

Anellierte Pyridin-Verbindungen aus Hydrocodon und Oxycodon, 2. Mitt.¹⁾:Diepoxy-bis-(iminoethano)-dinaphth[2,1-*b*:1',2'-*i*]acridine^{2,3 +)}Klaus Görlitzer^{a)}* und Michael Noack^{b)}Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig^{a)}, Beethovenstraße 55, 3300 Braunschweig und Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin^{b)}, Königin-Luise-Straße 2+4, 1000 Berlin 33

Eingegangen am 22. August 1991

Durch *Michael*-Addition von Hydrocodon (**1a**) oder Oxycodon (**1b**) an deren 7-Benzylidenverbindungen **2** werden die Enolhalbketale **3** gebildet. Durch Erhitzen von **3** mit Ammoniumacetat in Eisessig entstehen die 1,4-Dihydropyridine **4**. **4d** ist durch Eintopfreaktion von **1b** und **2d** mit Ammoniumacetat zugänglich. Die Substanzen **4** reagieren mit Oxidationsmitteln schlagartig zu den Pyridinen **5**.

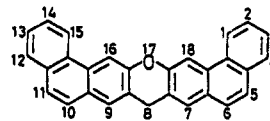
Anellated Pyridine Compounds from Hydrocodone and Oxycodone, II: Diepoxy-bis-(iminoethano)-dinaphth[2,1-*b*:1',2'-*i*]acridines

Michael addition of hydrocodone (**1a**) or oxycodone (**1b**) with their 7-benzylidene compounds **2** yields the enol half ketals **3**. The 1,4-dihydropyridines **4** are obtained by heating **3** with ammonium acetate in acetic acid. **4d** is prepared from **1b** and **2b** with ammonium acetate in a one pot reaction. The substances **4** react immediately with oxidizing agents to form the pyridines **5**.

Bei der Umsetzung äquimolarer Mengen Oxycodon (**1b**) und 4-Nitrobenzaldehyd in Ethanol unter Zusatz von KOH ließ sich die 7-Benzylidenverbindung **2f** nur nach Einengen des Reaktionsansatzes in geringen Mengen isolieren. Aus der Mutterlauge konnte als Nebenprodukt eine Substanz gefaßt werden, deren Ausbeute sich auf 66% d.Th. steigern ließ, wenn **1b** in alkalischer ethanolischer Lösung vorgelegt und langsam mit 4-Nitrobenzaldehyd versetzt wurde. Der Molekülpeak im Massenspektrum belegt, daß zwei Moleküle **1b** und ein Molekül 4-Nitrobenzaldehyd unter Verlust von einem Molekül Wasser reagiert haben. Der Hauptfragmentierungsschritt läßt sich als *Retro-Michael*-Addition zu **1b** und **2f** deuten. Bei der Substanz handelt es sich jedoch nicht um das erwartete 1,5-Diketon, da weder im IR-Spektrum eine Carbonylbande für ein Cyclohexanon noch im ¹³C-NMR-Spektrum Signale für ein Keton registriert werden. Andererseits zeigt das ¹H-NMR-Spektrum zwei nicht identische Protonensätze der Morphinan-Teilstrukturen. Die spektrometrischen Daten lassen sich nur durch das Vorliegen eines cyclischen Enol-Halbketals mit der Dihydropyran-Struktur **3f** erklären.

Im ¹H-NMR-Spektrum tritt das Proton am neuen Chiralitätszentrum C-8 bei $\delta = 3.22$ in Form eines Dubletts auf. Aus der großen Kopplungskonstanten von $J = 10.8$ Hz ergibt sich die *trans*-Stellung zum benachbarten axialen Proton 8a-H. C-8a ist in Analogie zu dem aus **1b** und 4-Nitrobenzaldehyd in Gegenwart von Ammoniak gebildeten Carbinol¹⁾ (*R*)- und C-8 demzufolge (*S*)-konfiguriert^{2,3)}. Unerwarteterweise treten die 2',6'-Protonen im Gegensatz zu den 3',5'-H des Nitroaromaten nicht als Dublett, sondern als flacher, breiter Berg auf. Diese Tatsache spricht für eine Behinderung der Rotation des 4-Nitrophenyl-Substituenten. ¹H-NMR-Messungen zwischen -47°C und +50°C zeigen, daß die 2',6'-Protonen bei $T_c = 293$ K koaleszieren. Mit $\Delta\nu = 100$ Hz läßt sich mit Hilfe der *Eyring*-Gleichung³⁾ eine Rotationsbarriere von $\Delta G_c^\ddagger = 58.5$ kJ/mol abschätzen; für die 3',5'-Protonen wurde die Koaleszenztemperatur $T_c = 275$ K und $\Delta\nu = 20$ Hz ermittelt. Daraus resultiert eine annähernd gleich große Energiebarriere in Höhe von 58.4 kJ/mol.

Die systematische Bezeichnung des neuen Ringsystems ergibt ein Dinaphtho[2,1-*b*:1',2'-*i*]xanthen oder nach der *Hantzsch-Widman*-Nomenklatur als Grundkörper ein 17-Oxa-dibenzo[*a,n*]pentacen:



