

185. Synthese von neuen Morphin-Teilstrukturen des Typs 15,16-Secomorphinan

von László Révész

Präklinische Forschung, Pharma Departement, Sandoz AG, CH-4002 Basel

(6.VII.84)

Synthesis of the New Morphine Partial Structure 15,16-Secomorphinan

Summary

The synthesis of a new morphine partial structure, 15,16-secomorphinan, is described. One of the series, (\pm)-15,16-secocyclophphan (**5**), has the analgesic potency of morphine and exhibits good binding to the opiate receptor.

1. Einleitung. – Die Entdeckung endogener Opiate (Enkephaline, Endorphine und Dynorphine) hat der Opiatforschung in den letzten Jahren neue Impulse gegeben [1]. Die biologische Funktion dieser endogenen opioiden Peptide beschränkt sich nicht nur auf Dämpfung der Schmerzsignale; Enkephaline beispielsweise spielen auch eine wichtige Rolle als Neurotransmitter im Zentralnervensystem [2] bei der Steuerung der Sekretion von Hypophysenhormonen [3]. Mit exogenen Opiat-Agonisten bzw. -Antagonisten kann in die Regulierung derselben Hormone eingegriffen werden [4].

Entsprechend unserem Interesse an analgetisch bzw. endokrinologisch wirksamen Opioiden haben wir (\pm)-15,16-Secocyclophphan (**5**) und dessen Isomer **6** als Zielmoleküle gewählt. Anhand der einfach zugänglichen Modellverbindung **5** war es möglich, die Auswirkungen der Öffnung des Morphinan-Piperidinrings zwischen C(15) und C(16) auf die biologische Aktivität zu studieren und mit dem entsprechenden Morphin-derivat Cyclophphan [5] zu vergleichen. Trotz starker Zunahme an Flexibilität im Molekül besass **5** erhebliche Affinität zum Opiat-Rezeptor ($IC_{50} = 51$ nM; [3H]-Naloxon) und war analgetisch gleich stark ($ED_{50} = 2,7$ mg/kg; 'hot plate'; s.c. Maus) wirksam wie Morphin, jedoch schwächer als Cyclophphan¹⁾. Antagonistische Eigenschaften wie in Cyclophphan konnten in **5** nicht nachgewiesen werden. Überraschend ist die gute Rezeptor-Affinität des Isomers **6** ($IC_{50} = 35$ nM) und dessen analgetische Wirkung ($ED_{50} = 17$ mg/kg; 'hot plate'; s.c. Maus).

2. Synthese. – (*p*-Methoxyphenyl)acetylchlorid (**1**) wurde unter *Friedel-Crafts*-Bedingungen [7] mit 1-Methyl-1-cyclohexen behandelt und das entstandene Keton als Oxim **2** isoliert. Die *cis*-Konfiguration von **2** wurde im ¹H-NMR-Spektrum mittels nuklearem *Overhauser*-Effekt (NOE) zwischen der CH₃-Gruppe an C(4b) und H-C(8a) nachgewiesen. Reduktion von **2** lieferte mit der 5fachen Gewichtsmenge

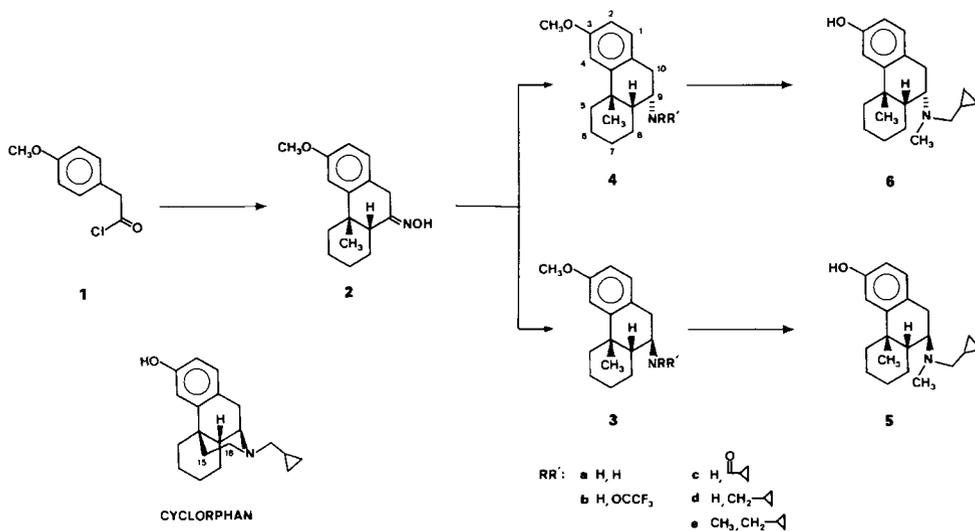
¹⁾ (\pm)-Cyclophphan: $ED_{50} = 0,12$ mg/kg, 'writhing' Test, s.c., Maus; s.c. = subcutane Applikation.

