

## Herstellung von 6,14-Ethenomorphinan-Derivaten

J. Marton<sup>1</sup>, S. Hosztafi<sup>1</sup>, S. Berényi<sup>2</sup>, C. Simon<sup>1</sup> und S. Makleit<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Alkaloida Chemische Werke AG, H-4440 Tiszavasvári, Ungarn

<sup>2</sup> Lehrstuhl für Organische Chemie der Lajos Kossuth Universität, H-4010 Debrecen, Ungarn

**Zusammenfassung.** Dihydronorthevinon (**2b**) wurde aus Dihydrothevinon (**2a**) mit Azodicarbonsäure-diethylester (*DEAD*) hergestellt und zu einigen neuen N-substituierten Dihydronorthevinon-Derivaten (**2c–2g**) umgesetzt. Es wurden *Grignard*-Reaktionen dieser Verbindungen mit Methylmagnesiumiodid bzw. *tert*-Butylmagnesiumchlorid durchgeführt. O-Demethylierungen von **3a–3j** ergaben die entsprechenden N-substituierten Buprenorphin- bzw. Diprenorphin-Analoga **4a–4j**.

### Preparation of 6,14-Ethenomorphinan Derivatives

**Summary.** Dihydronorthevinone (**2b**) was prepared from dihydrothevinone (**2a**) with diethyl azodicarboxylate (*DEAD*) and transformed into a number of new N-substituted dihydronorthevinone derivatives (**2c–2g**). *Grignard* reactions of the new compounds with methylmagnesium iodide and *tert*-butyl-magnesium chloride were studied. O-Demethylation of **3a–3j** resulted in the corresponding N-substituted buprenorphine and diprenorphine analogs **4a–4j**.

**Keywords.** Buprenorphine; Diprenorphine; Dihydronorthevinone; N-Substituted Dihydronorthevinone; *Grignard*-reactions; Morphine alkaloids; O-Demethylation with *DIBAL*.

### Einleitung

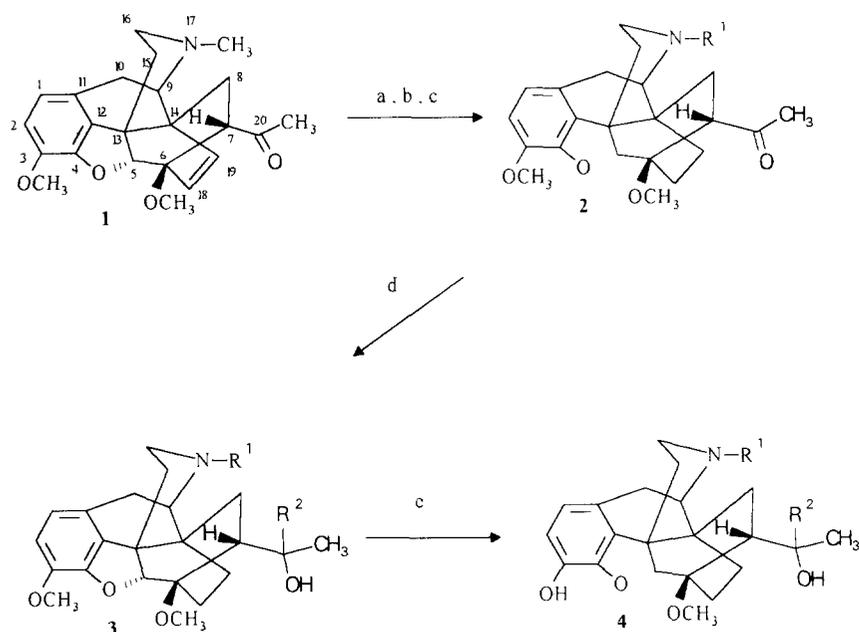
*Diels-Alder*-Reaktionen des Thebains mit asymmetrischen Dienophilen wurden von Bentley und Mitarbeitern untersucht [1, 2]. Neulich hat Maat über die [4 + 2]-Cycloadditions-Reaktionen von verschiedenen Morphinan-Dienen berichtet [3]. Die aus Thebain herstellbaren 6,14-Ethenomorphinane sind auch medizinisch interessante Verbindungen. Die analgetische Wirkung des Etorphins ist etwa 10000-mal stärker als die des Morphins. Das Diprenorphin (**4a**) besitzt eine opiat-antagonistische, das Buprenorphin (**4f**) eine gemischte agonistisch-antagonistische Wirkung [4, 5]. Die 6,14-Ethenomorphinan Derivate spielen eine wichtige Rolle bei den Strukturuntersuchungen der Opiat-Rezeptoren.

### Ergebnisse und Diskussion

In unserer vorangehenden Mitteilung [6] haben wir über wirksame und leicht durchführbare Synthesen von Buprenorphin (**4f**) und Diprenorphin (**4a**) berichtet, wobei das N-Demethyl-N-formyl- und das N-Demethyl-N-benzyl-thebain vorteil-

haft eingesetzt worden sind. Unseren derzeitigen Untersuchungen nach kann das Dihydrothevinon (**2a**) auch mit Azodicarbonsäurediethylester (*DEAD*) in guter Ausbeute N-demethyliert werden. Ausgehend vom hierbei gewonnenen N-Demethyldihydrothevinon (**2b**) haben wir mehrere, bisher unbekannte N-Demethyl-N-substituierte Derivate hergestellt (**2c–2g**). In der Literatur wurde nur der N-Demethyl-N-propyl-Abkömmling [7] beschrieben. N-Demethyl-N-cyclopropylmethyl-dihydrothevinon (**2c**) eignet sich auch zur Herstellung von Buprenorphin (**4f**) und Diprenorphin (**4a**).

*Grignard*-Reaktionen der neuen Verbindungen **2c–2g** verliefen stereoselektiv. Mit Methylmagnesiumiodid wurden die entsprechenden N-substituierten tertiären Alkohole **3a–3e** erhalten. Durch Umsetzung der Ketone **2c–2g** mit *tert*-Butylmagnesiumchlorid konnten neben den als Hauptprodukt entstehenden tertiären Alkoholen **3f–3j** mit der Absolutkonfiguration 20-*S* auch die durch *Grignard*-Reduktion gebildeten sekundären Alkohole **3k–3o** isoliert werden. Nach einem Postulat von Bentley und Mitarbeitern [8] verlaufen die *Grignard*-Reaktionen von Thevinon (**1**) bzw. Dihydrothevinon (**2a**) wahrscheinlich über einen Sechsring-Übergangszustand wobei das Magnesium des *Grignard*-Reagens sowohl den Sauerstoff der 6-OCH<sub>3</sub>-Funktion als auch den Ketosauerstoff koordinieren kann.