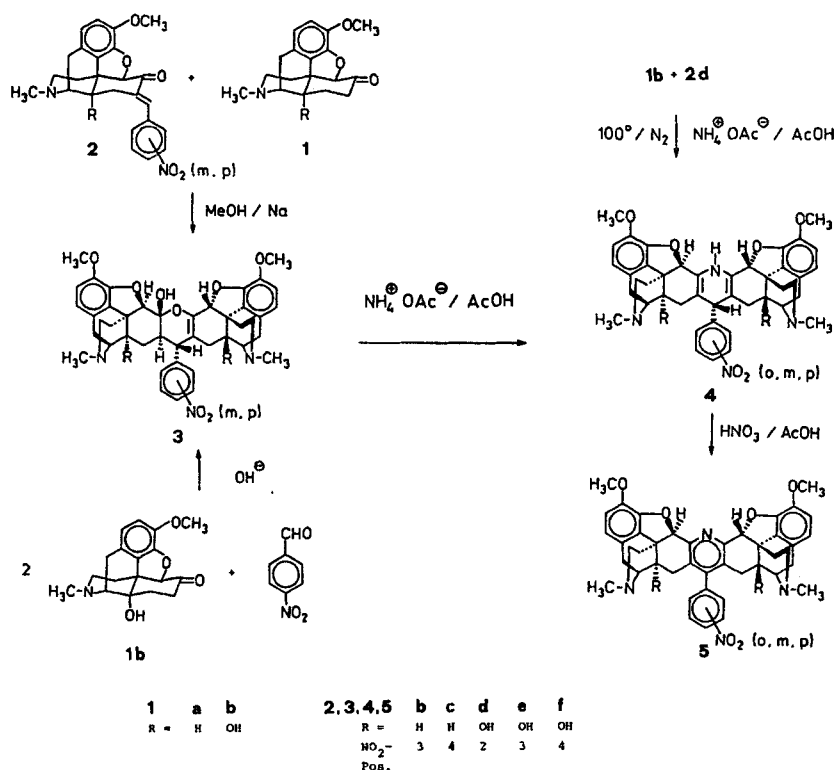
Weitere Substanzen vom Typ **3** mit 3- bzw. 4-Nitrophenyl-Gruppen an C-8 oder Derivate des Hydrocodons (**1a**) ließen sich nur dann synthetisieren, wenn die Benzyliden-Verbindungen **2** in einer cyclisierenden *Michael*-Addition mit **1a** bzw. **1b** und Natriummethanolat als Katalysator umgesetzt wurden. Aus 7-(2-Nitrobenzyliden)-oxycodon (**2d**) entstand unter diesen Bedingungen ein komplexes Gemisch intensiv gefärbter Produkte.

In den ¹H-NMR-Spektren der Enolhalbketale **3b** und **3c** sind überhaupt keine Signale für die Protonen an C-2 und C-6 des Nitroaromaten sichtbar. Infolge der Rotationsbehinderung des Substituenten sind die Signale bei der Meßtemperatur von 20°C so breit und flach, daß sie mit dem Untergrund verschmelzen.

Aus den Enolhalbketalen **3** ließen sich durch kurzes Erhitzen mit Ammoniumacetat in Eisessig, vermutlich nach Ringöffnung zu den 1,5-Diketonen und Recyclisierung, die Dinaphtho[2,1-*b*:1',2'-*i*]acridine **4** herstellen. Das 17-Aza-dibenzo[*a,n*]pentacen **4d** mit einer 2-Nitrophenyl-Gruppe konnte in einer "Eintopfreaktion" durch Erhitzen von Oxycodon (**1b**) mit der Benzyliden-Verbindung **2d** und Ammoniumacetat in Eisessig unter N₂ dargestellt werden. Die bisanellierten 1,4-Dihydropyridine **4** sind sehr oxidationsempfindlich. Die ¹H-NMR-Spektren von **4** zeigen deutlich zwei

¹⁾ Herrn Prof. Dr. W. Wiegand mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

^{2,3)} Für Verbindungen vom Typ **3** ohne 8-Nitrophenyl-Substituenten wurde die Stereochemie durch 2D-NMR-Techniken bewiesen⁴⁾.

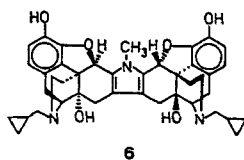


Schema 1

Sätze von Protonenresonanzen für die oberhalb bzw. unterhalb des 1,4-Dihydropyridin-Ringes liegenden Morphin-Teilstrukturen, da der Nitroaromat nur einer Molekülhälfte räumlich nahe kommt. In den Massenspektren von **4** finden sich neben dem Molekülion wesentlich intensivere Ionen für das dehydrierte und das zweifach positiv geladene Molekül; der Basispeak entsteht, wie für die 1,4-Dihydropyridine typisch, durch den Verlust des Nitrophenyl-Substituenten.

Versetzt man die essigsäure Lösung der 1,4-Dihydropyridine **4** mit konz. HNO₃, so erfolgt schlagartig Dehydrierung zu den Pyridinen **5**, erkennbar am spontanen Verschwinden der Gelbfärbung. In den NMR-Spektren von **5c** und **f** sind die Protonen bzw. Kohlenstoffatome beider Morphin-Teilstrukturen chemisch äquivalent, bei **5b,d,e** werden dagegen zwei geringfügig verschiedene Sätze gefunden.

Mit den Phenolethern **5** liegen Modellsubstanzen für die korrespondierenden Phenole vor, die Rezeptorbindungsstudien unterworfen werden sollen. Für das strukturell ähnliche Binaltorphimin (**6**) - ein Pyrrol verbrückt zwei *N*-Cyclopropylmethyl-oxymorphon-Moleküle - konnte *Portoghese*⁶⁾ die selektive Bindung an den κ -Opioid-Rezeptor nachweisen.



Formel 6

Herrn Dr. Ph. Fresenius[†], Karlsruhe, danken wir für seine wertvolle Hilfe bei der systematischen Benennung der anellierten Morphinane. Der

Knoll AG, Ludwigshafen und E. Merck, Darmstadt, danken wir für die großzügige Bereitstellung von Diconid^R- und Eukodal^R-Substanz.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben, auch zu Konzentrationen und Lösungsmitteln der Drehwerte:¹⁾

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Dinaphtho[2,1-b:1'-2'-i]xanthene **3** (AAV 1)

Zu einer frisch hergestellten Lösung von 100 mg Na in 5 ml trockenem MeOH werden 0.5 mmol Benzylidenmorphinanon **2** gegeben und mit einer siedenden Lösung von 0.6 mmol Morphinanon **1** in 10 ml trockenem MeOH versetzt. Danach wird die angegebene Zeit bei Raumtemp. gerührt, mit H₂O bis zur vollständigen Fällung des gebildeten Niederschlages versetzt, abgesaugt und mit H₂O gewaschen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Decahydro-dinaphth[2,1-b:1'-2'-i]acridine **4** (AAV 2)

100 mg Dinaphthoxanthene **3** und 2 g Ammoniumacetat werden 5 min unter Rückfluß in 5 ml AcOH zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten und Verdünnen mit H₂O wird mit wäßriger KOH alkalisch gemacht. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit H₂O gewaschen und vorsichtig unter schwachem Erwärmen umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Octahydro-dinaphth[2,1-b:1'-2'-i]acridine **5** (AAV 3)

100 mg **4** werden in 10 ml AcOH gelöst, mit 2 Tropfen konz. HNO₃ versetzt und 5 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Verdünnen mit 10 ml H₂O wird mit wäßriger KOH bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die über Na₂SO₄ getrocknete org. Phase wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand a) umkristallisiert oder b) sc (Fließmittel: Aceton) vorgereinigt.

