

7-Hydroxy-neopinon-dimethylacetal*

Von

W. Fleischhacker

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 19. Oktober 1970)

7-Hydroxy-neopinone Dimethyl Acetal

The synthesis of (7*R*)-7-Hydroxy-neopinone dimethyl acetal (**6**) has been performed by shaking on air a solution of 14-bromo-codeinone-dimethyl acetal (**1 b**) in alcoholic NaOH in the presence of an especially prepared hydrogenation catalyst in 75% yield. The by-products **7**, **8**, **9**, **10 a**, and **10 b** were isolated by preparative thin layer chromatography. The structures and the configuration on C-7 were established on the basis of NMR-spectroscopy.

Durch Schütteln einer Lösung von 14-Brom-codeinon-dimethylacetal (**1 b**) in methanol. NaOH mit einem besonders vorbehandelten Hydrierungskatalysator an der Luft entsteht das bisher noch nicht beschriebene (7*R*)-7-Hydroxy-neopinon-dimethylacetal (**6**) (Ausb. 75%). Die Nebenprodukte **7**, **8**, **9**, **10 a** und **10 b** wurden durch präp. DC getrennt und in kristallisierter Form gewonnen. Ihre Struktur sowie die Konfiguration am C-7 wurde vor allem NMR-spektroskopisch ermittelt.

Die Einwirkung von Lauge auf 14-Brom-codeinon (**1 a**) wurde erstmals von *Vieböck* und *Klitz*¹ untersucht. Dabei ergab sich der überraschende Befund, daß die frischgefällte Base **1 a** bei Raumtemp. in Lauge langsam in Lösung geht unter Bildung von $\Delta^8(14)$ -7-Oxo-thebainon (**2**). Das entsprechende quartäre Produkt konnte aus 7-Brom-neopinon-methoperchlorat bereits durch Erwärmen mit Natriumacetat—Essigsäure bzw. NaHCO₃ erhalten werden². Struktur und Konfiguration von **2** wurden durch Vergleich mit einem Derivat des Sinomeninons nochmals sichergestellt³. *Rearick* und *Gates* haben jüngst die Darstellung von **2** durch Lösen von **1 a** in „Claisens alkali“ beschrieben⁴.

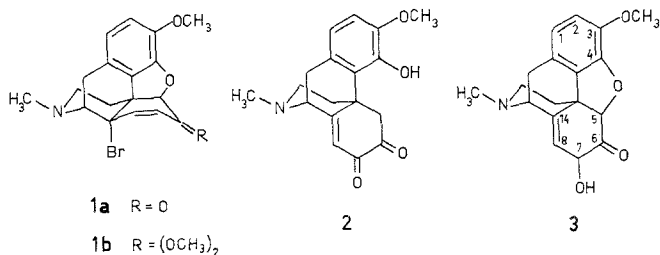
* Herrn Prof. Dr. O. Hromatka zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹ V. Klitz, Dissertation Univ. Wien 1944.

² H. Bach, W. Fleischhacker und F. Vieböck, Mh. Chem. **101**, 362 (1970).

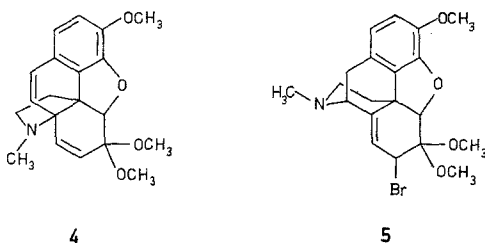
³ W. Fleischhacker, F. Vieböck und F. Zeidler, Mh. Chem. **101**, 1215 (1970).

⁴ D. Rearick und M. Gates, Tetrahedron Letters **1970**, 507.



In bezug auf den Reaktionsablauf wurde übereinstimmend angenommen^{3, 4}, daß in einer S_N2'-Reaktion 7-Hydroxy-neopinin (**3**) als Zwischenprodukt entsteht, das jedoch unter den gegebenen Bedingungen nicht beständig ist und in **2** übergeht. Daraus ergab sich die Anregung, die Darstellung von 7-Hydroxy-neopinin (**3**) in Form des voraussichtlich beständigeren Acetals zu versuchen.

