

## 14,17-Ethano-norcodeinone\*

W. Fleischhacker\* und B. Richter

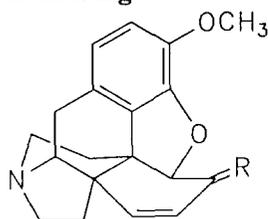
Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

### 14,17-Ethano-norcodeinones

**Summary.** A new codeinone derivative was synthesized starting with northebaine which might be of interest with regard to the question of opiate-receptor affinity in the sense of its rigidity near the anionic side of the alkaloid.

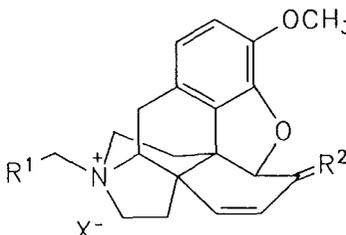
**Keywords.** 14,17-Cycloethanocodeinone, Claisen-Eschenmoser-reaction;  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -NMR-spectroscopy.

### Einleitung



1

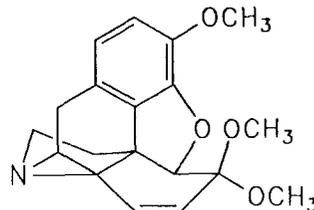
	R
a	$(\text{OCH}_3)_2$
b	O
c	H, $\alpha$ -OH



2

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X
a	H	$(\text{OCH}_3)_2$	I
b	$\text{C}_6\text{H}_5$	$(\text{OCH}_3)_2$	$\text{ClO}_4$
c	$\text{C}_6\text{H}_5$	$(\text{OCH}_3)_2$	I
d	$\text{C}_6\text{H}_5$	$(\text{OCH}_3)_2$	OH
e	$\text{C}_6\text{H}_5$	O	$\text{ClO}_4$

3



In zwei Arbeiten haben wir ein neues Codeinonderivat – 14,17-Cyclonorcodeinon-acetal **3** [1,2] – vorgestellt und seine neuartige Struktur (mit einem Aziridinring) durch NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturdaten belegt. Wenn auch **3** vor allem als reaktionsfreudiges Edukt für eine Vielzahl von Reaktionen Bedeutung hat – wie in folgenden Publikationen beschrieben werden soll – so scheint die Substanz durch die rigide Anordnung des basischen Zentrums in einem Aziridinring für Studien der Wechselwirkungen mit Opiatrezeptoren geeignet.

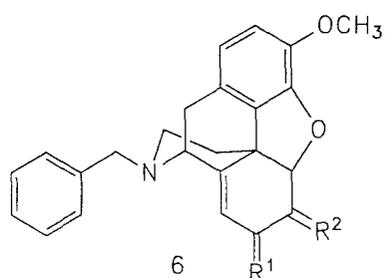
Hier soll die Synthese einer bishomologen Verbindung, 14,17-Ethanonorcodeinon-dimethylacetal (**1 a**) beschrieben werden. **1 a** und einige davon abgeleitete

\* Herrn Prof. Dr. W. Wiegroß mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

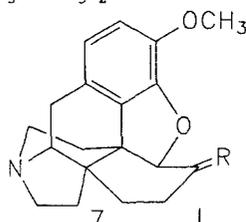


Es sei vermerkt, daß die Sättigung des Katalysators mit Wasserstoff für den Erfolg dieser  $S_N2'$ -Reaktion entscheidend ist. Allerdings wird danach die Reaktion nicht in Wasserstoffatmosphäre, sondern im offenen Gefäß an der Luft ausgeführt. Als weitere Nebenprodukte konnten in unterschiedlicher Menge das Reduktionsprodukt N-Benzyl-norneopinonacetal (**6d**) und ein symmetrisches Dimer isoliert werden, dessen spektroskopische Daten für die Struktur **8a** sprechen. Es sind dies Benzyl-Analoga von Substanzen, die vordem als Produkte der Hydrierung von 14-Bromcodeinon-dimethylacetal beschrieben wurden [7].

Bemerkenswert ist, daß sich die spezifische Aktivität des einmalig mit Wasserstoff gesättigten Katalysators bis zur vierten Anwendung erhöht, was sich in einer Steigerung der Ausbeute an **6a** (sowie an **6b** und **6c**) manifestiert, während das Ausmaß der Bildung von **6d** und **8a** zurückgeht. Dabei nimmt jedoch die Geschwindigkeit der Umsetzung ab. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf einen optimalen Katalysator.



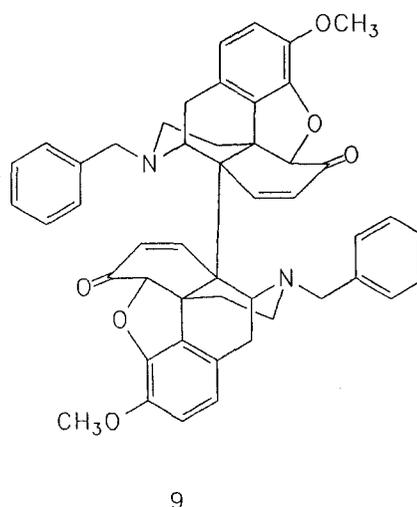
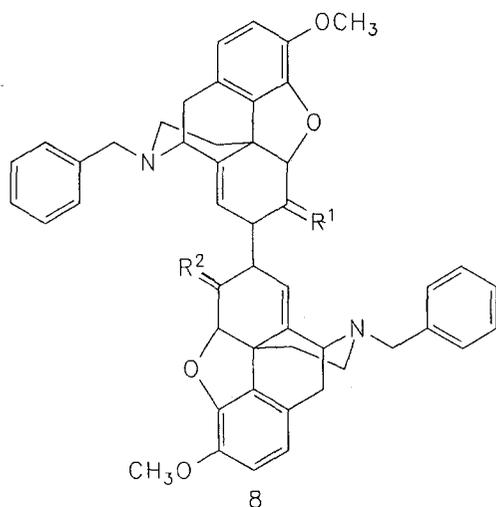
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
a	H, β-OH	(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
b	H, α-OH	(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
c	O	(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
d	H, H	(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
e	H, H	O
f	H, β-OCOCH <sub>3</sub>	(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>



	R
a	(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
b	O
c	H, α-OH

Interessant ist der Verlauf der Hydrolyse von **8a** mit Mineralsäure: Zunächst konnte ein unsymmetrisches Dimer **8b** isoliert werden (als Produkt einer partiellen Hydrolyse des Diacetals). Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **8b** sind die relevanten Signale (H-1,2; H-5, H-8, H-17, sowie aromatisches OCH<sub>3</sub>) verdoppelt, während die zwei acetalischen Methoxylsignale nur einfach auftreten. Bei weiterer Hydrolyse erhielten wir ein symmetrisches Diketon, dessen IR- und NMR-eindeutig für das Vorliegen eines α,β-ungesättigten Ketons sprechen, was die Struktur **9** nahelegt.

