

Die katalytische Hydrierung von 14-Brom-codeinon-dimethylacetal*

Von

W. Fleischhacker und H. Markut**

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 21. Oktober 1970)

The Catalytic Hydrogenation of 14-Bromo-codeinone Dimethyl Acetal

The palladium-catalyzed hydrogenation of **2 a** mainly leads to the new dimeric compounds **6**, **7** and **8**, beside **3 b**, **9**, and **10**. The yield of dimeric compounds is decreased by increasing the volume of the solvent. Under certain conditions **9** in 87% yield is formed. The structures and the configuration on C-7 of **3 b**, **6**, **7**, and **8** are also derived.

Die katalytische Hydrierung von 14-Brom-codeinon-dimethylacetal (**2 a**) liefert in erster Linie die drei dimeren Neopinon-acetale **6**, **7** und **8**, sowie Neopinon-dimethylacetal (**3 b**), Dihydro-codeinon-dimethylacetal (**9**) und (7*R*)-7-Hydroxy-neopinon-dimethylacetal (**10**). Die Ausbeuten an Dimeren nehmen bei Vergrößerung des Reaktionsvolumens ab. Bei einer besonderen Ausführung der Hydrierung ist **9** in 87proz. Ausbeute zugänglich. Die Strukturen und die Konfiguration an C-7 von **6**, **7**, **8** und **3 b** werden bewiesen und einige Umwandlungsprodukte beschrieben.

1. Einleitung

Das beim Umsatz von Thebain (**1**) mit Bromacetamid in absol. Methanol entstehende Addukt^{1, 2, 3} stellt eine Schlüsselsubstanz zur Darstellung der mannigfaltigsten Verbindungen der Codeinon-¹, Neopinon-^{4, 5} und Indolinocodeinon-Reihe⁶ dar. Während ursprünglich¹

* Unserem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. F. Vieböck, mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

** Aus der Dissertation H. Markut, Univ. Wien 1971.

¹ V. Klintz, Dissertation Univ. Wien 1944.

² Österr. Pat. 162 928 (1949).

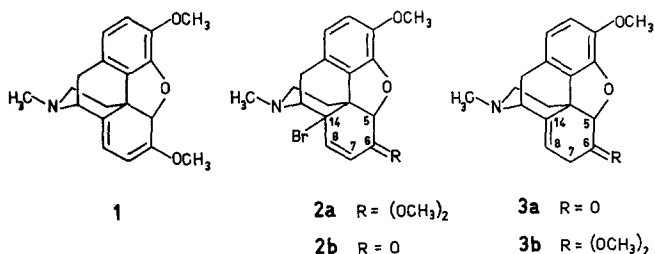
³ W. Fleischhacker, F. Vieböck und F. Zeidler, Mh. Chem. **101**, 1215 (1970).

⁴ G. Heinisch, V. Klintz und F. Vieböck, Mh. Chem. **102**, 530 (1971).

⁵ W. Fleischhacker, Mh. Chem. **102**, 558 (1971).

⁶ W. Reusser und F. Vieböck, in Vorbereitung.

die Strukturen eines 7-Brom-neopinin-dimethylketals bzw. 14-Brom-codeinon-dimethylketals (**2 a**) zur Diskussion standen, wurde später durch Untersuchung des chemischen Verhaltens⁷, durch das IR-Spektrum des zugehörigen Ketons (**2 b**)^{3, 8} sowie durch das NMR-Spektrum³ bewiesen, daß dem Produkt die Formel **2 a** zukommt.



Durch saure Hydrolyse der Acetalgruppierung ist das 14-Brom-codeinon (**2 b**) leicht zugänglich, dessen Reduktion bereits *Vieböck* und *Zaluckyj*⁹ eingehend untersucht haben. Sie erhielten mit verschiedenartigen Reduktionsmitteln das zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannte Neopinin (**3 a**) in Ausbeuten von 54—78%; auch die katalyt. Hydrierung von **2 b** ergab **3 a**. *Conroy*⁸ konnte bei der Hydrierung mit Pd-Aktivkohle in Chloroform/Methanol **3 a** aus **2 b** in Ausbeuten von 81—86% gewinnen.

Die hydrogenolytische Abspaltung des Broms aus **2 b** ist also mit einer Wanderung der Doppelbindung von Stellung 7.8 nach 8.14 und damit aus der Konjugation zur Carbonylgruppe verbunden.

Krausz und *Rüll*¹⁰ gelangten durch katalyt. Hydrierung von **2 b** in Benzol, Methanol und Triäthylamin zu einem ganz anderen Resultat, wobei besonders auffällt, daß Neopinin (**3 a**) nicht einmal als Nebenprodukt gewonnen werden konnte, da die Hydrierung unter diesen Bedingungen offenbar weitergeht. Dies ist um so erstaunlicher, als das Lösungsmittelgemisch fast zu 75% aus Benzol besteht, das im allgemeinen als Katalysatorgift gilt¹¹.

18 g **2 b** in einer Mischung aus 200 ml Benzol, 70 ml Methanol und 8 ml Triäthylamin nahmen bei Raumtemp. unter Normaldruck nach Zugabe von 5 g Pd/C in 4.5 Std. 2900 ml H₂ auf, was einem Verbrauch von etwa 2.4 Mol entspricht. Durch Chromatographie an Aluminium-

⁷ H. Bach, Dissertation Univ. Wien 1965.

⁸ H. Conroy, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 5960 (1955).

⁹ T. Zaluckyj, Dissertation Univ. Wien 1945.

¹⁰ F. Krausz und T. Rüll, Bull. Soc. chim. France **1960**, 2148.

¹¹ F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen, Enke, Stuttgart 1965, S. 36.

oxid konnten daraufhin 3227 mg Dihydrocodeinon, 1200 mg Dihydrocodein, 580 mg Codein, 800 mg Thebainon A, 350 mg Dihydrothebainon und schließlich eine kleine Menge Thebainon B als Pikrat isoliert werden. Die Hydrierung in Gegenwart von Äthylpiperidin an Stelle von Triäthylamin ergab Codeinon neben weiter nicht identifizierten phenolischen Produkten. Nur bei Verwendung von Pyridin oder Dimethylanilin soll Neopinon entstehen. Ersetzt man in der ursprünglichen Anordnung die Palladium-Kohle durch Raney-Nickel, dann erhält man Dihydrocodeinon neben durch Öffnung der Ätherbrücke gebildeten Phenolen. Schließlich wurde **2 b** noch mit LiAlH_4 in Benzol/Äther umgesetzt, wobei Neopin entstand.

Das Ziel der vorliegenden Publikation war nun die Untersuchung der katalyt. Hydrierung von 14-Brom-codeinon-dimethylacetal (**2 a**) unter verschiedenen Bedingungen.

2. Eigene experimentelle Ergebnisse

2.1. Reaktionsbedingungen

Bei der hydrogenolytischen Abspaltung von Brom aus **2 a** wird 1 Mol HBr frei, so daß zur Vermeidung einer auch nur partiellen Acetalverseifung stets 1 Mol Lauge zum Reaktionsansatz gegeben wurde.

Es hat sich allerdings gezeigt, daß die Hydrierung ohne Alkalizusatz zu dem praktisch gleichen qualitativen und quantitativen Resultat führt, da die Basizität von **2 a** (und der Reaktionsprodukte) zur Säurebindung hinreicht.

Als Lösungsmittel erwies sich nur Methanol als geeignet; in Äthylacetat bzw. Chloroform⁸, in denen **2 a** viel besser löslich ist als in Methanol, erfolgte keine Wasserstoff-Aufnahme.