(6*R*,6*aR*,8*S*,8*aR*,9*aR*,10*R*,15*bS*,16*R*,16*aR*,18*R*,18*aS*)-(-)-1,18;15,16-Diepoxy-5,6,6*a*,7,8*a*,9,9*a*,10,11,16a-decahydro-6,18*a*;10,15*b*-bis(iminoethano)-2,14-dimethoxy-21,24-dimethyl-8-(3-nitrophenyl)-(8*H*,16*H*,18*H*)-dinaphtho[2,1-*b*:1',2'-*i*]xanthen-16*a*-ol (**3b**)

Darstellung aus **1a** und **2b** nach AAV 1 (Reaktionszeit: 6 h). Blaßgelbe Kristalle, Schmp. ab 185°C (Zers.) (MeOH/H₂O). Ausb. 32%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3530 (OH); 1655, 1630 (C=C); 1520, 1340 cm⁻¹ (NO₂). UV (0.1 N HCl): λ max (lg ϵ) = 274 nm (3.97). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88-3.09 (m, 21 H), 2.29 und 2.32 (2s, 6H, 2 NCH₃), 3.07 (d, 1H, 8-H, J = 11.0 Hz), 3.48 (d, 1H, OH, J = 1.4 Hz, +D₂O:-), 3.90 und 3.97 (2s, 6H, 2 OCH₃), 4.91 (s, 2H, 16-H, 18-H), 6.52 und 6.67 (2d, 2H, 4-H, 12-H, J = 8.2 Hz), 6.74 und 6.78 (2d, 2H, 3-H, 13-H, J = 8.2 Hz), 8.00 (dt, 1H, 4'-H, J = 8.1, J = 1.0 Hz). $[\alpha]_D^{20}$ = -153°. DC (MeOH): R_f = 0.12. C₄₃H₄₅N₃O₈ (731.9) Ber. C 69.7 H 6.12 N 5.7 Gef. C 69.5 H 6.11 N 5.6. Molmasse: 731 (ms).

(6*R*,6*aR*,8*S*,8*aR*,9*aR*,10*R*,15*bS*,16*R*,16*aR*,18*R*,18*aS*)-(-)-1,18;15,16-Diepoxy-5,6,6*a*,7,8*a*,9,9*a*,10,11,16a-decahydro-6,18*a*;10,15*b*-bis(iminoethano)-2,14-dimethoxy-21,24-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-(8*H*,16*H*,18*H*)-dinaphtho[2,1-*b*:1',2'-*i*]xanthen-16*a*-ol (**3c**)

Darstellung aus **1a** und **2c** nach AAV 1 (Reaktionszeit: 5 h). Blaßgelbe Kristalle, Schmp. ab 180°C (Zers.) (Et₂O). Ausb. 39%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3460 (OH); 1670, 1625 (C=C); 1510, 1335 cm⁻¹ (NO₂). UV (0.1 N HCl): λ max (lg ϵ) = 280 nm (4.04). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.87-3.09 (m, 21 H), 2.26 und 2.29 (2s, 3H, 2 NCH₃), 3.42 (d, 1H, OH, J = 1.7 Hz, +D₂O:-), 3.86 und 3.92 (2s, 6H, 2 OCH₃), 4.85 (s, 2H, 16-H, 18-H), 6.54 und 6.63 (2d, 2H, 4-H, 12-H, J = 8.2 Hz), 6.71 und 6.75 (2d, 2H, 3-H, 13-H, J = 8.2 Hz), 7.93 (d, 2H, 3'-H, 5'-H, J = 8.1 Hz). $[\alpha]_D^{20}$ = -62°. DC (MeOH): R_f = 0.14. C₄₃H₄₅N₃O₈·1/2 H₂O (740.9) Ber. C 69.7 H 6.12 N 5.7 Gef. C 69.8 H 6.13 N 5.9. Molmasse: 731 (ms).

(6*R*,6*aS*,8*S*,8*aR*,9*aS*,10*R*,15*bS*,16*R*,16*aR*,18*R*,18*aS*)-(-)-1,18;15,16-Diepoxy-5,6,6*a*,7,8*a*,9,9*a*,10,11,16a-decahydro-6,18*a*;10,15*b*-bis(iminoethano)-2,14-dimethoxy-21,24-dimethyl-8-(3-nitrophenyl)-(8*H*,16*H*,18*H*)-dinaphtho[2,1-*b*:1',2'-*i*]xanthen-6*a*,9*a*,16*a*-triol (**3e**)