Claisen-Eschenmoser-Reaktion [8] mit Dimethylacetamid-dimethylacetal in Xylol ergibt das Amid **5b** (Ausb. 64%). Daneben konnte nach Chromatographie der Rohmischung auf Kieselgel in 6%-iger Ausbeute 7-Acetoxy-N-nor-N-benzylcodeinon-dimethylacetal (**6f**) als Produkt einer elektrophilen Substitution durch das Eschenmoser-Reagens isoliert werden. Während Amidacetale als Acylierungsreagentien von Amiden bekannt sind [9], ist unseres Wissens eine O-Acylierung nur bei analogen Reaktionen am Ephedrin beobachtet worden [10].



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

Das Ergebnis der Reduktion des Amids **5b** mit Lithiumaluminiumhydrid hängt sowohl von der Menge des zugegebenen Reduktionsmittels als auch von dem verwendeten Lösungsmittel ab: Da die Reaktionsprodukte von zwei – nicht optimierten – Reduktionsverfahren zwei verschiedene Pfade zum Syntheseziel nahelegen, werden diese getrennt als Weg A bzw. Weg B beschrieben:

*Weg A.* Die Reduktion von **5b** mit 1.4 Moläquivalenten Lithiumaluminiumhydrid in *THF* führt zu einer Mischung des Alkohols **5c** (55%) und des Aldehyds **5d** (30%) mit einem geringem Anteil an Amin **5e** (15%).

Bei Zugabe einer stöchiometrischen Menge an Reagens bleibt ein Großteil von **5b** unumgesetzt, während bei einem Überschuß von mehr als 1.4 Moläquivalenten ein Anstieg des Anteils an Amin **5e** auf 40% beobachtet wurde.

Reduktion der Rohmischung mit Natriumborhydrid und chromatographische Trennung (Flash-Chromatographie) ergibt 65% **5c** und 15% **5e**. Das Amin **5e** ist kein wertloses Nebenprodukt, da es in das Verfahren nach Weg B eingeschleust werden konnte.

Die Reaktion des Carbinols **5c** mit Toluolsulfonylchlorid in Pyridin führte zum unbeständigen Ester **5f**, der als farbloses Öl anfällt, das nicht gereinigt werden kann, da es sowohl bei Chromatographie als auch bei Kristallisation offenbar zur teilweisen Cyclisierung unter Vorwegnahme des nächsten Reaktionsschrittes kommt: Dieser besteht in dem elektrophilen Angriff des katalenalen Carbeniumions an den basischen Stickstoff unter Eliminierung von Tosylat. Daher wurde **5f** nur durch das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum aufgrund der Protonensignale des Tosylrestes und der benzylicchen Protonen charakterisiert.

Die starke Tendenz zur Cyclisierung von **5f** konnte durch die Beobachtung deutlich gemacht werden, daß nach eintägigem Stehenlassen der CDCl<sub>3</sub>-Meßlösung von **5f** im NMR-Röhrchen spektroskopisch ausschließlich das Cyclisierungsprodukt nachgewiesen werden konnte.

Die präparative Ausführung dieser Reaktion erfolgte durch Zugabe von Natriumperchlorat zu einer Lösung von **5f** in Methanol, worauf sofort das farblose

Perchlorat **2b** in reiner Form auskristallisierte. Bei der Hydrierung von **2b** in Methanol am Pd/C-Kontakt entsteht eine Mischung des gesättigten **7a** mit dem ungesättigten Acetal **1a**, deren Trennung durch Chromatographie gelang. Eine selektive Debenzylierung unter quantitativer Erhaltung der Doppelbindung 7,8 konnte hier nicht erreicht werden. Wird die Acetalfunktion von **2b** vorab durch saure Hydrolyse entfernt, führt die Hydrierung des Enons zu einem einheitlichen Produkt **7b**.

*Weg B.* Eine Alternative stellt die Reduktion des Amids **5b** mit LAH in trockenem Ether dar, welche zum Amin **5e** als einzigem Produkt führt. Durch Methylierung konnte – anders als im 14-Dimethylaminoethyl-codeinonacetal [3], bei welchem an dieser Stelle spontane Cyclisierung eintrat – das kristalline Methiodid **5g** isoliert werden. Auch hier wird durch Methyliodid nur der katenale Aminstickstoff alkyliert, der benzylierte Piperidinstickstoff reagiert nicht: Durch mehrstündiges Erhitzen von **5g** in Methanol erfolgt Cyclisierung unter Eliminierung von Trimethylamin zum quartären Iodid **2c**. Vor der hydrogenolytischen Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe mußte das Iodid-Anion gegen Hydroxid bzw. Perchlorat ausgetauscht werden. Überraschenderweise verlief die reduktive Abspaltung der Benzylgruppe an der quartären Base **2d** im Gegensatz zur Hydrogenolyse des Perchlorats **2b** (die zu einer Mischung von **1a** und **7a** führt, s. o.) am Pd/C-Kontakt einheitlich zu **1a**. Methylierung von **1a** mit Methyliodid ergab **2a**, das mit einem früher hergestelltem Material [3] verglichen wurde.

Weiters wurden für Prüfzwecke die dem Codein bzw. Dihydrocodein analogen Carbinole **1c** und **7c** durch Reduktion von **1b** mit NaBH<sub>4</sub> bzw. durch Absättigung der Doppelbindung von **1c** mit Wasserstoff am Palladiumkontakt hergestellt.

## Experimenteller Teil

### *N*-Benzyl-northebain (**4b**)

9.42 g (31.7 mmol) Northebain **4a** und 4.4 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 100 ml trockenem Aceton werden mit 3.80 ml (5.42 g) Benzylbromid versetzt und 30 min gelinde erwärmt. Der Niederschlag wird abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingedampft und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Es verbleiben nach dem Eindampfen 11.42 g reines Produkt, Ausb. 92%, das weiterverarbeitet wird. Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 147–149°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.30 (m, 5 H, H-2',3',4',5',6'), 6.66 (AB-qu, 2 H, H-1, 2, J<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 5.49 (d, 1 H, H-8, J<sub>7,8</sub> = 6.4 Hz), 5.31 (s, 1 H, H-5), 5.06 (d, 1 H, H-7), 3.87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 2 H, benzyl. CH<sub>2</sub>), 3.62 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: δ = 144.9 (C-6), 144.7 (C-4), 142.7 (C-3), 138.8 (C-1), 133.5 (C-14), 132.6 (C-12), 128.8, 128.2 (C-2',3',5',6'), 127.7 (C-11), 126.7 (C-4'), 119.1 (C-1), 113.0 (C-2), 111.5 (C-8), 95.9 (C-7), 89.1 (C-5), 58.3 (C-9, benzyl. CH<sub>2</sub>), 56.3 (C-18), 54.8 (C-19), 46.6 (C-16), 44.0 (C-13), 36.5 (C-15), 31.6 (C-10). IR (KBr): 1672 cm<sup>-1</sup>. C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (387.48): ber. C 77.49, H 6.50, N 3.61; gef. C 77.45, H 6.64, N 3.49. Molmasse: 387 (44%), 296 (27%: M<sup>+</sup>-Benzyl).

