

## 138. Hydroxy-morphinane.

11. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### N-Arylalkyl-morphinane

von A. Grüssner, J. Hellerbach und O. Schneider.

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein zum 60. Geburtstag gewidmet.

(23. V. 57.)

Obwohl Morphin zu den am längsten bekannten Alkaloiden gehört, ist es immer noch Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, die ihre Begründung in den interessanten und oft unerwarteten pharmakologischen Eigenschaften der Abwandlungsprodukte finden. Früher wurde angenommen, dass die N-Methylgruppe eine der Bedingungen für die optimale Wirkung des Morphins sei. Durch die Arbeiten von *von Braun*<sup>2)</sup> wurde Nor-morphin zugänglich, welches in neuerer Zeit von *Clark* und Mitarb.<sup>3)</sup> als Ausgangsprodukt für neue N-Alkyl-, Alkenyl- und Arylalkyl-nor-morphine benutzt wurde. Unter diesen Verbindungen zeigte z. B. das N-β-Phenyläthyl-nor-morphin überraschenderweise eine bedeutend höhere analgetische Wirkung<sup>4)</sup> als Morphin.

Wir haben uns die auf dem Gebiet des Morphins gewonnenen synthetischen Erfahrungen zunutze gemacht und sie auf die von uns bearbeitete Körperklasse der Morphinane übertragen, um festzustellen, ob die N-Arylalkyl-morphinane und insbesondere die Aryläthyl-morphinane gegenüber dem (-)-3-Hydroxy-N-methyl-morphinan-tartrat<sup>5)</sup> auch eine stärkere Wirkung aufweisen.

Zur Herstellung der hier beschriebenen, optisch aktiven 3-Hydroxy-N-arylalkyl-morphinane wurden als gut zugängliche Ausgangsprodukte (-)- und (+)-1-(p-Hydroxybenzyl)-octahydro-isochinolin oder (-)- und (+)-3-Hydroxy-morphinan<sup>6)</sup> gebraucht und auf folgenden Wegen in die gewünschten Verbindungen übergeführt, wobei die Wahl der Methode jeweils bedingt war durch die Eigenschaften des Endproduktes oder durch die Zugänglichkeit und Reaktionsfähigkeit der entsprechend substituierten N-Arylalkyl-Komponente:

<sup>1)</sup> 10. Mitteilung: *Helv.* **39**, 2053 (1956).

<sup>2)</sup> *J. v. Braun, O. Kruber & E. Aust, Ber. deutsch. chem. Ges.* **47**, 2312 (1914).

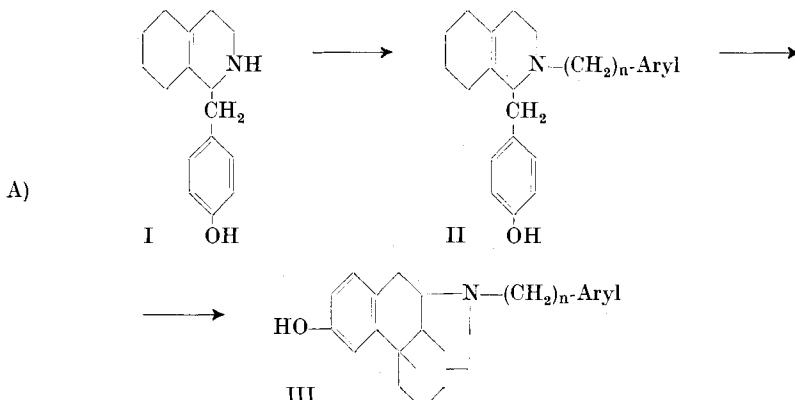
<sup>3)</sup> *R. L. Clark, A. A. Pessolano, J. Weijlard & K. Pfister 3rd, J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4963 (1953).

<sup>4)</sup> *J. Weijlard, P. D. Orahovats, A. P. Sullivan Jr., G. Purdue, F. K. Heath & K. Pfister 3rd, J. Amer. chem. Soc.* **78**, 2342 (1956).