2	R <sup>1</sup>
a	Me
b	H
c	Cyclopropylmethyl
d	$\beta$ -Phenyethyl
e	Allyl
f	3,3-Dimethylallyl
g	Propargyl

3	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
a	Cyclopropylmethyl	Me
b	$\beta$ -Phenyethyl	Me
c	Allyl	Me
d	3,3-Dimethylallyl	Me
e	Propargyl	Me
f	Cyclopropylmethyl	<i>t</i> -Bu
g	$\beta$ -Phenyethyl	<i>t</i> -Bu
h	Allyl	<i>t</i> -Bu
i	3,3-Dimethylallyl	<i>t</i> -Bu
j	Propargyl	<i>t</i> -Bu
k	Cyclopropylmethyl	H
l	$\beta$ -Phenyethyl	H
m	Allyl	H
n	3,3-Dimethylallyl	H
o	Propargyl	H
p	Me	Me
q	Me	<i>t</i> -Bu
r	CN	Me
s	CN	<i>t</i> -Bu
t	Me	H

4	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
a	Cyclopropylmethyl	Me
b	$\beta$ -Phenyethyl	Me
c	Allyl	Me
d	3,3-Dimethylallyl	Me
e	Propargyl	Me
f	Cyclopropylmethyl	<i>t</i> -Bu
g	$\beta$ -Phenyethyl	<i>t</i> -Bu
h	Allyl	<i>t</i> -Bu
i	3,3-Dimethylallyl	<i>t</i> -Bu
j	Propargyl	<i>t</i> -Bu
k	H	Me
l	H	<i>t</i> -Bu

a: H<sub>2</sub>/Pd-C, Toluol, 55 °C, 6 bar; b: (1) *DEAD*, Benzol, 8 h, Rückfluß, (2) Pyridin Hydrochlorid;  
 c: R<sup>1</sup>Br, Dimethylformamid, NaHCO<sub>3</sub>, 90–95 °C, 20 h; d: R<sup>2</sup>MgX, e: KOH, Diethylenglykol, 210 °C

#### Schema 1

Liegen im R<sup>2</sup>MgX (Reaktionen mit Methylmagnesiumiodid) keine  $\beta$ -Protonen vor, entstehen die entsprechenden tertiären Alkohole in guter Ausbeute. Eine Protonübertragung von der  $\beta$ -Stellung der R<sup>2</sup>-Gruppe (Reaktionen mit *tert*-Butylmagnesiumchlorid) ermöglicht auch die Bildung der 20-*S* konfigurierten sekundären Alkohole, dessen Anteil oft mit dem des Hauptproduktes vergleichbar ist.

Mit Methylmagnesiumiodid konnten in Diethylether-Toluol, Tetrahydrofuran und Tetrahydrofuran-Toluol gute Ausbeuten erreicht werden. Ein vollständiger Umsatz mit *tert*-Butylmagnesiumchlorid wurde nur im Gemisch Toluol-Diethylether erzielt, während Versuche in den übrigen Lösungsmittelgemischen selbst nach 20- bis 30-stündiger Reaktionsdauer zu Umsätzen von höchstens 50% führten. Die tertiären und sekundären Alkohole wurden voneinander mittels Säulenchromatographie getrennt. Die sekundären Alkohole sind mit verschiedenen Oxidationsmitteln zu den Ausgangsketonen oxidierbar. **3t** wurde mit Pyridiniumchlorochromat zu **2a** oxidiert. Die tertiären Alkohole wurden wegen ihrer Säureempfindlichkeit [9] mit Kaliumhydroxid in Diethylenglykol, im Falle von **3f** auch mit Diisobutylaluminiumhydrid [10] 3-O-demethyliert. Die Ausbeuten der 3-O-Demethylierungen von **3c–3e** bzw. **3h–3j** waren wegen der Wärmeempfindlichkeit der Verbindungen niedrig (20–25%). **4c–4e** bzw. **4h–4j** wurden aus **4k** (**3r** → **4k**) bzw. **4l** (**3s** → **4l**) hergestellt. Bei den N-Alkylierungen von **4k** bzw. **4l** wurden keine O-Alkylierungen beobachtet.

Auf diese Weise wurde zusätzlich zu den existierenden Methoden [7, 11] eine neue Möglichkeit zur Herstellung von Diprenorphin (**4a**), Buprenorphin (**4f**) und ihrer bisher nicht bekannten Analoga **4b–4e**, **4g–4j** ausgearbeitet. Die Struktur der neuen Verbindungen wurde durch <sup>1</sup>H-NMR- und MS-Messungen bewiesen. Die pharmakologische Untersuchung der Verbindungen ist im Gange.

## Experimentelles

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Büchi-535-Schmelzpunktbestimmungsapparat; <sup>1</sup>H-NMR: Varian-Gemini-200-Spektrometer, 20 °C, TMS als innerer Standard; Optische Drehwerte: Polmat-A (Zeiss-Jena) Polarimeter; MS: VG Trio-2; Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Korngröße 0.063–0.2 mm), Eluent für die Trennung von **3f–3j** bzw. **3k–3o** Toluol-Methanol = 9:1 (v/v); Dünnschichtchromatographie: Kieselgel 60, F<sub>254</sub> Aluminiumfertigfolien (Merck), Laufmittel: Benzol-Methanol 8:2 (v/v), Chloroform-Methanol 9:1 (v/v), Chloroform-Aceton-Diethylamin 5:4:1 (v/v), Detektion mittels UV-Licht, Dragendorff-Sprühreagens und Verkohlen.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-7-Acetyl-4,5-epoxy-18,19-dihydro-3,6-dimethoxy-17-methyl-6,14-ethenomorphinan (**2a**)

Ein Gemisch von 100 g **1** (262 mmol), 500 ml Toluol und 5 g Pd/C wurde in einem Büchi-BEP-280 Autoklav bei 55 °C/6 bar hydriert (die ber. Menge des Wasserstoffes wurde in 90 Min. verbraucht). Das Lösungsmittel wurde nach dem Abfiltrieren des Katalysators verdampft, wobei das Rohprodukt in einer für die weiteren Reaktionen ausreichenden Reinheit auskristallisierte. Ausbeute: 99 g (98%); Schmp.: 133–136 °C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.72 (m, 1H, 8α-H), 2.24 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3H, 7α-Ac), 3.42 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>), 4.48 (d, *J*<sub>5β,18</sub> = 1.5 Hz, 1H, 5β-H), 6.58 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 8.0 Hz, 1H, 1-H), 6.71 (d, 1H, 2-H); MS (70 eV): *m/z* (%) = 383 (100) [M<sup>+</sup>]; C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> (383.4).

