

## 14,17-Cyclonorcodeinondimethylacetal: Ein neues, reaktionsfreudiges Codeinonderivat, II

W. Fleischhacker<sup>1,\*</sup>, B. Richter<sup>1</sup> und H. Völlenkne<sup>2,\*\*</sup>

<sup>1</sup> Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

<sup>2</sup> Institut für Mineralogie, Kristallographie und Strukturchemie, Technische Universität Wien, A-1060 Wien, Österreich

### 14,17-Cyclonorcodeinone Dimethylacetal: A New Reactive Codeinon Derivative, II

**Summary.** In addition to a short communication describing the synthesis of 14,17-cyclonorcodeinone dimethylacetal **1 a** [1] we wish to present a simple alternative route together with a selection of some reactions depending on the great reactivity of this highly strained small ring system. The structure of **1 a** is established by X-ray analysis.

**Keywords.** Codein; Neopin; Hydrolysis; Alkylation; X-Ray analysis.

### Einleitung

Wir haben kürzlich ein Verfahren zur Herstellung von 14,17-Cyclonorcodeinondimethylacetal (**1 a**) in einer Kurzmitteilung publiziert [1]. Wir wollen nun einen alternativen Zugang zu **1 a** beschreiben sowie über einige Umsetzungsreaktionen dieses hochreaktiven Aziridinderivates berichten. Zum exakten Strukturbeweis legen wir das Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse vor.

### Ergebnisse und Diskussion

#### *Darstellung von 1 a aus Northebain*

Als alternativer Zugang zu **1 a** wurde Northebain mit einer äquimolaren Menge Bromacetamid in Methanol versetzt. Nach basischer Aufarbeitung und Chromatographie konnten 32% reines **1 a** isoliert werden. Die geringe Ausbeute zeigt die Überlegenheit der zuerst beschriebenen Herstellungsweise [1].

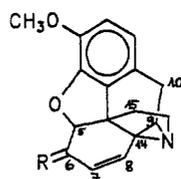
#### *Reaktion von 1 a mit Säure*

Schon die an sich trivial erscheinende Acetalhydrolyse an **1 a** mit Mineralsäure zeigte einen interessanten und vielfältigen Verlauf: Aus einer Lösung von **1 a** in 2*N* HCl schied sich bei Raumtemperatur bereits nach kurzer Zeit das Hydrochlorid

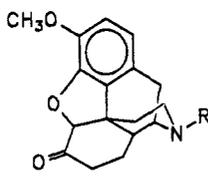
\*\* Herrn Professor Dr. Gustav Zigeuner mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet

des Ketons **1b** ab. Der Beweis für die Struktur wurde durch das Ergebnis spektroskopischer Untersuchungen ( $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR, IR, MS) und der Elementaranalyse erbracht. Als weitere Stütze kann man das Ergebnis der katalytischen Hydrierung von **1b** (Pd/C) ansehen, da unter Hydrogenolyse der allylischen C14–N-Bindung und Absättigung der Doppelbindung Nordihydrocodeinon (**2a**) entstand, das nach Methylierung am Stickstoff mit Dihydrocodeinon (**2b**) verglichen wurde. Wird hingegen das Hydrochlorid von **1b** in wäßriger Lösung erhitzt, erfolgt in einer Stunde vollständige hydrolytische Spaltung der Bindung C9–N unter Bildung des noch nicht beschriebenen (9*S*)-9-Hydroxy-nor-indolinocodeinons (**3a**), das zur Sicherung der Struktur in das bekannte **3b** bzw. **4b** übergeführt wurde. (Da die Eschweiler-Clarke-Methylierung von **3a** uneinheitlich verlief, wurde zunächst zum 9-Hydroxy-norindolinodihydrocodeinon hydriert und darauf zu **4b** methyliert.)

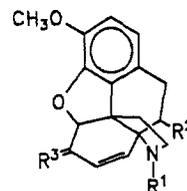
Bei der Behandlung von **1a** bzw. **1b** mit 2*N* Salzsäure bzw. 2*N* Bromwasserstoffsäure in der Hitze wurde jedoch das 9-Chlor- bzw. 9-Brom-norindolinocodeinon **3c** bzw. **3d** gebildet, das als Hydrochlorid (Hydrobromid) abgeschieden wurde. Es ist bemerkenswert, daß **3c** und **3d** in Form der Basen nur äußerst schwierig in reiner Form isolierbar sind, da es selbst bei behutsamer Neutralisation der Lösungen ihrer Salze zum nucleophilen Angriff des Stickstoffs am C9 kommt,



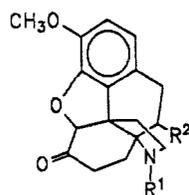
	R
<b>1a</b>	(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>1b</b>	O



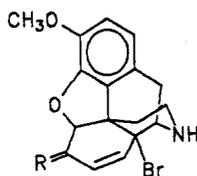
	R
<b>2a</b>	H
<b>2b</b>	CH <sub>3</sub>



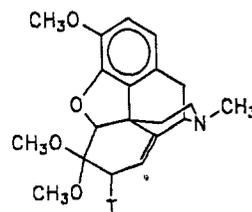
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>3a</b>	H	OH	O
<b>3b</b>	CH <sub>3</sub>	OH	O
<b>3c</b>	H	Cl	O
<b>3d</b>	H	Br	O
<b>3e</b>	CH <sub>3</sub> CO	Cl	O
<b>3f</b>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>3g</b>	CH <sub>3</sub>	OH	(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>3h</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>3i</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	O



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>4a</b>	H	Cl
<b>4b</b>	CH <sub>3</sub>	OH



	R
<b>5a</b>	(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>5b</b>	O



6

wodurch **1b** gebildet wird. Diese Tendenz ist bei **3d** · HBr noch ausgeprägter: Während bei Neutralisation von **3c** · HCl und nachfolgender Extraktion Basenmischungen von **1b** und **3c** erhalten werden, tritt im Falle des Hydrobromids infolge des Vorliegens der besseren Abgangsgruppe **1b** als überwiegendes Produkt auf. Im Gegensatz zu **3c** ist **3d** sogar als Salz so wenig beständig, daß während der <sup>1</sup>H-NMR-Messung in D<sub>2</sub>O eine Verschiebung der Signalintensität zugunsten der Signale von **1b** · HBr auftritt. Dieses geht beim Erhitzen in D<sub>2</sub>O schneller als das analoge Hydrochlorid von **1b** in das Hydrobromid von **3a** über. Auf Grund der ausgeprägten Umlagerungstendenz in Lösung ist eine Isolierung von **3c** und **3d** auf chromatographischem Weg nicht möglich. Die Base **3c** konnte jedoch in hinreichend reiner Form aus der Lösung des Hydrochlorids mit NaHCO<sub>3</sub> gewonnen werden. Durch Acetylierung von **3c** wurde das Amid **3e** isoliert; in dessen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum fällt die besondere Tieffeldlage von H8 ( $\delta = 7.62$  ppm), bedingt durch den Anisotropiekegel des Amidcarbonyls, auf. Beim Erwärmen von **3c** · HCl kann man ein Absinken des *pH*-Wertes beobachten, da bei der Bildung des Aziridin-Derivates **1b** ein weiteres Moläquivalent Säure freigesetzt wird; die gleiche Verbindung konnte von uns auch durch Behandlung des 14-Brom-Ketons **5b** mit NaHCO<sub>3</sub> gewonnen werden [1].