Man könnte nun annehmen, daß in Analogie zur vorgenannten Reaktion beim Behandeln von 14-Brom-codeinon-dimethylketal (**1b**) mit Lauge das Dimethylketal von **3** gebildet wird. Es zeigte sich jedoch, daß **1b** in wäßriger bzw. methanolisch-wäßriger Lauge bei Raumtemp. überhaupt nicht reagiert. *Klitz*¹ erhielt beim Erhitzen einer wäßr. Suspension bis zur vollständigen Lösung 14-Hydroxy-codeinon, wobei die Acetalverseifung auf das freierwerdende HBr zurückzuführen ist. Das Erhitzen von **1b** mit methanolisch-wäßr. Lauge hingegen ergab ein bromfreies Acetal, das später als das *Hasubanan*-Derivat **4** erkannt werden konnte⁵. Die gleiche Substanz entsteht auch bei der Reaktion einer methanol. Lösung von **1b** mit Ag₂O¹.



Das „logische“ Ausgangsprodukt für die Darstellung des 7-Hydroxy-neopinin-dimethylketals, das 7-Brom-neopinin-dimethylketal (**5**), konnte bisher nur in Form der quartären Salze erhalten werden². Diese zeichnen sich jedoch wieder durch große Haftfestigkeit des Broms aus. Während **1b** mit AgNO₃-Lösung bei Raumtemp. praktisch sofort die quantitative Menge AgBr liefert, gibt eine Lösung des Methoperchlorats von **5** erst knapp vor dem Sieden die erste Opaleszenz. Die Abspaltung ist erst nach 1stdg. Kochen quantitativ und man kann Δ⁸⁽¹⁴⁾-7-Oxo-thebainon-methoperchlorat (2 · CH₃ClO₄) isolieren, da mit der HBr-Abspaltung auch die Acetalverseifung

⁵ W. Reusser und F. Vieböck, in Vorbereitung.

einhergeht⁶. Mit Lauge wiederum erfolgt in der Kälte keine Reaktion und beim Erwärmen ist der *Hofmann*-abbau unvermeidbar.

Während also das 7-Hydroxy-neopinon-dimethylketal (**6**) durch die üblichen Hydrolyseverfahren nicht zugänglich ist, konnte es überraschenderweise bei der katalyt. Hydrierung von **1 b**⁷ (unter den Nebenprodukten) aufgefunden und in Ausbeuten von 1—4% isoliert werden. Da es formal nicht ein Reduktions-, sondern ein Hydrolysenprodukt von **1 b** ist und bei den besprochenen Hydrolysenverfahren nur andere Produkte entstehen, war die Annahme naheliegend, daß der Katalysator die Bildung von **6** ermöglicht, jedoch die H₂-verbrauchenden Vorgänge die vorwaltenden Konkurrenzreaktionen darstellen.

Es wurde daher eine methanolische Lösung von **1 b** mit Pd-Aktivkohle und NaOH versetzt und nicht in H₂-Atmosphäre, sondern im offenen Reaktionsgefäß gerührt. Dabei zeigte sich (*DC*), daß bei Verwendung eines unbehandelten Katalysators auch nach 2 Stdn. noch das unveränderte Ausgangsprodukt vorlag. Erst der Einsatz von Pd-Aktivkohle, die — wie bei der katalyt. Hydrierung üblich — in H₂-Atmosphäre vorgeschüttelt wurde, führte zur Umsetzung und ergab unter optimalen Bedingungen, die in vielen Versuchen ermittelt wurden, **6** in Ausbeuten von 75%.

Als Katalysator ist nicht nur Pd-Aktivkohle geeignet; auch Pd-BaSO₄ und Pt-Mohr wurden mit dem gleichen Erfolg verwendet, wenn sie mit Wasserstoff beladen worden waren. Bemerkenswert ist noch, daß die Katalysatoren nach der Reaktion durch Filtration wiedergewonnen und sogar nach Aufbewahrung unter Methanol ohne weitere Behandlung mehrmals hintereinander für die gleiche Reaktion Verwendung finden können, ohne daß die Ausbeuten sinken.

Die Laugekonzentration übt keinen wesentlichen Einfluß auf das Reaktionsergebnis aus; auch in Abwesenheit von Alkali sind nach 3 Stdn. 55% der Ausgangssubstanz umgesetzt, wie die argentometrische Bromidbestimmung nach Ausschüttelung der Basen ergab.

Der Reaktionsablauf kann formal durch eine S_N2'-Substitution von Brom durch Hydroxyl dargestellt werden, es ist jedoch eher ein radikalischer Mechanismus unter Mitwirkung des Luftsauerstoffs anzunehmen. Eingehendere Untersuchungen darüber sind im Gange.

Die Einführung der Hydroxid-Gruppe am C-7 läßt die Bildung von zwei epimeren Carbinolen (**6** und **7**) erwarten, die auch tatsächlich in kristallisierter Form gewonnen werden konnten. Die Aufklärung der Konfiguration am C-7 erfolgte auf Grund der NMR-Spektren, wobei

⁶ T. Zaluckyj, Dissertation Univ. Wien 1945.