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-7-Acetyl-4,5-epoxy-18,19-dihydro-3,6-dimethoxy-6,14-ethenomorphinan (**2b**)

7.6 g **2a** (20 mmol) wurden in 100 ml wasserfreiem Benzol gelöst und mit 5 ml Azodicarbonsäure-diethylester (32 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand in 100 ml Ethanol gelöst. Zu dieser Lösung wurden 3 g Pyridiniumhydrochlorid gegeben und 24 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei das

Hydrochlorid von **2b** auskristallisierte. Die Kristalle (Ausbeute: 5.8 g, 69%) wurden abgesaugt und getrocknet. Man suspendierte das erhaltene Hydrochlorid in 100 ml Wasser und alkalisierte die Lösung unter Kühlung mit konz. Ammoniak. Die erhaltene Suspension wurde dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Die rohe Base wurde als gelbes, für die weiteren Untersuchungen genügend reines Öl erhalten. Die aus einem für analytische Zwecke mit *L*-(+)-Weinsäure hergestellten Bitartrat zurückgewonnene Base kristallisierte aus Diethylether. Schmp.: 86–87 °C<sup>1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.60 (m, 1H, 8 $\alpha$ -H), 2.28 (s, 3H, 7 $\alpha$ -Ac), 3.44 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>), 4.45 (d,  $J_{5\beta,18}$  = 1.5 Hz, 1H, 5 $\beta$ -H), 6.60 (d,  $J_{1,2}$  = 8.0 Hz, 1H, 1-H), 6.74 (d, 1H, 2-H);  $[\alpha]_D^{25}$  = –143.3 ( $c$  = 1,  $\text{CHCl}_3$ ); MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 369 (65) [ $\text{M}^+$ ], 255 (100);  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$  (369.4).

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 17-substituierten-(5R,6R,7S,9R,13S,14S)-7-Acetyl-4,5-epoxy-18,19-dihydro-3,6-dimethoxy-6,14-ethenomorphinan (2c–2g)*

Zu einer Lösung von 5 g **2b** (13.5 mmol) in 60 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurden 2.5 g Natriumhydrogencarbonat und 20 mmol Alkylbromid (Cyclopropylmethylbromid,  $\beta$ -Phenylethylbromid, Allylbromid, 3,3-Dimethylallylbromid, Propargylbromid) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 h bei 90 °C gerührt. Nach Filtration wurde das Dimethylformamid im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert, mit Ammoniak-Lösung alkalisch gemacht und schließlich mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert.

*Grignard-Reaktionen vom 2c–2g (Allgemeine Arbeitsvorschrift)*

a) *Mit Methylmagnesiumiodid (3a–3e)*: Das Grignard-Reagens wurde aus 1.5 g Magnesiumspänen und 3.8 ml Methyljodid in 10 ml wasserfreiem Toluol und 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran hergestellt. Eine Lösung von 10 mmol eines N-substituierten Dihydronorthevinons (**2c–2g**) in 34 ml wasserfreiem Toluol wurde während einer Stunde zugetropft. Danach wurde das Reaktionsgemisch 1 h unter Rückfluß gerührt. Dann wurde die Lösung auf Raumtemperatur gebracht und in 200 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 70 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung und mit Wasser gewaschen und getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Man dampfte im Vakuum ein; der Rückstand wurde aus dem entsprechenden Lösungsmittel umkristallisiert (Tabelle 1). Physikalischen Daten der hergestellten Produkte: Tabelle 1; <sup>1</sup>H-NMR- und MS-Daten: Tabelle 2.

b) *Mit tert-Butylmagnesiumchlorid (3f–3o)*: Das Grignard-Reagens wurde aus 4 ml *tert*-Butylchlorid und 0.85 g Magnesiumspänen in 26 ml wasserfreiem Diethylether und 10 ml wasserfreiem Toluol hergestellt und eine Lösung von 5.6 mmol N-substituiertem Dihydronorthevinon (**2c–2g**) in 20 ml wasserfreiem Toluol während 1 h zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h unter Rückfluß gerührt. Man ließ auf Raumtemperatur abkühlen und arbeitete nach der Methode A auf. Das als Rückstand erhaltene Produktgemisch wurde säulenchromatographisch getrennt.

Die Verbindungen **3p** und **3q** wurden aus Dihydrothevinon (**2a**) mit Methylmagnesiumiodid bzw. mit *tert*-Butylmagnesiumchlorid nach der oben angegebenen allgemeinen Arbeitsvorschrift dargestellt. Neben **3q** entstand auch der sekundäre Alkohol **3t**. **3q** wurde aus dem Produktgemisch mittels Ethanol kristallin gewonnen; das Hydrochlorid von **3t** kristallisierte aus der Mutterlauge.

*O-Demethylierung von 3a,3b,3f,3g:*

Diese Verbindungen wurden nach Lit. [6] zu **4a,4b** bzw. **4f,4g** O-demethyliert.

<sup>1</sup> in Lit. [6] als Öl charakterisiert

## Reaktionen mit BrCN

Zur Lösung einer N-Methyl-Verbindung [**3p** (1.8 g, 4.5 mmol), **3q** (2.0 g, 4.5 mmol)] in 10 ml wasserfreiem Chloroform wurden 0.85 g BrCN in 20 ml Chloroform gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt, zur Trockene eingedampft und der ölige Rückstand aus Ethanol kristallisiert.