Die katalytische Hydrierung von **3c** führte unter Absättigung der Doppelbindung C7, 8 zu **4a**, das zwecks Substanzvergleiches in das entsprechende N-Methyl-Derivat übergeführt werden sollte. Überraschenderweise war die Eschweiler-Clarke-Methylierung mit einer Substitution des Chloratoms am C9 durch die Hydroxylgruppe verbunden, sodaß **4b** gewonnen wurde, welches sich mit einer Standardsubstanz [2] als identisch erwies.

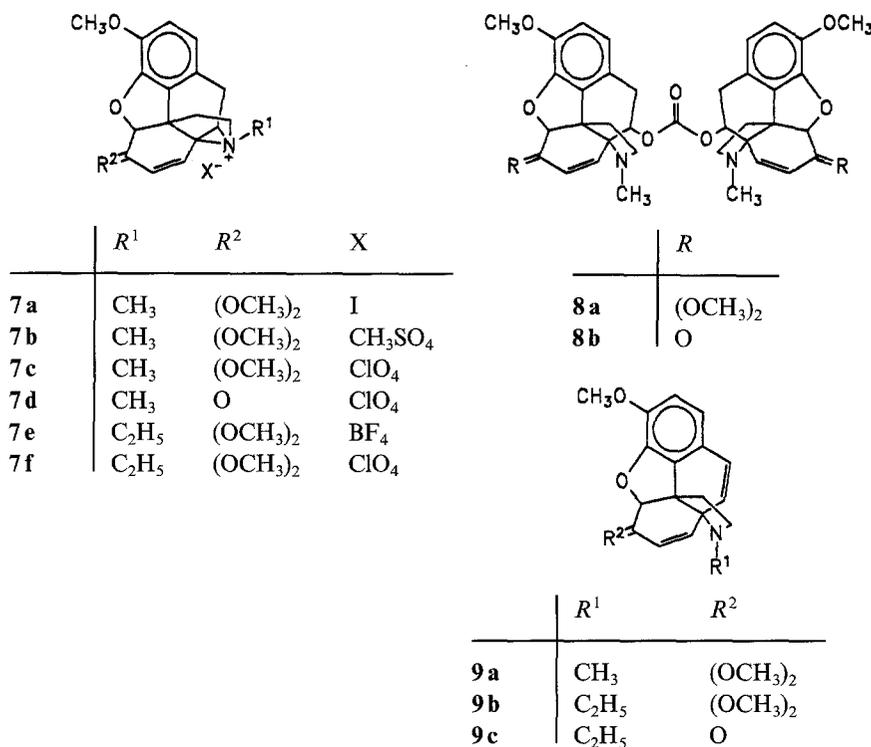
#### *Reaktionen von 1a mit Alkylierungsreagentien*

Das bei der Umsetzung von **1a** mit Methyljodid gebildete quartäre Iodid **7a** ist nicht isolierbar, weil infolge der Nucleophilie des Iodids an dem reaktiven (gespannten) Ringsystem eine S<sub>N</sub>2'-Substitution an C7 erfolgt und (7*R*)-7-Iod-neopinondimethylacetal [3] (**6**) gebildet wird, das in geringfügigem Ausmaß auch isoliert werden konnte. Die Hauptmenge reagiert allerdings mit dem überschüssigen Reagens zum entsprechenden Methiodid **6** · CH<sub>3</sub>I weiter.

Bei Verwendung von Methanol im Lösungsmittelgemisch entsteht als Nebenprodukt (9*S*)-9-Methoxy-indolinocodeinon-dimethylacetal (**3f**) [4]. Dieser Befund ist leicht erklärlich, weil **7a**, das primäre Methylierungsprodukt von **1a**, das bereits von Kirby [5] als Perchlorat isolierte hochreaktive Aziridiniumion enthält.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß die aus **6** · CH<sub>3</sub>I erhältliche quartäre Base durch einen ungewöhnlichen Verlauf des Hofmann-Abbaues zu einer Verbindung mit neuartigem Grundgerüst führt; darüber soll in einer nachfolgenden Publikation berichtet werden.

Aus den vorgenannten Befunden ergab sich, daß der Zugang zum Kirby'schen Aziridiniumsalz **7c** (dessen Originaldarstellung wir nicht nachvollziehen konnten) aus **1a** nur mit einem Methylierungsreagens gelingen konnte, dessen Anion keine nucleophilen Eigenschaften besitzt: Mit Dimethylsulfat gelang es tatsächlich, das Methomethylsulfat **7b** in Form eines Rohproduktes zu isolieren, das in das Methoperchlorat **7c** übergeführt wurde. Diese Verbindung zeigt die von Kirby [5] beschriebenen spektroskopischen Daten. Beim Lösen des rohen Methomethylsulfats



**7b** in Wasser kommt es durch Hydrolyse von anhaftendem Dimethylsulfat zur Bildung von Methylschwefelsäure, die das Acetal zum Keton **7b** verseift. Diese Hydrolyse läßt sich durch Zusatz von Hünig-Base verhindern. Beim Versuch, diese Säure mit Bicarbonat abzapuffern, entstand überraschenderweise durch doppelten nucleophilen Angriff des Carbonations am C9 von zwei **7a**-Molekülen der Kohlensäurediester **8a**. Acetalverseifung mit Mineralsäure führte zum dimeren Keton **8b**. Durch Hydrolyse mit Alkalien wurde erwartungsgemäß das (9*S*)-9-Hydroxyindolinocodindimethylacetal (**3g**) gewonnen. Die gleiche Substanz entstand neben 9,10-Didehydroindolinocodindimethylacetal (**9a**) bei der alkalischen Hydrolyse von **7c** in Methanol. Diese Reaktion erhärtet die Hypothese, daß die Hydrolyse bzw. Methanolyse (nucleophile Substitution) von 14-Brom-codindimethylacetal (**5a**) über die Zwischenstufe des Aziridiniumions verläuft [5].

Als alternatives Alkylierungsreagens mit den oben geforderten Eigenschaften wurde auch Triethyloxoniumtetrafluoroborat (Meerwein-Salz) auf **1a** einwirken gelassen. Das Ethofluoroborat **7e** ließ sich leicht in das entsprechende Perchlorat **7f** überführen. Durch Alkali erleiden die quartären Salze **7e** und **7f** sowohl Substitution als auch Hofmann-Abbau zu den N-Ethyl-substituierten 9-Hydroxy- bzw. 9,10-Didehydroindolinocodindimethylacetalen **3h** bzw. **9b**. Da eine chromatographische Trennung nicht gelang, wurde mit Mineralsäure verseift und die beiden Ketone **3i** und **9c** über Kieselgel getrennt.

