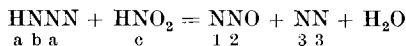


Der *Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich* sind wir für die Bereitstellung von Mitteln zu vielem Dank verpflichtet. Weiter dankt der eine von uns (*E. E.*) für die Gewährung eines *Rockefeller-Stipendiums*. Herrn *Max Vecchi* schliesslich verdanken wir die gewissenhafte Ausführung einiger  $^{15}\text{N}$ -Analysen.

### Zusammenfassung.

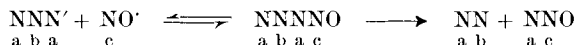
Der Zerfall von Stickstoffwasserstoffsäure und salpetriger Säure im sauren Gebiet nach



wird mit Hilfe von  $^{15}\text{N}$  untersucht. Er erfolgt eindeutig in dem Sinne, dass das N-Atom c der salpetrigen Säure als Atom 2 im Distickoxyd auftritt, während eines der funktionell gleichwertigen Atome a die Stelle des N-Atoms 1 einnimmt. Die Zusammensetzung des elementaren Stickstoffs auf der rechten Seite entspricht dann den Atomen a b der Stickstoffwasserstoffsäure. Wahrscheinlich spielt die Dissoziation der salpetrigen Säure nach



und die Bildung eines unbeständigen Nitrosylazids  $\text{N}_3 \cdot \text{NO}$  nach



bei der sehr glatt verlaufenden Reaktion eine Rolle.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Zürich.

## 221. Über die absolute Konfiguration des Morphins und verwandter Alkaloide

von J. Kalvoda, P. Buchschacher und O. Jeger.

(12. X. 55.)

### 1. Einleitung.

Nachdem die Steroide mit dem Glycerinaldehyd konfiguratив verknüpft worden sind<sup>1)2)3)</sup>, bot sich die interessante Möglichkeit, ihre Abbauprodukte als Relais-Verbindungen für die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Naturstoffen heranzuziehen. Besonders wertvoll für solche Untersuchungen sind Abbauprodukte, welche noch eines der beiden quarternären asymmetrischen Kohlenstoffatome der Steroide (C–10 bzw. C–13) enthalten, wie dies bei

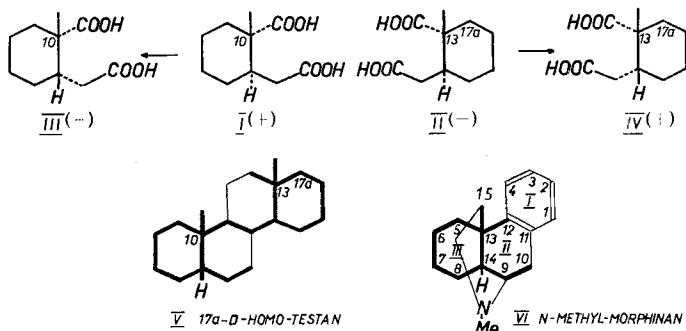
<sup>1)</sup> W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger & V. Prelog, *Helv.* **36**, 325 (1953); J. A. Mills, *J. chem. Soc.* **1952**, 4976.

<sup>2)</sup> B. Riniker, D. Arigoni & O. Jeger, *Helv.* **37**, 546 (1954); J. W. Cornforth, I. Youhtotsky & G. Popják, *Nature* **173**, 536 (1954).

<sup>3)</sup> S. Bergström, *Helv.* **32**, 3 (1949); S. Bergström, A. Lardon & T. Reichstein, *Helv.* **32**, 1617 (1949); M. Viscontini & P. Miglioretto, *Helv.* **38**, 930 (1955).

den Dicarbonsäuren I<sup>1)</sup>, II<sup>2)</sup>, III<sup>3)</sup> und IV<sup>3)</sup> der Fall ist (vgl. dazu Formel V des 17a-D-Homo-testans).

Es sei vorausgeschickt, dass mit Hilfe dieser Säuren bisher die absolute Konfiguration von cyclischen Di- und Triterpenen<sup>4)</sup> und von sauerstoffreichen Veratrum-Alkaloiden<sup>3)</sup> bestimmt wurde.



Morphin und verwandte Alkaloide bilden eine weitere Gruppe von Naturstoffen, die auf diese Weise mit dem Glycerinaldehyd in Beziehung gebracht werden könnte. Dies ergibt sich bereits aus der Betrachtung des Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüsts des N-Methyl-morphinans (VI), in welchem die C-Atome 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14 und 15 das Gerüst der Säuren III und IV bilden. Die Aufklärung der absoluten Konfiguration dieser Alkaloide schien uns besonders reizvoll zu sein, da in der Morphin-Reihe enantiomere Naturstoffe vorkommen, welche interessante, jedoch stark verschiedene pharmakologische Eigenschaften besitzen.