2.2. Katalysatoren

Neben 10proz. Palladium-Aktivkohle wurde auch 5proz. Pd-BaSO_4 eingesetzt, wobei sich jedoch weder bei der Art noch bei der Menge der Produkte nennenswerte Unterschiede ergaben. Zum gleichen Ergebnis wie das Schütteln in H_2 -Atmosphäre führte die portionenweise Zugabe von NaBH_4 zu einer Suspension von **2 a** und Pd/C in Methanol in einem offenen Gefäß¹²; allerdings kommt es zu einer geringfügigen Erhöhung des Anteils von **10**.

2.3. Reaktionsprodukte

Die katalyt. Hydrierung von **2 a** liefert 6 Substanzen, wenn man von 3 Nebenprodukten, die nur in einer Ausbeute von je etwa 0.5% anfallen, absieht. **6**, das in Methanol schwerlöslich ist, kristallisiert nach

¹² R. Egli, Helv. chim. Acta **51**, 2090 (1968).

dem Aufarbeiten direkt aus dem Basengemisch aus, während die anderen Verbindungen durch präparative Schichtchromatographie getrennt werden.

Von diesen sechs Basen war bisher nur das Dihydro-codeinon-dimethylketal (**9**) bekannt¹³. Neu sind Neopinon-dimethylketal (**3 b**) und (7*R*)-7-Hydroxy-neopinon-dimethylketal (**10**)¹⁴ sowie die drei durch Dimerisierung gebildeten Produkte (7*S*:7'*S*)-(7.7')-Bi(neopinon-yl)-bis-dimethylketal (**6**), (7*R*:7'*S*)-(7.7')-Bi(neopinon-yl)-bis-dimethylketal (**7**) und (7*R*:7'*R*)-(7.7')-Bi(neopinon-yl)-bis-dimethylketal (**8**).

Schon die ersten orientierenden Versuche zur Hydrierung von **2 a** zeigten, daß zwar immer ein Gemisch der gleichen Substanzen entsteht, jedoch die Ausbeuten an den einzelnen Komponenten von der Lösungsmittelmenge abhängig sind: Vergrößerung des Volumens führte zu erhöhter Ausbeute an den monomeren Produkten **3 b**, **9** und **10** auf Kosten der dimeren Verbindungen **6**, **7** und **8** (Tab. 1).

Tabelle 1. Ausbeuten und Wasserstoff-Verbrauch bei der katalyt. Hydrierung von **2 a** in Abhängigkeit vom Reaktionsvolumen

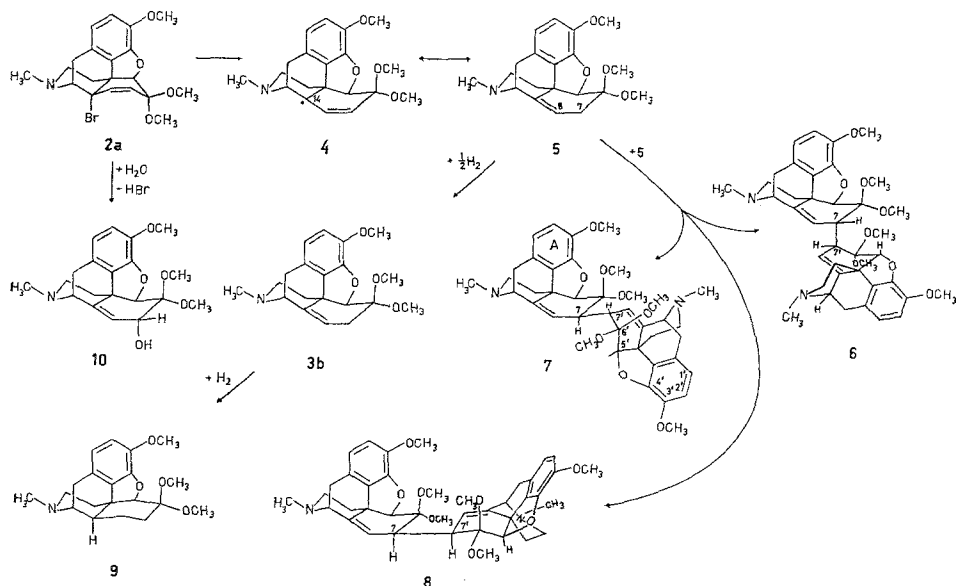
Reaktionsprodukte	10 mMol 2a in 60 ml Methanol „Reaktion 1“	10 mMol 2a in 600 ml Methanol „Reaktion 2“
6 } dimer	47.5%	38.7%
7 }	20.0%	15.0%
8 }	5.3%	3.0%
3b } monomer	15.0%	30.0%
9 }	3.5%	2.0%
10 }	1.4%	4.0%
H ₂ -Verbrauch	5.80 mMol	6.52 mMol

Untersuchungen über den genauen Reaktionsmechanismus sind im Gange; unsere Vorstellungen über den Ablauf der Hydrierung zeigt das Schema 1.

2 a erleidet offenbar am aktivierten Pd/C-Katalysator eine Abspaltung von Br[•], was gleichsam eine Umkehrung der Allylbromierung mit N-Brom-succinimid darstellt. Das resultierende C-14-Radikal (**4**) ist mesomer mit dem C-7-Radikal (**5**), das einerseits unter Bildung von **6**, **7** bzw. **8** dimerisiert, andererseits zu **3 b** reduziert werden kann. **3 b** wird in geringfügigem Ausmaß (2—3.5%) zu **9** weiterhydriert.

¹³ H. Rapoport, C. Lovell, H. Reist und M. Warren, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 1942 (1967).

¹⁴ W. Fleischhacker, Mh. Chem. **102**, 558 (1971).



Als Nebenprodukt tritt auch **10** auf, dessen Bildung aus **2 a** sich summarisch mit $+\text{H}_2\text{O}-\text{HBr}$ beschreiben läßt. Durch Abänderung der Reaktionsbedingungen konnte **10** als Hauptprodukt erhalten werden, worüber an anderer Stelle berichtet wird¹⁴.

Die Dimerisierung über das C-7-Radikal läßt drei Dimere erwarten, die sich nur in der Konfiguration an C-7 bzw. C-7' unterscheiden; alle drei konnten in kristallisierter Form gewonnen werden (**6**, **7** und **8**). Das Überwiegen von **6** bzw. die niedrige Ausbeute an **8** lassen sich dadurch erklären, daß das C-7 in **5** von der Unterseite (α -Seite, vgl. *, S. 574)¹⁵ besser zugänglich ist als von oben her (β -Seite). Es ist auch leicht einzusehen, daß in einer konzentrierteren Reaktionslösung die Dimerisierungsprodukte in höherer Ausbeute entstehen als in einer verdünnten.

Da die dimeren Verbindungen unter Verbrauch von nur 0.5 Mol H_2 pro Mol **2 a** entstehen, während die Bildung von **3 b** die Aufnahme von 1 Mol H_2 , die von **9** sogar von 2 Mol H_2 verursacht, nimmt bei Vergrößerung des Reaktionsvolumens auch der H_2 -Verbrauch zu (Tab. 1); daß **10** formal durch Hydrolyse, also ohne H_2 -Verbrauch gebildet wird, hat infolge der kleinen Ausbeuten nur geringfügigen Einfluß.

