

## 14-Alkyl-substituierte Morphin-Derivate

Wilhelm Fleischhacker\* und Bernd Richter

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien,  
Währingerstr. 10, A-1090 Wien

Eingegangen am 23. Oktober 1978

Durch Claisen-Eschenmoser-Umlagerung von **1** erhält man **2b**, das mit  $\text{LiAlH}_4$  in das 14-[2-(Dimethylamino)ethyl]codeinon-acetal **2d** übergeführt werden kann. Daraus entsteht mit  $\text{CH}_3\text{I}$  das 14,17-Ethanonorcodeinon-acetal-methiodid **4a**, das durch Reduktion mit  $\text{LiEt}_3\text{H}$  in sehr guter Ausbeute das 14-Ethylcodeinon-acetal **2g** liefert, von dem eine Anzahl von Derivaten mit pharmakologischer Bedeutung synthetisiert wurden. Darüber hinaus wird der Beweis für die Absolutkonfiguration an C-14 des schon früher beschriebenen 14-Methyldihydrocodeinons sowie von dessen Vorstufen und Derivaten erbracht.

### 14-Alkyl-substituted Morphine Derivatives

Claisen-Eschenmoser rearrangement of **1** resulted in the generation of the amide **2b**, which is reduced by  $\text{LiAlH}_4$  to 14-[2-(dimethylamino)ethyl]codeinone acetal **2d**. Treatment with  $\text{CH}_3\text{I}$  leads to 14,17-ethanonorcodeinone acetal methiodide **4a**, which undergoes  $\text{LiEt}_3\text{H}$ -reduction to give 14-ethylcodeinone acetal **2g**. This is transformed into a number of derivatives of pharmacological interest. Moreover the absolute configuration at C-14 of the known 14-methyldihydrocodeinone as well as of its precursors and derivatives is proved.

## Einleitung

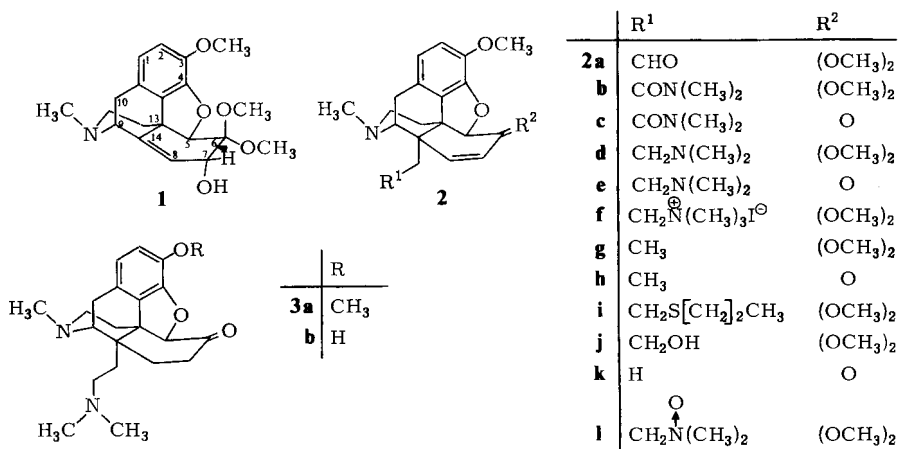
In einer früheren Arbeit haben wir die Darstellung von 14-Methyl-Derivaten des Morphins beschrieben<sup>1)</sup>. Bei orientierenden pharmakologischen Prüfungen zeigte sich, daß der Ersatz des Wasserstoffs am C-14 durch die Methylgruppe die analgetische Wirkung etwa um das Hundertfache steigert, so daß ein erhebliches Interesse an homologen 14-Alkyl-Derivaten, insbesondere an 14-Ethylmorphinen gegeben war.

Da die Synthese der 14-Methylmorphine über das 7,14-Cyclodihydrocodeinon<sup>2)</sup> durch reduktive Öffnung des Cyclopropanringes und anschließende Ringerweiterung erfolgt, mußte für die Darstellung von höheren 14-Alkyl-Derivaten nach einem grundsätzlich andersartigen Konzept vorgegangen werden. Als Ausgangsverbindung bot sich besonders das aus Thebain in zwei Stufen zugängliche 7-Hydroxyneopinon-dimethylacetal (**1**)<sup>3)</sup> an, von dem zu erwarten war, daß es bei der Claisen-Umlagerung mit Ethylvinylether<sup>4, 5)</sup> das 14-(Formylmethyl)codeinon-dimethylacetal (**2a**) liefert, welches durch Reduktion das 14-Ethyl-Derivat **2g**, durch Wittig-Olefinierung und eventuelle Hydrierung die verschiedensten 14-Alkylcodeinone sowie durch Decarbonylierung sogar das 14-Methylcodeinon-dimethylacetal zugänglich machen sollte.

## Ergebnisse und Diskussion

Die Einwirkung von Ethylvinylether auf **1** in Gegenwart von Quecksilber(II)-acetat<sup>5)</sup> brachte allerdings überhaupt keine Umsetzung. Andererseits zeigte sich aber, daß die „Amid-

Claisen-Umlagerung<sup>6,7)</sup> an der gleichen Verbindung das Amid **2b** in ausgezeichneter Ausbeute liefert, wenn man dafür sorgt, daß das gebildete Methanol durch einen kontinuierlichen Strom von trockenem Stickstoff ausgetrieben wird.

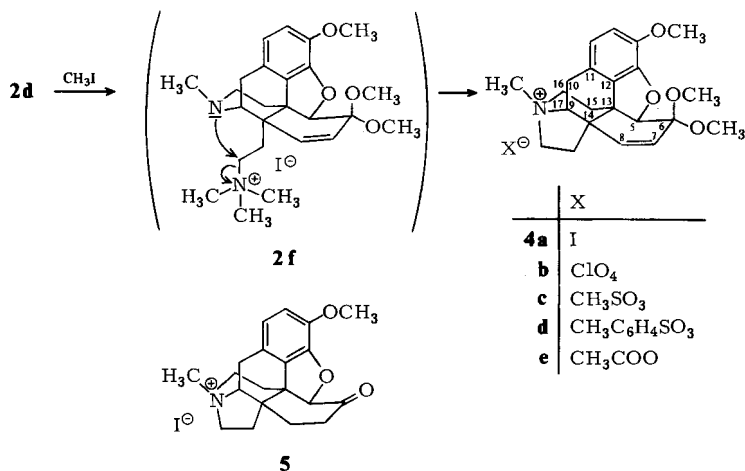


Da die Claisen-Umlagerung stereospezifisch<sup>4,8)</sup> ist und der Alkylsubstituent von der Seite der Hydroxylgruppe her eintritt, und da auch die Konfiguration am C-7 von **1** eindeutig feststeht<sup>3)</sup>, ist die  $\beta$ -Stellung<sup>9)</sup> der (Dimethylcarbamoyl)methyl-Seitenkette in **2b** gesichert. Der Versuch, das zu **1** am C-7 epimere (7*S*)-7-Hydroxycinepinon-dimethylacetal<sup>3)</sup> in analoger Reaktion umzusetzen, scheiterte. Die Betrachtung des Dreiding-Modells läßt auch erkennen, daß der erforderliche cyclische Übergangszustand mit einer Vierzentren-Überlappung<sup>10)</sup> ein Umklappen des Ringes C in eine energiereichere Konformation zur Voraussetzung hätte.

Die Reduktion des Amids **2b** mit LiAlH<sub>4</sub> führte in hervorragender Ausbeute zu dem Acetal **2d**, das durch saure Hydrolyse in das entsprechende  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **2e** umgewandelt wurde. Während die Doppelbindung 7,8 in **2d** nicht abgesättigt werden konnte, ergab **2e** bei der katalytischen Hydrierung das 14 $\beta$ -[2-(Dimethylamino)ethyl]dihydrocodeinon (**3a**), welches durch Behandlung mit konz. HBr bei 125 °C das entsprechende Morphinon-Derivat **3b** lieferte.

