

## 187. Synthese von Morphinanen

(2. Mitteilung)<sup>1)</sup>

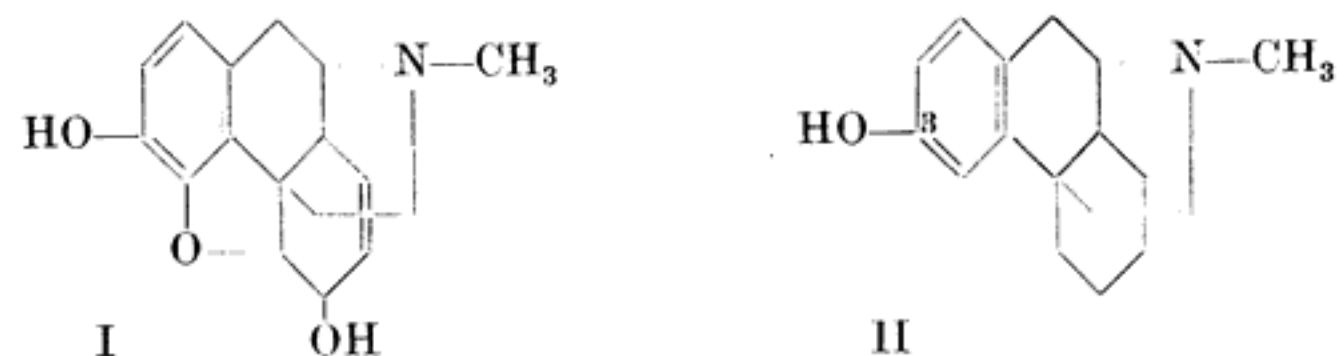
von **O. Schnider** und **J. Hellerbach**.

(11. VII. 50.)

Die dem Morphin (I) konstitutionell am nächsten stehende synthetische Verbindung, die man als Morphinan bezeichnet und welche das vollständige Kohlenstoffgerüst der Morphinium-Alkaloide enthält, wurde vor einigen Jahren von *Grewe* und Mitarb.<sup>2)</sup> hergestellt. Die weitere Entwicklung dieser Aufbaumethode für Phenanthren-derivate in unseren Laboratorien<sup>1)</sup> führte zu einer Anzahl von im aromatischen Kern bzw. am Stickstoff substituierten Verbindungen, von welchen das 3-Oxy-N-methyl-morphinan (II) eine ungewöhnlich starke analgetische Wirkung zeigt, die in klinischen Versuchen selbst die des Morphins an Intensität und Dauer übertrifft<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> 1. Mitt. *O. Schnider & A. Grüssner*, *Helv.* **32**, 821 (1949).

<sup>2)</sup> *R. Grewe* und Mitarbeiter, *Naturwiss.* **33**, 333 (1946); *Z. angew. Chemie*, **59**, 194 (1947); *A.* **564**, 161 (1949).

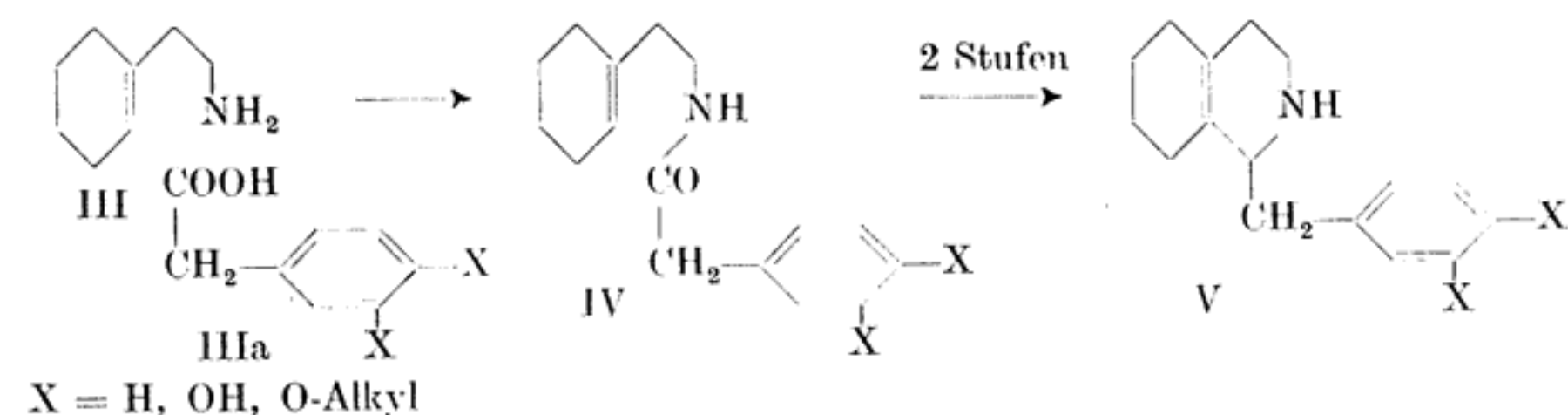


Diese wertvollen Eigenschaften der Verbindung II veranlassten uns zu einem eingehenden Studium der Ausbaumöglichkeiten der Synthese.

Bei den Synthesen von *Grewe* und Mitarb.<sup>1)</sup> und *Schnider & Grüssner*<sup>2)</sup> führte die Cyclisierung von 1-Benzyl-2-methyl-octahydroisochinolin, die ihrerseits aus 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolin hergestellt wurden, zu N-Methyl-morphinanen. Der Synthese von im aromatischen Ring disubstituierten N-Methyl-morphinanen stand die bekannte<sup>3)</sup> grosse Reaktionsfähigkeit der Dialkoxybenzyl-magnesiumhalogenide entgegen, welche sehr leicht zu dimolekularen Verbindungen führt.

Diese Schwierigkeiten veranlassten uns, einen neuen Weg zur Herstellung von 1-Benzyl-octahydroisochinolin (V) zu suchen, der uns zu den schon bekannten und darüber hinaus zu neuen Morphinan-Derivaten führen sollte.

Unter den Bildungsweisen der 1-Benzylisochinoline hat die klassische Methode der Wasserabspaltung aus acylierten  $\beta$ -Phenyläthylamin-derivaten<sup>4)</sup> die grösste Anwendung gefunden. Unseres Wissens wurde sie noch nicht zur Herstellung von substituierten Octahydroisochinolin der Formel V herangezogen. Der von uns geplante und in der Folge auch realisierte Weg wird durch die folgende Formelreihe skizziert:



Die bei der Kondensation von Cyclohexenyl-äthylamin (III) mit Arylessigsäuren IIIa gewonnenen Arylessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-

<sup>1)</sup> *R. Grewe* und Mitarbeiter, *Naturwiss.* **33**, 333 (1946); *Z. angew. Chem.*, **59**, 194 (1947); *A.* **564**, 161 (1949).