Jedenfalls war die Annahme naheliegend, daß bei extremer Verdünnung die Bildung der dimeren Produkte überhaupt unterbleibt. Als wir durch Zutropfen einer Lösung von **2 a** in Methanol zu einer vor-

¹⁵ U. Eppenberger, M. Warren und H. Rapoport, *Helv. chim. Acta* **51**, 381 (1968).

hydrierten Suspension des Katalysators in H₂-Atmosphäre die Konzentration von **2 a** stets sehr niedrig hielten, traten bei dieser „Reaktion 3“ die Dimeren nur in verschwindenden Mengen auf. Es wurde allerdings nicht nur das Brom hydrogenolytisch entfernt, sondern gleichzeitig auch die Doppelbindung im Ring C abgesättigt, so daß bei einem H₂-Verbrauch von 2.01 Mol das Dihydro-codeinon-dimethylketal (**9**)¹³ (87%) erhalten wurde, das auf diesem Wege relativ einfach zugänglich ist. Die Mutterlauge enthält **6** und **10**, wie durch *DC* gezeigt werden konnte.

2.3.1. Neopinon-dimethylketal (**3 b**)

Die Bildung von **3 b** aus **2 a** erfolgt durch Substitution von Brom durch Wasserstoff verbunden mit einer Wanderung der Doppelbindung von 7.8 nach 8.14, wie sie bereits *Zaluckyj*⁹ und *Conroy*⁸ bei der Darstellung von Neopinon (**3 a**) aus 14-Brom-codeinon (**2 b**) beobachtet haben.

Der Strukturbeweis wurde auf spektroskopischem und chemischem Weg erbracht. Im NMR-Spektrum tritt das Signal für das olefinische Proton an C-8 bei $\delta = 5.42$ als dublettisiertes Dublett auf; damit ist die Lage der Doppelbindung 8.14 bewiesen und die Codeinonstruktur (mit 2 olefinischen Protonen) ausgeschlossen.

Durch Verseifung der Acetalgruppierung mit 6*n*-HCl konnte Neopinon (**3 a**) gewonnen werden, das mit einem nach *Zaluckyj*⁹ dargestellten Produkt identisch ist.

Zur weiteren Charakterisierung der öligen Acetalbase **3 b** wurden das Methojodid (**3 b** · CH₃J) und das Methoperchlorat (**3 b** · CH₃ClO₄) dargestellt.

Das NMR-Spektrum von **3 b** · CH₃J ist insofern interessant, als der nunmehr quartäre Stickstoff eine beträchtliche Verschiebung der Signale der Protonen am C-8 und C-9 sowie in den N-Methylgruppen nach tieferem Feld bewirkt. Dem H-8 entspricht ein Triplett, das bei $\delta = 6.13$ ($J = 4$ Hz) zentriert ist und durch Kopplung mit den beiden Protonen am C-7 zustande kommt, die ihrerseits ein Dublett bei $\delta = 2.45$ ($J = 4$ Hz) verursachen. Diese Zuordnungen konnten durch Entkopplungsexperimente gesichert werden. Das Proton am C-9 erscheint als Dublett bei $\delta = 5.23$, das durch Kopplung mit dem H-10 β^* verur-

* Die Bezeichnung der relativen Stellung von Substituenten mit α und β wurde im Sinne eines Vorschlages von *Rapoport* et al.¹⁵ „in Analogie zur Steroidreihe“ übernommen. Sie ist entgegengesetzt zur Bezeichnungsweise von *Rüll*^{16, 17}, *Batterham* et al.¹⁸ und *Okuda* et al.¹⁹.

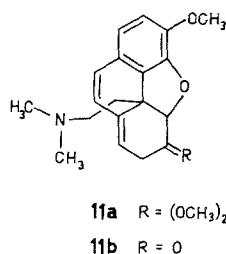
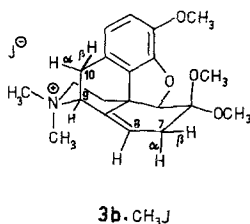
¹⁶ *T. Rüll*, Bull. Soc. chim. France **1963**, 586.

¹⁷ *T. Rüll* und *D. Gagnaire*, Bull. Soc. chim. France **1963**, 2189.

¹⁸ *T. Batterham*, *K. Bell* und *U. Weiss*, Austral. J. Chem. **18**, 1799 (1965).

¹⁹ *S. Okuda*, *S. Yamaguchi*, *Y. Kawazoe* und *K. Tsuda*, Chem. Pharm. Bull. Japan **12**, 104 (1964).

sacht wird. Die Kopplungskonstante ($J = 6$ Hz) ist mit dem Diederwinkel von etwa 25° in guter Übereinstimmung. Zwischen H-10 α * und H-9 ist keine Kopplung feststellbar, da der Diederwinkel 95° beträgt.



Der *Hofmann*abbau der quartären Salze führte zum öligen Neopinon-methin-dimethylketal (**11 a**)¹³, das ein gut kristallisierendes Perchlorat (**11 a** · HClO_4) bildet. Da es sich um ein β -Methin-acetal handelt, ist die Acetalgruppierung verhältnismäßig widerstandsfähig gegen Säure²⁰. Erwärmen mit 2*n*-HCl ergab das noch nicht beschriebene Neopinon-methin (**11 b**), das als Perchlorat gewonnen wurde.

2.3.2. Dihydro-codeinon-dimethylketal (**9**)¹³

Diese durch die „Reaktion 3“ in 87proz. Ausbeute erhältliche Substanz wurde durch Überführung in das entsprechende Keton und Vergleich mit authentischem Dihydro-codeinon identifiziert. Das NMR-Spektrum von **9** bestätigte das vollständige Fehlen von olefinischen Protonen.

Zu Vergleichszwecken wurde auch das entsprechende Methojodid (**9** · CH_3J) hergestellt.

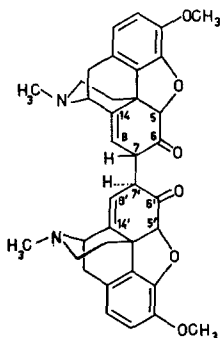
2.3.3. (7*S*: 7'*S*)-(7.7')-Bi(neopinon-yl)-bis-dimethylketal (**6**)

Die Substanz entsteht bei den Reaktionen 1 (47.5%) und 2 (38.7%) als Hauptprodukt. Bereits der hohe Schmelzpunkt ($284\text{--}286^\circ$) ließ vermuten, daß es sich um ein Dimerisierungsprodukt handelt; das Massenspektrum bewies das Molekulargewicht (684) und bestätigte eine osmometrische Bestimmung. Knapp vor Abschluß der Arbeiten wurde der Peak des Molekül-Ions mit Hochauflösung vermessen, wobei ein Wert von $m/e = 684.3310$ gefunden wurde (Ber. 684.3398).

Bemerkenswert ist der hohe Peak bei MZ 342, der auf eine Fragmentierung an der Verknüpfungsstelle der beiden Molekülhälften hinweist.

²⁰ C. Bertgen, W. Fleischhacker und F. Vieböck, Chem. Ber. **100**, 2992, 2995 (1967).

Im NMR-Spektrum fallen sämtliche Signale der korrespondierenden Protonen der beiden Molekülhälften zusammen. Daraus kann man schließen, daß durch die Dimerisierung ein Molekül mit einer zwei-zähligen Symmetrieachse entstanden ist, bei dem die Verknüpfung der beiden Komponenten nicht nur über das gleiche C-Atom, sondern auch mit gleicher Konfiguration erfolgt sein muß.

