeute steigt auf über 70%, wenn man zur Reaktion völlig wasserfreien Alkohol verwendet. ⁸⁾ Journ. chem. Soc. London **1932**, 2432.

arb.⁹⁾ anwendet. Man benutzt Ammoniumacetat als Katalysator und entfernt das Reaktionswasser durch azeotrope Destillation.

Auch die beiden nächsten Stoffe V und VI der Synthese sind bereits in der Literatur beschrieben^{8, 10)}; beide entstehen bei der Verseifung des Esters IV mit konz. Salzsäure (85%). Die ungesättigte Dicarbonsäure V wird durch Erhitzen mit Ammoniumcarbonat ebenfalls in das 1.3-Dioxy-*bz*-tetrahydro-isochinolin (VI) übergeführt (90%). Bis zu dieser Reaktionsstufe beträgt somit die Gesamtausbeute 35%, bezogen auf Cyclohexanon.

Zur Entfernung der beiden Oxygruppen wird die Verbindung VI durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid zunächst in die Dichlorverbindung VII übergeführt (95%). Die reduktive Entfernung der beiden Chloratome gelingt schrittweise oder auch in einer Reaktion nach verschiedenen Verfahren, die im Versuchsteil näher beschrieben sind. Die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel unter Druck bei Gegenwart von Alkali liefert unmittelbar die gesuchte Base VIII in fast quantitativer Ausbeute.

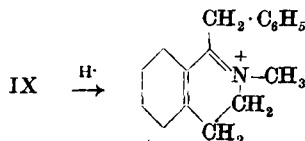
Das *Bz*-Tetrahydro-isochinolin (VIII) reagiert heftig mit Methyljodid. Dabei entsteht das Salz einer Pseudobase, das nach M. Freund¹¹⁾ durch Grignard-Reagens in 1-Stellung substituiert werden muß. Entsprechend führt die Behandlung des *Bz*-Tetrahydro-isochinolins mit Methyljodid und Benzylmagnesiumchlorid zum gesuchten 2-Methyl-1-benzyl-hexahydro-isochinolin (IX). Dabei ist einige experimentelle Sorgfalt zur Vermeidung unerwünschter Nebenreaktionen erforderlich, doch wird unter Einhaltung der im Versuchsteil ausführlich gegebenen Arbeitsvorschrift mit Sicherheit eine Ausbeute von über 80% d. Th. erreicht.



Nach der Formel IX liegt eine α -Dihydro-pyridinbase vor. Für diese Stoffklasse sind folgende Reaktionen charakteristisch¹²⁾: Rasche Braunfärbung an der Luft, geringe Basizität, keine Bildung kristallisierter Pikrate, rasche Veränderung durch Säuren unter Bildung wasserlöslicher Produkte, augenblickliche Reduktion von Silbernitrat in saurer Lösung, äußerst heftige Reaktion mit Maleinsäureanhydrid unter Bildung von Addukten mit „wenig erfreulichen Eigenschaften“, rasche Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff bei der katalytischen Hydrierung usw. Alle genannten Reaktionen zeigt auch die Hexahydrobase IX.

Auf die Empfindlichkeit der neuen Base gegenüber Säuren sei besonders hingewiesen. Wenn man ihre Löslichkeit in verd. Salzsäure längere Zeit sich selbst überläßt, so kann die Base nachher durch Alkalizusatz nicht mehr ausgeschieden werden. Vielleicht entsteht durch Anlagerung eines Protons und Verschiebung einer Doppelbindung ein quartäres Salz.

Die durch Alkali daraus freigemachte quartäre Base ist in Wasser löslich; sie verwandelt sich nicht mehr in die ursprüngliche Anhydrobase zurück, sondern zersetzt sich allmählich unter Abscheidung eines schwerlöslichen Produkts.



⁹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **63**, 3452 [1941].

¹⁰⁾ U. Basu, Journ. Indian. chem. Soc. **8**, 319 [1931]; **12**, 299 [1935] (C. 1931 II, 2328; 1935 II, 3385).

