

# **N,C10-Überbrückte Morphinalkaloide, 5H-10,13-Iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan, 2. Mitt.**

**W. Fleischhacker\*, K. Florkova [1] und B. Richter**

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

**N,C10-Bridged Morphine Alkaloids. 5H-10,13-Iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan, II**

**Summary.** Following our concept of rather new structural variations in the nitrogen region of morphine alkaloids we describe the first synthesis of N/C-10-bridged tertiary bases.

**Keywords.** 5H-10,13-Iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan; Azepinocodeines; 10,14-(6H)Iminoethano-phenanthren-6-on.

## **Einleitung**

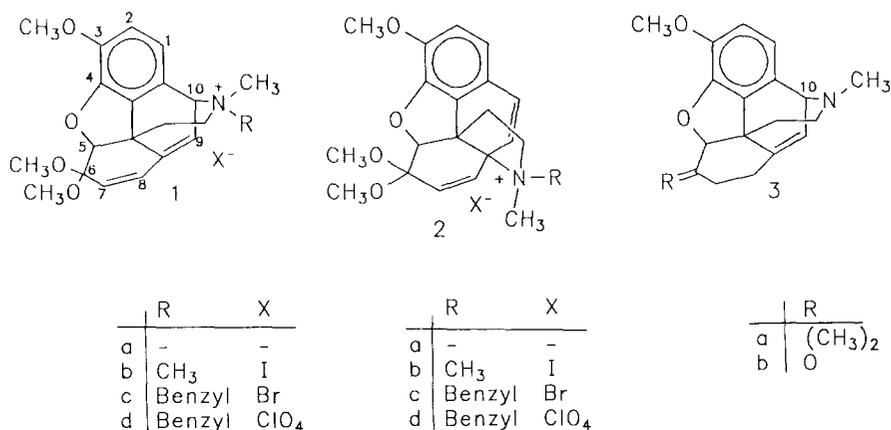
Durch gezielte Änderungen der Struktur des Pflanzenalkaloids Morphin wird versucht, das Verhältnis der günstigen zu den unerwünschten pharmakologischen Wirkungen zu verbessern. Eine Veränderung in der rezeptorwirksamen Region des Stickstoffs muß naturgemäß zu einer einschneidenden Änderung des Wirkungsprofils führen, wie es ja im klassischen Falle der Differenzierung zwischen agonistischem und antagonistischem Wirkprofil bei Variation des Substituenten am Stickstoff von der Methyl- zur Allyl-Gruppe geschieht. Trotz dieser Tatsache wurde jedoch in den meisten Fällen struktureller Variation an der Stammsubstanz gerade die rezeptorsensible Region um das basische Zentrum bezüglich der Bindung N–C nie thematisiert, wenn man von den Verbindungen der Indolinocodeinon-Reihe [2, 3] absieht.

Im Ketazocin, dem Standard-kappa-Agonisten aus der Reihe der Benzomorphane, ist am C-10 ein Carbonyl-Sauerstoff lokalisiert. Heinisch und Vieböck haben Methine beschrieben [4], die an der Position C-10 durch eine Methoxygruppe substituiert sind.

Bisher nicht bekannt waren Verbindungen mit „innerer Substitution“ am „C-10“ durch den Stickstoff, was zu einer völlig neuen Verbindungsklasse mit einer radikal veränderten Geometrie des Moleküls führt. Dies gibt Anlaß zu berechtigten Erwartungen im Hinblick auf die Wechselwirkungen mit den verschiedenen Morphin-Rezeptoren.

In einer vorangehenden Publikation wurde über die Auffindung eines quartären Salzes **1b** durch thermische Behandlung der quartären Methobase von 7-Iodnopinondimethylacetal berichtet und daraufhin ein simpler und mit sehr guter

Ausbeute erfolgreicher Zugang beschrieben [5]. Die Herausforderung bei der Bearbeitung dieses neuen Strukturtyps bestand nun darin, die dem quartären Salz analoge tertiäre Base **1a** zu synthetisieren. Da sich nach unseren Erfahrungen mit gespannten Ringsystemen keine Methode anbot, die Methylgruppe am quartären Stickstoff zu entfernen [6, 7] war es naheliegend, eine der beiden N-Methylgruppen von **1b** durch eine Schutzgruppe zu ersetzen, die in einem letzten Schritt entfernbar ist; dazu kämen Hydrolyse oder Hydrogenolyse in Betracht, beide mit ihren



speziellen Problemen: Bei hydrogenolytischer Entfernung mit Wasserstoff am Palladiumkontakt war wegen der Doppelbindungen an 7, 8 und 9, 14 Vorsicht geboten, außerdem war auch Hydrogenolyse der Benzylaminbindung unter Öffnung des Azepinringes zu befürchten. Wir entschieden uns dennoch aus Gründen der leichteren Verfügbarkeit für die hydrogenolytisch entfernbare Benzylgruppe – unter Bedachtnahme der möglichen Konkurrenzreaktionen. Immerhin war die Reaktionsfolge als Modell gut brauchbar, bei weiteren Versuchen wäre nach günstigeren Schutzgruppen zu suchen, die entweder hydrolytisch oder photolytisch entfernbar sind.

