

# Neue Synthesen in der Morphinanreihe

Von *Hans Henecka*

(Aus dem wiss.-chem. Laboratorium der Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld)

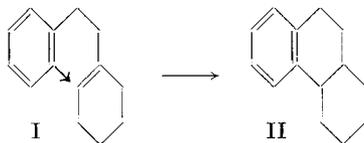
(Eingelaufen am 29. Juni 1953)

## Inhalt

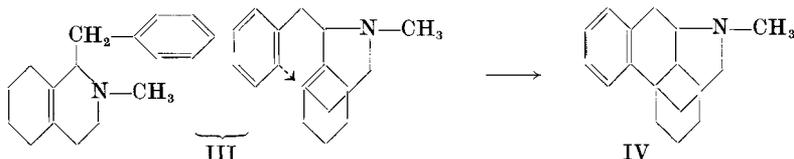
	Seite
I. Einleitung und Problemstellung . . . . .	110
II. Synthese, ausgehend vom 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2). . . . .	113
III. Synthese, ausgehend vom 1-Phenacetyl- $\Delta^{1,2}$ -cyclohexenyl-(2)-acetonitril . . . . .	114
IV. Synthese von 3-Oxy-N-methyl-morphinan . . . . .	116

## I. Einleitung und Problemstellung

Im Jahre 1945 gelang es Rudolf Grewe<sup>1)</sup>, durch eine geniale Variante des Ringschlusses nach M. T. Bogert<sup>2)</sup> — Cyclisation von 1-( $\beta$ -Phenyläthyl)-cyclohexen-(1) (I) zu Oktahydro-phenanthren (II) unter dem Einfluß starker Säuren — in einfachster Weise das



Kohlenstoff-Stickstoff-Ringskelett der Morphin-Alkaloide dadurch zu synthetisieren, daß das 1-Benzyl-N-methyl- $\Delta^{9,10}$ -oktahydroisochinolin (III) der mehrtägigen Einwirkung konz. Phosphorsäure unterworfen wurde, wobei die N-Methylverbindung des späterhin Morphinan genannten Ringskeletts des Morphins entsteht.



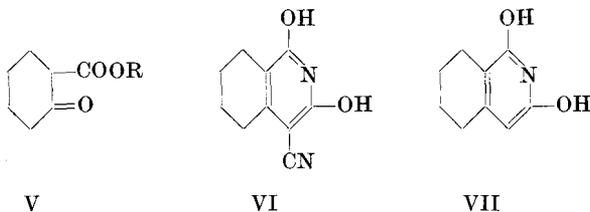
<sup>1)</sup> Naturwissenschaften **33**, 333 (1946); Angew. Chem. **59**, 194 (1947); R. Grewe u. A. Mondon, Chem. Ber. **81**, 279 (1948).

<sup>2)</sup> D. Perlmann, D. Davidson, M. T. Bogert, J. org. Chemistry **1**, 288 (1936).

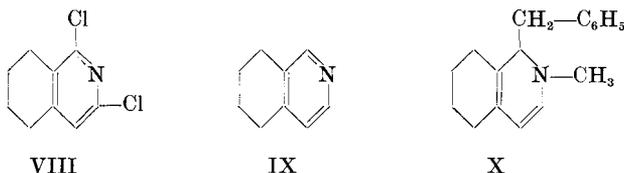
Da nun bereits dieses unsubstituierte N-Methyl-morphinan (IV) eine starke morphinähnliche Wirkung besitzt, kommt diesem durch Grewe erschlossenen Zugang zur Morphingruppe auch erhebliche technische Bedeutung zu, weil nur wenige synthetische Analgetica mit morphinähnlicher Wirksamkeit bekannt sind. Während der Grewe'sche Ringschluß der „Vorstufe“ III technisch keine Schwierigkeiten bereitet, liegt das eigentliche Problem einer industriell durchführbaren Morphinan-Synthese darin, eine glatt verlaufende Synthese der Vorstufe zu finden. Ein solches Bemühen versprach auch rein wissenschaftlich dadurch reizvoll zu werden, als es evtl. möglich erschien, synthetisch auf neuen Wegen zu Substanzen größerer Morphin-Ähnlichkeit vorzudringen.

Der von Grewe<sup>3)</sup> selbst angegebene Weg zur Synthese der Vorstufe ist technisch unbrauchbar; einmal, weil er über zu viele Zwischenstufen führt und zum ändern besonders deswegen, weil dieser Weg über die leicht veränderliche und in größerer Menge daher schwer zu handhabende Stufe der Hexahydroverbindung X führt.

Cyclohexanon-(1)-carbonester-(2) (V) gibt bei der Kondensation mit Cyanacetamid das 1,3-Dioxy-4-cyan-bz-tetrahydro-isochinolin (VI)<sup>4)</sup>, das durch saure Verseifung und Decarboxylierung in 1,3-Dioxy-bz-tetrahydro-isochinolin (VII) übergeht:



VII wird durch Enthalogenerung der mit Phosphoroxchlorid bei 150° bereiteten 1,3-Dichlorverbindung VIII in Bz-Tetrahydro-isochinolin (IX)<sup>5)</sup> übergeführt:



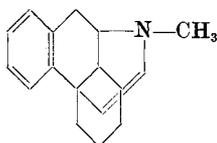
<sup>3)</sup> R. Grewe, A. Mondon, Chem. Ber. **81**, 279 (1948).

<sup>4)</sup> S. a. U. Basu, J. Indian chem. Soc. **8**, 320 (1931).

<sup>5)</sup> S. a. E. Schlittler, R. Merian, Helv. chim. Acta **30**, 1339 (1947).

Das aus IX bereitete Jodmethylat lagert Benzyl-magnesiumbromid an zu dem unbeständigen 1-Benzyl-N-methyl-hexahydro-isochinolin (X), dessen partielle Hydrierung schließlich zur „Vorstufe“, dem 1-Benzyl-N-methyl- $\Delta^9,10$ -oktahydro-isochinolin (III) führt.

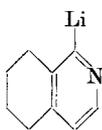
Bei der bereits im Jahre 1947 in Elberfeld durchgeführten Nacharbeit dieser ersten Greweschen Synthese waren experimentelle Einzelheiten dieses Verfahrens noch nicht bekannt. Zunächst mißlang daher die Cyclisierung der Vorstufe III zum N-Methyl-morphinan, da nur bis zu 6 Stunden anstatt der benötigten drei Tage mit Phosphorsäure auf  $150^\circ$  erhitzt worden war. Trotzdem gelang es damals, zum N-Methyl-morphinan zu gelangen durch die Beobachtung, daß bei bereits 5-stündigem Erhitzen der Hexahydrobase X mit Phosphorsäure auf  $120^\circ$  ein Basengemisch entsteht, in dem ein nicht näher charakterisiertes Dehydro-N-methyl-morphinan (XI) enthalten sein muß, da das rohe Cyclisierungsprodukt nach Auf-



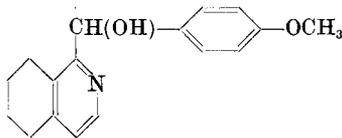
XI

nahme von 1 Mol Wasserstoff ein Gemisch von Basen ergibt, aus dem N-Methyl-morphinan (IV) unschwer als Pikrat abtrennbar ist.

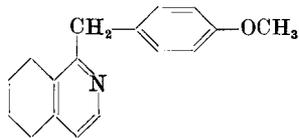
Da sich die Mono- bzw. Dimethoxybenzylhalogenide mit nur schlechten Ausbeuten bzw. überhaupt nicht in die zugehörigen Aryl-magnesium-halogenide überführen lassen, haben R. Grewe u. Mitarb.<sup>6)</sup> zur Darstellung der Oxy-



XII



XIII



XIV

morphinane den Weg über die aus Bz-Tetrahydro-isochinolin (IX) über die 1-Amino- und 1-Brom-Verbindung bereitete 1-Lithium-Verbindung (XII) beschritten, die beim Umsatz beispielsweise mit Anisaldehyd zum Carbinol XIII führt, das zum 1-(p-Methoxybenzyl)-bz-tetrahydro-isochinolin (XIV) abwandbar ist.