Da bekannt ist, daß 14-Methylmorphin-Derivate am Stickstoff nicht alkylierbar sind<sup>11)</sup>, war geplant, durch Quartärisierung des catenalen Stickstoffs in **2d** mit CH<sub>3</sub>I die Verbindung **2f** darzustellen. Diese sollte nach Überführung in die entsprechende quartäre Base durch Hofmann-Abbau die 14-Vinyl-Verbindung ergeben, von der aus durch katalytische Hydrierung das 14 $\beta$ -Ethylcodeinon-dimethylacetal (**2g**) zugänglich sein müßte.

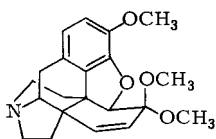
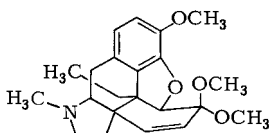
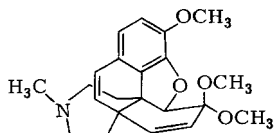
Bei der Umsetzung von **2d** mit CH<sub>3</sub>I in Methanol bei Raumtemperatur ließ sich ein quartäres Iodid isolieren, das aus Wasser umkristallisiert werden konnte. Da im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum das Signal einer tertiären N-Methylgruppe fehlte und auch nur das Singulett einer einzigen quartären N-Methylgruppe vorhanden war, stand fest, daß es sich nicht um das erwartete **2f**, sondern nur um die Verbindung **4a** handeln konnte. Sie entsteht über das nicht isolierbare **2f** durch nucleophilen Angriff des tertiären Stickstoffs am  $\beta$ -C-Atom der Seitenkette und Eliminierung von Trimethylamin, das zum Teil bei der Reaktion entweicht und zum Teil von überschüssigem CH<sub>3</sub>I zu Tetramethylammonium-iodid quartärisiert wird; es bleibt beim



Umkristallisieren aus Wasser in Lösung und ist daher von **4a** leicht abtrennbar. In einer analogen Reaktion kann aus **3a** und CH<sub>3</sub>I das Dihydroketon **5** gewonnen werden.

Die Verbindungen **4** und **5** repräsentieren einen neuen, bisher noch nicht bekannten Strukturtyp, der die Charakteristika der Codeinon- und der Metacodeinon-Reihe in sich vereint. Außerdem ermöglicht er durch Eliminierung des quartären Stickstoffs vom C-9 beim Hofmann-Abbau den Zugang zu Verbindungen mit einem neuen Ringsystem (z. B. **8**), die auch pharmakologisches Interesse für sich beanspruchen dürfen. Darüber wird an anderer Stelle ausführlicher berichtet werden<sup>11)</sup>.

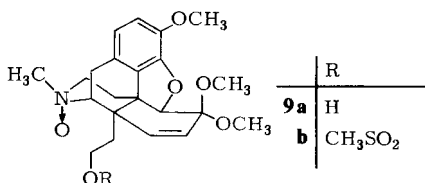
In erster Linie waren wir natürlich bestrebt, durch Entmethylierung von **4** die tertiäre Base **6** zugänglich zu machen. In der Literatur ist eine Reihe von Methoden zur Entmethylierung quartärer Ammoniumsalze beschrieben, die wir mit wechselndem Erfolg an **4a** erproben. So führten sowohl die Einwirkung von LiAlH<sub>4</sub> in Ether<sup>12)</sup> bzw. von Natrium-dihydridobis(2-methoxyethoxy)aluminat in Toluol als auch das Erhitzen mit 2-Aminoethanol<sup>13)</sup> und die thermische Zersetzung des entsprechenden Acetats (**4e**)<sup>14)</sup> nur zum Hofmann-Abbauprodukt **8**<sup>11)</sup> in schlechter Ausbeute. Einzig und allein nach der Methode von Hutchins et al.<sup>15)</sup> unter Verwendung von Lithium-propanthiolat in HMPT erhielten wir neben dem Thioether **2i** auch **6**, allerdings in vollkommen unbefriedigender Menge.

**6****7****8**

Schließlich ergab der Versuch, die Entmethylierung von **4a** nach Cooke et al.<sup>16)</sup> mit Lithium-triethylborhydrid in THF zu erreichen, überraschenderweise das ursprünglich angestrebte 14-Ethylcodeinon-acetal **2g** in hervorragender Ausbeute. In einer Nebenreaktion entsteht durch gleichzeitige Abspaltung der aromatischen Methoxylgruppe das entsprechende Morphinacetal **10a** in einem Ausmaß von etwa 5%.

Da bei der Reduktion von **4a** natürlich auch das isomere 13-Ethylmetacodeinon-acetal **7** entstanden sein konnte, mußte diese Alternativstruktur ausgeschlossen werden. Zu diesem Zweck wurde eine strukturbeweisende Synthese von **2g** erarbeitet, die jedoch wesentlich weniger ökonomisch ist.

Als Ausgangssubstanz dient das 14 $\beta$ -(2-Hydroxyethyl)codeinon-dimethylacetal (**2j**), dessen Gewinnung durch Reduktion von **2b** in anderem Zusammenhang beschrieben werden wird<sup>11)</sup>. **2j** sollte nach Tosylierung bzw. Mesylierung der primären alkoholischen Hydroxylgruppe und anschließende Reduktion **2g** ergeben. Bei dem Versuch, das entsprechende Tosylat bzw. Mesylat herzustellen, zeigte sich jedoch, daß dieses nicht isolierbar ist und sofort durch innere Alkylierung am Stickstoff in das quartäre Salz **4c** bzw. **4d** übergeht; die Isolierung gelang in Form des Perchlorats **4b**. Zur Vermeidung dieser unerwünschten Reaktion wurde eine Minderung der Nucleophilie des Stickstoffs angestrebt und durch Behandlung von **2j** mit 3-Chlorperbenzoesäure das entsprechende *N*-Oxid **9a** synthetisiert. Von diesem konnte auf dem üblichen Wege ein Mesylat **9b** gewonnen werden, das bei der Reduktion mit  $\text{LiEt}_3\text{H}$ <sup>17)</sup> das 14-Ethyl-Derivat **2g** lieferte; es stimmt mit dem durch Umsetzung von **4a** mit  $\text{LiEt}_3\text{H}$  erhaltenen Produkt überein.

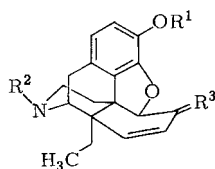


Schließlich sollte noch abgeklärt werden, ob nicht auch der Emde-Abbau von **4a** mit  $\text{Na}(\text{Hg})$  einen Alternativweg zu dem 14-Ethyl-Derivat **2g** darstellt; es konnte jedoch nur eine Umsetzung von etwa 10% erzielt werden.

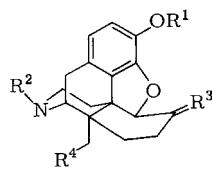
In dem Bestreben, einen Zugang zum 14-Vinylcodeinon-dimethylacetal zu finden, versuchten wir den Cope-Abbau am catenalen *N*-Oxid von **2d** vorzunehmen. Bei der Behandlung von **2d** mit 3-Chlorperbenzoesäure zeigte sich, daß tatsächlich nur die Dimethylamino-Gruppe zum *N*-Oxid reagiert und der Piperidin-Stickstoff unangegriffen bleibt, so daß ausschließlich **2l** entsteht. Dieses liefert allerdings beim Erhitzen auf 160°C das auch durch Hofmann-Abbau von **4a** zugängliche **8** in einer Ausbeute von 66%. Durch Eluieren des Rückstandes mit Wasser und Fällung mit  $\text{NaClO}_4$  konnte noch **4b** in einer Ausbeute von 25% isoliert werden. Offensichtlich stellt **4** das Zwischenprodukt bei der Bildung von **8** aus **2l** dar.

