

Anellierte Pyridin-Verbindungen aus Hydrocodon und Oxycodon, 1. Mitt.:

1,12-Epoxy-6,12a-iminoethano-naphtho[2,1-g]chinoline^{1,2)} +)Klaus Görlitzer^{a)} * und Michael Noack^{b)}Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig^{a)}, Beethovenstr. 55, 3300 Braunschweig undInstitut für Pharmazie der Freien Universität Berlin^{b)}, Königin-Luise-Str. 2+4, 1000 Berlin 33

Eingegangen am 22. August 1991

Die aus Hydrocodon (**1a**) und Oxycodon (**1b**) dargestellten 7-Benzyliden-Verbindungen **5** reagieren mit β -Aminocrotonsäuremethylester oder Acetessigsäureethylester und Ammoniumacetat in Eisessig zu den epimeren 1,4-Dihydropyridinen **6** und **7**, die sich durch Säulenchromatographie (SC) trennen lassen. Durch Dehydrierung von **6/7** mit salpetriger Säure werden die Pyridine **8** gewonnen. Von dem 4-(2-Nitrophenyl)pyridin-3-carbonsäureester **8h** lassen sich die (*M*)- und (*P*)-Atropisomere durch SC isolieren.

Anellated Pyridine Compounds from Hydrocodone and Oxycodone, I: 1,12-Epoxy-6,12a-iminoethano-naphtho[2,1-g]quinolines

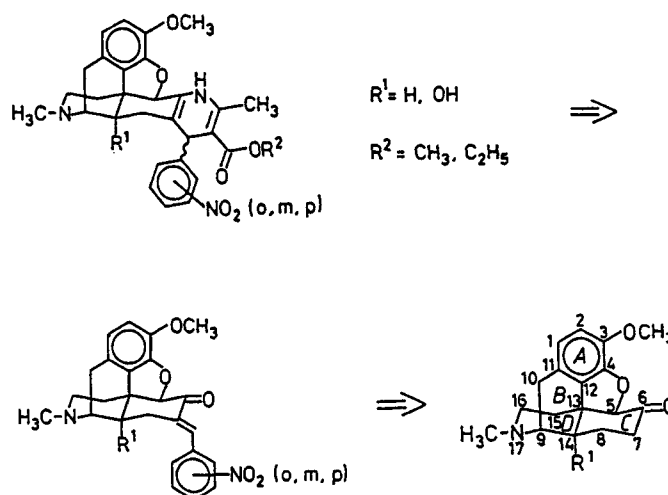
The 7-benzylidene compounds **5**, obtained from hydrocodone (**1a**) and oxycodone (**1b**), react with methyl β -amino crotonic acid or ethyl acetoacetate and ammonium acetate in acetic acid to yield the epimeric 1,4-dihydropyridines **6** and **7**, which were separated by column chromatography (CC). The pyridines **8** are prepared from **6/7** by dehydrogenation with nitrous acid. The (*M*)- and (*P*)-atropisomers could be isolated from the 4-(2-nitrophenyl)pyridine-3-carboxylic ester **8h** by CC.

Alle bisherigen Versuche, die starke analgetische Wirkung von der Suchterzeugung bei therapeutisch genutzten Opiaten zu trennen, sind fehlgeschlagen. Inzwischen ist bekannt, daß mindestens 3 Typen von Opioid-Rezeptoren existieren. Als gesichert gelten die μ -, δ - und κ -Rezeptoren, wobei Drogen mit κ -Selektivität keine Gewöhnung nach sich ziehen sollen³⁻⁸⁾. Da die Bindung des Pharmakons an den Rezeptor vor allem durch die zweiwertigen Kationen Ca^{2+} , Mg^{2+} und Mn^{2+} beeinflusst wird⁹⁾, liegt es nahe, die Strukturelemente eines Morphin-Derivats mit denen des zentral wirksamen Calciumantagonisten Nimodipin¹⁰⁾ zu kombinieren.