Diese Reaktionsfolge führte bei Anwendung von Veratrumaldehyd schließlich zu der wissenschaftlich bedeutsamen Synthese des Tetra-

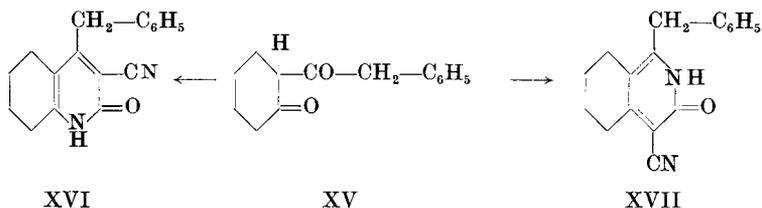
<sup>6)</sup> R. Grewe, A. Mondon, E. Nolte, Liebigs Ann. Chem. **564**, 161 (1949).

hydro-desoxycodeins (4-Oxy-3-methoxy-N-methyl-morphinan) und damit zu einem absoluten Beweis für die Robinsonsche Formel des Morphingerüsts. Dennoch ist auch diese Synthese der Oxy-morphinane zur technischen Darstellung dieser Verbindungsklasse aus naheliegenden Gründen unbrauchbar.

Unsere Versuche zur Entwicklung technisch durchführbarer Synthesen der Morphinane waren von Anbeginn an darauf abgestellt, insbesondere die technisch unbefriedigende nachträgliche Einführung des 1-Benzyl-Restes in das bereits fertige Isochinolin-gerüst durch direkte Synthesen geeigneter 1-Benzyl-isochinolin-derivate zu ersetzen, da nur auf diesem Wege eine wesentliche Vereinfachung des Syntheseweges möglich erschien. Es ist gelungen, dieses Ziel auf drei verschiedenen Wegen zu erreichen.

## II. Synthese, ausgehend von 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2)

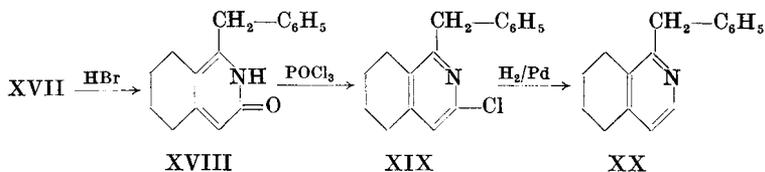
Die erste der entwickelten neuen Synthesen stellt eine vereinfachende Variante der heute bereits klassischen ersten Greweschen Synthese der Vorstufe dar. Ausgehend von dem durch Esterkondensation von Phenylessigester mit Cyclohexanon erhaltenen 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2) (XV) waren bei der Kondensation mit Cyanacetamid rein schematisch sowohl die Bildung von 3-Cyan-4-benzyl-bz-tetrahydro-chinolon-(2) (XVI) als auch von 1-Benzyl-4-cyan-bz-tetrahydro-isochinolon-(3) (XVII) zu erwarten.



Der Versuch ergab nun, daß bei der Kondensation von XV mit Cyanacetamid mit 85% Ausbeute ein einheitliches Kondensationsprodukt entsteht, das analog der ersten Greweschen Synthese zum zugrundeliegenden Heterocyclus abgewandelt wurde. Die erhaltene substituierte Pyridinbase erwies sich nun als identisch mit dem von R. Grewe<sup>7)</sup> über 1-Lithium-bz-tetrahydro-isochinolin dargestellten 1-Benzyl-bz-tetrahydro-isochinolin (XX). Bei der Kondensation von 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2) (XV) mit Cyanacetamid

<sup>7)</sup> R. Grewe u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **564**, 161 (1949).

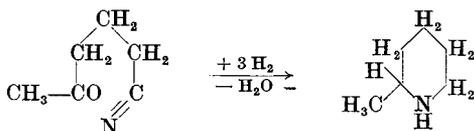
entsteht daher ausschließlich das 1-Benzyl-4-cyan-bz-tetrahydro-isochinolon-(3) (XVII), dessen Abwandlung zum Heterocyclus daher folgendermaßen formulierbar ist<sup>8)</sup>:



Da sich die Pyridinbase XX auf verschiedenen Wegen in die „Vorstufe“, das 1-Benzyl-N-methyl- $\Delta^{9,10}$ -oktahydro-isochinolin (III) überführen läßt, bedeutet die beschriebene Synthese eine wesentliche Vereinfachung der bis dahin bekannten Verfahren, da die nachträgliche Einführung des Benzylrestes in das Bz-Tetrahydroisochinolin hierbei vermieden wurde. Trotzdem konnte auch diese Synthese im Hinblick auf technische Belange noch nicht befriedigen.

### III. Synthese, ausgehend von 1-Phenacetyl- $\Delta^{1,2}$ -cyclohexenyl-(2)-acetonitril

Bereits frühzeitig war damit begonnen worden, synthetisch mögliche Wege ausfindig zu machen, die es gestatten würden, die im Jahre 1940 entwickelte Synthese von Piperidin-Derivaten<sup>9)</sup> durch katalytische Hydrierung von 1-Cyan-pentanon-(4) und seinen Derivaten, z. B.



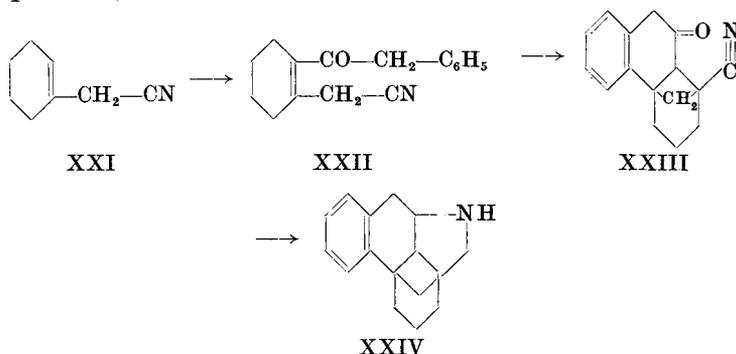
zur Synthese des Morphinans zu verwerten. Es erschien nun möglich, ein zu einer solchen hydrierenden Cyclisierung geeignetes Ketonitril dadurch zu gewinnen, daß man das leicht zugängliche Cyclohexenyl-acetonitril (XXI) der Darzens-Kondensation<sup>10)</sup> mit Phenacetylchlorid unterwirft. Dabei war es durchaus möglich, daß

<sup>8)</sup> DP-Anm. L 730 IVc/12p (2. 1. 1950).

<sup>9)</sup> H. Heneka, Chem. Ber. **82**, 104 (1949); DP-Anm. J. 68152 (F. 2858), IVa/12q (1. 11. 1940).

<sup>10)</sup> G. Darzens, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. **150**, 707 (1910); H. Wieland, Bettag, Ber. deutsch. chem. Ges. **55**, 2246 (1922); s. a. E. E. Royals, C. M. Hendry, J. org. Chemistry **15**, 1147 (1950).

das zunächst zu erwartende 1-Phenacetyl- $\Delta^{1,2}$ -cyclohexenyl-(2)-acetonitril (XXII) unter den Kondensationsbedingungen sich zum 13-Cyanmethyl-oktahydro-phenanthron-(9) (XXIII) cyclisiert, dessen Hydrierung unmittelbar zum Morphinan (XXIV) (bzw. Isomorphinan<sup>11</sup>) führen würde.



In eingehenden Versuchen ergaben sich als günstigste Bedingungen zur Kondensation von Phenacetylchlorid mit Cyclohexenylacetonitril die allmähliche Zugabe des Nitrils bei  $-20^{\circ}$  zu einer Petroläther-Lösung des Säurechlorids bei Gegenwart von 2 Mol Aluminiumchlorid und Nachbehandlung des chlorhaltigen Kondensationsproduktes mit Dimethylanilin. Dabei entsteht bei einem etwa 55-proc. Umsatz des eingesetzten Nitrils mit 70–75% Ausbeute ein einheitliches hochsiedendes Öl, das sich als 1-Phenacetyl- $\Delta^{1,2}$ -cyclohexenyl-(2)-acetonitril (XXII) erwies. Eine weitergehende Cyclisierung zum Oktahydro-phenanthren-Derivat XXIII findet auch bei Änderung der Kondensationsbedingungen nicht statt, eine Beobachtung, die mit der Feststellung von J. W. Cook und C. L. Hewett<sup>12</sup> übereinstimmt, nach der auch bereits das einfache 1-Phenacetyl- $\Delta^{1,2}$ -cyclohexen die Bogertsche Cyclisierung zum Oktahydro-phenanthron nicht eingeht.