Damit war nun ein möglicher Weg zur Herstellung von N-10-substituierten Morphinoiden gegeben\*: Wird die tertiäre Base **2a** mit Benzylbromid zu **2c** quartärisiert, sodann das Salz thermisch umgelagert, kann in einem letzten Schritt durch katalytische Hydrierung der Benzylrest abgespalten und dadurch die tertiäre Base **1a** gewonnen werden. Dabei wurde die oben erwähnte Problematik der Benzyl-Schutzgruppe aufgrund der guten Verfügbarkeit von Benzylbromid zunächst in Kauf genommen.

Die Umlagerung der Ammoniumsalze beruht sicherlich auf der Aktivierung der C-N-Bindung infolge der Quartärisierung des Stickstoffs. Dadurch wird dieser stark polarisiert, was die Labilität der C-N-Bindung zur Folge hat. Für die spezifische Umwandlung ist die Allylstellung der Doppelbindung verantwortlich. Würde die Positivierung des Stickstoffs durch Protonierung mittels einer entsprechend starken Säure erfolgen, die jedoch noch nicht zur Hydrolyse des Acetals führt, wäre eine Umlagerung möglich und die problematische Abspaltung einer Schutzgruppe wäre umgangen. Auch über diesen Weg zur Gewinnung von C10-N-Verbindungen soll in Kürze referiert werden.

\* Bezüglich der Indizierung der Lokanten dieser neuen Substanzreihe gilt das in der vorigen Publikation Gesagte [5]

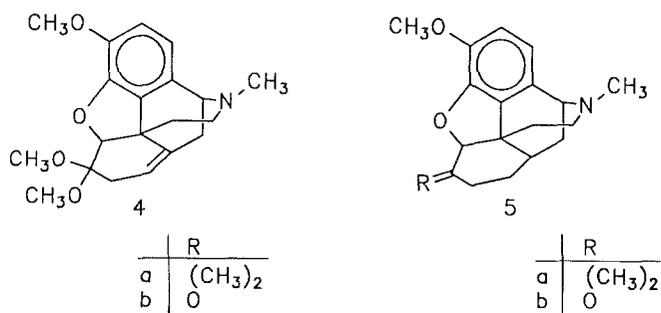
## Ergebnisse und Diskussion

Es stellte sich heraus, daß die Alkylierung des Indolinocodeinonacetals **2a** mit Benzylbromid nicht in demselben Maß übersichtlich verlief wie die Methylierung mit Methyljodid, da in diesem Fall synchron mit der Bildung des quartären Salzes teilweise Umlagerung von **2c** zu **1c** beobachtet wurde, wodurch die Interpretation des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums als Beobachtungssonde für das Ausmaß der Umsetzung erschwert wurde, da stets ein Mischspektrum der beiden quartären Bromide erhalten wurde. Das Gemisch der primär anfallenden Bromide wurde mit  $\text{NaClO}_4$  in die quartären Perchlorate übergeführt. Da auch hier eine Trennung durch Kristallisation nicht möglich war, wurde der Trennungs- und Reinigungsschritt auf die Stufe der durch katalytische Abspaltung der Benzylgruppe erhaltenen tertiären Basen **1a** und **2a** verschoben. Immerhin konnten wir in der Mischung den positiven Verlauf der Quartärisierung, gleichzeitig jedoch auch partielle Umlagerung durch Vergleich mit den Spektren der entsprechenden N-methylierten Verbindungen **1b** und **2b** beobachten.

Zur Umlagerung wird die Mischung der quartären Perchlorate in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bzw.  $\text{CHCl}_3$  auf Siedetemperatur erhitzt, wobei der Verlauf der Reaktion  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch verfolgt werden konnte. Anschließend wurde die Mischung in karbonatgepuffertem Methanol über Pd/C mit Wasserstoff beschickt, wobei exemplarisch einmal bis zur Sättigung hydriert, zum anderen Mal die Gasaufnahme nach einem Moläquivalent Wasserstoff abgebrochen wurde.