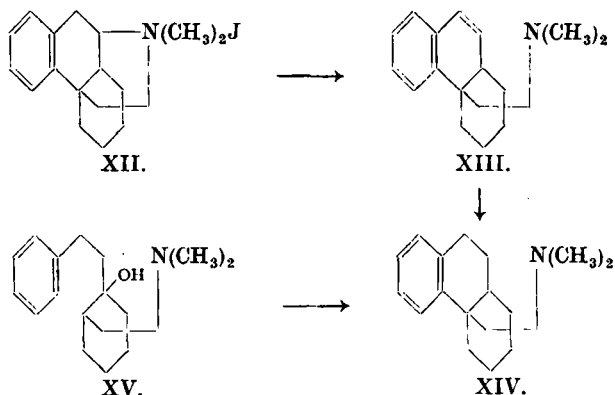
¹¹⁾ M. Freund u. G. Bode, B. **42**, 1746 [1909].

¹²⁾ M. Freund u. Mitarb., B. **37**, 4666 [1904]; **42**, 1101, 1746 [1909] u. a.; J. Meisenheimer u. Mitarb., B. **56**, 1353 [1932]; **58**, 2320 [1925]; P. Karrer u. Mitarb., Helv. chim. Acta **9**, 461 [1926]; **19**, 811 [1936]; **20**, 418 [1937]; O. Mumm u. Mitarb., A. **538**, 195 [1939].

Die katalytische Hydrierung der Hexahydrobase IX zur Oktahydrobase X wird trotz der Säureempfindlichkeit des Ausgangsmaterials am besten in saurer Lösung durchgeführt, nur muß man für einen raschen Verlauf der Hydrierung sorgen, weil das Produkt der Säureeinwirkung nicht mehr hydrierbar ist und verloren geht. Unter geeigneten Versuchsbedingungen werden über 90% der Ausgangsbasis umgesetzt. Das auf diese Weise leicht darstellbare 2-Methyl-1-benzyl-oktahydro-isochinolin(X) entspricht in seinem Aufbau dem verlangten Verbindungstyp II, und müßte, wenn unsere früheren Überlegungen richtig sind, die Vorstufe des *N*-Methyl-morphinans (XI) sein.

Diese Umlagerung läßt sich in der Tat leicht verwirklichen, wenn man die bisher in der Phenanthrenreihe benutzten Cyclisierungsbedingungen zur Anwendung bringt. Zu diesem Zweck löst man die ölige „Vorstufe“ X in etwa der 10-fachen Menge konz. Phosphorsäure auf und erhitzt die Mischung längere Zeit auf 150°. Aus dem Cyclisierungsprodukt läßt sich das gesuchte *N*-Methyl-morphinan (XI) leicht in kristallisierter Form isolieren. Die neue Verbindung siedet i. Vak. bei 146°/0.4 Torr und schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei 61°; die Ausbeute beträgt 50% d. Theorie. Aus der Mutterlauge kann man durch Fällung mit Pikrinsäure außer weiteren Mengen *N*-Methyl-morphinan noch einige andere, bisher nicht näher untersuchte isomere Stoffe abtrennen.

Die Konstitution des *N*-Methyl-morphinans wird durch den Hofmannschen Abbau erschlossen. Die Alkalisplaltung des *N*-Methyl-morphinan-jodmethylats (XII) liefert glatt die Desbase XIII, die durch katalytische

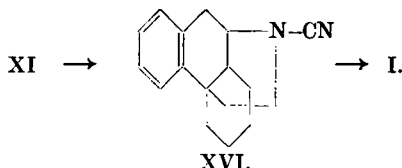


Dehydrierung mit Palladium-Kohle unter Abspaltung der Seitenkette in guter Ausbeute in Phenanthren übergeht. Andererseits läßt sich die Desbase XIII katalytisch zur Dihydro-desbase XIV reduzieren, die auch aus dem früher beschriebenen³⁾ Carbinol XV gewonnen werden kann. Diese Befunde sind nur mit der angegebenen Formel XI für das *N*-Methyl-morphinan vereinbar.

Die neue tetracyclische Base XI kann je nach der Anordnung des Wasserstoffatoms am Kohlenstoffatom 14 zur *cis*- oder *trans*-Dekalinreihe gehören.