Unter diesem Aspekt planten wir die Synthese von Heterocyclen, bei denen 4,5-Epoxymorphinane am Ring C in 6,7-Position mit einem 1,4-Dihydropyridin verknüpft sind. Die 4-Position des 1,4-Dihydropyridins sollte durch einen Nitroaromaten substituiert sein. Diese Substanzen sollten aus Hydrocodon ($\text{R}^1 = \text{H}$) und Oxycodon ($\text{R}^1 = \text{OH}$) über deren Benzylidenverbindungen durch *Hantzsch*-Synthese zugänglich sein (Schema 1).

Erhitzen von Hydrocodon mit 2-Nitrobenzaldehyd und KOH führte jedoch nicht zur Benzylidenverbindung, sondern unter Aufspaltung des Rings C zu einer orangefarbenen Indoxyl- δ -aminosäure. In gleicher Weise reagierte Hydromorphon, während Oxycodon ein komplexes Gemisch rot bis violett gefärbter Substanzen lieferte¹¹⁾.

Um Nachbargruppeneffekte auszuschließen, haben wir zunächst die Aldol-Reaktion mit 3- und 4-Nitrobenzaldehyd näher untersucht. Bei der alkali-katalysierten Umsetzung von Oxycodon (**1b**) mit überschüssigem 3- oder 4-Nitrobenzaldehyd erhält man die 7-Benzyliden-Verbindungen **5e** und **5f**. Aus sterischen Gründen kommt für die Reaktionsprodukte nur die *E*-Konfiguration infrage, wie *Dreiding*-Modelle zeigen und die ¹H-NMR-Daten beweisen. Die chem. Verschiebung des olefinischen Protons ($\delta = 7.58$) spricht auch nach Inkrementrechnungen ($\delta = 7.47$) für eine *cis*-Stel-



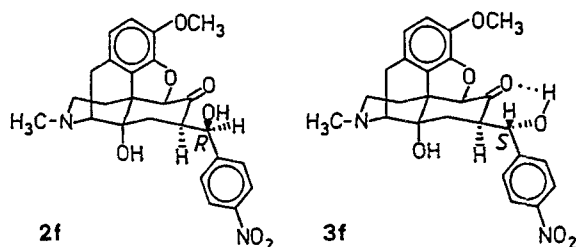
Schema 1: Retrosynthetische Analyse.

lung des olefinischen Protons zur Keton-Carbonylgruppe. Mit Hydrocodon (**1a**) konnten unter gleichen Bedingungen keine einheitlichen Produkte erhalten werden. Der Austausch von KOH gegen NH_3 ergab aber sowohl mit **1a** als auch mit **1b** die Carbinole **2** und **3**, die sich säurekatalysiert zu den 7-Benzyliden-Verbindungen **5b,c,e,f** dehydrieren ließen.

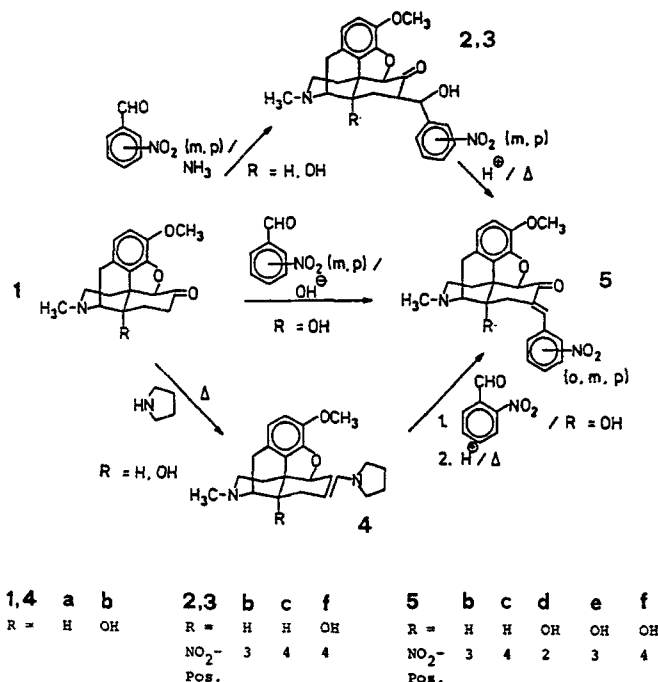
Das nach der Umsetzung von **1a** mit 3-Nitrobenzaldehyd und NH_3 isolierte Produkt **2b** erwies sich als stereochemisch einheitlich. Im ¹H-NMR-Spektrum¹²⁾ erscheint das 7-H infolge Signalüberlagerungen in Form eines Doppeltripletts bei $\delta = 2.75$. Die große Kopplung mit 8-H_a ($J = 13.0$ Hz) beweist die äquatoriale Lage des α -Hydroxybenzyl-Rests. Das benzyliche Methin-Proton tritt bei $\delta = 5.41$ als

