

Erstmalige Herstellung von N,C10-überbrückten Morphin-Derivaten 5H-10,13-Iminoethanophenanthro[4,5-bcd]furan, 1. Mitt.

W. Fleischhacker^{1,*}, B. Richter¹, und H. Völlenkne^{2,*}

¹ Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

² Institut für Mineralogie, Kristallographie und Strukturchemie, Technische Universität Wien, A-1060 Wien, Österreich

Synthesis of N,C10-Bridged Morphine Derivatives: 5H-10,13-Iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan, I

Summary. In addition to recently reported results [1, 2] we present a new codeine-analogue **7** with a different structural pattern in the nitrogen-region of the alkaloid. Synthesis by two different routes and some elucidating reactions are described.

Keywords. 7-Iodo-neopinondimethylacetal; 5H-10,13-Iminoethanophenanthro[4,5-bcd]furan; Hofmann-degradation of ammonium-bases; Azepinocodeines.

Einleitung

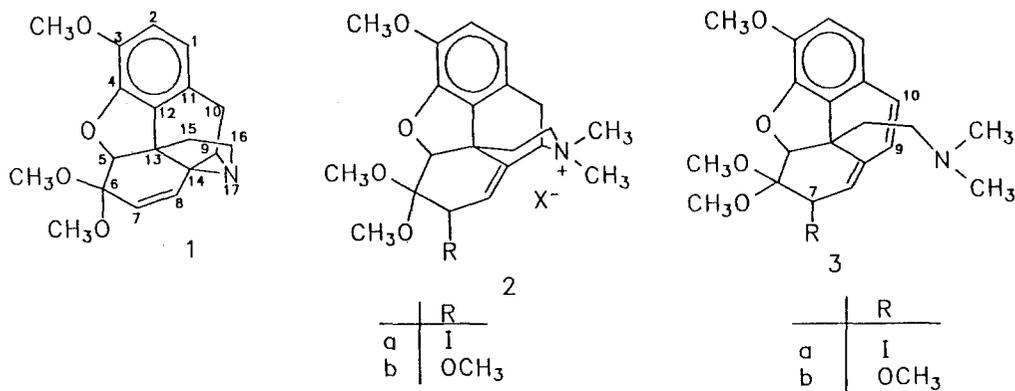
Wir haben in zwei vorangehenden Publikationen [1, 2] die Herstellung und Reaktionen von 14,17-Cyclo-norcodeinon-dimethylacetal (**1**) beschrieben. Dabei wurde auch erwähnt [2], daß bei Alkylierung von **1** mit Methyljodid nicht dessen quartäres Salz erhalten wird, weil das nucleophile Iodidion im Sinne einer S_N2'-Substitution kovalent an der Position C-7 angreift. Das intermediär entstehende 7-Iod-neopinon-dimethylacetal **2a** reagiert sogleich mit dem im Überschuß vorhandenen Methyljodid zum quartären 7-Iod-neopinondimethylacetalmethoiodid **2a**·CH₃I weiter. Dieses quartäre Salz ergibt unter den Bedingungen einer Hofmann-Eliminierung jedoch nicht das erwartete 7-Iod-neopinon-methin-acetal **3a**, da diese reaktionsfreudige Verbindung weitere tiefgreifende Gerüstumlagerungen erleidet: Wir isolierten das stickstoff-freie vollaromatische 6-Methoxymethylmorphin **4** [3], weiters – je nach dem Lösungsmittel (Methanol bzw. Ethanol) – eine 10-alkoxy-substituierte Codeinon-isomethin-base **5** und als Hauptprodukte überraschenderweise wieder zwei quartäre Salze, nämlich **7a** und **9a**. Während die Struktur von **9** durch Vergleich mit einer authentischen Substanzprobe schnell aufgeklärt werden konnte, sprach die Auswertung der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sowie der CHN-Analyse der zweiten Verbindung für das Vorliegen der alternativen Strukturen **7a** und **8**. Der Beweis zugunsten des Methoiodids **7a** konnte nun durch

Röntgenstrukturanalyse erbracht werden. Es handelt sich dabei unseres Wissens um das erste Derivat aus der Morphin-Reihe mit einer Verknüpfung des Stickstoffs mit dem C-10, wobei dieser neuartigen Verbindung eine Benzazepin-Teilstruktur zukommt*.

Die Umlagerungen von **3a** im alkalischen Medium werden durch Eliminierung des Iodatoms an C-7 als Iodidion und Nachwanderung der Doppelbindung 8,14 nach 7,8 eingeleitet. Das dadurch gebildete Carbeniumion mit der positiven Ladung am C-14 kann nun auf dreifache Weise stabilisiert werden: Nucleophiler Angriff des Stickstoffs führt zum quartären Iodid **9a**, während Nachrücken der Doppelbindung 9,10 nach 9,14 den Eintritt des Stickstoffs an C-10 ermöglicht, wobei **7a** entsteht. Die Bildung von Methoxymethylmorphinonol (**4**) als drittem Produkt wird durch die Aromatisierungstendenz begünstigt und kommt durch Abspaltung der Seitenkette als Dimethylaziridiniumiodid und Eliminierung von Methanol zustande.

Ergebnisse und Diskussion

Natürlich wurde versucht, durch Variation der Reaktionsbedingungen an **2a**·CH₃I bezüglich der Reaktionszeit, des Lösungsmittels und der Reaktanden die Ausbeute an Zielprodukt **7a** zu erhöhen, jedoch stellte 31% das Maximum dar: Die Umsetzung von **2a** in wäßrigem Alkali führte zur Isolierung des 10-Hydroxy-substituierten Isomethins **5d** neben den beiden quartären Salzen **7a** und **9b** (Reaktionsansatz A). Die Reaktion mit Natriumethylat in Ethanol hingegen ergab in 75%-iger Ausbeute die Methine **5c** und **6c**, es konnten keine quartären Produkte **7** oder **9** gefunden werden (B). Ein relativ hoher Anteil an **7a** (31% Ausbeute) neben **9a** (19%) entstand



* Für die Indizierung der Lokanten dieser neuen Substanzreihe behalten wir die IUPAC-konforme Morphinan-Nomenklatur und somit auch die zugehörige Bezifferung bei und geben auf diese Weise einer sinngemäßen Bezifferung den Vorzug vor einer streng formalistischen Ableitung, weil dadurch der Positionswechsel des basischen Stickstoffs auch aus der Bezeichnung klar erkannt werden kann. Streng genommen wird nämlich als Parent Compound nur dann die Morphinan-Nomenklatur zugelassen, wenn die abgeleiteten Verbindungen die Morphin-Struktur besitzen; gerade das ist aber im vorliegenden Fall einer neuen Substitutionsstelle nicht mehr gegeben. Wenn jedoch dann konsequenterweise der Zählmodus der CA-Nomenklatur angewandt wird, ändert sich die Bezifferung in der Weise, daß **6a** als Derivat des 9,9c-Iminoethano-phenanthro[5,5-bcd]furans beziffert werden müßte, womit das Charakteristikum der neuen Verbindungsklasse, nämlich: N-C9 versus N-C10-Substitution, verschleiert würde, weil die differierenden Substitutionsorte des Stickstoffs dieselbe Indexziffer erhielten

durch Erhitzen der quartären Base **2a**·CH₃OH am Wasserstrahlvakuum, allerdings war dabei der Anteil an stickstoff-freiem Abbauprodukt **4** relativ hoch (16%) C). In diesem Fall ist evident, daß das Iodid-Anion der Salze **7a**, **9a** in der Reaktion aus dem kovalent gebundenen Iod des Edukts **2a**·CH₃OH geliefert wird. Erhitzen von **2a**·CH₃I in Acetonitril/2*N* Lauge führte zu wenig **7a** (6%) neben einem hohen Anteil (57%) **9a** (D); für die Ausbeuten s. Tabelle 1.