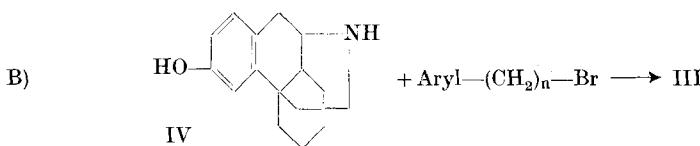
<sup>5)</sup> Handelsname: *Dromoran*® *Roche*.

<sup>6)</sup> *J. Hellerbach, A. Grüssner & O. Schneider, Helv.* **39**, 429 (1956).

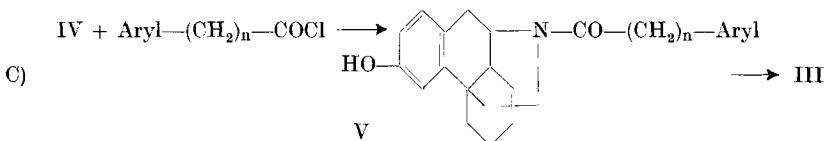
A) 1-p-Hydroxybenzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin (I) wird am Stickstoff alkyliert und das Reaktionsprodukt II zum Morphinan III cyclisiert. Einzelne dieser Verbindungen werden nachträglich an der Hydroxy-Gruppe in 3-Stellung mit Essigsäureanhydrid acyliert<sup>6)</sup> oder mit Phenyl-trimethylammonium-hydroxyd methyliert<sup>6)</sup>.



B) 3-Hydroxy-morphinan (IV) wird mit Arylalkylbromiden umgesetzt. Nach derselben Methode haben wir einige in 3-Stellung unsubstituierte N-Arylalkyl-morphinan aus dem von Grawe beschriebenen<sup>7)</sup> Morphinan hergestellt.



C) 3-Hydroxy-morphinan (IV) wird mit Arylalkylcarbonsäurechloriden acyliert; die N-Acyl-morphinanen V wurden mit Lithium-aluminiumhydrid zu den gewünschten Arylalkyl-morphinanen III reduziert.

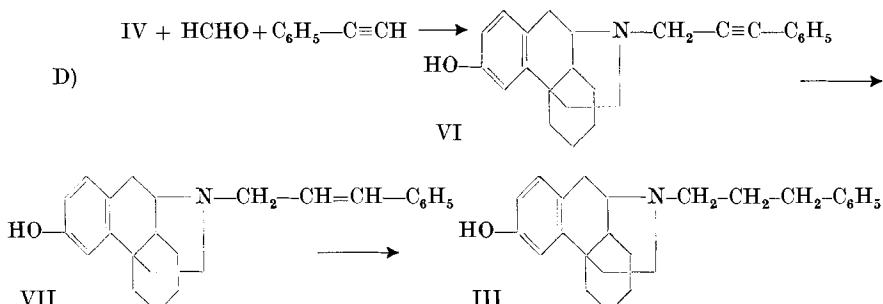


D) Durch Umsetzung von (-)-3-Hydroxy-morphinan (IV) mit Phenylacetylen und Formaldehyd<sup>8)</sup> gewinnt man (+)-3-Hydroxy-N-phenylpropargyl-morphinan (VI), daraus durch partielle Hydrierung

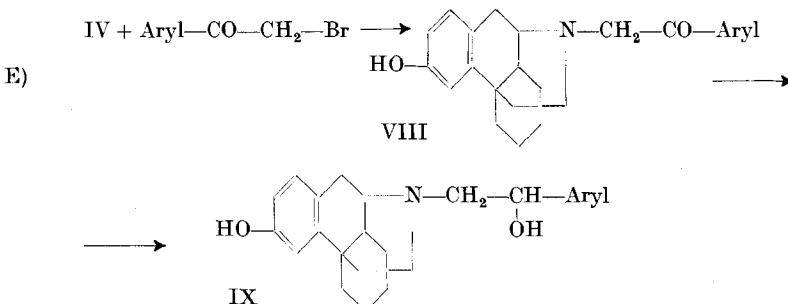
<sup>7)</sup> R. Grawe & A. Mondon, Chem. Ber. **81**, 279 (1948).