Raney-Ni ein Gemisch der primären Amine **3a** und **4a** im Verhältnis 8:2. Bei Verwendung der 30fachen Gewichtsmenge *Raney*-Ni entstand hingegen **4a** als Hauptprodukt (**3a/4a** = 3:7). Die Isomeren **3a** und **4a** wurden chromatographisch getrennt und in die entsprechenden Trifluoracetamide **3b** und **4b** überführt, deren Konfiguration mittels NOE (¹H-NMR) bewiesen wurde.

Verbindung **3b** ergab einen NOE zwischen CH₃-C(4b) und NH-C(9), während **4b** einen NOE zwischen CH₃-C(4b) und H-C(9) lieferte. Weitere NOE, siehe *Tab.* Übereinstimmend mit den NOE-Resultaten zeigte **4b** für die 2 H-C(10) eine grosse geminale Kopplungskonstante von 15 Hz, eine axial-axiale Kopplung (*J* = 12 Hz) und eine axial-äquatoriale (*J* = 5 Hz). Erwartungsgemäss fehlte die axial-axiale Kopplung in **3b** (*J* = 17, 8 und 3). Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal der Isomeren lieferte das Signal von CH₃-C(4b), welches infolge Abschirmung durch die Aminogruppe in den Verbindungen **3** und **5** gegenüber den Isomeren **4** und **6** um 0,04–0,2 ppm nach höherem Feld verschoben war.

Tabelle. NOE in den ¹H-NMR-Spektren von **3b** und **4b**

Einstrahlen bei	NOE bei	
	3b	4b
H-C(9)	H _{eq} -C(10), H-C(8a)	H _{eq} -C(10), H-C(8), CH ₃ -C(4b)
CH ₃ -C(4b)	HN-C(9), H-C(4)	H-C(9), H-C(8a), H-C(4)



Die primären Amine **3a** und **4a** wurden mit Cyclopropancarbonyl-chlorid in die entsprechenden Amide **3c** und **4c** überführt. Reduktion der Amide mit LiAlH₄ lieferte die sekundären Amine **3d** und **4d**, die mittels Formaldehyd/NaBH₃CN die tertiären Amine **3e** und **4e** ergaben. Methyläther-Spaltung mit BBr₃ führte zu den Endprodukten **5** und **6**.

Gedankt sei Frau *T. Zardin-Tartaglia* für ihre Beiträge zur Lösung der NMR-Probleme sowie den Herren *H. Meigel* und *P. Candotti* für geschickte experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Schmelzpunkte (Schmp.) sind nicht korrigiert. IR-Spektren: *Perkin-Elmer 21*, λ_{\max} in cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: *Bruker WH-360*; chemische Verschiebung in ppm relativ zu TMS (= 0 ppm). Kopplungskonstanten J in Hz; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, m = Multiplett, br. = breit. Zur NMR-Analyse gelangten **3a** und **4a** als Salze, **3e**, **4e**, **5** und **6** als freie Basen.