#### Röntgenstrukturanalyse von **1a**

Abb. 1 zeigt die perspektivische Darstellung der berechneten Struktur von **1a**. In der Tabelle 1 sind einige relevante Abstände und Bindungswinkel (pm bzw. Winkelgrade) angegeben.

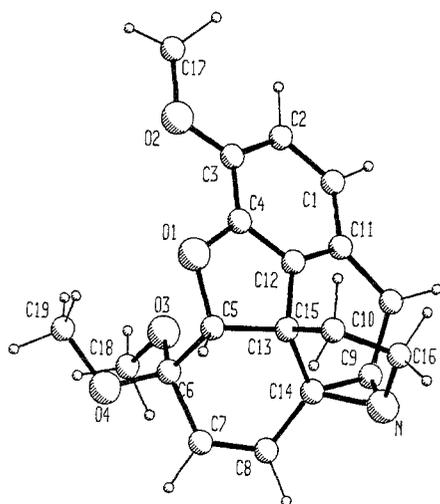


Abb. 1. 14,17-Cyclonorcodeinondimethylacetal (**1a**); PLUTO [9]

Tabelle 1. Abstände und Winkel in **1a**

N–C9	149.4(5)	C14–N	150.0(4)
N–C14	150.0(4)	C14–C8	145.9(4)
N–C16	148.9(5)	C14–C9	150.9(4)
*C9–N–C14	60.5(2)	C14–C13	152.7(3)
C9–N–C16	115.9(3)	N–C14–C8	118.8(3)
C14–N–C16	106.5(2)	*N–C14–C9	59.5(2)
		N–C14–C13	108.9(2)
C9–N	149.4(5)	C8–C14–C9	123.7(3)
C9–C10	153.4(5)	C8–C14–C13	116.6(2)
C9–C14	150.9(4)	C13–C14–C9	115.4(3)
C9–H9	109(4)		
N–C9–C10	124.0(3)	C13–C15–C16	104.1(3)
*N–C9–C14	59.9(2)	C15–C16–N	106.0(2)
N–C9–H9	108(2)	C16–N–C14	106.5(2)
C10–C9–C14	122.8(3)	N–C14–C13	108.9(2)
C10–C9–H9	116(2)	C14–C13–C15	101.7(3)
C14–C9–H9	114(2)		

Die Bindungswinkel innerhalb des Aziridinringes sind erwartungsgemäß nahezu ideal (\*, s. Tab. 1). Während die Bindungswinkel des Pyrrolidinringes (C13–C14–N–C16–C15) mit Ausnahme von C15–C13–C14 (101.7°) unauffällig sind, wird die Ringspannung des Dreiringes durch eine auffällige Aufweitung der Bindungswinkel C10–C9–C14 (122.8), N–C9–C10 (124.0), C8–C14–C9 (123.7), N–C14–C8 (118.8) abgefangen. Die größeren Bindungswinkel könnten die oben beschriebenen Reaktionen erklären, wo nach heterolytischem Bindungsbruch das angreifende Nucleophil einen besseren Zugang zu den Acceptorzentren C9 bzw. C14 hat.

### Zusammenfassung

Das Aziridin-Derivat **1** wird sowohl aus 14-Br-norcodeinon-Derivaten **5** als auch aus den 9-Halogen-norindolinocodeinon-Derivaten **3c** und **3d** unter milden Bedingungen gebildet. Allerdings hat **1** auf Grund seiner ringspannungsbedingten Reaktivität ausgesprochenen „Zwischenproduktcharakter“, sodaß es dann grundlegendes Prinzip für eine Vielfalt von Reaktionen wird, wenn entweder durch Protonierung am Stickstoff oder durch elektrophile Substitution mit einem ambifunktionellen Reagens der Elektronenmangel am Stickstoff zur Öffnung des Dreiringes führt. Der Bindungsbruch kann an der Bindung N–C9 oder N–C14 erfolgen. Das  $\pi$ -Elektronenpaar der Doppelbindung C7–C8 füllt im letzteren Fall die Elektronenlücke bei C14, sodaß an C7 Substitution ermöglicht wird (**6**).

### Dank

Wir danken Herrn Doz. Dr. W. Robien und Herrn Doz. Dr. H. Kalchauer für die Aufnahmen von 250 MHz- und 400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren auf Geräten vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt-Nrn.: 4 009 bzw. P6537C). Für die Massenspektren danken wir Herrn Doz. Dr. A. Nikiforov (alle: Institut für Organische Chemie der Universität Wien). Die Elementaranalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak und Mag. J. Theiner (Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien) durchgeführt.

### Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler Heitzschmikroskop, IR-Spektren: Perkin Elmer X-298. <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: Bruker AC-80, WM-250, AM-400WB (*TMS* als innerer Standard,  $\delta$  in ppm, *J* in Hz). MS-Spektren: Varian MAT 111A.

#### 14,17-Cyclonorcodeinondimethylacetal (**1a**)

Man versetzt 2.38 g (8 mmol) Northebain in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1/1) mit einer durch Titration eingestellten äquimolaren Menge Bromacetamid in MeOH bei RT, wobei nach 30 min die Umsetzung beendet ist (DC-Kontrolle). Man destilliert das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ab, rührt die methanolische Lösung eine Stunde mit 4.5 ml 1*N* wäßriger Sodalösung, dampft das MeOH i. Vak. ab und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. 2.2 g Rohmischung werden an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: PE/EtAc/TEA 3/2/1), man erhält 843 mg reines **1a**, Ausbeute 32%.

#### 14,17-Cyclonorcodeinon (**1b**·HCl)

330 mg (1 mmol) Acetal **1a** werden bei Raumtemperatur in 3 ml 2*N* HCl gebracht. Nach schneller Lösung fällt nach 30 s ein farbloser Niederschlag von **1b**·HCl aus, der abgesaugt und getrocknet wird. Ausbeute 290 mg (91%). Für die Analyse wird aus Methanol umkristallisiert, wobei die Temperatur des Lösungsmittels unterhalb 30 °C bleiben muß. IR (KBr): 3 460, 3 415 cm<sup>-1</sup> (s), 1 715 cm<sup>-1</sup> (s). <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 6.96 (s, 2 H, H1, 2), 6.87 (d, 1 H, H8, *J*<sub>7,8</sub> = 10.5 Hz), 6.54 (d, 1 H, H7), 5.51 (s, 1 H, H5), 4.15 (m, 1 H, H9), 3.90 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>). C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NClO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O. Ber. C 60.81, H 5.40, N 4.17, Cl 10.56; gef. C 60.89, H 5.29, N 4.25, Cl 10.76.