## 2. Abbau des Thebains (VII) zu (-)-cis-[2-Methyl-2-carboxy-cyclohexyl(1)]-essigsäure (III).

Von verschiedenen Arbeitsgruppen sind bereits wichtige Vorarbeiten geleistet worden, welche für einen systematischen Abbau eines Morphin-Alkaloides zu niedermolekularen, stickstofffreien Produkten vom Typus der Säuren I–IV verwendet werden konnten. So z. B. liess sich das Thebain (VII) in einer mehrstufigen Reaktionsfolge über die Zwischenprodukte VIII<sup>5)</sup>, IX<sup>6)</sup>, X<sup>6)</sup>, XI<sup>7)</sup>, XII<sup>7)</sup> und

<sup>1)</sup> H. Heusser, E. Beriger, R. Anliker, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* **36**, 1918 (1953).

<sup>2)</sup> B. Riniker, J. Kalvoda, D. Arigoni, A. Fürst, O. Jeger, A. M. Gold & R. B. Woodward, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 313 (1954).

<sup>3)</sup> F. Gautschi, O. Jeger, V. Prelog & R. B. Woodward, *Helv.* **38**, 296 (1955).

<sup>4)</sup> Vgl. D. Arigoni, J. Kalvoda, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* **38**, 1857 (1955).

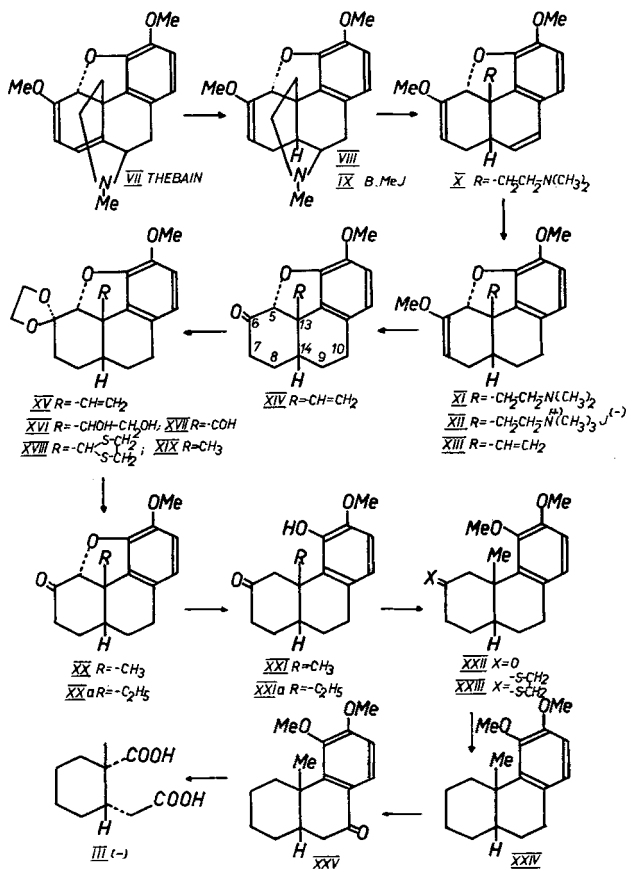
<sup>5)</sup> H. Wieland & M. Kotake, *Liebigs Ann. Chem.* **444**, 69 (1925); L. F. Small, H. M. Fitch & W. E. Smith, *J. Amer. chem. Soc.* **58**, 1457 (1936).

<sup>6)</sup> L. J. Sargent & L. F. Small, *J. org. Chemistry* **16**, 1031 (1951); vgl. ferner M. Freund & E. Speyer, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **53**, 2250 (1920).

<sup>7)</sup> H. Wieland & M. Kotake, *Liebigs Ann. Chem.* **444**, 69 (1925).

<sup>8)</sup> H. Wieland & M. Kotake, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **58**, 2009 (1925).

XIII<sup>1)2)</sup> in den (-)-cis-13-Vinyl-6-oxo-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-morphenol-methyläther (XIV)<sup>3)</sup> überführen, welcher ein günstiges Ausgangsmaterial für unsere Versuche darstellte.



Bevor man zu einem Abbau der tetracyclischen Verbindung XIV zur Säure III bzw. IV schreiten konnte, sollte zunächst die Vinyl-Seitenkette am C-13 unter Erhaltung des Ätherringes und der Keton-Gruppierung am C-6 in eine Methylgruppe umgewandelt werden. Es sei erwähnt, dass sich ein solches Verfahren von selbst aufdrängte, da bekanntlich einerseits die Spaltung des Ätherringes bei Verbindungen vom Typus XIV mit einer Cyclisation zwischen dem neu-gebildeten, phenolischen Hydroxyl am C-4 und der Vinylgruppe verbunden ist<sup>4)</sup> und anderseits das Vorliegen einer Sauerstoff-Funktion

<sup>1)</sup> H. Wieland & M. Kotake, Liebigs Ann. Chem. **444**, 69 (1925).

<sup>2)</sup> H. Wieland & M. Kotake, Ber. deutsch. chem. Ges. **58**, 2009 (1925).

<sup>3)</sup> H. Rapoport & G. B. Payne, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2630 (1952).