### *N*-Benzyl-14-brom-norcodeinon-dimethylacetal (**5a**)

Zu 8.02 g (20.7 mmol) Benzylnorthebain (**4b**) in 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1 : 1) wird ein Moläquivalent eines durch Lösung von Bromacetamid in Methanol bereiteten Auszuges (Gehalt durch iodometrische Titration bestimmt) eingetragen. Man dampft am Wasserbade (30°C) bei vermindertem Druck das Methylenchlorid ab, wobei **5a** kristallin anfällt, (8.59 g, Ausb. 83%), das nach DC- und NMR-Kontrolle weiterverarbeitet wird. Ein geringer Teil wird aus MeOH umkristallisiert: Schmp. 172°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.65–7.10 (m, 5 H, H-2',3',4',5',6'), 6.59 (AB-qu, 2 H, H-1,2, J<sub>1,2</sub> = 8.2 Hz),

5.94 (d, 1 H, H-8,  $J_{7,8} = 9.94$  Hz), 4.66 (s, 1 H, H-5), 3.87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 2 H, H-18), 3.45, 3.18 (s, s, 3 H, 3 H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 144.9$  (C-4), 142.2 (C-3), 138.7 (C-1'), 133.6 (C-8), 132.6 (C-7), 131.14 (C-12), 128.7, 128.2 (C-2',3',5',6'), 127.0 (C-4'), 126.0 (C-11), 118.6 (C-1), 115.4 (C-2), 95.5 (C-6), 91.5 (C-5), 66.1 (C-14), 63.5 (C-9), 59.2 (C-18), 57.1 (C-19), 50.0 (C-13), 49.6, 48.2 (C-20,21), 44.2 (C-16), 32.1 (C-15), 24.1 (C-10). C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>NBrO<sub>4</sub> (498.42): ber. C 62.66, H 5.66, N 2.81, Br 16.03; gef. C 62.88, H 5.88, N 2.73, Br 16.05. Molmasse: 499.497 (1 : 1).

*Umsetzung von 5 a mit NaOH in Anwesenheit eines Pd/C-Katalysators*

(7 R)-7-Hydroxy-N-benzyl-norneopinon-dimethylacetal (**6 a**)

(7 S)-7-Hydroxy-N-benzyl-norneopinon-dimethylacetal (**6 b**)

7-Oxo-N-benzyl-norneopinon-dimethylacetal (**6 c**)

N-Nor-N-benzyl-neopinon-dimethylacetal (**6 d**)

7,7'-Bis-(N-nor-N-benzyl-neopinon-dimethylacetal) (**8 a**)

600 mg Pd/C (10% Pd)-Katalysator werden in eine Mischung von 25 ml 4 N NaOH und 100 ml Methanol eingetragen und diese Suspension bis zur Sättigung mit Wasserstoff gerührt. Man gießt diesen Ansatz in 500 ml Methanol und rührt stark, um den am Katalysator haftenden Wasserstoff möglichst zu entfernen. Sodann fügt man unter starkem Rühren 3.81 g (7.6 mmol) fein gepulvertes **5 a** zu und rührt weitere 3.5 h. Es wird vom Katalysator abgesaugt und die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Man extrahiert mit Toluol, wäscht alkalifrei, trocknet mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft i. Vak. zur Trockene ein. Es verbleiben 3.16 g helles Öl, das über Kieselgel (Flash-Chromatographie) chromatographiert wird:

Laufmittel PE/EtAc = 4/1 : 200 mg **8 a** farbloses Öl, Ausb. 6% ( $R_f$ -Wert: 0.5); 240 mg **6 d** farbloses Öl, Ausb. 7.5% ( $R_f$ -Wert: 0.4).

Laufmittel PE/EtAc = 2/1 : 480 mg Mischzone **6 b**, **6 c** ( $R_f$ -Wert: 0.20); 2.02 g **6 a** farbloses Öl, Ausb. 61% ( $R_f$ -Wert: 0.15).

Durch Schichtchromatographie (Kieselgel 60, PE/EtAc = 3/1) der Mischzone wurden durch viermalige Elution zwei weitere Produkte isoliert: 220 mg **6 b** farbloses Öl, Ausb. 7%, kleinerer  $R_f$ -Wert und 170 mg **6 c** farbloses Öl, Ausb. 5%, größerer  $R_f$ -Wert.

(7 R)-7-Hydroxy-N-benzyl-norneopinon-dimethylacetal (**6 a**)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.45 - 7.15$  (m, 5 H, H-2',3',4',5',6'), 6.64 (qu, 2 H, H-1,2,  $J_{1,2} = 8$  Hz), 5.65 (d, 1 H, H-8,  $J_{7,8} = 6.2$  Hz), 4.92 (s, 1 H, H-5), 4.21 (d, 1 H, H-7), 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 2 H, H-18), 3.54 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.97 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 145.9$  (C-4), 143.7 (C-14), 141.8 (C-3), 138.9 (C-1'), 131.5 (C-12), 128.8, 128.2 (C-2',6',3',5'), 127.2 (C-11), 126.9 (C-4'), 118.7 (C-1), 115.0 (C-2), 114.4 (C-8), 99.2 (C-6), 91.9 (C-5), 67.0 (C-7), 58.7 (C-9), 57.7 (C-18), 57.2 (C-19), 50.6 (C-20), 49.0 (C-21), 46.4 (C-13), 43.8 (C-16), 36.4 (C-15), 30.2 (C-10). IR (KBr): 3 440 cm<sup>-1</sup> (OH-Bande). C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub> (435.52): ber. C 71.70, H 6.71, N 3.21; gef. C 71.80, H 7.01, N 3.07. Molmasse: 435 (MS).

(7 S)-7-Hydroxy-N-benzyl-norneopinon-dimethylacetal (**6 b**)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.4 - 7.25$  (m, 5 H, H-2',3',4',5',6'), 6.64 (qu, 2 H, H-1,2,  $J_{1,2} = 8.2$  Hz), 5.38 (d, 1 H, H-8,  $J_{7,8} = 2$  Hz), 4.61 (s, 1 H, H-5), 4.48 (d, 1 H, H-7), 3.87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 2 H, H-18), 3.57, 3.20 (s, s, 3 H, 3 H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 145.57$  (C-4), 141.95 (C-3), 138.90 (C-14), 137.84 (C-1'), 131.68 (C-12), 128.57, 128.86 (C-2',3',5',6'), 127.35 (C-11), 127.01 (C-4'), 119.19 (C-8), 117.60 (C-1), 114.52 (C-2), 98.39 (C-6), 92.70 (C-5), 71.05 (C-7), 58.26 (C-19), 57.49 (C-18), 57.14 (C-9), 51.77, 51.66 (C-20,21), 46.93 (C-13), 43.90 (C-16), 35.82 (C-15), 29.93 (C-10). IR (KBr): 3 495 cm<sup>-1</sup>

(OH-Bande).  $C_{26}H_{29}NO_5$  (435.52): ber. C 71.70, H 6.71, N 3.21; gef. C 71.32, H 6.79, N 3.01. Molmasse: 435 (MS).