Nach den bisherigen Beobachtungen in der Phenanthrenreihe ist es wahrscheinlich, daß unser Cyclisierungsprodukt ein Derivat des *cis*-Dekalins ist und somit die gleiche Konfiguration hat wie die natürlichen Morphinbasen. Die pharmakologische Prüfung des *N*-Methyl-morphinans im Tierversuch zeigt, daß der Stoff ausgesprochen morphinähnliche Eigenschaften besitzt¹³).

Die Abspaltung der am Stickstoff gebundenen Methylgruppe des *N*-Methyl-morphinans gelingt leicht auf dem Weg über die Cyanverbindung XVI nach dem von J. v. Braun¹⁴) angegebenen Verfahren. Das auf diese Weise gewonnene Morphinan (I) ist ein farbloses, bei tiefer Temperatur krystallin erstarrendes Öl, das zahlreiche krystallisierte Derivate liefert.



Zusatz bei der Korrektur (2. 8. 1948): Inzwischen wurde die sekundäre Base II synthetisiert (Pikrat: Schmp. 152°); sie gibt erwartungsgemäß bei der Cyclisierung unmittelbar Morphinan.

Beschreibung der Versuche.

Kondensation des Cyclohexanoncarbonsäure-äthylesters (III) mit Cyanessigester: 255 g Cyclohexanoncarbonsäure-äthylester⁷), 170 g Cyanessigester, 23 g Ammoniumacetat, 72 g Eisessig und 300 ccm Benzol werden in einem mit einem Wasserabscheider und Rückflußkühler versehenen 2 l-Rundkolben auf 160° erhitzt (Ölbad). Nach etwa 6–7 Stdn. hat sich die ber. Menge Wasser (45 ccm) abgeschieden. Man erhitzt noch 1 Stde., fügt nach dem Abkühlen 200 ccm Äther hinzu und wäscht mit konz. Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gründlich aus. Die Lösung wird, ohne daß man sie vorher besonders trocknet, abgedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Man isoliert die Fraktion vom Sdp.₁ 160–170°; Ausb. 300 g = 75% d. Theorie. Der Sdp. der reinen Verbindung IV liegt bei 155°/0.3 Torr; der durch Fraktionierung gereinigte Ester gibt bei der weiteren Verarbeitung jedoch keine besseren Ausbeuten als das Rohprodukt. Im Vorlauf findet man geringe Mengen von krystallisiertem Tetrahydro-anthranilsäure-äthylester¹⁵) vom Schmp. 73.5°.

2-Carboxy-cyclohexen-(1)-essigsäure (V)⁸): 300 g des Kondensationsprodukts IV werden mit 1200 ccm konz. Salzsäure unter Rühren gekocht. Wenn nach etwa 7 Stdn. eine Krystallisation einsetzt, fügt man nochmals 300 ccm konz. Salzsäure hinzu und kocht weitere 2 Stunden. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf dem Dampfbad getrocknet. Schmp. 165°; Ausb. 152 g = 73% d. Theorie. Das Filtrat wird über freier Flamme bis zur beginnenden Krystallisation (Ammoniumchlorid) eingedampft. Dann wird die Hauptmenge der Säure durch Lauge abgestumpft und anschließend eine gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung bis zum Aufhören der Kohlendioxid-Entwicklung zugefügt. Man saugt die ausgeschiedene Isochinolin-Verbindung VI ab, wäscht mit Wasser nach und krystallisiert das noch feuchte Rohprodukt aus Eisessig einmal um. Schmp. 205°; Ausb. 23 g = 12% d. Theorie. Die Gesamtausbeute beträgt somit 85% d. Theorie.

1.3-Dioxy-5.6.7.8-tetrahydro-isochinolin (VI)^{8, 10}): 140 g der Dicarbonsäure werden mit 250 g Ammoniumcarbonat innig vermischt und in einen Kolben eingefüllt, der bis zum Hals in ein Ölbad eintauchen soll. Der Kolben darf höchstens zur Hälfte gefüllt sein, gegebenenfalls muß der Ansatz unterteilt werden. Nachdem man ein weites,

¹³) Eine Deutung der pharmakologischen Befunde vergl. R. Grewe, Angew. Chem. 59, 194 [1947]. ¹⁴) B. 47, 2312 [1914].