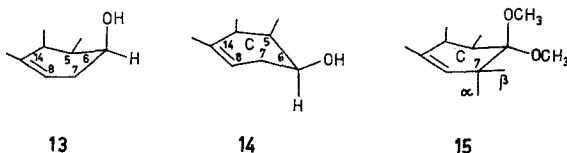


12

Da aus dem IR-Spektrum des zugehörigen Ketons (12), das nach saurer Hydrolyse als Perchlorat gewonnen werden konnte, eindeutig hervorgeht, daß sich in α,β -Stellung zu den Ketogruppen keine Doppelbindungen befinden, ist deren Lage in 8.14 bzw. 8'.14' fixiert. Als Verknüpfungsstellen kommen also nur die C-Atome 7 und 8 in Frage. Das NMR-Spektrum weist ein Dublett bei $\delta = 5.20$ auf, das sich eindeutig den olefinischen Protonen an C-8 bzw. C-8' zuordnen läßt. Diese koppeln jeweils mit den H an C-7 bzw. C-7', deren Signal als Dublett bei $\delta = 3.13$ durch Spinentkopplung erkannt werden konnte. Da einerseits die Integration des Signals von H-7 und H-7' und andererseits die dublettische Aufspaltung des Signals von H-8 und H-8' das Vorhandensein von nur je *einem* H an C-7 bzw. C-7' anzeigen, ergibt sich eindeutig, daß die Verknüpfungsstelle nur C-7 bzw. C-7' sein kann. Eine Kopplung H-7 mit H-7' tritt wegen der völligen Gleichwertigkeit der beiden Protonen nicht auf.

Bei den $\Delta^8(14)$ -Derivaten der Morphin-Reihe, deren bekanntester Vertreter das Neopin ist, wären für den Ring C die beiden in den Teilformeln **13** und **14** dargestellten Konformationen denkbar. Die Betrachtung der *Dreidungsmodelle* zeigt, daß **14** gespannter ist und besonders auf die Valenz 9.10 ein starker Zug ausgeübt wird. NMR-Studien, die von Rüll¹⁶ und Okuda et al.¹⁹ unabhängig voneinander durchgeführt wurden, haben eindeutig ergeben, daß im Neopin und auch dem am C-6 epimeren Iso-neopin die Konfor-

mation des Ringes C der Darstellung **13** entspricht, was durch eine Untersuchung von *Batterham* et al.¹⁸ nochmals bestätigt wurde.



Es besteht daher kein Zweifel, daß auch in **6** dem Ring C in beiden Molekülhälften die in **13** bzw. **15** dargestellte Konformation zukommt. Wie die Neopinon-dimethylketal-Teilformel **15** zeigt, ist eine Verknüpfung an C-7 grundsätzlich über die α - bzw. β -Valenzen möglich. Das NMR-Spektrum von **6**, das — wie schon vorher erwähnt — durch das Zusammenfallen aller korrespondierenden Signale charakterisiert ist, kann nur mit einer $\alpha\alpha'$ - oder $\beta\beta'$ -Verknüpfung in Einklang gebracht werden.

Die Entscheidung kann durch die Kopplungskonstante der Protonen an C-7 und C-8 getroffen werden. Eine $\alpha\alpha'$ -Verknüpfung ließe eine Kopplung $J_{7,8} \approx 6$ Hz erwarten, da der Diederwinkel am *Dreiding*-modell etwa 30° beträgt^{21, 18}. Im NMR-Spektrum von **6** kann man eine Kopplungskonstante $J_{7,8} = 5.5$ Hz ablesen, während das NMR-Spektrum von **8** eine wesentlich kleinere Kopplungskonstante ($J_{7,8} = 3$ Hz) zeigt.

2.3.4. (7*R*: 7'*S*)-(7,7')-Bi(neopinon-yl)-bis-dimethylketal (**7**)

7 entsteht bei den Reaktionen 1 und 2 als Nebenprodukt (Ausb. 20 bzw. 15%).

Als Dimerisierungsprodukt wurde **7** durch das Massenspektrum ausgewiesen, das in Analogie zu dem an C-7 epimeren **6** ein *MG* von 684 ergab. Auch bei **7** findet sich wieder ein hoher Peak bei *MZ* 342, der die leichte Fragmentierung an der Verknüpfungsstelle der beiden Molekülhälften anzeigt.

Im Gegensatz zu **6** konnte bei **7** bereits aus dem NMR-Spektrum in CCl_4 auf den dimeren Charakter geschlossen werden, da die Signale für H-8, H-5, die Methoxylgruppen und das N-Methyl verdoppelt erscheinen. Interessanterweise fallen in CDCl_3 die Signale für die Protonen an C-5 und C-5' zusammen, wodurch die von Haus aus unwahrscheinliche Möglichkeit einer Aufspaltung ausgeschlossen wurde.

Die Lage der Doppelbindungen konnte auf zweifache Weise festgestellt werden. Das **7** entsprechende Keton, das nach saurer Hydrolyse als Perchlorat isoliert wurde, zeigt im IR-Spektrum nur eine Ketonbande

²¹ *H. Conroy, Adv. Org. Chem.* **2**, 265, 311 (1960).

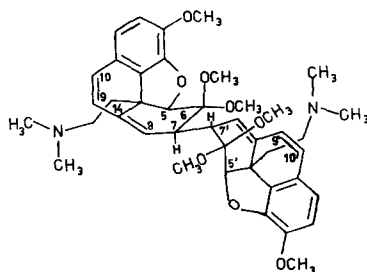
bei 1735 cm^{-1} , so daß für die Doppelbindungen nur die Positionen 8.14 und 8'.14' denkbar sind. Außerdem hat sich das durch *Hofmann*-abbau von $7 \cdot \text{CH}_3\text{J}$ zugängliche Methin **16** durch das UV-Spektrum eindeutig als β -Methin erwiesen.

Das NMR-Spektrum zeigt im Bereich der olefinischen Protonen 2 Dubletts, die nicht miteinander gekoppelt sind und von den Protonen an C-8 und C-8' hervorgerufen werden. Daraus läßt sich schließen, daß die Verknüpfung der beiden Molekülhälften nur über C-7 und C-7' erfolgt sein kann. Da sowohl den α,α' - als auch den β,β' -verknüpften Dimeren **6** und **8** C_2 -Symmetrie zukommt, die eine Signalverdoppelung im NMR-Spektrum ausschließt, kann **7** nur durch α,β' -Verknüpfung zustande gekommen sein und muß daher 7*R*:7'*S*-Konfiguration besitzen.

Bemerkenswert ist noch, daß bei **7** zur Gewährleistung einer uneingeschränkten freien Drehbarkeit um die Valenz C-7—C-7' die axiale Methoxylgruppe am C-6 eine Position einnehmen muß, in der sie dem aromatischen Ring A maximal angenähert ist, während die axiale Methoxylgruppe am C-6' vollkommen unbeeinflusst ist. Dieser Umstand führt im NMR-Spektrum zu einer starken Verschiebung des Signals der Protonen der axialen 6-OCH₃-Gruppe nach hohem Feld ($\delta = 2.32$), die in diesem Ausmaß noch bei keinem Derivat der Morphin-Reihe gefunden wurde; vergleichsweise absorbieren die Protonen der axialen 6'-OCH₃-Gruppe bei $\delta = 3.08$, was den in der Literatur¹⁵ angegebenen Werten entspricht.

(7*R*:7'*S*)-(7.7')-Bi(neopinon-yl)-bismethin-bis-dimethylketal (**16**)

7 kann mit Methyljodid in $7 \cdot 2\text{CH}_3\text{J}$ umgewandelt werden, das wie andere $\Delta^{8(14)}$ -Derivate unter sehr milden Bedingungen den *Hofmann*-abbau erleidet, da die dabei entstehenden Doppelbindungen die Konjugation zwischen den aromatischen Ringen A und A' und den Doppelbindungen 8.14 und 8'.14' herstellen: Beim Erhitzen von $7 \cdot 2\text{CH}_3\text{J}$ in 1*n*-NaOH am Wasserbad ist die Reaktion nach 10 Min. beendet, **16** scheidet sich in farblosen Kristallen ab (Ausb. an reinstem Produkt 74%).