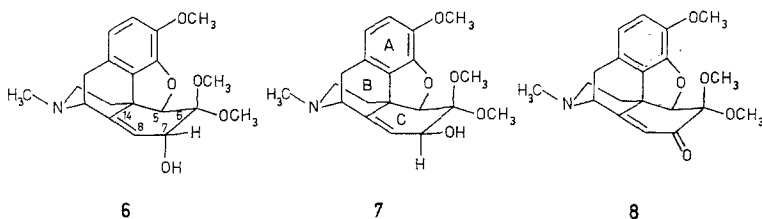
⁷ W. Fleischhacker und H. Markut, Mh. Chem. **102**, 569 (1971).

sich das Hauptprodukt als (7*R*)-7-Hydroxyneopinon-dimethylketal (**6**) erwies.

Die Tatsache, daß **6** in wesentlich größerer Ausbeute als **7** entsteht, ist dadurch zu erklären, daß im Ausgangsprodukt **1 b** die Unterseite einem Angriff besser zugänglich ist als die obere Seite, die durch die Ringe A und B sowie den Dihydrofuranring sterisch gehindert ist⁸.

Die optimale Ausbeute an **6** erzielt man beim 2½stdg. Schütteln von 1 mMol **1 b** mit 125 ml 0,1*n*-methanol. NaOH und 250 mg Pd-Aktivkohle, die mit H₂ beladen wurde. Das verhältnismäßig große Reaktionsvolumen ist notwendig, um die Bildung der Dimeren **9** und **10 b**, die bei der katalyt. Hydrierung von **1 b**⁷ die Hauptprodukte darstellen, zurückzudrängen.

Das bei der üblichen Aufarbeitung anfallende ölige Rohprodukt lieferte bei der Kristallisation aus Benzol/Petroläther **6** in einer Ausb. von 65%.



Aus der Mutterlauge ließen sich durch präparative Schichtchromatographie neben weiterem **6** (10%) noch fünf Substanzen isolieren, von denen ebenfalls die Struktur und die Konfiguration am C-7 ermittelt werden konnte: (7*S*)-7-Hydroxy-neopinon-dimethylketal (**7**), 7-Oxo-neopinon-dimethylketal (**8**), sowie die drei Dimeren (7*R*:7'*S*)-(7.7')-Bi(neopinon-yl)-bis-dimethylketal (**9**)⁷, (7*S*:7'*S*)-N-Methyl-(7.7')-bi(nor-neopinon-yl)-bis-dimethylketal (**10 a**) und (7*S*:7'*S*)-(7.7')-Bi(neopinon-yl)-bis-dimethylketal (**10 b**)⁷.

Zwei Nebenprodukte, die in Ausbeuten unter 0.5% anfielen, wurden nicht untersucht.

(7*R*)-7-Hydroxy-neopinon-dimethylketal (**6**)

Die Struktur von **6** sowie die Konfiguration am C-7 wurden auf Grund der IR- und NMR-Spektren ermittelt. Die Hydroxylgruppe verursacht im IR-Spektrum eine ν (OH)-Schwingungsbande bei 3145 cm⁻¹ und im NMR-Spektrum ein Singulett, dessen Lage mit der Konzentration

⁸ U. Eppenberger, M. Warren und H. Rapoport, Helv. chim. Acta **51**, 381 (1968).

wechselt und das beim H/D-Austausch verschwindet. Die chemische Verschiebung des Dubletts bei $\delta = 4.09$ ist ein eindeutiger Hinweis auf ein Proton, das geminal zu einer OH-Gruppe steht. Dieses ist, wie durch Entkopplungsexperimente gezeigt wurde, mit einem olefinischen Proton gekoppelt, dessen Dublett bei $\delta = 5.60$ zentriert ist. Daraus ergibt sich der Beweis für die Position der Doppelbindung 8.14 und für den Sitz einer sekundären Hydroxylgruppe am C-7. Die Kopplungskonstante von H-7 und H-8 ($J = 6.5$ Hz) spricht, nach der von *Conroy* modifizierten *Karplus*-Kurve^{9, 10}, für einen Diederwinkel von 25° , der am *Dreiding*-modell von **6** auch tatsächlich gemessen werden kann, während in dem am C-7 epimeren **7** der Diederwinkel 95° beträgt, was nur eine Kopplungskonstante von etwa 1 Hz erwarten läßt. Die in den Formeln **6** und **7** dargestellte Konformation des Ringes C wurde von *Rüll*¹¹, *Okuda* et al.¹² und *Batterham* et al.¹⁰ für das Neopin bzw. Iso-neopin bewiesen⁷.