*7-Oxo-N-benzyl-norneopinon-dimethylacetal (6c)*

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.32 (s, 5 H, H-2',3',4',5',6'), 6.69 (qu, 2 H, H-1,2,  $J_{1,2}$  = 8 Hz), 5.80 (s, 1 H, H-8), 4.83 (s, 1 H, H-5), 3.92 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.74 (s, 2 H, H-18), 3.70 (d, 1 H, H-9,  $J_{9,10\beta}$  = 6 Hz), 3.57, 2.97 (s, s, 3 H, 3 H,  $OCH_3$ ).  $^{13}C$ -NMR:  $\delta$  = 193.04 (C-7), 159.79 (C-14), 142.10 (C-4), 138.23 (C-3), 130.23 (C-12), 128.70, 128.46 (C-2',3',4',5',6'), 127.32 (C-4'), 126.57 (C-11), 119.46 (C-8), 117.10 (C-1), 116.00 (C-2), 97.13 (C-6), 92.23 (C-5), 58.89 (C-19), 57.89 (C-18), 57.36 (C-9), 50.92, 50.14 (C-20,21), 46.68 (C-13), 43.59 (C-16), 37.72 (C-15), 30.73 (C-10). IR (KBr):  $1700\text{ cm}^{-1}$  (Enon-Bande).  $C_{26}H_{27}NO_5$  (433.50): ber. C 72.03, H 6.27, N 3.23; gef. C 71.81, H 6.55, N 3.11. Molmasse (MS): 433.

*N-Nor-N-benzyl-neopinon-dimethylacetal (6d)*

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.33 (s, 5 H, H-2',3',4',5',6'), 6.64 (AB-qu, 2 H, H-1,2,  $J_{1,2}$  = 8.2 Hz), 5.29 (dd, 1 H, H-8,  $J_{7,8}$  = 8 Hz,  $J_{7,8}$  = 5 Hz), 4.65 (s, 1 H, H-5), 3.87 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 3.70 (s, 2 H, H-18), 3.48, 2.91 (s, s, 3 H, 3 H,  $OCH_3$ ,  $OCH_3$ ).  $^{13}C$ -NMR:  $\delta$  = 145.88 (C-4), 141.59 (C-3), 139.12 (C-1'), 138.95 (C-14), 132.11 (C-12), 128.79, 128.16 (C-2',3',4',5',6'), 127.37 (C-11), 126.86 (C-4'), 118.65 (C-1), 114.91 (C-2), 111.18 (C-8), 99.20 (C-6), 93.71 (C-5), 58.63 (C-9), 57.95 (C-18), 57.30 (C-19), 50.50, 48.27 (C-20, 21), 46.61 (C-13), 44.06 (C-16), 36.00 (C-15), 29.65 (C-7), 29.16 (C-10).  $C_{26}H_{29}NO_4$  (419.52). Molmasse (MS): 419.

*N-Nor-N-benzyl-neopinon-dimethylacetal-methoiodid (6d-CH<sub>3</sub>I)*

55 mg **6d** in 2 ml MeOH werden mit 0.2 ml MeI versetzt und 2 h unter gelindem Druck (Hg-Bubbler) rückflußerhitzt. Man dampft i. Vak zur Trockene und kristallisiert aus Ethylacetat: 40 mg farblose Nadeln, Schmp.  $153^\circ\text{C}$ , Ausb. 54%.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.85–7.30 (m, 5 H, H-2',3',4',5',6'), 6.79 (s, 2 H, H-1,2), 5.95 (dd, 1 H, H-8,  $J_{7,8}$  = 5–6 Hz), 5.50–4.95 (m, 4 H, H-9,16,18), 4.74 (s, 1 H, H-5), 3.91 (s, 3 H, H-19), 3.41, 2.99 (s, s, 3 H, 3 H, H-20, H-21), 3.33 (s, 3 H, N- $CH_3$ ).

*N-Nor-N-benzyl-neopinon (6e)*

15 mg **6d** werden 10 min in 2 ml 2 N HCl erhitzt, mit 2 N Sodalösung alkalisiert und mit EtAc extrahiert. Man erhält 10 mg **6b** zur NMR-spektroskopischen Messung.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.4–7.10 (m, 5 H, H-2',3',4',5',6'), 6.67 (AB-qu, 2 H, H-1,2,  $J_{1,2}$  = 8 Hz), 5.38 (dd, 1 H, H-8,  $J_{7\beta,8}$  = 5.6 Hz,  $J_{7\alpha,8}$  = 1.8 Hz) 4.98 (s, 1 H, H-5), 3.91 (s, 3 H, H-19), 3.76 (s, 2 H, H-18), 3.33 (d, 1 H, H-7  $\beta$ ,  $J_{gem}$  = 17 Hz), 2.70 (d, 1 H, H-7  $\alpha$ ).

*Claisen-Reaktion von 6a*

2.37 g (5.44 mmol) Hydroxyacetal **6a** in 40 ml trockenem Xylol werden unter Inertgasatmosphäre im Abstand von 6 h mit zweimal je 1.5 ml Dimethylacetamid-dimethylacetal versetzt und 12 h (DC-Kontrolle) unter Rückfluß erhitzt (Badtemp.  $170^\circ\text{C}$ ), wobei das Kühlwasser zur Entfernung des entstehenden Methanols auf  $70^\circ\text{C}$  thermostatisiert wird, was durch gelegentliches Ausblasen mit dem Schutzgas verstärkt wird. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird das rotbraune Öl einer Flash-Chromatographie über Kieselgel unterworfen, Laufmittel Petrolether/Ethylacetat = 2/1. Man erhält 1.76 g farbloses Öl **5b**, das aus Ethanol kristallisiert wird, Schmp.  $158$ – $160^\circ\text{C}$ ; Ausb. 64%. Als weitere Fraktion 160 mg **6f** als farbloses Öl, Ausb. 6%.

*[N-Benzyl-norcodeinondimethylacetal-14-yl]acetamid (5b)*

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.27 (s, 5 H, H-2',3',4',5',6'), 6.61 (qu, 2 H, H-1,2,  $J_{1,2}$  = 8 Hz), 6.30 (d, 1 H, H-8,  $J_{7,8}$  = 10.3 Hz), 5.49 (dd, 1 H, H-7), 4.69 (d, 1 H, H-5,  $J_{5,7}$  = 1 Hz), 3.88 (s, 3 H, H-19), 3.60 (qu, 2 H, H-18,  $J_{gem}$  = 13 Hz), 3.44, 3.11 (s, s, 6 H, H-20,21), 3.09, 2.92 (s, s, 3 H, 3 H, N-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: δ = 171.63 (Carboxyl-C), 144.93 (C-4), 141.73 (C-3), 139.96 (C-8), 139.63 (C-1'), 132.71 (C-12), 128.45 (C-7, C-2', C-6'), 127.96 (C-3', C-5'), 127.31 (C-11), 126.67 (C-4'), 118.62 (C-1), 114.62 (C-2), 96.40 (C-6), 92.60 (C-5), 59.64 (C-18), 58.61 (C-9), 57.01 (C-19), 49.31, 47.88 (C-20, C-21), 48.11 (C-13), 43.30 (C-16), 41.66 (C-14), 37.16, 35.04 (C-24, C-25), 36.41 (C-22), 30.64 (C-15), 21.90 (C-10). IR (KBr): 1653 cm<sup>-1</sup> (Amid-Bande). C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (504.63): ber. C 71.41, H 7.19, N 5.55; gef. C 71.76, H 7.34, N 5.46. Molmasse (MS): 504.