**Tabelle 1.** Physikalische und analytische Daten der dargestellten Verbindungen **2**, **3** und **4**

Nr.	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)	$\alpha_D^{25}$	Mikroanalyse gef.(ber.)		
				C%	H%	N%
<b>2c</b>	60	109–110	–155.0 <sup>[6]</sup>	73.64(73.62)	7.69(7.85)	3.10(3.30)
<b>2d</b>	66	133–134	–123.7 <sup>b</sup>	76.24(76.07)	7.64(7.45)	2.87(2.96)
<b>2e</b>	68	107–109	–75.1 <sup>c</sup>	73.39(73.31)	7.29(7.63)	3.48(3.42)
<b>2f</b>	72	139–140	–149.6 <sup>b</sup>	74.25(74.10)	8.37(8.07)	3.10(3.20)
<b>2g</b>	62	132–133	–147.1 <sup>b</sup>	73.62(73.67)	7.09(7.18)	3.39(3.44)
<b>3a</b>	94	Öl	–135.5 <sup>b</sup>	73.84(73.76)	8.52(8.48)	3.05(3.18)
<b>3b</b>	77	102–103 <sup>f</sup>	–84.8 <sup>b</sup>	76.38(76.03)	8.12(8.03)	2.75(2.86)
<b>3c</b>	92	86–88 <sup>k</sup>	–116.3 <sup>b</sup>	73.66(73.37)	8.67(8.29)	3.21(3.29)
<b>3d</b>	85	95–96 <sup>g</sup>	–177.3 <sup>b</sup>	74.20(74.13)	8.67(8.67)	3.17(3.09)
<b>3e</b>	75	72–74 <sup>h</sup>	–129.4 <sup>b</sup>	73.66(73.72)	8.06(7.86)	3.39(3.31)
<b>3f</b>	41	109–110	–111.7 <sup>[6]</sup>	74.58(74.80)	8.83(8.99)	2.75(2.90)
<b>3g</b>	54	Öl	–70.8 <sup>c</sup>	76.23(76.79)	8.30(8.54)	2.75(2.64)
<b>3h</b>	42	146–147	–84.2 <sup>a,e</sup>	68.86(69.15) <sup>a</sup>	8.65(8.41)	2.56(2.78)
<b>3i</b>	40	Öl	–97.8 <sup>b</sup>	74.97(75.10)	8.98(9.16)	2.64(2.83)
<b>3j</b>	49	159–160	–104.2 <sup>b</sup>	74.29(74.79)	8.66(8.45)	2.90(3.01)
<b>3k</b>	31	279–280 <sup>a</sup>	–128.3 <sup>[6]</sup>	73.58(73.37)	8.35(8.29)	3.12(3.28)
<b>3l</b>	33	172–174 <sup>a</sup>	–118.8 <sup>a,c</sup>	69.67(70.42) <sup>a</sup>	7.49(7.49)	2.71(2.74)
<b>3m</b>	27	268–270 <sup>a</sup>	–103.4 <sup>a,c</sup>	66.43(67.08) <sup>a</sup>	7.49(7.66)	3.18(3.13)
<b>3n</b>	29	164–165 <sup>a</sup>	–105.6 <sup>a,c</sup>	67.45(68.17) <sup>a</sup>	8.21(8.06)	2.86(2.95)
<b>3o</b>	41	184–185 <sup>a</sup>	–93.1 <sup>a,e</sup>	66.99(67.39) <sup>a</sup>	7.43(7.24)	3.00(3.15)
<b>3p</b>	77	141–142	–115.7 <sup>b</sup>	72.17(72.14)	8.28(8.33)	3.57(3.51)
<b>3q</b>	41	187–189	–109.6 <sup>b</sup>	74.01(73.42)	9.41(8.91)	3.24(3.17)
<b>3r</b>	80	201–202	–137.4 <sup>b</sup>	69.51(70.21)	7.26(7.37)	6.73(6.83)
<b>3s</b>	94	207–208	–118.7 <sup>b</sup>	70.90(71.64)	7.84(8.02)	5.93(6.19)
<b>3t</b>	29	90–93	–120.7 <sup>b</sup>	70.77(71.65)	8.11(8.11)	3.58(3.64)
<b>4a</b>	63	271–272 <sup>a</sup>	–126.2 <sup>[6]</sup>	73.30(73.38)	8.34(8.29)	3.21(3.29)
<b>4b</b>	41	255–256 <sup>a</sup>	–102.5 <sup>a,d</sup>	70.29(70.36) <sup>a</sup>	7.53(7.48)	2.68(2.74)
<b>4c</b>	74	213–214	–113.6 <sup>b</sup>	72.09(72.95)	7.96(8.09)	3.21(3.41)
<b>4d</b>	92	129–130 <sup>a</sup>	–74.6 <sup>a,e</sup>	67.54(68.17) <sup>a</sup>	7.92(8.06)	3.08(2.95)
<b>4e</b>	73	237–239 <sup>a</sup>	–111.6 <sup>a,c</sup>	67.22(67.39) <sup>a</sup>	7.10(7.24)	2.94(3.15)
<b>4f</b>	62	267–268 <sup>a</sup>	–115.8 <sup>[6]</sup>	74.39(74.48)	8.78(8.84)	3.07(3.00)
<b>4g</b>	46	263–264 <sup>a</sup>	–59.0 <sup>a,e</sup>	71.33(71.57) <sup>a</sup>	8.05(8.01)	2.39(2.53)
<b>4h</b>	75	237–238 <sup>a</sup>	–87.5 <sup>a,d</sup>	68.62(68.67) <sup>a</sup>	7.98(8.24)	2.76(2.86)
<b>4i</b>	68	250–251	–100.2 <sup>b</sup>	73.94(74.79)	9.18(9.00)	2.81(2.91)
<b>4j</b>	63	193–194	–81.2 <sup>c</sup>	73.87(74.46)	8.31(8.26)	2.84(3.10)
<b>4k</b>	55	287–289	–102.5 <sup>b</sup>	70.73(71.12)	7.97(7.87)	3.47(3.77)
<b>4l</b>	47	284–285	–86.4 <sup>b</sup>	71.67(72.59)	8.43(8.54)	3.15(3.39)