Im Massenspektrum bestätigte das Molekülion bei MZ 712 den dimeren Charakter der Verbindung. Das Auftreten eines Ions bei der MZ 356 zeigte, daß auch **16** vorzugsweise an der Bindung gespalten wird, die beide Molekülhälften verknüpft.

Die zweifache β -Methin-Gruppierung wurde durch das UV-Spektrum belegt. Abgesehen von einer geringfügigen bathochromen Verschiebung der Maxima ist der molare Extinktionskoeffizient genau doppelt so groß wie bei einem monomeren Vergleichskörper*: $\lambda_{\max} = 323$ nm ($\epsilon = 22\,500$), 252 (27 500).

Das NMR-Spektrum zeigt die erwartete Verdoppelung der Signale und ist daher im Bereich der olefinischen Protonen sehr linienreich. Zur genauen Unterscheidung zwischen der Aufspaltung von Signalen durch Spinkopplung und Überlagerungserscheinungen durch Signalverdoppelung wurde neben dem 60 MHz-Spektrum auch ein 100 MHz-Spektrum aufgenommen, das die eindeutige Zuordnung der Signale ermöglicht hat.

Die Protonen an C-9, C-10, C-9' und C-10' bilden zwei geringfügig verschobene AB -Systeme, die bei $\delta = 6.24$ bzw. $\delta = 6.21$ zentriert sind. Das Dublett des Protons an C-8 ($\delta = 6.30$; $J = 3$ Hz) ist genau den jeweils bei höherem Feld liegenden Signalen des H-10 und H-10' überlagert, während das Proton an C-8' ein freistehendes Dublett bei $\delta = 5.87$ ($J = 7$ Hz) verursacht. Die Zuordnung erfolgte auf Grund der Kopplungskonstanten: Der Diederwinkel von etwa 105° zwischen den Protonen an C-7 und C-8 steht in Übereinstimmung mit $J_{7,8} = 3$ Hz (vgl. **8**) und der Diederwinkel von 25° , den die Protonen an C-7' und C-8' einschließen, entspricht der gemessenen Kopplung von $J_{7',8'} = 7$ Hz (vgl. **6**).

Durch die Öffnung des Piperidinrings beim *Hofmann*-abbau besteht in **16** für die axiale 6-OCH₃-Gruppe keine Notwendigkeit mehr, die Position in maximaler Annäherung an den aromatischen Ring A einzunehmen, wie sie bei **7** NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde, so daß die dort beobachtete Hochfeldverschiebung des OCH₃-Singulett bei **16** nicht gegeben ist.

2.3.5. (*7R*: *7'R*)-(7.7')-Bi(neopinon-yl)-bisdimethylketal (**8**)

8 fällt bei den Reaktionen **1** und **2** in Ausbeuten von 5.3 bzw. 3% an.

Der dimere Charakter von **8** ergibt sich aus dem MS , in dem das Molekülion bei MZ 684 und das Bruchstück $\frac{M^+}{2}$ bei MZ 342 liegen. Auch eine Präzisionsmassenbestimmung, $m/e = 684.333$, steht mit der Theorie (684.3398) in Einklang.

* $\Delta^{8(14).9}$ -N-Methoxy-carbimidoyl-des-codeinon-dimethylacetalperchlorat²⁰: $\lambda_{\max} = 320$ nm ($\epsilon = 11\,200$), 250 (13 700).

Im NMR-Spektrum kann man keine Signalverdoppelung beobachten, so daß es sich nur — wie bei **6** — um eine Verbindung mit zweizähliger Symmetrieachse handeln kann. Das Dublett der Protonen an C-8 und C-8' zeigt eine Kopplung von $J_{7,8} = 3$ Hz, die mit dem Diederwinkel von etwa 105° gut vereinbar ist.

Die Umsetzung mit CH_3J liefert das Bis-methojodid $\mathbf{8} \cdot 2 \text{CH}_3\text{J}$, das bei 232° unter Zersetzung schmilzt. Durch *Hofmann*-abbau gelangt man zum (7*R*:7'*R*)-(7.7')-Bi(neopinon-yl)-bismethin-bisdimethylketal; sein UV-Spektrum [langwelliges Maximum bei 322 nm ($\epsilon = 25\,800$)] ist typisch für ein verdoppeltes β -Methin (vgl. **16**), wodurch der Beweis für die Lage der Doppelbindungen in **8** erbracht ist.

2.3.6. (7*R*)-7-Hydroxy-neopinon-dimethylketal (**10**)

10 erhält man bei den Reaktionen 1 und 2 als Nebenprodukt in Ausbeuten von 1.4 bzw. 4%. Seine Struktur sowie die Konfiguration an C-7 wurden in erster Linie auf spektroskopischem Weg ermittelt und werden an anderer Stelle näher besprochen¹⁴.

Experimenteller Teil

Allgemeines: Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heizmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an KBr-Preßlingen mit dem Perkin-Elmer 237, die der UV-Spektren mit dem Beckman DK-2. Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian T-60 mit TMS als innerem Standard aufgezeichnet. Herrn Dr. G. Schulz, Sandoz Forschungszentrum, danken wir für die Aufnahme des 100 MHz-Spektrums, Herrn Dr. A. Nikišorov vom Institut für Organische Chemie der Universität Wien für die Aufzeichnung und Diskussion der Massenspektren. Die beiden Präzisions-Massenspektren verdanken wir Herrn Dr. K. Varmuza von der Techn. Hochschule Wien. Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak ausgeführt. Alle sterischen Betrachtungen und Winkelmessungen erfolgten an *Dreidungsmodellen*.

Katalytische Hydrierung von 14-Brom-codeinon-dimethylketal (**2 a**) in Suspension („Reaktion 1“)

Eine Suspension von 4.22 g (10.0 mMol) **2 a** in 60 ml Methanol + 2.5 ml 4*n*-NaOH wird nach Zugabe von 0.4 g 10proz. Pd-Aktivkohle in H_2 -Atmosphäre bis zur Sättigung geschüttelt. In 30 Min. werden 130 ml H_2 (5.80 mMol) aufgenommen; man saugt den Katalysator ab, wäscht ihn 2mal mit Benzol und dampft im Vak. fast vollständig ein. Der Rückstand wird in etwa 150 ml Benzol und 10 ml *m*- Na_2CO_3 -Lösung aufgenommen, die wäßr. Phase abgetrennt, die benzol. Schicht alkalifrei gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Beim Eindampfen im Vak. erhält man ein farbloses Öl, aus dem sich nach dem Aufnehmen in sied. Methanol **6** in farblosen Kriställchen abscheidet. Mit dem aus der Mutterlauge gewinnbaren Anteil ergibt sich eine Gesamtausbe. von 1.65 g (47.5%).

Die Mutterlaugenprodukte werden durch präparative Schichtchromatographie an Aluminiumoxid* mit Benzol/Triäthylamin (95 + 5) getrennt. Man erhält folgende Produkte:

Zone 1**: 145 mg **6** (Ausb. 4.2%). Zone 2: 990 mg, Gemisch aus 5 Komponenten, die durch neuerliche präp. DC an Kieselgel getrennt werden [Laufmittel Benzol/Triäthylamin (95 + 5), fünfmal entwickeln: 2/1: 20 mg nicht identif. Substanz (0.5%), Schmp. 128°; 2/2: 20 mg nicht identif. Substanz (0.5%), Schmp. 140°; 2/3: 120 mg **9** (Ausb. 3.5%), 2/4: 520 mg **3b** (Ausb. 15.0%); 2/5: 180 mg **8** (Ausb. 5.3%)]. Zone 3: 680 mg **7** (Ausb. 20.0%). Zone 4: 50 mg **10** (Ausb. 1.4%).