<sup>4)</sup> L. Small & G. L. Browning, J. org. Chemistry **3**, 618 (1939).

am C-6 als Voraussetzung für eine glatte Öffnung dieses Ätherringes betrachtet werden darf<sup>1)</sup>.

Wir haben daher durch Umsetzung des (–)-cis-13-Vinyl-6-oxo-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-morphenol-methyläthers (XIV)<sup>2)</sup> mit Äthylenglykol und p-Toluolsulfosäure zunächst das Äthylenketal XV bereitet und auf diese Weise das Carbonyl am C-6 im Hinblick auf die nachfolgenden Umwandlungen der Vinylgruppe geschützt. Die Verbindung XV wurde dann mit Osmium(VIII)-oxyd in ätherischer Lösung oxydiert. Durch reduktive Spaltung des Osmiumesters von XV mittels Lithiumaluminiumhydrid wurde ein scheinbar einheitliches Diol XVI erhalten, welches bei der Oxydation mit Blei(IV)-acetat das (–)-cis-13-Formyl-6-oxo-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-morphenol-methyläther-6-äthylenketal (XVII) ergab. In der Verbindung XVII konnte nun die nicht geschützte Carbonylgruppe auf zwei Wegen reduktiv entfernt werden: durch Behandlung von XVII mit Äthylendithioglykol und Bortrifluorid und anschliessende reduktive Entschwefelung des gebildeten Thioketals XVIII mit *Raney-Nickel*, oder, in präparativ einfacherer Weise, durch Reduktion nach *Huang-Minlon*. Die Behandlung der so resultierenden Verbindung XIX mit konz. Salzsäure in Äthanol führte schliesslich zum gesuchten (–)-cis-13-Methyl-6-oxo-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-morphenol-methyläther (XX).

Bereits früher wurde die Reduktion des Homologen von XX, des (–)-cis-13-Äthyl-6-oxo-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-morphenol-methyläthers (XXa) in das (–)-cis-13-Äthyl-4-oxy-3-methoxy-6-oxo-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-phenanthren (XXIa) beschrieben<sup>3)</sup>. In Anlehnung an diese Versuche gelang es uns, aus XX durch Behandlung mit Aluminiumamalgam in feuchtem Äther die Methylverbindung XXI zu bereiten, welche durch Umsetzung mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung in den Dimethyläther XXII übergeführt wurde. Dieser gab mit Äthylendithioglykol und Bortrifluorid das kristalline Thioketal XXIII, dessen reduktive Entschwefelung das (+)-cis-13-Methyl-3,4-dimethoxy-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-phenanthren (XXIV) lieferte.

Beim oxydativen Abbau des Zwischenproduktes XXIV stützten wir uns auf Erfahrungen, die bei analogen Versuchen in der Dehydroabietinsäure-Reihe gesammelt wurden<sup>4)</sup>. Durch milde Behandlung

<sup>1)</sup> Vgl. dazu z.B. *H. Wieland & M. Kotake*, Liebigs Ann. Chem. **444**, 69 (1925); *L.J. Sargent & L.F. Small*, J. org. Chemistry **16**, 1031 (1951); *L.F. Small & G.L. Browning*, ibid. **3**, 618 (1939); *H. Schmid & P. Karrer*, Helv. **33**, 863 (1950).

<sup>2)</sup> *H. Rapoport & G. B. Payne*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2630 (1952).

<sup>3)</sup> *R. S. Cahn*, J. chem. Soc. **1930**, 706.

<sup>4)</sup> *D. Arigoni, J. Kalvoda, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka*, Helv. **38**, 1857 (1955); vgl. ferner *O. Jeger, R. Mirza, V. Prelog, Ch. Vogel & R. B. Woodward*, Helv. **37**, 2295 (1954).

von XXIV mit Chrom(VI)-oxyd in Eisessig-Lösung liess sich zunächst in Stellung 10 eine Ketogruppe einführen. Anschliessend wurde das so erhaltene Keton XXV energisch ozonisiert. Nach oxydativer Spaltung des Ozonides mit wässriger Perameisensäure wurden die sauren Abbauprodukte mit Diazomethan verestert, das Estergemisch fraktioniert und die im Hochvakuum bei einer Badtemperatur von 87–90° siedenden Anteile mit 20-proz. wässrig-methanolischer Kalilauge verseift. Als Endprodukt dieser Reaktionsfolge resultierte eine bei 157–159° schmelzende Säure, die anhand des Smp., Misch-Smp., des RF-Wertes, des IR.-Absorptionsspektrums und des optischen Drehungsvermögens als (–)-cis-[2-Methyl-2-carboxy-cyclohexyl-(1)]-essigsäure (III)<sup>1)</sup> identifiziert wurde.

Im Zusammenhang mit dieser Identifizierung von III möchten wir speziell darauf hinweisen, dass die Säure III mit der enantiomeren Verbindung IV bei der Mischprobe eine deutliche Smp.-Erniedrigung (7–10°) zeigt. Auf diese Weise lassen sich die beiden Enantiomeren, welche nur ein geringes optisches Drehungsvermögen aufweisen, sehr gut voneinander unterscheiden.