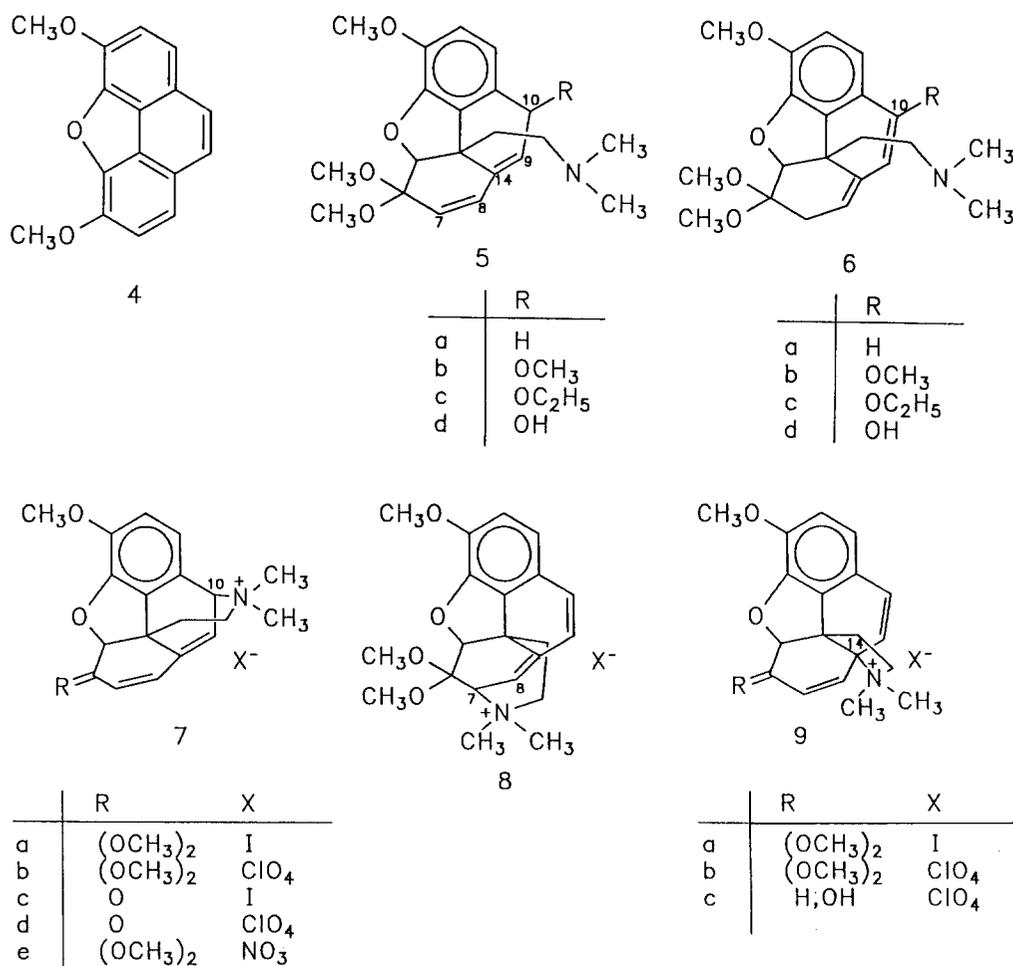


Tabelle 1. Ausbeuten (in %) der Reaktionsansätze A–G

	7a	9a	4	5b	5c
A	14	48	–	–	22(= 5d)
B	–	–	24	–	75(+ 6c)
C	31	19	16	–	–
D	6	57	–	–	–
E	24	29	11	28	–
F	30	–	2	–	15
G	26	47	–	21	–

Hohe Ausbeuten an **7a** wurden in alkoholischer Lauge (24% in Methanol[E] bzw. 30% in Ethanol[F]) neben wechselnden Anteilen **4** und den entsprechenden Isomethinen **5b** bzw. **5c** gefunden. Bei Verlängerung der Reaktionszeit in Methanol auf 20 Stunden (G) ändert sich die Ausbeute an quartären Iodiden **7a** und **9a** auf 26 bzw. 47%. Wird die Mischung dieser beiden Salze in methanolischer Lösung über Nacht erhitzt, wird der relative Anteil an **7a** vergrößert, allerdings läuft parallel dazu die Methanolyse zu **5b**.

Bei dem oben beschriebenen Verfahren der basischen Behandlung von **2a** konnte also die Ausbeute an dem gewünschten Produkt **7a** nicht befriedigen. Hier kam uns die Beobachtung zugute, daß wir je nach Reaktionsbedingungen neben **7a** als weiteres Produkt **9a** isolieren konnten. Die Frage, ob die Bildung von **7a** und **9a** parallel ablief oder durch sekundäre Isomerisierung, wurde auf eine für unser Problem entscheidend positive Weise durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen der Dynamik beantwortet: Im NMR-Röhrchen (Substanz gelöst in CDCl_3) stellte sich stets beim Erwärmen von **7a** bzw. **9a** auf 90°C ein Gleichgewichtszustand der beiden Salze im Verhältnis von ca. 3:1 ein, unabhängig davon, von welcher der beiden Reinsubstanzen ausgegangen wurde. Diese Beobachtung ergänzt die oben erläuterte Vorstellung über den Ablauf des Hofmann-Abbaues von $2a \cdot \text{CH}_3\text{I}$ bzw. $2a \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ dahingehend, daß unter diesen Reaktionsbedingungen ein Gleichgewicht zwischen den beiden Reaktionsprodukten **7a** und **9a** besteht. Das führte uns zu einem alternativen Verfahren der Herstellung von **7a** durch thermische Umlagerung von **9a** in Dioxan, wodurch **7a** in mehr als 90% Ausbeute entsteht. Von einer Umlagerung in siedendem Methanol wurde abgesehen, weil infolge der tieferen Siedetemperatur die Reaktionszeit verlängert war und als Konkurrenzreaktion Methanolyse zu **5b** auftrat. Da **7a** gegenüber **9a** eine herausragende Kristallisationsbereitschaft besitzt, konnte in einem einfachen Verfahren ohne weiteren Trennschritt hochreines **7a** gewonnen werden. Die Reindarstellung von **9a** bereitete dagegen große Probleme, da in Methanol die Umwandlungstendenz zu **7a** mit der Kristallisationszeit koinzidiert; das entsprechende Methoperchlorat **9b** des 9,10-Didehydro-indolinocodeinon-acetals hat jedoch gegenüber dem quartären Perchlorat des Azepinacetals **7b** eine wesentlich höhere Kristallisationsfreudigkeit.

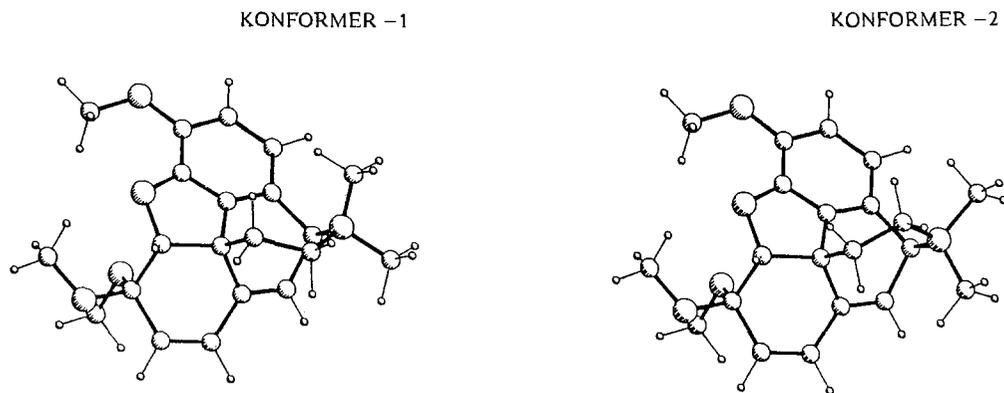


Abb. 1. Kristallstruktur von **7a** (PLUTO [4])

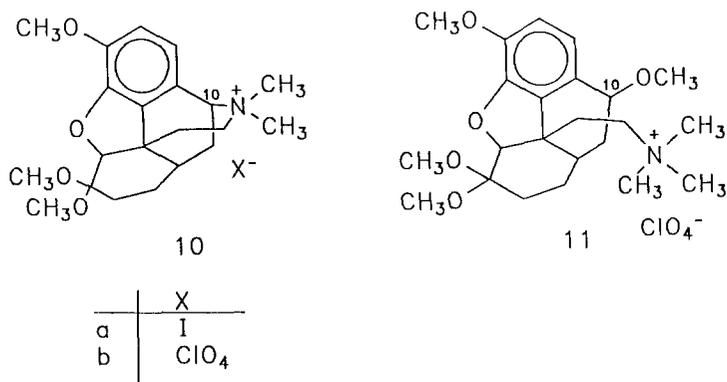
Als Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse wurden im Kristall zwei Konformere mit einem Verhältnis von 64 zu 36 gefunden (s. Abb. 1).