Ausgehend von **2g** wurde eine Anzahl von Derivaten für die pharmakologische Prüfung auf analgetische Wirkung hergestellt. Für diesen Zweck kommt den Derivaten mit phenolischer Hydroxylgruppe am C-3 das größte Interesse zu. Da 14-Alkylmorphine keine Säure-Umlagerung erleiden können, ist die Gewinnung durch Erhitzen mit konz.  $\text{HBr}$  auf 125°C möglich. Außerdem war auch die Einführung von Antagonisten-Seitenketten am Stickstoff anstelle der Methylgruppe vorgesehen. Bei der dazu im ersten Schritt notwendigen *N*-Demethylierung ergaben sich allerdings Probleme, als sich zeigte, daß 14-Ethylcodeinon-Derivate nicht nur schwierig *N*-alkylierbar, sondern auch kaum *N*-acylierbar sind. So konnte mit den üblichen *N*-Demethylierungsreagentien, wie beispielsweise Chlorameisensäure-2,2,2-trichlorethylester<sup>18)</sup> keine Umsetzung erzielt werden. Lediglich nach der klassischen v. Braun-

Methode mit BrCN in  $\text{CHCl}_3$  gelang ausgehend von **2g** die Herstellung des Cyanamids **10c**. Dabei konnte der Austausch der  $\beta$ -ständigen<sup>9)</sup> acetalischen Methoxylgruppe gegen Ethoxyl beobachtet werden, wenn die Reaktion in Chloroform ausgeführt wurde, welches mit Ethanol stabilisiert war. Wie ein Modellversuch zeigte, erfolgt die partielle Umacetalisierung nur in Anwesenheit von BrCN. Die sterische Zuordnung der Alkoxygruppen erfolgte nach *Rapoport et al.*<sup>19)</sup>.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>10a</b>	H	CH <sub>3</sub>	(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>b</b>	H	CH <sub>3</sub>	O
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	CN	OCH <sub>3</sub> , OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ( $\beta$ )
<b>d</b>	CH <sub>3</sub>	CN	(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	CN	O
<b>f</b>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub> , OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ( $\beta$ )
<b>g</b>	CH <sub>3</sub>		OCH <sub>3</sub> , OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ( $\beta$ )
<b>h</b>	CH <sub>3</sub>		O



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>11a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>3</sub>
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H, OH( $\alpha$ )	CH <sub>3</sub>
<b>d</b>	CH <sub>3</sub>	CN	O	CH <sub>3</sub>
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	H	H, OH( $\alpha$ )	CH <sub>3</sub>
<b>f</b>	Ac	H	H, OAc( $\alpha$ )	CH <sub>3</sub>
<b>g</b>	CH <sub>3</sub>	H	O	CH <sub>3</sub>
<b>h</b>	H	H	O	CH <sub>3</sub>
<b>i</b>	Ac	H	O	CH <sub>3</sub>
<b>j</b>	H	CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>3</sub>
<b>k</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	H
<b>l</b>	CH <sub>3</sub>		O	CH <sub>3</sub>

Da die Entfernung der *N*-Cyan-Gruppe durch Hydrolyse nicht zu erreichen war, wurde sie durch Reduktion mit Natrium-dihydridobis(2-methoxyethoxy)aluminat bewerkstelligt.

Die Stereospezifität der Einführung des (Dimethylcarbamoyl)methyl-Restes bei der Amid-Claisen-Reaktion an **1** eröffnete noch die Möglichkeit, die Konfiguration am C-14 des schon früher beschriebenen 14-Methyldihydrocodeinons (**11k**)<sup>1)</sup> sowie auch der Vorstufen 7,14-Cyclodihydrocodeinon<sup>2)</sup> und 14-Methyldihydro-*C*-norcodeinon<sup>1)</sup> eindeutig zu beweisen. Dazu wurde das Amid **2b** mit  $\text{NaAlH}_4$  zum Aldehyd **2a** reduziert<sup>11)</sup>, der nach Decarbonylierung mit Tris(triphenylphosphin)rhodium(I)-chlorid<sup>20)</sup> und durch saure Aufarbeitung in das 14-Methyl-Derivat **2k** übergeführt werden konnte. Schließlich ergab die katalytische Hydrierung **11k**, das sich mit einem aus 7,14-Cyclodihydrocodeinon hergestellten Produkt als übereinstimmend erwies. Damit sind die 14 $\beta$ -Stellung der Methylgruppe in **11k** und im 14-Methyldihydro-*C*-norcodeinon sowie die 14-*R*-Konfiguration im 7,14-Cyclodihydrocodeinon sichergestellt.

## Experimenteller Teil

Schmpp. (unkorr.): Kofler Heitzschmikroskop. — IR-Spektren: Perkin-Elmer 237 Spektrometer. — NMR-Spektren: Varian T-60 Spektrometer, TMS als interner Standard,  $\delta$ -Skala. — Die Elementaranalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak, Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien, ausgeführt. Alle sterischen Betrachtungen erfolgten an Dreiding-Modellen.

**14 $\beta$ -[(Dimethylcarbamoyl)methyl]codeinon-dimethylacetal (2b):** 10.0 g (7R)-7-Hydroxyneopinon-dimethylacetal (**1**) in 100 ml absol. Xylol werden unter Feuchtigkeitsausschluß mit 5 ml *N,N*-Dimethylacetamid-dimethylacetal versetzt und unter Spülung mit trockenem  $N_2$  12 h auf 160 °C (Badtemp.) rückflußerhitzt. 6 h nach Reaktionsbeginn injiziert man weitere 5 ml Dimethylacetamid-dimethylacetal durch ein Teflonseptum. Der  $N_2$ -Strom ist intervallweise recht stark zu bemessen, um das gebildete Methanol auszutreiben. Die rotbraune Lösung wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Ethylacetat kristallisiert. Farblose Platten, Schmp. 180–181 °C, Ausb. 11.2 g (94%).

IR (KBr): 1645  $cm^{-1}$  (tert. Amid). —  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.52 (AB-Signal, 2H, 1-, 2-H), 6.14 (d,  $J_{7,8}$  = 10 Hz, 1H, 8-H), 5.47 (dd,  $J_{5,7}$  = 1.5 Hz, 1H, 7-H), 4.60 (d, 1H, 5-H), 3.84 (s, 3H, aromat.  $OCH_3$ ), 3.67 (s, 3H, acetal.  $OCH_3$ ), 3.07 (s, 3H, acetal.  $OCH_3$ ), 3.05 (s, 3H,  $CONCH_3$ ), 2.90 (s, 3H,  $CONCH_3$ ), 2.30 (s, 3H,  $NCH_3$ ).  $C_{24}H_{32}N_2O_5$  (428.5) Ber. C 67.27 H 7.53 N 6.54 Gef. C 67.42 H 7.59 N 6.47

**14 $\beta$ -[(Dimethylcarbamoyl)methyl]codeinon (2c):** 500 mg **2b** werden in 12 ml 0.1 N HCl gelöst und nach Zugabe von 1.3 ml 1 N HCl 4 h bei Raumtemp. stehengelassen. Danach macht man mit  $Na_2CO_3$ -Lösung schwach alkalisch und extrahiert mit Benzol. Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 159–160 °C, Ausb. 400 mg (90%).