¹⁵) W. Dieckmann, A. 317, 100 [1901]; V. Prelog u. S. Szpilfogel, Helv. chim. Acta 28, 1690 [1945].

absteigendes Kondensationsrohr aufgesetzt hat, erhitzt man das Ölbad langsam auf 230°. Zunächst sublimiert überschüss. Ammoniumcarbonat zusammen mit einem blauen Farbstoff; oberhalb 180° erscheint dann das Reaktionswasser und schließlich schmilzt die Masse unter heftiger Ammoniak-Entwicklung zusammen. Nach dem Erkalten kristallisiert man aus 70-proz. Essigsäure um. Blaßgelbliches Krystallpulver vom Schmp. 205°; Ausb. 116 g = 92% d.Theorie.

1.3-Dichlor-5.6.7.8-tetrahydro-isochinolin (VII): 115 g Dioxy-Verbindung VI werden mit 200 ccm Phosphoroxychlorid in der Bombe 3 Stdn. auf 200° erhitzt. Man gießt auf Eis, isoliert das kristallisierte Reaktionsprodukt und reinigt es durch Destillation im Vakuum. Sdp._{0.8} 134°; Ausb. 134 g = 95% d.Theorie. Zur Analyse wird der Stoff aus der 5-fachen Menge Alkohol umkristallisiert. Schmp. 87°; leicht löslich in Aceton, Chloroform und konz. Salzsäure, mäßig löslich in Äther, Methanol, Äthanol und Eisessig, unlöslich in verd. Säuren, mit Wasserdampf flüchtig.

$C_9H_9NCl_2$ (202.1) Ber. Cl 35.37 Gef. Cl 35.10.

5.6.7.8-Tetrahydro-isochinolin (VIII): a) Die feingepulverte Dichlor-Verbindung VII wird in Alkohol suspendiert, mit Nickel-Katalysator aus 2 Gew.-Thn. Raney-Nickel-Legierung, sowie einer Lösung von 2 Äquiv. Natrium in Alkohol versetzt und im Autoklaven bei 50° unter 80 Atm. Wasserstoff hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator abgesaugt, das Filtrat mit verd. Salzsäure angesäuert, der Alkohol abdestilliert, der Rückstand wieder alkalisch gemacht und ausgeäthert. Das Reaktionsprodukt wird durch Destillation i.Vak. gereinigt; die Ausbeute ist quantitativ.

b) Nach einem Verfahren von D. Papa u. Mitarbb.¹⁹⁾ werden in einem Dreihals-Rundkolben mit Rührer, Rückflußkühler und Thermometer 20 g der Dichlor-Verbindung VII und 600 ccm 10-proz. Natronlauge auf 90° erwärmt. Innerhalb ½ Stde. fügt man 75 g Raney-Nickel-Legierung in kleinen Anteilen zu. Anschließend wird die Rohbase mit Wasserdampf übergetrieben, das Destillat ausgeäthert und nach dem Abdampfen des Äthers destilliert; man erhält 10.8 g Base = 83% d.Theorie.

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation kann noch zu weiterer Reduktion verwendet werden. Man fügt 20 g Dichlor-Verbindung VII zu der heißen alkal. Lösung und leitet unter weiterem Erhitzen auf dem Wasserbad und heftigem Turbinieren einen langsamen Strom von Wasserstoff in die Flüssigkeit ein. Nach etwa 12 Stdn. ist die Reduktion beendet und die gebildete Base wird wie oben beschrieben isoliert; Ausb. 10.5 g = 81% d.Theorie.

c) Eine Lösung von 60 g Dichlor-Verbindung VII in 400 ccm konz. Salzsäure wird unter heftigem mechan. Rühren und zeitweiliger Außenkühlung langsam mit 100 g Zinkstaub versetzt, so daß die Reaktionstemperatur nicht über 40° ansteigt. Man dampft anschließend in einer Porzellanschale über freier Flamme möglichst stark ein, macht noch in der Wärme mit überschüss. Natronlauge stark alkalisch und nimmt das abgeschiedene 3-Chlor-5.6.7.8-tetrahydro-isochinolin in Äther auf. Zur Reinigung wird i.Vak. sorgfältig fraktioniert; Sdp.₁₃ 143°. Der Stoff kristallisiert spontan in der Vorlage. Er wird in Alkohol gelöst und mit Palladium-Kohle-Katalysator hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird der Alkohol abgedampft, der Rückstand alkalisch gemacht, ausgeäthert und destilliert; Ausb. fast quantitativ.