(7S)-7-Hydroxy-neopinon-dimethylketal (7)

Wie erwartet, enthalten die NMR-Spektren von **6** und **7** die gleichen Signale bei geringfügigen Differenzen in der chemischen Verschiebung. Der Hauptunterschied ist durch die wesentlich kleinere Kopplungskonstante der Protonen am C-7 und C-8 gegeben, die nur $J = 1.5$ Hz beträgt. Dieser Wert ist mit dem Diederwinkel von 95° , der am *Dreiding*-modell von **7** abgelesen werden kann, gut vereinbar, so daß die angegebene Konfiguration des C-7 in den Verbindungen **6** und **7** nochmals gestützt wird. Ein weiteres Argument für die quasi-äquatoriale Stellung der Hydroxylgruppe in **7** ergibt sich aus dem Befund, daß das entsprechende 7-Keton (**8**) bei der Reduktion mit NaBH_4 in absol. Methanol ausschließlich **7** liefert, da nach *Barton*¹³ die Carbonylgruppen cyclischer Ketone bei dieser Reaktion im allgemeinen zu Carbinolen mit äquatorialen Hydroxylen reduziert werden.

7-Oxo-neopinon-dimethylketal (8)

Die Substanz, die bei der Darstellung von **6** als Nebenprodukt auftritt, entsteht zweifellos durch katalyt. Dehydrierung von **6** am Pd-Aktivkohle-Katalysator¹⁴. Den ersten Hinweis auf die Struktur gab das IR-Spektrum, in dem keine Hydroxylbande vorhanden ist, wohl aber eine Carbonylbande bei 1703 cm^{-1} . Im NMR-Spektrum tritt das olefini-

⁹ *H. Conroy*, Adv. Org. Chem. **2**, 265 (1960), S. 311.

¹⁰ *T. Batterham*, *K. Bell* und *U. Weiss*, Austral. J. Chem. **18**, 1799 (1965).

¹¹ *T. Rüll*, Bull. Soc. chim. France **1963**, 586.

¹² *S. Okuda*, *S. Yamaguchi*, *Y. Kawazoe* und *K. Tsuda*, Chem. Pharm. Bull. Japan **12**, 104 (1964).

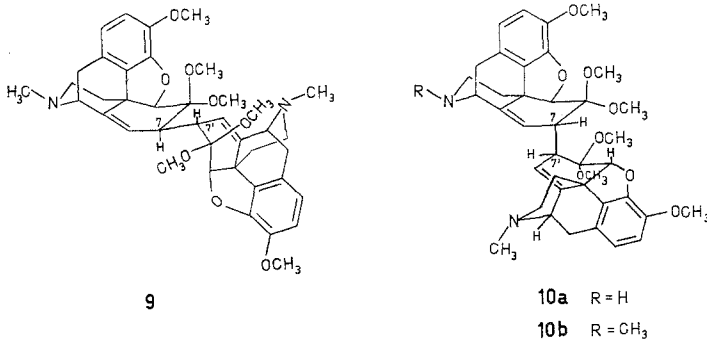
¹³ *D. Barton*, J. Chem. Soc. [London] **1953**, 1027.

¹⁴ *K. Heyns* und *H. Paulsen*, Angew. Chem. **69**, 600 (1957).

sche Proton am C-8 als Singulett bei $\delta = 5.92$ auf, womit die Struktur von **8** eindeutig bewiesen ist.

(7*S* : 7'*S*)-*N*-Methyl-(7,7')-bi(nor-neopinin-yl)-bis-dimethylketal (**10a**)

Die Substanz fällt bei der Darstellung von **6** aus **1 b** als Nebenprodukt (Ausb. etwa 4%) an. Die Dimerisierung dürfte auf dem an anderer Stelle⁷ beschriebenen Weg erfolgen, wobei der dazu nötige Wasserstoff aus der Dehydrierung von **6** zu **8** stammen könnte. Auf welche Weise die eine *N*-Methylgruppe verlorenggeht, ist vorläufig noch unklar; eine oxydative Abspaltung ist am wahrscheinlichsten.