IR (KBr): 1680 ( $\alpha,\beta$ -ungesätt. Keton), 1645  $cm^{-1}$  (tert. Amid). —  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.92 (d,  $J_{7,8}$  = 11 Hz, 1H, 8-H), 6.56 (AB-Signal, 2H, 1-, 2-H), 5.97 (d, 1H, 7-H), 4.80 (s, 1H, 5-H), 3.78 (s, 3H, aromat.  $OCH_3$ ), 2.94 (s, 3H,  $CONCH_3$ ), 2.82 (s, 3H,  $CONCH_3$ ), 2.31 (s, 3H,  $NCH_3$ ).

$C_{22}H_{26}N_2O_4$  (382.5) Ber. C 69.09 H 6.85 N 7.32 Gef. C 69.19 H 6.84 N 7.29

**14 $\beta$ -[2-(Dimethylamino)ethyl]codeinon-dimethylacetal (2d):** 4.2 g **2b** in 100 ml wasserfreiem Ether werden mit  $LiAlH_4$  im Überschuß versetzt und unter trockenem  $N_2$  3 h rückflußerhitzt. Nach dem Erkalten zersetzt man durch tropfenweise Zugabe von Wasser und extrahiert die Base mehrmals mit Benzol. Aus verd. Methanol farblose Nadeln, Schmp. 130–131 °C, Ausb. 3.55 g (87%).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.60 (AB-q, 2H, 1-, 2-H), 5.75 (AB-q,  $J$  = 10 Hz, 2H, 7-, 8-H), 4.75 (s, 1H, 5-H), 3.92 (s, 3H, aromat.  $OCH_3$ ), 3.52 (s, 3H, acetal.  $OCH_3$ ), 3.25 (s, 3H, acetal.  $OCH_3$ ), 2.42 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 2.32 (s, 6H,  $N(CH_3)_2$ ).

$C_{24}H_{34}N_2O_4$  (414.5) Ber. C 69.54 H 8.27 N 6.76 Gef. C 69.48 H 8.38 N 6.71

**14 $\beta$ -[2-(Dimethylamino)ethyl]codeinon (2e):** 550 mg **2d** werden mit 5 ml 2 N HCl 10 min am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten alkalisiert man mit 2 N  $Na_2CO_3$  und extrahiert mit Benzol. Aus Benzol/Petrolether farblose Kristalle, Schmp. 173–174 °C, Ausb. 470 mg (69%).

IR (KBr): 1675  $cm^{-1}$  ( $\alpha,\beta$ -ungesätt. Keton). —  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.65 (d,  $J_{7,8}$  = 10 Hz, 1H, 8-H), 6.57 (s, 2H, 1-, 2-H), 6.02 (d, 1H, 7-H), 4.65 (s, 1H, 5-H), 3.80 (s, 3H, aromat.  $OCH_3$ ), 2.35 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 2.16 (s, 6H,  $N(CH_3)_2$ ).

$C_{22}H_{28}N_2O_3$  (368.5) Ber. C 71.71 H 7.66 N 7.60 Gef. C 71.52 H 7.71 N 7.50

### 14 $\beta$ -Ethylcodeinon-dimethylacetal (2g)

**1 Aus 4a:** Zu 4.4 g **4a** in 50 ml wasserfreiem THF fügt man unter Spülung mit getrocknetem  $N_2$  und kräftigem Rühren 25 ml einer 0.9 M Lösung von  $LiEt_3H$  in THF mittels einer Injektionsspritze durch ein Teflonseptum zu und erwärmt 4 h auf 80 °C (Badtemp.). Man filtriert den Niederschlag ab, dampft das Filtrat i. Vak. ein und nimmt den Rückstand in Benzol auf. Es wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Ethylacetat erhält man farblose Tafeln vom Schmp. 181–182 °C. Ausb. 2.96 g (90%).

2) Aus **9b**: 50 mg **9b** in 5 ml wasserfreiem THF werden mit 1 ml 0.9 M LiEt<sub>3</sub>H in THF unter N<sub>2</sub> 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zusatz von 3 ml Wasser extrahiert man mit CHCl<sub>3</sub>, trocknet und dampft i. Vak. ein. Das ölige Rohprodukt wird durch präp. DC an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> mit Benzol/Triethylamin (95 + 5) als Laufmittel gereinigt. Durch Eluieren der am weitesten wandernden Zone kann man 5 mg (13%) kristallisiertes **2g** gewinnen.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.57 (AB-q, 2H, 1-, 2-H), 5.70 (AB-q, 2H, 7-, 8-H), 4.70 (s, 1H, 5-H), 3.89 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 3.17 (s, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 2.37 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 0.88 (t, 3H, C-CH<sub>3</sub>). C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> (371.5) Ber. C 71.13 H 7.87 N 3.77 Gef. C 71.05 H 7.91 N 3.81

14β-Ethylcodeinon (**2h**): 50 mg **2g** in 3 ml 2 N HCl werden 10 min am Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten versetzt man mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bis zur alkalischen Reaktion und extrahiert mit Benzol. Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 113–114°C, Ausb. 40 mg (80%).

IR (KBr): 1680 cm<sup>-1</sup> (α,β-ungesätt. Keton). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.59 (s, 2H, 1-, 2-H), 6.58 (d, J<sub>7,8</sub> = 10 Hz, 1H, 8-H), 6.04 (d, 1H, 7-H), 4.32 (s, 1H, 5-H), 3.80 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 2.37 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 0.83 (t, 3H, C-CH<sub>3</sub>).

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (325.4) Ber. C 73.82 H 7.12 N 4.30 Gef. C 73.56 H 7.22 N 4.18

14β-Methylcodeinon-dimethylacetal: 135 mg (0.35 mmol) **2a**<sup>11)</sup> in 10 ml wasserfreiem Benzol werden mit 370 mg (0.40 mmol) Rh[P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sub>3</sub>Cl 24 h unter N<sub>2</sub> rückflußerhitzt. Man dampft i. Vak. ein und reinigt durch präp. DC an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> unter Verwendung von Benzol/Triethylamin (95 + 5) als Laufmittel. Aus der Zone mit der größten Wanderungsgeschwindigkeit kann man 50 mg Acetal eluieren. Farbloses Öl. Ausb. 40%.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.61 (AB-q, 2H, 1-, 2-H), 5.75 (AB-Signal, 2H, 7-, 8-H), 4.73 (s, 1H, 5-H), 3.87 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 3.13 (s, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.51 (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>).

14β-Methylcodeinon (**2k**): 50 mg 14β-Methylcodeinon-dimethylacetal werden mit 2 ml 2 N HCl 15 min am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisiert und mit Benzol extrahiert. Farbloses Öl. Ausb. 36 mg (83%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.73 (d, J<sub>7,8</sub> = 10 Hz, 1H, 8-H), 6.63 (s, 2H, 1-, 2-H), 6.01 (d, 1H, 7-H), 4.67 (s, 1H, 5-H), 3.84 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 2.42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.56 (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>).

14β-[2-(Dimethylamino)ethyl]codeinon-dimethylacetal-14β<sup>3</sup>-N-oxid (**2l**): 100 mg **2d** in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden mit 100 mg 3-Chlorperbenzoesäure in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend setzt man 5 ml 2 N NaOH zu und rührt 30 min. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Man erhält 35 mg gelbliches Öl, das nicht kristallisiert. Ausb. 34%.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.54 (AB-Signal, 2H, 1-, 2-H), 6.00 (s, 2H, 7-, 8-H), 4.67 (s, 1H, 5-H), 3.82 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 3.39 (s, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 3.13 (s, 9H, acetal. OCH<sub>3</sub> und N(O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.29 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

Cope-Abbau von **2l**: 30 mg **2l** werden i. Wasserstrahlvak. 2 h auf 160°C erhitzt. Man nimmt in Benzol und Wasser auf, trennt die organische Phase ab, trocknet und dampft i. Vak. ein. Es hinterbleiben 20 mg **8**<sup>11)</sup>, Ausb. 66%. Aus der wäßrigen Lösung kann mit NaClO<sub>4</sub> das Perchlorat **4b** gewonnen werden. Farblose Blättchen, Schmp. 275–277°C (Zers.), Ausb. 10 mg (25%). Die Identität mit dem aus **4a** hergestellten Produkt wurde durch das IR-Spektrum bewiesen.