Es soll hier erwähnt werden, daß in einer länger zurückliegenden Arbeit [8] Produkte der katalytischen Hydrierung von 9,10-Didehydroindolinocodeinondimethylacetal (**2a**) beschrieben wurden. Darin wurde argumentiert, daß infolge der vinylogenen Benzylaminstruktur die Hydrogenolyse hauptsächlich unter Öffnung des Pyrrolidinrings zwischen N und C-14 zu entsprechenden Methinen – mit unterschiedlichem Hydrierungsgrad der Doppelbindungen 7,8,9,10-führt. Unter der Annahme, daß bei der Hydrogenolyse der Mischung der quartären Salze unter Debenzylierung teilweise auch **2a** entsteht, sollten sich die dort beschriebenen Methine auch hier finden lassen.

Da in die Hydrogenolyse eine Eduktmischung eingebracht worden war, wurde naturgemäß als Ergebnis eine Produktmischung erhalten, deren chromatographische Trennung auf einer Kieselgelsäule, nochmalige Trennung einiger Fraktionen, bzw. Umkristallisieren zur Isolierung einer großen Anzahl von Produkten führte (neben einer weiteren Stoffmenge, die aus nicht trennbaren Mischfraktionen bestand): In der Tat wurden in unterschiedlichen Ausbeuten hauptsächlich ringgeöffnete Substanzen gefunden, welche durch endgültigen Bruch der N–C-Bindung entstanden waren. Da diesen jedoch kein Interesse zukommt, seien nur die mit bescheidenen



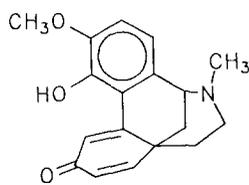
Ausbeuten isolierten Zielprodukte weiter besprochen: Die Ausbeuten an N-C10-überbrückten Produkten sind in beiden Fällen mäßig; während in der kontrollierten Hydrogenolyse die beiden einfach ungesättigten Isomere **3a** und **4a** entstanden, lieferte die Hydrierung bis zum Stillstand der H<sub>2</sub>-Aufnahme auch das gesättigte Acetal **5a**. Überraschenderweise führte der Versuch, die Doppelbindung von **3a** mit Wasserstoff abzusättigen, zu dem Wasseranlagerungsprodukt **7**.

Parallel zu den spektroskopischen Strukturzuordnungen wurde auch eine chemische Beweisführung angestrebt. Es war ja unseren Erfahrungen nach nicht einzusehen, warum bei der Hydrierung von **1(c, d)** die Doppelbindung **7, 8** bevorzugt abgesättigt wird; gilt doch die Acetalfunktion von Codeinonacetalen erfahrungsgemäß als Sperre gegen eine Hydrierung der olefinischen Doppelbindung, während andererseits Enone besonders leicht hydriert werden. Durch Hydrolyse von **3a** mit Mineralsäure entstand ein Keton **3b**, bei dem sowohl das IR- als auch das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum eindeutig für das Vorliegen eines gesättigten Ketons sprachen.

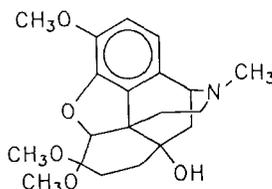
Der Kreis der chemischen Beweisführung schließt sich dadurch, daß **3a** in sein Methiodid **3a**·CH<sub>3</sub>I bzw. Methoperchlorat **3a**·CH<sub>3</sub>ClO<sub>4</sub> übergeführt wurde. **3a**·CH<sub>3</sub>I und **1b** unterscheiden sich nur durch den verschiedenen Sättigungsgrad an C-7 und C-8, wodurch die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der beiden Substanzen bis auf zwei leicht ortbare olefinische Protonen qualitative Übereinstimmung zeigen. Da die Struktur von **1b** durch eine Röntgenstrukturanalyse abgesichert ist [5], wird dadurch **3a**·CH<sub>3</sub>I bestätigt und damit indirekt auch **3a**.

Zur Interpretation des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums sei angemerkt, daß das Signal des H-10 von 4.01 ppm (**3a**) durch Quartärisierung auf 5.03 ppm (**3a**·CH<sub>3</sub>ClO<sub>4</sub>) paramagnetisch verschoben ist, was durch die positive Ladung am benachbarten Stickstoff erklärt werden kann. Die beiden quartären N-Methyle zeigen getrennte Signale bei 3.17 ppm und 3.35 ppm; dies kann als zusätzlicher Beweis dafür angesehen werden, daß der Stickstoff in einem Ring inkorporiert ist. Auch der Befund, daß eines der beiden Signale der aromatischen Protonen, nämlich das von H-1, nach 7.2 ppm paramagnetisch verschoben ist, spricht für die räumliche Nähe des positiven Ladungsträgers.