Die Annahme von zwei Konformeren wird durch Molekülrechnungen (Force Field und AM1) gut bestätigt: In der FF-Rechnung [5] wurde ausgehend von den Kristallkoordinaten eine Geometrieoptimierung durchgeführt, wobei wiederum zwei Konformerenminima, und zwar mit Energien von 48.5 kcal/mol (Konformer-1) und 49.4 kcal/mol (Konformer-2), erhalten wurden. Mittels eines AM1-Rechenprogrammes, welches die elektronischen Effekte berücksichtigt [6], wurden Bildungsenergien von 138.8 kcal/mol (Konformer-1) bzw. 138.5 kcal/mol (Konformer-2) errechnet. Es kann nicht verwundern, daß eine *quantitative* Korrelation der Energiewerte durch Berechnungen der *Gasphasen* mit den Besetzungszahlen der beiden Konformere in der *Kristallphase* nicht zu erhalten war; immerhin ist die Auffindung zweier Energieminima, das heißt zweier möglicher Konformere, eine starke argumentative Stütze des Ergebnisses der Strukturanalyse.

Erwähnt werden soll die Tatsache, daß das NMR-Spektrum von **7a** kein adäquates Splitting in zwei Konformere zeigt, was erstens die unterschiedliche Meßsituation (hier in CDCl₃-Lösung, dort im Kristallverband) ausweist; möglicherweise gibt es eine Aufspaltung sensibler Protonensignale im Bereich des konformeren Geschehens, was sich bei Tieftemperaturmessung zeigen müßte. Es könnte aber auch sein, daß die Substanz-Lösungsmittel-Dipole eine Brechung der Koaleszenz gar nicht zulassen.

Erwärmen von **7a** mit Mineralsäure führt zum entsprechenden Keton, das sowohl als Iodid **7c** als auch als Perchlorat **7d** isoliert werden konnte. Da bekannt ist [7], daß Lithiumtriethylborhydrid quartäre Ammoniumsalze reduktiv in tertiäre Amine überführen kann, knüpften wir an die Umsetzung von **7a** mit diesem Reagens die Hoffnung, unter Demethylierung zum entsprechenden tertiären Amin zu gelangen, obwohl wir in einem analogen Fall die Erfahrung gemacht hatten, daß diese Umsetzung nicht mit einer Entmethylierung sondern mit einer reduktiven Ringöffnung verbunden ist [8]. Bei Behandlung von **7a** mit Lithiumtriethylborhydrid gelang es uns, zu zeigen, daß unter Eliminierung des quartären Stickstoffs und Addition eines Hydridions an C-7 nach Art einer S_N2'-Reaktion das tertiäre Neopinondimethylacetal-methin **6a** in quantitativer Ausbeute gebildet wird [9].

Interessanterweise wird das isomere Methin aus der Codeinonreihe **5a** [10] isoliert, wenn Lithiumtriethylborhydrid mit dem Methiodid **2a** zur Reaktion gebracht wird. Katalytische Hydrierung des Methonitrats **7e** führt zum gesättigten Produkt **10**, das als Iodid bzw. als Perchlorat kristallisiert werden konnte.



10-Methoxy-substituierte Methinbasen **5b** und **6b** wurden vor längerer Zeit als Produkte der Reaktion von 9,10-Didehydroindolinocodeinondimethylacetal-methoperchlorat **9b** mit Natrium-methylat beschrieben [11], während das entsprechende Carbinol **9c** 7-Methoxyneopin-methin ergab [12]. Die identischen bzw. analogen Methine **5b**, **6b** bzw. **5c**, **6c** entstanden bei der Umsetzung von **7a** oder **9a** mit Natriumalkoholaten. Daneben isolierten wir weiters (7*R*)-7-Methoxy-neopinon-dimethylacetal-methin (**3b**) in geringen Mengen. Da **3b** andererseits auch durch thermischen Abbau der Methobase **2b**·CH₃OH auf eindeutigem Wege hergestellt werden kann [13], war die Strukturzuordnung über die Identität der Produkte gegeben.

Die Reinigung erfolgte in unserem Fall durch Chromatographie der Basen; es werden die Ergebnisse der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie und Massenspektroskopie vorgelegt: Während damals sowohl die Lage der Doppelbindungen als auch die Stellung der Methoxygruppe durch Überlegungen anhand der Tatsache festgelegt wurde, daß bei katalytischer Hydrierung der quartären Perchlorate von **5b** und **6b** zwei unterschiedliche Produkte entstanden, welche durch Mineralsäuren zu einer bekannten Verbindung (Methoperchlorat des Dihydrocodeinonmethins) führte, gelingt die Strukturzuordnung mittels NMR-Spektroskopie mühelos. Auch die absolute Konfiguration des C-10 von **5b** und **5c**, die früher durch Analyse der unterschiedlichen Hydrierungsprodukte der entsprechenden quartären Perchlorate von **5b** und **6b** erschlossen wurde, konnte durch die Auswertung der Kopplungskonstanten ($J_{9,10} = 6$ Hz) als *S*-konfiguriert bestätigt werden, da sich im Dreiding-Modell ein Diederwinkel von 15° ablesen läßt; der analoge Winkel für die *R*-konfigurierte Verbindung ist ca. 110°, was zu einer geringeren Kopplung $J < 4$ Hz führen müßte.

Die Methinbasen wurden in die entsprechenden Methoperchlorate übergeführt und damit die Identität mit den von Heinisch und Vieböck charakterisierten Substanzen bewiesen [11]. Während die Isomerisierung von **5b** zu **6b** an den Methoperchloraten nachvollzogen werden konnte [10], mißlang sie allerdings auf der Stufe der Methinbasen.

Interessant ist das Ergebnis einer NOE-Differenzmessung von **6b**: Bedingt durch die Anordnung des enolischen 10-Methoxy-Substituenten in der Aromatenebene (quasi-*peri*-Stellung) konnte durch Einstrahlung auf das Methoxysignal ein starker positiver NOE-Effekt auf H-1 festgestellt werden, wodurch dessen Stellung an C-10 nochmals erhärtet wird.

Experimenteller Teil

3-Methoxy-N-methyl-10,13(5H,10H)-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6-on-dimethylacetal-methiodid (7a)

I) Aus 7-Iod-neopinondimethylacetal-methiodid **2a**

2a wird in Alkohol, Wasser oder Acetonitril mit überschüssiger 2*N* NaOH 3 h rückflußerhitzt. Man dampft i. Vak. ein und verteilt den Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser. Nach dem Eindampfen der gewaschenen und mit Na₂SO₄ getrockneten organischen Phase verbleibt ein helles Öl, bestehend aus 10-substituiertem Isomethin **5b**, **5c** bzw. **5d** und 6-Methylmorphenol **4**. Letzteres kann abgetrennt werden, indem man es aus dem öligen Rückstand durch Kochen mit Petrolether herauslöst und daraus kristallisiert. Das entsprechende Methin bleibt in reiner Form als Öl zurück. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert und die gesammelten Auszüge getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand (ca. 75% des Reaktionsansatzes) besteht aus einer Mischung der Methiodide **7a** und **9a**. Durch Kristallisation aus Methanol wird **7a** rein erhalten, während sich **9a** in der Mutterlauge anreichert und als Perchlorat rein gewonnen werden kann.