Trotzdem stellt das 1-Phenacetyl- $\Delta^{1,2}$ -cyclohexenyl-(2)-acetonitril (XXII) ein zur Synthese der Vorstufe wertvolles Zwischenprodukt dar. Behandelt man XXII bei Wasserbadtemperatur mit konz. Phosphorsäure, so findet bereits nach halbstündigem Erwärmen Isomerisierung statt zum 1-Benzyl-bz-tetrahydro-isochinolon-(3) (XVIII), das mit der aus 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2) erhaltenen Verbindung identisch ist (vgl. S. 114)<sup>13</sup>.

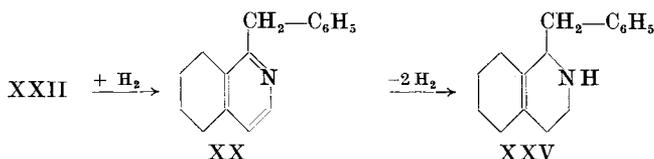
<sup>11</sup>) S. a. M. Gates u. Mitarb. J. Amer. chem. Soc. **70**, 2261 (1948); **72**, 1141 (1950); Experientia [Basel] **5**, 285 (1949).

<sup>12</sup>) J. chem. Soc. [London] **1933**, 1098.

<sup>13</sup>) DBP 830 192 (20. 12. 1949).

Diese Ringschlußreaktion stellt einmal einen Konstitutionsbeweis für das Kondensationsprodukt aus Cyclohexenyl-acetonitril und Phenacetylchlorid dar; zum andern stellt diese Reaktion einen weiteren Beleg dar für die Richtigkeit der gegebenen Deutung des Verlaufs der Kondensation von Phenacetyl-cyclohexanon-(2) mit Cyanacetamid.

Die im Hinblick auf die Synthese der „Vorstufe“ wichtigste Reaktion tritt nun beim Druck-hydrieren des 1-Phenacetyl- $\Delta^{1,2}$ -cyclohexenyl-(2)-acetonitrils über Raney-Nickel als Katalysator ein: unter Zwischenbildung von 1-Benzyl-bz-tetrahydro-isochinolin (XX) entsteht bei 80–90° in methanolischer Lösung mit 75–80-proc. Ausbeute direkt die „Nor-vorstufe“, das 1-Benzyl- $\Delta^{9,10}$ -oktahydro-isochinolin (XXV)<sup>14</sup>), das leicht zur „Vorstufe“ III methylierbar ist.



Der experimentelle Beweis für die Zwischenbildung von XX und damit für die Cyclisation nach Aufnahme von bereits einem Mol Wasserstoff läßt sich leicht erbringen: XX entsteht als einziges basisches Hydrierungsprodukt beim Behandeln von XXII mit Wasserstoff über Raney-Nickel in methanolischer Lösung in der Schüttelente. Die so erhaltene Verbindung XX erwies sich in allen Stücken als identisch mit dem bereits durch Abwandlung des Kondensationsproduktes aus 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2) und Cyanacetamid erhaltenen 1-Benzyl-bz-tetrahydro-isochinolin; es geht beim Hydrieren über Raney-Nickel unter Druck bei 80–90° in die „Nor-vorstufe“ XXV über.

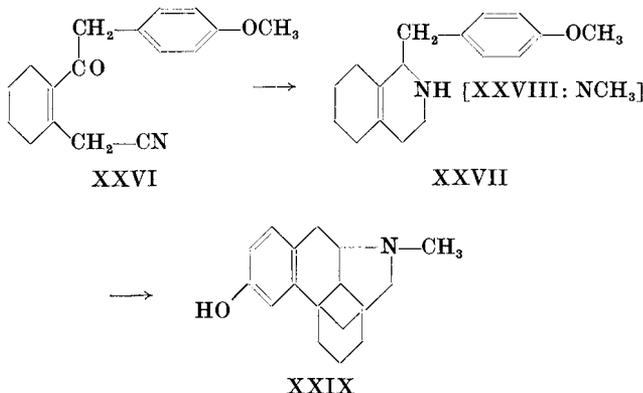
Damit war, ausgehend vom Cyclohexanon, ein einfaches und technisch leicht durchführbares 4-Stufenverfahren zur Synthese der „Vorstufe“ III gefunden. Die technische Brauchbarkeit des Verfahrens ließ sich leicht erbringen durch die Darstellung einer größeren Menge *d,l*-N-Methyl-morphinan, das über das *d*-Tartrat zur bisher nicht beschriebenen *l*-Base,  $[\alpha]_{20}^D = -56^\circ$  (Alkohol) gespalten wurde.

#### IV. Synthese von 3-Oxy-N-methyl-morphinan

Bereits frühzeitig war damit begonnen worden, die zuvor geschilderte, technisch brauchbare Synthese der „Vorstufe“ des N-Methyl-morphinans auszudehnen auf die Darstellung des 1-(p-

<sup>14</sup>) DBP. 834103 (3. 1. 1950).

Methoxybenzyl)- $\Delta^{9,10}$ -oktahydro-isochinolins (XXVII), dessen N-Methylderivat (XXVIII) beim Morphinan-Ringschluß zum 3-Oxy-N-methyl-morphinan (XXIX) führt.



Trotz mannigfacher Variation der Kondensationsbedingungen ist es jedoch bisher nicht gelungen, die so glatt verlaufende Kondensation des Phenacetylchlorids mit Cyclohexenyl-acetonitril bei Verwendung von p-Methoxyphenacetylchlorid in präparativ ergiebiger Weise zu verwirklichen; es entstehen hierbei in der Hauptsache Produkte der Selbstkondensation der p-Methoxyphenyl-essigsäure. Auch auf anderen, synthetisch möglichen Wegen ließ sich XXVI in reiner Form nicht gewinnen.

Während der Durchführung dieser Versuche waren durch Veröffentlichungen aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Hoffmann-La Roche, AG.<sup>15)</sup> die ersten Synthesen des überraschend hoch morphinähnlich wirksamen 3-Oxy-N-methyl-morphinans bekannt geworden. Die Schweizer Bearbeiter der Morphinan-Chemie hatten das 3-Oxy-N-methyl-morphinan zunächst in sehr schlechter Ausbeute auf dem ursprünglichen Greweschen Weg, ausgehend vom p-Methoxybenzyl-magnesium-bromid erhalten; eine bessere Synthese stellt die Einführung der 3-Oxygruppe auf dem Diazowege dar, entweder in die „Vorstufe“ oder auch in das N-Methyl-morphinan selbst. Kurz danach hat auch R. Grewe<sup>16)</sup> die Synthese des 3-Oxy-N-methyl-morphinans auf dem Weg über 1-Lithium-bz-tetrahydro-isochinolin beschrieben.

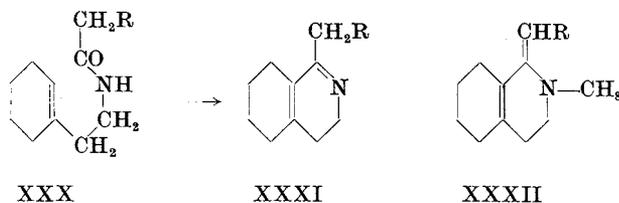
Im Jahre 1950 haben dann O. Schnider und J. Hellerbach<sup>17)</sup> eine neue Synthese des 3-Oxy-N-methyl-morphinans beschrieben. Durch Übertragung der bekannten Bischler-Napieralskyschen Isochinolin-Synthese auf das Cyclohexenyl-äthylamin wurde eine neue Synthese der zum Morphinan-Ringschluß benötigten „Vorstufe“ ermöglicht: Die Cyclisierung des aus Cyclohexenyl-äthylamin und p-Methoxyphenyl-essigsäure erhaltenen Amids XXX (R =

<sup>15)</sup> O. Schnider, A. Grüssner, *Helv. chim. Acta* **32**, 821 (1949).