Katalytische Hydrierung von 2 a in verdünnter Lösung („Reaktion 2“)

4.22 g (10 mMol) **2 a** werden, wie bei Reaktion 1 beschrieben, hydriert, jedoch mit 600 ml Methanol als Lösungsmittel. Dabei werden in 5 Min. 146 ml (6.52 mMol) H₂ aufgenommen. Die analoge Aufarbeitung ergibt 1.14 g **6** (33.3%; mit dem aus der Mutterlauge gewinnbaren Anteil 38.7%) und die analoge Trennung der Mutterlaugenprodukte durch präp. DC folgende Substanzen:

Zone 1**: 185 mg **6** (Ausb. 5.4%). Zone 2: 1440 mg, Gemisch aus 5 Komponenten, das, wie bei Reaktion 1 beschrieben, getrennt wird: 2/1: 20 mg nicht identif. Substanz (0.5%), Schmp. 128°; 2/2: 20 mg nicht identif. Substanz (0.5%), Schmp. 140°; 2/3: 70 mg **9** (Ausb. 2%); 2/4: 1030 mg **3b** (Ausb. 30.0%); 2/5: 100 mg **8** (Ausb. 3%). Zone 3: 20 mg nicht identif. Substanz (Ausb. 0.5%). Zone 4: 515 mg **7** (Ausb. 15.0%). Zone 5: 140 mg **10** (4.0%).

Katalytische Hydrierung von 2 a durch Eintropfen einer Lösung in die Katalysatorsuspension („Reaktion 3“)

Eine Lösung von 844 mg (2.0 mMol) **2 a** in 120 ml Methanol läßt man mit einer Geschwindigkeit von etwa 1 Tropfen/Sek. zu einer vorhydrierten Suspension von 0.2 g 10 proz. Pd-Aktivkohle in 10 ml Methanol und 2 ml 2*n*-NaOH tropfen. Gleichzeitig wird das Gemisch in H₂-Atmosphäre kräftig gerührt, bis die H₂-Aufnahme zum Stillstand kommt (1 Stde. nach dem Ende der Substanzzugabe). Der H₂-Verbrauch beträgt 90 ml (4.02 mMol), entsprechend 2.01 Mol H₂ pro Mol **2 a**. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators dampft man im Vak. zur Trockne ein, nimmt in 30 ml Benzol und 5 ml Wasser auf, wäscht die benzol. Schicht alkalifrei, trocknet über Na₂SO₄ und dampft im Vak. ein. Der Rückstand liefert beim Kristallisieren aus *PA* 600 mg **9** (Ausb. 87%). Als Nebenprodukte wurden in der Mutterlauge **6** und **10** durch DC nachgewiesen.

Neopinon-dimethylketal (3 b)

Die Substanz kann durch die „Reaktion 2“ in 30proz. Ausbeute dargestellt werden. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch präp. DC an Kieselgel mit Benzol/Triäthylamin (95 + 5). So erhält man ein farbloses Öl, das trotz vielfältiger Versuche nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

* PSC-Fertigplatten Aluminiumoxid (Typ T) F₂₅₄, Merck.

** Größte Wanderungsstrecke.

NMR (CDCl₃): arom. H: *AB*-Syst., $\delta = 6.65$ (2) ($J = 8$ Hz); H-8: dd, $\delta = 5.42$ (1) ($J_{7\alpha,8} = 3$ Hz; $J_{7\beta,8} = 5.5$ Hz); H-5: s, $\delta = 4.68$ (1); arom. —OCH₃: s, $\delta = 3.89$ (3); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 3.48$ (3); acetal. —OCH₃: s, $\delta = 2.95$ (3); —NCH₃: s, $\delta = 2.43$ (3); H-7 β : d, $\delta = 2.32$ (1) ($J = 5.5$ Hz); H-7 α : d, $\delta = 2.23$ (1) ($J = 3$ Hz).

Neopinin-dimethylketal-methojodid (**3 b** · CH₃J)

340 mg **3 b** werden mit 1 ml CH₃J und 3 ml Methanol 3 Min. erwärmt. Dann dampft man ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol; farblose, derbe Nadeln, die bei 220—221° (Zers.) schmelzen. Ausb. 375 mg (77%).

NMR (CDCl₃): arom. H: *AB*-Syst., $\delta = 6.75$ (2) ($J = 8$ Hz); H-8: t, $\delta = 6.13$ (1) ($J = 4$ Hz); H-9: d, $\delta = 5.23$ (1) ($J_{9,10\alpha} = 0$ Hz; $J_{9,10\beta} = 6$ Hz); H-5: s, $\delta = 4.83$ (1); arom. OCH₃: s, $\delta = 3.91$ (3); N[⊕]—CH₃: s, $\delta = 3.66$ (3); N[⊖]—CH₃: s, $\delta = 3.64$ (3); acetal. OCH₃: s, $\delta = 3.46$ (3); acetal. OCH₃: s, $\delta = 2.96$ (3); H-7: d, $\delta = 2.45$ (2) ($J = 4$ Hz).

C₂₁H₂₈NO₄J. Ber. C 51.97, H 5.81, N 2.88, J 26.15.

Gef. C 51.82, H 6.01, N 3.04, J 26.12.

Neopinin-dimethylketal-methoperchlorat (**3 b** · CH₃ClO₄)

100 mg **3 b** · CH₃J werden in 3 ml Wasser unter Erwärmen gelöst. Durch Zugabe von 1 g NaClO₄ erhält man farblose Nadeln, die bei 208—211° schmelzen.

Neopinin (**3 a**)^{8, 9}

a) *Aus Neopinin-dimethylketal* (**3 b**)

Man löst 60 mg **3 b** in 1 ml 6*n*-HCl und erwärmt auf 40°. Nach 15 Min. macht man mit NaHCO₃ schwach alkalisch, extrahiert mit Benzol, trocknet über Na₂SO₄ und dampft im Vak. ein. Das hinterbleibende farblose Öl liefert beim Aufnehmen in *P*Ä farblose Nadeln (Ausb. 75%). Diese geben bei 123—125° eine trübe Schmelze, in der sich neuerlich Kristalle bilden, die dann bei 166° (Zers.) schmelzen [Lit.⁸: Schmp. 125° (Zers.)].

b) *Aus 14-Brom-codeinin-hydrochlorid* (**2 b** · HCl)^{3, 9}

Eine Suspension von 1.0 g **2 b** · HCl · 2 H₂O in 10 ml Wasser schüttelt man mit 0.65 g Na₂SO₃ kräftig durch. Nach 10 Min. wird filtriert. Das Filtrat stellt man mit Na₂CO₃-Lösung alkalisch, extrahiert mit CH₂Cl₂, trocknet über Na₂SO₄ und dampft schließlich im Vak. ein. Beim Übergießen des Rückstandes mit *P*Ä kristallisiert **3 a** in farblosen feinen Nadeln, Ausb. 450 mg (68%). Die Schmp.-Bestimmung führt zu dem gleichen Ergebnis wie bei dem nach a) gewonnenen Produkt. Bei der Misch-Probe erfolgt keine Depression.

IR (KBr): 1739 cm⁻¹ (C=O).

Neopinin-methojodid (**3 a** · CH₃J)

Schmp. 171° (Lit.⁸: 154—155°).