#### 14,17-Cyclonorcodeinon (**1b**)

500 mg **2**·HCl in wäßriger Suspension werden mit 1*N* Sodalösung alkalisiert und die Base mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Farblose Nadeln aus MeOH, 400 mg (96%), Fp 205–206 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.69

(s, 2 H, H1, 2), 6.54 (d, 1 H, H8,  $J_{7,8} = 10.3$  Hz), 6.17 (d, 1 H, H7), 5.00 (s, 1 H, H5), 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 194.57$  (C6), 150.99 (C8), 142.75 (C3), 130.60 (C12), 129.28 (C7), 120.40 (C1), 114.86 (C2), 88.82 (C5), 56.86 (C17), 52.66 (C14), 50.54 (C9), 50.27 (C16), 48.59 (C13), 46.03 (C15), 22.39 (C10). IR (KBr): 1687 cm<sup>-1</sup> (Enon-Schwingung). MS: 281 ( $M^+$ , 100%). C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (281.31). Ber. C 72.58, H 5.37, N 4.97; gef. C 72.51, H 5.53, N 4.97.

#### Nordihydrocodeinon (2a)

320 mg (1 mmol) **1b** · HCl und 100 mg Pd/C (10%) in 25 ml MeOH werden mit Wasserstoff gesättigt. Nach Abtrennen des Katalysators und Einengen i.Vak. wird basisch mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Man erhält 280 mg Rohbase, die an Aluminiumoxid (Laufmittel: Benzol/Triethylamin) 95/5 chromatographiert wird: 210 mg **2a** in amorpher Form (Ausbeute 70%), das nicht kristallisierbar war. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.65$  (s, 2 H, H1, 2), 4.59 (s, 1 H, H5), 3.86 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>). IR (KBr): 3440 cm<sup>-1</sup> (NH-Bande), 1732 cm<sup>-1</sup> C=O Bande). MS (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, 285.34): 285 ( $M^+$ , 13%).

#### Dihydrocodeinon (2b)

160 mg **2a** werden mit 0.5 ml 40% iger wäßriger Formaldehydlösung und 50 mg Pd/C-Hydrierungskatalysator in 10 ml Methanol versetzt und mit Wasserstoff bei RT geschüttelt. Nach chromatographischer Aufarbeitung an Aluminiumoxid (Benzol/Triethylamin 95/5) erhält man 20 mg **2b** als Öl, Ausbeute 12%, dessen spektroskopische Eigenschaften mit denen einer authentischen Probe übereinstimmen.

#### 9(S)-9-Hydroxy-nor-indolinocodeinon (3a)

(a) Im NMR-Röhrchen: Eine Lösung von 5 mg **1b** · HCl in 0.5 ml D<sub>2</sub>O wird auf 70 °C erhitzt und während einer Stunde mehrmals gemessen. Als Parameter für den Austausch von Chlor gegen OH beobachtet man die Abnahme des Multipletts von H-9 bei 4.15 ppm, wobei sich eine neue Signallage bei 4.76 ppm einstellt. Nach einer Stunde ist die Ausgangssubstanz **1b** · HCl verschwunden. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta = 7.20$  (d, 1 H, H8,  $J_{7,8} = 10.4$  Hz), 7.02 (s, 2 H, H1, 2), 6.55 (d, 1 H, H7), 5.34 (s, 1 H, H5), 4.68 (dd, 1 H, H9,  $J_{9,10\beta} = 6$  Hz,  $J_{9,10\alpha} = 3$  Hz), 3.91 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.08 (qu, 2 H, H10,  $J_{\text{gem}} = 16$  Hz).

(b) 320 mg (1 mmol) **1b** · HCl werden in 5 ml Wasser 1 h erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 2N Sodalösung alkalisiert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Man erhält 250 mg gelbes Öl, das nicht kristallisiert wurde, Rohausbeute 74%. Die Substanz wurde nur spektroskopisch charakterisiert. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.71$  (d, 1 H, H8,  $J_{7,8} = 10.3$  Hz), 6.75 (s, 2 H, H1, 2), 6.17 (d, 1 H, H7), 4.76 (s, 1 H, H5), 4.01 (dd, 1 H, H9,  $J_{9,10\beta} = 3$  Hz,  $J_{9,10\alpha} = 2.7$  Hz), 3.90 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.97 (qu, 2 H, H10,  $J_{\text{gem}} = 16$  Hz).

#### 9(S)-9-Hydroxy-indolinocodeinon (3b)

250 mg **3a** werden mit 0.4 ml Ameisensäure, 1.2 ml 40% Formaldehydlösung und 3 ml Wasser versetzt und 2 h am Rückfluß erhitzt. Man erhält nach basischer Aufarbeitung und Abdestillieren der organischen Phase (EtOAc) 210 mg Rohmischung, die an Kieselgel chromatographiert wurde. Es konnten 30 mg **3b** für die Identitätsprüfung isoliert werden. Daneben entstanden Produkte, die auf eine Reaktion der Doppelbindung von **3a** mit Formaldehyd hindeuten.

#### 9(S)-9-Chlor-nor-indolinocodeinon (3c · HCl)

1 g (3.1 mmol) **1a** werden in 5 ml 2N HCl 5 min zum Sieden erhitzt, wobei das anfänglich ausgefallene **1b** · HCl in Lösung geht. Es scheiden sich nach einigen Stunden feine, glänzende Kristallnadeln ab, die gewaschen, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert werden: 480 mg, Ausbeute 44%. <sup>1</sup>H-

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.08 (d, 1 H, H8,  $J_{7,8}$  = 10.4 Hz), 6.77 (s, 2 H, H1, 2), 4.87 (s, 1 H, H5), 4.80 (dd, 1 H, H9,  $J_{9,10\alpha,\beta}$  = 5 Hz), 3.92 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.03 (d, 1 H, H8,  $J_{7,8}$  = 10 Hz), 6.82 (AB-qu, 2 H, H1, 2,  $J_{1,2}$  = 8 Hz), 5.18 (s, 1 H, H5), 5.06 (dd, 1 H, H9), 3.89 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 7.15 (d, 1 H, H8,  $J_{7,8}$  = 8 Hz), 6.95 (s, 2 H, H1, 2,  $J_{1,2}$  = 8 Hz), 6.56 (d, 1 H, H7), 5.35 (s, 1 H, H5), 5.11 (dd, 1 H, H9,  $J_{9,10\beta}$  = 6 Hz,  $J_{9,10\alpha}$  = 5 Hz), 3.90 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.45 (d, 1 H, H10 <sub>$\alpha$</sub> ), 3.20 (d, 1 H, H10 <sub>$\beta$</sub> ). IR (KBr): 3 440 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>-Bande, breit), 1 710 cm<sup>-1</sup> (Carbonyl-Bande). Nach dem Umkristallisieren andere Kristallmodifikation mit etwas verändertem IR-Spektrum. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NCl<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (354.23). Ber. C 57.64, H 4.84, N 3.95, Cl 20.02; gef. C 57.29, H 4.78, N 4.03, Cl 19.60.