Beim Versuch, in **3a** auch die Doppelbindung **9, 14** zu hydrieren, erhielten wir nicht wie erwartet **5a**, sondern das Hydratisierungsprodukt **7**, das MS- und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch untersucht wurde. Weiters wurde das Methiodid **7**·CH<sub>3</sub>I dieser Verbindung hergestellt, um die Intaktheit des Azepinringes abzusichern, da dessen hydrogenolytische Öffnung aufgrund der Benzylamin- und Allylamin-Teilstrukturen nicht auszuschließen waren: Im Protonenresonanzspektrum kann man zwei Signale bei 3.60 und 3.04 ppm den quartären N-Methylen zuordnen, was eindeutig auf einen ringständigen Stickstoff hinweist. Die Tatsache, daß der Stickstoff an C-10 gebunden ist, wird auch hier durch die paramagnetische Verschiebung des H-10-Signals (von 3.97 auf 4.50 ppm) bestätigt. Auffallenderweise wird in diesem Fall das Signal von H-1 durch die Methylierung nur wenig beeinflusst.



6



7

Während die Acetalspaltung von **3a** durch Mineralsäure typisch verlief, erhielten wir bei der entsprechenden Reaktion des Doppelbindungsisomers **4a** kein äquivalentes Keton **4b**; vielmehr kam es in einer der Apomorphin-Umlagerung analogen Weise unter tiefgreifender Gerüstumlagerung zur Bildung vom Meta-thebainon-Analogen **6**: Nach Öffnung der Epoxybrücke bewirkt das an C-5 positionierte Carbeninium  $\beta$ -Eliminierung, wodurch die Bindung zwischen C-13 und C-15 gebrochen wird und ein Dienon entsteht. Damit hat das „para-ständige“ C-14-Atom genügend Donorkapazität, um eine Bindungsbildung mit dem positiven C-15 zu bewirken (Umlagerung vom Wagner-Meerwein-Typ). Allerdings können die unterschiedlichen Reaktionsweisen von **3a** und **4a** damit nicht erklärt werden. Die N-Methylierung von **6** zwecks routinemäßigen Beweises für einen geschlossenen N-Ring führte erwartungsgemäß zum entsprechenden Methosalz unter Erhalt des N-Ringes, welches mit dem Produkt der Reaktion von **4**·CH<sub>3</sub>I mit wässriger Mineralsäure identisch ist.

## Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler Heitztischmikroskop, 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. Schichtchromatographie: DC-Plastikfolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Schichtdicke 0.2 mm), PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Säulenchromatographie: Kieselgel 60, Korngröße 0.040–0.063 mm (Merck).

### Umlagerung und Hydrierung von **2d**

5.0 g (9.4 mmol) **2d** wird in CHCl<sub>3</sub> 1 h erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibt ein braunes Öl, dessen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum auf eine vollständige Umlagerung hinweist, wobei eine komplexe Mischung entstanden war. Das Gemisch wird in 100 ml MeOH aufgenommen, zur Pufferung mit 5 ml 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt und hydriert. Man trennt vom Katalysator, dampft i. Vak. zur Trockene ein und extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

a) Hydrierung bis zur Sättigung an 800 mg Pd/C, wobei 435 ml H<sub>2</sub> aufgenommen wurden (ca. 2 Moläquivalente).

Nach dem Eindampfen verbleiben 3.20 g braunes Öl. Durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE:EtAc:TEA = 5:2:1) wurde in fünf Zonen getrennt (nach fallendem R<sub>f</sub>-Wert):

Zone 1: 150 mg, Mischung mehrerer Substanzen, nicht weiter trennbar. <sup>1</sup>H-NMR: tert. Base, Benzyl vorhanden, Neopinonacetal-Teilstruktur.

Zone 2: 90 mg, Mischung mehrerer Substanzen, wobei zwei aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum identifizierbar waren:

1: 9-Hydroxy-indolinocodeinondimethylacetal [2].

2: (10*H*)-7,8-dihydro-3-methoxy-13 (N-methyl-N-benzyl-ethano)-phenanthro[4,5-*bcd*]furan-6(5*H*)-on-dimethylacetal bzw.

10*H*-Dihydrocodeinondimethylacetal-N-nor-N-benzylmethin [9].