A) 900 mg (1.47 mmol) **2a** werden in Wasser mit 4 ml 2N NaOH 3 h am Rückfluß erhitzt; nach der üblichen Aufarbeitung und Chromatographie des *EtAc*-Extraktes über Aluminiumoxid (Benzol/*TEA* 95/1) erhält man: 120 mg **5d** (helles Öl, Ausb. 22%, nur NMR-spektroskopisch identifiziert), 100 mg **7a** (Ausb. 14%) und 320 mg **9b** (Ausb. 48%).

B) Abbau mit NaOEt/*EtOH*. 1.0 g (1.64 mmol) **2a** in 40 ml abs. *EtOH* und 140 mg Na 3 h RF. 100 mg **4** (Ausb. 24%); 490 mg **5c** und **6c**, Mischung zweier 10-Ethoxy-methine (Ausb. 75%).

C) Abbau durch trockenes Erhitzen der quartären Base **2c** i. Vak. 610 mg (1 mmol) **2a** wird mit 1 mmol AgOH in die Base **2c** übergeführt, worauf am Rotationsverdampfer i. Vak. erhitzt wird. 40 mg **4** (Ausb. 16%), 150 mg **7a** (Ausb. 31%), 90 mg **9a** (Ausb. 19%).

D) Abbau durch Erhitzen in Acetonitril/2N NaOH. 1 g (1.64 mmol) werden in 40 ml AcCN und 3 ml 2N NaOH 3 h am Rückfluß erhitzt. 450 mg **9a** (Ausb. 57%), 50 mg **7a** (Ausb. 6%).

E) Abbau in methanolischer Lösung. 1.06 g (1.73 mmol) **2a** werden in 60 ml *MeOH* mit 3 ml 2N NaOH 3 h rückflußerhitzt, worauf standardmäßig aufgearbeitet wird. Nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel *PE/EtAc/TEA* 4/2/1) verbleiben 190 mg reines 10-Methoxy-methin **5b** als helles Öl, Ausb. 28%, das nicht kristallisiert werden konnte. Aus der wäßrigen Phase erhält man 600 mg einer Mischung der Methoiodide **7a** und **9a** (durch NMR-Spektroskopie kann der relative Anteil auf 45:55 geschätzt werden), die durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden können. 50 mg **4** (Ausb. 11%), 190 mg **5b** (Ausb. 28%), 200 mg **7a** (Ausb. 24%), 230 mg **9a** (Ausb. 29%).

F) Abbau in ethanolischer Lösung. 1.0 g (1.64 mmol) **2a** in 40 ml *EtOH* werden mit 2 ml 2N NaOH am Rückfluß 1 h zum Sieden erhitzt und, wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet. 10 mg **4** (Ausb. 2%), 100 mg **5c** (Ausb. 15%), 240 mg **7a** (Ausb. 30%).

10-Hydroxy-3-methoxy-13-dimethylaminoethyl-(5H,10H)-phenanthro-[4,5-bcd]furan-6-on-dimethylacetal (5d)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.75 (AB-qu, 2H, H-1,2, *J*_{1,2} = 8 Hz), 6.59 (dd, 1H, H-8, *J*_{7,8} = 10 Hz, *J*_{8,9} = 1 Hz), 5.99 (bd, 1H, H-9, *J*_{9,10} = 6 Hz), 5.68 (d, 1H, H-7), 5.07 (d, 1H, H-10), 4.74 (s, 1H, H-5), 3.90 (s, 3H, arom. OCH₃), 3.51, 2.87 (s, s, 3H, 3H, acet. OCH₃), 2.04 (s, 6H, NCH₃).

II) Aus 9,10-Didehydroindolinocodeinonacetal-methoiodid (**9a**)

1.40 g (2.91 mmol) **9a** werden in 50 ml Dioxan rückflußerhitzt. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels verbleibt ein rotes Öl, aus dem durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol nahezu farblose Kristalle **7a** von hoher spektroskopischer Reinheit gewonnen wurden, 1280 mg, Ausb. 91%. Aus Methanol Kristalle mit 1 Kristallmethanol, aus Ethanol mit 1 Kristallethanol.

3-Methoxy-N-methyl-10,13(5H,10H)-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6-on-dimethylacetal-methoiodid (7a)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.18 (d, 1H, H-1, *J*_{1,2} = 8 Hz), 6.77 (d, 1H, H-2), 6.72 (d, 1H, H-7, *J*_{7,8} = 10 Hz), 6.36 (d, 1H, H-9, *J*_{9,10} = 6 Hz), 6.06 (d, 1H, H-10), 5.73 (d, 1H, H-7), 4.83 (s, 1H, H-5), 3.96 (s, 3H, arom. CH₃), 3.67, 3.39 (s, s, 3H, 3H, quart. NCH₃), 3.50, 3.03 (s, s, 3H, 3H, acet. OCH₃). ¹³C-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 148.37 (C-14), 144.44 (C-4), 143.71 (C-3), 135.68 (C-12), 134.22 (C-8), 127.64 (C-7), 121.47 (C-9), 119.98 (C-11), 119.09 (C-1), 113.88 (C-2), 96.27 (C-6), 91.15 (C-5), 69.92 (C-10), 60.91 (C-16), 56.41 (OCH₃), 51.99, 51.47 (2C, quart. NCH₃), 49.71, 48.39 (acet. OCH₃), 46.54 (C-13), 29.94 (C-15). C₂₁H₂₆NIO₄ (483.35, aus Wasser): ber. C 52.18, H 5.42, N 2.89, I 26.25; gef. C 51.83, H 5.42, N 3.03, I 26.36. C₂₂H₃₀NIO₅ (515.39, aus *MeOH*): ber. C 51.27, H 5.87, N 2.72, I 24.62; gef. C 51.41, H 5.85, N 2.78, I 25.06. C₂₃H₃₂NIO₅ (529.42, aus *EtOH*): ber. C 52.18, H 6.09, N 2.65, I 23.97; gef. C 52.38, H 5.92, N 2.55, I 24.00.

3-Methoxy-N-methyl-10,13(5H,10H)-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6-on-dimethylacetal-methoperchlorat (7b)

C₂₁H₂₆NCIO₈ (455.89); ber. C 55.33, H 5.75, N 3.07, Cl 7.78; gef. C 55.03, H 5.66, N 2.90, Cl 7.77.

3-Methoxy-N-methyl-10,13(5H,10H)-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6-on-methiodid (7c)

240 mg (0.5 mmol) **7a** werden in 5 ml 1N HI 10 min erhitzt. Man extrahiert mehrmals mit CH₂Cl₂ und dampft i. Vak. zur Trockene. ¹H-NMR (MeOD): δ = 7.47 (d, 1H, H-8, J_{7,8} = 10 Hz), 7.16 (d, 1H, H-1, J_{1,2} = 8 Hz), 6.86 (d, 1H, H-2), 6.68 (d, 1H, H-9, J_{9,10} = 6 Hz), 6.25 (d, 1H, H-7), 5.33 (d, 1H, H-10), 5.22 (s, 1H, H-5), 3.90 (s, 3H, arom. OCH₃), 3.36, 3.15 (s, s, 3H, 3H, quart. NCH₃).