3-Methoxy-4b-methyl-cis-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthren-9-on-oxim (2). In 2,6 l rückfließendem CH_2Cl_2 wurden 126 g (0,95 mol) AlCl_3 vorgelegt, innert 10 Min. mit einer Lösung von 56 ml (0,472M) 1-Methyl-1-cyclohexen und 87 g (0,472 mol) (3-Methoxyphenyl)acetylchlorid [6] in 870 ml CH_2Cl_2 versetzt und 1 Std. rückfließt. Nach dem Abkühlen im Eisbad wurden langsam 400 ml Eiswasser zugegeben, die org. Phase wurde abgetrennt und die wässr. Phase noch 2mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phasen wurden nacheinander mit 5% HCl und ges. NaHCO_3 gewaschen und ergaben nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen i.RV. 117 g hellgelbes Öl. Davon wurden 50 g in 400 ml EtOH gelöst und nacheinander mit 25 g (0,36M) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ und 100 ml 10M NaOH versetzt. Es wurde 5 Min. unter Rückfluss gekocht, filtriert und das EtOH i.RV. abdestilliert. Die verbleibende wässr. Phase wurde auf pH 5 angesäuert und 3mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, i.RV. eingedampft und der verbleibende Rückstand in 70 ml MeOH heiss gelöst. Beim Abkühlen fiel **2** als weisse Kristalle aus, 16,7 g (32%), Schmp. 149–151°. $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): 1,02 (s , 3H, Me-C(4b)); 1,16–1,30 (m , 1H); 1,49–1,67 (m , 3H); 1,76 (br. d , $J=12$, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C}(8)$); 1,88 (br. d , $J=15$, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C}(7)$); 2,04 (br. d , $J=14$, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C}(6)$); 2,27 (br. d , $J=12$, 1H, H-C(8a)); 2,35 (br. dd , $J=12$, 3, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C}(5)$); 3,66 (d , $J=21$, 1H, H-C(10)); 3,80 (s , 3H, MeO); 3,95 (d , $J=21$, 1H, H-C(10)); 6,70 (dd , $J=9$, 3, 1H, H-C(2)); 6,90 (d , $J=3$, 1H, H-C(4)); 7,11 (d , $J=9$, 1H, H-C(1)); 9,40 (br. s , 1H). IR (CCl_4): 945 m , 1500 m , 1610 m , 2950 s , 3050–3500 m , 3600 w . MS (80°): 259 (90, M^+), 242 (30), 226 (100), 212 (30), 199 (30). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (259,34): C 74,1, H 8,16, N 5,40; gef.: C 74,3, H 8,2, N 5,1.

3-Methoxy-4b-methyl-cis-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthren-9-amino (3a und 4a). In 500 ml AcOH wurden ca. 50 g Raney-Ni (*Fluka*; gebrauchsfertig) vorgelegt und unter Rühren rasch mit 10 g (0,038 mol) **2** in 250 ml AcOH versetzt. Nach 3 Std. Rühren bei RT. wurde filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in 300 ml 15% NaOH aufgenommen und 5mal mit je 1 l Et_2O vorsichtig extrahiert, um Emulsionen zu vermeiden. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Das resultierende hellbraune Öl (8,8 g) wurde an Kieselgel chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (konz.) 98:2:0,2): 1,16 g (12%) **3a**, 0,9 g Mischfraktion und 5,3 g (56%) **4a** als farblose Öle. Wurden unter denselben Bedingungen ca. 150 g Raney-Ni eingesetzt, so ergaben sich nach der Chromatographie folgende Fraktionen: 3,8 g (40%) **3a**, 1,1 g Mischfraktion und 1,7 g (18%) **4a**. **3a**· $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ (*Hydrogenmalonat*): Schmp. 162–163° (Aceton). $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 1,19 (s , 3H, Me-C(4b)); 1,25–1,88 (m , 8H); 2,18 (br. d , $J=13$, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C}(5)$); 2,75 (s , 2H, $\text{CH}_2(\text{COOH})$); 2,78 (dd , $J=17$, 3, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(10)$); 3,26 (dd , $J=17$, 6,5, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C}(10)$); 3,52–3,59 (m , 1H, H-C(9)); 3,73 (s , 3H, MeO); 6,78 (dd , $J=9$, 3, 1H, H-C(2)); 6,86 (d , $J=3$, 1H, H-C(4)); 7,08 (d , $J=9$, 1H, H-C(1)); 7,20–9,00 (br., 4H, austauschbar). MS (100–150°): 245 (40, M^+), 230 (50), 228 (90), 213 (70), 185 (40), 56 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot \text{C}_3\text{H}_4\text{O}_4$ (245,36 + 104): C 65,31, H 7,79, N 4,01; gef.: C 65,0, H 7,6, N 4,2.