14β-[2-(Dimethylamino)ethyl]dihydrocodeinon (**3a**): 550 mg (1.5 mmol) **2e** in 10 ml Methanol werden einer mit H<sub>2</sub> vorgeschüttelten Suspension von 200 mg Pd/Aktivkohle in 10 ml Methanol zugefügt und in Wasserstoff-Atmosphäre bis zur Sättigung geschüttelt. Dabei werden in 30 min 106% der berechneten Menge H<sub>2</sub> aufgenommen. Man saugt den Katalysator ab, dampft i. Vak. zur Trockne ein und kristallisiert aus Petrolether. Farblose Knöpfe, Schmp. 118–119°C, Ausb. 410 mg (75%).

IR (KBr):  $1720\text{ cm}^{-1}$  (C=O). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.68$  (s, 2H, 1-, 2-H), 4.48 (s, 1H, 5-H), 3.88 (s, 3H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.28 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$  (370.5) Ber. C 71.32 H 8.16 N 7.56 Gef. C 71.47 H 8.20 N 7.48

**14 $\beta$ -[2-(Dimethylamino)ethyl]dihydromorphinon (3b):** 400 mg **3a** werden in 3 ml konz. HBr 30 min auf  $125^\circ\text{C}$  (Badtemp.) erhitzt. Man dampft i. Vak. zur Trockne ein, löst den Rückstand in 3 ml Wasser, bringt mit 2 N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  auf pH = 8 und extrahiert mit Benzol. Beim Eindampfen i. Vak. hinterbleibt ein gelbstichiges Öl, das zur Analyse 72 h i. Hochvak. getrocknet wird. Ausb. 55%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.51$  (AB-Signal, 2H, 1-, 2-H), 4.37 (s, 1H, 5-H), 2.37 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.30 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$  (356.5) Ber. C 70.76 H 7.92 N 7.86 Gef. C 71.23 H 7.86 N 7.78

**3b-Dihydrochlorid:** In eine Lösung von 200 mg **3b** in 5 ml wasserfreiem THF wird HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Dabei fällt amorphes **3b** · 2 HCl aus, das trotz intensiver Bemühungen nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

IR (KBr):  $3420$  (O—H),  $1730\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

**14 $\beta$ ,17-Ethanonorcodeinon-dimethylacetal-methiodid (4a):** 900 mg **2d** in 10 ml Methanol werden mit 1 ml  $\text{CH}_3\text{I}$  versetzt und 1 h bei Raumtemp. stehengelassen, wobei bereits **4a** auskristallisiert. Man engt auf 2/3 des Volumens ein, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus Wasser. Farblose Nadeln, Schmp.  $275 - 276^\circ\text{C}$  (Zers.), Ausb. 895 mg (83%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 6.78$  (AB-q, 2H, 1-, 2-H), 5.80 (AB-q, 2H,  $J = 10\text{ Hz}$ , 7-, 8-H), 4.84 (s, 1H, 5-H), 3.82 (s, 3H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 3.35 (s, 3H, acetal.  $\text{OCH}_3$ ), 3.32 (s, 3H,  $-\text{NCH}_3$ ), 3.07 (s, 3H, acetal.  $\text{OCH}_3$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{INO}_4$  (497.4) Ber. C 53.15 H 5.67 N 2.82 Gef. C 52.78 H 5.77 N 2.73

**14 $\beta$ ,17-Ethanonorcodeinon-dimethylacetal-methoperchlorat (4b):** 100 mg **4a** werden unter Erhitzen in 10 ml Wasser gelöst und mit 1.0 g  $\text{NaClO}_4$  versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Farblose Blättchen, Schmp.  $275 - 277^\circ\text{C}$  (Zers.), Ausb. 90 mg (96%).

**Reaktion von 4a mit Propanthiol:** 970 mg **4a** in 5 ml HMPT versetzt man unter Schutzgasatmosphäre mit 130 mg LiH und destilliert unter Eiskühlung und Rühren 2 ml Propanthiol zu. Man steigert langsam die Temperatur auf  $70^\circ\text{C}$  und rührt insgesamt 20 h. Die rotbraune Lösung wird mit 50 ml Benzol extrahiert. Man wäscht mehrmals mit Wasser, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dampft i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand kann durch präparative Schichtchromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  mit Benzol/Triethylamin (95 + 5) getrennt werden:

Zone 1 (geringste Wanderungsstrecke): **14 $\beta$ ,17-Ethanonorcodeinon-dimethylacetal (6)**, mißfarbiges Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Ausb. 40 mg (6%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.68$  (AB-q, 2H, 1-, 2-H), 5.82 (AB-q, 2H, 7-, 8-H), 4.78 (s, 1H, 5-H), 3.90 (s, 3H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 3.48 (s, 3H, acetal.  $\text{OCH}_3$ ), 3.14 (s, 3H, acetal.  $\text{OCH}_3$ ).

Zone 2: **14 $\beta$ -[2-(Propylthio)ethyl]codeinon-dimethylacetal (2i)**: Schwach mißfarbiges Öl, nicht kristallisierbar. Ausb. 50 mg (6%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.51$  (AB-Signal, 2H, 1-, 2-H), 5.67 (AB-Signal, 2H, 7-, 8-H), 4.67 (s, 1H, 5-H), 3.85 (s, 3H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 3.42 (s, 3H, acetal.  $\text{OCH}_3$ ), 3.16 (s, 3H, acetal.  $\text{OCH}_3$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.00 (t, 3H, C— $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}$  (445.6) Ber. C 67.38 H 7.92 N 3.14 Gef. C 67.01 H 8.09 N 3.05

**Emde-Abbau von 4a:** 150 mg **4a** in 10 ml Ethanol/Wasser (1 + 1) werden mit 150 mg frisch bereitetem Na-Amalgam versetzt und langsam erwärmt. Nach dem Aufhören der Wasserstoffentwicklung wird das Ethanol i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit Benzol extrahiert. Man erhält 10 mg **2g** (8.5%). Die Identität mit dem aus **4a** durch Reduktion mit  $\text{LiEt}_3\text{H}$  gewonnenen Produkt wurde durch das IR-Spektrum bewiesen.



**14 $\beta$ ,17-Ethanodihydronorcodeinon-methiodid (5):** 260 mg **3a** in 5 ml Methanol werden mit 0.5 ml CH<sub>3</sub>I versetzt, worauf sich nach 10 min Kristalle abscheiden. Nach dem Einengen wird der Niederschlag abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Farblose Tafeln, Schmp. 186–187°C, Ausb. 250 mg (79%).

IR (KBr): 1725 cm<sup>-1</sup> (Keton). – <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 6.80 (s, 2H, 1-, 2-H), 5.06 (s, 1H, 5-H), 3.85 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 3.30 (s, 3H, –NCH<sub>3</sub>).

**14 $\beta$ -(2-Hydroxyethyl)codeinon-dimethylacetal-N-oxid (9a):** 350 mg **2j**<sup>10)</sup> in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden mit 230 mg 3-Chlorperbenzoesäure 3 h bei Raumtemp. gerührt. Dann versetzt man mit 3 ml 2 N NaOH und rührt weitere 0.5 h. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Benzol. Farblose Nadeln, Schmp. 229–230°C, Ausb. 250 mg (69%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.62 (AB-q, 2H, 1-, 2-H), 6.02 (d,  $J_{7,8}$  = 10 Hz, 1H, 8-H), 5.60 (d, 1H, 7-H), 4.82 (s, 1H, 5-H), 3.90 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 3.32 (s, 3H, N(O)CH<sub>3</sub>), 3.11 (s, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>).