IR (KBr): 1731 cm⁻¹ (C=O).

Neopinin-methoperchlorat (**3a** · CH₃ClO₄)

Schmp. 177—178°.

IR (KBr): 1734 cm⁻¹ (C=O).*Neopinin-methin-dimethylketal* (**11a**)¹³

520 mg **3b** · CH₃J werden in 10 ml Wasser gelöst und mit 3 ml 4*n*-NaOH 10 Min. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen extrahiert man 2mal mit Benzol, schüttelt mit Wasser alkalifrei, trocknet über Na₂SO₄ und dampft im Vak. ein; farbloses Öl, das nicht kristallisiert, Ausb. 80%.

Die Lösung von **11a** in konz. H₂SO₄ ist violettrot und wird von FePO₄ nicht verändert.

NMR (CDCl₃): arom. H: s, δ = 6.71 (2); H-9/H-10: AB-Syst., δ = 6.32 (2) (*J* = 9.5 Hz); H-8: X-Teil eines ABX-Syst., δ = 5.71 (1); H-5: s, δ = 5.10 (1); arom. OCH₃: s, δ = 3.93 (3); acetal. OCH₃: s, δ = 3.57 (3); acetal. OCH₃: s, δ = 2.96 (3); N(CH₃)₂: s, δ = 2.18 (6).

Neopinin-methin-dimethylketal-perchlorat (**11a** · HClO₄)

100 mg **11a** werden in 2 ml *n*-Essigsäure und mit 0.5 g NaClO₄ versetzt, worauf sich feine Kriställchen abscheiden. Da wäßr. und methanol. Lösungen von **11a** · HClO₄ beim Erwärmen intensiv braun werden, muß das Umkristallisieren durch Lösen in 70proz. Methanol bei Raumtemp. und Einengen der Lösung ohne Erwärmen erfolgen; farblose Blättchen, die bei 180—182° schmelzen, Ausb. 85%.

C₂₁H₂₉ClNO₈. Ber. CH₃O 20.29. Gef. CH₃O 20.62.

Neopinin-methin-perchlorat (**11b** · HClO₄)

100 mg **11a** werden in 2 ml 2*n*-HCl gelöst und 5 Min. auf etwa 40° erwärmt. Nach Zugabe von 0.3 g NaClO₄ scheidet sich ein Öl ab, das beim Kratzen mit dem Glasstab kristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 179 bis 180°.

IR (KBr): 1738 cm⁻¹ (C=O).*Dihydro-codeinon-dimethylketal* (**9**)¹³

Die Darstellung von **9** erfolgt aus **2a** durch die „Reaktion 3“ in 87proz. Ausbeute. Aus *PA* farblose, derbe Prismen, die bei 122—123° (Lit.¹³: 122—123°) schmelzen.

Die Lösung von 0.2 mg **9** in 1 ml konz. H₂SO₄ ist gelb und verändert sich auf Zusatz von FePO₄ nicht.

NMR (CCl₄): arom. H: AB-Syst., δ = 6.50 (2) (*J* = 8 Hz); H-5: s, δ = 4.33 (1); arom. OCH₃: s, δ = 3.83 (3); acetal. OCH₃: s, δ = 3.23 (3); acetal. OCH₃: s, δ = 3.19 (3); NCH₃: s, δ = 2.30 (3).

C₂₀H₂₇NO₄. Ber. C 69.54, H 7.88, N 4.05.

Gef. C 69.48, H 7.95, N 4.08.

Dihydro-codeinon-dimethylketal-methojodid (**9** · CH₃J)

115 mg **9** werden in 1 ml CH₃J gelöst und bis zum vollständigen Abdunsten des Reagens offen stehengelassen. Aus Methanol farblose Nadeln, Schmp. 231—232° (rote Schmelze).

9 · CH₃J ist im Gegensatz zu **3b** · CH₃J in CHCl₃ schwer löslich.

NMR (CDCl₃): arom. H: AB-Syst., δ = 6.77 (2); H-5: s, δ = 4.57 (1); arom. OCH₃: s, δ = 3.90 (3); $\overset{\oplus}{N}$ —CH₃: s, δ = 3.81 (3); $\overset{\oplus}{N}$ —CH₃: s, δ = 3.68 (3); acetal. OCH₃: s, δ = 3.32 (3); acetal. OCH₃: s, δ = 3.20 (3).

C₂₁H₃₀NO₄J. Ber. C 51.75, H 6.20, N 2.87, J 26.04.

Gef. C 51.44, H 6.29, N 3.00, J 26.35.

Dihydro-codeinon

150 mg **9** werden mit 3 ml 6*n*-HCl 30 Min. auf 50° erwärmt. Nach dem Abkühlen setzt man überschüss. Lauge zu und extrahiert mit Benzol. Aus Äthanol farblose, derbe Nadeln, die bei 196—197° (Lit.²²: 197—198°) schmelzen. Die Mischung mit einem authent. Produkt (Dicodid, Knoll) schmilzt ohne Depression.

(7S:7'S)-(7.7')-Bi(neopinon-yl)-bis-dimethylketal (6)

6 gewinnt man bei den Reaktionen 1 und 2 als Hauptprodukt in Ausb. von 47.5 bzw. 38.7%. Aus Methanol erhält man farblose Kriställchen, die bei 284—286° schmelzen. Das Umkristallisieren erfolgt aus Benzol/Methanol.

Die Lösung von **6** in konz. H₂SO₄ ist orange und verändert sich auf Zusatz von FePO₄ nicht. In konz. HCl gibt **6** eine rosastichige Lösung, die beim Erwärmen intensiv violettrot wird. Die Lösung von **6** in CCl₄ wird am Licht in wenigen Stunden violettrot.

NMR (CCl₄): arom. H: AB-Syst., δ = 6.46 (4) (*J* = 8 Hz); H-8, H-8': d, δ = 5.20 (2) (*J* = 5.5 Hz); H-5, H-5': s, δ = 4.65 (2); 2 arom. OCH₃: s, δ = 3.82 (6); 2 acetal. OCH₃: s, δ = 3.50 (6); H-7, H-7': d, δ = 3.13 (2) (*J* = 5.5 Hz); 2 acetal. OCH₃: s, δ = 2.90 (6); 2 NCH₃: s, δ = 2.32 (6).

C₄₀H₄₈N₂O₈ (684.85).

Ber. C 70.16, H 7.06, N 4.09, O 18.69, CH₃O 27.19.

Gef. C 70.70, H 6.95, N 4.22, O 18.53, CH₃O 27.09.

MG: 684 (massenspektrometrisch).

(7S:7'S)-(7.7')-Bi(neopinon-yl)-di-perchlorat (12 · 2 HClO₄)

200 mg **6** werden in 2 ml 2*n*-HCl unter gelindem Erwärmen gelöst. Nach 10 Min. gibt man 1 g NaClO₄ zu, worauf sich feine Kriställchen abscheiden, die aus Wasser umkristallisiert werden. Ausb. 52%. Bei der Schmelzpunktbestimmung tritt ab 220° Verfärbung und ab 260° Verkohlung auf, bis 350° schmilzt die Substanz jedoch nicht.

IR (KBr): 1739 cm⁻¹ (C=O).

(7R:7'S)-(7.7')-Bi(neopinon-yl)-bis-dimethylketal (7)

In größter Ausbeute (20% d. Th.) entsteht **7** bei der „Reaktion 1“, während es bei der „Reaktion 2“ nur mit 15% Ausb. anfällt. Nach präparativ schichtchromatographischer Reinigung an Aluminiumoxid oder Kieselgel mit Benzol/Triäthylamin (95 + 5) als Laufmittel kristallisieren aus *PÄ* große farblose Drusen, die bei 163° schmelzen.