<sup>16)</sup> R. Grewe u. Mitarb. *Liebigs Ann. Chem.* **564**, 161 (1949).

<sup>17)</sup> O. Schnider, J. Hellerbach, *Helv. chim. Acta* **33**, 1437 (1950).

p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>—OCH<sub>3</sub>) mit Phosphoroxychlorid führt zur unbeständigen Hexahydro-base XXXI, die katalytisch zur „Nor-vorstufe“ hydriert und anschließend zur „Vorstufe“ methyliert wird.



Die technische Brauchbarkeit dieser Synthese wird eingeschränkt durch die Tatsache, daß auch hier, ähnlich wie bei der ersten Greweschen Synthese, die Stufe einer leicht veränderlichen Hexahydrobase durchschritten werden muß.

Geht man von dem durch LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion von N-Formyl-cyclohexenyl-äthylamin erhaltenen N-Methyl-cyclohexenyl-äthylamin aus, so erhält man beim Ringschluß mit Phosphoroxychlorid eine nunmehr beständige Base mit exocyclischer Doppelbindung (XXXII), deren partielle Hydrierung direkt zur „Vorstufe“ führt<sup>18)</sup>.

Eine wissenschaftlich interessante Variante dieses Synthesewegs haben kurz danach auch R. Grewe und Mitarb.<sup>19)</sup> beschrieben.

In Elberfeld ist es nun gelungen, eine wesentlich einfachere und besonders glatt verlaufende Synthese des 3-Oxy-N-methyl-morphinans zu entwickeln. Die Planung dieser Synthese entsprang der Vorstellung, daß ein einfacher Weg zum gesteckten Ziel darin bestehen müßte, solche Reaktionen zur Darstellung der Vorstufe heranzuziehen, die vermutlich auch bei der Biogenese der Isochinolin-Alkaloide eine Rolle spielen. Wie C. Schöpf und W. Salzer<sup>20)</sup> gezeigt haben, verläuft die Biogenese der 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-Alkaloide mit hoher Wahrscheinlichkeit über eine Pictet-Spengler-Synthese<sup>21)</sup>: Kondensation von β-(Dioxyphenyl)-äthylaminen mit Dioxyphenyl-acetaldehyden, eine Reaktion, die unter zellmöglichen Bedingungen bei p<sub>H</sub> 3 bis 7 sehr glatt verläuft. Überträgt man diese bisher nur bei rein aromatischen β-Phenyl-äthylaminen durchgeführte Reaktion auf die Kondensation von Cyclohexenyl-äthylamin mit p-Methoxyphenyl-acetaldehyd, so war bei der Annahme eines der Pictet-Spengler-Synthese gleichartigen Reaktionsablaufs die unmittelbare Bildung

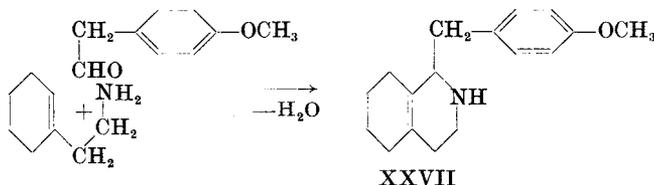
<sup>18)</sup> O. Schnider, J. Hellerbach, *Helv. chim. Acta* **34**, 2218 (1951).

<sup>19)</sup> R. Grewe, H. Pohlmann, M. Schnoor, *Chem. Ber.* **84**, 527 (1951).

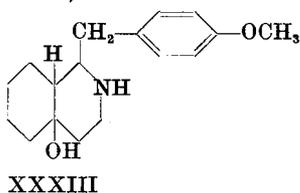
<sup>20)</sup> Liebigs *Ann. Chem.* **544**, 1 (1940).

<sup>21)</sup> *Ber. dtsh. chem. Ges.* **44**, 2030 (1911); s. a. *Organic Reactions VI*, 151.

der „Nor-vorstufe“ (XXVII) des 3-Oxy-N-methylmorphinans zu erwarten:



Um die Selbstkondensation des p-Methoxyphenyl-acetaldehyds möglichst hintanzuhalten, wurde nicht der freie Aldehyd, sondern seine leicht darstellbare und beständige Bisulfit-Verbindung<sup>22)</sup> unter solchen Bedingungen mit Cyclohexenyl-äthylamin umgesetzt, daß jeweils nur geringe Mengen des Aldehyds frei vorlagen. Es wurde daher eine ungefähr 0,2-molare wäßrige Lösung des Hydrochlorids des Cyclohexenyl-äthylamins mit der äquivalenten Menge p-Methoxyphenyl-acetaldehyd-bisulfit bei 80–90° und  $p_H$  3–4 zur Reaktion gebracht, derart, daß durch allmähliche Zugabe von Salzsäure die gewünschte  $H^+$ -Konzentration stets erhalten blieb. Der Versuch zeitigte ein zunächst unerwartetes Ergebnis: Nach 2-tägigem Erhitzen wurde aus der klaren wäßrigen Lösung mit 25–30-proc. Ausbeute eine schön kristallisierende Base erhalten, die jedoch nach der Analyse ein Mol Wasser mehr enthält als das zunächst erwartete  $\Delta^{9,10}$ -Oktahydro-derivat. Da die neue Base verd. Säuren und Laugen gegenüber von bemerkenswerter Beständigkeit ist, kann eine einfache Addition beider Komponenten zu einem Aldehyd-ammoniak nicht vorliegen; es handelt sich vielmehr sehr wahrscheinlich um ein gegenüber verd. Säuren stabiles Hydratationsprodukt der  $\Delta^{9,10}$ -Oktahydrobase, das 1-(p-Methoxybenzyl)-10-oxy-dekhydro-isochinolin<sup>23)</sup> (XXXIII).

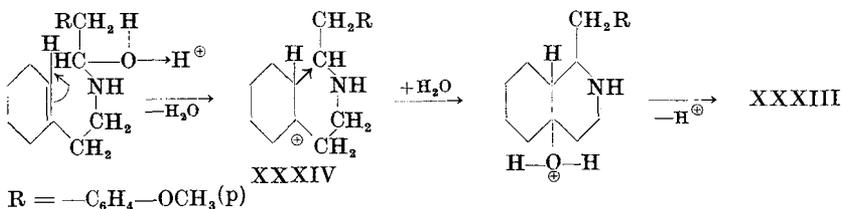


<sup>22)</sup> R. B. Lofffield, J. Amer. Soc. **72**, 2500 (1950).

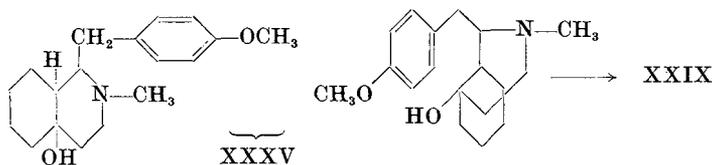
<sup>23)</sup> Wie wir durch einen am 10. 1. 1952 bei den Farbenfabriken Bayer gehaltenen Vortrag erfahren, hatte R. Grewe unabhängig von uns durch Kondensation des nicht substituierten Phenylacetaldehyds mit Cyclohexenyl-äthylamin in konz. Salzsäure eine ebenfalls kristallisierte Base erhalten, der er die Konstitution eines 1-Benzyl-10-oxy-dekhydro-isochinolins zuerteilte. (Siehe a. die inzwischen erschienene Arbeit von R. Grewe u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **581**, 85 (1953)).

Nach eigenen Versuchen tritt jedoch mit p-Methoxyphenyl-acetaldehyd unter analogen Bedingungen Verharzung ein.

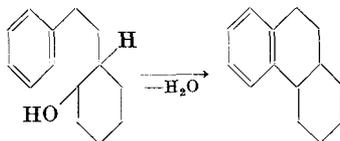
Die daneben noch mögliche Konstitution als 9-Oxyverbindung läßt sich durch Zergliederung des Mechanismus der Umsetzung ausschließen: Unter dem katalytischen Einfluß der  $H^{\oplus}$ -Ionen tritt zunächst Cyclisation des primär entstehenden Aldehydammoniaks unter Wasserabspaltung und gleichzeitiger Polarisation der Doppelbindung zu einem Kation XXXIV ein, das in 10-Stellung ein Mol Wasser wiederum aufnimmt und unter Wiederabgabe eines Protons in die 10-Oxyverbindung übergeht.