3-Methoxy-N-methyl-10,13(5H,10H)-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6-on-methoperchlorat (7d)

Man fügt zu 490 mg (1 mmol) **7a** in 10 ml Wasser 1 mmol frisch vorbereitetes Silberoxid und rührt 30 min. Man saugt ab und erwärmt 10 min nach Zusatz von 1 ml 6N HCl. Nach Zugabe von überschüssigem NaClO₄ wird mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Methanol 250 mg gelbe Kristalle, Ausb. 61%, Schmp. 204–206 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 7.56 (d, 1H, H-8, J_{7,8} = 10 Hz), 7.19 (d, 1H, H-1, J_{1,2} = 8 Hz), 6.94 (d, 1H, H-2), 6.76 (d, 1H, H-9, J_{9,10} = 6 Hz), 6.32 (d, 1H, H-7), 5.39 (s, 1H, H-5), 5.37 (d, 1H, H-10), 3.89 (s, 3H, arom. OCH₃), 3.39, 3.30 (s, s, 3H, 3H, quart. NCH₃). ¹H-NMR (d-MeOD): δ = 7.62 (d, 1H, H-8, J_{7,8} = 10 Hz), 7.30 (d, 1H, H-1, J_{1,2} = 8 Hz), 7.03 (s, 1H, H-2), 6.80 (d, 1H, H-9, J_{9,10} = 7 Hz), 6.44 (d, 1H, H-7), 5.39 (d, 1H, H-10), 5.36 (s, 1H, H-5), 4.05 (s, 3H, arom. OCH₃). ¹³C-NMR (DMSO): δ = 191.42 (C-6), 148.63 (C-14), 145.26 (C-4), 142.95 (C-3), 140.44 (C-8), 135.67 (C-12), 128.84 (C-7), 126.66 (C-9), 122.80 (C-1), 120.35 (C-11), 113.80 (C-2), 86.32 (C-5), 69.96 (C-10), 61.06 (C-16), 56.22 (OCH₃), 52.31, 52.26 (quart. NCH₃), 46.79 (C-13), 30.42 (C-15). C₁₉H₂₀NCIO₇ (409.82); ber. C 55.68, H 4.92, N 3.42, Cl 8.65; gef. C 55.88, H 4.87, N 3.37, Cl 8.77. C₁₉H₂₀NCIO₇·1/2CH₃OH (425.84); ber. C 55.00, H 5.21, N 3.29, Cl 8.32; gef. C 54.75, H 5.04, N 3.22, Cl 8.54.

Umsetzung von 7a mit Lithiumtriethylborhydrid

Neopinon-dimethylacetal-methin (6a)

230 mg (0.46 mmol) **7a** in 10 ml abs. THF werden mit 1 ml 0.9M Lithiumtriethylborhydrid (Superhydrid) in 5 ml THF versetzt und 4 h unter Argon erhitzt (80 °C Badtemp.). Man versetzt unter Eiskühlung tropfenweise mit Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Nach dem Trocknen und Eindampfen i. Vak. verbleiben 130 mg farbloses Öl, das durch Schichtchromatographie an Kieselgel (Laufmittel PE/EtAc/TEA 6/2/1) gereinigt wird. Vergleich der isolierten Verbindung mit einer Referenzsubstanz [9]: Neopinondimethylacetal-methin **6a**. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.60 (s, 2H, H-1, 2), 6.33 (d, 1H, H-10, J_{9,10} = 9.6 Hz), 6.06 (d, 1H, H-9), 5.60 (dd, 1H, H-8, J_{7,8} = 7.0 Hz, 3.1 Hz), 4.94 (s, 1H, H-5), 3.87 (s, 3H, arom. OCH₃), 3.48, 2.89 (s, s, 3H, 3H, acetal. OCH₃), 2.30 (s, 6H, NCH₃). Molmasse (MS): 357.

Wird die Base mit 3 ml 2N HCl 5 min auf 40 °C erwärmt, und die Lösung anschließend mit NaClO₄ versetzt, fällt ein saures Perchlorat aus, das IR-spektroskopisch vermessen wurde. 1740 cm⁻¹ für die Ketonbande zeigt, daß die Doppelbindung isoliert, d. h. nicht in Konjugation gewandert ist.

Umsetzung von 2a mit Lithiumtriethylborhydrid

Codeinon-isomethin-dimethylacetal (5a)

Zu 610 mg (1 mmol) **2a** in abs. THF fügt man unter Inertgas 2 ml 0.9M LiEt₃BH in THF und erhitzt unter Rückfluß. Man zersetzt durch tropfenweise Zugabe von Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Nach dem Trocknen und Eindampfen verbleiben 220 mg **5a** als farbloses reines Öl, das nicht

kristallisiert werden konnte. (Diese Verbindung wurde mit einer Substanz verglichen, die durch Versetzen von Thebain mit BrCN in abs. Methanol erhalten und deren Struktur später durch ¹H-NMR-Spektroskopie zweifelsfrei aufgeklärt wurde [10].) ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.62 (s, 2H, H-1, 2), 6.56 (d, 1H, H-8, *J*_{7,8} = 9.6 Hz), 5.85 (dd, 1H, H-9, *J*_{9,10} = 5.6, 2.4 Hz), 5.55 (d, 1H, H-7), 4.87 (s, 1H, H-5), 3.86 (s, 3H, arom. OCH₃), 3.51, 2.89 (s, s, 3H, 3H, acetal. OCH₃), 2.12 (s, 6H, NCH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 146.08 (C-4), 141.80 (C-3), 139.31 (C-14), 133.68 (C-12), 131.33 (C-7), 128.21 (C-8), 126.54 (C-11), 123.59 (C-9), 118.77 (C-1), 113.94 (C-2), 97.66 (C-6), 92.18 (C-5), 56.99 (arom. OCH₃), 56.16 (C-16), 50.26, 48.61 (acet. OCH₃), 47.79 (C-13), 45.29 (NCH₃), 37.60 (C-15), 29.36 (C-10).

Hydrierung von **7e**

3-Methoxy-N-methyl-10,13(5H,10H)-7,8,9,14-tetrahydro-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6-on-dimethylacetal-methoiodid (10a)

300 mg (0.58 mmol) **7a** in 15 ml Wasser werden mit 100 mg AgNO₃ in 5 ml Wasser versetzt und nach 30 min vom abgeschiedenen AgI filtriert. Das Filtrat fügt man zu einer Suspension von 100 mg Pd/C-Hydrierungskatalysator in 20 ml Wasser und schüttelt bis zur Sättigung unter Wasserstoffatmosphäre. Die Lösung wird i. Vak. auf 10 ml eingengt, mit NaClO₄ im Überschuß versetzt, wobei sich das Perchlorat abscheidet, welches aus MeOH umkristallisiert wird: 60 mg, Ausb. 36%. Schmp.: 286–289 °C (Zers.). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ = 6.79 (AB-qu, 1H, H-1, 2, *J*_{1,2} = 8.6 Hz), 5.18 (s, 1H, H-5), 3.88 (s, 3H, arom. OCH₃), 3.39 (s, 6H, acetal. OCH₃), 2.85 (s, 6H, quart. CH₃). C₂₁H₃₀NClO₈ (459.92): ber. C 54.84, H 6.57, N 3.04; gef. C 54.77, H 6.20, N 3.32.

3-Methoxy-N-methyl-10,13(5H,10H)-7,8,9,14-tetrahydro-imino-ethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6-on-dimethylacetal-methoperchlorat (10b)

300 mg (0.58 mmol) **7a** werden, wie unter **10a** beschrieben, hydriert. Nach dem Einengen der wäßrigen Lösung versetzt man mit 500 mg KI, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus MeOH um: Farblose Nadeln, Schmp.: 178–180 °C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.66 (AB-qu, 2H, H-1, 2, *J*_{1,2} = 8 Hz), 4.55 (s, 1H, H-5), 3.85 (s, 3H, arom. OCH₃), 3.31 (s, 3H, acet. OCH₃), 3.11 (s, 3H, acet. OCH₃), 2.72 (s, 6H, quart. OCH₃). C₂₁H₃₀NIO₄(487.38): ber. C 51.75, H 6.20, N 2.87, I 26.04; gef. C 51.67, H 6.58, N 2.92, I 25.86.