#### 9(*S*)-9-Chlor-nor-indolinocodeinon (**3c**)

200 mg **3c** · HCl in 5 ml Wasser werden mit 2 ml NaHCO<sub>3</sub>-Lösung auf pH = 8 gebracht, worauf die körnige Base abgesaugt wird: 130 mg, Ausbeute 68% **3c** · H<sub>2</sub>O. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.77 (d, 1 H, H8,  $J_{1,2}$  = 10 Hz), 6.73 (s, 2 H, H1, 2), 6.22 (d, 1 H, H7), 4.81 (s, 1 H, H5), 4.51 (dd, 1 H, H9,  $J_{9,10}$  = 5 bzw. 3 Hz), 3.90 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.55 (dd, 1 H, H10 <sub>$\alpha$</sub> ,  $J_{\text{gem}}$  = 16 Hz), 2.94 (dd, 1 H, H10 <sub>$\beta$</sub> ). IR (KBr): 3 500 cm<sup>-1</sup> (NH-Schwingung), 1 698 cm<sup>-1</sup> (Carbonyl-Bande). C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NClO<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O (335.78). Ber. C 60.81, H 5.40, N 4.17, Cl 10.56; gef. C 61.19, H 5.19, N 4.12, Cl 11.74.

#### 9(*S*)-9-Brom-nor-indolinocodeinon (**3d** · HBr)

330 mg (1 mmol) **1b** werden in 4 ml 2*N* HBr 5 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung scheiden sich feine Kristallnadeln ab, die aus MeOH umkristallisiert werden: 120 mg farblose Nadeln, Ausbeute 25%. IR (KBr): 1 718 cm<sup>-1</sup> (Carbonyl-Bande). <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 7.12 (d, 1 H, H8,  $J_{7,8}$  = 10 Hz), 6.98 (s, 2 H, H1, 2), 6.54 (d, 1 H, H7), 5.36 (s, 1 H, H5), 5.20 (dd, 1 H, H9,  $J_{9,10}$  = 5.5 bzw. 4.3 Hz), 3.91 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (s, 3 H, Kristallmethanol). C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NBr<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · CH<sub>3</sub>OH. Ber. C 45.49, H 4.45, N 2.94, Br 33.63; gef. C 45.53, H 4.31, N 2.93, Br 34.34.

#### *N*-Acetyl-9(*S*)-9-Chlor-nor-indolinocodeinon (**3e**)

260 mg Basenmischung **1b** und **3c** aus 355 mg (1 mmol) **1b** · HCl in 4 ml Acetanhydrid und 50 mg Natriumacetat werden 1 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Ac<sub>2</sub>O wird mit Ethylacetat extrahiert, mit 2*N* Soda, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es verbleibt 240 mg orangefarbenes Öl, das aus Methanol kristallisiert wird: 120 mg, Ausbeute 33%, bez. auf **1b** · HCl, Schmp.: 245–250 °C (Zers.). IR (KBr): 1 690 (Enon-Bande), 1 640 cm<sup>-1</sup> (Amid-Bande). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.62 (d, 1 H, H8,  $J_{7,8}$  = 10.7 Hz), 6.74 (s, 2 H, H1, 2), 6.11 (d, 1 H, H7), 5.60 (t, 1 H, H9,  $J_{9,10}$  = 3.4 Hz), 4.76 (s, 1 H, H5), 3.90 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.13, 3.05 (dd, 2 H, H10). C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NClO<sub>4</sub> (359.81). Ber. C 63.43, H 5.04, N 3.89; gef. C 62.99, H 4.97, N 3.62. Molmasse: 359/361 (3/1).

#### 9(*S*)-9-Methoxyindolinocodeinondimethylacetal (**3f**) [4]

Bei der Synthese von **6** · CH<sub>3</sub>I konnte als weiteres Nebenprodukt **3f** nach Chromatographie an Kieselgel (PE/MeOH/TEA 6/1/2) isoliert werden, wenn als Lösungsmittel ein Gemisch von Dichlormethan und Methanol verwendet wurde, Ausbeute 2%.

#### Alkylierung von **1a** mit Triäthylxoniumtetrafluoroborat (Meerwein-Salz)

330 mg (1 mmol) **1a** in 8 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden unter Argon mit 0.88 ml einer frisch bereiteten Lösung (1.14 *M*) von Triäthylxoniumtetrafluoroborat in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels verbleiben 330 mg **7e** als Öl, das ohne weitere Reinigung <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch charakterisiert wird.

(a) Man trägt **7e** in eine karbonathaltige wäßrige Lösung von  $\text{NaClO}_4$  ein, wobei sich das Perchlorat ölig abscheidet. Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Trocknen und Eindampfen führte zu 330 mg amorphem **7f** (Ausbeute 73%).

(b) Rührt man **7e** in 2N NaOH ein, entsteht eine Mischung der Basen **3h** und **9b**, die chromatographisch nicht trennbar waren. Nach saurer Hydrolyse der Mischung konnten die beiden Ketone **3i** und **9c** an Kieselgel (Laufmittel PE/Ether/Triethylamin 5/4/1) getrennt und mittels  $^1\text{H-NMR}$  und MS charakterisiert werden.

(c) Wird **7e** bzw. **7f** in ethanolischer Lauge erhitzt, entsteht überwiegend **9c**.

*N-Nor-N-Ethyl-9(S)-9-hydroxyindolinocodeinondimethylacetal (3h)*

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.70$  (s, 2H, H1, 2), 6.04 (qu, 2H, H7, 8,  $J_{7,8} = 8$  Hz), 4.55 (s, 1H, H5), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.54 und 2.98 (s, s, 3H, 3H, acet.  $\text{OCH}_3$ ), 1.12 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).

*N-Nor-N-Ethyl-9(S)-9-hydroxyindolinocodeinon (3i)*

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.95$  (d, 1H, H8,  $J_{7,8} = 9$  Hz), 6.86 (s, 2H, H1, 2), 6.29 (d, 1H, H7), 4.75 (s, 1H, H5), 4.02 (m, 1H, H9), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.12 (t, 3H,  $\text{CH}_3 - \text{C}$ ). Molmasse ( $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : 327.38) MS: 327.