Ein experimenteller Beweis der angenommenen Konstitution ist darin zu erblicken, daß die aus XXXIII erhaltene N-Methyl-Verbindung XXXV beim Behandeln mit kochender Bromwasserstoffsäure in 3-Oxy-N-methyl-morphinan (XXIX) übergeht<sup>24</sup>.



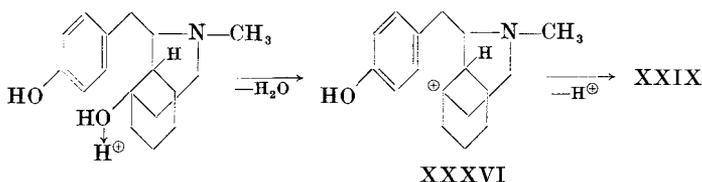
Ähnlich wie der Grewesche Morphinan-Ringschluß der ungesättigten  $\Delta^{9,10}$ -Vorstufen eine Variante des Ringschlusses nach M. T. Bogert ist, stellt die Cyclisierung der gesättigten 10-Oxy-Vorstufen einen modifizierten Bardhan-Sengupta<sup>25</sup>-Ringschluß dar: Cyclisierung eines geeignet substituierten 1-( $\beta$ -Phenyl-äthyl)-cyclohexanol-(2) unter dem Einfluß starker Säuren zum Oktahydrophenanthren:



<sup>24</sup>) DP-Anm. F. 8232 IVc/12p (28. I. 1952).

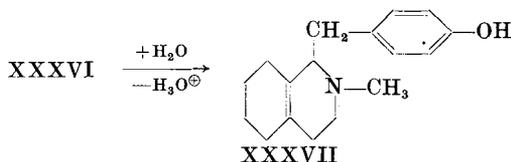
<sup>25</sup>) J. chem. Soc. [London] **1932**, 2520.

Die Reaktion verläuft bei der Cyclisierung der 10-Oxy-Vorstufe XXXV nach der zunächst eintretenden Verseifung der Methoxygruppe wohl in der Weise, daß nach Aufnahme eines Protons durch die 10-Oxygruppe Wasserabspaltung eintritt zu einem XXXIV entsprechenden, den Übergangszustand charakterisierenden Kation XXXVI, das dann in das Morphinan-system übergeht:



Das gleiche Kation XXXVI entsteht auch aus der entsprechenden, zur Synthese von 3-Oxy-N-methyl-morphinan bisher benutzten  $\Delta^{9,10}$ -Vorstufe durch Polarisierung der Doppelbindung unter Aufnahme eines Protons<sup>25a)</sup>.

Bei nur kurzem Kochen der 10-Oxy-Vorstufe XXXV mit Bromwasserstoffsäure bis zur Beendigung der Brommethyl-Abspaltung entsteht daher beim Verdünnen mit Wasser das 1-(p-Oxybenzyl)-N-methyl- $\Delta^{9,10}$ -oktahydro-isochinolin (XXXVII):



Bei der weiteren Ausgestaltung der Synthese wurde dann gefunden, daß es nicht notwendig ist, von fertig gebildetem p-Methoxyphenyl-acetaldehyd bzw. seiner Bisulfitverbindung auszugehen; die Synthese gelingt vielmehr besonders glatt dann, wenn man an Stelle des Aldehyds den aus Anisaldehyd und Chloressigester unter der Wirkung von Natriumalkoholat leicht darstellbaren p-Methoxyphenyl-glycidester (XXXVIII) verwendet, der unter den Reaktionsbedingungen bei  $p_H$  3—4 langsam in p-Methoxyphenyl-acetaldehyd übergeht.



<sup>25a)</sup> Zum Mechanismus der Cyclisierung von  $\beta$ -Phenyläthyl-cyclohexanolen s. a. R. P. Barnes u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **71**, 2644 (1949), **75**, 3004 (1953).

Auf diese Weise erzielt man bei der Kondensation mit Cyclohexenyl-äthylamin eine Steigerung der Ausbeute an 1-(p-Methoxybenzyl)-10-oxy-dekahydro-isochinolin auf rund 40% d. Th.<sup>26)</sup>

Mit dieser Synthese konnte so, ausgehend vom Cyclohexanon, erstmalig ein besonders glatt durchführbares, über nur wenige Zwischenstufen führendes Verfahren zur Herstellung von 3-Oxy-N-methyl-morphinan entwickelt werden, das in seiner leichten technischen Realisierbarkeit allen bisher bekannten Verfahren überlegen ist.

Bei der Cyclisierung der 10-Oxy-Vorstufe XXXV gewinnt man das 3-Oxy-N-methylmorphinan mit einer Ausbeute von rund 30% d. Th. Aus den Mutterlaugen dieser in Methanol schwer löslichen Verbindung vom Schmp. 251°, die wahrscheinlich als Verbindung vom *cis*-Dekalin-Typ in ihrer Konfiguration den natürlichen Morphinium-Alkaloiden entspricht, läßt sich eine analgetisch unwirksame Verbindung vom Schmp. 197—198° isolieren<sup>27)</sup>, und zwar in ungefähr gleicher Menge. Ob es sich hierbei um die an C<sub>14</sub> epimere Verbindung oder um ein Strukturisomeres handelt, ist noch nicht entschieden.

## Beschreibung der Versuche

### 1. d,l-N-Methyl-morphinan aus 1-Benzyl-N-methyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin (X)

19,5 g X<sup>28)</sup> werden in 100 ccm sirupöser Phosphorsäure 5 Stunden auf 120° erhitzt. Man verdünnt mit Wasser, macht mit Ammoniak die Base frei, nimmt mit Äther auf, löst den Rückstand der Ätherlösung (18 g) in 60 ccm Eisessig und hydriert in der Schüttelente über 500 mg PtO<sub>2</sub>, wobei 760 ccm H<sub>2</sub> aufgenommen werden. Man verdünnt abermals mit Wasser, macht die Base mit verd. Ammoniak frei, nimmt mit Äther auf und destilliert den Rückstand der Ätherlösung, wobei man nach einem tiefersiedenden Vorlauf bei 145—147°/1,5 4 g eines hellen Öles erhält, das mit einer Lösung von 4,5 g Pikrinsäure in 50 ccm Alkohol in das Pikrat übergeführt wird. Nach 2-maligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man 3,4 g Pikrat vom Schmp. 173—175°, das mit dem Pikrat des d,l-N-Methylmorphinans identisch ist.

Base aus Pikrat: Sdp. 157°/2,5; Schmp. 60—62°.

<sup>26)</sup> DP-Anm. F. 8634 IV c/12p (14. 3. 1952).

<sup>27)</sup> Ein weiteres, nur in sehr geringer Menge erhaltenes Isomeres vom Schmp. 237°, das im Gegensatz zur Verbindung vom Schmp. 197—198° wiederum analgetisch wirksam ist, beschreiben O. Schnider und J. Hellerbach, *Helv. chim. Acta* **33**, 1442 (Fußn.) (1950). Auch wir fanden bei der fraktionierten Kristallisation eine Fraktion vom Schmp. 237°, die sich jedoch nach sorgfältiger weiterer Fraktionierung als Gemisch erwies.

<sup>28)</sup> R. Grewe u. Mitarb., *Chem. Ber.* **81**, 284 (1948).

## 2. Synthese, ausgehend vom 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2)

### 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2) (XV)

Zu einer Suspension von 108 g (2 Mol) trockenem Natriummethylat in 500 ccm trockenem Benzol gibt man tropfenweise unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser innerhalb 5—6 Stunden ein Gemisch von 200 g Cyclohexanon und 300 g Phenyllessigsäure-methylester, wobei allmählich eine hellrote Lösung entsteht. Man läßt danach 24 Stunden unter Feuchtigkeitsabschluß bei Zimmertemperatur stehen. Nach dem Eintragen in ein Gemisch von Eis und 400 ccm verd. Schwefelsäure (20%) trennt man ab, wäscht die benzolische Lösung nacheinander mit Wasser, Natriumbicarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung, verdampft das Benzol i. V. bei 40° und fraktioniert den Rückstand i. V. Nach einem Vorlauf von 170 g, der aus dem nicht umgesetzten Gemisch der Ausgangsmaterialien besteht, erhält man 128 g 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2) vom Sdp. 135 bis 138°/0,3 als hellgelbes Öl.