Darstellung aus **1b** und **2e** nach AAV 1 (Reaktionszeit: 2 h). Farblose Kristalle, Schmp. ab 195°C (Zers.) (MeOH/H₂O). Ausb. 54%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3540, 3390 (OH); 1675, 1630 (C=C); 1520, 1345 cm⁻¹ (NO₂). UV (0.1 N HCl): λ max (lg ϵ) = 274 nm (3.97). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (dd, 1H, 9-H_a, J = 12.6, J = 2.3 Hz), 1.29 (d, 1H, 9-H_e, J = 12.6 Hz), 1.36-1.47 (m, 3H), 1.67 (d, 1H, 19-H_e, J = 9.3 Hz), 2.08-2.63 (m, 11 H), 2.26 und 2.28 (2s, 6H, 2 NCH₃), 2.98-3.11 (m, 2H, 5-H_e, 11-H_e), 3.18 (d, 1H, 8-H, J = 11.4 Hz), 3.60 (s, br., 1H, OH, +D₂O:-), 3.88 und 3.97 (2s, 6H, 2 OCH₃), 4.90 und 4.93 (2s, 2H, 16-H, 18-H), 6.52 und 6.65 (2d, 2H, 4-H, 14-H, J = 8.2 Hz), 6.73 (d, 2H, 3-H, 13-H, J = 8.2 Hz), 7.05 (s, br., 2H, 5'-H, 6'-H), 7.65 (s, br., 1H, 2'-H), 7.98 (dd, 1H, 4'-H, J = 8.0, J = 1.1 Hz). $[\alpha]_D^{20}$ = -142°. DC (MeOH): R_f = 0.12. C₄₃H₄₅N₃O₁₀·1/2 H₂O (772.9) Ber. C 66.8 H 6.00 N 5.4 Gef. C 66.7 H 5.91 N 5.5. Molmasse: 763 (ms).

(6*R*,6*aS*,8*S*,8*aR*,9*aS*,10*R*,15*bS*,16*R*,16*aR*,18*R*,18*aS*)-(-)-1,18;15,16-Diepoxy-5,6,6*a*,7,8*a*,9,9*a*,10,11,16-decahydro-6,18*a*;10,15*b*-bis(iminoethano)-2,14-dimethoxy-21,24-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-(8*H*,16*H*,18*H*)-dinaphtho[2,1-*b*:1',2'-*i*]xanthen-6*a*,9*a*,16*a*-triol (**3f**)

a. 2 mmol **1b** werden unter schwachem Erwärmen in 20 ml EtOH gelöst und mit einer Lösung von 100 mg KOH in 1 ml H₂O versetzt. Unter Rühren wird langsam eine Lösung von 2 mmol 4-Nitrobenzaldehyd in 10 ml EtOH zugetropft und noch 1.5 h bei Raumtemp. weitergeführt. Danach wird mit 50 ml H₂O versetzt, abgesaugt und mit H₂O gewaschen.

b. Aus **1b** und **2f** nach AAV 1 (Reaktionszeit: 2 h). Farblose Plättchen, Schmp. ab 220°C (CHCl₃/EtOH).

Ausb. a. 66%; b. 83%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3420 (OH); 1680, 1635 (C=C); 1510, 1340 cm⁻¹ (NO₂). IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 3546, 3384 (OH); 1682, 1638

(C=C); 1518, 1347 cm⁻¹ (NO₂). UV (0.1 N HCl): λ max (lg ϵ) = 276 nm (3.80). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.97 (dd, 1H, 9-H_a, J = 12.6, J = 2.5 Hz), 1.23-1.51 (m, 4H), 1.66 (d, 1H, 19-H_e, J = 10.1 Hz), 2.08-2.63 (m, 11 H), 2.26 und 2.29 (2s, 6H, 2 NCH₃), 3.00 und 3.09 (2d, 2H, 5-H_e, 11-H_e, J = 18.4 und J = 17.8 Hz), 3.22 (d, 1H, 8-H, J = 10.8 Hz), 3.56 (d, 1H, OH, J = 1.9 Hz, +D₂O:-), 3.88 und 3.98 (2s, 6H, 2 OCH₃), 4.89 und 4.92 (2s, 2H, 16-H, 18-H), 6.56 und 6.65 (2d, 2H, 4-H, 12-H, J = 8.2 Hz), 6.73 und 6.77 (2d, 2H, 3-H, 13-H, J = 8.3 Hz), 6.90 (mc, br., 2H, 2'-H, 6'-H), 7.98 (d, 2H, 3'-H, 5'-H, J = 8.5 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 18.40 (d, C-8*a*), 21.80 und 22.07 (2t, C-19/C-22), 31.11 und 31.64 (2t, C-5/C-11), 34.94 (t, C-9), 40.41 (d, C-8), 42.44 und 42.97 (2q, 2 NCH₃), 44.95 (t, C-7), 45.37 und 45.90 (2t, C-20/C-23), 47.61 (s, C-15*b*), 56.39 und 56.60 (2q, 2 OCH₃), 58.35 (s, C-18*a*), 63.80 und 64.54 (2d, C-6/C-10), 69.96 und 70.80 (2s, C-6*a*/C-9*a*), 88.96 und 91.99 (2d, C-16/C-18), 96.74 (s, C-16*a*), 109.65 (s, C-7*a*), 113.65 und 113.76 (2d, C-4/C-12), 118.45 und 119.13 (2d, C-3/C-13), 123.74 und 123.85 (2d, C-3'/C-5'), 124.93 und 125.54 (2s, C-4*a*/C-11*a*), 129.71 (br., C-2'/C-6'), 130.79 und 131.33 (2s, C-15*a*/C-18*b*), 141.51 (s, C-1'), 142.06 und 143.50 (2s, C-1/C-15), 144.73 und 145.30 (2s, C-2/C-14), 146.84 (s, C-4'), 149.99 (s, C-17*a*). $[\alpha]_D^{20}$ = -44°. DC (MeOH): R_f = 0.29. C₄₃H₄₅N₃O₁₀·1/2 H₂O·EtOH (818.9) Ber. C 66.0 H 5.13 N 6.4 Gef. C 65.8 H 5.15 N 6.3. Molmasse: 763 (ms).