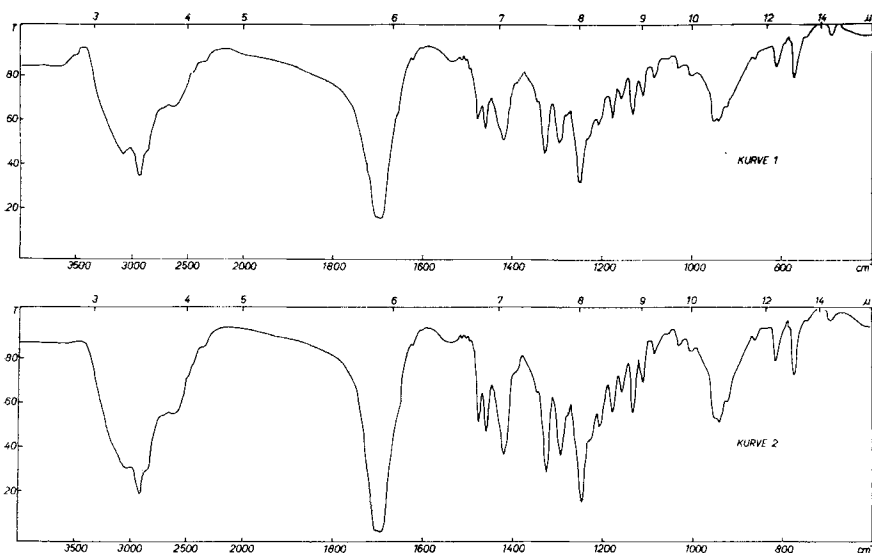


Fig. A<sup>2)</sup>.

Kurve 1: (–)-cis-[2-Methyl-2-carboxy-cyclohexyl-(1)]-essigsäure (III) aus Thebain.

Kurve 2: (–)-cis-[2-Methyl-2-carboxy-cyclohexyl-(1)]-essigsäure (III) aus Abietinsäure<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> F. Gautschi, O. Jeger, V. Prelog & R. B. Woodward, *Helv.* **38**, 296 (1955).

<sup>2)</sup> Die beiden IR.-Absorptionsspektren wurden von Frl. E. Aeberli mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, aufgenommen. Die Präparate wurden in KBr gepresst.

<sup>3)</sup> D. Arigoni, J. Kalvoda, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* **38**, 1857 (1955).

Durch die Überführung des Dihydro-thebains (VIII) in die Abbausäure III ist erstmals die cis-Konfiguration der Ringe III und II dieser Verbindung bewiesen worden. Es sei erwähnt, dass eine cis-Verknüpfung der alicyclischen Ringe bei VIII und analogen, mit diesem Alkaloid experimentell verknüpften Naturstoffen wie Morphin, Codein u.a.m., bereits vor mehreren Jahren postuliert wurde<sup>1)2)</sup>. Für die Richtigkeit einer solchen Annahme, welche besonders auf der Interpretation des sterischen Verlaufes der Oxydation und der Hydrierung von Thebain beruhte<sup>1)2)</sup>, lagen bisher wohl experimentelle Stützen<sup>3)</sup>, jedoch keine Beweise vor.

### 3. Absolute Konfiguration des Morphins und verwandter Alkaloide.

a) *Morphin-Thebain-Gruppe*: Die Ergebnisse der im Abschnitt 2 besprochenen Abbaureaktionen und die Resultate zahlreicher Untersuchungen über die Stereochemie des Morphins und verwandter Alkaloide<sup>4)</sup> erlauben nun die Schlussfolgerung, dass die Raumformeln XXVI des Morphins und VII des Thebains in jeder Hinsicht korrekt sind und im speziellen deren absolute Konfiguration wiedergeben<sup>5)</sup>. Augenfällig ist, dass in der Raumformel XXVI des Morphins die alicyclischen Ringe III und II den Ringen A und B der 5 $\beta$ -Steroide entsprechen, und dass die Äthanamin-Brücke mit den Kohlenstoffatomen 15 und 16 die gleiche räumliche Lage einnimmt, wie die  $\beta$ -ständige Methylgruppe am C-10 der Steroide und der cyclischen Polyterpene. (Eine solche Analogie ist natürlich rein formell und weist keinesfalls auf biogenetische Zusammenhänge dieser Naturstoffe hin!)

b) *Sinomenin*: Besonders interessant ist das Sinomenin<sup>6)</sup>, welches an den drei vorhandenen asymmetrischen Kohlenstoffatomen (C-9, C-13 und C-14) eine zum Morphin spiegelbildliche Konfiguration aufweist und daher die Raumformel XXVII besitzt.

<sup>1)</sup> C. Schöpf & F. Borkowsky, Liebigs Ann. Chem. **452**, 254 (1927), Fussnote 2.