**14 $\beta$ -[2-(Mesyloxy)ethyl]codeinon-dimethylacetal-N-oxid (9b):** 95 mg (0.24 mmol) **9a** in 2 ml wasserfreiem Pyridin werden unter Kühlung mit 0.021 ml (0.27 mmol) Methansulfonylchlorid versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Dann fügt man 1 ml 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zu, destilliert das Pyridin i. Vak. ab und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Nach dem Eindampfen verbleiben 50 mg rotbraunes Öl, das nach NMR-spektroskopischer Kontrolle weiter umgesetzt werden kann.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.65 (AB-Signal, 2H, 1-, 2-H), 5.75 (AB-Signal, 2H, 7-, 8-H), 4.78 (s, 1H, 5-H), 3.86 (s, 3H, arom. H), 3.45 (s, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 3H, N(O)CH<sub>3</sub>), 3.11 (s, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 3.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>).

**14 $\beta$ -Ethylmorphinon-dimethylacetal (10a):** Der bei der Synthese von **2g** aus **4a** (Weg 1) anfallende Niederschlag wird in 1 N HCl in der Kälte gelöst und durch tropfenweise Zugabe von 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> auf pH = 8 gebracht. Man extrahiert mit Benzol, wäscht mit Wasser und dampft i. Vak. ein. Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 209–210°C, Ausb. 160 mg (5%).

MS:  $m/e$  = 357 (M<sup>+</sup>). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.52 (AB-q, 2H, 1-, 2-H), 5.70 (AB-q, 2H,  $J_{7,8}$  = 10 Hz, 7-, 8-H), 4.73 (s, 1H, 5-H), 3.47 (s, 3H, Kristall-Methanol; das Signal fehlt im Spektrum der öligen Base), 3.42 (s, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 3.15 (s, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 0.90 (t, 3H, C–CH<sub>3</sub>).

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> · CH<sub>3</sub>OH (389.5) Ber. C 67.84 H 8.02 N 3.60 Gef. C 67.49 H 7.89 N 3.51

**14 $\beta$ -Ethylmorphinon (10b):** 130 mg **10a** in 2 ml 2 N HCl werden 10 min am siedenden Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten mit 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> neutralisiert. Man extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und dampft i. Vak. ein. Es hinterbleibt ein gelbstichiges Öl, das nicht kristallisiert. Ausb. 93 mg (82%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.62 (AB-Signal, 2H, 1-, 2-H), 6.60 (d,  $J_{7,8}$  = 10 Hz, 1H, 8-H), 6.12 (d, 1H, 7-H), 4.73 (s, 1H, 5-H), 2.38 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 0.89 (t, 3H, C–CH<sub>3</sub>).

**N-Cyan-14 $\beta$ -ethylnorcodeinon- $\beta$ -ethyl- $\alpha$ -methyl-acetal (10c):** 2.5 g **2g** in 20 ml CHCl<sub>3</sub> (stabilisiert mit 1% Ethanol) werden mit einer Lösung von 2.0 g BrCN in 5 ml CHCl<sub>3</sub> versetzt und 20 h unter Rückfluß erhitzt. Durch Eindampfen i. Vak. erhält man 2.45 g (92%) gelbstichiges Öl, das nicht kristallisiert. Die Reinigung gelingt durch präp. DC an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> mit Benzol/Triethylamin (95 + 5). Für alle weiteren Umsetzungen kann das Rohprodukt verwendet werden.

IR (KBr): 2190 cm<sup>-1</sup> (C $\equiv$ N). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.53 (AB-q, 2H, 1-, 2-H), 5.60 (s, 2H, 7-, 8-H), 4.62 (s, 1H, 5-H), 3.81 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 1.12 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.90 (t, 3H, C–CH<sub>3</sub>).

**N-Cyan-14 $\beta$ -ethylnorcodeinon-dimethylacetal (10d):** Die Darstellung erfolgt wie die der Verbindung **10c**, es wird jedoch nur Chloroform verwendet, das durch adsorptive Filtration über Aluminiumoxid basisch, Aktivitätsstufe Super I, von Ethanol befreit wurde.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.53 (AB-q, 2H, 1-, 2-H), 5.60 (s, 2H, 7-, 8-H), 4.65 (s, 1H, 5-H), 3.81 (s, 3H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 3.38 (s, 3H, acetal.  $\text{OCH}_3$  ( $\alpha$ )), 3.10 (s, 3H, acetal.  $\text{OCH}_3$  ( $\beta$ )), 0.90 (t, 3H,  $\text{C}-\text{CH}_3$ ).

*N-Cyan-14 $\beta$ -ethylnorcodeinon* (**10e**): 850 mg **10c** in 10 ml Ethanol/Wasser (1 + 1) versetzt man mit 4 ml 2 N HCl, worauf es zur spontanen Kristallisation kommt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und aus verd. Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 187–188 °C, Ausb. 620 mg (82%).

IR (KBr): 2195 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1680  $\text{cm}^{-1}$  ( $\alpha,\beta$ -ungesätt. Keton). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.68 (s, 2H, 1-, 2-H), 6.48 (d,  $J_{7,8}$  = 11 Hz, 1H, 8-H), 6.16 (d, 1H, 7-H), 4.62 (s, 1H, 5-H), 3.77 (s, 3H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 0.92 (t, 3H,  $\text{C}-\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  (336.4) Ber. C 71.41 H 5.99 N 8.33 Gef. C 71.22 H 6.17 N 8.12

*14 $\beta$ -Ethylnorcodeinon- $\beta$ -ethyl- $\alpha$ -methyl-acetal* (**10f**): 1.2 g **10c** in 25 ml wasserfreiem Benzol werden unter Rühren in Stickstoffatmosphäre mit 2 ml Natrium-dihydridobis(2-methoxyethoxy)aluminat (70proz. benzolische Lösung) versetzt und im Autoklaven 1.5 h auf 155 °C (Badtemp.) erhitzt. Man dampft i. Vak. ein und hydrolysiert das überschüssige Reagens unter Kühlung mit der minimalen Wassermenge. Man extrahiert mit  $\text{CHCl}_3$ , wäscht mit Wasser und dampft i. Vak. ein. Für die Aufnahme der Spektren wird durch präp. DC an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  mit Benzol/Triethylamin (95 + 5) gereinigt. Für präparative Umsetzungen kann das Rohprodukt eingesetzt werden. Rotstichiges Öl, das nicht kristallisiert, Ausb. 810 mg (72%).

IR (KBr): 3345  $\text{cm}^{-1}$  (N–H). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.59 (AB-q, 2H, 1-, 2-H), 5.65 (s, 2H, 7-, 8-H), 4.70 (s, 1H, 5-H), 3.83 (s, 3H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 3.49 (s, 3H, acetal.  $\text{OCH}_3$ ), 3.47 (q, 2H, acetal.  $\text{OCH}_2$ ), 1.23 (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.93 (t, 3H,  $\text{C}-\text{CH}_3$ ).