<sup>2)</sup> 1. Mitt. *O. Schnider & A. Grüssner*, *Helv.* **32**, 821 (1949).

<sup>3)</sup> *J. F. Kefford*, *Soc.* **1940**, 1209.

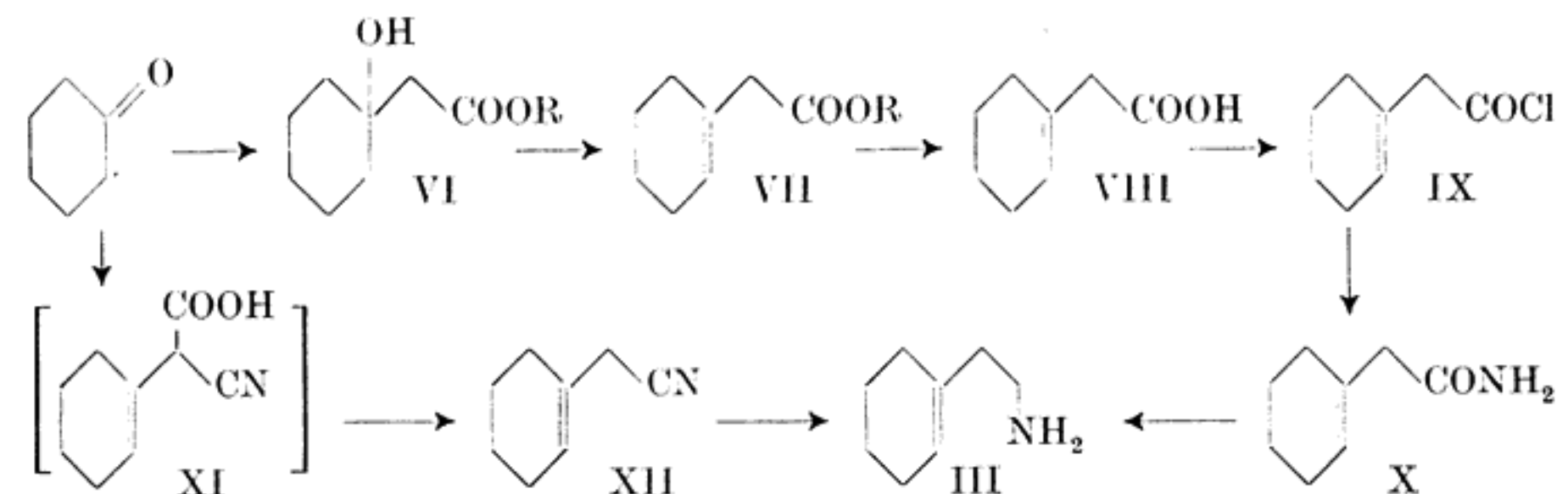
<sup>4)</sup> *A. Bischler & B. Napieralsky*, *B.* **26**, 1903 (1893); *A. Pictet & F. W. Kay*, *B.* **42**, 1976 (1909); *H. Decker*, *A.* **395**, 292 (1913). Weitere Literaturangaben siehe *W. Schlittler & J. Müller*, *Helv.* **31**, 914 (1948).

amide IV werden in die substituierten Hexahydroisochinoline übergeführt und diese zu den gewünschten Octahydroisochinolin V hydriert<sup>1)</sup>.

#### A. Synthese von Cyclohexen-(1)-yl-äthylamin (III).

Die Herstellung von Cyclohexenyl-äthylamin (III) gelingt nach verschiedenen Methoden:

1. Kondensation von Cyclohexanon mit Bromessigester führt über den Cyclohexanol-essigester (VI) zu Cyclohexenyl-essigester (VII), der beim Verseifen die Cyclohexenyl-essigsäure (VIII) liefert. Diese wird über das Säurechlorid IX in das Cyclohexenyl-acetamid (X) übergeführt, welches hierauf mit  $\text{LiAlH}_4$  zum Cyclohexenyl-äthylamin (III) reduziert wird.



Die Reduktion des in Äther sehr schwer löslichen Amids X lässt sich erst dann mit guten Ausbeuten durchführen, wenn das gut pulverisierte  $\text{LiAlH}_4$  zu einer Suspension des Amids in Äther in kleinen Portionen zugefügt wird.

2. Bei der Umsetzung von Cyclohexanon mit Cyanessigsäure in Gegenwart von Ammoniumacetat entsteht die Cyclohexenyl-cyanessigsäure (XI), die bei der Destillation im Wasserstrahlvakuum Kohlendioxid abspaltet und das Cyclohexenyl-acetonitril (XII) liefert. Die Reduktion des in Äther leicht löslichen Nitrils mit Lithiumaluminiumhydrid führt in guter Ausbeute zu dem gewünschten Amin III. Cyclohexyl-äthylamin konnte nicht nachgewiesen werden. Demgegenüber entsteht bei der Reduktion des Nitrils XII mit Natrium und Alkohol bzw. Natrium und flüssigem Ammoniak stets das Cyclohexyl-äthylamin.