Den ersten Hinweis auf den dimeren Charakter von **10 a** und das Fehlen einer *N*-Methylgruppe lieferte das NMR-Spektrum, das ganz eindeutig das Vorhandensein von nur einem *N*-Methyl neben sechs Methoxygruppen anzeigte. Eine starke Stütze erhielt dieser überraschende Befund, als im Massenspektrum das Molekül-Ion nicht, wie bei **9**⁷ und **10 b**, bei $m/e = 684$, sondern bei $m/e = 670$ lag und die Elementaranalyse die für C₃₉H₄₆N₂O₈ zu erwartenden Werte lieferte. Das IR-Spektrum weist bei 3210 cm⁻¹ eine ν (NH)-Schwingungsbande auf.

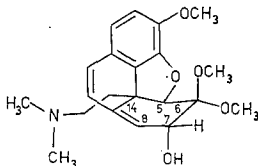
Für das NMR-Spektrum ist charakteristisch, daß die Signale der aromatischen Protonen und der korrespondierenden Methoxygruppen von beiden Molekülhälften zusammenfallen und daß nur die beiden Dubletts der olefinischen Protonen an C-8 und C-8' sowie die beiden Singulett der Protonen an C-5 und C-5' getrennt erscheinen. Dies berechtigt zu dem Schluß, daß es sich um das Nor-Derivat eines der beiden (7,7')-Bi(neopinin-yl)-bis-dimethylketal mit C₂-Symmetrie⁷ handelt.

Schließlich wurde durch Methylierung von **10 a** und Fällung mit NaJ ein Produkt erhalten, das sich durch Mischschmp. und IR-Spektrum mit dem Bis-methojodid von **10 b** als identisch erwies.

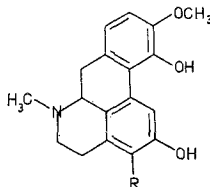
Hofmann-Abbau von (7R)-7-Hydroxy-neopinon-dimethylketal (6)

6 liefert mit CH_3J ein gut kristallisierendes Methojodid, das ohne Umwandlung in die entsprechende quartäre Base durch kurzes Erwärmen mit Lauge den *Hofmann*-abbau erleidet, wobei sich das Methin **11** in einer Ausbeute von 96% kristallin abscheidet. Dieses Verhalten ist für $\Delta^{8(14)}$ -Derivate charakteristisch, weil die neu entstehende Doppelbindung die Konjugation zwischen dem aromatischen Ring und der Doppelbindung 8,14 herstellt. Die dabei gebildete sogenannte β -Methin-Gruppierung wird im UV-Spektrum durch das Maximum bei 323 nm bestätigt, womit auch die Lage der Doppelbindung 8,14 in **6** nochmals bewiesen wird.

Im NMR-Spektrum bilden die olefinischen Protonen an C-9 und C-10 ein *AB*-System mit dem Schwerpunkt bei $\delta = 6.23$. Die Protonen an C-7 und C-8 sind gekoppelt und rufen je ein Dublett bei $\delta = 3.97$ und $\delta = 5.93$ hervor. Die Lage des Signals von H-7 beweist, daß sich in geminaler Stellung eine Hydroxylgruppe befindet. Die Kopplungskonstante $J = 7$ Hz ist mit dem am *Dreiding*-modell gemessenen diedralen Winkel von 25° in guter Übereinstimmung.



11



12a R = H

12b R = OH

Umlagerung von 6 mit konzentrierten Mineralsäuren

In Analogie zu Codeinon, Neopinon und Thebain, die mit konz. HCl bzw. 60proz. HClO_4 Morphothebain (**12 a**) liefern^{15, 16}, erhält man beim 1stdg. Erhitzen einer Lösung von **6** in 60proz. HClO_4 auf 80° 7-Hydroxymorphothebain-perchlorat (**12 b** · HClO_4), von dem bisher nur das Methoperchlorat bekannt war^{17, 18}. Als Brenzcatechin-Derivat ist die Substanz gegen Luftsauerstoff sehr empfindlich.

Die drei Hydroxylgruppen geben im NMR-Spektrum ein breites Signal bei $\delta \approx 6.0$, das beim H/D-Austausch verschwindet. Die aromatischen Protonen an C-1 und C-2 verursachen ein Singulett bei $\delta = 6.73$,

¹⁵ C. Schöpf und F. Borkowsky, Ann. Chem. **458**, 148 (1927).

¹⁶ L. Knorr, Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 3074 (1903).

¹⁷ H. Bach, Dissertation Univ. Wien 1965.

¹⁸ G. Heinisch und F. Vieböck, Mh. Chem., in Vorbereitung.

während das Signal von H-5 als Singulett bei $\delta = 8.04$ auftritt. Die N-Methylgruppe ist durch das Proton am Stickstoff zu einem Dublett aufgespalten, das bei Zugabe von D_2O in ein scharfes Singulett übergeht.