^{+) Herrn Prof. Dr. W. Wiegand mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.}

Singulett in Resonanz; die fehlende Aufspaltung mit 7-H ist auf einen Diederwinkel Φ von 90° zurückzuführen. *Dreiding*-Modelle in der günstigsten Konformation, bezogen auf die räumliche Lage des Nitroaromaten, zeigen, daß am exocyclischen Chiralitätszentrum (*R*)-Konfiguration vorliegen muß. (*S*)-Konfiguration würde dagegen eine intramolekulare H-Brückenbindung zwischen der Carbonyl- und der OH-Gruppe ermöglichen bei einem Torsionswinkel Φ von etwa 140° zwischen 7-H und dem benzyllischen H. Daß diese Schlußfolgerungen zutreffen, zeigt die Umsetzung von **1b** mit 4-Nitrobenzaldehyd. Hier werden die epimeren Carbinole **2f** und **3f** im Verhältnis von etwa 2:1 erhalten, deren Methin-Protonen bei $\delta = 5.51$ als Singulett bzw. bei $\delta = 4.80$ als Dublett registriert werden. Aus der Kopplungskonstanten $J = 7.4$ Hz folgt ein Diederwinkel Φ von etwa 140° mit daraus abgeleiteter (*S*)-Konfiguration am Carbinol-C-Atom. Die Trennung der epimeren Carbinole **2f** und **3f** durch fraktionierende Kristallisation oder SC ist nicht gelungen.



Schema 2: Diastereomere Carbinole **2f** und **3f**.



Schema 3: Synthese der Benzylidenverbindungen **5**.

Da die 2-Nitrobenzyliden-Verbindungen durch *Knoevenagel*-Reaktion nicht zu erhalten waren, mußten andere Synthesemethoden herangezogen werden. Das aus **1b** mit Pyrrolidin nach Kovar¹³⁾ erhaltene Enamin **4b** ließ sich nach einem Verfahren von Birkofer¹⁴⁾ mit 2-Nitrobenzaldehyd umsetzen. Durch saure Aufarbeitung und sc Reinigung ließ sich die 2-Nitrobenzyliden-Verbindung **5d** isolieren. Die entspr. Reaktion mit **4a**¹⁵⁾ führte nicht zum Ziel. Erfolglos verlief sowohl die Umsetzung von **1a** mit 2-Nitrobenzaldehyd in MeOH/HCl¹⁶⁾ oder Acetanhydrid¹⁷⁾ als auch der Einsatz des Magnesiumenolats von **1a**¹⁸⁾ oder des Trimethylsilylenolethers in Gegenwart von TiCl₄¹⁹⁾.