<sup>8)</sup> C. Mannich & Fu Tsong Chang, Ber. deutsch. chem. Ges. **66**, 418 (1933).

(*-*)-3-Hydroxy-N-phenylallyl-morphinan (VII) und durch totale Hydrierung (*-*)-3-Hydroxy-N-phenylpropyl-morphinan (III, n = 3).



E) Aus 3-Hydroxy-morphinan (IV) wurden mit Bromacetophenon und Homologen einige N-Phenacyl-Derivate VIII gewonnenen und zum Teil zu den entsprechenden Hydroxyverbindungen IX reduziert.



Die nach diesen Methoden gewonnenen Präparate wurden in Form ihrer Salze in erster Linie auf analgetische Wirkung untersucht. Diese ist sehr stark von der Art der Substituenten am Stickstoff abhängig. Vor allem fällt auf, dass die analgetische Wirkung der neuen Verbindungen stark mit der Entfernung des aromatischen Ringes vom Stickstoffatom wechselt.

Während das (*-*)-3-Hydroxy-N-benzyl-morphinan keine analgetische Wirkung aufweist, ist diese bei einzelnen N-Aryläthyl-Verbindungen ausserordentlich ausgeprägt. Die wirksamsten, z. B. das (*-*)-3-Hydroxy-N-phenyläthyl-morphinan, das (*-*)-3-Hydroxy-N-phenacyl-morphinan und einzelne ihrer Derivate, zeigen im Tierversuch bei oraler und parenteraler Zufuhr die 50–70fache Wirkung des Morphins und übertreffen den bisher wirksamsten Vertreter der Morphinreihe, das (*-*)-3-Hydroxy-N-methyl-morphinan (Dromoran®) um das Mehrfache. Die N-Arylpropyl-Verbindungen dagegen haben eine schwache Wirkung. Diese steigt bei den N-Arylbutyl-morphinanen wiederum etwas an.

Die N-Phenacyl-morphinane zeigen eine ähnliche analgetische Wirkung wie die entsprechenden N-Phenyläthyl-Verbindungen.

Eine weitere Differenzierung der Wirkung und der Toxizität wird durch die Art und durch die Stellung der Substituenten im Arylrest bzw. sein Ersetzen durch einen heterocyclischen Ring erreicht.

Die pharmakologische Prüfung der hier beschriebenen Verbindungen wurde parallel von Dr. N. B. Eddy, National Institutes of Health, Bethesda, USA., sowie Frl. Dr. H. Besendorf und Dr. B. Pellegrin in unserer Medizinischen Forschungsabteilung durchgeführt, denen wir für ihre Mühe einen besonderen Dank schulden. Ausführlich wird über die Resultate an anderer Stelle berichtet.

### Experimenteller Teil.

Für jede Methode wird nur ein Beispiel ausführlich beschrieben.

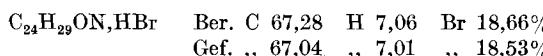
**Methode A.** (-)-3-Hydroxy-N-phenyläthyl-morphinan. 70 g (+)-1-p-Hydroxybenzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin werden in 350 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 40 g wasserfreiem Kaliumcarbonat tropfenweise unter Röhren mit 53,2 g β-Phenyläthylbromid versetzt. Das Reaktionsprodukt wird über Nacht bei 100° Ölbadtemperatur gerührt, dann im Wasserstrahlvakuum weitgehend vom Dimethylformamid befreit und in Äther aufgenommen. Man wäscht die ätherische Lösung mit Wasser, trocknet mit wasserfreiem Natriumsulfat und destilliert den Äther ab. Die zurückbleibende Base (ca. 100 g) liefert, in Aceton gelöst, mit Oxalsäure sofort das (-)-1-p-Hydroxybenzyl-2-phenyläthyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-isochinolin-oxalat, das nach Umlösen aus Isopropylalkohol bei 158—159° schmilzt,  $[\alpha]_D^{22} = -55^\circ$  (c = 1 in CH<sub>3</sub>OH).