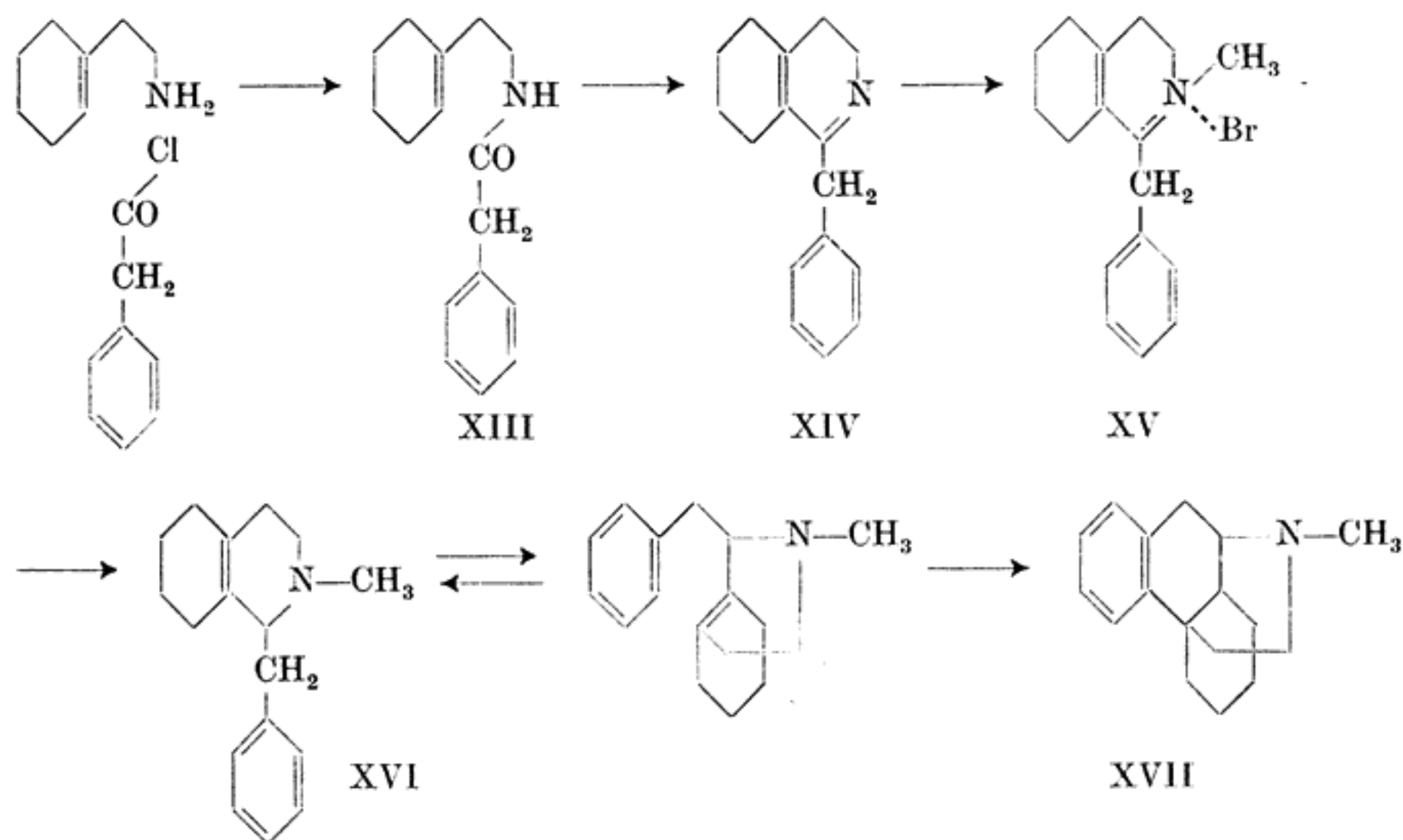
3. Am besten lässt sich das Amin III katalytisch durch Hydrierung des Cyclohexenylacetonitrils (XII) herstellen, wobei als Katalysator *Raney*-Kobalt verwendet wird. Im Gegensatz zu den beiden schon beschriebenen Darstellungsmethoden wurden hier neben Cyclohexenyl-äthylamin geringe Mengen Cyclohexyl-äthylamin isoliert. Bei geeigneter Wahl der Hydrierungsbedingungen konnte die Ausbeute an Cyclohexenyl-äthylamin (III) bis auf 90% gesteigert werden.

<sup>1)</sup> Schweiz. Patentanmeldung 47315 vom 29. 7. 1949.



Das Cyclohexenyl-äthylamin, das als Ausgangsprodukt für alle im aromatischen Kern substituierten Morphinane dienen kann, stellt eine wasserhelle, stabile, starke Base vom  $K_{p15}$  75–78° dar.

### B. Synthese von N-Methyl-morphinan.



Das Cyclohexenyl-äthylamin (III) wird durch Kondensation mit Phenyllessigsäurechlorid in theoretischer Ausbeute in das Phenyllessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid (XIII) übergeführt. Die Cyclisierung lässt sich sowohl mit Hilfe von Phosphorpentoxid wie Phosphoroxchlorid leicht durchführen; das dabei resultierende 1-Benzyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin (XIV) stellt ein hellgelbes, dickflüssiges Öl dar, das sofort weiter verarbeitet werden muss, da es sich bei längerem Stehen verändert. Es handelt sich dabei wohl um die bekannte<sup>1)</sup> Disproportionierung von im heterocyclischen Ring teilweise hydrierten Isochinolinen. Das wasserlösliche quaternäre Salz XV wird mit *Raney*-Nickel in Gegenwart von 1 Mol Kaliumhydroxyd hydriert. Das 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XVI) liefert ein Hydrochlorid, das mit dem auf anderem Weg<sup>2)</sup> hergestellten identisch ist.

Dadurch war der Anschluss an die früher durchgeführten Synthesen<sup>2)</sup> gefunden und gleichzeitig der Beweis erbracht, dass ein Ringschluss zwischen einer isolierten Doppelbindung und einer Säureamidgruppierung im Sinne der *Bischler-Napieralsky*-Synthese zu substituierten Hexa- bzw. Octahydro-isochinolinen führt.

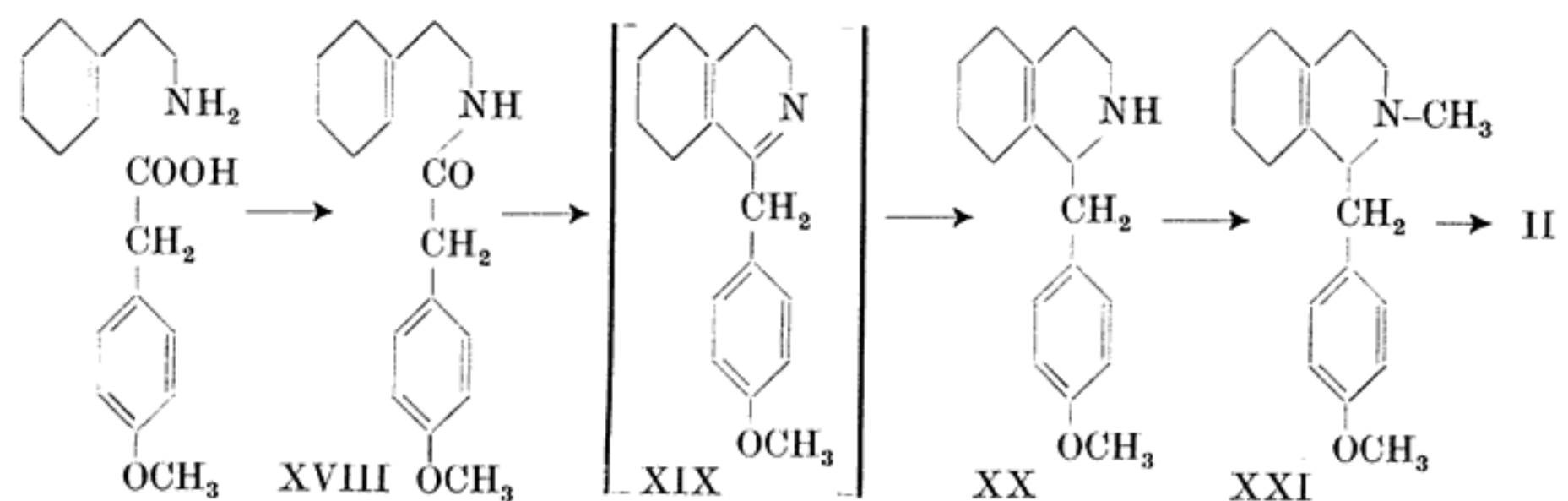
<sup>1)</sup> C. J. Brodrick & W. F. Short, Soc. 1949, 2587.