*(9S)-9-Chlor-nor-indolinodihydrocodeinon (4a)*

840 mg (2.4 mmol) **3c** · HCl werden in 20 ml Methanol und 300 mg Pd/C-Hydrierungskatalysator 30 min in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Man filtriert über Celite und dampft i.Vak. zur Trockene. Es verbleibt 820 mg Rückstand, Ausbeute 97%, der aus MeOH kristallisiert wurde. IR (KBr): 3460 (NH-Bande),  $1740\text{ cm}^{-1}$  (Keton). Da die schlechte Löslichkeit von **4a** · HCl eine NMR-Spektroskopie ausschloß, wurde mit Bicarbonatlösung in die Base übergeführt: 680 mg farbloses Öl, Ausbeute (bez. auf **3c** · HCl) 89%.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.67$  (AB-qu, 2H, H1, 2,  $J_{1,2} = 8$  Hz), 4.80 (s, 1H, H5), 4.59 (dd, 1H, H9,  $J_{9,10\beta} = 10$  Hz,  $J_{9,10\alpha} = 7$  Hz), 3.92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NClO}_3$  (319.78). Molmasse (MS): 319/321 (Verh. 3/1).

*(9S)-9-Hydroxy-indolinonordihydrocodeinon (4b) [2]*

320 mg **4a** werden mit 0.2 ml 98% Ameisensäure und 0.3 ml 40% wäßrige Formaldehydlösung 2 h am Rückfluß erhitzt. Man alkalisiert mit 2 ml 1N Sodalösung und extrahiert mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Nach Chromatographie an Aluminiumoxid (Laufmittel Benzol/Triethylamin 95/5) erhält man 80 mg **4b**, Ausbeute 25%, das mit einer authentischen Probe verglichen wird.  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 6.63$  (s, 2H, H1, 2), 4.72 (s, 1H, H5), 4.25 (dd, 1H, H9,  $J_{9,10\beta} = 7$  Hz,  $J_{9,10\alpha} = 6$  Hz), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.57 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ). Molmasse (MS): 315.

*14-Brom-norneopinon (5b) · HCl*

Man erwärmt 60 mg (0.15 mmol) **5a** in 2 ml 2N HCl einige min auf dem Wasserbad. Nach dem Abkühlen kristallisiert das Hydrochlorid in gelblichen Schuppen aus: 10 mg, Ausbeute 15%. IR (KBr): 3450 (NH-Bande),  $1690\text{ cm}^{-1}$  (Keton).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.35$  (d, 1H, H8,  $J_{7,8} = 10$  Hz), 6.97 (AB-qu, 2H, H1, 2,  $J_{1,2} = 8$  Hz), 5.07 (s, 1H, H5), 4.55 (m, 1H, H9), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ). Beim Versuch, aus der Mutterlauge durch behutsame Neutralisation mit  $\text{NaHCO}_3$  die Base zu gewinnen, erhielten wir immer Mischungen von **5b** mit **1b**. Stärkere Alkalien führten quantitativ zu **1b**.

*(7R)-7-Iodneopinondimethylacetalmethiodid (6 · CH<sub>3</sub>I)*

3.5 g (10.7 mmol) Acetal **1 a** in 35 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden mit 1.4 ml Methyljodid bei RT geschlossen stehengelassen. Nach 4 h zieht man überschüssiges Methyljodid und Lösungsmittel ab und kristallisiert aus Methanol: 6.15 g hellgelbe Kristalle, Ausbeute 94%. <sup>1</sup>H-NMR (*d*-DMSO): δ = 6.85 (AB-qu, 2 H, H1, 2, *J*<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 6.30 (d, 2 H, H8, *J*<sub>7,8</sub> = 6 Hz), 5.12 (d, 2 H, H7), 4.66 (dd, 1 H, H9, *J*<sub>9,10β</sub> = 7 Hz), 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.47, 2.95 (s, s, 6 H, OCH<sub>3</sub>), 3.37, 3.26 (s, s, 6 H, NCH<sub>3</sub>). C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>Ni<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (611.25). Ber. C 41.26, H 4.45, N 2.29, I 41.52; gef. C 41.04, H 4.51, N 2.14, I 41.42. Aus der Mutterlauge von **6 · CH<sub>3</sub>I** werden nach Chromatographie auf Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat/Triethylamin 3/2/1) 35 mg **6** isoliert (Ausbeute 0.7%) und mit einer Standardsubstanz verglichen [3].

*14,17-Cyclonorcodeinondimethylacetal-methomethylsulfat (7 b)*

330 mg (1 mmol) **1 a** in 3 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird unter Argon mit 0.1 ml (1.1 mmol) DMS versetzt und 2 h bei Raumtemperatur stehengelassen (DC-Kontrolle). Nach dem Eindampfen im Vakuum wird der ölige Rückstand vermessen: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.74 (s, 2 H, H1, 2), 6.30 (qu, 2 H, H7, 8, *J*<sub>7,8</sub> = 10.4 Hz), 4.95 (s, 1 H, H5), 4.45 (t, 1 H, H9), 3.86, 3.68, 3.45, 3.14 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>).

*14,17-Cyclonorcodeinondimethylacetal-methoperchlorat (7 c)*

Zu **7 b** fügt man eine wäßrige Lösung von 0.1 ml der Hünig-Base Diisopropylamin. Man versetzt mit 200 mg NaClO<sub>4</sub>, wobei **7 c** ölig anfällt. Es wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die organische Phase mit 1 N Sodalösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen i. Vak. verbleiben 400 mg heller Schaum, der nicht kristallisiert werden konnte. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.76 (s, 2 H, H1, 2), 6.46 (d, 1 H, H8, *J*<sub>7,8</sub> = 10.3 Hz), 6.04 (d, 1 H, H7), 4.97 (s, 1 H, H5), 4.18 (dd, 1 H, H9, *J*<sub>9,10α</sub> = 2.7 Hz, *J*<sub>9,10β</sub> = 5.6 Hz), 3.87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 6 H, OCH<sub>3</sub>, NCH<sub>3</sub>), 3.16 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (*d*-Aceton): δ = 6.83 (s, 3 H, H1, 2, *J*<sub>1,2</sub> = 8.7 Hz), 6.51 (d, 1 H, H8, *J*<sub>7,8</sub> = 10.4 Hz), 6.27 (d, 1 H, H7), 5.16 (s, 1 H, H5), 4.37 (dd, 1 H, H-9, *J*<sub>9,10β</sub> = 5.14 Hz, *J*<sub>9,10α</sub> = 3.22 Hz), 3.87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.48 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.11 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>). C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NClO<sub>8</sub> (441.86). Ber. C 54.37, H 5.48, N 3.17, Cl 8.02; gef. C 53.91, H 5.32, N 3.12, Cl 8.28.