<sup>a</sup> Hydrochlorid; <sup>b</sup> CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1; <sup>c</sup> H<sub>2</sub>O, *c* = 1; <sup>d</sup> H<sub>2</sub>O, *c* = 0.4; <sup>e</sup> EtOH, *c* = 1; <sup>f</sup> aus Hexan; <sup>g</sup> aus Petrolether 40–70; <sup>h</sup> aus Methanol; <sup>k</sup> aus Diethylether

**Tabelle 2.** <sup>1</sup>H-NMR- und MS-Daten der synthetisierten Produkte **2**, **3** und **4**

Verbindung	<sup>1</sup> H-NMR-Daten (CDCl <sub>3</sub> )
<b>2c</b> C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>4</sub> (423.5) 423(75)[M <sup>+</sup> ], 382(100)	0.1–0.8 (m, 5H, <i>c</i> -Prop), 2.26 (s, 3H, 7 $\alpha$ -Ac), 3.43 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.86 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.48 (s, 1H, 5 $\beta$ -H), 6.55 (d, 1H, 1-H), 6.70 (d, 1H, 2-H)
<b>2d</b> C <sub>30</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>4</sub> (473.6) 473(8)[M <sup>+</sup> ], 382(100)	0.7 (m, 1H, H-8 $\alpha$ ), 2.25 (s, 3H, 7 $\alpha$ Ac), 3.42 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.87 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.47 (s, 1H, 5 $\beta$ -H), 6.55 (d, 1H, 1-H), 6.72 (d, 1H, 2-H), 7.2–7.3 (m, 5H, Ar)
<b>2e</b> C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>4</sub> (409.5) 409(100)[M <sup>+</sup> ]	0.7 (m, 1H, 8 $\alpha$ -H), 2.25 (s, 3H, 7 $\alpha$ -Ac), 3.45 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.85 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.50 (s, 1H, 5 $\beta$ -H), 5.1–5.31 (m, 2H, All), 5.65–5.80 (m, 1H, All), 6.60 (d, 1H, 1-H), 6.70 (d, 1H, 2-H)
<b>2f</b> C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>4</sub> (437.6) 437(70)[M <sup>+</sup> ], 369(100)	0.7 (m, 1H, H-8 $\alpha$ ), 1.64 (s, 3H, Me), 1.73 (s, 3H, Me), 2.25 (s, 3H, 7 $\alpha$ -Ac), 3.42 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.87 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.48 (s, 1H, 5 $\beta$ -H), 5.12 (t, 1H, All), 6.58 (d, 1H, 1-H), 6.73 (d, 1H, 2-H)
<b>2g</b> C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>4</sub> (407.5), 407(100)[M <sup>+</sup> ]	0.7 (m, 1H, 8 $\alpha$ -H), 2.21 (t, 1H, Prop), 2.26 (s, 3H, 7 $\alpha$ -Ac), 3.26 (d, 2H, Prop), 3.44 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.88 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.50 (s, 1H, 5 $\beta$ -H), 6.58 (d, 1H, 1-H), 6.47 (d, 1H, 2-H)
<b>3a</b> C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>4</sub> (439.6) 439(88)[M <sup>+</sup> ], 390(100)	0.1–0.8 (m, 5H, <i>c</i> -Prop), 1.18 (s, 3H, Me), 1.37 (s, 3H, Me), 3.54 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.88 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.42 (d, 1H, 5 $\beta$ -H), 5.1 (s, 1H, 20-OH), 6.54 (d, 1H, 1-H), 6.72 (d, 1H, 2-H)
<b>3b</b> C <sub>31</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>4</sub> (489.6) 489(3)[M <sup>+</sup> ], 398(100)	0.7 (m, 1H, 8 $\alpha$ -H), 1.13 (s, 3H, 20-Me), 1.34 (s, 3H, 20-Me), 3.53 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.87 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.39 (d, 1H, 5 $\beta$ -H), 5.04 (s, 1H, 20-OH), 6.54 (d, 1H, 1-H), 6.72 (d, 1H, 2-H), 7.1–7.3 (m, 5H, Ar)
<b>3c</b> C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>4</sub> (425.6) 425(100)[M <sup>+</sup> ]	0.74 (m, 1H, 8 $\alpha$ -H), 1.20 (s, 3H, 20-Me), 1.38 (s, 3H, 20-Me), 3.55 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.87 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.40 (d, 1H, 5 $\beta$ -H), 5.05 (s, 1H, 20-OH), 5.05–5.25 (m, 2H, All), 5.78–5.90 (m, 1H, All), 6.55 (d, 1H, 1-H), 6.72 (d, 1H, 2-H)
<b>3d</b> C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>4</sub> (453.6) 453(71)[M <sup>+</sup> ], 394(100)	0.75 (m, 1H, 8 $\alpha$ -H), 1.20 (s, 3H, 20-Me), 1.38 (s, 3H, 20-Me), 1.65 (s, 3H, Me), 1.75 (s, 3H, Me), 3.54 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.88 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.40 (d, 1H, 5 $\beta$ -H), 5.08 (s, 1H, 20-OH), 5.15 (t, 1H, All), 6.55 (d, 1H, 1-H), 6.73 (d, 1H, 2-H)
<b>3e</b> C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>4</sub> (423.5) 423(38)[M <sup>+</sup> ], 390(100)	0.8 (m, 1H, 8 $\alpha$ -H), 1.20 (s, 3H, 20-Me), 1.38 (s, 3H, 20-Me), 2.24 (t, 1H, Prop), 3.30 (d, 2H, Prop), 3.54 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.87 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.42 (d, 1H, 5 $\beta$ -H), 5.05 (s, 1H, 20-OH), 6.57 (d, 1H, 1-H), 6.75 (d, 1H, 2-H)
<b>3f</b> C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>4</sub> (481.6) 481(8)[M <sup>+</sup> ], 392(100)	0.1–0.7 (m, 5H, <i>c</i> -Prop), 1.03 (s, 9H, 20- <i>t</i> -Bu), 1.35 (s, 3H, 20-Me), 3.55 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.88 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.44 (d, 1H, 5 $\beta$ -H), 5.92 (s, 1H, 20-OH), 6.55 (d, 1H, 1-H), 6.72 (d, 1H, 2-H)
<b>3g</b> C <sub>34</sub> H <sub>45</sub> NO <sub>4</sub> (531.7) 474(5), 440(95), 207(100), [M <sup>+</sup> ] nicht detektierbar	0.7 (m, 1H, 8 $\alpha$ -H), 1.00 (s, 9H, 20- <i>t</i> -Bu), 1.32 (s, 3H, 20-Me), 3.53 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.86 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.42 (d, 1H, 5 $\beta$ -H), 5.90 (s, 1H, 20-OH), 6.56 (d, 1H, 1-H), 6.73 (d, 1H, 2-H), 7.15–7.33 (m, 5H, Ar)
<b>3h</b> C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>4</sub> (467.6) 467(5)[M <sup>+</sup> ], 387(100)	0.7 (m, 1H, 8 $\alpha$ -H), 1.03 (s, 9H, 20- <i>t</i> -Bu), 1.35 (s, 3H, 20-Me), 3.54 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.87 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.43 (d, 1H, 5 $\beta$ -H), 5.06–5.28 (m, 2H, All), 5.68–5.88 (m, 1H, All), 5.93 (s, 1H, 20-OH), 6.56 (d, 1H, 1-H), 6.70 (d, 1H, 2-H)
<b>3i</b>	0.7 (m, 1H, 8 $\alpha$ -H), 1.02 (s, 9H, 20- <i>t</i> -Bu), 1.33 (s, 3H, 20-Me),