<sup>2)</sup> O. Schneider & A. Grüssner, loc. cit.; R. Grewe und Mitarbeiter, loc. cit.

Durch Erwärmen mit 100-proz. Phosphorsäure lässt sich das 1-Benzyl-2-methyl-octahydro-isochinolin (XVI) in das N-Methyl-morphinan (XVII) überführen, dessen Phosphat mit dem früher gewonnenen<sup>1)</sup> keine Schmelzpunktserniedrigung aufweist.

### C. Synthese von 3-Oxy-N-alkyl-morphinanen.

Die uns in erster Linie interessierende Synthese des 3-Oxy-N-methyl-morphinans (II), seiner Äther und Homologen wurde auf folgendem Weg ausgeführt:



Beim Erhitzen molarer Mengen von Cyclohexenyl-äthylamin und wasserfreier p-Methoxyphenyllessigsäure in Xylol entsteht das p-Methoxyphenyllessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid (XVIII), welches auch durch Kondensation von Cyclohexenyl-äthylamin mit p-Methoxyphenyllessigsäurechlorid erhalten werden kann.

Durch Erwärmen mit Phosphoroxchlorid oder Phosphorpentoxid wird das Amid zum 1-(p-Methoxybenzyl)-3,4,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin (XIX) cyclisiert. Da die Umsetzung mit Methylhalogeniden und die anschliessende Hydrierung des quartären Salzes nur unbefriedigend verläuft, wird die rohe Hexahydrobase XIX in Gegenwart von *Raney*-Nickel zum 1-(p-Methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XX) hydriert. Die für den weiteren Verlauf der Synthese nötige 9,10-Doppelbindung wird dabei nicht angegriffen.

Das p-Methoxybenzyl-octahydro-isochinolin (XX) wird in Methanol gelöst und bei Zimmertemperatur mit 40-proz. Formaldehydlösung versetzt. Nach ca. 2 Stunden wird das Reaktionsprodukt in Gegenwart von *Raney*-Nickel hydriert, wobei die Wasserstoffaufnahme wiederum nur 1 Mol beträgt. Das 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XXI) wird durch Destillation und Kristallisation des Oxalates gereinigt.

Für die weitere Umsetzung wird entweder das Oxalat selbst oder die daraus hergestellte Base durch Erwärmen mit 100-proz. Phosphorsäure bzw. mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure unter gleichzeitiger Ätherspaltung in das auch auf anderem Wege<sup>1)</sup> hergestellte 3-Oxy-

<sup>1)</sup> O. Schneider & A. Grüssner, loc. cit.; R. Grewe und Mitarbeiter, loc. cit.



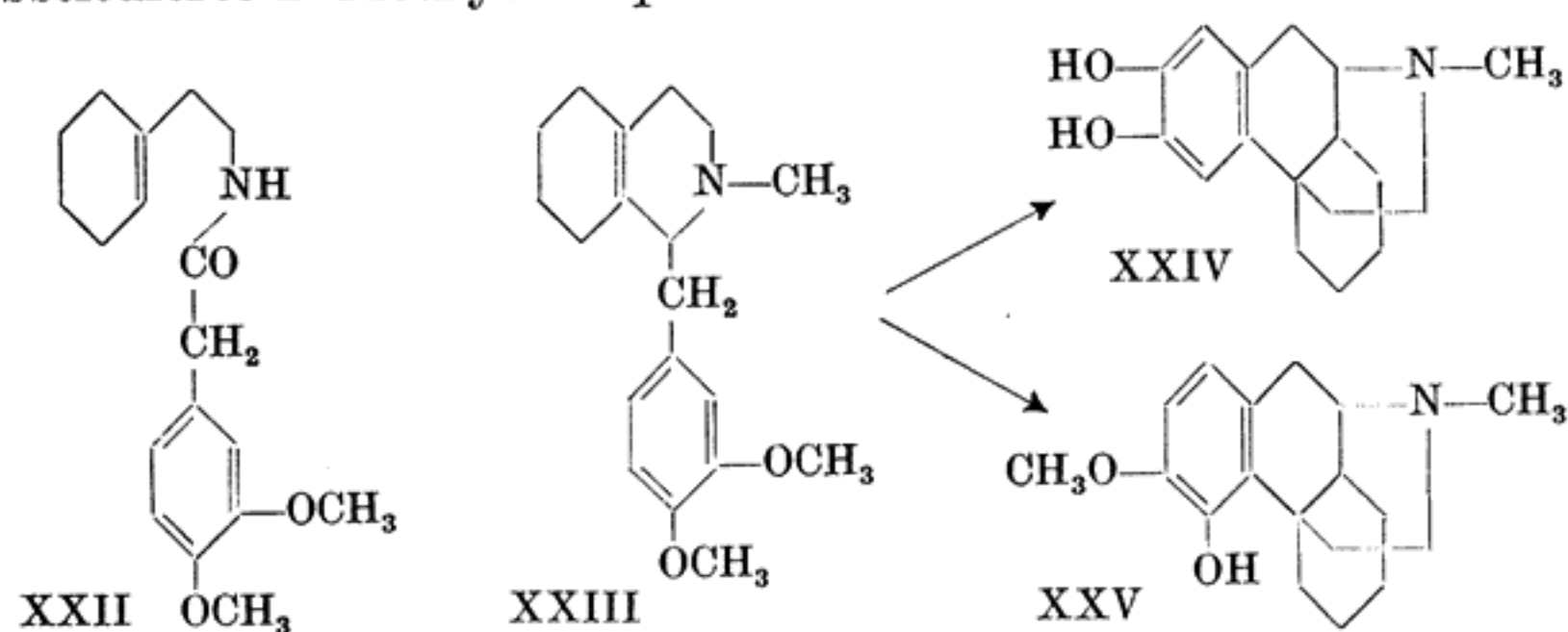
N-methyl-morphinan (II) vom Smp. 251—253° übergeführt. Die Identität der Base und ihrer Salze wurde durch Schmelzpunkte bewiesen. Aus den Mutterlaugen kann in sehr geringer Menge eine Verbindung der gleichen Bruttoformel  $C_{17}H_{23}ON$  vom Smp. 202—203° isoliert werden, die aber keine analgetische Wirkung besitzt<sup>1)</sup>.

Durch Behandlung des 3-Oxy-N-methyl-morphinans mit Diazomethan oder mit Phenyl-trimethyl-ammoniumhydroxyd erhält man das 3-Methoxy-N-methyl-morphinan. In ähnlicher Weise können auch andere Äther, z. B. der Allyl- und Benzyläther des 3-Oxy-N-methyl-morphinans gewonnen werden.