3-Methoxy-N-methyl-13,14(5H)-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6-on-dimethylacetal-methoiodid (9a)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.83 (d, 1H, H-10, *J*_{9,10} = 10 Hz), 6.74 (s, 2H, H-1, 2), 6.36 (s, 2H, H-7, 8), 5.92 (d, 1H, H-9), 5.00 (s, 1H, H-5), 3.94 (s, 3H, arom. OCH₃), 3.75, 3.40 (s, s, 3H, 3H, acetal. OCH₃), 4.60–4.25 (m, 1H, H-16), 3.44, 3.03 (s, s, 3H, 3H, quart. NCH₃). C₂₁H₂₆NIO₄(483.35): ber. C 52.18, H 5.42, N 2.90, I 26.26; gef. C 52.42, H 5.27, N 2.80, I 25.84.

3-Methoxy-N-methyl-13,14(5H)-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6-on-dimethylacetal-methoperchlorat (9b)

Aus MeOH farbl. Kristalle, Schmp. 181–183 °C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.83 (d, 1H, H-10, *J*_{9,10} = 10 Hz), 6.75 (s, 2H, H-1, 2), 6.36 (d, 1H, H-8, *J*_{7,8} = 10.4 Hz), 6.05 (d, 1H, H-7), 5.78 (d, 1H, H-9), 4.93 (s, 1H, H-5), 3.95 (s, 3H, arom. OCH₃), 3.44, 3.06 (s, s, 3H, 3H, acetal. OCH₃), 3.44, 3.13 (s, s, 3H, 3H, quart. NCH₃).

Umsetzung von **7a** mit Natriumalkoholat

a) mit NaOCH₃

3,10-Dimethoxy-13-dimethylaminoethyl-(5H,7H)-phenanthro-[4,5-bcd]furan-6-on-dimethylacetal (6b)

500 mg **7a** (1 mmol) werden unter Inertgas 3 h mit 50 mg Na (2.2 mmol) in 30 ml abs. MeOH rückflußerhitzt. Man zersetzt das überschüssige Na mit wenig Wasser, dampft i. Vak. zur Trockene,

nimmt in CH_2Cl_2 auf, wäscht mit Wasser und dampft die über Na_2SO_4 getrocknete organische Phase zur Trockene. Die verbleibenden 400 mg heller Schaum, Gemisch aus Edukt und tertiären Basen, werden zwischen *EtAc* und Wasser verteilt. Aus der wäßrigen Phase kann durch Extraktion mit CH_2Cl_2 nicht umgesetztes **7a** zurückgewonnen werden, die *EtAc*-Phase wird eingedampft und der Rückstand (170 mg) durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt (Laufmittel *PE/EtAc/TEA* 6/2/1): Es verbleiben 140 mg farbloses Öl **6b**, Ausb. 35%. UV (*MeOH*): Maximum bei 310 nm [11]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.88$ (d, 1H, H-2, durch NOE zugeordnet, $J_{1,2} = 8$ Hz), 6.67 (d, 1H, H-1), 5.41 (dd, 1H, H-8, $J_{7,8} = 8$ Hz, 2 Hz), 5.26 (s, 1H, H-9), 4.96 (s, 1H, H-5), 3.91 (s, 3H, arom. OCH_3), 3.76 (s, 3H, Enolether- OCH_3), 3.52, 2.95 (s, s, 3H, 3H, acetal. OCH_3), 2.25 (s, 6H, NCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 153.87$ (C-10), 144.87 (C-4), 143.88 (C-3), 140.03 (C-14), 131.65 (C-12), 120.92 (C-11), 116.48 (C-1), 115.05 (C-8), 113.08 (C-2), 100.55 (C-6), 95.10 (C-9), 92.88 (C-5), 56.73 (arom. OCH_3), 55.02 (Enolether- CH_3), 54.63 (C-16), 50.92, 48.39 (acetal. OCH_3), 49.27 (C-13), 35.58 (C-15), 30.29 (C-7).

b) mit *NaOEt*

500 mg **7a** (1 mmol) werden unter Inertgas 3 h mit 50 mg Na (2.2 mmol) in 30 ml abs. *EtOH* rückflußerhitzt. Man zersetzt das überschüssige Na mit wenig Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Das zurückbleibende Öl (390 mg) wird über Kieselgel (Laufmittel *PE/EtAc/TEA* 6/2/1) getrennt: 20 mg **4** (Ausb. 8%), 340 mg **6c** (farbl. Öl, Ausb. 82%).

10-Ethoxy-3-methoxy-13-dimethylaminoethyl-(5H,7H)-phenanthro-[4,5-bcd]furan-6-on-dimethylacetal (6c)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.90$ (d, 1H, H-2, $J_{1,2} = 8$ Hz), 6.66 (d, 1H, H-1), 5.38 (dd, 1H, H-8, $J_{7,8} = 7$ Hz, 2 Hz), 5.24 (s, 1H, H-9), 4.97 (s, 1H, H-5), 3.96 (qu, 2H, $-\text{CH}_2$), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.52, 2.94 (s, s, 3H, 3H, OCH_3), 2.16 (s, 6H, NCH_3), 1.41 (t, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 152.73$ (C-10), 144.56 (C-4), 143.49 (C-3), 131.87 (C-12), 120.77 (C-11), 115.74 (C-1), 114.72 (C-8), 112.62 (C-2), 100.28 (C-6), 95.18 (C-9), 92.63 (C-5), 62.73 (CH_2), 56.37 (arom. OCH_3), 54.68 (C-16), 50.57, 47.88 (acet. OCH_3), 42.24 (NCH_3), 36.06 (C-15), 30.03 (C-7), 14.22 (CH_3).

6,7,8,9,10,14-Hexahydro-3,10-dimethoxy-13-dimethylaminoethyl-(5H)-phenanthro-[4,5-bcd]furan-6-on-dimethylacetal-methoperchlorat (11)

50 mg (0.1 mmol) **6b**· CH_3ClO_4 und 50 mg Pd/C-Hydrierungskatalysator werden in 10 ml *EtOH* 2 h unter Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Man filtriert vom Lösungsmittel ab und kristallisiert aus *EtOH* um: 40 mg farbl. Nadeln, Schmp. und CHNCl sind mit Literaturwert identisch [11]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.90$ (AB-qu, 2H, H-1, H-2, $J_{1,2} = 8$ Hz), 4.55 (s, 1H, H-5), 4.41 (m, 1H, H-16), 3.88, 3.50, 3.33, 3.10 (4 × s, 3H, OCH_3), 3.16 (s, 9H, NCH_3).

Umsetzung von 9a mit Natriummethanolat

500 mg (1 mmol) **9a** werden in abs. Methanol unter Inertgas mit 100 mg Na versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Man dampft i. Vak. ein, nimmt in Ethylacetat auf und wäscht mit Wasser. Die organische Phase wird getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es verbleiben 330 mg oranges Öl, dessen NMR-Spektrum eine Mischung der Methinbasen **5b**, **6b** und **3b** im Verhältnis von 70:20: <10 anzeigt. Aus der wäßrigen Phase können durch mehrmaliges Extrahieren mit CH_2Cl_2 70 mg (14%) Mischung von **7a** und **9a** (55:45) gewonnen werden. Die chromatographische Trennung an Kieselgel gestaltete sich schwierig und verlustreich und gelang erst durch mehrmalige Trenngänge (Laufmittel *PE/EtAc/TEA* 8/2/1), da sich die R_f -Werte kaum unterscheiden. Zone 1 (größte Wanderungsstrecke) 10 mg **4** (Ausb. 4%), Zone 2 140 mg **5b** (Ausb. 40%), Zone 3 40 mg **6b** (Ausb. 10%), Zone 4 25 mg **3b** (Ausb. 6%).