*N-Cyclobutylmethyl-14 $\beta$ -ethylnorcodeinon- $\beta$ -ethyl- $\alpha$ -methyl-acetal* (**10g**): 371 mg (1 mmol) **10f** in 10 ml wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden mit 500 mg fein gepulvertem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 237 mg (2 mmol) Cyclobutancarbonsäurechlorid 3 h rückflußerhitzt. Man versetzt anschließend mit 5 ml Wasser, rührt 30 min, trennt die organische Phase ab, trocknet und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird durch azeotrope Trocknung mit Benzol von Wasser befreit. Dann wird er in absol. THF aufgenommen und mit 60 mg  $\text{LiAlH}_4$  3.5 h unter Rückflußerhitzt. Nach dem Erkalten zersetzt man mit 1 ml Wasser, filtriert und dampft i. Vak. ein. Das nicht umgesetzte **10f** wird durch präp. DC an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  mit Benzol/Petrolether (75 + 25) abgetrennt. Aus der Zone mit der größten Wanderungsstrecke kann man **10g** gewinnen. Aus Methanol farblose Platten, Schmp. 118–119 °C, Ausb. 125 mg (unter Berücksichtigung der rückgewonnenen Ausgangssubstanz: 52%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.55 (AB-q, 2H, 1-, 2-H), 5.68 (s, 2H, 7-, 8-H), 4.74 (s, 1H, 5-H), 3.89 (s, 3H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 3.46 (s, 3H, acetal.  $\text{OCH}_3$ ), 3.45 (q, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.19 (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.83 (t, 3H,  $\text{C}-\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_4$  (439.6) Ber. C 73.77 H 8.48 N 3.19

Gef. C 73.85 H 8.57 N 3.24 Molmasse 439 (MS)

*N-Cyclobutylmethyl-14 $\beta$ -ethylnorcodeinon* (**10h**): 60 mg **10g** in 2 ml 2 N HCl werden 20 min am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten macht man durch Zugabe von festem  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  alkalisch und extrahiert mit  $\text{CHCl}_3$ . Gelbstichiges Öl, Ausb. 45 mg (87%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.64 (AB-Signal, 2H, 1-, 2-H), 6.59 (d,  $J_{7,8}$  = 10 Hz, 1H, 8-H), 6.12 (d, 1H, 7-H), 5.04 (s, 1H, 5-H), 3.84 (s, 3H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 0.85 (t, 3H,  $\text{C}-\text{CH}_3$ ).

*14 $\beta$ -Ethylidihydrocodeinon-dimethylacetal* (**11a**): 1.0 g **2g** in 30 ml Methanol werden mit 0.25 g Pd-Kohle in  $\text{H}_2$ -Atmosphäre bis zur Sättigung geschüttelt. Man saugt den Katalysator ab und dampft i. Vak. ein. Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 116–118 °C, Ausb. 820 mg (82%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.60 (AB-q, 2H, 1-, 2-H), 4.43 (s, 1H, 5-H), 3.87 (s, 3H, arom.  $\text{OCH}_3$ ), 3.26 (s, 3H, acetal.  $\text{OCH}_3$ ), 3.15 (s, 3H, acetal.  $\text{OCH}_3$ ), 2.26 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 0.85 (t, 3H,  $\text{C}-\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_4$  (373.5) Ber. C 70.75 H 8.37 N 3.75

Gef. C 70.90 H 8.48 N 3.69 Molmasse 373 (MS)

**14 $\beta$ -Ethylidihydrocodeinon (11b):** 860 mg **2g** in 5 ml 2 N HCl werden 20 min am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird die saure Lösung zu einer mit H<sub>2</sub> gesättigten Suspension von 400 mg Pd-Kohle in 10 ml Wasser zugegeben. Man schüttelt in H<sub>2</sub>-Atmosphäre bis zur Sättigung und saugt schließlich den Katalysator ab. Dann wird mit 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisiert und mit Benzol extrahiert. Beim Eindampfen hinterbleibt ein gelbes Öl, das nicht kristallisiert. Ausb. 640 mg (74%).

IR (KBr): 1727 cm<sup>-1</sup> (C=O). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.65 (s, 2H, 1-, 2-H), 4.47 (s, 1H, 5-H), 3.85 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 0.88 (t, 3H, C—CH<sub>3</sub>).

**14-Ethylidihydrocodein (11c):** 60 mg **5** in 6 ml wasserfreiem THF werden mit 1 ml 0.9 M LiBEt<sub>3</sub>H in THF 3 h unter Schutzgasatmosphäre auf 80°C (Badtemp.) erwärmt. Nach dem Erkalten wird mit der minimalen Wassermenge das Reagens zersetzt, die THF-Lösung filtriert und i. Vak. eingedampft. Es bleibt ein farbloses Öl zurück, das nicht kristallisiert. Reinigung durch präp. DC an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> mit Benzol/Methanol (95 + 5). Ausb. 20 mg (33%).

IR (KBr): 3430 cm<sup>-1</sup> (O—H). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.68 (AB-Signal, 2H, 1-, 2-H), 4.64 (d, J<sub>5,6</sub> = 6 Hz, 1H, 5-H), 4.0 (m, 1H, 6-H), 3.89 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 0.98 (t, 3H, C—CH<sub>3</sub>).

**N-Cyan-14 $\beta$ -ethylidihydronorcodeinon (11d):** 640 mg **11b** in 15 ml CHCl<sub>3</sub> werden mit 800 mg BrCN 24 h unter Rückfluß erhitzt. Man dampft i. Vak. zur Trockne ein, nimmt in CHCl<sub>3</sub> auf und schüttelt je zweimal mit 1 N HCl und mit Wasser aus. Man trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft i. Vak. ein. Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 228–229°C, Ausb. 220 mg (33%).

IR (KBr): 2195 (C $\equiv$ N), 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.73 (s, 2H, 1-, 2-H), 4.53 (s, 1H, 5-H), 3.92 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 1.11 (t, 3H, C—CH<sub>3</sub>).

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (338.4) Ber. C 70.99 H 6.55 N 8.28 Gef. C 70.69 H 6.68 N 8.19

**14 $\beta$ -Ethylidihydronorcodein (11e):** 370 mg **11d** in 15 ml wasserfreiem Benzol werden in Stickstoffatmosphäre mit 1 ml Natrium-dihydridobis(2-methoxyethoxy)aluminat (70proz. benzolische Lösung) im Autoklaven 1.5 h auf 155°C (Badtemp.) erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit der minimalen Wassermenge vorsichtig zersetzt, filtriert und i. Vak. eingedampft. Man löst den Rückstand in CHCl<sub>3</sub> und extrahiert mit 5 ml 1 N HCl. Die wäßrige Phase wird mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisiert und mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Man dampft i. Vak. ein und kristallisiert aus Ethylacetat. Farblose Kristalle, Schmp. 164–165°C, Ausb. 150 mg (44%).

IR (KBr): 3665, 3580 cm<sup>-1</sup> (O—H, N—H). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.68 (AB-q, 2H, 1-, 2-H), 4.63 (d, J<sub>5,6</sub> = 6 Hz, 1H, 5-H), 4.1 (m, 1H, 6-H), 3.89 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 1.08 (t, 3H, C—CH<sub>3</sub>).

C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (315.4) Ber. C 72.35 H 7.99 N 4.44 Gef. C 72.12 H 7.73 N 4.36

**O,O-Diacetyl-14 $\beta$ -ethylidihydronormorphin (11f):** 150 mg **11e** in 3 ml konz. HBr werden 30 min auf 125°C (Badtemp.) erhitzt. Man dampft i. Vak. zur Trockne ein, löst den Rückstand in 1 ml Wasser und alkalisiert mit 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Exsiccator getrocknet. Man löst ihn in 5 ml konz. Essigsäure, sättigt die Lösung mit HCl-Gas und läßt schließlich nach Zusatz von 0.5 ml Acetanhydrid 40 h bei Raumtemp. stehen. Es wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit festem NaHCO<sub>3</sub> die Base gefällt. Man extrahiert mit Benzol und dampft ein. Die Reinigung erfolgt durch präp. DC an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> mit Benzol/Triethylamin (95 + 5). Farbloses Öl, Ausb. 50 mg (28%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.76 (AB-Signal, 2H, 1-, 2-H), 5.27 (m, 1H, 6-H), 4.72 (d, 1H, 5-H), 2.31 (s, 3H, arom. OAc), 2.00 (s, 3H, 6-OAc), 0.98 (t, 3H, C—CH<sub>3</sub>).