(Fortsetzung)

Tabelle 2. (Fortsetzung)

Verbindung	<sup>1</sup> H-NMR-Daten (CDCl <sub>3</sub> )
C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> NO <sub>4</sub> (495.7) 495(15)[M <sup>+</sup> ], 406(100)	1.64 (s, 3H, Me), 1.73 (s, 3H, Me), 3.53 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.84 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.40 (d, 1H, 5β-H), 5.14 (t, 1H, All), 5.90 (s, 1H, 20-OH), 6.55 (d, 1H, 1-H), 6.70 (d, 1H, 2-H)
<b>3j</b> C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>4</sub> (465.6) 465(4)[M <sup>+</sup> ], 376(100)	0.75 (m, 1H, 8α-H), 1.03 (s, 9H, 20- <i>t</i> -Bu), 1.35 (s, 3H, 20-Me), 2.20 (t, 1H, Prop), 3.30 (d, 2H, Prop), 3.54 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.88 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.44 (d, 1H, 5β-H), 5.92 (s, 1H, 20-OH), 6.57 (d, 1H, 1-H), 6.72 (d, 1H, 2-H)
<b>3k</b> C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>4</sub> (425.6) 425(55)[M <sup>+</sup> ], 384(100)	0.1–0.8 (m, 5H, <i>c</i> -Prop), 1.24 (d, 3H, 20-Me), 3.43 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.87 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.34 (m, 1H, 20-H), 4.42 (d, 1H, 5β-H), 6.55 (d, 1H, 1-H), 6.70 (d, 1H, 2-H)
<b>3l</b> C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>4</sub> (475.6) 384(100), [M <sup>+</sup> ] nicht detektierbar	0.70 (m, 1H; 8α-H), 1.20 (d, 3H, 20-Me), 3.43 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.87 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.33 (m, 1H, 20-H), 4.40 (d, 1H, 5β-H), 6.55 (d, 1H, 1-H), 6.70 (d, 1H, 2-H), 7.12–7.34 (m, 5H, Ar)
<b>3m</b> C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>4</sub> (411.5) 411(100)[M <sup>+</sup> ]	0.7 (m, 1H, 8α-H), 1.24 (d, 3H, 20-Me), 3.44 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.87 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.33 (m, 1H, 20-H), 4.42 (d, 1H, 5β-H), 5.06–5.26 (m, 2H, All), 5.70–5.90 (m, 1H, All), 6.56 (d, 1H, 1-H), 6.72 (d, 1H, 2-H)
<b>3n</b> C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>4</sub> (439.6) 439(90)[M <sup>+</sup> ], 371(100)	0.70 (m, 1H, 8α-H), 1.24 (d, 3H, 20-Me), 1.66 (s, 3H, Me), 1.74 (s, 3H, Me), 3.43 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.87 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.33 (m, 1H, 20-H), 4.42 (d, 1H, 5β-H), 5.15 (t, 1H, All), 6.56 (d, 1H, 1-H), 6.72 (d, 1H, 2-H)
<b>3o</b> C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>4</sub> (409.5) 409(100)[M <sup>+</sup> ]	0.74 (m, 1H, 8α-H), 1.24 (s, 3H, 20-Me), 2.24 (t, 1H, Prop), 3.30 (d, 2H, Prop), 3.44 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.87 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.35 (m, 1H, 20-H), 4.43 (d, 1H, 5β-H), 6.57 (d, 1H, 1-H), 6.73 (d, 1H, 2-H)
<b>3p</b> C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>4</sub> (399.5) 399(68)[M <sup>+</sup> ], 366(100)	0.75 (m, 1H, 8α-H), 1.20 (s, 3H, 20-Me), 1.35 (s, 3H, 20-Me), 2.30 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 3.55 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.90 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.40 (d, 1H, 5β-H), 5.10 (s, 1H, 20-OH), 6.58 (d, 1H, 1-H), 6.70 (d, 1H, 2-H)
<b>3q</b> C <sub>27</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>4</sub> (441.6) 441(4)[M <sup>+</sup> ], 352(100)	0.75 (m, 1H, 8α-H) 1.03 (s, 9H, 20- <i>t</i> -Bu), 1.35 (s, 3H, 20-Me), 2.28 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 3.54 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.88 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.43 (d, 1H, 5β-H), 5.94 (s, 1H, 20-OH), 6.55 (d, 1H, 1-H), 6.72 (d, 1H, 2-H)
<b>3r</b> C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (410.5) 410(31)[M <sup>+</sup> ], 323(100)	0.74 (m, 1H, 8α-H), 1.20 (s, 3H, 20-Me), 1.38 (s, 3H, 20-Me), 3.54 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.88 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.40 (d, 1H, 5β-H), 4.93 (s, 1H, 20-OH), 6.63 (d, 1H, 1-H), 6.78 (d, 1H, 2-H)
<b>3s</b> C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (452.6) 452(4)[M <sup>+</sup> ], 363(100)	0.70 (m, 1H, 8α-H), 1.04 (s, 9H, 20- <i>t</i> -Bu), 1.35 (s, 3H, 20-Me), 3.54 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.87 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.43 (d, 1H, 5β-H), 5.78 (s, 1H, 20-OH), 6.64 (d, 1H, 1-H), 6.78 (d, 1H, 2-H)
<b>3t</b> C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>4</sub> (385.5) 385(100)[M <sup>+</sup> ]	0.73 (m, 1H, 8α-H), 1.23 (d, 3H, 20-Me), 2.32 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 3.43 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 3.87 (s, 3H, 3-OCH <sub>3</sub> ), 4.35 (m, 1H, 20-H), 4.43 (d, 1H, 5β-H), 6.57 (d, 1H, 1-H), 6.73 (d, 1H, 2-H)
<b>4a</b> C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>4</sub> (425.6) 425(83)[M <sup>+</sup> ], 392(100)	0.1–0.8 (m, 5H, <i>c</i> -Prop), 1.20 (s, 3H, 20-Me), 1.38 (s, 3H, 20-Me), 3.53 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 4.42 (d, 1H, 5β-H), 4.96 (s, 1H, 3-OH), 5.09 (s, 1H, 20-OH), 6.50 (d, 1H, 1-H), 6.70 (d, 1H, 2-H)