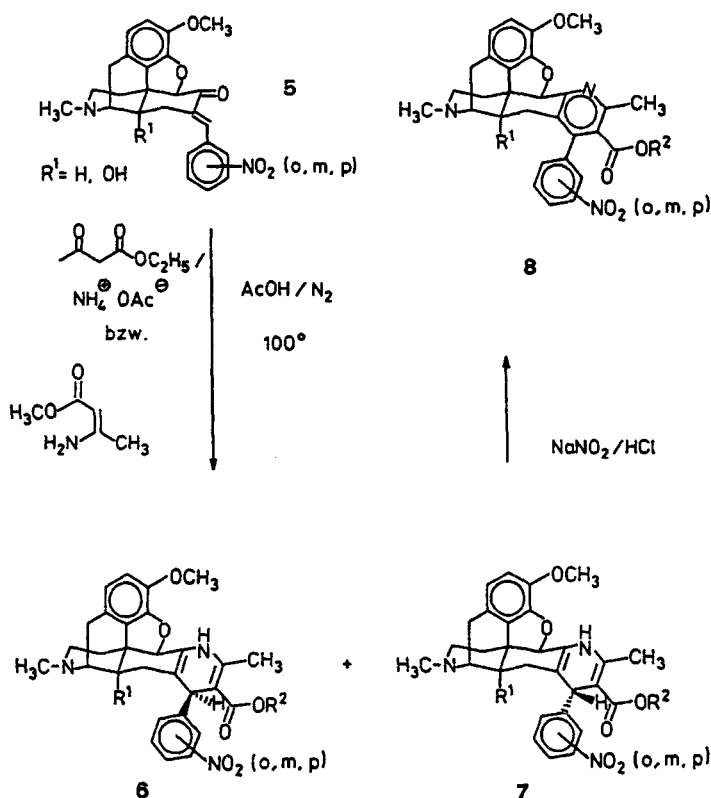
Michael-Addition der Benzyliden-Verbindungen **5** mit β -Aminocrotonsäureestern und anschließende cyclisierende Kondensation führt zu einem Gemisch der beiden epimeren anellierten 1,4-Dihydropyridine **6** und **7**. Die Darstellung der Diastereomere gelingt auch durch Erhitzen mit Acetessigsäureestern und Ammoniumacetat in Eisessig unter N₂. Bei den 3- und 4-Nitrophenyl-substituierten Verbindungen gelang die Trennung des angefallenen (1+1)-Gemischs in die Epimere durch SC an Kieselgel. Bei dem 2-Nitrophenyl-substituierten Oxycodon-Derivat konnte erst durch den Einsatz der Zentrifugalschichtchromatographie (CLC) unter NH₃-Atmosphäre (!) das Hauptprodukt **6h** rein isoliert werden. Das zweite Diastereomer **7h** fiel in minimaler Menge an und war stark verunreinigt durch das korrespondierende Pyridin-Derivat **8h**.

Die Zuordnung der Konfiguration am neuen Chiralitätszentrum ist durch Vergleich der jeweiligen ¹H-NMR-Spektren möglich. Wesentliche Unterschiede werden in den chemischen Verschiebungen der aromatischen Protonen sichtbar. (*S*)-Konfiguration liegt vor, wenn der Nitroaromat dem Ring **A** des Epoxymorphinans räumliche nahe kommt, wodurch es infolge des Ringstromeffekts zu Hochfeldverschiebungen gegenüber dem (*R*)-Epimer kommt*).

Die anellierten 1,4-Dihydropyridine **6** und **7** lassen sich bereits mit milden Oxidationsmitteln zu den korrespondierenden Pyridinen **8** dehydrieren. Wir haben die Umsetzung mit NaNO₂ und HCl bei Raumtemp. durchgeführt. In den anellierten Pyridinen ist durch den Verlust des sp³-hybridisierten C-8 die freie Drehbarkeit des Nitroaromaten behindert. Im ¹H-NMR-Spektrum der Substanzen mit 4-Nitrophenyl-Gruppe ist die chemische Äquivalenz der 2',6'- und 3',5'-Protonen verloren gegangen. Dieses Phänomen ist bei den 3-Nitrophenyl-substituierten Derivaten noch stärker ausgeprägt. Das anellierte Pyridin aus Oxycodon mit einer 2-Nitrophenyl-Gruppe läßt sich durch SC in die Atropisomere trennen. Die Zuordnung zum (*M*)- und (*P*)-Diastereomer** erfolgt aufgrund der unterschiedlichen chemischen Verschiebung des 6'-H im ¹H-NMR-Spektrum. *Dreiding*-Modellbetrachtungen zeigen, daß bei (*M*)-Konfiguration das 6'-H in den Ringstrom des aromatischen Morphinan-A-Rings gerät und dadurch zu höherem Feld verschoben wird.