4a· $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ (*Hydrogenmalonat*): Schmp. 185–188° (Aceton). $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, $(\text{D}_6)\text{DMSO}$): 1,29–1,87 (m , 12H, mit s bei 1,39 von Me-C(4b)); 2,71 (dd , $J=15$, 12, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(10)$); 2,76 (s , 2H, $\text{CH}_2(\text{COOH})$); 3,07 (dd , $J=15$, 4, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C}(10)$); 3,58–3,70 (m , 1H, H-C(9)); 3,72 (s , 3H, MeO); 6,73 (dd , $J=9$, 3, 1H, H-C(2)); 6,83 (d , $J=3$, 1H, H-C(4)); 7,01 (d , 1H, H-C(1)); 7,10–9,00 (br., 4H, austauschbar). MS (100–150°): 245 (70, M^+), 230 (40), 228 (70), 213 (80), 185 (40), 171 (35), 148 (60), 56 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot \text{C}_3\text{H}_4\text{O}_4$ (245,36 + 104): C 65,31, H 7,79, N 4,01; gef.: C 65,5, H 7,8, N 3,7.

3-Methoxy-4b-methyl-cis-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-9-trifluoracetamidophenanthren (3b und 4b). Bei 0° wurden 1,2 g (4,9 mmol) **3a** in 5 ml Pyridin vorgelegt und 0,82 ml (5,8 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben. Es wurde 1 Std. bei 0° und 1 Std. bei RT. gerührt, 2mal mit je 50 ml Toluol versetzt und i.RV. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Eiswasser versetzt, 3mal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde aus $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$ umkristallisiert: 940 mg (56%) **3b** als Kristalle, Schmp. 96–98°. IR (CCl_4): 1160 s , 1210 s , 1500 m , 1525 m , 1610 m , 1730 s , 2930 m , 3450 w . $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): 1,26 (s , 3H, Me-C(4b)); 1,30–1,93 (m , 8H); 2,16 (br. d , $J=12,6$, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C}(5)$); 2,80 (dd , $J=17$, 3, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(10)$); 3,38 (dd , $J=17$, 8, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{-C}(10)$); 3,81 (s , 3H, MeO); 4,43–4,52 (m , 1H, H-C(9)); 6,37 (br. d , $J=6$, 1H, NH); 6,76 (dd , $J=9$, 3, 1H, H-C(2)); 6,88 (d , $J=3$, 1H, H-C(4)); 7,03 (d , $J=9$, 1H, H-C(1)); NOE: s. *Tab.* MS 341 (5, M^+), 228 (100), 213 (60), 185 (30). Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_2$ (341,37): C 63,33, H 6,5, N 4,1; gef.: C 63,1, H 6,5, N 4,0.

Analog wurde **4b** hergestellt, Ausbeute 65%, Schmp. 133–135° (Et₂O/Hexan). IR (CCl₄): 1165s, 1210s, 1500m, 1610m, 1730s, 2940m, 3200–3400w, 3440w. ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 1,30–1,84 (m, 12H, mit s bei 1,43 von Me–C(4b)); 2,70 (dd, *J*=16, 12, 1H, H_{ax}–C(10)); 3,12 (dd, *J*=16, 5, 1H, H_{eq}–C(10)); 3,79 (s, 3H, MeO); 4,46–4,59 (m, 1H, H–C(8a)); 6,27 (br. d, *J*=6,5, 1H, HN); 6,71 (dd, *J*=9, 1H, H–C(2)); 6,80 (d, *J*=3, 1H, H–C(4)); 6,96 (d, *J*=9, 1H, H–C(1)); NOE: s. Tab. MS (100°): 341 (10, M⁺), 228 (100), 213 (50), 185 (50), 171 (30). Anal. ber. für C₁₈H₂₂F₃NO₂ (341,37): C 63,33, H 6,5, N 4,1%; gef.: C 63,2, H 6,6, N 4,1%.