Zone 3: 1040 mg, Mischfraktion.

Zone 4: 740 mg, Mischung zweier Substanzen (**5a**, **4a**), die durch präp. SC getrennt wurden (Laufmittel: PE/Ether/EtAc/TEA 2/3/1/0.5).

Zone 4.1.: 410 mg **4a**, farbloses Öl, Ausb. 13%.

Zone 4.2.: 220 mg **5a**, farbloses Öl, Ausb. 6%.

Zone 5: Mischfraktion, die nicht weiter getrennt wurde.

*9,10-Dihydro-3-methoxy-N-methyl-10,13(5H)-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6(7H)-on-dimethylacetal (4a)*

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.64 (s, 2H, H-1, 2), 5.21 (m, 1H, H-8), 4.78 (s, 1H, H-5), 3.88 (s, 3H, arom. CH<sub>3</sub>), 3.80 (dd, 1H, H-10, *J*<sub>9,10</sub> = 4 Hz, *J*<sub>9,10</sub> = 1.4 Hz), 3.37, 3.22 (s, s, 3H, 3H, acet. CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

*9,10-Dihydro-3-methoxy-N-methyl-10,13(5H)-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6(7H)-on-dimethylacetal-methiodid (4a·CH<sub>3</sub>I)*

50 mg **4a** in 10 ml MeOH werden mit 0.2 ml CH<sub>3</sub>I versetzt und 30 min bei Raumtemp. im geschlossenen Kolben stehengelassen. Man dampft das LM i. Vak. ab und kristallisiert aus MeOH: 60 mg farbl. Kristalle, Ausb. 80%. <sup>1</sup>H-NMR (d-Aceton) δ = 7.13 (d, 1H, H-1, *J*<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 6.87 (d, 1H, H-2), 5.65 (m, 1H, H-8), 5.23 (dd, 1H, H-10), 4.95 (s, 1H, H-5), 3.92 (s, 3H, arom. CH<sub>3</sub>), 3.62, 3.14 (s, s, 3H, 3H, quart. NCH<sub>3</sub>), 3.39, 3.09 (s, s, 3H, 3H, acetal. CH<sub>3</sub>). C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NIO<sub>4</sub>·CH<sub>3</sub>OH (517.40): ber. C 51.07, H 6.23, N 2.71, I 24.53; gef. C 50.80, H 6.00, N 2.54, I 25.04.

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

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.65 (AB-qu, 2H, H-1, 2, *J*<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 4.62 (d, 1H, H-5, *J*<sub>5,7</sub> = 1 Hz), 3.87 (s, 3H, arom. CH<sub>3</sub>), 3.73 (dd, 1H, H-10, *J*<sub>9β,10</sub> = 4 Hz, *J*<sub>9α,10</sub> = 1, 5 Hz), 3.32, 3.26 (s, s, 3H, 3H, acetal. CH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

*8,14,9,10-Tetrahydro-3-methoxy-N-methyl-10,13(5H)-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6(7H)-on-dimethylacetal-methiodid (5a·CH<sub>3</sub>I)*

30 mg **5a** in 3 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden mit 0.3 ml Methyliodid versetzt und 30 min bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Eindampfen i. Vak. verbleiben 40 mg heller Schaum, der aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> kristallisiert, Ausb. 95%. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.27 (d, 1H, H-1, *J*<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 6.84 (d, 1H, H-2, *J*<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 5.11 (dd, 1H, H-10, *J*<sub>9β,10</sub> = 4 Hz, *J*<sub>9α,10</sub> = 1, 5 Hz), 4.64 (s, 1H, H-5), 3.91 (s, 3H, arom. CH<sub>3</sub>), 3.73, 3.16 (s, s, 3H, 3H, quart. CH<sub>3</sub>), 3.34, 3.26 (s, s, 3H, 3H, acetal. CH<sub>3</sub>). C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NIO<sub>4</sub> (487.372): ber. C 51.75, H 6.20, N 2.87; gef. C 51.56, H 6.17, N 2.83.