Die neue Methode erlaubt aber auch die Synthese von am Stickstoff durch andere Reste substituierten Morphinanen. Durch Allylierung des 1-(p-Methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XX) wird die entsprechende N-Allyl-, durch Benzylierung die N-Benzyl-Verbindung gewonnen. Bei der Cyclisierung gehen diese Verbindungen in das 3-Oxy-N-allyl- resp. 3-Oxy-N-benzyl-morphinan über, deren analgetische Wirkung gegenüber dem 3-Oxy-N-methyl-morphinan abgeschwächt ist.

#### D. Synthese von Dioxy-N-methyl-morphinanen.

Auf demselben Wege lassen sich im aromatischen Kern disubstituierte N-Methyl-morphinane herstellen:



Bei der Kondensation von Cyclohexenyl-äthylamin mit Homoveratrumsäure entsteht das Homoveratrumsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid (XXII). Dieses wird mit  $POCl_3$  oder  $P_2O_5$  zum 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-3,4,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin cyclisiert. Die anschließende Hydrierung der Hexahydrobase führt zum 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin, welches bei der Umsetzung mit 40-proz. Formaldehyd und nachheriger Hydrierung das 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XXIII) liefert. Bromwasserstoffsäure und

<sup>1)</sup> Ein isomeres 3-Oxy-N-methyl-morphinan mit guter analgetischer Wirkung wurde dagegen bei der Nacharbeitung der von *Schnider & Grüssner* (loc. cit.) beschriebenen Methode in den Mutterlaugen gefunden. Die Base schmilzt bei 234—237°, ihr Hydrobromid bei 240—243°.

Phosphorsäure cyclisieren beim Erwärmen die methylierte Octahydroverbindung XXIII zu einem Gemisch, das hauptsächlich aus 2,3-Dioxy-N-methyl-morphinan (XXIV) besteht<sup>1)</sup>.

Aus der mit Diazomethan behandelten Mutterlauge, die einen stark positiven *Gibbs*-Test<sup>2)</sup> aufweist, lassen sich über die Pikrate weitere Mengen des 2,3-Dioxy-N-methyl-morphinans (XXIV) als Dimethyläther und daneben in geringer Ausbeute das 3-Methoxy-4-oxy-N-methyl-morphinan (Tetrahydro-desoxy-codein) (XXV) isolieren. Eine Mischprobe mit dem aus dem Naturprodukt gewonnenen D,L-Tetrahydro-desoxy-codein<sup>3)</sup> ergab die Identität der beiden Verbindungen.

Das 2,3-Dioxy-N-methyl-morphinan hat sich bei der pharmakologischen Prüfung als analgetisch schwächer wirksam erwiesen als das 3-Oxy-N-methyl-morphinan.

Die pharmakologischen Prüfungen wurden in unserer Medizinischen Forschungsabteilung von Prof. D. K. *Fromherz* und Dr. B. *Pellmont* durchgeführt.

#### Experimenteller Teil<sup>4)</sup>.

##### A. Synthese von Cyclohexen-(1)-yl-äthylamin (III).

###### Cyclohexen-(1)-yl-acetamid (X).

Der Cyclohexanol-essigester (VI) wird nach der von *Natelson & Gottfried*<sup>5)</sup> beschriebenen Vorschrift hergestellt und durch Kochen mit Phosphoroxoxyd<sup>6)</sup> in Benzol in den ungesättigten Cyclohexenyl-essigsäure-äthylester (VII) übergeführt. Sdp. 98—100° (12 mm). Die daraus durch Verseifung mit verdünnter methylalkoholischer Natronlauge gewonnene Cyclohexen-(1)-yl-essigsäure (VIII)<sup>7)</sup>, Sdp. 140—142° (12 mm), wird mit Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid (IX) übergeführt, welches in ätherischer Lösung mit Ammoniak gesättigt<sup>8)</sup>, das Cyclohexen-(1)-yl-acetamid (X) vom Smp. 151° liefert.

###### Cyclohexenyl-acetonitril (XII).

340 g (4 Mol) Cyanessigsäure werden mit 392 g (4 Mol) Cyclohexanon und 15,6 g Ammonacetat in 200 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol während 5 Stunden gekocht, wobei das dabei sich abspaltende Wasser mit Hilfe eines Wasserabscheiders dem Reaktionsgemisch entzogen wird. Nach dem Abdestillieren des Benzols wird die zurückbleibende Cyclohexenyl-cyanessigsäure im Wasserstrahlvakuum von 50—70 mm langsam destilliert. Nach der zunächst heftigen Kohlendioxyd-Abspaltung destilliert das Nitril bei 130—140°. Das

<sup>1)</sup> *R. Grewe* und Mitarbeiter A. **564**, 161 (1949).

<sup>2)</sup> *H. D. Gibbs*, J. Biol. Chem. **72**, 649 (1927).

<sup>3)</sup> Wir danken Herrn Prof. *Grewe* für die Überlassung dieses Präparates, mit welchem er auch sein auf anderem Wege (A. **564**, 161 (1949)) hergestelltes Tetrahydro-desoxy-codein verglich.

<sup>4)</sup> Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

<sup>5)</sup> Am. Soc. **61**, 930 (1939).

<sup>6)</sup> Nach *Kon & Nargund*, Soc. **1932**, 2461; *Phalnikar & Nargund*, J. Ind. Chem. Soc., **14**, 736 (1937), erhält man bei Anwendung anderer Wasserabspaltungsmittel wie Thionylchlorid, Phosphoroxochlorid bzw. Kaliumhydrogensulfat Gemische mit grösseren Mengen an  $\alpha, \beta$ -unges. Ester.

<sup>7)</sup> *O. Wallach*, A. **343**, 51 (1905); **353**, 287 (1907); **360**, 31 (1908); **365**, 257 (1909).

<sup>8)</sup> *O. Wallach*, A. **353**, 292 (1907).



Destillat wird in Äther aufgenommen und durch Waschen mit Wasser von Spuren des Ammonacetats befreit. Nach Abdestillieren des Äthers destilliert das Cyclohexen-(1)-yl-acetonitril bei 90–93° (10 mm). Ausbeute 380 g (77% der Theorie).

### Cyclohexen-(1)-yl-äthylamin (III).

#### 1. Aus Cyclohexen-(1)-yl-acetamid (X).

Zu einer auf 0° abgekühlten und gut gerührten Suspension von 139 g Cyclohexenyl-acetamid (1 Mol) in 6000 cm<sup>3</sup> absolutem Äther werden unter Stickstoff portionenweise in ca. 15 Minuten 76 g (2 Mol) gut pulverisiertes Lithiumaluminiumhydrid zugegeben. Das Reaktionsprodukt wird über Nacht gerührt und dann 15 Minuten erwärmt. Nach der Zersetzung des Überschusses an Lithiumaluminiumhydrid mit Wasser wird die Ätherlösung abdekantiert und der Rückstand mit Äther gewaschen. Nach dem Trocknen der Ätherlösung mit wasserfreiem Kaliumcarbonat wird der Äther abdestilliert und das zurückbleibende Cyclohexenyl-äthylamin im Wasserstrahlvakuum destilliert. Sdp. 75–76° (10 mm). Ausbeute 82,5 g (66% der Theorie).