(Fortsetzung)

Tabelle 2. (Fortsetzung)

Verbindung	<sup>1</sup> H-NMR-Daten (CDCl <sub>3</sub> )
<b>4b</b> C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>4</sub> (475.6) 384(100) [M <sup>+</sup> ] nicht detektierbar	0.75 (m, 1H, 8α-H), 1.13 (s, 3H, 20-Me), 1.35 (s, 3H, 20-Me), 3.52 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 4.40 (d, 1H, 5β-H), 5.13 (s, 1H, 20-OH), 5.38 (s, 1H, 3-OH), 6.50 (d, 1H, 1-H), 6.70 (d, 1H, 2-H), 7.13–7.32 (m, 5H, Ar)
<b>4c</b> C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>4</sub> (411.5) 411(48)[M <sup>+</sup> ], 378(100)	0.75 (m, 1H, 8α-H), 1.20 (s, 3H, 20-Me), 1.37 (s, 3H, 20-Me), 3.53 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 4.43 (d, 1H, 5β-H), 4.82 (s, 1H, 3-OH), 5.03–5.25 (m, 2H, All), 5.70–5.90 (m, 1H, All), 6.54 (d, 1H, 1-H), 6.72 (d, 1H, 2-H)
<b>4d</b> C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>4</sub> (439.6) 439(44)[M <sup>+</sup> ], 383(100)	0.74 (m, 1H, 8α-H), 1.20 (s, 3H, 20-Me), 1.37 (s, 3H, 20-Me), 1.65 (s, 3H, Me), 1.75 (s, 3H, Me), 3.52 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 4.42 (d, 1H, 5β-H), 5.08 (s, 1H, 20-OH), 5.15 (m, 1H, All), 6.52 (d, 1H, 1-H), 6.70 (d, 1H, 2-H), 8.02 (s, 1H, 3-OH)
<b>4e</b> C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>4</sub> (409.5) 409(29)[M <sup>+</sup> ], 376(100)	0.78 (m, 1H, 8α-H), 1.20 (s, 3H, 20-Me), 1.38 (s, 3H, 20-Me), 2.24 (t, 1H, Prop), 3.30 (d, 2H, Prop), 3.54 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 4.42 (d, 1H, 5β-H), 5.16 (s, 1H, 20-OH), 5.55 (s, 1H, 3-OH), 6.52 (d, 1H, 1-H), 6.73 (d, 1H, 2-H)
<b>4f</b> C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>4</sub> (467.3) 467(12)[M <sup>+</sup> ], 378(100)	0.1–0.8 (m, 5H, c-Prop), 1.04 (s, 9H, 20- <i>t</i> -Bu), 1.36 (s, 3H, 20-Me), 3.53 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 4.46 (d, 1H, 5β-H), 4.82 (1H, 3-OH), 5.90 (s, 1H, 20-OH), 6.50 (d, 1H, 1-H), 6.70 (d, 1H, 2-H)
<b>4g</b> C <sub>33</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>4</sub> (517.7) 426(100), [M <sup>+</sup> ] nicht detektierbar	0.70 (m, 1H, 8α-H), 1.00 (s, 9H, 20- <i>t</i> -Bu), 1.32 (s, 3H, 20-Me), 3.52 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 4.45 (d, 1H, 5β-H), 4.64 (s, 1H, 3-OH), 5.84 (s, 1H, 20-OH), 6.53 (d, 1H, 1-H), 6.72 (d, 1H, 2-H), 7.15–7.35 (m, 5H, Ar)
<b>4h</b> C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>4</sub> (453.6) 453(10)[M <sup>+</sup> ], 364(100)	0.70 (m, 1H, 8α-H), 1.03 (s, 9H, 20- <i>t</i> -Bu), 1.35 (s, 3H, 20-Me), 3.54 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 4.46 (d, 1H, 5β-H), 4.85 (s, 3-OH, 1H), 5.05–5.28 (m, 2H, All), 5.66–5.86 (m, 1H, All), 5.88 (s, 1H, 20-OH), 6.52 (d, 1H, 1-H), 6.70 (d, 1H, 2-H)
<b>4i</b> C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>4</sub> (481.7) 481(12)[M <sup>+</sup> ], 393(100)	0.70 (m, 1H, 8α-H), 1.05 (s, 9H, 20- <i>t</i> -Bu), 1.35 (s, 3H, 20-Me), 1.60 (s, 3H, Me), 1.70 (s, 3H, Me), 3.52 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 4.45 (d, 1H, 5β-H), 4.80 (s, 1H, 3-OH), 5.15 (t, 1H, All), 5.85 (s, 1H, 20-OH), 6.55 (d, 1H, 1-H), 6.70 (d, 1H, 2-H)
<b>4j</b> C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>4</sub> (451.6) 451(8)[M <sup>+</sup> ], 362(100)	0.73 (m, 1H, 8α-H), 1.04 (s, 9H, 20- <i>t</i> -Bu), 1.35 (s, 3H, 20-Me), 2.23 (t, 1H, Prop), 3.30 (d, 2H, Prop), 3.54 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 4.44 (d, 1H, 5β-H), 4.58 (s, 1H, 3-OH), 5.83 (s, 1H, 20-OH), 6.53 (d, 1H, 1-H), 6.72 (d, 1H, 2-H)
<b>4k<sup>a</sup></b> C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>4</sub> (371.5) 371(25)[M <sup>+</sup> ], 338(100)	0.55 (m, 1H, 8α-H), 1.14 (s, 3H, 20-Me), 1.27 (s, 3H, 20-Me), 3.40 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 4.28 (d, 1H, 5β-H), 4.42 (s, 1H, 20-OH), 6.42 (d, 1H, 1-H), 6.58 (d, 1H, 2-H), 8.96 (s, 1H, 3-OH)
<b>4l<sup>a</sup></b> C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>4</sub> (413.5) 412(6)[M <sup>+</sup> ], 338(100)	0.55 (m, 1H, 8α-H), 0.98 (s, 9H, 20- <i>t</i> -Bu), 1.27 (s, 3H, 20-Me), 3.46 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ), 4.34 (d, 1H, 5β-H), 5.54 (s, 1H, 20-OH), 6.42 (d, 1H, 1-H), 6.58 (d, 1H, 2-H), 9.00 (s, 1H, 3-OH)