<sup>2)</sup> G. Stork, J. Amer. chem. Soc. **74**, 768 (1952); *idem* in R. H. F. Manske & H. L. Holmes, The Alkaloids, Chemistry and Physiology, Bd. II, New York 1952, Seite 175.

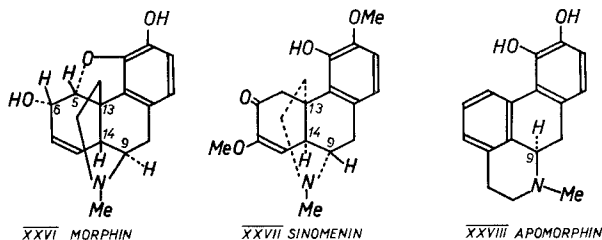
<sup>3)</sup> H. Rapoport & J. B. Lavigne, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5329 (1953).

<sup>4)</sup> Vgl. H. Rapoport & G. B. Payne, J. org. Chemistry **15**, 1093 (1950); J. Amer. chem. Soc. **74**, 2630 (1952).

<sup>5)</sup> Zusatz bei der Korrektur vom 31. X.: Inzwischen haben Maureen Mackay & Dorothy Crowfoot Hodgkin, J. chem. Soc. **1955**, 3261, die in Formel XXVI wiedergegebene relative Konfiguration des Morphins mit Hilfe von röntgenographischen Messungen überprüft. Ferner haben K. W. Bentley & H. M. E. Cardwell, *ibid.* **1955**, 3252, dem Morphin, auf Grund der Diskussion von molaren Drehungsverschiebungen von Verbindungen der Morphin-Alkaloid-Reihe, die in dieser Arbeit bewiesene absolute Konfiguration XXVI zugeteilt.

<sup>6)</sup> K. Goto & H. Sudzuki, Bull. chem. Soc. Japan **4**, 244 (1929); K. Goto & S. Mitsui, *ibid.* **5**, 282 (1930).

c) *Apomorphin*: Erhitzt man das Morphin mit starken Mineralsäuren, so entsteht unter einer weitgehenden Umlagerung des Kohlenstoff-Stickstoffgerüsts das Apomorphin, eine optisch aktive, tetracyclische Base mit nur einem asymmetrischen Kohlenstoffatom (C-9)<sup>1)</sup>. Macht man die sehr wahrscheinliche Annahme<sup>2)</sup>, dass bei dieser Umlagerung keine Inversion am C-9 stattgefunden hat, so ergibt sich für das Apomorphin die Raumformel XXVIII<sup>3)</sup>.



Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

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

Das Thebain (VII) wurde in Anlehnung an bekannte Vorschriften<sup>5)</sup> in den (–)-cis-13-Vinyl-6-oxo-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-morphenol-methyläther (XIV)<sup>6)</sup> übergeführt. Zur Kontrolle wurde ein aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiertes und im Hochvakuum bei 80° sublimiertes Präparat vom Smp. 125–126°,  $[\alpha]_D = -47^\circ$  ( $c = 1,06$ ) analysiert.

$C_{17}H_{18}O_3$  Ber. C 75,53 H 6,71% Gef. C 75,40 H 6,79%

*Äthylenketal* XV. 4,3 g (–)-cis-13-Vinyl-6-oxo-5,6,7,8,9,10,13,14-octahydro-morphenol-methyläther (XIV) wurden in 175 cm<sup>3</sup> abs. Benzol und 35 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Äthylenglykol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 175 mg p-Toluolsulfosäure 2 Std. am Rückfluss gekocht, wobei man das gebildete Reaktionswasser in einem Wasserabscheider kontinuierlich abtrennte. Nach der üblichen Aufarbeitung und Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol resultierten 4,1 g Substanz XV vom Smp. 100–102°. Zur Analyse gelangte ein dreimal umkristallisiertes und im Hochvakuum 2 Tage bei 60° getrocknetes Präparat vom Smp. 105°.  $[\alpha]_D = -46^\circ$  ( $c = 1,15$ ). UV.-Absorptionsmaximum bei 286 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,18$ .

$C_{19}H_{22}O_4$  Ber. C 72,59 H 7,05% Gef. C 72,35 H 7,09%

<sup>1)</sup> R. Pschorr, B. Jaeckel & H. Fecht, Ber. deutsch. chem. Ges. **35**, 4377 (1902).

<sup>2)</sup> Vgl. G. Stork in R. H. F. Manske & H. L. Holmes, The Alkaloids, Chemistry and Physiology, Bd. II, New York 1952, Seite 195. Zusatz bei der Korrektur vom 31. X.: Inzwischen haben H. Corrodi & E. Hardegger, Helv. **38**, 2038 (1955), die absolute Konfiguration des Apomorphins entsprechend dieser Annahme bewiesen.

<sup>3)</sup> I. R. C. Bick, Nature **169**, 755 (1952), hat mit Hilfe des Verschiebungssatzes für das Apomorphin provisorisch eine mit XXVIII enantiomere Raumformel abgeleitet.