(6*R*,6*aR*,9*aR*,10*R*,15*bS*,16*R*,18*R*,18*aS*)-(-)-1,18;15,16-Diepoxy-5,6,6*a*,7,8,9,9*a*,10,11,17-decahydro-2,14-dimethoxy-21,24-dimethyl-8-(3-nitrophenyl)-6,18*a*;10,15*b*-bis(iminoethano)-(16*H*,18*H*)-dinaphtho[2,1-*b*:1',2'-*i*]acridin (**4b**)

Darstellung aus **3b** nach AAV 2. Gelbe Nadeln, Schmp. ab 245°C (Zers.) (CH₂Cl₂/MeOH). Ausb. 48%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (NH); 1690, 1660, 1630 (C=C); 1525, 1340 cm⁻¹ (NO₂). UV (0.1 N HCl): λ max (lg ϵ) = 276 nm (4.12). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88-1.00 (m, 2H, 7-H_a, 9-H_a), 1.29-1.42 (m, 6H), 1.76-2.54 (m, 8H), 2.31 und 2.35 (2s, 6H, 2 NCH₃), 2.84 und 2.98 (2d, 2H, 5-H_e, 11-H_e, J = 18.7 und J = 18.4 Hz), 2.91-3.00 (m, 2H), 3.50 (s, 1H, 8-H), 3.90 und 3.95 (2s, 6H, 2 OCH₃), 4.94 und 4.96 (2s, 2H, 16-H, 18-H), 5.26 (s, 1H, NH, +CF₃COOD:-), 6.42 und 6.64 (2d, 2H, 4-H, 12-H, J = 8.2 und J = 8.3 Hz), 6.64 und 6.74 (2d, 2H, 3-H, 13-H, J = 8.3 und J = 8.2 Hz), 7.16-7.18 (m, 2H, 5'-H, 6'-H), 7.69 (s, 1H, 2'-H), 7.89-7.93 (m, 1H, 4'-H). $[\alpha]_D^{20}$ = -110°. DC (MeOH): R_f = 0.09. C₄₃H₄₄N₄O₆·1.5 H₂O (739.9) Ber. C 69.8 H 6.40 N 7.6 Gef. C 70.0 H 5.91 N 7.6. Molmasse: 712 (ms).

(6*R*,6*aR*,9*aR*,10*R*,15*bS*,16*R*,18*R*,18*aS*)-(-)-1,18;15,16-Diepoxy-5,6,6*a*,7,8,9,9*a*,10,11,17-decahydro-2,14-dimethoxy-21,24-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-6,18*a*;10,15*b*-bis(iminoethano)-(16*H*,18*H*)-dinaphtho[2,1-*b*:1',2'-*i*]acridin (**4c**)

Darstellung aus **3c** nach AAV 2. Amorphes gelbes Pulver, Schmp. ab 220°C (Zers.) (MeOH/H₂O). Ausb. 67%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3390 (NH); 1680, 1655, 1625 (C=C); 1505, 1340 cm⁻¹ (NO₂). UV (0.1 N HCl): λ max (lg ϵ) = 280 nm (4.16). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.86-0.97 (m, 2H, 7-H_a, 9-H_a), 1.22-1.38 (m, 6H), 1.70-2.51 (m, 8H), 2.28 und 2.31 (2s, 6H, 2 NCH₃), 2.82 und 2.94 (2d, 2H, 5-H_e, 11-H_e, J = 18.7 Hz), 2.87-2.95 (m, 2H), 3.45 (s, 1H, 8-H), 3.86 und 3.91 (2s, 6H, 2 OCH₃), 4.89 und 4.90 (2s, 2H, 16-H, 18-H), 5.21 (s, 1H, NH, +CF₃COOD:-), 6.42 und 6.60 (2d, 2H, 4-H, 12-H, J = 8.2 und J = 8.1 Hz), 6.64 und 6.70 (2d, 2H, 3-H, 13-H, J = 8.2 Hz), 6.96 (d, 2H, 2'-H, 6'-H, J = 8.6 Hz), 7.84 (d, 2H, 3'-H, 5'-H, J = 8.6 Hz). $[\alpha]_D^{20}$ = -146°. DC (MeOH): R_f = 0.09. C₄₃H₄₄N₄O₆·3.5 H₂O (775.9) Ber. C 66.6 H 6.63 N 7.2 Gef. C 66.8 H 6.80 N 7.2. Molmasse: 712 (ms).

(6*R*,6*aS*,9*aS*,10*R*,15*bS*,16*R*,18*R*,18*aS*)-(-)-1,18;15,16-Diepoxy-5,6,6*a*,7,8,9,9*a*,10,11,17-decahydro-2,14-dimethoxy-21,24-dimethyl-8-(2-nitrophenyl)-6,18*a*;10,15*b*-bis(iminoethano)-(16*H*,18*H*)-dinaphtho[2,1-*b*:1',2'-*i*]acridin-6*a*,9*a*-diol (**4d**)

2.5 mmol **1b**, 0.5 mmol **2d** und 4 g Ammoniumacetat werden 30 min bei 90-100°C unter N₂ in 10 ml AcOH gerührt. Nach dem Erkalten wird mit

H₂O verdünnt, mit wässriger KOH alkalisch gemacht, der gebildete Niederschlag abgesaugt und mit H₂O gewaschen. Das getrocknete Rohprodukt wird mit wenig MeOH digeriert, ungelöstes **1b** abfiltriert und unter Zusatz von H₂O zur Kristallisation gebracht. Amorphes hellgelbes Pulver, Schmp. ab 240°C (Zers.) (MeOH/H₂O). Ausb. 27%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (OH, NH); 1690, 1665, 1625 (C=C); 1520, 1345 cm⁻¹ (NO₂). UV (0.1 N HCl): λ max (lg ϵ) = 278 nm (4.06). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.27 (d, 1H, 19-H_e, J = 8.8 Hz), 1.37 (d, 1H, 7-H_a, J = 14.5 Hz), 1.51 (d, 1H, 7-H_e, J = 14.5 Hz), 1.54-1.65 (m, 2H, 9-H_a, 22-H_e), 1.81 (d, 1H, 9-H_e, J = 16.4 Hz), 2.12-2.71 (m, 8H), 2.26 und 2.29 (2s, 6H, 2 NCH₃), 2.96 und 3.48 (2d, 2H, 5-H_e, 11-H_e, J = 18.7 und J = 18.4 Hz), 3.08-3.13 (m, 2H), 3.89 und 3.91 (2s, 6H, 2 OCH₃), 4.28 (s, 1H, 8-H), 4.89 und 4.91 (2s, 2H, 16-H, 18-H), 5.17 (s, 1H, NH, +CF₃COOD:-), 6.40 und 6.62 (2d, 2H, 4-H, 12-H, J = 8.2 Hz), 6.62 und 6.72 (2d, 2H, 3-H, 13-H, J = 8.2 Hz), 7.11-7.21 (m, 2H, 4'-H, 5'-H), 7.31 (dd, 1H, 6'-H, J = 7.8, J = 1.6 Hz), 7.47 (dd, 1H, 3'-H, J = 7.8, J = 1.6 Hz).- [α]_D²⁰ = -291°.- DC (MeOH): Rf = 0.07.- C₄₃H₄₄N₄O₈·MeOH (776.9) Ber. C 68.0 H 6.23 N 7.2 Gef. C 68.4 H 6.01 N 7.1.- Molmasse: 744 (ms).