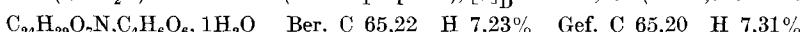
Hydrobromid: Smp. 203—205° (aus Alkohol-Äther),  $[\alpha]_D^{21} = -47,3^\circ$  (c = 1 in CH<sub>3</sub>OH).

100 g (-)-1-p-Hydroxybenzyl-2-phenyläthyl-octahydro-isochinolin-oxalat werden mit 500 g 99-proz. kristalliner Phosphorsäure 72 Std. unter Röhren auf 140° (Reaktions temperatur) erwärmt, anschliessend vorsichtig mit 1200 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt und eine weitere Std. unter Röhren gekocht. Man kühlt das Reaktionsgemisch ab, überschichtet es mit ca. 600 cm<sup>3</sup> n-Butanol und tropft nun unter Röhren konz. Ammoniak bis zur schwach phenolphthaleinalkalischen Reaktion mit solcher Geschwindigkeit zu, dass die Neutralisationstemperatur 50—60° beträgt. Nach Abkühlen werden noch ca. 400 cm<sup>3</sup> Benzol zugegeben, die wässrige Schicht wird von der Benzol-Butanolösung abgetrennt und diese zuletzt noch mit Wasser neutral gewaschen. Beim Abdestillieren der Benzol-Butanolösung im Vakuum kristallisiert die Base aus. Aus Dimethylformamid umkristallisiert, schmilzt das (-)-3-Hydroxy-N-phenyläthyl-morphinan bei 243—245°.

Hydrobromid: Smp. 300—301° (Wasser-Alkohol),  $[\alpha]_D^{20} = -63,12^\circ$ , (c = 3,27 in C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).



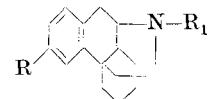
D-Tartrat (+1H<sub>2</sub>O): 125—126° (aus Isopropanol),  $[\alpha]_D^{20} = -42,75^\circ$  (c = 0,983 in H<sub>2</sub>O).



Phosphat: Smp. 190—192° (aus Wasser); Kampfersulfonat: Smp. 218—220° (aus Wasser); Methobromid: Smp. 239—240° (aus Alkohol),  $[\alpha]_D^{20} = -42,81^\circ$  (c = 1,155 in CH<sub>3</sub>OH).

Weitere Verbindungen siehe Tabelle.

## Substituierte Morphinane



Darst. Me- thode	R	R <sub>1</sub>	Base oder Salz (Krist. aus Lsgm. <sup>a)</sup> )	Bruttoformel
A	HO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Hydrobromid (Alk-W)	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> ON, HBr
A	CH <sub>3</sub> COO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Hydrochlorid (Alk-Ae)	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N, HCl, ½ H <sub>2</sub> O
A	CH <sub>3</sub> O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	d-Tartrat (Isop-W)	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> ON, C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> , 2 H <sub>2</sub> O
A	CH <sub>3</sub> O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	d-Tartrat (Alk-W)	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> ON, C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> , H <sub>2</sub> O
B	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Hydrobromid (Me)	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N, HBr
B	HO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Base (An)	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> ON <sub>2</sub>
B	HO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Base (Be)	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> ON <sub>2</sub>
B	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Hydrochlorid (An-Ae)	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> , HCl
B	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Hydrochlorid (Alk)	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> , 2HCl
B	HO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N	Salicylat (Alk) Base (Alk)	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> , C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>
B	HO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Base (Me)	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> ON <sub>2</sub>
B	HO-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Hydrobromid (Alk) Base (Isop)	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> ON, HBr
C	CH <sub>3</sub> O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	d-Tartrat (Isop)	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> O <sub>3</sub> N, C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub>
C	HO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Hydrochlorid (Alk-Ae)	C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> O <sub>2</sub> N, HCl
C	HO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Hydrochlorid (Me-Ae) Base (Bu)	C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> O <sub>3</sub> N, HCl
C	CH <sub>3</sub> O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Base (Isop)	C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> O <sub>3</sub> N
C	HO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Hydrochlorid (Alk-Ae) Base (Me-W)	C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> O <sub>4</sub> N, HCl, ½ H <sub>2</sub> O

<sup>a)</sup> Ae = Äther, Alk = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Bu = Butanol,  
Me = Methanol, P = Petroläther, Tf = Tetrahydro-furan, W = Wasser.

und einige ihrer Salze.

Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ (c; Lgsm. <sup>a</sup> ))	Ber. %			Gef. %		
		C	H	X	C	H	X
300-301	+ 63,2 <sup>0</sup> (1,00; Alk)	67,28	7,06	Br 18,66	66,89	7,15	Br 18,41
186-187	- 55,2 <sup>0</sup> (1,12; Me)	71,75	7,86		71,53	7,66	
104-105	- 37,4 <sup>0</sup> (1,42; Me)	63,60	7,55		63,36	7,98	
119-122	+ 62,7 <sup>0</sup> (3,00; Alk)	65,76	7,42		65,90	7,69	
274-275	rac.	69,89	7,33	Br 19,38	69,86	7,37	Br 19,33
197-199	+ 107,6 <sup>0</sup> (1,00; Me)						
135-137	- 89 <sup>0</sup> (1,00; Me)	79,95	8,78	N 7,17	80,15	8,75	N 7,08
230-231	rac.	69,80	7,08		69,41	6,98	
300	rac.	68,72	7,69		68,80	7,94	
248-249 211-213	- 54,3 <sup>0</sup> (1,01; Dimf)	70,42	7,74		70,80	7,76	
194	- 84,8 <sup>0</sup> (1,00; Me)			N 7,73			N 7,62
132 140-142	- 43 <sup>0</sup> (1,14; Me)	67,86	7,29	Br 18,06	68,02	7,47	Br 18,08
171-172	- 46,2 <sup>0</sup> (1,46; Me)	64,85	6,71		64,41	6,94	
249-251	- 66,2 <sup>0</sup> (1,04; Me)	72,96	8,00		72,93	8,01	
238-240 192-194	- 68,1 <sup>0</sup> (1,00; Me)	70,34	7,72	Cl 7,98	70,10	7,72	Cl 7,92
103	- 85,7 <sup>0</sup> (1,75; Me)	76,92	8,37	N 3,32	77,06	8,17	N 3,53
240-242 181-183	- 61,5 <sup>0</sup> (0,86; Me)	67,10	7,70	Cl 7,35	66,97	7,52	Cl 7,37

Buac = Butylacetat, Dimf = Dimethylformamid, Diox = Dioxan, Isop = Isopropanol,

Fortsetzung der Tabelle auf den Seiten 1236/1237.

Darst. Me- thode	R	R <sub>1</sub>	Base oder Salz (Krist. aus Lsgm. <sup>a)</sup> )	Bruttoformel
C	HO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	D-Tartrat (Me-Ae) Base (Me-Ae)	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N
C	CH <sub>3</sub> O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Hydrochlorid (An-P)	C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> O <sub>2</sub> N, HCl
C	HO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Hydrochlorid (Alk-Ae) Base (Me)	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N
C	HO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Hydrochlorid (Alk-Ae) Base (Alk-W)	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> N, HCl
C	HO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Hydrochlorid (Alk-Ae) Base (Be)	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> N
C	HO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Hydrochlorid (Me-Ae) Base (Be)	C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> ON, HCl
C	HO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Hydrochlorid (Alk-Ae)	C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> O <sub>2</sub> N, HCl
C	HO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Hydrochlorid (Me-Ae) Base (Alk)	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> ON, HCl
C	HO-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	D-Tartrat (Me-Ae) Base (Buac)	C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> ON, C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> , $\frac{1}{2}$ H <sub>2</sub> O
C	HO-	-CH <sub>2</sub> -CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-	D-Tartrat (neutral) (Alk-Ae)	C <sub>52</sub> H <sub>66</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> , C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> , H <sub>2</sub> O
C	HO-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	Hydrochlorid (Dimf) Base (Tf-W)	C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> ON, HCl
C	HO-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Hydrochlorid (Alk) Base (Me)	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> ON <sub>2</sub>
E	HO-	-CH <sub>2</sub> CO-	Hydrochlorid (Alk) Hydrochlorid (W-frei) (Dimf-An)	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N, HCl, H <sub>2</sub> O
E	HO-	-CH <sub>2</sub> CHOH-	Hydrochlorid (Alk-Ae)	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> O <sub>3</sub> N, HCl
E	HO-	-CH <sub>2</sub> CO- O   CH <sub>2</sub>	Hydrochlorid (Alk-W) Base (Diox)	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> O <sub>4</sub> N, HBr, $\frac{1}{2}$ H <sub>2</sub> O
E	CH <sub>3</sub> O-	-CH <sub>2</sub> CO- O   CH <sub>2</sub>	D-Tartrat (Alk)	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> N, C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub>
E	HO-	-CH <sub>2</sub> CO- O   NO <sub>2</sub>	Hydrochlorid (Me-Ae)	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> , HCl
E	HO-	-CH <sub>2</sub> CO- SCH <sub>3</sub>	Hydrochlorid (Alk)	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> NS, HCl