3-Methoxy-4b-methyl-cis-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-9-cyclopropancarboxamidophenanthren (4c und 3c). Bei 0° wurden 2,3 g (9,4 mmol) **4a** in 25 ml CH₂Cl₂ und 2 ml (14,1 mmol) Et₃N vorgelegt und tropfenweise mit 0,98 ml (11,3 mmol) Cyclopropancarbonylchlorid in 4 ml CH₂Cl₂ versetzt. Das Gemisch wurde auf RT. erwärmt, 1,5 Std. gerührt, mit Eis/1N HCl angesäuert und 3mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und i.R.V. eingeeengt. Chromatographie an Kieselgel (AcOEt/Hexan 1:3) und Umkristallisation aus Toluol ergaben 1,6 g (55%) **4c** als weisse Nadeln, Schmp. 178–180°. ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 0,70–0,79 (m, 2H); 0,94–1,04 (m, 2H); 1,30–1,39 (m, 1H, CH von cyclo-Pr); 1,39–1,83 (m, 12H, mit s bei 1,41 von Me–C(4b)); 2,57 (dd, *J*=15, 10,5, 1H, H_{ax}–C(10)); 3,11 (dd, *J*=15, 6, 1H, H_{eq}–C(10)); 3,77 (s, 3H, MeO); 4,43–4,55 (m, 1H, H–C(9)); 5,47 (br. d, *J*=9, 1H, HN); 6,68 (dd, *J*=9, 3, 1H); 6,79 (d, *J*=3, 1H); 6,93 (d, *J*=9, 1H). MS (100–150°): 228 (100), 213 (30), 185 (20), 171 (10), 69 (18). Anal. ber. für C₂₀H₂₇NO₂ (313,43): C 76,64, H 8,68, N 4,47; gef.: C 76,8, H 8,6, N 4,7.

Analog wurde **3c** hergestellt, Ausbeute 60%, Schmp. 157–158 (Et₂O). IR (CH₂Cl₂): 1500s, 1665s, 2940m, 3450m. ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 0,64–0,76 (m, 2H); 0,91–1,02 (m, 2H); 1,20–1,90 (m, 12H, mit s bei 1,30 von Me–C(4b)); 2,13 (br. d, *J*=12, 1H, H_{eq}–C(5)); 2,73 (dd, *J*=18, 3, 1H, H_{ax}–C(10)); 3,30 (dd, *J*=18, 7, 1H, H_{eq}–C(10)); 3,80 (s, 3H, MeO); 4,41–4,52 (m, 1H, H–C(9)); 5,68 (br. d, *J*=10, 1H, HN); 6,73 (dd, *J*=9, 3, 1H, H–C(2)); 6,88 (d, *J*=3, 1H, H–C(4)); 7,02 (d, *J*=9, 1H, H–C(1)). MS: 228 (100), 213 (80), 185 (40), 69 (30). Anal. ber. für C₂₀H₂₇NO₂ (313,43): C 76,64, H 8,68, N 4,47; gef.: C 76,3, H 8,5, N 4,7.