Experimenteller Teil

Allgemeines: Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heizmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an KBr-Preßlingen mit dem Perkin-Elmer 237. Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian T-60 mit *TMS* als innerem Standard aufgezeichnet. Herrn Dr. A. *Nikiforov* danke ich für Aufnahme und Diskussion des Massenspektrums. Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. J. *Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt. Mein besonderer Dank gilt Herrn Mr. H. *Markut* für experimentelle Mitarbeit.

Hydrolyse von 14-Brom-codeinon-dimethylketal (1 b) in Anwesenheit von vorbehandeltem Pd-Aktivkohle-Katalysator

0.5 g Pd-Aktivkohle* werden in 100 ml Methanol und 6 ml 4*n*-NaOH in H_2 -Atmosphäre bis zur Sättigung (20 Min.) geschüttelt; dann belüftet man die Apparatur, rührt noch 1 Min. und setzt schließlich eine Lösung von 844 mg (2.0 mMol) **1 b** in 150 ml Methanol zu. Nach 2½stdg. Rühren im offenen Kolben wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vak. eingedampft. Man nimmt in 3 ml Wasser und 50 ml Benzol auf, wäscht alkalifrei, trocknet über Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmittel im Vak. ab. Es hinterbleibt ein farbloses Öl, das nach dem Lösen in 3 ml heißem Benzol und Zugabe von 20 ml Petroläther (*PÄ*) 465 mg **6** liefert. Da man aus der Mutterlauge weitere 70 mg **6** gewinnen kann, ergibt sich eine Gesamtausbeute von 75%.

Die Mutterlauge wird durch präparative Schichtchromatographie an Aluminiumoxid** mit Benzol/Triäthylamin (95 + 5) aufgetrennt. Die einzelnen Zonen — in der Reihenfolge von der am weitesten wandernden zur startnächsten — enthalten folgende Substanzen:

Zone 1: 20 mg **10 b** (Ausbeute 2.8%)[†]; Zone 2: nicht identifizierte Substanz, Ausbeute unter 0.5%; Zone 3: nicht identifizierte Substanz, Ausbeute unter 0.5%; Zone 4: 30 mg **10 a** (Ausbeute 4%); Zone 5: Gemisch aus 2 Komponenten, das durch neuerliche präp. DC an Kieselgel† getrennt wird; Laufmittel Benzol/Triäthylamin (95 + 5), 5/1: 28 mg **8** (Ausbeute 4%), 5/2: 15 mg **9** (Ausbeute 2%)[†]; Zone 6: 35 mg **7** (Ausbeute 5%); Zone 7: 70 mg **6** (Ausbeute 10%).

(7R)-7-Hydroxy-neopinon-dimethylketal (6)

Durch Umkristallisieren aus Benzol/*PÄ* (3 + 20) erhält man farblose Knöpfe und aus Wasser/Methanol (10 + 1) gelbstichige, derbe Kristalle, die bei 157—158° schmelzen.

Die Lösung von 0.2 mg **6** in 1 ml konz. H_2SO_4 ist gelb und verändert sich auf Zusatz von $FePO_4$ nicht.

* Palladium-Aktivkohle (10% Pd), Merck.

** PSC-Fertigplatten Aluminiumoxid (Typ T) F₂₅₄, Merck.

† PSC-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄, Merck.

IR (KBr): 3145 (—OH), 1640 cm^{-1} (C=C).

NMR (CCl_4): arom. H: *AB*-Syst., $\delta = 6.51$ (2) ($J = 8$ Hz); H-8: d, $\delta = 5.60$ (1) ($J = 6.5$ Hz); H-5: s, $\delta = 4.78$ (1); H-7: d, $\delta = 4.09$ (1) ($J = 6.5$ Hz); arom. — OCH_3 : s, $\delta = 3.83$ (3); acetal. — OCH_3 : s, $\delta = 3.50$ (3); acetal. — OCH_3 : s, $\delta = 2.97$ (3); —OH: s, $\delta = 2.73$ (1); — NCH_3 : s, $\delta = 2.40$ (3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5$. Ber. C 66.83, H 7.01, N 3.90, O 22.26.

Gef. C 66.90, H 6.98, N 3.96, O 22.77.