Gibt in Methanol mit 1-proc. methanolischer Eisen(III)-chloridlösung eine blautichig-weinrote Färbung.

*Kupfer(II)-Salz.* Schmp. 153—154° (aus Äther/Petroläther), graue Kristalle.

(C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cu (493,8)	Ber. C 68,04	H 6,12	Cu 12,87
	Gef. » 68,16	» 6,24	» 12,90

### 1-Benzyl-4-cyan-bz-tetrahydro-isochinolon-(3) (XVII)

In eine siedende Suspension von 160 g (1,16 Mol) Kaliumcarbonat in 2 l Aceton trägt man unter Rühren 91 g (1,085 Mol) Cyanacetamid ein, kocht 1/2 Stunde, tropft dann 216 g (1,0 Mol) 1-Phenacetyl-cyclohexanon-(2) innerhalb 1/2 Stunde zu und kocht schließlich unter kräftigem Rühren 12 Stunden am Rückfluß. Danach destilliert man etwa 1,5 l Aceton ab, trägt den Rückstand in etwa 3 l Wasser ein und säuert vorsichtig unter Rühren mit verd. Salzsäure an. Das so erhaltene Rohprodukt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Rohausbeute 256 g vom Schmp. 230—245°. Nach Umkristallisieren aus Eisessig 223 g vom Schmp. 245—248°. Ausbeute 84,3% d. Th., farblose, feine Kriställchen.

C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>2</sub> (264,1)	Ber. C 77,24	H 6,10	N 10,61
	Gef. » 77,05	» 6,46	» 10,28

### 1-Benzyl-bz-tetrahydro-isochinolon-(3) (XVIII)

25 g XVII werden in 200 ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure bis zur Beendigung der CO<sub>2</sub>-Entwicklung zum Sieden erhitzt (12—15 Stunden). Beim Abkühlen der erhaltenen Lösung tritt Kristallisation ein. Man saugt ab, digeriert den erhaltenen Niederschlag mit verd. Natriumacetatlösung auf dem Wasserbad, saugt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus 50-proc. Essigsäure um.

Schmp. 245°; Ausbeute 20,9 g; gibt, gemischt mit XVII, starke Depression.

C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> ON (239,2)	Ber. C 80,29	H 7,17	N 5,86
	Gef. » 80,12	» 7,46	» 5,99

### 1-Benzyl-bz-tetrahydro-3-chlor-isochinolin (XIX)

50 g XVIII werden in 250 ccm Phosphoroxchlorid auf dem Wasserbad bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung erwärmt. Die erhaltene Lösung wird,

verteilt auf mehrere Bombenrohre, 5 Stunden auf 150—155° erhitzt. Man verdampft danach den Überschuß Phosphoroxychlorid i. V., löst den Rückstand in wenig Methylenchlorid, schüttelt mit Eiswasser, nimmt mit Äther auf, wäscht die Ätherlösung mit Wasser, entsäuert mit Natriumbicarbonatlösung und destilliert den Rückstand der zuvor getrockneten (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) Ätherlösung. Sdp. 162°/0,03; kristallisiert sofort. Aus Äther/Petroläther. Schmp. 87—88°; Ausbeute 45,5 g, 84,6% d. Th.

C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> NCl (257,6)	Ber. C 74,53	H 6,26	N 5,44	Cl 13,77
	Gef. » 74,24	» 6,21	» 5,36	» 13,98

*1-Benzyl-bz-tetrahydro-isochinolin (XX)*

50 g XIX werden in 250 ccm Methanol gelöst und nach Zusatz von 5 g 5-proc. Pd-Tierkohle mit Wasserstoff geschüttelt. Die ber. Menge Wasserstoff wird innerhalb 1—2 Stunden aufgenommen. Man trennt vom Kontakt ab, verdampft das Methanol i. V., löst den kristallinen Rückstand in Wasser unter Zusatz von etwas Salzsäure, filtriert von einer geringen Menge Ausgangsmaterial ab und isoliert aus der klaren Lösung die Base wie üblich.

Sdp. 143°/0,3; helles, etwas dickflüssiges Öl. Ausbeute 36 g, 83% d. Th.

C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N (223,1)	Ber. N 6,28	Gef. N 6,45
---	-------------	-------------

*Pikrat.* Schmp. 132—133° (R. Grewe u. Mitarb.<sup>29</sup>) Schmp. 131,5°.

C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub> N <sub>4</sub> (452,4)	Ber. C 58,40	H 4,46	N 12,38
	Gef. » 58,33	» 4,68	» 12,37

Sulfat Schmp. 214°; <sup>29</sup>) Schmp. 214°.

Über die Umwandlung von XX in die Vorstufe III s. S. 125.

### 3. Synthese, ausgehend vom 1-Phenacetyl-Δ<sup>1,2</sup>-cyclohexenyl-2-acetonitril

*1-Phenacetyl-Δ<sup>1,2</sup>-cyclohexenyl-2-acetonitril (XXII)*

In einem mit kräftigem Rührwerk versehenen Kolben wird unter gutem Rühren eine Mischung von 270 g feinpulverisiertem Aluminiumchlorid und 1 l Petroläther unter Kühlung mit Kältemischung zunächst mit 155 g Phenacetylchlorid und danach innerhalb etwa 2 Stunden mit 121 g Cyclohexenyl-acetonitril versetzt. Es entsteht allmählich eine sehr zähe, gelbe Masse, die nach etwa 1/2 Stunde nach Beendigung des Zutropfens nur noch schwierig durch den Rührer zerteilbar ist. Man läßt nun ohne zu rühren zunächst noch einige Stunden in der Kältemischung stehen und kühlt über Nacht mit Eiswasser. Man gießt danach die Petrolätherschicht, die nur wenig nicht umgesetztes Nitril enthält, ab, zerlegt die gelbe Paste vorsichtig mit Eis und verd. Salzsäure, nimmt das ausgeschiedene Öl mit Äther auf, wäscht zunächst mit 5-proc. Salzsäure, danach gründlich mit Wasser, trocknet die Ätherlösung über Natriumsulfat und verdampft den Äther, zuletzt i. V. bei 40°. Der ölige Rückstand wird mit 200 ccm Dimethylanilin 2 Stunden auf 180° erhitzt. Nach dem Erkalten gießt man auf Eis/1 l verd. Schwefelsäure (20%), nimmt das Öl mit Äther auf, wäscht mit 5-proc. Schwefelsäure, danach mit Wasser, entsäuert mit Bicarbonat und fraktioniert den Rückstand der zuvor mit Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung. Neben 53,9 g wiedergewonnenem Nitril erhält man 96 g der Verbindung XXII vom Sdp. 170—175°/0,02 als hellgelbes Öl. Im Kolben verbleiben 12 g Rückstand.

<sup>29</sup>) Liebigs Ann. Chem. **564**, 183 (1949).

Ausbeute 72,5% d. Th., bezogen auf die umgesetzte Menge (55%) des eingesetzten Nitrils.

$C_{16}H_{17}ON$ (239,1)	Ber. C 80,29	H 7,17	N 5,86
	Gef. » 80,11	» 7,19	» 5,78

Löst man 1 g XXII in 10 ccm sirupöser Phosphorsäure durch  $\frac{1}{2}$ -stünd. Erwärmen auf dem Wasserbad, so erhält man nach dem Eingießen in Wasser eine reichliche Menge eines kristallinen Niederschlags, der nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 242° schmilzt. Nach Schmp. und Mischschmp. identisch mit 1-Benzyl-bz-tetrahydro-isochinolon-(3) XVIII vom Schmp. 245°.