<sup>4)</sup> Die Smp. sind korrigiert und wurden in einer offenen Kapillare bestimmt. Die optischen Drehungen wurden, sofern nichts anderes angegeben ist, in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen. Die UV.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

<sup>5)</sup> Vgl. Fussnoten 5–8, Seite 1848.

<sup>6)</sup> H. Rapoport & G. B. Payne, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2630 (1952).

(-)-*cis*-13-( $\alpha,\beta$ -Dioxyäthyl)-6-oxo-5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14-octahydro-morphenol-methyl-äther-äthylenketal (XVI). Eine Lösung von 1,1 g Äthylenketal XV in 70 cm<sup>3</sup> abs. Äther wurde mit 1 g Osmium(VIII)-oxyd, gelöst in 20 cm<sup>3</sup> abs. Äther und 0,5 cm<sup>3</sup> Pyridin, versetzt, und 48 Std. bei 20° stehengelassen. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 60 cm<sup>3</sup> abs. Benzol gelöst, und die Lösung unter starkem Rühren zu einer Suspension von 1,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 30 cm<sup>3</sup> abs. Äther zutropft. Man erhitzte nun das Gemisch 3 Std. zum Rückfluss, versetzte bei Zimmertemperatur mit 6 cm<sup>3</sup> Wasser und arbeitete dann in üblicher Weise auf. Es wurden so 1,1 g eines farblosen Öles erhalten, welches nach längerem Stehen in Plättchen vom Smp. 135° kristallisierte. Zur Analyse gelangte ein aus Methylenchlorid-Petroläther dreimal umkristallisiertes und im Hochvakuum 2 Tage bei 60° getrocknetes Präparat vom Smp. 140–141°.  $[\alpha]_D^{20} = -74^\circ$  ( $c = 1,64$ ).

$C_{19}H_{24}O_6$  Ber. C 65,50 H 6,94% Gef. C 65,38 H 7,06%

(-)-*cis*-13-Formyl-6-oxo-5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14-octahydro-morphenol-methyläther-6-äthylenketal (XVII). 1,1 g Diol XVI in 130 cm<sup>3</sup> abs. Benzol wurden mit einer Lösung von 1,8 g Blei(IV)-acetat in 130 cm<sup>3</sup> abs. Benzol 2½ Std. bei 20° stehengelassen. Nach der Aufarbeitung resultierten 1,0 g neutrale Oxydationsprodukte, welche zur Reinigung in wenig Benzol gelöst und durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert wurden. Mit Benzol liessen sich aus der Säule insgesamt 710 mg farblose Kristalle vom Smp. 152–155° eluieren. Analysiert wurde ein dreimal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiertes und im Hochvakuum 3 Tage bei 60° getrocknetes Präparat vom Smp. 158–159°.  $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$  ( $c = 0,82$ ). UV.-Absorptionsmaximum bei 288 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,07$ .

$C_{18}H_{20}O_5$  Ber. C 68,34 H 6,37% Gef. C 67,98 H 6,68%

(-)-*cis*-13-Methyl-6-oxo-5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14-octahydro-morphenol-methyläther-äthylenketal (XIX). 700 mg des Aldehyds XVII wurden in 16 cm<sup>3</sup> Alkohol und 52 cm<sup>3</sup> Diäthylenglykol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 5,2 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Danach wurden 2,75 g Kaliumhydroxyd zugegeben, das Gemisch noch weitere 15 Min. zum Rückfluss erhitzt und dann nach Abnahme der Kühlvorrichtung 3 Std. auf 200° erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 512 mg eines rohen Reduktionsproduktes, welches an einer Säule aus 15 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurde. Mit Benzol liessen sich insgesamt 390 mg Kristalle vom Smp. 99–101° eluieren. Das Analysenpräparat wurde dreimal aus hochsiedendem Petroläther umkristallisiert und 3 Tage bei 60° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 103–103,5°.  $[\alpha]_D^{20} = -86^\circ$  ( $c = 0,67$ ). UV.-Absorptionsmaximum bei 286 m $\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,17$ .

$C_{18}H_{22}O_4$  Ber. C 71,50 H 7,33% Gef. C 71,24 H 7,34%

Das gleiche Präparat XIX konnte noch auf folgende Weise bereitet werden: 90 mg des Aldehyds XVII wurden in 3 cm<sup>3</sup> abs. Äther und 3 cm<sup>3</sup> abs. Benzol gelöst, die Lösung mit 0,1 cm<sup>3</sup> Äthylendithioglykol und wenig Bortrifluorid versetzt und 10 Min. bei 20° stehengelassen. Nach der Aufarbeitung wurden 110 mg des rohen Äthylendithioketals XVIII erhalten, welches in 20 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und bei Siedehitze mit wenig Raney-Nickel 3 Std. reduktiv entschweifelt wurde. Nach der Aufarbeitung und chromatographischen Reinigung erhielt man 60 mg bei 101–102° schmelzender Kristalle, die nach dem Misch-Smp. mit dem Produkte der Reduktion nach Huang-Minlon identisch waren.