*14,17-Cyclonorcodeinon-methoperchlorat (7 d)*

Man erwärmt 220 mg (0.5 mmol) **7 c** in 2 ml 1 N HCl auf dem Wasserbade und läßt mehrere Tage stehen. Es scheiden sich große, farblose Kristalle ab, 165 mg, Ausbeute 84%. IR (KBr): 1 723 cm<sup>-1</sup> (Keton). <sup>1</sup>H-NMR (*d*-Aceton): δ = 7.15 (d, 1 H, H8, *J*<sub>7,8</sub> = 10.5 Hz), 6.90 (s, 2 H, H1, 2), 5.46 (s, 1 H, H5), 4.51 (dd, 1 H, H9, *J*<sub>9,10β</sub> = 7.5 Hz, *J*<sub>9,10α</sub> = 2.4 Hz), 3.87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (*d*-DMSO): δ = 7.13 (d, 1 H, H8, *J*<sub>7,8</sub> = 10.6 Hz), 6.73 (d, 1 H, H7), 5.59 (s, 1 H, H5), 4.39 (dd, 1 H, H9, *J*<sub>9,10β</sub> = 5.3 Hz, *J*<sub>9,10α</sub> = 2.13 Hz), 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>). C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NClO<sub>7</sub> (395.79). Ber. C 54.62, H 4.58, N 3.54, Cl 8.96; gef. C 54.20, H 4.54, N 3.53, Cl 9.16.

*14,17-Cyclonorcodeinondimethylacetal-ethoperchlorat (7 f)*

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.76 (s, 2 H, H1, 2), 6.42 (d, 1 H, H8, *J*<sub>7,8</sub> = 10 Hz), 6.08 (d, 1 H, H7), 4.95 (s, 1 H, H5), 3.79 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.46, 3.24 (s, s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1.19 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>-C).

*Bis-9,9'-(indolinocodeinondimethylacetal-yl)-carbonat (8 a)*

660 mg (2 mmol) **1 a** in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 5 ml einer Natriumbicarbonatlösung werden mit 0.195 ml DMS versetzt und einen Tag bei Raumtemperatur stehengelassen. Man erwärmt gelinde zur Zerstörung von überschüssigem DMS und extrahiert mit Dichlormethan. Der Rückstand nach Abdampfen

Tabelle 2. Atomkoordinaten und Temperaturparameter [ $\text{pm}^2 \times 10^{-4}$ ] von **1a**

Atom	X	Y	Z	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
C1	-0.1207(4)	0.3415(3)	0.1451(4)	0.033(1)	0.056(2)	0.040(2)	0.003(2)	0.013(1)	-0.006(1)
C2	-0.0962(3)	0.4248(3)	0.2682(4)	0.034(1)	0.052(2)	0.044(2)	0.005(2)	0.019(1)	0.005(1)
C3	0.0524(3)	0.4853(3)	0.3404(4)	0.033(1)	0.037(2)	0.039(2)	0.006(1)	0.013(1)	0.008(1)
C4	0.1694(3)	0.4589(2)	0.2794(4)	0.030(1)	0.031(2)	0.042(2)	0.009(1)	0.012(2)	0.003(1)
C5	0.4241(3)	0.4273(2)	0.2843(4)	0.032(1)	0.034(2)	0.052(2)	0.001(1)	0.023(1)	-0.001(1)
C6	0.5313(3)	0.3484(2)	0.4371(4)	0.027(1)	0.041(2)	0.042(2)	-0.003(1)	0.015(1)	-0.002(1)
C7	0.5873(3)	0.2573(3)	0.3561(4)	0.036(1)	0.042(2)	0.047(2)	0.002(2)	0.019(1)	0.007(1)
C8	0.4871(4)	0.2142(3)	0.1926(4)	0.047(2)	0.038(2)	0.047(2)	0.000(2)	0.028(1)	0.006(1)
C9	0.1647(4)	0.1905(3)	-0.0208(4)	0.052(2)	0.044(2)	0.033(2)	-0.002(1)	0.017(1)	0.001(2)
C10	-0.0075(4)	0.2240(3)	-0.0370(4)	0.040(1)	0.054(2)	0.042(2)	-0.007(2)	0.012(1)	-0.006(2)
C11	-0.0014(3)	0.3176(3)	0.0813(4)	0.033(1)	0.045(2)	0.032(2)	0.004(1)	0.009(1)	-0.000(1)
C12	0.1384(3)	0.3824(2)	0.1481(4)	0.033(1)	0.034(1)	0.033(1)	0.008(1)	0.012(1)	0.006(1)
C13	0.2900(3)	0.3729(3)	0.1107(4)	0.034(1)	0.037(2)	0.037(2)	0.006(1)	0.017(1)	0.001(1)
C14	0.3207(4)	0.2577(3)	0.0753(4)	0.044(2)	0.037(2)	0.033(1)	-0.001(1)	0.020(1)	0.000(1)
C15	0.2629(4)	0.4272(3)	-0.0733(4)	0.063(2)	0.050(2)	0.050(2)	0.016(2)	0.032(2)	0.007(2)
C16	0.1749(5)	0.3432(3)	-0.2191(4)	0.075(2)	0.060(2)	0.039(2)	0.015(2)	0.027(2)	0.014(2)
C17	-0.0366(4)	0.5952(3)	0.5226(5)	0.059(2)	0.059(2)	0.054(2)	-0.000(2)	0.031(2)	0.012(2)
C18	0.5057(4)	0.2365(3)	0.6621(4)	0.046(2)	0.052(2)	0.048(2)	0.012(2)	0.021(1)	0.012(2)
C19	0.6666(4)	0.4791(3)	0.6810(5)	0.049(2)	0.059(2)	0.056(2)	-0.017(2)	0.017(2)	-0.007(2)
N	0.2457(3)	0.2394(2)	-0.1297(3)	0.061(2)	0.053(2)	0.035(1)	0.002(1)	0.024(1)	0.006(1)
O1	0.3311(2)	0.5000	0.3456(3)	0.033(1)	0.032(1)	0.058(1)	-0.007(1)	0.022(1)	-0.003(1)
O2	0.0921(3)	0.5650(2)	0.4685(3)	0.048(1)	0.046(1)	0.064(1)	-0.012(1)	0.030(1)	0.000(1)
O3	0.4299(2)	0.3145(2)	0.5208(3)	0.033(1)	0.042(1)	0.046(1)	0.006(1)	0.021(1)	0.003(1)
O4	0.6841(2)	0.3948(2)	0.5688(3)	0.032(1)	0.050(1)	0.053(1)	-0.013(1)	0.016(1)	-0.003(1)

des Lösungsmittels wird über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: *PE/EtAc/TEA* 8/2/1). Man erhält 200 mg **8a**, Ausbeute 27%, das aus Methanol kristallisiert, Schmp. 230 °C. IR (KBr): 1728 cm<sup>-1</sup> (Carbonatschwingung). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.44 (AB-qu, 2 H, H1, 2, *J*<sub>1,2</sub> = 7.9 Hz), 5.79 (s, 2 H, H7, 8, *J*<sub>9,10</sub> = 2.4 Hz), 4.44 (s, 1 H, H5), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.34, 2.49 (s, s, 3 H, 3 H, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.42 (Carbonat), 145.94 (C4), 141.59 (C3), 133.74 (C7), 132.71 (C12), 127.41 (C8), 122.39 (C11), 119.46 (C1), 113.99 (C2), 94.59 (C5), 94.55 (C6), 75.98 (C9), 66.35 (C14), 57.14 (C18), 51.69 (C16), 51.33 (C13), 50.27, 48.86 (C19, 20), 41.16 (C15), 35.50 (C17), 29.17 (C10). C<sub>41</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (744.84). Ber. C 66.11, H 6.50, N 3.76; gef. 65.88, H 6.58, N 3.80. MS: 744 (*M*<sup>+</sup>, 7%), 342 (100%).