*N-Benzyl-7-acetoxy-norcodeinon-dimethylacetal (6f)*

IR des Bifumarats (KBr): 1740, 1720 cm<sup>-1</sup> (Carboxyl-Bande). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.32 (s, 5 H, H-2',3',4',5',6'), 6.67 (qu, 2 H, H-1,2,  $J_{1,2}$  = 8 Hz), 5.71 (d, 1 H, H-8,  $J_{7,8}$  = 7 Hz), 5.27 (d, 1 H, H-7), 4.89 (s, 1 H, H-5), 3.89 (s, 3 H, H-19), 3.71 (s, 2 H, H-18), 3.51, 3.04 (s, s, 3 H, 3 H, C-20, 21), 2.18 (s, 3 H, Acetyl). <sup>13</sup>C-NMR: δ = 169.6 (Carboxyl), 145.5 (C-4), 144.7 (C-14), 141.9 (C-3), 138.7 (C-1'), 130.1 (C-12), 128.7, 128.2 (C-2', C-3', C-5', C-6'), 127.0 (C-4'), 126.9 (C-11), 119.0 (C-1), 114.9, (C-2), 113.3 (C-8), 98.2 (C-6), 92.0 (C-5), 68.9 (C-7), 58.4 (C-9), 57.6 (C-18), 57.1 (C-19), 50.4, 49.3 (C-20,21), 46.3 (C-13), 43.6 (C-16), 36.3 (C-15), 30.7 (C-10), 21.1 (Acetyl-C). C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub> (477.56). Molmasse (MS): 477.

*Weg A**Reduktion von (5b) mit LAH (THF-Lsg.) in THF*

1.00 g **5b** (2 mmol) in 25 ml abs. THF werden mit 1.4 ml 1 M-Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF unter Inertgas versetzt und 2 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird unter Eiskühlung durch tropfenweisen Zusatz von Wasser zersetzt und danach vom körnig anfallenden Niederschlag getrennt. Man dampft die Lösung im Vakuum zur Trockene: Es verbleiben 920 mg farbloses Öl, dessen NMR-Spektrum eine Mischung von **5c**, **5d** und wenig **5e** anzeigt. Das Rohöl wird in Methanol mit NaBH<sub>4</sub> im Überschuß versetzt, sodann an Kieselgel (Laufmittel zuerst PE/EtAc = 2/1 : 1. Eluat: **5c**, dann PE/EtAc/TEA = 5/2/1 : 2. Eluat: **5e**) gereinigt. **5c** wird nach spektroskopischer Identifizierung weiter verarbeitet. Zone 1: 600 mg (65%) 14-Hydroxyethyl-Derivat (**5c**). Zone 2: 150 mg (15%) 14-Dimethylaminoethyl-Derivat (**5e**).

*[N-Benzyl-codeinondimethylacetal-14-yl]-β-ethanol (5c)*

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.34 (s, 5 H, H-2',3',4',5',6'), 6.58 (qu, 2 H, H-1,2,  $J_{1,2}$  = 8 Hz), 5.66 (qu, 2 H, H-7, 8,  $J_{7,8}$  = 9 Hz), 4.69 (s, 1 H, H-5), 3.87 (s, 3 H, H-19), 3.63 (s, 2 H, H-18), 3.43, 3.14 (s, s, 6 H, H-20,21). C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub> (463.57). MS: 463.

*Tosylierung von 5c mit TsCl/Pyridin**[N-Benzyl-codeinondimethylacetal-14-yl]-β-tosyloxyethan (5f)*

810 mg (1.75 mmol) **5c** in 15 ml abs. Pyridin mit 400 mg TsCl werden 2 h bei Raumtemperatur (RT) stehengelassen. Es wird im Vakuum eingengt, mit 2 ml 1 N NaOH versetzt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es verbleiben 770 mg gelbes Öl (Rohausbeute 71%), das über Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20/1) gereinigt werden kann, dabei kommt es jedoch wie auch beim Versuch der Reinigung durch Kristallisation offenbar zur teilweisen Cyclisierung. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.86–7.07 (m, AB-qu, 9 H, phenyl-H, arom. Toly-H), 6.67 (qu, 2 H, H-1,2), 5.71 (s, 2 H, C-7,

C-8), 5.30–4.30 (m, 4 H, H-18, H-23), 4.70 (s, 1 H, H-5), 3.87 (s, 3 H, C-19), 3.42, 3.06 (s, s, 3 H, C-20,21), 2.33 (s, 3 H, p-Tolyl-CH<sub>3</sub>). C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>NSO<sub>7</sub> (617.76). Masse (MS): Peak des Kations des quartären Salzes: 446 ME (3%).

#### 14,17-Cycloethano-norcodeinondimethylacetal-benzyl-perchlorat (2b)

490 mg (1.06 mmol) **5c** in 10 ml trockenem Pyridin werden mit 310 mg frisch gereinigtem Toluolsulfonylchlorid mehrere Stunden bei RT stehengelassen. Man dampft im Vakuum zur Trockene, nimmt den Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> auf und rührt 30 min mit einer 2 N Sodalösung. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man nimmt in 4 ml MeOH auf und versetzt mit NaClO<sub>4</sub> im Überschuß, saugt die Kristalle ab, wäscht mit Wasser und MeOH nach und trocknet: 460 mg farblose Kristalle; Ausb. 80%, aus MeOH umkristallisiert. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.70–7.30 (m, 5 H, H-2',3',4',5',6'), 6.76 (s, 2 H, H-1, 2), 5.74 (s, 2 H, H-7,8), 4.74 (br. s, 3 H, H-5, H-18), 4.35 (d, 1 H, H-9, J<sub>9,10β</sub> = 6.8 Hz) 3.88 (s, 3 H, H-19), 3.43, 3.08 (s, s, 3 H, 3 H, H-20,21). C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>NClO<sub>8</sub> (546.01): ber. C 61.59, H 5.91, N 2.57, Cl 6.49; gef. C 61.35, H 5.71, N 2.66, Cl 6.61.

#### 14,17-Cycloethano-norcodeinon-benzyl-perchlorat (2e)

200 mg (0.37 mmol) **2b** in 2 ml 1 N HCl werden 5 min am Wasserbade erhitzt. Es scheiden sich farblose Kristalle **2e** ab, die aus MeOH umkristallisiert werden: 100 mg, Ausb. 55%. <sup>1</sup>H-NMR (*d*-Aceton): δ = 7.80–7.50 (m, 5 H, H-2',3',4',5',6'), 6.98 (d, 1 H, H-8, J<sub>7,8</sub> = 10.4 Hz), 6.91 (AB-qu, 2 H, H-1,2, J<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 6.13 (d, 1 H, H-7), 5.09 (d, 1 H, H-18, J<sub>gem</sub> = 13 Hz), 5.06 (s, 1 H, H-5), 4.86 (d, 1 H, H-18), 4.57 (d, 1 H, H-9, J<sub>9,10β</sub> = 7.2 Hz), 4.36 (m, 1 H, H-23), 4.00 (d, 1 H, H-10β, J<sub>gem</sub> = 20 Hz). IR (KBr): 1 683 cm<sup>-1</sup> (Enon). C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>NClO<sub>7</sub> (499.94): ber. C 62.46, H 5.24, N 2.80, Cl 7.09; gef. C 62.17, H 5.19, N 2.86, Cl 7.39.