<sup>a</sup> in DMSO-d<sub>6</sub>; Abkürzungen: c-Prop = Cyclopropyl Protonen, Ar = aromatische Protonen, All = Protonen der Allylgruppe, Prop = Protonen der Propargylgruppe

**4k** und **4l** wurde aus **3r** bzw. **3s** nach der in Lit. [6] für die O-Demethylierung angegebenen Arbeitsweise hergestellt.

#### *N-Alkylierungen*

Ein Gemisch von **4i** (2.3 g, 5.5 mmol) oder **4k** (2.0 g, 5.5 mmol), 15 ml wasserfreiem Dimethylformamid, 1.4 g NaHCO<sub>3</sub> und 6.1 mmol Alkenylbromid (Allylbromid, 3,3-Dimethylallylbromid) oder Alkinylbromid (Propargylbromid) wurde 20 h bei 90–95 °C gerührt. Nach Filtration wurde das Dimethylformamid im Vakuum verdampft, der Rückstand in Wasser suspendiert, mit Ammoniak-Lösung alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten CHCl<sub>3</sub>-Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung und mit Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das erhaltene Öl wurde aus Ethanol kristallisiert (**4c**, **4i**, **4j**) oder wenn es nicht kristallisierte, mit gesättigtem ethanolischem Chlorwasserstoff versetzt, wobei die Hydrochloride der entsprechenden Verbindungen (**4d–4h**) auskristallisierten.

#### *Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat (PCC)*

Eine Mischung von 10.8 g **3t** (28 mmol), 88 ml Dichlormethan und 5.1 g Pyridiniumchlorochromat wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die erhaltene Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und über 200 g Kieselgel abgesaugt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Ausbeute: 8.8 g (83%) gelbes Öl, das laut Dünnschichtchromatographie homogen war. Das erhaltene Produkt war laut <sup>1</sup>H-NMR und MS mit **2a** identisch.

#### *O-Demethylierung von 3f mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL)*

Eine Lösung von 2.5 g **3f** (5.2 mmol) in 30 ml wasserfreiem Toluol wurde in 10 min bei Raumtemperatur unter Rühren in einem trockenem Stickstoffstrom zu 30 ml DIBAL (1 M in Dichlormethan) getropft. Nach 3 h Erhitzen unter Rückfluß wurde das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit 3 ml Ethanol und anschließend mit 3 ml Ethanol/Wasser 1:1 (v/v) zersetzt. Zu diesem Gemisch wurde 8 ml Ammoniaklösung gegeben. Es wurde mit Chloroform extrahiert und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 20 ml Ethanol aufgenommen und mit Aktivkohle zum Sieden erhitzt. Das Filtrat wurde abgekühlt (0–5 °C) und mit ethanolischer Chlorwasserstofflösung angesäuert, wobei das Hydrochlorid von **4f** auskristallisierte. Ausbeute: 1.95 g (80%).

## Dank

Diese Arbeit wurde teilweise durch den Landesfonds für Wissenschaftliche Forschung (OTKA I/3 1722) unterstützt. Die Autoren sind Frau J. Nagy und Frau J. Kabai für ihre technische Mitarbeit zu Dank verpflichtet.

## Literatur

- [1] Bentley K. W., Hardy D. G. (1967) *J. Am. Chem. Soc.* **89**: 3267
- [2] Bentley K. W. (1971) *The Morphine Alkaloids* In: Manske R. H. F. (ed.) *The Alkaloids (Chem. and Physiology)*, Vol. XIII, Chapter 1. Academic Press, New York London, pp. 75–163
- [3] Maat L. (1990) *Novel Thebainlike Morphinan-dienes and their Diels-Alder Adducts*. In: Pham P. T. K., Rice K. (eds.) *Drugs of Abuse: Chemistry, Pharmacology, Immunology, and AIDS*. NIDA Research Monograph 96, pp. 35–49
- [4] Paton, D. M. (1977) *Drugs Future* **2**(9): 570
- [5] Heel R. C., Brogden R. N., Speight T. M., Avery G. S. (1979) *Drugs* **17**(2): 81

- [6] Marton J., Szabó Z., Hosztafi S. (1993) Liebigs Ann. Chem. 915
- [7] Bentley K. W. (1968) Brit. Pat. 1,136,214, Chem. Abstr. **1969** (70): 78218s
- [8] Bentley K. W., Hardy D. G., Meek B. (1967) J. Am. Chem. Soc. **89**: 3273
- [9] Bentley K. W., Hardy D. G., Meek B. (1967) J. Am. Chem. Soc. **89**: 3293
- [10] Hilscher J.-C. (1976) Chem. Ber. **109**: 1208
- [11] Saxena N. (1985) IN 156, 632, Chem. Abstr. **1987** (106): 5299w

*Received January 27, 1994. Accepted (revised) March 10, 1994*