*) Bei **6h/7h** kehrt sich bei gleicher absoluter Konfiguration aufgrund der Sequenzregel die Konfigurationsbezeichnung um.

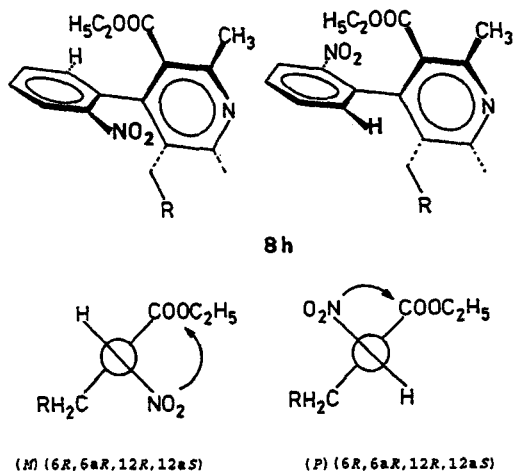
**) Es wird die stereochemische Bezeichnung von Biphenylen und strukturell verwandten Verbindungen durch ihre Helicität benutzt^{20,21)}. *M* (minus) bezeichnet eine links-händige, *P* (plus) eine rechts-händige Drehung der Helix. Die Beschreibung der Konformation an der chiralen Achse ist auch mit der *R/S*-Nomenklatur möglich. *M* entspricht *aR* und aus *P* wird *aS*. (Der Drehsinn ist hier gegenläufig!)



6,7,8	c	d	e	f	h	i	j	k	l
$R^1 =$	H	H	H	H	OH	OH	OH	OH	OH
$R^2 =$	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
$\text{NO}_2\text{-Pos.}$	3	3	4	4	2	3	3	4	4

Schema 4: Naphtho[2,1-g]chinoline.

Die Zuordnung stimmt mit dem experimentellen Befund überein, daß sich das (*P*)-Rotamer beim Erhitzen in das stabilere (*M*)-Rotamer umwandelt, in dem die Nitrogruppe und das Morphinan-Grundgerüst keine sterische Behinderung aufweisen.



Schema 5: Atropisomere von 8h.

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 Dicodid[®]- und Eukodal[®]-Substanz.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmp.: Linström-Gerät, nicht korrigiert.- Elementaranalysen: Perkin-Elmer-Elementaranalysator 240 B.- IR: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 297 und 197.- UV: Multidiodenarray-Spektralphotometer HP 8451 A.- ¹H- und ¹³C-NMR: Bruker WM 250.- MS: Finnigan-MAT CH-7A (70 eV), Quellentemp. ca. 170°C.- Spezifische Drehung (Ph. Eur.): Perkin-Elmer-Polarimeter 141; Lösungsmittel: 0.1 N HCl; c = 0.05 g/100 ml.- Säulenchromatographie (SC): Kieselgel 63-200 µm; Fließmittel: Aceton, Methanol oder Ethylacetat/Diethylamin (59+1).- Dünnschichtchromatographie: DC-Fertigplatten (Glas) "Merck" 5 x 10 cm, Adsorbens: Kieselgel 60 F254.- Zentrifugalchromatographie (CLC): Chromatotron[®] Modell 7924 T (Fa. Harrison Research, Palo Alto, California); Kieselgel 60 PF254 gipshaltig, Schichtdicke 2 mm.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der (7α-Morphinan-1-yl)-nitrophenyl-methanole 2 und 3 (AAV 1)

2 mmol 1 und 2.1 mmol 3- bzw. 4-Nitrobenzaldehyd werden unter leichtem Erwärmen in 20 ml EtOH gelöst, mit 2 ml konz. NH₃ versetzt und 1 d

(mit 4-Nitrobenzaldehyd: 3 h) bei Raumtemp. gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit EtOH gewaschen und *a*) aus CHCl_3 /Petroläther umgefällt *b*) mit EtOH ausgekocht *c*) aus CHCl_3 /EtOH umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Benzylidenmorphinone 5 (AAV 2)