#### Katalytische Debenzylierung von **2b**: **1a** und **7a**

##### 14,17-Cycloethano-norcodeinon-dimethylacetal (1a)

420 mg (0.77 mmol) **2b** in 15 ml MeOH werden zu einer Suspension von 120 mg Pd/C-Hydrierungskatalysator in 80 ml MeOH und 0.5 ml Triethylamin gefügt und in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach Filtration und Eindampfen verbleiben 230 mg Rohöl, dessen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum eine Mischung den tertiären Basen Cyclocodeinon-acetal **1a** und 7,8-Dihydro-cyclocodeinon-acetal **7a** im Verhältnis 55 : 45 anzeigt. **1a** konnte durch Schichtchromatographie an Aluminiumoxid (Laufmittel Benzol/Triethylamin = 97/3) rein erhalten und aus EtAc kristallisiert werden: 115 mg, Ausb. 42%, Schmp. 129°C. 1. Zone: 115 mg **1a** (2. Zone: 80 mg **7a**; siehe unten). **1a**: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.64 (AB-qu, 2 H, H-1,2, J<sub>1,2</sub> = 8.2 Hz), 5.65 (qu, 2 H, H-7,8, J<sub>7,8</sub> = 11 Hz), 4.67 (s, 1 H, H-5), 3.87 (s, 3 H, H-20), 3.46, 3.12 (s, s, 3 H, 3 H, C-21,22). <sup>13</sup>C-NMR: δ = 145.7 (C-4), 141.5 (C-3), 136.9 (C-7), 132.2 (C-12), 130.9 (C-8), 125.2 (C-11), 119.0 (C-1), 114.5 (C-2), 96.3 (C-6), 93.0 (C-5), 65.6 (C-9), 56.7 (C-20), 51.0 (C-18), 48.9, 47.7 (C-21,22), 47.5 (C-13), 45.7 (C-16), 45.4 (C-14), 34.6 (C-19), 32.8 (C-15), 25.9 (C-10). C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (355.43): ber. C 70.96, H 7.10, N 3.94; gef. C 70.82, H 7.15, N 3.94. Molmasse: 355 (19%). C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (Bifumarat): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.30 (m, 2 H, OH), 6.81 (s, 2 H, Fumarsäure-Olefin), 6.68 (AB-qu, 2 H, H-1,2, J<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 5.71 (s, 2 H, H-7,8), 4.76 (s, 1 H, H-5), 3.86 (s, 3 H, H-20), 3.45, 3.12 (s, s, 3 H, 3 H, H-21,22).

##### 14,17-Cycloethano-dihydronorcodeinon-dimethylacetal (7a)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.75 (AB-qu, 2 H, H-1,2, J<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 4.51 (s, 1 H, H-5), 3.90 (s, 3 H, H-20), 3.75 (m, 1 H, H-9), 3.30, 3.23 (s, s, 3 H, 3 H, H-21,22). <sup>13</sup>C-NMR: δ = 145.8 (C-4), 141.6 (C-3), 131.1 (C-12), 124.0 (C-11), 118.9 (C-1), 115.5 (C-2), 99.1 (C-6), 90.5 (C-5), 64.8 (C-9), 57.0 (C-20), 50.3 (C-18), 48.5, 48.0 (C-21,22), 46.7 (C-13), 45.0 (C-16), 41.6 (C-14), 36.9, 32.8 (C-7, C-15), 26.7, 25.5 (C-8, C-19), 24.6 (C-10). C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> (357.45). Molmasse 357 (100%).

*14,17-Cycloethanonorcodeinon (1b)*

80 mg (0.23 mmol) **1a** werden in 2 ml 2 N HCl 5 min auf dem Wasserbad erhitzt. Man alkalisiert mit 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und extrahiert mit Ethylacetat, wäscht alkalifrei und trocknet mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach dem Eindampfen im Vakuum verbleiben 50 mg farbloses Öl, das kristallisiert, Ausb. 72%. Kristallisation aus Methanol, Schmp. 203–210°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.71 (s, 2 H, H-1,2), 6.64 (d, 1 H, H-8, J<sub>7,8</sub> = 10.2 Hz), 6.08 (d, 1 H, H-7), 4.59 (s, 1 H, H-5), 3.85 (s, 3 H, H-20). <sup>13</sup>C-NMR: δ = 193.5 (C-6), 153.0 (C-8), 144.2 (C-4), 142.3 (C-3), 131.3 (C-7), 130.7 (C-12), 124.1 (C-11), 120.3 (C-1), 115.0 (C-2), 87.6 (C-5), 65.8 (C-9), 56.6 (C-20), 51.6 (C-18), 45.8 (C-16), 37.8 (C-19), 30.4 (C-15), 25.9 (C-10). IR (KBr): 1 678 cm<sup>-1</sup> (Enon). C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (309.365); ber. C 73.77, H 6.19, N 4.53; gef. C 73.44, H 6.31, N 4.34. Molmasse (MS): 309 (78%).

*14,17-Cycloethanonorcodein (1c)*

130 mg (0.4 mmol) **1b** in 6 ml MeOH werden bei RT mit NaBH<sub>4</sub> im Überschuß versetzt. Man dampft im Vakuum zur Trockene und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, wobei 120 mg farbl. Öl verbleiben, Ausb. 92%. Es wird aus EtAc kristallisiert, Schmp. 182–183°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.65 (AB-qu, 2 H, H-1,2), 5.75 (ddd, 1 H, H-7, J<sub>7,8</sub> = 10.4 Hz, J<sub>6,7</sub> = 2 Hz, J<sub>5,7</sub> = 1.6 Hz), 5.38 (dd, 1 H, H-8, J<sub>6,8</sub> = 3.6 Hz), 4.83 (dd, 1 H, H-5, J<sub>5,6</sub> = 6.2 Hz), 4.71 (br. s, 1 H, OH), 4.29 (ddd, 1 H, H-6), 3.84 (s, 3 H, H-20). <sup>13</sup>C-NMR: δ = 145.55 (C-4), 141.84 (C-3), 138.51 (C-8), 132.58 (C-12), 131.57 (C-7), 125.22 (C-11), 119.65 (C-1), 112.97 (C-2), 91.96 (C-5), 65.26, 65.08 (C-6, C-9), 56.14 (C-20), 50.86 (C-18), 46.81 (C-13), 45.62 (C-16), 44.81 (C-14), 32.72 (C-15, C-19), 25.85 (C-10). C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (311.38), krist. mit 1 Kristallwasser: ber. C 69.28, H 7.04, N 4.25; gef. C 69.06, H 6.88, N 4.01. Molmasse (MS): 311 (100%).