3,10-Dimethoxy-13-dimethylaminoethyl-(5H,10H)-phenanthro-[4,5-bcd]furan-6-on-dimethylacetal (5b)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.74$ (AB-qu, 2H, H-1, 2, $J_{1,2} = 8$ Hz), 6.64 (dd, 1H, H-8, $J_{7,8} = 10$ Hz, $J_{8,9} = 1$ Hz), 6.00 (dd, 1H, H-9, $J_{9,10} = 6$ Hz), 5.72 (d, 1H, H-7), 4.87 (s, 1H, H-5), 4.66 (d, 1H, H-10), 3.92 (s, 3H, arom. OCH_3), 3.53, 2.90 (s, s, 3H, 3H, acetal. OCH_3), 3.53 (s, 3H, alkohol. OCH_3), 2.18 (s, 6H, NCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 146.88$ (C-14), 146.55 (C-4), 146.52 (C-3), 137.12 (C-12), 131.50, 131.09 (C-8, C-9), 125.75 (C-11), 121.66 (C-1), 113.04 (C-2), 97.83 (C-6), 92.05 (C-5), 75.41 (C-10), 56.91 (arom. OCH_3), 56.27 (enol. OCH_3), 55.67 (C-16), 50.56, 48.87 (acetal. OCH_3), 48.48 (C-13), 45.10 (NCH_3), 42.33 (C-15). $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (387.48), Molmasse 387 (MS).

Tabelle 2. Atomkoordinaten und Temperaturkoeffizienten von **7a** (Konformer-1 mit dem Besetzungsfaktor 0.642(15))

Atom	X	Y	Z	U
C1	0.1963(5)	1.0081(9)	0.485(2)	0.046(3)
C2	0.2563(6)	1.0169(10)	0.454(2)	0.046(4)
C3	0.2946(5)	0.9365(10)	0.464(2)	0.044(3)
C4	0.2726(4)	0.8419(8)	0.499(2)	0.034(2)
C5	0.2562(5)	0.6776(9)	0.586(2)	0.034(3)
C6	0.2707(6)	0.6482(11)	0.782(2)	0.041(3)
C7	0.2169(6)	0.6084(11)	0.888(2)	0.048(4)
C8	0.1657(6)	0.6528(12)	0.864(2)	0.048(3)
C9	0.1160(6)	0.8059(10)	0.738(2)	0.040(3)
C10	0.1119(6)	0.8811(10)	0.581(2)	0.038(3)
C11	0.1735(5)	0.9122(8)	0.528(2)	0.035(3)
C12	0.2126(4)	0.8346(8)	0.525(2)	0.029(2)
C13	0.1950(5)	0.7309(9)	0.568(2)	0.030(3)
C14	0.1560(6)	0.7334(10)	0.730(2)	0.037(3)
C15	0.1577(6)	0.6867(11)	0.407(2)	0.047(3)
C16 ^a	0.0938(9)	0.7156(15)	0.414(3)	0.039(4)
C17	0.3972(6)	0.8855(11)	0.484(3)	0.061(4)
C18	0.3064(7)	0.7231(12)	1.060(2)	0.057(3)
C19	0.3647(7)	0.5828(13)	0.700(2)	0.066(5)
C20 ^a	0.0905(12)	0.8787(21)	0.258(4)	0.059(6)
C21 ^a	0.0133(9)	0.8302(17)	0.464(3)	0.051(5)
N	0.0798(5)	0.8293(8)	0.417(15)	0.042(3)
O1	0.3536(5)	0.9604(8)	0.4356(14)	0.060(3)
O2	0.2994(3)	0.7485(6)	0.512(2)	0.041(2)
O3	0.2940(4)	0.7338(7)	0.8658(13)	0.043(2)
O4	0.3107(4)	0.5636(7)	0.7869(14)	0.050(2)
I	0.48351(4)	0.84759(9)	-0.00079(22)	0.073 ^b

^a Atomlagen, durch die sich Konformer-1 und Konformer-2 unterscheiden

^b *I* ist der Mittelwert aus den anisotropen Werten: $U_{11} = 0.0572(5)$, $U_{22} = 0.0951(8)$, $U_{33} = 0.0665(6)$, $U_{23} = 0.0165(9)$, $U_{13} = 0.0075(8)$, $U_{12} = 0.0204(6)$

3,10-Dimethoxy-13-dimethylaminoethyl-(5*H*,7*H*)-phenanthro-[4,5-*bcd*]-furan-6-on-dimethylacetal-methiodid (**6b**·CH₃I), 3,10-Dimethoxy-13-dimethylaminoethyl-(5*H*,7*H*)-phenanthro-[4,5-*bcd*]-furan-6-on-dimethylacetal-methoperchlorat (**6b**·CH₃ClO₄)

a) aus **6b** und CH₃I

b) durch Isomerisierung der Methoperchlorate der Mischung **5b** und **6b**

130 mg Mischung **5b** und **6b** in 5 ml *MeOH* werden mit 0.2 ml CH₃I versetzt und bei RT im geschlossenen Gefäß stehengelassen. Man dämpft i. Vak. zur Trockene und erhitzt in 20 ml 2*N* NaOH 20 h, worauf man mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vollständige Isomerisierung zu **6b**·CH₃I wird ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.80 (AB-qu, 2H, H-1, 2, *J*_{1,2} = 8 Hz), 5.56 (dd, 1H, H-8, *J*_{7,8} = 7 Hz, 3 Hz), 5.41 (s, 1H, H-9), 5.31 (s, 1H, H-5), 3.90 (s, 3H, arom. OCH₃), 3.81 (s, 3H, enol. OCH₃), 3.50, 2.91 (s, s, acetal. OCH₃), 3.40 (s, 9H, NCH₃). Die wäßrige Lösung wird mit NaClO₄ versetzt und das Methoperchlorat aus *MeOH* umkristallisiert; 100 mg **6b**·CH₃ClO₄, Ausb. 59%. Schmp. 210–212 °C, CHNCl-Analyse und UV-Spektrum mit Literaturwert identisch [11]. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.96 (d, 1H, H-2), 6.73 (d, 1H, H-1), 5.53 (m, 1H, H-8), 5.39 (s, 1H, H-9),

Tabelle 3. Atomkoordinaten der Wasserstoffatome von **7a** (gemeinsamer Temperaturkoeffizient 0.111(15))

Atom	X	Y	Z
H1	0.1677	1.0731	0.478
H2	0.2739	1.0899	0.418
H5	0.2554	0.6071	0.513
H7	0.2214	0.5456	0.980
H8	0.1288	0.6279	0.946
H9	0.0864	0.8118	0.853
H10	0.0873	0.9471	0.621
H15 ^a	0.1611	0.6053	0.410
H15 ^a	0.1760	0.7138	0.280
H16 ^a	0.0752	0.6831	0.537
H16 ^a	0.0723	0.6847	0.296
H17	0.4408	0.9141	0.454
H17	0.3895	0.8180	0.406
H17	0.3940	0.8683	0.628
H18	0.3236	0.7930	1.113
H18	0.3387	0.6643	1.079
H18	0.2664	0.7036	1.132
H19	0.3924	0.5167	0.709
H19	0.3866	0.6453	0.766
H19	0.3568	0.6006	0.559
H20 ^a	0.1372	0.8806	0.229
H20 ^a	0.0676	0.8412	0.149
H20 ^a	0.0743	0.9555	0.269
H21 ^a	−0.0014	0.9076	0.482
H21 ^a	−0.0113	0.7958	0.355
H21 ^a	0.0060	0.7897	0.589

^a Atomlagen, durch die sich Konformer-1 und Konformer-2 unterscheiden

4.82 (s, 1H, H-5), 3.93, 3.81, 3.50, 2.94 (4 × s, 3H, OCH₃), 3.15 (s, 9H, NCH₃). ¹H-NMR (Aceton-*d*₆): δ = 6.83 (AB-qu, 2H, H-1, 2, *J*_{1,2} = 8 Hz), 5.57 (dd, 1H, H-8, *J*_{7,8} = 7 Hz, 3 Hz), 5.44 (s, 1H, H-9), 4.98 (s, 3H, OCH₃), 3.90, 3.78, 3.45, 2.89 (4 × s, 3H, OCH₃), 3.37 (s, 9H, NCH₃).