²² K. Bentley, The Chemistry of the Morphine Alkaloids, Clarendon, Oxford (1954), S. 179.

Die Lösung von **7** in konz. H_2SO_4 ist tieforange und ändert sich auf Zusatz von FePO_4 nicht. Trägt man **7** in konz. HCl ein, so zeigt sich beim Erwärmen ein vergängliches Rosa.

NMR (CCl_4): arom. H: *AB*-Syst., $\delta = 6.47$ (4); H-8': d, $\delta = 5.73$ (1) ($J = 6$ Hz); H-8: d, $\delta = 5.50$ (1) ($J = 5$ Hz); H-5: s, $\delta = 4.54$ (1); H-5': s, $\delta = 4.50$ (1); arom. OCH_3 : s, $\delta = 3.77$ (3); arom. OCH_3 : s, $\delta = 3.74$ (3); *e*-6- OCH_3 : s, $\delta = 3.40$ (3); *e*-6'- OCH_3 : s, $\delta = 3.27$ (3); *a*-6'- OCH_3 : s, $\delta = 3.08$ (3); NCH_3 : s, $\delta = 2.40$ (3); NCH_3 : s, $\delta = 2.35$ (3); *a*-6- OCH_3 : s, $\delta = 2.32$ (3).

$\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_8$ (684.85). Ber. C 70.16, H 7.06, N 4.09.

Gef. C 70.21, H 7.15, N 4.06.

MG 684 (massenspektrometrisch).

(*7R: 7'S*)-(7.7')-*Bi*(neopinon-yl)-bisdimethylketal-bismethojodid
($7 \cdot 2 \text{ CH}_3\text{J}$)

500 mg **7** werden in 3 ml CH_3J gelöst und 15 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man dampft zur Trockne ein und kristallisiert aus Aceton. Farblose Kriställchen, Schmp. 250—253° (Zers., ab 210° Verfärbung); Ausb. 90%.

(*7R: 7'S*)-(7.7')-*Bi*(neopinon-yl)-bis-dimethylketal-bis-methoperchlorat
($7 \cdot 2 \text{ CH}_3\text{ClO}_4$)

Schmp. 238—240° (Zers.).

(*7R: 7'S*)-(7.7')-*Bi*(neopinon-yl)-bismethin-bis-dimethylketal (**16**)

440 mg $7 \cdot 2 \text{ CH}_3\text{J}$ werden in 15 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und mit 5 ml 4*n*-NaOH 10 Min. am siedenden Wasserbad erhitzt, worauf sich **16** bereits kristallin abscheidet. Man kühlt ab, extrahiert mit CH_2Cl_2 , wäscht alkalifrei, trocknet über Na_2SO_4 und dampft im Vak. zur Trockne ein. Nach dem Aufnehmen in sehr wenig absol. Methanol farblose Kristalle, Schmp. 168—170°; Ausb. 240 mg (74%).

Die Lösung von **16** in konz. H_2SO_4 ist braun und wird nach Zugabe von FePO_4 schwarzbraun.

UV (Äthanol): $\lambda_{\text{max}} = 323$ nm ($\epsilon = 22\,500$), 252 (27 500); $\lambda_{\text{min}} = 274$ nm ($\epsilon = 6\,790$), 243.5 (24 500).

NMR (CDCl_3): arom. H: s, $\delta = 6.62$ (4); H-8: d, $\delta = 6.30$ (1) ($J = 3$ Hz); H-9/H-10: *AB*-Syst., $\delta = 6.24$ (2) ($J = 9.5$ Hz); H-9'/H-10': *AB*-Syst. $\delta = 6.21$ (2) ($J = 9$ Hz); H-8': d, $\delta = 5.87$ (1) ($J = 7$ Hz); H-5: s, $\delta = 5.16$ (1); H-5': s, $\delta = 4.98$ (1); arom. OCH_3 : s, $\delta = 3.90$ (6); acetal. OCH_3 : s, $\delta = 3.63$ (3); acetal. OCH_3 : s, $\delta = 3.53$ (3); H-7: dd, $\delta = 3.13$ (1); acetal. OCH_3 : s, $\delta = 3.12$ (3); acetal. OCH_3 : s, $\delta = 2.89$ (3); H-7': dd, $\delta = 2.68$ (1); $\text{N}(\text{CH}_3)_2$: s, $\delta = 2.17$ (6); $\text{N}(\text{CH}_3)_2$: s, $\delta = 2.14$ (6).

$\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_8$ (712.90). Ber. C 70.76, H 7.35, N 3.93, O 17.95.

Gef. C 70.15, H 7.38, N 3.79, O 17.54.

MG 712 (massenspektrometrisch).

(*7R: 7'S*)-(7.7')-*Bi*(neopinon-yl)-bis-methin-bis-dimethylketal-bis-methojodid (**16** · $2 \text{ CH}_3\text{J}$)

130 mg **16** werden mit 2 ml CH_3J 15 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man dampft zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus

Aceton, wobei farblose Kriställchen, Schmp. 233—237° (Zers.), erhalten werden; Ausb. 150 mg (82%). In 2*n*-HCl gibt **16** · 2 CH₃J eine blaue Lösung, die bei Zugabe von überschüss. Lauge rot wird.

(7*R*: 7'*R*)-(7.7')-*Bi*(neopinon-yl)-bis-dimethylketal (**8**)

8 kann bei den Reaktionen **1** (5.3%) und **2** (3.0%) als Nebenprodukt gewonnen werden. Aus *P* $\dot{A}$ erhält man farblose Kristalle, die bei 243—245° unter Zers. schmelzen.

NMR (CDCl₃): arom. H: *AB*-Syst., δ = 6.70 (4) (*J* = 8 Hz); H-5/H-5': s, δ = 4.77 (2); H-8/H-8': d, δ = 4.67 (2) (*J* = 3 Hz); 2 arom. OCH₃: s, δ = 3.85 (6); 2 acetal. OCH₃: s, δ = 3.50 (6); 2 acetal. OCH₃: s, δ = 3.25 (6); H-7/H-7': d, δ = 3.15 (2) (*J* = 3 Hz); 2 NCH₃: s, δ = 2.38 (6).

C₄₀H₄₈N₂O₈ (684.85). Ber. C 70.16, H 7.06, N 4.09, O 18.69.

Gef. C 70.46, H 7.06, N 4.03, O 18.75.

MG 684 (massenspektrometrisch).

(7*R*: 7'*R*)-(7.7')-*Bi*(neopinon-yl)-bis-dimethylketal-bis-methojodid
(**8** · 2 CH₃J)

Darstellung analog **7** · 2 CH₃J. Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 231—232° (Zers.).

(7*R*: 7'*R*)-(7.7')-*Bi*(neopinon-yl)-bis-methin-bis-dimethylketal

Darstellung aus **8** · 2 CH₃J analog **16**.

Aus *P* $\dot{A}$ farblose, derbe Prismen, Schmp. 147—148.5°.

Die Lösung der Substanz in konz. H₂SO₄ ist olivgrün und wird auf Zusatz von FePO₄ dunkelgrün.

UV (Äthanol): $\lambda_{\max}$ = 322 nm (ϵ = 25 800), 252 (ϵ = 27 000); $\lambda_{\min}$ = 274 nm (ϵ = 7 400), 244.5 (ϵ = 24 200).

C₄₂H₅₂N₂O₈ (712.90). Gef. *MG* 712 (massenspektrometrisch).