*1-Benzyl- $\Delta^{9,10}$ -oktahydro-isochinolin* (XXV)

100 g XXII werden in 350 ccm Methanol gelöst und nach Zugabe von 10 g Raney-Nickel bei 70—90° und 50 Atm.  $H_2$  hydriert. Nach  $1\frac{1}{2}$  Stunden sind 72% der 3 Mol entsprechenden Menge Wasserstoff aufgenommen. Man saugt vom Nickel ab, verdampft das Methanol i. V. bei 40°, löst den Rückstand in Wasser unter Zugabe von 150 ccm 20-proc. Schwefelsäure, entfernt unlösliche Neutralteile (4,7 g) mit Äther und macht aus der klaren sauren Lösung mit Pottaschelösung die Base frei. Man nimmt mit Äther auf, wäscht mit wenig Wasser, klärt durch Schütteln mit Kochsalzlösung und destilliert den Rückstand der Ätherlösung.

Sdp. 138°/0,5; wasserhelles Öl; Ausbeute 74,2 g, 78,1% d. Th.

$C_{16}H_{21}N$ (227,2)	Ber. C 84,51	H 9,30	N 6,19
	Gef. » 84,36	» 9,15	» 6,00

*Pikrat*. Fällt aus Äther mit Schmp. 151—154°; nach Umkristallisieren aus Methanol 155—157°; (R. Grewe<sup>29</sup>) gibt Schmp. 152°)

Erhitzt man 5 g XXV mit 100 ccm Phosphorsäure 12 Stunden auf 120°<sup>29</sup>), so erhält man nach üblicher Aufarbeitung 3,2 g einer Base vom Sdp. 135°/0,6. Das aus Äther gefällte *Pikrat* schmilzt zunächst bei 185—187°; kristallisiert man aus Methanol um, so erhält man Kristalle vom Schmp. 195°. Die Schmelze wird bei etwa 170° wieder fest und schmilzt dann bei 205°. Dieses Verhalten ist charakteristisch für das *Pikrat* des Morphinans.

Hydriert man 10 g XXII in methanolischer Lösung in der Schüttelente über 1—2 g Raney-Nickel, so erhält man nach Aufnahme von etwa 1 Mol Wasserstoff nach üblicher Aufarbeitung eine Base vom Sdp. 147°/1,0 (3,6 g), deren *Pikrat* bei 130—132° schmilzt und identisch ist (Mischschmp.) mit dem *Pikrat* des 1-Benzyl-bz-tetrahydro-isochinolins (XX) vom Schmp. 132—133°.

Hydriert man diese Base in methanolischer Lösung über Raney-Nickel bei 70—90° und 50 Atm.  $H_2$ , so erhält man das zuvor beschriebene 1-Benzyl- $\Delta^{9,10}$ -oktahydro-isochinolin (Schmp. und Mischschmp. der *Pikrate*).

*1-Benzyl-N-methyl- $\Delta^{9,10}$ -oktahydro-isochinolin* (III)

In 120 g technischer Ameisensäure (~ 84%) werden allmählich unter Kühlung 79,6 g XXV gelöst, dann auf einmal 39 g 30-proc. Formaldehydlösung zugegeben. Die erhaltene Lösung wird nach 2-stündigem Stehen 12 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, wobei zu Beginn lebhaftes  $CO_2$ -Entwickeln eintritt. Man versetzt danach mit 100 ccm 20-proc. Salzsäure, verdampft die Ameisensäure i. V., nimmt den Rückstand mit Wasser auf und isoliert die Base wie üblich.

Sdp. 134°/0,7; farbloses Öl; Ausbeute 73 g, 86,5% d. Th.

$C_{17}H_{23}N$ (241,4)	Ber. C 84,59	H 9,60	N 5,80
	Gef. » 84,60	» 9,60	» 5,78

*Pikrat*. Schmp. 134° (aus<sup>5</sup>Methanol), identisch nach Schmp. und Mischschmp. mit dem Pikrat des nach R. Grewe u. A. Mondon<sup>30</sup>) erhaltenen 1-Benzyl-N-methyl- $\Delta^9,10$ -oktahydro-isochinolin.

#### *N-Methyl-morphinan* (IV)

Behandelt man 123,5 g III mit 1200 ccm Phosphorsäure ( $d = 1,917$ ) in der durch R. Grewe u. A. Mondon<sup>30</sup>) beschriebenen Weise, so erhält man zunächst 104 g (84,2% d. Th.) einer bei 140—143°/0,5 siedenden Rohbase, aus der schließlich 97,5 g reines *d,l*-N-Methyl-morphinan-pikrat vom Schmp. 173—174° erhalten werden (40,5% d. Th.). Das durch Zerlegen des Pikrats erhaltene *d,l*-N-Methyl-morphinan zeigte den Sdp. 137°/0,5 und Schmp. 61—62°.

*l*-N-Methyl-morphinan. Löst man 10 g *d,l*-Base in 50 ccm Methanol, erhitzt zum Sieden, fügt 6,5 g *d*-Weinsäure hinzu, so erhält man nach Animpfen mit zuvor aus einer kleinen Probe bereiteten Kristallen 12,3 g eines feinkristallinen Tartrats, das unscharf nach Sintern bei 98—103° u. Zers. schmilzt. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man schließlich 5 g des *l*-Base-*d*-tartrats vom Zers.pkt. 115—117°.

Die daraus abgeschiedene Base zeigt den Sdp. 140°/0,7; wasserhelles Öl, das zu Kristallen vom Schmp. 33—35° erstarrt.

$$[\alpha]_{20}^D = -56^\circ \text{ (Alkohol).}$$

### 4. Synthese von 3-Oxy-N-methyl-morphinan

#### *p*-Methoxyphenyl-glycidsäure-methylester (XXXVIII)

Zur Synthese dieses Glycidsäureesters ist es nicht notwendig, in Äther mit Natrium<sup>31</sup>), trockenem Natriummethylat oder mit Natriumamid zu arbeiten. Man kann vielmehr, wie dies bereits R. B. Loftfield<sup>32</sup>) beschrieb, in methanolischer Natriummethylatlösung die Kondensation des Anisaldehyds mit Chloressigester bewirken. Um die hierbei eintretende Nebenreaktion der Bildung von Methoxyessigester auszukompensieren, verwendet man pro Mol Anisaldehyd je  $1\frac{1}{2}$  Mol Chloressigester und Natriummethylat.

Eine Natriummethylatlösung, die 69 g (3 Grammatome) Natrium enthält (hergestellt durch Lösen von 70 g Natrium in 1 l Methanol und Titration nach Filtration durch Glasfilter) wird auf  $-10^\circ$  gekühlt und innerhalb 5—6 Stunden unter mäßigem Rühren mit einem Gemisch von 272 g (2 Mol) frisch dest. Anisaldehyd und 326 g (3 Mol) säurefreiem Chloressigsäuremethylester versetzt. Es entsteht eine nahezu farblose bis schwach gelbliche, noch gut rührbare Paste. Nach Beendigung des Zutropfens rührt man noch etwa 2 Stunden bei  $-10^\circ$  und läßt danach, ohne die Kühlung zu erneuern, über Nacht stehen. Am nächsten Morgen stellt man durch Zugabe von wenig Eisessig schwach sauer, trägt die Paste in 6 l schwach mit Essigsäure angesäuertes Wasser ein, saugt den kristallinen abgeschiedenen Glycidester nach  $\frac{1}{2}$ -stündigem Stehen ab, wäscht mit Wasser und trocknet an der Luft. Ausbeute 360—390 g, 86,5—93,7% d. Th. Schmp. 60—62°; der Ester ist in hohem Vakuum unzersetzt destillierbar; Sdp. 145°/0,7.

$C_{11}H_{12}O_4$ (208,1)	Ber. C 63,43	H 5,81	OCH <sub>3</sub> 29,82
	Gef. » 63,21	» 5,79	» 29,70

<sup>30</sup>) Chem. Ber. **81**, 285 (1948).

<sup>31</sup>) Äthylester: K. W. Rosenmund, H. Dornschaft, Ber. dtsh. chem. Ges. **52**, 1740 (1919); s. a. DRP. 591 452 (21. 3. 1930), I. G. Farbenindustrie AG.

<sup>32</sup>) J. Amer. chem. Soc. **72**, 2500 (1950).