<sup>a)</sup> Erklärung der Abkürzungen siehe Seiten 1236/1237.

Smp.	$[\alpha]_D^{20}$ (c; Lsgm. <sup>a</sup> ))	Ber. %			Gef. %		
		C	H	X	C	H	X
145-146	-47,9 <sup>0</sup> (1,00; Me)						
156-158							N 3,97
217-219	-70,7 <sup>0</sup> (1,32; Me)	72,88	8,01	Cl 8,28	72,67	8,48	Cl 8,30
168-170	-69,1 <sup>0</sup> (1,00; Me)			Cl 8,56			Cl 8,47
189-190		79,53	8,28		79,35	8,35	
187-190	-70,6 <sup>0</sup> (0,98; Me)			Cl 8,86			Cl 8,79
251-252		79,30	8,04		79,44	7,95	
235-236	-57,3 <sup>0</sup> (1,00; Me)			Cl 9,09			Cl 8,96
195-196				Cl 9,14			Cl 8,94
263-265	-59,2 <sup>0</sup> (1,00; Me)						
209-211				Cl 8,48			Cl 8,43
238-240	-59,7 <sup>0</sup> (1,32; Me)						
284-290	-75,4 <sup>0</sup> (1,00; Me)			Cl 8,91			Cl 8,82
173-174		83,05	8,64	N 3,87	83,12	8,81	N 3,88
179-180	-33 <sup>0</sup> (1,00; Me)	67,27	7,55		67,82	7,93	
144-146							
140-143	-40,9 <sup>0</sup> (0,95; Me)	73,17	8,11	N 3,05	73,14	8,36	N 3,32
278-280				Cl 8,32			Cl 8,09
171-173	-57,4 <sup>0</sup> (1,00; Alk) (als Acetat)	83,24	9,06		83,50	8,83	
287-289	-60,4 <sup>0</sup> (1,00; W)						
248-250		79,51	8,34		79,48	8,41	
204-207		67,30	7,25	Cl 7,95	67,25	7,38	Cl 7,79
275-280	-81,5 <sup>0</sup> (1,05; Me)						
234-235	-86 <sup>0</sup> (0,96; Me)	69,84	7,50	Cl 8,24	69,79	7,38	Cl 8,28
250-251	-77,8 <sup>0</sup> (1,26; Me)	60,61	5,90	Br 16,13	60,64	5,78	Br 15,98
214-216							
188-189	-57,8 <sup>0</sup> (1,54; Me)	63,26	6,19		62,97	6,57	
202	-74,8 <sup>0</sup> (1,03; Me)	63,48	6,18	Cl 7,50	63,48	6,01	Cl 7,41
212-213	-108,7 <sup>0</sup> (2,08; Me)	67,62	6,81	Cl 7,98	68,02	6,92	Cl 7,83

**Methode B.** (-)-3-Hydroxy-N-(p-nitro- $\beta$ -phenyläthyl)-morphinan. 8,2 g (-)-3-Hydroxy-morphinan werden mit 7,8 g p-Nitro- $\beta$ -phenyläthyl-bromid und 5 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 100 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid 6 Std. in einem Ölbad von 100° unter Rühren erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Nach dem Waschen und Trocknen der Ätherlösung und Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Hilfe von alkoholischer Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt, welches beim Anreiben mit Aceton sofort kristallisiert und aus Alkohol umgelöst bei 247° schmilzt.  $[\alpha]_D^{13} = -84,6^\circ$  (c = 1 in CH<sub>3</sub>OH).