300 mg 2/3 werden in 10 ml AcOH nach Zusatz von 10 Tropfen konz. HCl 30 min unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit 30 ml H_2O verdünnt, mit wäßriger KOH alkalisch gemacht und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die mit Na_2SO_4 getrocknete org. Phase wird i.Vak. eingedampft und der Rückstand *a*) aus $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ umgefällt oder *b*) aus CHCl_3 /EtOH umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Hexahydro-naphtho[2,1-g]chinoline 6 und 7 (AAV 3)

0,5 mmol 5 werden mit 2,5 mmol 3-Aminocrotonsäuremethylester 3 h bzw. 500 mg Acetessigester und 4 g Ammoniumacetat 30 min bei 90–100°C unter N_2 in 10 ml AcOH gerührt. Nach dem Erkalten wird mit 20 ml H_2O verdünnt, mit wäßriger KOH alkalisch gemacht und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die über Na_2SO_4 getrocknete org. Phase wird i.Vak. eingedampft und der Rückstand *a*) durch SC oder *b*) durch CLC (Fließmittel: Ethylacetat/ NH_3 -Atmosphäre) getrennt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Tetrahydro-naphtho[2,1-g]chinoline 8 (AAV 4)

100 mg 6/7 werden in 10 ml EtOH gelöst, mit 10 Tropfen konz. HCl und 4 ml 0,1 M NaNO_2 -Lösung versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit wäßriger KOH alkalisch gemacht, mit 50 ml H_2O versetzt, abgesaugt und mit H_2O gewaschen.

(R,5R,7R,9R,13S,14R)-(-)-(4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-oxo-7 α -morphinanyl)-(3-nitrophenyl)-methanol (2b)

Darstellung aus 1a und 3-Nitrobenzaldehyd nach AAV 1a. Farbloses amorphes Pulver, Schmp. 177–180°C (Zers.) (CHCl_3 /Petroläther). Ausb. 33%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3420 (OH), 1720 (C=O), 1625 (C=C), 1605 (Aryl), 1525, 1345 cm^{-1} (NO_2). UV (0,1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 272 nm (3,86). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,33 ("q", 1H, 8- H_a , J = 13,0 Hz), 1,55 ("dt", 1H, 8- H_b , J = 13,0, J = 4,1 Hz), 1,75–1,80 (m, 1H, 15- H_c), 2,00 ("dt", 1H, 15- H_d , J = 11,9, J = 4,4 Hz), 2,12 ("dt", 1H, 16- H_a , J = 12,0, J = 3,2 Hz), 2,25–2,34 (m, 1H, 10- H_a), 2,34 (s, 3H, NCH_3), 2,46–2,54 (m, 2H, 14- H , 16- H_c), 2,75 ("dt", 1H, 7- H_a , J = 13,0, J = 4,1 Hz), 2,99 (d, 1H, 10- H_c , J = 19,1 Hz), 3,03–3,06 (m, 1H, 9- H), 3,37 (s, br., 1H, OH, $+\text{D}_2\text{O}$:-), 3,93 (s, 3H, OCH_3), 4,78 (s, 1H, 5- H), 5,41 (s, 1H, CHOH), 6,67 (d, 1H, 1- H , J = 8,2 Hz), 6,74 (d, 1H, 2- H , J = 8,2 Hz), 7,53 (t, 1H, 5'- H , J = 7,9 Hz), 7,65 (d, 1H, 6'- H , J = 7,7 Hz), 8,14 (dd, 1H, 4'- H , J = 8,0, J = 0,8 Hz), 8,22 (s, 1H, 2'- H). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -41°. DC (Isopropanol/Toluol/ NH_3 : 6+3+1): Rf = 0,66. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (468,5) Ber. C 64,1 H 6,02 N 6,0 Gef. C 63,7 H 5,72 N 5,9. Molmasse: 450 (ms).