(7*R*)-7-Methoxy-neopinondimethylacetal-methin (**3b**)

aus 7-Methoxy-neopinondimethylacetal-methoiodid (**2b**)

Man erhitzt 140 mg (0.27 mmol) **2b** in 5 ml Ethanol nach Zugabe von 1 ml 2*N* NaOH 1 h unter Rückfluß. Die Base wird nach dem Eindampfen des Lösungsmittels mit Ethylacetat extrahiert, gewaschen und getrocknet. Es verbleiben 80 mg helles Öl **3b**, Ausb. 77%. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.63 (s, 2H, H-1, 2), 6.45 (d, 1H, H-10, *J*_{9,10} = 10 Hz), 6.12 (d, 1H, H-9), 5.85 (d, 1H, H-8, *J*_{7,8} = 6 Hz), 5.18 (s, 1H, H-5), 3.97 (d, 1H, H-7), 3.88 (s, 3H, arom. OCH₃), 3.52, 3.38, 3.03 (3 × s, 3H, OCH₃), 2.14 (s, 6H, NCH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 146.19 (C-14), 145.35 (C-4), 144.13 (C-3), 131.40 (C-12), 126.68 (C-10), 124.30 (C-9), 123.55 (C-11), 121.18 (C-8), 118.35 (C-1), 112.84 (C-2), 100.19 (C-6), 91.16 (C-5), 75.20 (C-7), 56.57 (arom. OCH₃), 56.24 (OCH₃), 55.22 (C-16), 50.61, 49.42 (OCH₃), 48.61 (C-13), 45.12 (NCH₃), 35.36 (C-15). C₂₂H₂₉NO₅ (387.48): 387 (MS).

Kristallographische Daten von 3-Methoxy-N-methyl-10,13-(5*H*,7*H*)-iminoethano-phenanthro-[4,5-*bcd*]furan-6-on-dimethylacetal-methoiodid (**7a**) [14] C₂₁H₂₆N₂O₄: Molmasse 483.346; Raumgruppe, Z: P2₁2₁2₁, 4; *a*[pm] = 2266.5(6); *b*[pm] = 1329.5(2); *c*[pm] = 733.8(1); *V*[pm³] = 2211 × 10⁶; *D*_x[gcm⁻³] = 1.452; Kristallabmessungen [mm]: 0.30 × 0.35 × 0.40; Θ_{max} für MoK_α[grad]: 26; Anzahl der gemessenen unabhängigen Reflexe: 2490, davon mit *I* > 3σ (*I*): 1659; Einheitsgewicht für Ausgleichsrechnungen *R*, *R*_w: 0.078, 0.081 (für 2129 Reflexe).

Für die Röntgenstrukturmessung (Vierkreisdiffraktometer PW1100, MoK_α-Strahlung) wurde ein Kristall vermessen, der aus Methanol bei Raumtemperatur auskristallisiert wurde; die Analyse führte auf die in den Tabellen 2, 3 und 4 zusammengefaßten Werte. Es wurden direkte Methoden angewandt (MULTAN78 [15]), mit deren Hilfe neben dem Iodatome 11 von 26 Atomlagen abgeleitet werden konnten. Die fehlenden Atomlagen konnten durch Fouriersynthesen lokalisiert werden [16], wobei sich für die Atomlagen C-16, C-20 und C-21 je zwei partiell besetzte Lagen ergaben. Entsprechend

Tabelle 4. Atomkoordinaten und Temperaturkoeffizienten von **7a** (Konformer-2 mit dem Besetzungsfaktor 0.358^a)

Atom	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>	<i>U</i>
H15	0.1304	0.6267	0.460	–
H15	0.1884	0.6554	0.309	–
C16	0.1173(16)	0.7577(30)	0.309(5)	0.039(4)
H16	0.0884	0.7135	0.225	–
H16	0.1453	0.8041	0.225	–
C20	0.0657(21)	0.9185(27)	0.280(7)	0.059(6)
H20	0.1084	0.9486	0.245	–
H20	0.0435	0.8929	0.158	–
H20	0.0395	0.9755	0.346	–
C21	0.0246(16)	0.7707(31)	0.477(7)	0.051(5)
H21	–0.0059	0.8231	0.538	–
H21	0.0041	0.7362	0.359	–
H21	0.0355	0.7126	0.575	–

^a Es sind nur die Lagen angeführt, durch die sich Konformer-2 von Konformer-1 unterscheidet

der Interpretation der partiellen Besetzung als Ergebnis von zwei Konformeren wurde für die drei betroffenen Atome in der Verfeinerung die Summe der beiden Besetzungsfaktoren auf 1 normiert. In den letzten Verfeinerungszyklen wurden die H-Atome auf geometrisch ermittelten Positionen eingesetzt, wobei auch für die Wasserstoffatome an C-15 je zwei partiell besetzte Positionen als Folge der beiden Konformere angenommen werden mußten.

Zur Bestätigung der relativen Besetzung für die beiden Konformere [0.65:0.35(2)] wurde ein zweiter Kristall derselben Charge komplett vermessen. Die Strukturverfeinerung für diesen Kristall ($R = 0.079$, $R_w = 0.078$) führte auf ein nahezu identisches Verhältnis der beiden Konformere von 0.64:0.36(2). Dieses Ergebnis spricht dafür, daß es sich bei dem gefundenen Verhältnis der beiden Konformere nicht um einen zufälligen sondern um einen strukturspezifischen Effekt handelt.

Dank

Wir danken Herrn Doz. Dr. W. Robien und Doz. Dr. H. Kalchauer für die Aufnahmen von 250 MHz- und 400 MHz-¹H-NMR-Spektren auf Geräten vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt-Nr. 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.

Sehr herzlich danken möchten wir Herrn Dr. P. Wolschann, Institut für Theoretische Chemie und Strahlenchemie, der die Molekülberechnungen durchführte und interpretierte.

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., Vieböck F. (1965) *Monatsh. Chem.* **96**: 1512
- [4] Motherwell W. D. S., Clegg W. (1978) PLUTO, Program for Plotting Molecular and Crystal Structures. University of Cambridge, England
- [5] Dewar M. J. S., Zoebisch E. G., Healy E. F., Stewart J. J. P. (1985) *J. Am. Chem. Soc.* **107**: 3902
- [6] Beyer A., Wolschann P., Becker A., Buchbauer G. (1989) *J. Mol. Struct.* **196**: 371
- [7] Cooke Jr. M. P., Parlman R. M. (1975) *J. Org. Chem.* **40**: 531
- [8] Fleischhacker W., Richter B. (1979) *Chem. Ber.* **112**: 2539
- [9] Fleischhacker W., Markut H. (1971) *Monatsh. Chem.* **102**: 569
- [10] **5a** wurde nur NMR-spektroskopisch charakterisiert und mit einer Verbindung verglichen, die Bertgen et al. als Abbauprodukt des Thebains mit BrCN identifizieren konnten. Die spektroskopische Analogie ist evident. Bertgen Christa, Fleischhacker W., Vieböck F. (1967) *Chem. Ber.* **100**: 2992
- [11] Heinisch G., Vieböck F. (1970) *Monatsh. Chem.* **101**: 253
- [12] Bartsch H., Vieböck F. (1974) *Monatsh. Chem.* **105**: 340
- [13] Fleischhacker W., Markut H., Vieböck F. (1972) *Monatsh. Chem.* **103**: 1066
- [14] Weitere Einzelheiten zur Strukturbestimmung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Informationen mbH, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-56627 des Autors und des Zeitschriftenzitats angefordert werden
- [15] Main P. (1978) MULTAN78. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-Ray Diffraction Data. University of York, England
- [16] Sheldrick G. (1976) SHELX76. Program for Crystal Structure Determination. University of Cambridge, England

Eingegangen 10. November 1992. Angenommen 11. Januar 1993