(6R,6aS,9aS,10R,15bS,16R,18R,18aS)-(-)-1,18;15,16-Diepoxy-5,6,6a,7,8,9,9a,10,11,17-decahydro-2,14-dimethoxy-21,24-dimethyl-8-(3-nitrophenyl)-6,18a;10,15b-bis(iminoethano)-(16H,18H)-dinaphth [2,1-b:1',2'-i]acridin-6a,9a-diol (**4e**)

Darstellung aus **3e** nach AAV 2. Amorphes gelbes Pulver, Schmp. ab 250°C (Zers.) (MeOH/H₂O). Ausb. 73%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (OH, NH); 1685, 1660, 1625 (C=C); 1520, 1345 cm⁻¹ (NO₂). UV (0.1 N HCl): λ max (lg ϵ) = 274 nm (4.07). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.26-1.81 (m, 6H), 2.12-3.20 (m, 8H), 2.26 und 2.31 (2s, 6H, 2 NCH₃), 2.56 und 2.68 (2d, 2H, 6-H, 10-H, J = 6.5 und J = 6.3 Hz), 2.99 und 3.11 (2d, 2H, 5-H_e, 11-H_e, J = 18.7 und J = 17.5 Hz), 3.66 (s, 1H, 8-H), 3.90 und 3.94 (2s, 6H, 2 OCH₃), 4.91 und 4.95 (2s, 2H, 16-H, 18-H), 5.25 (s, 1H, NH, +CF₃COOD:-), 6.42 und 6.64 (2d, 2H, 4-H, 12-H, J = 8.2 Hz), 6.66 und 6.72 (2d, 2H, 3-H, 13-H, J = 8.3 und J = 8.2 Hz), 7.19 (t, 1H, 5'-H, J = 7.8 Hz), 7.27-7.30 (m, 1H, 6'-H), 7.74 (t, 1H, 2'-H, J = 1.7 Hz), 7.92 (dd, 1H, 4'-H, J = 7.9, J = 2.0 Hz).- [α]_D²⁰ = -247°.- DC (MeOH): Rf = 0.08.- C₄₃H₄₄N₄O₈·H₂O (762.9) Ber. C 67.7 H 6.08 N 7.3 Gef. C 67.8 H 5.82 N 7.3.- Molmasse: 744 (ms).

(6R,6aS,9aS,10R,15bS,16R,18R,18aS)-(-)-1,18;15,16-Diepoxy-5,6,6a,7,8,9,9a,10,11,17-decahydro-2,14-dimethoxy-21,24-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-6,18a;10,15b-bis(iminoethano)-(16H,18H)-dinaphth [2,1-b:1',2'-i]acridin-6a,9a-diol (**4f**)

Darstellung aus **3f** nach AAV 2. Gelbe Nadeln, Schmp. ab 235°C (Zers.) (CHCl₃/EtOH). Ausb. 53%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3620, 3540 (OH); 3400 (NH); 1690, 1660, 1630 (C=C); 1505, 1335 cm⁻¹ (NO₂). UV (0.1 N HCl): λ max (lg ϵ) = 276 nm (4.28). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.22-1.50 (m, 3H), 1.57 (d, 1H, 19-H_e, J = 10.1 Hz), 1.66 (d, 1H, 22-H_e, J = 9.8 Hz), 1.78 (d, 1H, 9-H_a, J = 16.2 Hz), 2.17-2.62 (m, 8H), 2.27 und 2.31 (2s, 6H, 2 NCH₃), 2.54 und 2.68 (2d, 2H, 6-H, 10-H, J = 6.4 und J = 6.3 Hz), 2.99 und 3.11 (2d, 2H, 5-H_e, 11-H_e, J = 16.8 und J = 18.7 Hz), 3.67 (s, 1H, 8-H), 3.90 und 3.93 (2s, 6H, 2 OCH₃), 4.89 und 4.93 (2s, 2H, 16-H, 18-H), 5.24 (s, 1H, NH, +CF₃COOD:-), 6.45 und 6.63 (2d, 2H, 4-H, 12-H, J = 8.2 Hz), 6.69 und 6.73 (2d, 2H, 3-H, 13-H, J = 8.2 Hz), 7.07 (d, 2H, 2'-H, 6'-H, J = 8.7 Hz), 7.91 (d, 2H, 3'-H, 5'-H, J = 8.6 Hz).- [α]_D²⁰ = -199°.- DC (MeOH): Rf = 0.14.- C₄₃H₄₄N₄O₈·1/2 CHCl₃ (923.9) Ber. C 58.0 H 4.95 N 6.1 Gef. C 57.9 H 4.96 N 6.1.- Molmasse: 744 (ms).