(7*S*)-7-Hydroxy-neopinon-dimethylketal (7)

a) Aus **1 b**, **7** erhält man bei der Hydrolyse von **1 b** in Anwesenheit von vorbehandelter Pd/C als Nebenprodukt. Aus *P* \ddot{A} kristallisiert es in farblosen Knöpfen, die bei 136° schmelzen.

b) Aus **8**, 30 mg **8** werden in 5 ml absol. Methanol gelöst und portionenweise mit 30 mg NaBH_4 versetzt. Nach 1 Stde. verdünnt man mit 5 ml Wasser und destilliert das Methanol im Vak. ab. Dann wird mit Benzol extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand liefert nach dem Aufnehmen in *P* \ddot{A} farblose Kristalle, Schmp. 136°, Ausb. 25 mg (83%).

Die Reaktion in konz. H_2SO_4 entspricht der von **6**.

IR (KBr): 3400 cm^{-1} (—OH).

NMR (CDCl_3): arom. H: *AB*-Syst., $\delta = 6.73$ (2) ($J = 8$ Hz); H-8: d, $\delta = 5.55$ (1) ($J = 1.5$ Hz); H-5: s, $\delta = 4.67$ (1); H-7: d, $\delta = 4.48$ (1) ($J = 1.5$ Hz); arom. — OCH_3 : s, $\delta = 3.91$ (3); acetal. — OCH_3 : s, $\delta = 3.59$ (3); acetal. — OCH_3 : s, $\delta = 3.25$ (3); —OH: s, $\delta = 2.59$ (1); — NCH_3 : s, $\delta = 2.47$ (3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5$. Ber. C 66.83, H 7.01, N 3.90. Gef. C 66.77, H 7.11, N 3.85.

7-Oxo-neopinon-dimethylketal (8)

Aus Benzol/*P* \ddot{A} kristallisieren farblose Blättchen, die bei 135—136.5° schmelzen.

Die Farbreaktion in konz. H_2SO_4 entspricht der von **6**.

IR (KBr): 1703 (ungesätt. Keton), 1664 cm^{-1} (C=C).

NMR (CDCl_3): arom. H: *AB*-Syst., $\delta = 6.73$ (2) ($J = 8$ Hz); H-8: s, $\delta = 5.92$ (1); H-5: s, $\delta = 4.87$ (1); arom. — OCH_3 : s, $\delta = 3.93$ (3); acetal. — OCH_3 : s, $\delta = 3.57$ (3); acetal. — OCH_3 : s, $\delta = 3.02$ (3); — NCH_3 : s, $\delta = 2.49$ (3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5$. Ber. C 67.21, H 6.49, N 3.92. Gef. C 67.00, H 6.55, N 3.94.

7-Oxo-neopinon-dimethylketal-methojodid (8 · CH_3J)

30 mg **8** werden in 0.5 ml CH_3J 30 Min. stehengelassen. Man dampft im Vak. ab und nimmt den Rückstand in Methanol auf, aus dem sich farblose, derbe Kristalle abscheiden, die bei 228—230° (Zers.) schmelzen; Ausb. 84%.

IR (KBr): 1701 (ungesätt. Keton), 1670 cm^{-1} (C=C).

NMR (CD_3OD): arom. H: *AB*-Syst., $\delta = 6.90$ (2); H-8: s, $\delta = 6.36$ (1); H-5: s, $\delta = 5.20$ (1); arom. — OCH_3 : s, $\delta = 3.93$ (3); acetal. — OCH_3 : s, $\delta = 3.57$ (3); — NCH_3 : s, $\delta = 3.46$ (3); — NCH_3 : s, $\delta = 3.33$ (3); acetal. — OCH_3 : s, $\delta = 2.94$ (3).

(7S:7'S)-N-Methyl-(7.7')-bi(nor-neopinon-yl)-bis-dimethylketal (10 a)

Aus *P*Ä farblose Kristalle, Schmp. 240—241°.

Die Farbreaktion in konz. H₂SO₄ entspricht der von **6**. In konz. HCl gibt **10 a** eine rosastichige Lösung, die beim Erwärmen intensiv violettrot wird.

IR (KBr): 3210 cm⁻¹ (—NH).

NMR (CDCl₃): aromat. H.: *AB*-Syst., δ = 6.72 (4); H-8: d, δ = 5.37 (1) (*J* = 7 Hz); H-8': d, δ = 5.23 (1) (*J* = 7 Hz); H-5: s, δ = 4.70 (1); H-5': s, δ = 4.62 (1); 2 aromat. —OCH₃: s, δ = 3.91 (6); 2 acetal. —OCH₃: s, δ = 3.52 (6); H-7/H-7': d, δ = 3.26 (2) (*J* = 7 Hz); 2 acetal. —OCH₃: s, δ = 3.00 (6); 1 —NCH₃: s, δ = 2.41 (3).

C₃₉H₄₆N₂O₈ (670.82). Ber. C 69.83, H 6.91, N 4.17.