(-)-*cis*-13-Methyl-6-oxo-5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14-octahydro-morphenol-methyläther (XX). 500 mg der Verbindung XIX wurden mit 20 cm<sup>3</sup> Äthanol und 1 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure 30 Min. auf dem siedenden Wasserbade erwärmt, anschliessend mit Wasser verdünnt und aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt lieferte nach zweimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol 374 mg Plättchen vom Smp. 136–138°. Aus den Mutterlaugen konnten durch chromatographische Reinigung (Aluminiumoxyd, Akt. II) noch weitere 25 mg Substanz vom gleichen Smp. erhalten werden. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum bei 80° sublimierte Probe vom Smp. 144–145°.  $[\alpha]_D^{20} = -85^\circ$  ( $c = 2,0$ ).

$C_{16}H_{18}O_3$  Ber. C 74,39 H 7,02% Gef. C 74,03 H 7,19%



(–)-*cis*-13-Methyl-4-oxo-3-methoxy-6-oxo-5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14-octahydro-phenanthren (XXI). Eine Lösung von 500 mg des Ketons XX in 80 cm<sup>3</sup> feuchtem Äther schüttelte man 12 Std. bei 20° mit 1 g frisch amalgamiertem Aluminium<sup>1)</sup>. Nach der Aufarbeitung wurden in quantitativer Ausbeute Kristalle erhalten, welche in Petroläther-Benzol-(1:1) gelöst und an einer Säule aus 15 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert wurden. Mit Benzol und Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch liessen sich insgesamt 450 mg Substanz eluieren, welche nach einmaliger Kristallisation aus Methanol bei 101–102° schmolzen (400 mg). Zur Analyse gelangte ein dreimal aus Methylenchlorid-Petroläther umkristallisiertes und im Hochvakuum bei 20° getrocknetes Präparat vom Smp. 103–104°, welches eine grünblaue Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid zeigte.  $[\alpha]_D = -3^\circ$  ( $c = 1,97$ ).

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 73,82 H 7,74% Gef. C 73,35 H 7,97%

(+)-*cis*-13-Methyl-3,4-dimethoxy-6-oxo-5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14-octahydro-phenanthren (XXII). 460 mg des Monomethyläthers XXI wurden unter Stickstoff und schwachem Erwärmen in einer Lösung von 880 mg Kaliumhydroxyd in 14 cm<sup>3</sup> 60-proz. wässrigem Äthanol aufgelöst, mit 2 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfat versetzt und 14 Std. am Rückfluss erhitzt. Danach zerstörte man das überschüssige Dimethylsulfat durch Zugabe von 33 cm<sup>3</sup> 10-proz. Kalilauge und Erhitzen während 30 Min. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierten 450 mg eines gelblichen Öls, welches nach kurzer Zeit spontan kristallisierte. Das Rohprodukt wurde in Petroläther aufgenommen und durch eine Säule aus 4,5 g Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert; 425 mg vom Smp. 78–79°. Zur Analyse gelangte ein aus wenig Petroläther umkristallisiertes und im Hochvakuum bei 20° getrocknetes Präparat vom Smp. 80°.  $[\alpha]_D = +2^\circ$  ( $c = 1,06$ ).

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 74,42 H 8,08% Gef. C 74,44 H 8,11%

(+)-*cis*-13-Methyl-3,4-dimethoxy-6-oxo-5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14-octahydro-phenanthren-äthylendithiokeetal (XXIII). Zu einer Lösung von 459 mg des Ketons XXII in 15 cm<sup>3</sup> abs. Äther gab man 2 cm<sup>3</sup> Äthylendithioglykol und 2 cm<sup>3</sup> einer ätherischen Lösung von Bortrifluorid zu und liess das Gemisch 15 Min. bei 20° stehen. Danach wurde es in einen mit Äther und eiskalter, verd. Natronlauge beschickten Scheidetrichter gegossen und in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt (565 mg) kristallisierte nach Bespritzen mit Methanol in Nadeln vom Smp. 82–83°. Zur Analyse gelangte ein dreimal aus Methanol umkristallisiertes und im Hochvakuum 3 Tage bei 20° getrocknetes Präparat vom Smp. 87–88°.  $[\alpha]_D = +35^\circ$  ( $c = 1,75$ ).

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> Ber. C 65,12 H 7,48% Gef. C 64,98 H 7,45%

(+)-*cis*-13-Methyl-3,4-dimethoxy-5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14-octahydro-phenanthren (XXIV). 560 mg des Äthylendithioketals XXIII, gelöst in 80 cm<sup>3</sup> Äthanol, behandelte man 3½ Std. bei Siedehitze mit 1 g frisch vorbereitetem Raney-Nickel. Das Reaktionsprodukt (445 mg) wurde in Petroläther aufgenommen und durch eine Säule aus 14 g Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert. Es wurden so 416 mg eines dünnflüssigen Öles erhalten, welches zur Analyse im Hochvakuum zweimal destilliert wurde. Sdp. 125°/0,03 mm (Badtemperatur);  $n_D^{20} = 1,5495$ .  $[\alpha]_D = +9^\circ$  ( $c = 1,78$ ). UV.-Absorptionsmaximum 280 mμ, log ε = 3,18.