(6R,6aR,9aR,10R,15bS,16R,18R,18aS)-(-)-1,18;15,16-Diepoxy-5,6,6a,7,9,9a,10,11-octahydro-2,14-dimethoxy-21,24-dimethyl-8-(3-nitrophenyl)-6,18a;10,15b-bis(iminoethano)-(16H,18H)-dinaphth [2,1-b:1',2'-i]acridin (**5b**)

Darstellung aus **4b** nach AAV 3. Amorphes hellbeiges Pulver, Schmp. ab 245°C (Zers.) (MeOH/H₂O). Ausb. 57%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1630, 1600 (Aryl);

1525, 1340 cm⁻¹ (NO₂). UV (0.1 N HCl): λ max (lg ϵ) = 278 nm (4.26). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.70-2.61 (m, 16 H), 2.36 (s, 6H, 2 NCH₃), 2.98-3.01 (m, 2H, 6-H, 10-H), 3.03 (d, 2H, 5-H_e, 11-H_e, J = 18.5 Hz), 3.86 und 3.87 (2s, 6H, 2 OCH₃), 5.73 und 5.75 (2s, 2H, 16-H, 18-H), 5.59-6.68 (m, 2H, 4-H, 14-H), 6.70 und 6.73 (2d, 2H, 3-H, 13-H, J = 8.1 und J = 8.2 Hz), 7.19 (d, 1H, 6'-H, J = 7.5 Hz), 7.56 (t, 1H, 5'-H, J = 7.9 Hz), 7.76 (t, 1H, 2'-H, J = 1.7 Hz), 8.22 (dd, 1H, 4'-H, J = 8.2, J = 0.7 Hz).- [α]_D²⁰ = -377°.- DC (MeOH): Rf = 0.13.- C₄₃H₄₂N₄O₆·H₂O (728.9) Ber. C 70.9 H 6.08 N 7.7 Gef. C 71.0 H 5.85 N 7.8.- Molmasse: 710 (ms).

(6R,6aR,9aR,10R,15bS,16R,18R,18aS)-(-)-1,18;15,16-Diepoxy-5,6,6a,7,9,9a,10,11-octahydro-2,14-dimethoxy-21,24-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-6,18a;10,15b-bis(iminoethano)-(16H,18H)-dinaphth [2,1-b:1',2'-i]acridin (**5c**)

Darstellung aus **4c** nach AAV 3. Gelbe Nadeln, Schmp. ab 220°C (MeOH/H₂O). Ausb. 57%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1630, 1600 (Aryl); 1515, 1345 cm⁻¹ (NO₂). UV (0.1 N HCl): λ max (lg ϵ) = 278 nm (4.34). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.79-2.62 (m, 16 H), 2.36 (s, 6H, 2 NCH₃), 2.98-3.01 (m, 2H, 6-H, 10-H), 3.02 (d, 2H, 5-H_e, 11-H_e, J = 18.4 Hz), 3.86 (s, 6H, 2 OCH₃), 5.72 (s, 2H, 16-H, 18-H), 6.62 (d, 2H, 4-H, 12-H, J = 8.2 Hz), 6.71 (d, 2H, 3-H, 13-H, J = 8.2 Hz), 7.05 (dt, 2H, 2'-H, 6'-H, J = 8.7, J = 1.9 Hz), 8.22 (d, 2H, 3'-H, 5'-H, J = 8.7 Hz).- [α]_D²⁰ = -326°.- DC (MeOH): Rf = 0.16.- C₄₃H₄₂N₄O₆·1/2 H₂O (719.8) Ber. C 71.8 H 6.02 N 7.8 Gef. C 71.6 H 5.89 N 7.7.- Molmasse: 710 (ms).

(6R,6aS,9aS,10R,15bS,16R,18R,18aS)-(-)-1,18;15,16-Diepoxy-5,6,6a,7,9,9a,10,11-octahydro-2,14-dimethoxy-21,24-dimethyl-8-(2-nitrophenyl)-6,18a;10,15b-bis(iminoethano)-(16H,18H)-dinaphth [2,1-b:1',2'-i]acridin-6a,9a-diol (**5d**)

Darstellung aus **4d** nach AAV 3. Gelbe Kristalle, Schmp. ab 240°C (Zers.) (MeOH). Ausb. 37%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3390 (OH); 1630, 1600 (Aryl); 1525, 1340 cm⁻¹ (NO₂). UV (0.1 N HCl): λ max (lg ϵ) = 276 nm (4.14). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.75-1.79 (m, 2H, 19-H_e, 22-H_e), 1.92 und 1.94 (2d, 2H, 7-H_a, 9-H_a, J = 16.0 und J = 15.9 Hz), 2.18 und 2.22 (2d, 2H, 7-H_e, 9-H_e, J = 16.0 Hz), 2.31 (s, 6H, 2 NCH₃), 2.31-2.51 (m, 8H), 2.66 und 2.68 (2d, 2H, 6-H, 10-H, J = 6.5 und J = 6.4 Hz), 3.12 und 3.14 (2d, 5-H_e, 11-H_e, J = 18.6 und J = 18.7 Hz), 3.86 und 3.89 (2s, 6H, 2 NCH₃), 5.64 und 5.70 (2s, 2H, 16-H, 18-H), 6.54 und 6.56 (2d, 2H, 4-H, 12-H, J = 8.2 und J = 8.1 Hz), 6.66 und 6.68 (2d, 2H, 3-H, 13-H, J = 8.1 Hz), 7.04 (dd, 1H, 6'-H, J = 7.5, J = 1.5 Hz), 7.53 (dt, 1H, 4'-H, J = 7.9, J = 1.4 Hz), 7.62 (dt, 1H, 5'-H, J = 7.5, J = 1.4 Hz), 8.05 (dd, 1H, 3'-H, J = 7.9, J = 1.3 Hz).- [α]_D²⁰ = -403°.- DC (MeOH): Rf = 0.13.- C₄₃H₄₂N₄O₈·1/2 MeOH (758.9) Ber. C 68.9 H 6.11 N 7.4 Gef. C 68.7 H 6.00 N 7.3.- Molmasse: 742 (ms).