Das *Bz.*-Tetrahydro-isochinolin VIII ist eine charakteristisch riechende, farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ 102–104°. Das Pikrat bildet aus Alkohol gelbe Blättchen und schmilzt bei 144°. Diese Daten stimmen mit denen von Schlittler und Merian⁶⁾ überein.

$C_{15}H_{14}O_2N_4$ (362.3) Ber. C 49.72 H 3.90 N 15.46 Gef. C 50.01 H 3.91 N 15.35.

2-Methyl-1-benzyl-1.2.5.6.7.8-hexahydro-isochinolin (IX): Eine Lösung von 24.6 g *Bz.*-Tetrahydro-isochinolin in Benzol wird mit 15 ccm Methyljodid versetzt, wobei man durch anfängliches Erwärmen die stark exotherme Reaktion in Gang bringt. Das quartäre Salz scheidet sich ölig ab. Man gießt die Benzolschicht ab, wäscht mit absol. Äther nach und bringt durch Reiben unter absol. Äther zur Krystallisation. Das

¹⁹⁾ D. Papa, E. Schwenk u. B. Whitman, Journ. org. Chem. 7, 587 [1942].

Krystallit ist äußerst hygroskopisch. Es wird unter absol. Äther möglichst fein gepulvert und mit dem Äther schnell in einen geräumigen Kolben gegeben.

Jetzt wird in einem Guß eine vorher bereitete, durch Abstehen geklärte, eiskalte Benzylmagnesiumchlorid-Lösung ($\frac{2}{3}$ Äquiv. Überschuß) zugefügt und unter Außenkühlung mit Eiswasser mehrere Minuten kräftig durchgeschüttelt. Dabei geht das Jodmethylat in schwach exothermer Reaktion vollständig in Lösung. War das Jodmethylat nicht absolut trocken oder nicht fein genug gepulvert, so löst es sich nur unvollkommen und die Ausbeuten werden sehr schlecht, weil dann ein ziegelrotes, unlösliches Kondensationsprodukt entsteht, besonders wenn man nicht genug kühlt. Nach beendeter Reaktion wird auf viel Eis gegossen, eiskalte gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und kalte konz. Ammoniak-Lösung zugefügt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Der äther. Lösung entzieht man die gesuchte Base mit der ber. Menge eiskalter verd. Salzsäure, macht den Extrakt unter gleichzeitiger Zugabe von Eisstückchen alsbald wieder alkalisch, nimmt in Äther auf, trocknet und destilliert. Farblose, an der Luft sich bräunende Flüssigkeit vom Sdp._{0.3} 128–130°; Ausb. 36.3 g = 83% d. Theorie.

Das Reaktionsprodukt ist sehr zersetzlich und wird deshalb gleich weiter verarbeitet. Es gibt keine kristallisierten Derivate; eine Elementaranalyse liegt nicht vor.

2-Methyl-1-benzyl-1.2.3.4.5.6.7.8-oktahydro-isochinolin (X): 36.3 g des Hexahydro-isochinolin-Derivats IX werden mit etwas mehr als der ber. Menge *n* HCl übergossen und sofort mit Adams-Katalysator aus 1 g Platinoxid unter Wasserstoff geschüttelt. Es wird innerhalb 80 Min. die für 1 Mol. ber. Menge Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab, macht alkalisch, nimmt in Äther auf und destilliert. Farblose, an der Luft sich langsam bräunende Flüssigkeit vom Sdp._{0.5} 136°; Ausb. 33.6 g = 93% d. Theorie.

Pikrat: Schmp. 134° (aus Alkohol).

$C_{23}H_{26}O_7N_4$ (470.5) Ber. C 58.71 H 5.57 N 11.91 Gef. C 58.80 H 5.96 N 11.77.