C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> ,HCl	Ber. C 67,20	H 6,81	Cl 8,27%
Gef. , ,	66,97	, , 6,78	, , 8,22%

(-)-3-Hydroxy-N-(p-amino- $\beta$ -phenyläthyl)-morphinan. Bei der Hydrierung von 36,5 g (-)-3-Hydroxy-N-(p-nitro- $\beta$ -phenyläthyl)-morphinan in 300 cm<sup>3</sup> Methanol in Gegenwart von 20 g 5-proz. Palladiumkohle wird die berechnete Menge Wasserstoff rasch aufgenommen. Das (-)-3-Hydroxy-N-(p-amino- $\beta$ -phenyläthyl)-morphinan kristallisiert bereits beim Eindampfen der methanolischen Lösung. Das aus Aceton umgelöste (-)-3-Hydroxy-N-(p-amino- $\beta$ -phenyläthyl)-morphinan schmilzt bei 196—199°,  $[\alpha]_D^{20} = -107,6^\circ$  (c = 1 in CH<sub>3</sub>OH).

C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> ON <sub>2</sub>	Ber. C 79,51	H 8,34%	Gef. C 79,68	H 8,38%
-------------------------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Weitere Verbindungen siehe Tabelle.

**Methode C.** (-)-3-Hydroxy-N-(3',4'-methylendioxy-phenyläthyl)-morphinan. 12,15 g (-)-3-Hydroxy-morphinan werden in 160 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid unter Rühren bei 100° gelöst, mit 7,3 g pulverisiertem wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und tropfenweise mit 10,3 g 3,4-Methylendioxy-phenylessigsäurechlorid versetzt. Nach 2 Std. Erwärmen bei 120° Badtemperatur wird heiß filtriert, die Lösung im Wasserstrahlvakuum eingedampft, der Rückstand in Butanol-Benzol (1:1) gelöst und diese Lösung nacheinander mit verd. Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und zuletzt mit Wasser neutral gewaschen. Die Benzol-Butanolösung wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (23 g) wird in 80 cm<sup>3</sup> abs. Tetrahydro-furan gelöst und bei 50° langsam zu einer gerührten Aufschlemnung von 5,7 g Lithiumaluminiumhydrid in 250 cm<sup>3</sup> Tetrahydro-furan gegeben. Nach 3 Std. wird unter Eiskühlung Wasser zugetropft, bis das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid zersetzt ist. Die Tetrahydro-furan-Lösung wird abgegossen, der Rückstand mit Äther extrahiert, die Tetrahydro-furan- und Ätherlösung mit Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand (18 g) vom Smp. 176—178° (aus Methanol) wird in 80 cm<sup>3</sup> Methanol mit methylalkoholischer Salzsäure schwach kongosauer gestellt. Es kristallisieren 18 g Hydrochlorid vom Smp. 290—292° aus.  $[\alpha]_D^{20} = -75,53^\circ$  (c = 1,0428 in CH<sub>3</sub>OH).

C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N, HCl	Ber. C 70,16	H 7,05%	Gef. C 69,87	H 6,81%
-------------------------------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Die entsprechende (+)-Verbindung zeigt denselben Smp.,  $[\alpha]_D^{20} = +75,3^\circ$  (c = 1,9388 in CH<sub>3</sub>OH).

Weitere Verbindungen siehe Tabelle.