N-Cyclopropylmethyl-3-methoxy-4bN-dimethyl-cis-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthren-9-amin (4e und 3e). In 80 ml THF wurden 6,5 g (0,17M) LiAlH₄ unter Rückfluss vorgelegt und inert 1 Std. mit 5,35 g (17 mmol) **4c** in 80 ml THF versetzt. Nach 30 Min. Kochen unter Rückfluss wurde das Gemisch im Eisbad abgekühlt, mit ges. Na₂SO₄ bis zur vollständigen Zerstörung des LiAlH₄-Überschusses versetzt, dann mit Et₂O versetzt und vom Niederschlag abfiltriert. Zweimalige Extraktion mit Et₂O, Trocknen der Et₂O-Phase mit Na₂SO₄ und Einengen i.R.V. lieferten 4,8 g sekundäres Amin **4d**, welches ohne Reinigung zu **4e** umgesetzt wurde: Eine Lösung von 4,8 g (16 mmol) **4d** in 100 ml MeCN wurde nacheinander mit 12,8 ml 37% wässr. Formaldehydlösung und 3,13 g (16 mmol) NaBH₃CN versetzt, darauf 15 Min. bei RT. gerührt und dann mit AcOH neutralisiert. Das Gemisch wurde nach 45 Min. eingedampft, in Eis/1N NaOH aufgenommen und 3mal mit Et₂O extrahiert. Die org. Phasen wurden 3mal mit 1N HCl ausgezogen, die H₂O-Phase wurde alkalisch gestellt und mit Et₂O 3mal extrahiert. Die vereinigte org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft, und das rohe **4e** über Kieselgel chromatographiert. (AcOEt/Hexan 1:2): 3,65 g (73%) **4e** als farbloses Öl, Schmp. von **4e**·HCl 190–193° (Et₂O). ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 0,08–0,16 (m, 2H); 0,43–0,55 (m, 2H); 0,81–0,95 (m, 1H, CH von cyclo-Pr); 1,25–1,71 (m, 11H, mit s bei 1,42 von Me–C(4b)); 2,12 (br. d, *J*=12, 1H, H_{eq}–C(5)); 2,22 (dd, *J*=12, 7, 1H, HCH–N); 2,29 (s, 3H, MeN); 2,51 (dd, *J*=12, 7, 1H, HCH–N); 2,61 (dd, *J*=14,5, 12, 1H, H_{ax}–C(10)); 2,73 (dd, *J*=14,5, 4, 1H, H_{eq}–C(10)); 3,12–3,23 (m, 1H, H–C(9)); 3,78 (s, 3H, MeO); 6,17 (dd, *J*=9, 3, 1H, H–C(2)); 6,30 (d, *J*=3, 1H, H–C(4)); 6,97 (d, *J*=9, 1H, H–C(1)). MS (120–140°): 313 (100, M⁺), 298 (20), 270 (20), 55 (25). Anal. ber. für C₂₁H₃₁NO·HCl(313,48 + 36,5): C 72,08, H 9,22, N 4,00, Cl 10,13; gef.: C 71,8, H 9,4, N 4,0, Cl 9,9.

Analog wurde **3e** hergestellt und als farbloses Öl isoliert, Ausbeute 65%. Ein kristallines Salz konnte nicht hergestellt werden. ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 0,00–0,11 (m, 2H); 0,4–0,5 (m, 2H); 0,72–0,86 (m, 1H); 1,16–1,47 (m, 5H, mit s bei 1,36 von Me–C(4b)); 1,60–1,94 (m, 6H); 2,04 (br. d, 1H, H_{eq}–C(5)); 2,24–2,35 (m, 4H, mit s bei 2,31 von MeN); 2,42 (dd, *J*=12, 6, 1H, HCH–N); 2,86 (dd, *J*=15, 5, 1H, H–C(10)); 2,89–2,98 (m, 1H, H–C(9)); 3,00 (dd, *J*=15, 3, 1H, H–C(10)); 3,78 (s, 3H, MeO); 6,68 (dd, *J*=9, 3, 1H, H–C(2)); 6,84 (d, *J*=3, 1H, H–C(4)); 6,98 (d, *J*=9, 1H, H–C(1)). MS (100–250°): 313 (80, M⁺), 298 (30), 270 (20), 228 (20), 124 (50), 98 (40), 96 (30), 55 (100).

N-Cyclopropylmethyl-3-methoxy-4bN-dimethyl-cis-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthren-9-amin (6 und 5; 5 = (±)-15,16-Secocyclophan). Bei –50° wurden 2,6 g (8,3 mmol) **4e** in 260 ml CH₂Cl₂ mit 8,06 ml (8,3 mmol) BBr₃ in 140 ml CH₂Cl₂ versetzt. Das Gemisch wurde 1,5 Std. bei 0° und 1,5 Std. bei 10–15° gerührt, erneut auf –50° abgekühlt, vorsichtig mit 400 ml konz. NH₃ versetzt, die wässr. Phase 3mal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet und i.R.V. eingeeengt. Das Rohprodukt ergab nach Säulenchromatographie (AcOEt/Hexan 1:1) 1,7 g (71%) **6** als farbloses Öl, Schmp. von **6**·HCl 246–248° (EtOH/Et₂O). IR (CH₂Cl₂): 1500m, 1610m, 2800w, 2860m, 2940m, 3580m. ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 0,08–0,16 (m, 2H);