(R,5R,7R,9R,13S,14R)- und (S,5R,7R,9R,13S,14R)-(4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-oxo-7 α -morphinanyl)-(4-nitrophenyl)-methanol (2c) und (3c)

Darstellung aus 1a und 4-Nitrobenzaldehyd nach AAV 1b. Farbloses amorphes Pulver, Schmp. 211–213°C (Zers.) (EtOH). Ausb. 42%. Diastereomerengemisch (*R/S*) = 68+32. IR (KBr) $\tilde{\nu}$ = 3400 (OH), 1715 (C=O), 1625 (C=C), 1600 (Aryl), 1505, 1340 cm^{-1} (NO_2). UV (0,1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 282 nm (4,01). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,07–3,21 (m, 12 H), 2,35 (s, 3H, NCH_3), 3,93/3,94 (2s, 3H, (*R*)- OCH_3 /(*S*)- OCH_3), 4,67/4,79 (2s, 1H, (*S*)- $\text{H}/$ (*R*)-5- H), 4,81/5,42 (d/s, 1H, (*S*)- CHOH , J = 7,4 Hz/(*R*)- CHOH), 6,67–6,77 (m, 2H, 1- H , 2- H), 7,39–7,50 (m, 2H, 2'- H , 6'- H), 8,20–8,25 (m,

2H, 3'- H , 5'- H). $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (459,5) Ber. C 65,3 H 6,10 N 5,7 Gef. C 65,6 H 6,04 N 5,7. Molmasse: 450 (ms).

(R,5R,7R,9R,13S,14S)- und (S,5R,7R,9R,13S,14S)-(4,5 α -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-oxo-7 α -morphinanyl)-(4-nitrophenyl)-methanol (2f) und (3f)

Darstellung aus 1b und 4-Nitrobenzaldehyd nach AAV 1c. Farblose Kristalle, Schmp. 199–202°C (Zers.) (CHCl_3 /EtOH). Ausb. 29%. Diastereomerengemisch (*R/S*) = 65+35. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3560, 3400 (OH), 1710 (C=O), 1630 (C=C), 1600 (Aryl), 1505, 1340 cm^{-1} (NO_2). UV (0,1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 302 nm (4,04). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,42–1,73 (m, 3H, 8- H_a , 8- H_b , 15- H_c), 2,12–2,17 (m, 1H, 15- H_d), 2,34/2,35 (2s, 3H, (*R*)- NCH_3 /(*S*)- NCH_3), 2,38–2,53 (m, 2H, 16- H_a , 16- H_c), 2,52 (dd, 1H, 10- H_a , J = 18,6, J = 6,0 Hz), 2,73 (d, 1H, 9- H , J = 5,7 Hz), 2,98/3,64 (2s, br., (*R*)-OH/(*S*)-OH, $+\text{D}_2\text{O}$:-), 3,11 (d, 1H, 10- H_c , J = 18,6 Hz), 3,45–3,52 (m, 1H, 7- H), 3,94 (s, 3H, OCH_3), 4,75/4,80 (2s, 1H, (*S*)-5- $\text{H}/$ (*R*)-5- H), 4,80/5,51 (d/s, 1H, (*S*)- CHOH , J = 7,4 Hz/(*R*)- CHOH), 6,66 (d, 1H, 1- H , J = 8,3 Hz), 6,74/6,75 (2d, 1H, (*R*)-2- $\text{H}/$ (*S*)-2- H , J = 8,3 Hz), 7,49 (d, 2H, 2'- H , 6'- H , J = 8,6 Hz), 8,20/8,21 (2d, 2H, (*S*)-3'- H , 5'- $\text{H}/$ (*R*)-3'- H , 5'- H , J = 8,6 Hz). DC (Aceton): Rf = 0,31 und 0,44. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (475,5) Ber. C 63,2 H 5,72 N 5,9 Gef. C 63,3 H 5,56 N 6,0. Molmasse: 466 (ms).