N-Methyl-morphinan (XI): 33.6 g Oktahydro-isochinolin-Derivat X werden in der 10-fachen Menge konz. Phosphorsäure (d 1.7) 3 Tage auf 150° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert und destilliert. Die bei 130–133°/0.1 Torr siedende Hauptfraktion (28.4 g = 85% d.Th.) kristallisiert beim Anreiben. Aus dieser Fraktion kann das reine *N*-Methyl-morphinan entweder durch Umkristallisieren aus Petroläther oder durch fraktionierte Fällung mit Pikrinsäure gewonnen werden. Im ersten Falle stellt man eine bei Zimmertemperatur gesättigte Lösung des Rohprodukts in niedrigsiedendem Petroläther her, die man langsam über Trockeneis kühlt. Das Krystallit wird in einer vorgekühlten Nutsche abgesaugt, mit tiefgekühltem Petroläther gewaschen und im Vak.-Exsiccator über Paraffinschnitzeln getrocknet. Farblose Krystalle vom Schmp. 61°; Ausb. 16.9 g = 50% d. Theorie.

$C_{17}H_{23}N$ (241.4) Ber. C 84.59 H 9.60 N 5.80 Gef. C 84.35 H 9.79 N 6.06.

Im zweiten Fall wird die in Alkohol gelöste Rohbase mit etwa 19 g (30% weniger als der ber. Menge) Pikrinsäure versetzt. Das in goldgelben Blättchen kristallisierende Pikrat hat sofort den richtigen Schmp. 174°; Ausb. 31.7 g = 49% d. Theorie.

$C_{23}H_{26}O_7N_4$ (470.5) Ber. C 58.71 H 5.57 N 11.91 Gef. C 58.88 H 5.74 N 11.83.

Die sorgfältige Aufarbeitung der Mutterlaugen ergibt in beiden Fällen noch eine weitere Menge *N*-Methyl-morphinan-pikrat. Dabei fallen zwei isomere Pikrate vom Schmp. 203° (A) und vom Schmp. 201° (B) an, die miteinander oder mit *N*-Methyl-morphinan-pikrat gemischt eine starke Schmp.-Erniedrigung zeigen.

$C_{23}H_{26}O_7N_4$ (470.5) Ber. C 58.71 H 5.57 N 11.91

Pikrat A Gef. „ 58.96 „ 5.55 „ 12.03

Pikrat B Gef. „ 60.34 „ 5.62 „ 11.74.

Zur Charakterisierung des *N*-Methyl-morphinans wurden dargestellt das Hydrochlorid vom Schmp. 231–233° (aus Aceton + Äther), das Sulfat vom Schmp. 205° (aus Alkohol + Äther), das Jodmethylat vom Schmp. 253° (aus Wasser).

Hofmannscher Abbau des *N*-Methyl-morphinans: 1.5 g *N*-Methyl-morphinan-jodmethylat werden mit 10-proz. Natronlauge übergossen und kurz erwärmt.

Das abgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen, durch Schütteln mit der ber. Menge verd. Salzsäure von Spuren eines Neutralkörpers abgetrennt und schließlich aus alkal. Lösung wieder in Äther übergeführt. Durch Abdampfen des Äthers erhält man die Desbase XIII als wasserklares Öl; Ausb. 0.9 g = 95% d. Theorie. Das Pikrat schmilzt bei 217°.

$C_{24}H_{28}O_7N_4$ (484.5) Ber. C 59.50 H 5.83 N 11.56 Gef. C 60.00 H 5.55 N 11.72.

0.7 g Desbase XIII werden mit 0.2 g Palladium-Kohle-Katalysator, der zuvor durch Erhitzen auf 300° i. Vak. getrocknet worden war, erhitzt. Bei 270° wird stürmisch eine flüchtige Base abgespalten. Man vervollständigt die Dehydrierung durch 30 Min. langes Erhitzen auf 320°. Nach dem Erkalten wird in Äther gelöst, filtriert und abgedampft, wonach der Rückstand sofort kristallisiert. Das rohe Phenanthren wird durch Vak.-Sublimation gereinigt. Ausb. 0.4 g = 80% d. Theorie; Schmp. 80–85°. 2 mal aus 75-proz. Alkohol umkristallisiert dieses Produkt bei 97–98° und gibt mit einem authentischen Phenanthren-Präparat vom Schmp. 98.5° keine Schmp.-Erniedrigung. In alkohol. Lösung mit Pikrinsäure versetzt entsteht sofort richtig schmelzendes Phenanthren-pikrat vom Schmp. 143°.