*1-p-Methoxybenzyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin* (XXXIII)a) *Mit p-Methoxyphenyl-acetaldehyd-bisulfid.*

Zu einer Lösung von 220 g p-Methoxyphenyl-acetaldehyd-bisulfit<sup>2a)</sup> in 2200 ccm Wasser gibt man eine Lösung von 100 g (0,8 Mol) Cyclohexenyl-äthylamin<sup>17)</sup> in 800 ccm n-Salzsäure, die mit Wasser auf 2 l aufgefüllt wurde. Man erwärmt danach unter Rühren auf 80—90° und tropft innerhalb 24 Stunden insgesamt 800 ccm n-Salzsäure zu, derart, daß der p<sub>H</sub> der Lösung stets zwischen 3 und 4 liegt. Nach weiterem 24-stündigem Erhitzen gießt man nach dem Erkalten von einer geringen Menge Harz ab, klärt die farblose Lösung durch Ausschütteln mit Äther und macht die Base mit Pottaschelösung frei. Die zunächst ölige Abscheidung erstarrt nach kurzer Zeit zu farblosen Kristallen. Nach 2-stündigem Stehen wird abgesaugt, mit Wasser und etwas Äther gewaschen und getrocknet. Rohausbeute 67,8 g, 30,8% d. Th. Nach Umkristallisieren aus Essigester oder verd. Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 152°.

$C_{17}H_{25}O_2N$ (275,2)	Ber. C 74,13	H 9,16	N 5,09	OCH <sub>3</sub> 11,27
	Gef. » 73,94	» 9,17	» 5,09	» 11,35

b) *Mit p-Methoxyphenyl-glycidsäureester.*

In 20,145 l einer verd. wäßrigen Salzsäure, die 3,95 Mol HCl enthält, löst man 465 g (3,72 Mol) Cyclohexenyl-äthylamin, fügt 774 g p-Methoxyphenyl-glycidsäure-methylester hinzu und verrührt 48 Stunden bei 80—90° bis zur Beendigung der CO<sub>2</sub>-Entwicklung. p<sub>H</sub> der Lösung 3—4. Nach dem Erkalten gießt man von einer geringen Menge harzigen Nebenprodukts ab, klärt die farblose Lösung durch Verrühren mit etwas Tierkohle, filtriert, überschichtet die nunmehr klare Lösung mit etwas Äther und macht die Base mit konz. Pottaschelösung frei. Die zunächst ölige Abscheidung erstarrt nach kurzer Zeit zu feinen, nahezu farblosen Kristallen, die sich in der Hauptsache an der Grenzfläche der Ätherschicht ansammeln. Das so erhaltene rohe 1-p-Methoxybenzyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin wird nach 2-stündigem Stehen abgesaugt, mit Wasser und danach mit etwas Äther gewaschen und getrocknet. Rohausbeute 413 g, 40,3% d. Th. Nach dem Umkristallisieren aus verd. Methanol (1800 ccm Methanol, 2000 ccm Wasser) erhält man 373 g vom Schmp. 152°. Nach Schmp. und Mischschmp. identisch mit dem nach a) erhaltenen Produkt.

*1-p-Methoxybenzyl-N-methyl-10-oxy-dekahydro-isochinolin* (XXXV)

Eine kalt bereitete Lösung von 20 g XXXIII in 100 ccm techn. Ameisensäure (etwa 84-proc.) wird mit 8 g 30-proc. Formaldehydlösung versetzt und nach 2-stünd. Stehen 12 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Man verdampft danach die überschüssige Ameisensäure i. V., nimmt den Rückstand in Wasser auf, macht die Base mit Pottaschelösung frei und nimmt das sich abscheidende Öl mit Äther auf. Die nach dem Verdampfen des Äthers erhaltene ölige Base läßt sich im hohen Vakuum destillieren. Sdp. 160—165°/0,01; sehr hochviskoses Öl, das nach Lösen in wenig Petroläther kristallisiert. Schmp. 65—66°.

$C_{18}H_{27}O_2N$ (289,2)	Ber. C 74,68	H 9,41	N 4,84	OCH <sub>3</sub> 10,72
	Gef. » 74,47	» 9,32	» 4,90	» 10,63

Pikrat. Schmp. 153—156° (aus Methanol).

*1-(p-Oxybenzyl)-N-methyl-Δ<sup>9,10</sup>-oktahydro-isochinolin* (XXXVII)

11,1 g 10-Oxy-Vorstufe (XXXV) werden in 100 ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure 20 Min. bis zur Beendigung der Gasentwicklung gekocht. Beim Eingießen der erkalteten Lösung in Eiswasser scheidet sich eine zähe Paste

ab, die beim Stehen kristallin wird. Man saugt ab, wäscht mit wenig Eiswasser und kristallisiert aus Methanol/Äther um. Auf diese Weise werden 3,7 g des Hydrobromids der Base XXXVII vom Schmp. 235—237° erhalten.

$C_{17}H_{24}ONBr$ (338,3)	Ber. C 60,52	H 7,15	N 4,14	HBr 23,92
	Gef. » 60,51	» 6,60	» 4,28	» 23,80

Gibt mit dem nach Schnider und Grüssner<sup>15)</sup> hergestellten Salz gleicher Konstitution keine Depression.

### 3-Oxy-N-methyl-morphinan (XXIX)

150 g XXXV werden in 1500 ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure ( $d = 1,49-1,50$ ) gelöst und 6 Stunden gekocht. Darauf wird aus der hellgelb gefärbten Lösung die überschüssige Bromwasserstoffsäure i. V. bei 60—80° abdestilliert, der erhaltene Sirup in 300 ccm Methanol heiß gelöst und die so erhaltene Lösung unter Rühren mit 3 l Wasser verdünnt. Man überschiebt im Scheidetrichter mit Benzol-Butanol 1:1, macht die Base mit konz. Ammoniak frei und treibt die voluminöse amorphe Fällung durch Schütteln in die Benzol-Butanol-Schicht, was leicht vonstatten geht. Man trennt ab, schüttelt die wäßrige Schicht nochmals mit Benzol-Butanol durch, wäscht die vereinigten Lösungen zunächst mit Wasser, danach mit gesättigter Kochsalzlösung, filtriert durch Doppelfilter und verdampft danach die Lösungsmittel i. V. bei 50—60°. Der zurückbleibende, mit Kristallen durchsetzte Sirup wird mit 150 ccm Methanol aufgeköcht, bis alle sirupöse Substanz gelöst ist. Das nach dem Erkalten erhaltene farblose Kristallisat wird abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol und danach mit Äther gewaschen. Rohausbeute 41,2 g, 31% d. Th.; Schmp. 250—251° (aus Methanol).

Nach Schmp. und Mischschmp. identisch mit dem nach Schnider und Grüssner<sup>15)</sup> erhaltenen 3-Oxy-N-methyl-morphinan.

Die dunkelbraune Mutterlauge vom 3-Oxy-N-methyl-morphinan wird i. V. bei 40—50° zum Sirup verdampft und im Kolben mit 500 ccm Äther kräftig durchgeschüttelt, bis eine feine, anscheinend noch amorphe Verteilung des Sirups erreicht ist. Nach längerem Stehen im verschlossenen Kolben ist ein hellbrauner kristalliner Niederschlag entstanden, der abgesaugt und mit Äther gewaschen wird. Rohausbeute 38 g; Schmp. 187—193°. Durch sorgfältige fraktionierte Kristallisation aus Methanol lassen sich hieraus 20—25 g der reinen Verbindung vom Schmp. 197—198° abscheiden.

$C_{17}H_{23}ON$ (257,2)	Ber. C 79,34	H 9,01	N 5,45
	Gef. » 79,53	» 8,73	» 5,21

Durch Methylieren der Verbindung mit Diazomethan oder Phenyl-trimethylammoniumhydroxyd erhält man den zugehörigen 3-Methyläther vom Schmp. 97—99°; Sdp. 156°/0,005.

$C_{18}H_{25}ON$ (272,2)	Ber. C 79,36	H 9,27	N 5,15	OCH <sub>3</sub> 11,66
	Gef. » 79,17	» 9,14	» 5,50	» 11,33

Pikrat. Schmp. 196—197° (aus Methanol).