*8,14,9,10-Tetrahydro-3-methoxy-N-methyl-10,13(5H)-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6(7H)-on (5b)*

30 mg **5a** werden in 1 ml 2N HCl 3 min erhitzt, mit wäßrigem Natriumbicarbonat alkalisiert und mit EtAc extrahiert. ES verbleiben nach dem Eindampfen i. Vak. 20 mg Öl, das auf Kieselgel (Laufmittel PE/EtAc/TEA 2/2/1) gereinigt wird: 10 mg farbl. Öl, Ausb. 40%. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.70 (s, 2H, H-1, 2), 4.63 (s, 1H, H-5), 3.90 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 3.77 (dd, 1H, H-10, *J*<sub>9β,10</sub> = 5 Hz, *J*<sub>9α,10</sub> = 2 Hz), 3.13 (m, 1H, H-16), 2.70 (m, 1H, H-16), 2.58–2.28 (m, 3H, H-9, 9, 14), 2.27 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.15 (m, 1H, H-8), 1.85 (m, 1H, H-8), 1.72 (m, 1H, H-15), 1.28 (m, 2H, H-7, H-15), 1.12 (m, 1H, H-7). C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (299.37). Molmasse 299 (16%, MS).

*8,14,9,10-Tetrahydro-3-methoxy-N-methyl-10,13(5H)-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6(7H)-on-methiodid (5b·CH<sub>3</sub>I)*

<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 7.27 (d, 1H, H-1, *J*<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 6.94 (d, 1H, H-2), 5.20 (m, 1H, H-9), 4.95 (s, 1H, H-5), 3.92 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 3.63, 3.00 (s, s, 3H, 3H, quart. NCH<sub>3</sub>).

b) *Hydrierung unter stöchiometrischen Bedingungen*: 1.5 g Pd/C-Katalysatormenge, Reaktion wird nach Aufnahme eines Moläquivalents Wasserstoff (240 ml) abgebrochen.

Nach dem Eindampfen verbleiben 3.54 g dunkles Öl. Das Gemisch wurde durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Laufmittel: PE:EtAc:TEA = 3:2:1) in 8 Zonen getrennt:

Die Zonen 1–5 enthalten Mischungen, die nicht weiter getrennt wurden.

Zone 6: 50 mg, 14-OH-Codeinonacetal [2].

Zone 7: 480 mg farbloses Öl **4a**, Ausb. 15%.

Zone 8: 480 mg farblose Kristalle **3a**, die aus Ethylacetat umkristallisiert werden, Schmp. 127–130 °C, Ausb. 15%.

*8,10-Dihydro-3-methoxy-N-methyl-10,13(5H)-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6(7H)-on-dimethylacetal (3a)*

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,67 (d, 1H, H-1, *J*<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 6,58 (d, 1H, H-2), 5,95 (dd, 1H, H-9, *J*<sub>9,10</sub> = 7 Hz, *J*<sub>9,8</sub> = 2 Hz), 4,53 (d, 1H, H-5, *J*<sub>5,7β</sub> = < 1 Hz), 4,01 (d, 1H, H-10, *J*<sub>9,10</sub> = 7 Hz), 3,86 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 3,37, 3,32 (s, s, 3H, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 2,92 (m, 1H, H-16), 2,60 (m, 1H, H-16), 2,48 (m, 1H, H-8), 2,35 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2,25 (m, 1H, H-8β), 1,97 (m, 1H, H-15), 1,84 (m, 2H, H-15, H-7β), 1,57 (m, 1H, H-7).  
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 148,96 (C-14), 143,71 (C-4), 142,89 (C-3), 138,63 (C-12), 130,13 (C-11), 123,89 (C-9), 118,58 (C-1), 111,44 (C-2), 99,74 (C-6), 89,71 (C-5), 61,90 (C-10), 56,44 (arom. OCH<sub>3</sub>), 51,75 (C-16), 49,64 (C-13), 48,98, 48,23, acetal. OCH<sub>3</sub>), 45,25 (NCH<sub>3</sub>), 35,02 (C-15), 26,69 (C-7), 24,43 (C-8).  
 C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (343,42): ber. C 69,95, H 7,34, N 4,08; gef. C 70,48, H 7,53, N 4,29. Molmasse: 343 (51%, MS).

*8,10-Dihydro-3-methoxy-N-methyl-10,13(5H)-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6(7H)on (3b)*

30 mg **3a** werden in 2 ml 2N HCl 5 min erwärmt. Nach dem Erkalten alkalisiert man mit 2N Sodalösung und extrahiert mit Ethylacetat. Es verbleiben 20 mg helles Öl, das nicht kristallisiert wurde. IR (Ölfilm auf KBr): 1728 cm<sup>-1</sup> (gesättigtes Keton). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 6,71 (AB-qu, 2H, H-1, H-2, *J*<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 6,08 (dd, 1H, H-9, *J*<sub>8,9</sub> = 2 Hz, *J*<sub>9,10</sub> = 7 Hz), 4,89 (s, 1H, H-5), 4,05 (d, 1H, H-10), 3,88 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 2,29 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>). C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (297,35) Molmasse 297 (100%, MS).