13-[β -Dimethylamino-äthyl]-5.6.7.8.9.10.13.14-oktahydro-phenanthren (XIV): a) 3 g Carbinolbase XV werden auf die in der IV. Mitteil.³⁾ angegebene Weise cyclisiert. Wenn man das Reaktionsprodukt vom Sdp._{0.2} 150° (2 g) mit Pikrinsäure versetzt, so entsteht erst nach längerer Zeit und in geringer Menge ein kristallisiertes Pikrat, das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 185° schmilzt.

$C_{24}H_{30}O_7N_4$ (486.5) Ber. C 59.25 H 6.21 N 11.57 Gef. C 59.48 H 6.15 N 11.85.

b) 0.5 g Desbase XIII nehmen bei der katalyt. Hydrierung in alkohol. Lösung mit Adams-Platin-Katalysator die für 1 Mol. ber. Menge Wasserstoff rasch auf. Aus der filtrierten alkohol. Lösung wird das Pikrat vom Schmp. 185° in theoret. Ausbeute gefällt. Ein Misch-Schmp. mit dem nach a) dargestellten Präparat gibt keine Erniedrigung.

N-Cyan-morphinan (XVI): 3.5 g N-Methyl-morphinan (XI) werden mit 2 g Bromcyan in Chloroform 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Im Vak. werden der Überschuß des Bromcyans und das Chloroform entfernt; der Rückstand wird in Äther aufgenommen, zuerst mit Wasser, dann mit verd. Salzsäure gewaschen, der Äther verdampft und destilliert. Sdp._{0.05} 162°; Ausb. 2 g. Das Destillat kristallisiert in der Vorlage; aus Alkohol + Petroläther feine Nadeln vom Schmp. 104°.

$C_{17}H_{20}N_2$ (252.3) Ber. C 80.91 H 7.99 N 11.10 Gef. C 80.84 H 7.95 N 10.92.

Morphinan (I): 1 g Cyan-Verbindung XVI werden mit 6 n HCl unter Rückfluß erhitzt, bis eine Probe auf Zusatz von Wasser klar bleibt. Man macht alkalisch, nimmt in Äther auf und destilliert. Es wird ein farbloses Öl vom Sdp._{0.05} 115° erhalten; Ausb. 0.7 g.

$C_{16}H_{21}N$ (227.3) Ber. C 84.53 H 9.31 N 6.16 Gef. C 83.95 H 9.23 N 5.96.

Zur Charakterisierung des Morphinans wurden dargestellt das Hydrochlorid vom Schmp. 229° (aus Aceton + Äther), das Sulfat vom Schmp. 195° (aus Alkohol + Äther) und das Pikrat vom Schmp. 207° (aus Alkohol).

$C_{22}H_{24}O_7N_4$ (456.4) Ber. C 57.89 H 5.30 N 12.28 Gef. C 57.47 H 5.58 N 10.76¹⁷⁾.

Die Methylierung des Morphinans mit Methyljodid und Alkali in alkohol. Lösung liefert farblose Krystalle vom Schmp. 251°. Der Misch-Schmp. mit N-Methyl-morphinan-jodmethylat (Schmp. 253°) zeigt keine Erniedrigung.

¹⁷⁾ Zu diesem Analysenwert schreibt gleichzeitig Herr Dr. A. Schoeller: „Die Substanz ist sehr schwer verbrennlich, es ist daher bei dem schlechten Gas nicht ausgeschlossen, daß der Wert etwas zu niedrig ist“. Wir sind Hrn. Dr. Schoeller, der die zahlreichen Mikroanalysen dieser Arbeit trotz größter äußerer Schwierigkeiten mit der für sein Laboratorium bekannten Präzision ausgeführt hat, zu ganz besonderem Dank verpflichtet.