C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 78,42 H 9,29% Gef. C 78,28 H 9,44%

(+)-*cis*-13-Methyl-3,4-dimethoxy-10-oxo-5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14-octahydro-phenanthren (XXV). Zu einer Lösung von 200 mg der Verbindung XXIV in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig wurden unter starkem Rühren und Kühlung 0,7 cm<sup>3</sup> einer 25-proz. Lösung von Chrom(VI)-oxyd in 80-proz. Essigsäure zugegeben. Nach 1 Std. bei 20° wurde das überschüssige Oxydationsmittel mit Methanol zerstört und das Reaktionsgemisch in üblicher Weise aufgearbeitet,

<sup>1)</sup> 1 g Aluminium-Griess wurde mit 10-proz. Natronlauge bis zum Einsetzen einer starken Wasserstoff-Entwicklung behandelt und anschliessend mit Wasser gut gewaschen, bis die Washwässer eine neutrale Reaktion auf Lackmus zeigten. Das Metall wurde nun 20 Sek. mit 1-proz. Quecksilber(II)-chlorid-Lösung amalgamiert und dann mehrmals mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen.

wobei 194 mg neutrale Oxydationsprodukte resultierten. Diese löste man in Petroläther und chromatographierte an einer Säule aus 6 g Aluminiumoxyd (Akt. I/II). Mit Benzol konnten insgesamt 150 mg eines Öls eluiert werden, welches zur Analyse in einem Kragenkolben im Hochvakuum destilliert wurde. Sdp. 145–148° (Badtemperatur, 0,05 mm).  $[\alpha]_D^{20} = +15^{\circ}$  ( $c = 1,20$ ). UV.-Absorptionsmaxima bei 234  $m\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,17$ , und bei 282  $m\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,08$  mit einer Schulter bei 300  $m\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,8$ . Im 6  $\mu$ -Gebiet des IR.-Absorptionsspektrums treten Banden bei 1670 und 1598  $\text{cm}^{-1}$  auf.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$  Ber. C 74,42 H 8,08% Gef. C 73,95 H 8,05%

Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon von XXV kristallisierte aus Methylenchlorid-Methanol in karminroten, bei 214–215° schmelzenden Prismen.

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_4$  Ber. C 60,78 H 5,77% Gef. C 60,61 H 5,70%

(–)-cis-[2-Methyl-2-carboxy-cyclohexyl-(1)]-essigsäure (III). 530 mg des Ketons XXV wurden in 23  $\text{cm}^3$  Chloroform und 2  $\text{cm}^3$  Methanol gelöst und durch die Lösung bei Zimmertemperatur 2½ Std. ein starker Ozonstrom (27 mg  $\text{O}_3/\text{Min.}$ ) geleitet. Diese Lösung wurde dann mit 10  $\text{cm}^3$  100-proz. Ameisensäure und 2,5  $\text{cm}^3$  30-proz. Wasserstoffperoxyd versetzt und 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 200 mg neutrale und 280 mg saure Ozonisationsprodukte. Die letzteren wurden mit Diazomethan verestert, das Estergemisch in Benzol gelöst, durch eine Säule aus 9 g Aluminiumoxyd filtriert und das Eluat (220 mg) in einem mit drei Kragen versehenen Kölbchen im Hochvakuum destilliert. Die bei 87–90° (Badtemperatur; 0,05 mm) siedende Fraktion – 40 mg – verseifte man 12 Std. mit 2  $\text{cm}^3$  einer 20-proz. Lösung von Kaliumhydroxyd in Methanol-Wasser (1:1). Nach der Aufarbeitung resultierten 36 mg einer öligen Säure, welche mit Aceton bespritzt nach längerer Zeit kristallisierte. Die Kristalle wurden auf einer Tonplatte von anhaftendem Öl abgetrennt und einmal aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Smp. 157–159°. Misch-Smp. mit (–)-cis-[2-Methyl-2-carboxy-cyclohexyl-(1)]-essigsäure (III)<sup>1)</sup> vom Smp. 160–162° ohne Erniedrigung. Misch.-Smp. mit (+)-cis-[2-Methyl-2-carboxy-cyclohexyl-(1)]-essigsäure (IV)<sup>1)</sup> bei 149–151°.  $[\alpha]_D^{20} = -8^{\circ}$  ( $c = 0,60$  in Aceton).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

#### SUMMARY.

Thebaine (VII) has been degraded to (–)-cis-[2-methyl-2-carboxy-cyclohexyl-(1)]-acetic acid (III), thus providing experimental proof of the absolute configuration of morphine, thebaine and related alkaloids.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

<sup>1)</sup> Helv. **38**, 296 (1955).