Gef. C 69.89, H 6.90, N 4.17.

MG 670 (massenspektr.)

(7R)-7-Hydroxy-neopinon-dimethylketal-methojodid (6 · CH₃J)

760 mg **6** werden in 3 ml CH₃J und 2 ml Methanol gelöst und am Wasserbad erwärmt. Nach 15 Min. dampft man ein und nimmt den Rückstand in Aceton auf, worauf sich farblose Kriställchen abscheiden, die bei 216—218° schmelzen; Ausb. 960 mg (90.5%). Zur weiteren Reinigung kristallisiert man aus 2 ml Methanol und 6 ml Aceton um und erhält so das Methojodid, Schmp. 221—222° (braune Schmelze).

C₂₁H₂₈NO₅J. Ber. C 50.31, H 5.63, N 2.79, J 25.31.

Gef. C 50.30, H 5.51, N 2.91, J 25.23.

(7R)-7-Hydroxy-neopinon-methin-dimethylketal (11)

740 mg **6** · CH₃J werden in 6 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 6 ml 4*n*-NaOH 10 Min. am sied. Wasserbad erhitzt, wobei **11** auskristallisiert. Nach dem Erkalten saugt man ab und wäscht mehrmals mit Wasser (Ausb. 530 mg, d. s. 96% d. Th.). Beim Umkristallisieren aus wenig Methanol erhält man farblose, derbe Prismen, die bei 154—155° schmelzen.

Die Lösung von **11** in konz. H₂SO₄ bzw. 60proz. HClO₄ ist intensiv violettblau; Zugabe von FePO₄ bringt keine Veränderung.

IR (KBr): 3060 (—OH), 1652 cm⁻¹ (C=C).

NMR (CCl₄): aromat. H: s, δ = 6.54 (2); H-9/H-10: *AB*-Syst., δ = 6.23 (2) (*J* = 9 Hz); H-8: d, δ = 5.93 (1) (*J* = 7 Hz); —OH: s (breit), δ = 5.50 (1); H-5: s, δ = 5.07 (1); H-7: d, δ = 3.97 (1) (*J* = 7 Hz); aromat. —OCH₃: s, δ = 3.91 (3); acetal. —OCH₃: s, δ = 3.43 (3); acetal. —OCH₃: s, δ = 3.03 (3); —N(CH₃)₂: s, δ = 2.20 (6).

C₂₁H₂₇NO₅. Ber. C 67.54, H 7.29, N 3.75, O 21.42.

Gef. C 67.89, H 7.21, N 3.78, O 21.45.

(7R)-7-Hydroxy-neopinon-methin-dimethylketal-methojodid (11 · CH₃J)

100 mg **11** werden mit 1 ml CH₃J und 2 ml Methanol 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Einengen bilden sich farblose Kristalle, die bei 252—254° (Zers.) schmelzen; Ausb. 88%.

7-Hydroxy-morphothebain-perchlorat (12b · HClO₄)

100 mg **6** werden in 0.5 ml 60proz. HClO₄ gelöst und 1 Stde. auf 80° erwärmt. Nach dem Erkalten saugt man durch eine Glasfritte ab und wäscht

zuerst mit 60proz. HClO_4 , dann mit gesätt. NaClO_4 -Lösung bis zur Säurefreiheit, zuletzt mit Wasser; violettstichige Nadeln, Schmp. 234—237°. Durch Umkristallisieren aus Wasser ändert sich weder die Farbe noch der Schmp. der Kristalle; Ausb. 68 mg (57%).

Eine wäßr. Lösung von $\mathbf{12b} \cdot \text{HClO}_4$ wird auf Zusatz von 1 Tropfen 0.1*n*-NaOH intensiv grün. Die wäßr. Lösung wird mit 1 Tropfen 0.1proz. $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ -Lösung ganz kurz grün, dann rubinrot und schließlich braun.

IR (KBr): 3518, 3475 cm^{-1} ($-\text{OH}$).

NMR (D_6 -Aceton): H-5: s, $\delta = 8.04$ (1); H-1/H-2: s, $\delta = 6.73$ (2); 3 $-\text{OH}$, $-\text{NH}$: s, sehr breit, $\delta \approx 6.0$ (4); $-\text{OCH}_3$: s, $\delta = 3.83$ (3); $-\overset{\oplus}{\text{N}}-\text{CH}_3$: d, $\delta = 3.36$ (3).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_4 \cdot \text{HClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 50.42, H 4.47, N 3.27, O 33.58.

Gef. C 50.06, H 4.97, N 3.32, O 33.03.