Das Hydrochlorid schmilzt unter Zersetzung bei 160–163°.

C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N, HCl	Ber. C 59,43	H 9,98	N 8,67%
	Gef. „ 59,38	„ 10,17	„ 8,73%

#### 2. Aus Cyclohexen-(1)-yl-acetonitril (XII).

a) mit Lithiumaluminiumhydrid: Zu einer Lösung von 42 g Lithiumaluminiumhydrid (1,1 Mol) in 2000 cm<sup>3</sup> absolutem Äther werden unter Stickstoff bei 0° 121 g Cyclohexen-(1)-yl-acetonitril in 800 cm<sup>3</sup> absolutem Äther bei gutem Rühren zugetropft und dann weitere 2 Stunden bei 0° gerührt. Nach der Zersetzung des Überschusses an Lithiumaluminiumhydrid mit Wasser und Zugabe von konz. NaOH bis zur völligen Klärung der Ätherlösung wird das Reaktionsprodukt wie in vorhergehendem Beispiel aufgearbeitet. Ausbeute 89,5 g (74% der Theorie).

b) katalytisch: 1 kg Cyclohexenyl-acetonitril wird in 2000 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und in Gegenwart von 250 g *Raney*-Kobalt<sup>1)</sup> im Autoklaven bei 60° unter einem Druck von 95 Atm. Wasserstoff hydriert. Nach der Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff wird die Hydrierung abgebrochen und der Katalysator abfiltriert. Der nach dem Abdestillieren des Methanols zurückbleibende Rückstand wird über eine Kolonne fraktioniert; nach einem kleinen Vorlauf destilliert das Cyclohexenyl-äthylamin bei 75–76° (10 mm). Ausbeute ca. 90%.

### B. Synthese von N-methyl-morphinan (XVII).

#### Phenyllessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid (XIII).

125 g Cyclohexenyl-äthylamin (1 Mol) in 250 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol werden unter Rühren und Eiskühlung mit 85 g (0,55 Mol) Phenyllessigsäurechlorid in 170 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol langsam versetzt. Man lässt das Reaktionsprodukt 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehen und erwärmt weitere 30 Minuten auf dem Wasserbad. Nach dem Abfiltrieren des Cyclohexenyl-äthylamin-hydrochlorides wäscht man die Benzollösung mit Natriumhydrogencarbonat und destilliert das Benzol ab; der Rückstand (123 g), der schnell erstarrt, besteht aus Phenyllessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid. Smp. 69–71°, aus Benzol-Petroläther.

Zur Analyse wird im Hochvakuum bei 160° (0,01 mm) Ölbadtemperatur destilliert.

C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> ON	Ber. C 78,97	H 8,70%	Gef. C 78,53	H 8,85%
------------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

#### 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XVI).

243 g (1 Mol) Phenyllessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid werden mit 730 g Phosphoroxypentoxid in 1200 cm<sup>3</sup> Benzol 45 Minuten erwärmt und dann 2 Stunden bei Zimmer-

<sup>1)</sup> Wir sind Herrn Dr. W. Guex für die Ausarbeitung dieser Stufe zu Dank verpflichtet.

temperatur stehen gelassen. Das Reaktionsprodukt wird darauf unter starker Kühlung mit Eis versetzt und der wässrige Teil vom Benzol, das nur kleine Mengen des Ausgangsproduktes enthält, getrennt. Die aus der wässrigen Lösung durch Zugabe von festem Kaliumhydroxyd bei 0° abgeschiedene Base wird in Äther aufgenommen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers bleiben 178 g eines hellgelben Öles zurück, das in 80 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Aceton bei 0° mit einer Lösung von 200 g Methylbromid in 300 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Aceton versetzt und bei Zimmertemperatur 12 Stunden stehen gelassen wird.

Der Rückstand, der nach dem Verjagen des Acetons im Vakuum zurückbleibt, wird in wenig Wasser gelöst und mit Äther ausgezogen. Die wässrige Lösung des quaternären Salzes wird nach Zugabe einer konz. Lösung von 56 g Kaliumhydroxyd in Methanol in Gegenwart von *Raney*-Nickel im Druckautoklaven unter 50 Atm. Wasserstoff hydriert. Das Hydrierungsprodukt nimmt man nach dem Abfiltrieren des Katalysators und weitgehendem Abdampfen des Methanols im Vakuum in Benzol auf und wäscht mit Wasser. Nach der üblichen Aufarbeitung siedet das 1-Benzyl-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisochinolin bei 106–108° (0,01 mm). Es werden 85,8 g eines gelben Öles gewonnen, dessen Hydrochlorid bei 195° schmilzt und dem Mischschmelzpunkt nach mit dem auf einem anderen Weg<sup>1)</sup> hergestellten Hydrochlorid des 1-Benzyl-2-methyl-octahydro-isochinolins identisch ist.

#### N-Methyl-morphinan (XVII).

Die Cyclisation des Benzyl-N-methyl-octahydro-isochinolins zu N-Methyl-morphinan wird auf dem bekannten Weg<sup>1)</sup> durchgeführt und liefert eine Base vom Sdp. 110° (0,04 mm), Phosphat Smp. 141–145°.

### C. Synthese von 3-Oxy-N-alkyl-morphinanen.

#### p-Methoxyphenyllessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid (XVIII).

a) Zu 125 g (1 Mol) Cyclohexenyl-äthylamin in 300 cm<sup>3</sup> Benzol wird bei 0° unter gutem Rühren innerhalb 30 Minuten eine Lösung von 92,3 g (0,5 Mol) p-Methoxyphenyllessigsäurechlorid in 92 cm<sup>3</sup> Benzol eingetropft. Die Reaktion setzt sofort ein und ist nach 2 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur beendet. Nach der bei der Herstellung von Phenyllessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid beschriebenen Aufarbeitung schmilzt das p-Methoxyphenyllessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 81–82°. Es werden 123 g erhalten, d. h. 90% der Theorie.

C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N	Ber. C 74,69	H 8,48%	Gef. C 74,55	H 8,51%
--	--------------	---------	--------------	---------

b) Zu demselben Produkt gelangt man in praktisch theoretischer Ausbeute, wenn man molekulare Mengen Cyclohexenyl-äthylamin und p-Methoxyphenyllessigsäure in Xylol am Rückfluss kocht, bis die theoretische Menge Wasser abgespalten und mit Hilfe eines Wasserabscheiders der Xylollösung entzogen ist.