0,41–0,55 (*m*, 2H); 0,82–0,96 (*m*, 1H, CH von cyclo-Pr); 1,22–1,73 (*m*, 11H, mit *s* bei 1,37 von Me–C(4b)); 1,98 (br. *d*, $J=12$, 1H, H_{eq}–C(5)); 2,24 (*dd*, $J=13$, 6, 1H, HCH–N); 2,32 (*s*, 3H, MeN); 2,52 (*dd*, $J=13$, 6, 1H, HCH–N); 2,62 (*dd*, $J=14,5$, 12, 1H, H_{ax}–C(10)); 2,73 (*dd*, $J=14,5$, 4, 1H, H_{eq}–C(10)); 3,09–3,21 (*m*, 1H, H–C(9)); 5,00–5,60 (br. *s*, 1H, OH); 6,58 (*dd*, $J=8$, 3, 1H, H–C(2)); 6,71 (*d*, $J=3$, 1H, H–C(4)); 6,89 (*d*, $J=8$, 1H, H–C(1)). MS (130–200°): 299 (25, M^+), 284 (10), 229 (20), 214 (15), 199 (20), 55 (100). Anal. ber. für C₂₀H₂₉NO·HCl (299,45 + 36,5): C 71,51, H 9,00, N 4,17, Cl 10,55; gef.: C 71,3, H 8,9, N 4,3, Cl 10,8.

Analog wurde 5 hergestellt, Ausbeute 75%, Schmp. (Hydrogenmalonat) 157–158° (Aceton). IR (CH₂Cl₂): 1490*m*, 1500*m*, 1610*m*, 2760*w*, 2860*m*, 2930*s*, 3580*m*. ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 0,01–0,10 (*m*, 2H); 0,39–0,5 (*m*, 2H); 0,74–0,88 (*m*, 1H); 1,14–1,43 (*m*, 5H, mit *s* bei 1,33 von Me–C(4b)); 1,59–1,90 (*m*, 6H); 1,98 (br. *d*, $J=12$, 1H, H_{eq}–C(5)); 2,29–2,34 (*m*, 4H, HCH–N, MeN bei 2,31); 2,40 (*dd*, $J=13$, 6, 1H, HCH–N); 2,80–3,01 (*m*, 3H, H–C(9)), 2 H–C(10)); 4,40–4,90 (br. *s*, 1H, OH); 6,58 (*dd*, $J=9$, 3, 1H, H–C(2)); 6,78 (*d*, $J=3$, 1H, H–C(4)); 6,91 (*d*, $J=9$, 1H, H–C(1)). MS (80–100°): 299 (100, M^+), 284 (30), 256 (30), 214 (30), 55 (100). Anal. ber. für C₂₀H₂₉NO·C₃H₄O₄(299,45 + 104): C 68,46, H 8,24, N 3,47; gef.: C 68,6, H 8,3, N 3,4.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Elde, T. Hokfelt, D. Johansson & L. Terenius, *Neuroscience* 1, 349 (1976); R. Simantov, M. J. Kuhar, G. R. Uhl & S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 74, 2167 (1977); J. Hughes & H. W. Kosterlitz, *Br. Med. Bull.* 39, 1 (1983).
- [2] S. H. Snyder, *Science* 224, 22 (1984).
- [3] A. Grossmann, P. J. A. Moul, R. C. Gaillard, G. Delitala, W. D. Toff, L. H. Rees & G. M. Besser, *Clin. Endocrinol.* 14, 41 (1981); S. P. Kalra & P. S. Kalra, *Neuroendocrinology* 38, 418 (1984).
- [4] M. Marko & H. B. A. Welle, Sandoz AG, U.S. 4,363,809; J. E. Morley, *Psychoneuroendocrinology* 8, 361 (1983).
- [5] M. Gates & T. A. Montzka, *J. Med. Chem.* 7, 127 (1964).
- [6] J. J. Sims, L. H. Selman & M. Cadogan, *Org. Synth.* 51, 109 (1971).
- [7] J. T. Valko & J. Wolinsky, *J. Org. Chem.* 44, 1502 (1979).