*8,10-Dihydro-3-methoxy-N-methyl-10,13(5H)-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6(7H)-on-dimethylacetal-methoperchlorat (3a·CH<sub>3</sub>ClO<sub>4</sub>)*

30 mg **3a** werden in 40 ml Methanol mit 0,1 ml CHI<sub>3</sub> versetzt. Die Reaktionsmischung läßt man bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Nach dem Abrotieren des Methanol verbleiben 30 mg Methylierungsprodukt **3a**·CH<sub>3</sub>I, das in heißem Wasser gelöst, als Perchlorat gefällt und aus Methanol umkristallisiert wurde. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,05 (d, 1H, H-1, *J*<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 6,68 (d, 1H, H-2), 6,05 (dd, 1H, H-9, *J*<sub>9,10</sub> = 6, 5 Hz, *J*<sub>8,9</sub> = 2 Hz), 5,03 (d, 1H, H-10), 4,60 (s, 1H, H-5), 3,89 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 3,59 (m, 1H, H-16), 3,47 (m, 1H, H-16), 3,35 (s, 6H, acetal. OCH<sub>3</sub>, NCH<sub>3</sub>), 3,33 (s, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 3,17 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2,12 (m, 1H, H-15), 1,91 (m, 1H, H-7), 1,61 (m, 1H, H-7). C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NClO<sub>8</sub> (457,90): ber. C 55,08, H 6,16, N 3,06, Cl 7,74; gef. C 55,08, H 5,96, N 3,04, Cl 7,70.

*8,14,9,10-Tetrahydro-14-hydroxy-3-methoxy-N-methyl-10,13(5H)-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6(7H)-on-dimethylacetal (7)*

20 mg **3a** werden in 40 ml Methanol und 90 mg Pd/C-Hydrierungskatalysator bis zur Sättigung katalytisch hydriert. Man filtriert ab und dampft die Lösung i. Vak. zur Trockene. Es verbleiben 20 mg Öl zurück. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,70 (AB-qu, 2H, H-1, H-2), 4,9–5,4 (m, 1H, OH, austauschbar), 4,65 (d, 1H, H-5, *J*<sub>5,7</sub> = 2 Hz), 3,97 (dd, 1H, H-10), 3,88 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 3,34, 3,27 (s, s, 3H, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>), 2,40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>). C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub> (361,438). M-15 bei 346 (MS, 29%).

*8,14,9,10-Tetrahydro-14-hydroxy-3-methoxy-N-methyl-10,13(5H)-iminoethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-6(7H)-on-dimethylacetal-methoperchlorat (7·CH<sub>3</sub>I)*

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.81 (s, 2H, H-1, 2), 4.7 (d, 1H, H-5), 4.50 (dd, 1H, H-10), 3.92 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 3.60, 3.04 (s, s, 3H, 3H, quart. NCH<sub>3</sub>), 3.33, 3.27 (s, s, 3H, 3H, acetal. OCH<sub>3</sub>).

*9,10-Dihydro-4-hydroxy-3-methoxy-N-methyl-10,14(6H)iminotethano-phenanthren-6-on (6)*

100 mg **4** werden 3 min in 3 ml 2N HCl erhitzt, wobei sich die gelbe Farbe nach orange vertieft. Nach dem Erkalten alkalisiert man mit Natriumbicarbonat und extrahiert mit Ethylacetat. Man trocknet, dampft i. Vak. ein, wobei 80 mg Schaum verbleiben, der aus EtAc kristallisiert wird: 30 mg helle Krist. Die Mutterlauge wird durch präp. Schichtchromatographie (KG, Laufmittel PE/EtAc/TEA 2/2/1) gereinigt, wobei weitere 50 mg identischer Reinsubstanz erhalten werden. IR (KBr): 3440 cm<sup>-1</sup> (OH-Bande), 1660 cm<sup>-1</sup> (Dienon-Bande). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.84 (AB-qu, 2H, H-1, 2, J<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 6.77 (d, 1H, H-8, J<sub>7,8</sub> = 10 Hz), 6.38 (dd, 1H, H-7, J<sub>5,7</sub> = 1.7 Hz), 6.02 (sm, 1H, H-5), 5.92–5.69 (m, 1H, OH), 4.28 (dd, 1H, H-10, J<sub>9,10</sub> = 6 Hz, 2 Hz), 3.85 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 2.69 (m, 1H, H-15), 2.52 (m, 1H, H-16), 2.47 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.42–2.34 (m, 2H, H-9), 2.38 (m, 1H, H-15), 2.23 (m, 1H, H-16). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 187.22 (C-6), 162.83 (C-13), 152.73 (C-8), 147.18 (C-4), 142.74 (C-3), 136.11 (C-12), 128.66 (C-7), 127.27 (C-11), 125.10 (C-5), 115.85 (C-1), 110.87 (C-2), 67.53 (C-10), 56.27 (arom. OCH<sub>3</sub>), 54.11 (C-14), 49.80 (C-16), 43.92 (NCH<sub>3</sub>), 41.49 (C-9), 35.08 (C-15). C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (297.14). Molmasse 297 (3%, MS).