(6R,6aS,9aS,10R,15bS,16R,18R,18aS)-(-)-1,18;15,16-Diepoxy-5,6,6a,7,9,9a,10,11-octahydro-2,14-dimethoxy-21,24-dimethyl-8-(3-nitrophenyl)-6,18a;10,15b-bis(iminoethano)-(16H,18H)-dinaphth [2,1-b:1',2'-i]acridin-6a,9a-diol (**5e**)

Darstellung aus **4e** nach AAV 3. Gelbe Kristalle, Schmp. ab 250°C (Zers.) (MeOH/H₂O). Ausb. 54%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3390 (OH); 1625, 1595 (Aryl); 1520, 1345 cm⁻¹ (NO₂). UV (0.1 N HCl): λ max (lg ϵ) = 274 nm (4.22). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.78-1.84 (m, 2H, 19-H_e, 22-H_e), 1.98 und 2.00 (2d, 2H, 7-H_a, 9-H_a, J = 16.2 Hz), 2.17-2.57 (m, 10 H), 2.32 (s, 6H, 2 NCH₃), 2.69 und 2.70 (2d, 2H, 6-H, 10-H, J = 6.1 und J = 6.2 Hz), 3.16 (d, 2H, 5-H_e, 11-H_e, J = 18.7 Hz), 3.87 (s, 6H, 2 OCH₃), 5.69 und 5.70 (2s, 2H, 16-H, 18-H), 6.59 und 6.62 (2d, 2H, 4-H, 12-H, J = 8.1 und J = 8.0 Hz), 6.69 und 6.71 (2d, 2H, 3-H, 13-H, J = 8.2 Hz), 7.28 (dt, 1H, 6'-H, J = 8.6, J = 1.2 Hz), 7.55 (t, 1H, 5'-H, J = 7.9 Hz), 7.86 (t, 1H, 2'-H, J = 1.8 Hz), 8.20 (dd, 1H, 4'-H, J = 8.2, J = 1.1 Hz).- [α]_D²⁰ = -323°.- DC (MeOH): Rf = 0.25.- C₄₃H₄₂N₄O₈·1.5 H₂O (769.9) Ber. C 67.1 H 5.89 N 7.3 Gef. C 67.1 H 5.69 N 7.3.- Molmasse: 742 (ms).

(6*R*,6*aS*,9*aS*,10*R*,15*bS*,16*R*,18*R*,18*aS*)-(-)-1,18,15,16-Diepoxy-5,6,6*a*,7,9,9*a*,10,11-octahydro-2,14-dimethoxy-21,24-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-6,18*a*;10,15*b*-bis(iminoethano)-(16*H*,18*H*)-dinaphth[2,1-*b*:1'-2'-*i*]acridin-6*a*,9*a*-diol (**5f**)

Darstellung aus **4f** nach AAV 3. Grünlichgelbe Kristalle, Schmp. ab 235°C (Zers.) (CHCl₃/EtOH). Ausb. 56%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (OH); 1625, 1595 (Aryl); 1515, 1340 cm⁻¹ (NO₂). UV (0.1 N HCl): λ max (lg ϵ) = 276 nm (4.34). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.80 (d, 2H, 19-H_e, 22-H_e, J = 9.2 Hz), 1.99 (d, 2H, 7-H_a, 9-H_a, J = 16.2 Hz), 2.22 (d, 2H, 7-H_e, 19-H_e, J = 16.2 Hz), 2.31-2.54 (m, 8H), 2.33 (s, 6H, 2 NCH₃), 2.70 (d, 2H, 6-H, 10-H, J = 6.3 Hz), 3.16 (d, 2H, 5-H_e, 11-H_e, J = 18.7 Hz), 3.87 (s, 6H, 2 OCH₃), 5.68 (s, 2H, 16-H, 18-H), 6.60 (d, 2H, 4-H, 12-H, J = 8.2 Hz), 6.69 (d, 2H, 3-H, 13-H, J = 8.2 Hz), 7.16 (d, 2H, 2'-H, 6'-H, J = 8.7 Hz), 8.21 (d, 2H, 3'-H, 5'-H, J = 8.7 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 22.07 (t, C-19, C-22), 31.82 (t, C-5, C-11), 34.28 (t, C-7, C-9), 42.87 (q, 2 NCH₃), 45.32 (s, C-15*b*, C-18*a*), 45.77 (t, C-20, C-23), 56.46 (q, 2 OCH₃), 64.00 (d, C-6, C-10), 71.49 (s, C-6*a*, C-9*a*), 90.47 (d, C-16, C-18), 114.09 (d, C-4, C-12), 118.58 (d, C-3, C-13), 124.00 (d, C-3', C-5'), 125.33 (s, C-4*a*, C-11*a*), 127.85 (s, C-7*a*, C-8*a*), 129.82 (d, C-2', C-6'), 130.84 (s, C-15*a*, C-18*b*), 143.05 (s, C-2,

C-14), 144.50 (s, C-1'), 145.40 (s, C-1, C-15), 147.23 (s, C-8), 147.46 (s, C-4'), 151.79 (s, C-16*a*, C-17*a*). $[\alpha]_D^{20}$ = -333°. DC (MeOH): R_f = 0.44. C₄₃H₄₂N₄O₈·H₂O (760.9) Ber. C 67.9 H 5.83 N 7.4 Gef. C 67.9 H 5.55 N 7.3. Molmasse: 742 (ms).

Literatur

1. Mitt.: K. Görlitzer und M. Noack, Arch. Pharm. (Weinheim) 325, 629 (1992).
2. K. Görlitzer und M. Noack, Vortrag anlässlich der gemeinsamen wissenschaftlichen Tagung der Österreichischen Pharmazeutischen Gesellschaft und der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Innsbruck, 1986; Sci. Pharm. 54, 178 (1986).
3. Aus der Dissertation M. Noack, FU Berlin 1987.
4. K. Görlitzer, E. Meyer und L. Ernst, Postervortrag anlässlich der Tagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Berlin, 1990; Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 713 (1990).
5. H. Günther, NMR-Spektroskopie, 2. Aufl., S. 222, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1980.
6. P.S. Portoghese, A.W. Lipkowski und A.E. Takemori, J. Med. Chem. 30, 238 (1987). [Ph992]