*14,17-Cycloethano-dihydrocodeinon (7b)*

a) 150 mg (0.27 mmol) **2b** werden 5 min in 4 ml 2 N HCl erhitzt und nach dem Erkalten zu einer Suspension von 100 mg Pd/C-Hydrierungskatalysator gebracht, worauf 1 h in Wasserstoffatmosphäre gerührt wird. Man trennt vom Katalysator, stellt schwach alkalisch und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Es verbleiben 80 mg farbloses Öl **7b**, das kristallisiert, Ausb. 94%. b) 100 mg (0.2 mmol) **2e** werden in einer Suspension von 80 mg Pd/C-Hydrierungskatalysator in 25 ml MeOH hydriert. Nach extraktiver Aufarbeitung (wie unter a) verbleiben 60 mg **7b**, Ausb. 96%. Aus EtO farbl. Kristalle, Schmp. 50°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.73, (s, 2 H, H-1,2), 4.57 (s, 1 H, H-5), 3.90 (s, 3 H, H-20). <sup>13</sup>C-NMR: δ = 207.1 (C-6), 144.5 (C-4), 142.6 (C-3), 128.4 (C-12), 123.9 (C-11,12), 120.0 (C-1), 114.8 (C-2), 90.4 (C-5), 64.3 (C-9), 56.6 (C-20), 50.8 (C-18), 50.2 (C-13), 45.4 (C-16), 43.3 (C-14), 38.7 (C-19), 35.4 (C-7), 31.5, 30.9 (C-8,15), 25.0 (C-10). IR (KBr): 1 730 cm<sup>-1</sup> (Keton). C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (311.379). Molmasse (MS): 311.

*14,17-Cycloethano-dihydrocodein (7c)*

100 mg (0.3 mmol) **1c** in 20 ml MeOH werden am Pd/C-Kontakt in Wasserstoffatmosphäre 30 min geschüttelt. Man trennt vom Katalysator und dampft die Lösung zur Trockene: 100 mg opakes Öl, Ausb. 100%, aus EtOAc amorpher Niederschlag ohne definierten Schmp. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.74 (AB-qu, 2 H, H-1,2), 4.55 (d, 1 H, H-5, J<sub>5,6</sub> = 5.6 Hz), 4.09 (ddd, 1 H, H-6), 3.87 (s, 3 H, H-20). <sup>13</sup>C-NMR: δ = 145.43 (C-4), 141.61 (C-3), 131.11 (C-12), 123.51 (C-11), 119.61 (C-1), 113.63 (C-2), 89.41 (C-5), 66.49 (C-6), 64.44 (C-9), 56.24 (C-20), 50.04 (C-18), 45.43 (C-13), 44.84 (C-16), 42.41 (C-14), 36.13 (C-19), 32.54 (C-15), 25.68, 25.05, 24.69 (C-7, C-8, C-10). C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (313.40). Molmasse (MS): 313 (100%).

*Weg B**Reduktion von 5b mit LAH in abs. Ether**[N-Benzyl-norcodeinodimethylacetal-14-yl]-β-dimethylaminoethan (5e)*

500 mg (1 mmol) **5b** in 20 ml trockenem Ether werden mit 100 mg LAH versetzt und unter Argon 3 h am Rückfluß erhitzt. Man zersetzt überschüssiges Reagens unter Eiskühlung mit wenig Wasser,

filtriert vom Niederschlag ab und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Es verbleiben 470 mg **5e** als farbloses analysenreines Öl, das nicht kristallisiert werden konnte, Ausb. 99%. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.50–7.20 (m, 5 H, H-2',3',4',5',6'), 6.58 (AB-qu, 2 H, H-1,2, *J*<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 5.62 (s, 2 H, H-7,8), 4.71 (s, 1 H, H-5), 3.87 (s, 3 H, H-19), 3.63 (s, 2 H, H-18), 3.43, 3.16 (s, s, 3 H, 3 H, H-20,21), 2.22 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: δ = 145.03 (C4), 141.88 (C3), 139.11 (C1'), 137.83 (C8), 133.01 (C12), 131.07 (C7), 128.89, 128.20 (C2',3',5',6'), 126.88 (C11), 126.87 (C4'), 118.39 (C1), 114.66 (C2), 96.25 (C6), 93.08 (C5), 59.27 (C18), 57.08 (C9), 56.29 (C19), 55.51 (C23), 49.60, 48.57 (C20,21), 48.38 (C13), 45.68 (N-Methyl), 44.90 (C16), 41.76 (C14), 30.49 (C15), 29.96 (C22), 21.11 (C10). C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (490.64): ber. C 73.44, H 7.81, N 5.71; gef. C 73.31, H 7.80, N 5.51. Molmasse (MS): 490.

*[N-Benzyl-norcodeinondimethylacetal-14-yl]-β-dimethylaminoethanmethiodid (5g)*

460 mg (0.94 mmol) **5e** in 10 ml Methanol werden mit 0.5 ml Methyljodid versetzt und geschlossen stehengelassen. Nach 10 min kommt es zur Ausbildung von Kristallen **5g**, 500 mg, Ausb. 84%. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.32 (s, 5 H, H-2',3',4',5',6'), 6.61 (AB-qu, 2 H, H-1,2, *J*<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 5.75 (s, 2 H, H-7,8), 4.68 (s, 1 H, H-5), 3.88 (s, 3 H, H-19), 3.66 (qu, 2 H, H-18, *J*<sub>gem</sub> = 7.7 Hz), 3.43, 3.17 (s, s, 3 H, 3 H, H-20,21), 3.30 (s, 9 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>IO<sub>4</sub> (632.58): ber. C 58.40, H 6.53, N 4.43; gef. C 58.20, H 6.45, N 4.31.

*14,17-Cycloethano-norcodeinondimethylacetal-benzyl-jodid (2c)*

260 mg (0.41 mmol) **5g** in 10 ml Methanol werden 3 h am Rückfluß erhitzt, wobei Trimethylamin entweicht. Es verbleiben 220 mg farblose Kristalle **2c**, Schmp (Zers): 264–268°C, Ausb. 93%. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.76–7.43 (m, 5 H, H-2',3',4',5',6'), 6.75 (qu, 2 H, H-1,2, *J*<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 5.79 (qu, 2 H, H-7,8, *J*<sub>7,8</sub> = 9.5 Hz), 5.48 (d, 1 H, H-18, *J*<sub>gem</sub> = 12.5 Hz), 5.01 (d, 1 H, H-9, *J*<sub>9,10</sub> = 7.2 Hz), 4.88–4.77 (m, 1 H, H-23), 4.82 (d, 1 H, H-18), 4.73 (s, 1 H, H-5), 3.88 (s, 3 H, H-19), 3.43, 3.09 (s, s, 3 H, 3 H, H-20,21). C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>NIO<sub>4</sub> (573.47): ber. C 58.64, H 5.62, N 2.44; gef. C 58.66, H 5.55, N 2.44.