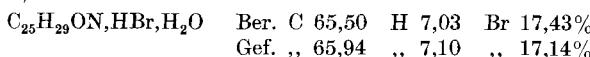
**Methode D.** (-)-3-Hydroxy-N-( $\gamma$ -phenylpropargyl)-morphinan. 24,3 g (-)-3-Hydroxy-morphinan werden in 110 cm<sup>3</sup> Methanol, 11 cm<sup>3</sup> Wasser und 6 cm<sup>3</sup> Eisessig in Stickstoff-Atmosphäre unter Rühren mit 11 cm<sup>3</sup> Formaldehyd (ca. 35-proz.) versetzt. Nach 10 Min. werden 11 cm<sup>3</sup> Phenylacetylen und 0,25 g Cuprochlorid zugegeben, wobei die Temperatur auf 30° steigt. Nach 32ständigem Röhren bei einer Badtemperatur von 40° wird die Lösung filtriert, im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die mit Natriumsulfat getrocknete Methylenchloridlösung wird eingedampft und der Rückstand aus Isopropyläther kristallisiert. Smp. 170—176° (24 g = 67,5%). Nach Umlösen aus Alkohol Smp. 175—176°,  $[\alpha]_D^{21} = -116,65^\circ$  (c = 1,6708 in CH<sub>3</sub>OH).

Salicylat: Smp. 218—219° (aus Methanol).

C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> ON,C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 77,55	H 6,71%	Gef. C 77,28	H 6,66%
---------------------------------------------------------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

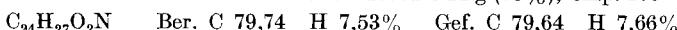
(-)-3-Hydroxy-N-( $\gamma$ -phenylallyl)-morphinan. 7,15 g (-)-3-Hydroxy-N-( $\gamma$ -phenylpropargyl)-morphinan werden in 150 cm<sup>3</sup> Methanol mit 5 g Lindlar-Katalysator (Pd-Bariumsulfat) und 1 cm<sup>3</sup> Chinolin hydriert. Nach 45 Min., nachdem 1 Mol. H<sub>2</sub> aufgenommen wurde, ist die Hydrierung beendet. Nach Filtration und Abdampfen des Methanols kristallisiert der Rückstand beim Aufkochen mit Äther. Smp. 192°, Ausbeute 6,15 g (85,5%).

Hydrobromid (+1 H<sub>2</sub>O): Smp. 194—196° (aus Methanol),  $[\alpha]_D^{21} = -67,7^\circ$  (c = 1,1448 in CH<sub>3</sub>OH).



Bei der Hydrierung dieser Verbindung entsteht das unter Methode B beschriebene (-)-3-Hydroxy-N-( $\omega$ -phenylpropyl)-morphinan (siehe Tabelle).

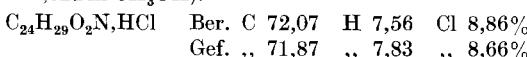
**Methode E.** (-)-3-Hydroxy-N-phenacyl-morphinan. Die Lösung von 12,15 g (-)-3-Hydroxy-morphinan in 150 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid wird unter Rühren mit 7,3 g fein pulverisiertem Kaliumcarbonat und 11 g Bromacetophenon versetzt. Unter Entweichen von CO<sub>2</sub> tritt Erwärmung ein. Nach halbstündigem Rühren wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Alkohol kristallisiert. Ausbeute 14 g (78%), Smp. 173—175°.



Hydrochlorid: Smp. 278—279° (aus Alkohol-Äther),  $[\alpha]_D^{20} = -71,91^\circ$  (c = 1,022 in CH<sub>3</sub>OH).



(-)-3-Hydroxy-N-(2'-hydroxy-2'-phenyl-äthyl)-morphinan. 2 g (-)-3-Hydroxy-N-phenacyl-morphinan werden in 100 cm<sup>3</sup> Methanol in Gegenwart von 5 g Palladium-Kohle (5% Pd) hydriert. Nach Filtration und Eindampfen des Methanols im Vakuum wird das Hydrochlorid aus Alkohol-Äther kristallisiert erhalten. Smp. 244—245°,  $[\alpha]_D^{20} = -70,6^\circ$  (c = 1,024 in CH<sub>3</sub>OH).



Weitere Verbindungen siehe Tabelle.

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

#### SUMMARY.

The preparation of a series of new 3-hydroxy-N-phenylalkyl- and -N-phenacyl-morphinans by different methods is described.

Some of the compounds are characterized by extremely intense analgesic activity.

Chemische Forschungsabteilung der  
*F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.*, Basel.