**14 $\beta$ -Ethylidihydronorcodeinon-hydrochlorid (11g · HCl):** 810 mg **10f** in 5 ml 2 N HCl werden 10 min am siedenden Wasserbad erhitzt, worauf das Hydrochlorid des entsprechenden Ketons ausfällt. Man löst durch Zugabe von 15 ml Wasser, versetzt mit 350 mg Pd-Kohle und schüttelt in Wasserstoff-Atmosphäre bis zur Sättigung. Dabei werden in 30 min 103% der für eine Doppelbindung berechneten Menge H<sub>2</sub> aufgenommen. Nach Absaugen des Katalysators engt man die Lösung i. Vak. ein, worauf **11g · HCl** auskristallisiert. Schmp. 212–214°C, Ausb. 720 mg (91%).

IR (KBr): 1725 cm<sup>-1</sup> (C=O).

**14 $\beta$ -Ethyldihydronorcodeinon (11g):** 600 mg **11g** · HCl in 10 ml Wasser werden mit 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisiert und mit CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt. Farbloses Öl, das nicht kristallisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.67 (s, 2H, 1-, 2-H), 4.48 (s, 1H, 5-H), 3.87 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 0.97 (t, 3H, C-CH<sub>3</sub>).

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (313.4) Ber. C 72.82 H 7.40 N 4.47 Gef. C 72.48 H 7.21 N 4.31

**14 $\beta$ -Ethyldihydronormorphinon-hydrobromid (11h · HBr):** 500 mg **11g** in 5 ml konz. HBr werden 30 min auf 125°C (Badtemp.) erhitzt. Man dampft i. Vak. zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Wasser. Farblose Kristalle, Schmp. >300°C (Zers.), Ausb. 63%.

IR (KBr): 3570 (O-H), 3470 (N-H), 1735 cm<sup>-1</sup> (C=O).

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>3</sub> · 1 H<sub>2</sub>O (398.3) Ber. C 54.28 H 6.07 N 3.51 Gef. C 53.62 H 5.97 N 3.50

**O-Acetyl-14 $\beta$ -ethyldihydronormorphinon (11i):** In eine Suspension von 500 mg **11h** · HBr in 15 ml Eisessig wird trockenes HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Dann setzt man 3 ml Acetanhydrid zu und rührt 15 h bei 50–60°C, wobei die Substanz in Lösung geht. Man dampft i. Vak. zur Trockne ein, nimmt in wenig Wasser auf, alkalisiert mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und extrahiert mit Benzol. Nach dem Eindampfen erhält man ein farbloses Öl, das nicht kristallisiert.

IR (KBr): 3425 (N-H), 1760 (Phenylacetat), 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.79 (AB-q, 2H, 1-, 2-H), 4.47 (s, 1H, 5-H), 2.30 (s, 3H, Phenylacetat), 0.97 (t, 3H, C-CH<sub>3</sub>).

**14 $\beta$ -Ethyldihydromorphinon (11j):** 210 mg **11b** in 3 ml konz. HBr werden 30 min auf 125°C (Badtemp.) erhitzt. Man dampft i. Vak. zur Trockne ein, nimmt in 2 ml Wasser auf, versetzt mit 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bis zur schwach alkalischen Reaktion und extrahiert mit CHCl<sub>3</sub>. Gelbstichiges Öl, Ausb. 72%.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.64 (AB-Signal, 2H, 1-, 2-H), 5.1 (breites s, 1H, O-H), 4.52 (s, 1H, 5-H), 2.35 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 0.95 (t, 3H, C-CH<sub>3</sub>).

**14 $\beta$ -Ethyldihydromorphinon-hydrochlorid (11j · HCl):** In eine Lösung von 120 mg **11j** in 10 ml wasserfreiem Ether wird solange HCl-Gas eingeleitet, bis die Niederschlagsbildung beendet ist. Man filtriert und kristallisiert aus Ethanol. Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 350°C (Zers.), Ausb. 80 mg (72%).

IR (KBr): 3420 (O-H), 1730 cm<sup>-1</sup> (C=O).

**14 $\beta$ -Methyldihydrocodeinon (11k):** 36 mg **2k** in 10 ml Methanol werden nach Zugabe von 30 mg Pd-Kohle in Wasserstoff-Atmosphäre bis zur Sättigung geschüttelt. Man filtriert, dampft i. Vak. ein und reinigt durch präp. DC an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> mit Benzol/Triethylamin (95 + 5) als Laufmittel. Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 161.5°C, Ausb. 28 mg (77%). Das Produkt erwies sich als übereinstimmend mit einem auf anderem Wege hergestellten Präparat<sup>1)</sup>.

**N-Cyclobutylmethyl-14 $\beta$ -ethyldihydronorcodeinon (11l):** 450 mg **10h** in 20 ml Methanol werden unter Verwendung von Pd-Kohle-Katalysator hydriert. Reinigung durch präp. DC an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> mit Benzol/Triethylamin (95 + 5). Farbloses Öl. Ausb. 300 mg (66%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.67 (s, 2H, 1-, 2-H), 4.50 (s, 1H, 5-H), 3.87 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 0.94 (t, 3H, C-CH<sub>3</sub>).

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub> (381.5) Ber. C 75.76 H 8.19 N 3.67

Gef. C 75.95 H 8.27 N 3.62 Molmasse 381 (MS)

## Literatur

- <sup>1)</sup> W. Fleischhacker und A. Klement, *Monatsh. Chem.* **108**, 1441 (1977).
- <sup>2)</sup> W. Fleischhacker und A. Klement, *Monatsh. Chem.* **106**, 1513 (1975).
- <sup>3)</sup> W. Fleischhacker, *Monatsh. Chem.* **102**, 558 (1971).
- <sup>4)</sup> G. B. Bennett, *Synthesis* **1977**, 589.
- <sup>5)</sup> R. E. Ireland und D. J. Dawson, *Org. Synth.* **54**, 71 (1974).
- <sup>6)</sup> A. E. Wick, D. Felix, K. Steen und A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **47**, 2425 (1964).
- <sup>7)</sup> D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. E. Wick und A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **52**, 1030 (1969).
- <sup>8)</sup> I. J. Bolton, R. Harrison und B. Lythgoe, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2950.
- <sup>9)</sup> W. Fleischhacker und A. Klement, *Monatsh. Chem.* **107**, 1029 (1976), Fußnote auf S. 1030 und 1031.
- <sup>10)</sup> G. Maier, *Valenzisomerisierungen*, S. 177, Verlag Chemie 1972.
- <sup>11)</sup> W. Fleischhacker und B. Richter, *Publ. in Vorbereitung*.
- <sup>12)</sup> A. C. Cope, E. Ciganek, L. J. Fleckenstein und M. A. P. Meisinger, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 4651 (1960).
- <sup>13)</sup> S. Hünig und W. Baron, *Chem. Ber.* **90**, 395, 403 (1957).
- <sup>14)</sup> N. D. V. Wilson und J. A. Joule, *Tetrahedron* **24**, 5493 (1968).
- <sup>15)</sup> R. O. Hutchins und F. J. Dux, *J. Org. Chem.* **38**, 1961 (1973).
- <sup>16)</sup> M. P. Cooke, jr. und R. M. Parlman, *J. Org. Chem.* **40**, 531 (1975).
- <sup>17)</sup> R. W. Holder und M. G. Maturro, *J. Org. Chem.* **42**, 2166 (1977).
- <sup>18)</sup> I. J. Borowitz und V. Diakiv, *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 1123 (1975).
- <sup>19)</sup> U. Eppenberger, M. E. Warren und H. Rapoport, *Helv. Chim. Acta* **51**, 381 (1968).
- <sup>20)</sup> D. J. Dawson und R. E. Ireland, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1899.