*14,17-Cycloethano-norcodeinondimethylacetal-benzyl-hydroxyd (2d)*

60 mg (> 0.1 mmol) **2c** werden in eine Suspension von Ag<sub>2</sub>O in Wasser (hergestellt aus 20 mg (>0.1 mmol) AgNO<sub>3</sub> durch Versetzen mit äquimolarer Menge 0.1 N NaOH) gebracht und 30 min gerührt, wobei sich die Mischung aufhellt und die Farbe des ausgefallenen AgI annimmt. Man saugt ab, extrahiert mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, trocknet mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und dampft im Vakuum ein: 35 mg Öl, Ausb. 72%. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.70 (dd, 2 H, H-2',6', *J*<sub>ortho</sub> = 7 Hz, *J*<sub>meta</sub> = 1.5 Hz), 7.47 (m, 3 H, H-3',4',5'), 6.78 (d, 1 H, H-2, *J*<sub>1,2</sub> = 8.4 Hz), 6.70 (d, 1 H, H-1), 5.83 (d, 1 H, H-8, *J*<sub>7,8</sub> = 10 Hz), 5.76 (dd, 1 H, H-7, *J*<sub>5,7</sub> = 1.5 Hz), 5.49 (d, 1 H, H-17, *J*<sub>gem</sub> = 12.4 Hz), 5.04 (d, 1 H, H-22, *J*<sub>gem</sub> = 7 Hz), 4.96 (m, 1 H, H-9), 4.74 (d, 1 H, H-5), 4.68 (d, 1 H, H-18), 3.88 (s, 3 H, H-19), 3.58–3.52 (dd, 1 H, H-10<sub>β</sub>, *J*<sub>gem</sub> = 13 Hz, *J*<sub>9,10β</sub> = 6 Hz), 3.39, 3.09 (s, s, 3 H, 3 H, H-20,21), 3.17–3.08 (dd, 1 H, H-10<sub>α</sub>, *J*<sub>9,10α</sub> = 5 Hz).

*Katalytische Hydrierung von 14,17-Cycloethano-norcodeinondimethylacetal-benzyl-hydroxyd (2d) zu 1b*

575 mg (1 mmol) **2c** werden in eine Suspension von Ag<sub>2</sub>O in Wasser (hergestellt aus 170 mg (1 mmol) AgNO<sub>3</sub> durch Versetzen mit äquimolarer Menge 0.1 N NaOH) gebracht und 30 min gerührt. Man saugt ab und verarbeitet die wäßrige Lösung weiter, indem man zu einer Suspension von 200 mg Pd/C-Hydrierungskatalysator in 30 ml MeOH fügt und 2 h in Wasserstoffatmosphäre rührt. Man saugt vom Katalysator ab, engt die Lösung ein und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die organische Phase wird im Vakuum eingedampft, wobei 270 mg **1a** farbloses Öl erhalten wird, das aus MeOH kristallisiert wird. Ausb. 77%.

*7,7'-Bis-(N-nor-N-benzyl-neopinondimethylacetal) (8a)*

Farblose Kristalle aus MeOH: Schmp. 132–133°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.11 (s, 5 H, H-2',3',4',5',6'), 6.61 (AB-qu, 2 H, H-1,2, *J*<sub>1,2</sub> = 8.2), 5.27 (d, 1 H, H-7, *J*<sub>7,8</sub> = 5 Hz), 4.80 (s, 1 H, H-5), 3.91 (s, 3 H, H-19), 3.50, 2.88 (s, s, 3 H, 3 H, H-20,21). <sup>13</sup>C-NMR: δ = 146.09 (C4), 141.44 (C1'), 140.18 (C3), 138.41 (C14), 133.59 (12), 129.25, 127.84 (C2',3',5',6'), 127.37 (C11), 126.69 (C4'), 118.09 (C1), 114.97 (C2), 113.61 (C8), 100.59 (C6), 92.59 (C5), 60.24 (C9), 60.01 (C-18), 57.51 (C-19), 51.09, 47.70 (C-20,21), 45.38 (C16), 44.46 (C13), 40.15 (C7), 36.68 (C15), 25.36 (C10). C<sub>52</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>·CH<sub>3</sub>OH (869.07): ber. C 73.24, H 6.96, N 3.22; gef. C 72.52, H 6.59, N 3.10. Molmasse (837.02): 419 (*M*/2 + 1).

*Hydrolyse von 8a: Dimeres Ketonacetal 8b*

70 mg **8a** werden in 3 ml 2 N HCl und 1 ml EtOH 5 min erhitzt. Man saugt die Fällung ab, wäscht mit Wasser und trocknet im Vakuum. IR (KBr): 1735 cm<sup>-1</sup> (Keton). Nach dem Alkalisieren wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert: 30 mg Öl. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33, 7.28 (s, s, 5 H, 5 H, H2',3',4',5',6'), 6.70, 6.60 (d-AB-qu, 2 H, 2 H, H-1,2), 5.67 (d, 2 H, H-8, *J*<sub>7,8</sub> = 5.6 Hz), 5.49 (s, 1 H, H-5), 4.88 (s, 1 H, H-5), 3.93, 3.89 (s, s, 3 H, 3 H, H-19), 3.79, 3.71 (s, s, 2 H, 2 H, H-18), 3.48, 2.96 (s, s, 3 H, 3 H, H-20, 21).

*Hydrolyse von 8a: Dimeres Keton 9*

100 mg **8a** werden in 3 ml EtOH und 3 ml 6 N HCl 20 min erhitzt. Man alkalisiert und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die verbleibenden 100 mg Öl werden an Kieselgel (Laufmittel PE/EtAc/TEA = 3/2/1) chromatographiert. Man erhält neben **8b** 50 mg farbloses Öl, das nicht kristallisiert werden konnte. IR (KBr): 1695 cm<sup>-1</sup> (Enon-Bande). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.60–7.15 (m, 5 H, H2',3',4',5',6'), 6.86 (d, 1 H, H-8, *J*<sub>7,8</sub> = 10 Hz), 6.67 (AB-qu, 2 H, H-1,2), 5.94 (d, 1 H, H-7), 4.60 (s, 1 H, H-5), 3.83 (s, 3 H, H-19), 3.74 (s, 2 H, H-18).

**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. 4009 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.

**Literatur**

- [1] Fleischhacker W., Richter B. (1989) *Sci. Pharm.* **57**: 351
- [2] Fleischhacker W., Richter B., Völlenkne H. (1991) *Monatsh. Chem.* **122**: 399
- [3] Fleischhacker W., Richter B. (1979) *Chem. Ber.* **112**: 2539
- [4] Ghanbarpour A., Soltanzadeh M. (1977) *Mai Daneshgah-e Tehran, Daneshkade-ye Darusazi* **16**; C. A. **93**: 72039
- [5] Fleischhacker W., Vieböck F., Zeidler F. (1970) *Monatsh. Chem.* **101**: 1215
- [6] Fleischhacker W. (1971) *Monatsh. Chem.* **102**: 558
- [7] Fleischhacker W., Markut H. (1971) *Monatsh. Chem.* **102**: 569
- [8] Felix D., Gschwend-Steen K., Wick A. E., Eschenmoser A. (1969) *Helv. Chim. Acta* **52**: 1030
- [9] Yang-i-LIN, Lang Jr. S. A. (1980) *Synthesis* **1980**: 119
- [10] Köhl M., Spreitzer H., Fleischhacker W. *Monatsh. Chem.*, in Vorbereitung.

Eingegangen 9. Dezember 1991. Angenommen 18. Januar 1992