*Bis-9,9'-(indolinocodeinon-yl)-carbonat (8b)*

80 mg (0.1 mmol) **8a** in 3 ml 2*N* HCl werden 5 min am Wasserbad erwärmt. Man arbeitet basisch auf und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 60 mg, Ausbeute (86%) **8b**, das aus *MeOH* kristallisiert wird. Schmp. 191–193 °C. IR (KBr): 1710, 1750 cm<sup>-1</sup> (Enon, Carbonat). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.67 (d, 1 H, H8, *J*<sub>7,8</sub> = 10 Hz), 6.66 (s, 2 H, H1, 2), 6.17 (d, 1 H, H7), 4.74 (dd, 1 H, H9, *J*<sub>9,10β</sub> = 4 Hz, *J*<sub>9,10α</sub> = 2.4 Hz), 4.67 (s, 1 H, H5), 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.48 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>). C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (652.70). Ber. C 98.09, H 5.60, N 4.29; gef. C 97.93, H 5.56, N 4.41. MS: 652 (ca. 1%), 313 (87%).

*N-Nor-N-Ethyl-9,10-didehydroindolinocodeinondimethylacetal (9b)*

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.60 (AB-qu, 2 H, H1, 2, *J*<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 6.38 (d, 1 H, H10, *J*<sub>9,10</sub> = 10 Hz), 7.77 (AB-qu, 2 H, H7, 8, *J*<sub>7,8</sub> = 8 Hz), 5.72 (d, 1 H, H9), 4.81 (s, 1 H, H5), 3.90 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.31 und 3.24 (s, s, 3 h, 3 H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 1.12 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>-C, *J* = 7 Hz).

**Tabelle 3.** Atomkoordinaten der Wasserstoffatome von **1a**

Atom	X	Y	Z
H1	-0.2340	0.2944	0.0980
H2	-0.1937	0.4433	0.3090
H5	0.5149	0.4684	0.2526
H7	0.7127	0.2258	0.4332
H8	0.5301	0.1455	0.1457
H9	0.189(4)	0.105(3)	-0.012(5)
H101	-0.0607	0.1575	0.0032
H102	-0.0876	0.2441	-0.1797
H151	0.3818	0.4489	-0.0702
H152	0.1850	0.4971	-0.0990
H161	0.1995	0.3556	-0.3373
H162	0.0408	0.3454	-0.2629
H171	0.0170	0.6613	0.6159
H172	-0.0664	0.5320	0.5935
H173	-0.1498	0.6208	0.4048
H181	0.4137	0.2170	0.7106
H182	0.6161	0.2697	0.7745
H183	0.5400	0.1654	0.6119
H191	0.7880	0.4866	0.7984
H192	0.5742	0.4554	0.7256
H193	0.6308	0.5546	0.6094

*N-Nor-N-Ethyl-9,10-didehydroindolinocodeinon (9c)*

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.8–6.6 (m, 4 H, H1, 2,8,10), 6.13 (d, 1 H, H7, *J*<sub>7,8</sub> = 9 Hz), 5.84 (d, 1 H, H9, *J*<sub>9,10</sub> = 9 Hz), 4.98 (s, 1 H, H5), 3.99 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1.17 (t, 3 H, CH<sub>3</sub>–C, *J* = 10 Hz). (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: 309.36) MS: 309.

*Röntgenstrukturanalyse von (1a) [6]*

Für einen aus Methanol gewonnenen Einkristall (0.30 × 0.25 × 0.20 mm) lieferte die röntgenographische Untersuchung auf einem Vierkreisdiffraktometer (PW 1100, MoK<sub>α</sub>-Strahlung) die folgenden kristallographischen Daten: Monokline Elementarzelle mit *a* = 887.5 (1), *b* = 1258.6 (1), *c* = 806.9 (1) pm; β = 116.44 (1)° Raumgruppe P 2<sub>1</sub>; *Z* = 2 und *D*<sub>x</sub> = 1.347 g cm<sup>-3</sup>. Im Bereich bis Θ = 26° wurden die Intensitäten von 1647 unabhängigen Reflexen gemessen, wobei sich für 1340 Reflexe Intensitäten *I* > 3σ(*I*) ergaben. Die Struktur konnte mit direkten Methoden (MULTAN 78) [7] problemlos gelöst werden und ließ sich anschließend mit dem Programm SHELX 76 [8] verfeinern. Die Wasserstoffatome wurden auf geometrisch ermittelten Lagen zusammen mit den bindenden Kohlenstoffatomen verfeinert (Methylgruppen mit freier Rotation), lediglich das H-Atom an C9 wurde wegen der ungewöhnlichen Konfiguration im Aziridinring frei verfeinert. Für alle Schweratome wurden anisotrope Temperaturkoeffizienten in die Rechnung eingesetzt; für die Wasserstoffatome zwei isotrope Koeffizienten getrennt nach Methylgruppen-Wasserstoffen und den restlichen Wasserstoffatomen. Die Verfeinerung mit allen 1647 Reflexen führte zu den *R*-Werten *R* = 0.049 und *R*<sub>w</sub> = 0.046 (mit *w* = 1/{σ<sup>2</sup> + 0.0003 × *F*<sup>2</sup>}) und den in Tab. 2 und Tab. 3 angegebenen Parametern.

**Literatur**

- [1] Fleischhacker W., Richter B. (1989) *Sci. Pharm.* **57**: 351
- [2] Gruber H. (1972) Dissertation. Universität Wien
- [3] Lückl M. (1979) Diplomarbeit. Universität Wien; Kirby G. W., Bentley K. (1973) *J. Chem. Soc. Perkin I*: 363
- [4] Fleischhacker W., Markut H., Vieböck F. (1972) *Monatsh. Chem.* **103**: 1066
- [5] Allen R. M., Kirby G. W. (1971) *Chem. Comm. (J. Chem. Soc. Sect. D)*: 1122
- [6] Weitere Einzelheiten zur Strukturbestimmung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Informationen mbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 54890, des Autors und des Zeitschriftentitels angefordert werden
- [7] Main P. (1978) MULTAN 78, A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-Ray Diffraction Data. University of York, England
- [8] Sheldrick G. (1976) SHELX 76, Program for Crystal Structure Determination. University of Cambridge, England
- [9] Motherwell W. D. S., Clegg W. (1978) PLUTO, Program for Plotting Molecular and Crystal Structures. University of Cambridge, England

*Eingegangen 27. September 1990. Angenommen 9. November 1990*