#### 1-(p-Methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XX).

273 g (1 Mol) p-Methoxyphenyllessigsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid werden in 1000 cm<sup>3</sup> Benzol mit 307 g Phosphoroxypentoxid 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen giesst man das Reaktionsprodukt auf Eis und stellt den wässrigen Teil mit ca. 30-proz. Natronlauge alkalisch. Die abgeschiedene Base wird in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das nach dem Abdestillieren des Äthers zurückbleibende rohe 1-(p-Methoxybenzyl)-3,4,5,6,7,8-hexahydro-isochinolin wird in der 5fachen Menge Methylalkohol gelöst und in Gegenwart von 50 g *Raney*-Nickel bei Normaldruck hydriert.

Nachdem die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist, wird vom Katalysator abfiltriert und die methylalkoholische Lösung mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure schwach sauer gestellt. Darauf wird das Methanol im Vakuum abgedampft und der Rück-

<sup>1)</sup> R. Grewe und Mitarb.; O. Schneider & A. Grüssner, loc. cit.



stand aus Wasser kristallisiert. Man erhält 170 g (50% der Theorie) 1-(p-Methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-hydrobromid vom Smp. 198—199°.

$C_{17}H_{23}ON, HBr$	Ber. C 60,35	H 7,15	Br 23,62%
	Gef. ,, 60,02	„ 7,16	„ 23,51%

### 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XXI).

Aus einer Lösung von 338 g (1 Mol) 1-(p-Methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-hydrobromid in Wasser wird mit konz. Natronlauge die freie Base abgeschieden und in 600 cm<sup>3</sup> Methylalkohol gelöst. Die Lösung wird mit 90 cm<sup>3</sup> ca. 40-proz. Formalin versetzt, 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und hierauf nach Zugabe von 100 g *Raney*-Nickel hydriert. Die Hydrierung kommt nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff zum Stillstand. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators werden Methanol und Wasser unter Zusatz von Benzol im Vakuum abgedampft und das zurückbleibende Öl im Hochvakuum destilliert. Das 1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin siedet bei 117—119° (0,008 mm). Das Destillat wird in Aceton gelöst und mit der berechneten Menge Oxalsäure versetzt. Man erhält 235 g Oxalat, das aus Wasser oder Alkohol umkristallisiert bei 163—164° schmilzt. Ausbeute 65% der Theorie.

Hydrochlorid Smp. 149—151°. Der Mischschmelzpunkt mit dem entsprechenden Hydrochlorid von *Schnider & Grüssner*<sup>1)</sup> ergab keine Schmelzpunktserniedrigung.

### 3-Oxy-N-methyl-morphinan.

Das Oxalat wird durch Erwärmen mit 100-proz. Phosphorsäure in der von *Schnider & Grüssner*<sup>1)</sup> beschriebenen Weise mit den dort angegebenen Ausbeuten in das 3-Oxy-N-methyl-morphinan übergeführt, Smp. 251—253°; Hydrobromid Smp. 192—194°; Tartrat Smp. 147°.

Aus den Mutterlaugen kann in geringer Menge eine Verbindung der gleichen Bruttoformel isoliert werden. Die Base schmilzt bei 202—203°, das Hydrobromid bei 282—283°.

$C_{17}H_{23}ON, HBr$	Ber. C 60,35	H 7,15	Br 23,62%
	Gef. ,, 60,69	„ 7,23	„ 23,43%

### Äther des 3-Oxy-N-methyl-morphinans.

Beim Behandeln der Base mit Diazomethan oder Phenyl-trimethyl-ammoniumhydroxyd gewinnt man das 3-Methoxy-N-methyl-morphinan vom Smp. 81—83°; Hydrobromid Smp. 91—93°<sup>2)</sup>.

Das auf ähnliche Weise gewonnene 3-Allyloxy-N-methyl-morphinan-hydrobromid kristallisiert mit Kristallwasser und schmilzt bei 76—77°.

$C_{20}H_{27}ON, HBr, 2 H_2O$	Ber. C 57,99	H 7,74	Br 19,30%
	Gef. ,, 58,52	„ 7,81	„ 18,97%

Das 3-Benzoyloxy-N-methyl-morphinan-hydrobromid schmilzt bei 223—224°.

$C_{24}H_{29}ON, HBr, 2 H_2O$	Ber. C 62,06	H 7,38	Br 17,21%
	Gef. ,, 62,42	„ 7,41	„ 17,32%

### 3-Oxy-N-allyl-morphinan-hydrobromid.

Man löst die aus 68 g 1-(p-Methoxybenzyl)-octahydro-isochinolin-hydrobromid abgeschiedene Base in Benzol und fügt 25 g Allylbromid zu. Die Umsetzung findet unter Selbsterwärmung statt. Nach dem Abnutschen des ausgefallenen Hydrobromides des Ausgangsmaterials wird das 1-(p-Methoxybenzyl)-2-allyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin durch Einengen und Destillieren gewonnen. Es siedet bei 116—120° (0,005 mm). Die Base wird in ein bei 164—166° schmelzendes Hydrobromid übergeführt.

$C_{20}H_{27}ON, HBr$	Ber. C 63,48	H 7,46	Br 21,12%
	Gef. ,, 63,40	„ 7,68	„ 21,07%

<sup>1)</sup> Loc. cit.

<sup>2)</sup> O. *Schnider & A. Grüssner*, loc. cit.

25 g 1-(p-Methoxybenzyl)-2-allyl-octahydro-isochinolin werden mit 125 cm<sup>3</sup> 100-proz. Phosphorsäure während 3 Tagen auf 130° erwärmt. Die beim Verdünnen mit Wasser erhaltene Lösung wird mit Ammoniak schwach alkalisch gestellt, die ausgeschiedene Base in Benzol aufgenommen und von diesem durch Einengen befreit. Durch Neutralisieren mit verdünnter Bromwasserstoffsäure, Einengen und Umlösen aus Alkohol-Äther wird das 3-Oxy-N-allyl-morphinan-hydrobromid vom Smp. 234—236° gewonnen.

$C_{19}H_{25}ON, HBr$	Ber. C 62,62	H 7,20	Br 21,94%
	Gef. ,, 62,54	„ 7,19	„ 21,79%

### 3-Oxy-N-benzyl-morphinan-hydrobromid.

Auf analoge Weise gelangt man über das 1-(p-Methoxybenzyl)-2-benzyl-octahydro-isochinolin-hydrochlorid vom Smp. 192° zum 3-Oxy-N-benzyl-morphinan-hydrobromid vom Smp. 261—262°.

$C_{23}H_{27}ON, HBr, H_2O$	Ber. C 63,87	H 6,99	Br 18,50%
	Gef. ,, 64,17	„ 6,90	„ 18,54%

## D. Synthese von 2,3-Dioxy-N-methyl-morphinan (XXIV) und 3-Methoxy-4-oxy-N-methyl-morphinan (D,L-Tetrahydro-desoxy-codein) (XXV).

### Homoveratrumsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid (XXII).

125 g (1 Mol) Cyclohexenyl-äthylamin werden mit 196 g (1 Mol) Homoveratrumsäure in 1000 cm<sup>3</sup> absolutem Xylol gekocht, wobei das abgespaltene Wasser durch einen Wasserabscheider dem Reaktionsgemisch entzogen wird. Nach der Abspaltung von 18 cm<sup>3</sup> Wasser kristallisiert das Amid nach dem Abkühlen in langen Nadeln, die abgenutscht und mit Petroläther gewaschen werden. Das rohe Homoveratrumsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid ist nahezu analysenrein und schmilzt, aus Benzol-Petroläther umkristallisiert, bei 96°. Ausbeute 266,6 g d. h. 88% der Theorie.

$C_{18}H_{25}O_3N$	Ber. C 71,27	H 8,30%	Gef. C 71,39	H 8,37%
--------------------	--------------	---------	--------------	---------

### 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin.

303 g (1 Mol) Homoveratrumsäure-(cyclohexenyl-äthyl)-amid werden in 1200 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und mit 184 g (1,2 Mol) Phosphoroxychlorid 3 Stunden am Rückfluss gekocht, wobei sich ein Phosphat allmählich kristallin abscheidet. Zur Vervollständigung der Kristallisation lässt man das Reaktionsprodukt noch 2 Stunden bei 0° stehen und nutscht dann ab. Der kristalline Rückstand wird in Wasser gelöst, bei 0° mit 30-proz. Kalilauge alkalisch gestellt und die ausgeschiedene Base<sup>1)</sup> in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand in 1000 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 80 g *Raney*-Nickel hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird das Methanol abdestilliert und der Rückstand in Isopropylalkohol gelöst. Bei der Zugabe von 48-proz. Bromwasserstoffsäure kristallisieren 185 g (50% der Theorie) des 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-hydrobromids aus. Smp. 235—236° aus Methanol-Äther; Hydrochlorid Smp. 198—200° aus Alkohol-Äther.

$C_{18}H_{25}O_2N, HCl$	Ber. C 66,75	H 8,09%	Gef. C 66,87	H 8,27%
-------------------------	--------------	---------	--------------	---------

### 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (XXIII).

Die aus 368 g 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-hydrobromid gewonnene freie Base wird in 400 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit 110 cm<sup>3</sup> 40-proz. Formalin über Nacht stehen gelassen. Nach der Zugabe von weiteren 400 cm<sup>3</sup> Methanol und 110 g *Raney*-Nickel wird unter Normaldruck hydriert. Die Aufarbeitung erfolgt nach der bei der Herstellung von p-Methoxybenzyl-2-methyl-octahydro-isochinolin angegebenen Vorschrift.

<sup>1)</sup> Zu derselben Hexahydrobase gelangt man, wenn man das Amid 45 Minuten mit Phosphorpentoxyd in Benzol auf 90° erwärmt.

Das Hydrierungsprodukt siedet im Hochvakuum bei 135° (0,001 mm). Das Destillat wird in Isopropylalkohol gelöst und mit wasserfreier Oxalsäure versetzt; nach Zugabe von Äther bis zur beginnenden Trübung kristallisieren 300 g 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-oxalat vom Smp. 125—127°. Ausbeute an Oxalat 76% der Theorie.

Hydrobromid Smp. 188—189° aus Aceton-Äther.

$C_{15}H_{27}O_2N$ , HBr	Ber. C 59,68	H 7,38	Br 20,90%
	Gef. „ 59,80	„ 7,51	„ 20,82%

2,3-Dioxy-N-methyl-morphinan (XXIV) und 3-Methoxy-4-oxy-N-methyl-morphinan (DL-Tetrahydro-desoxy-codein) (XXV).

15,3 g 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-2-methyl-octahydro-isochinolin werden mit 46 cm<sup>3</sup> 100-proz. Phosphorsäure 48 Stunden auf 140° erwärmt und anschliessend nach Zugabe von 130 cm<sup>3</sup> Wasser 8 Stunden (Ölbadtemperatur) am Rückfluss gekocht. Die wässrige Lösung wird bei 0° mit konz. Ammoniak schwach phenolphthalein-alkalisch gestellt und mit viel Äther ausgezogen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers bleiben 14,3 g eines amorphen Produktes zurück, das in Aceton gelöst und mit Salicylsäure versetzt 5,3 g 2,3-Dioxy-N-methyl-morphinan-salicylat (Smp. 176—180°) liefert. Die aus dem Salicylat gewonnene Base schmilzt nach dem Umlösen aus Essigester bei 246—247°.

Zur Analyse wird das Präparat im Hochvakuum bei 160° sublimiert.

$C_{17}H_{23}O_2N$	Ber. C 74,69	H 8,48	N 5,13%
	Gef. „ 74,58	„ 8,57	„ 5,36%

Hydrobromid, aus Alkohol-Äther, Smp. 248—250°			
$C_{17}H_{23}O_2N$ , HBr	Ber. C 57,63	H 6,83	Br 22,56%
	Gef. „ 57,73	„ 6,97	„ 22,44%

Die Mutterlaugen des Salicylates werden mit verdünntem Ammoniak schwach alkalisch gestellt, mit Äther ausgezogen und die eingedampfte Ätherlösung mit einem Überschuss an Diazomethan veräthert. Das Reaktionsprodukt, das im Hochvakuum bei ca. 130° (0,001 mm) siedet, wird mit Pikrinsäure in Alkohol behandelt, wobei sich das 2,3-Dimethoxy-N-methyl-morphinan-pikrat vom Smp. 211° abscheidet. Aus den Mutterlaugen des Pikrates erhält man bei der Spaltung eine Base, die einen starken Gibbs-Test aufweist und die im Kragenkolben bei 125° (Ölbadtemperatur) bei 0,001 mm destilliert. Das Destillat liefert beim Anreiben mit Petroläther nach Animpfen mit dem natürlichen DL-Tetrahydro-desoxy-codein Kristalle, die die von *Grewe* beschriebenen Eigenschaften zeigen.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. H. Waldmann) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Cyclohexen-(1)-yl-äthylamin wird aus Cyclohexenyl-acetonitril oder Cyclohexenyl-acetamid gewonnen. Es dient als Ausgangsprodukt zur Herstellung von 1-Benzyl-, 1-(p-Methoxybenzyl)-, 1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin.

Diese Basen werden am Stickstoff alkyliert und hierauf zu N-Methyl-morphinan, 3-Oxy-N-methyl-morphinan, 3-Oxy-N-allyl-morphinan, 3-Oxy-N-benzyl-morphinan und 2,3-Dioxy-N-methyl-morphinan cyclisiert.

Das 3-Oxy-N-methyl-morphinan wird in den Methyl-, Allyl- und Benzyläther übergeführt.