*9,10-Dihydro-4-hydroxy-3-methoxy-N-methyl-10,14(6H)iminoethano-phenanthren-6-on-methoiodid (6·CH<sub>3</sub>I)*

20 mg **6** in 3 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden mit 0.5 ml CH<sub>3</sub>I versetzt, nach 30 min wird i. Vak. eingedampft: Es verbleiben 30 mg Öl, das nicht kristallisierbar war, Ausb. 100%. IR (KBr): 3420 cm<sup>-1</sup> (OH-Bande), 1668 cm<sup>-1</sup> (Dienon-Bande). <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ = 7.22 (AB-qu, 2H, H-1, 2, J<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 7.08 (d, 1H, H-8, J<sub>7,8</sub> = 9.5 Hz), 6.45 (dd, 1H, H-7, J<sub>5,7</sub> = 1.6 Hz), 6.24 (brs, 1H, H-5), 5.17 (m, 1H, H-10), 3.94 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 3.43, 3.26 (s, s, 3H, 3H, quart. NCH<sub>3</sub>).

*9,10-Dihydro-4-hydroxy-3-methoxy-N-methyl-10,14(6H)iminoethano-phenanthren-6-on-methoperchlorat (6·CH<sub>3</sub>ClO<sub>4</sub>)*

30 mg **6** in 3 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden mit 0.5 ml CH<sub>3</sub>I versetzt. Nach 30 min wird i. Vak. eingedampft, das verbliebene Öl in Wasser aufgenommen, mit NaClO<sub>4</sub> gefällt und aus Wasser umkristallisiert. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9.04 (s, 1H, austauschbar), 7.16 (AB-qu, 2H, H-1, 2, J<sub>1,2</sub> = 8 Hz), 7.07 (d, 1H, H-8, J<sub>7,8</sub> = 9 Hz), 6.33 (dd, 1H, H-7, J<sub>5,7</sub> = 1.4 Hz), 6.18 (bs, 1H, H-5), 5.03 (t, 1H, H-10), 3.84 (s, 3H, arom. OCH<sub>3</sub>), 3.29, 3.11 (s, s, 3H, 3H, quart. NCH<sub>3</sub>). C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>7</sub> (411.84): ber. C 55.41, H 5.38, N 3.40; gef. C 54.99, H 5.58, N 3.36.

## Dank

Wir danken Herrn Doz. Dr. W. Robien und Herrn Doz. Dr. H. Kalchauer für die Aufnahmen von 250 MHz- und 400 MHz-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) sowie Herrn Dr. L. Jirovetz. Für die Messung von **6** (2D inverse H/C-Korrelation) gilt unser Dank Herrn Professor H. Sterk, Institut für Organische Chemie an der Universität Graz, der uns die Messung an einem 360 MHz-Gerät ermöglichte. Die 2D-Messungen der Substanz **3a** erfolgten an einem Varian-Gemini-300-Spektrometer in Darmstadt, die Elementaranalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak und Mag. J. Theiner (Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien) durchgeführt.

**Literatur**

- [1] Florkova K. (1992) Diplomarbeit, Universität Wien
- [2] Gruber H. (1972) Dissertation, Universität Wien
- [3] Klintz V. (1944) Dissertation, Universität Wien
- [4] Heinisch G., Vieböck F. (1970) Monatsh. Chem. **101**: 1253
- [5] Fleischhacker W., Richter B., Völlenknecht (1993) Monatsh. Chem. **124**: 909
- [6] Cope A. C., Ciganek E., Fleckenstein L. J., Meisinger M. A. P. (1960) J. Am. Chem. Soc. **82**: 4651
- [7] Cooke M. P. Jr., Parlman R. M. (1975) J. Org. Chem. **40**: 531
- [8] Reusser W. (1966) Dissertation, Universität Wien
- [9] Lebeta S. (1980) Diplomarbeit, Universität Wien

*Eingegangen 16. Juli 1993. Angenommen 23. August 1993*