(E)-(5R,9R,13S,14R)-(-)-4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-(3-nitrobenzyliden)-morphinan-6-on (5b)

Darstellung aus 2b nach AAV 2a. Amorphes hellgelbes Pulver, Schmp. ab 81°C (Zers.) ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$). Ausb. 86%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1685 (CO), 1630 (C=C), 1600 (Aryl), 1525, 1345 cm^{-1} (NO_2). UV (0,1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 278 nm (4,15). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,83–1,90 (m, 1H, 15- H_c), 1,96–2,11 (m, 2H, 8- H_a , 15- H_d), 2,31 (dt, 1H, 16- H_a , J = 12,1, J = 3,6 Hz), 2,40–2,60 (m, 3H, 10- H_a , 14- H , 16- H_c), 2,43 (s, 3H, NCH_3), 2,80 (dd, 1H, 8- H_a , J = 14,8, J = 4,2 Hz), 3,13 (d, 1H, 10- H_c , J = 18,9 Hz), 3,20 (dd, 1H, 9- H , J = 6,0, J = 2,9 Hz), 3,91 (s, 3H, OCH_3), 4,67 (s, 1H, 5- H), 6,73 (d, 1H, 1- H , J = 8,2 Hz), 6,78 (d, 1H, 2- H , J = 8,2 Hz), 7,46 (d, 1H, C=CH, J = 2,6 Hz), 7,57–7,59 (m, 2H, 5'- H , 6'- H), 8,11 (t, 1H, 2'- H , J = 0,8 Hz), 8,18–8,23 (m, 1H, 4'- H). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -6°. DC (Aceton): Rf = 0,19. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (432,5) Ber. C 69,4 H 5,59 N 6,5 Gef. C 69,1 H 5,61 N 6,4. Molmasse: 432 (ms).

(E)-(5R,9R,13S,14R)-(+)-4,5 α -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-(4-nitrobenzyliden)-morphinan-6-on (5c)

Darstellung aus 2c/3c nach AAV 2b. Zitronengelbe Plättchen, Schmp. 237–239°C (Zers.) (CHCl_3 /EtOH). Ausb. 90%. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1680 (CO), 1630 (C=C), 1605 (Aryl), 1515, 1345 cm^{-1} (NO_2). UV (0,1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 306 nm (4,12). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,85 (dt, 1H, 15- H_c , J = 12,2, J = 1,5 Hz), 1,91–2,09 (m, 2H, 8- H_a , 15- H_d), 2,28 (dt, 1H, 16- H_a , J = 12,2, J = 3,6 Hz), 2,41 (dd, 1H, 10- H_a , J = 18,9, J = 6,4 Hz), 2,42 (s, 3H, NCH_3), 2,45–2,60 (m, 2H, 14- H , 16- H_c), 2,78 (dd, 1H, 8- H_a , J = 14,8, J = 4,2 Hz), 3,12 (d, 1H, 10- H_c , J = 19,2 Hz), 3,18 (dd, 1H, 9- H , J = 6,1, J = 2,8 Hz), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 4,67 (s, 1H, 5- H), 6,71 (d, 1H, 1- H , J = 8,2 Hz), 6,76 (d, 1H, 2- H , J = 8,2 Hz), 7,40 (d, 2H, 2'- H , 6'- H , J = 8,8 Hz), 7,44 (d, 1H, C=CH, J = 2,6 Hz), 8,22 (d, 2H, 3'- H , 5'- H , J = 8,7 Hz). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +108°. DC (Aceton): Rf = 0,20. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (432,5) Ber. C 69,4 H 5,59 N 6,5 Gef. C 69,4 H 5,64 N 6,5. Molmasse: 432 (ms).

(E)-(5R,9R,13S,14S)-(-)-4,5 α -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-7-(2-nitrobenzyliden)-morphinan-6-on (5d)

2 mmol 4b und 2,1 mmol 2-Nitrobenzaldehyd werden 60 h unter Lichtausschluß in 30 ml EtOH gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand 1 min in 10 ml AcOH/1 ml konz. HCl gekocht. Nach dem Erkalten wird mit H_2O verdünnt und mit Et_2O extra-

hiert. Die wäßrige Phase wird mit KOH alkalisch gestellt und der ausgefallene Niederschlag mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand durch SC (Fließmittel: Aceton) gereinigt. Das Eluat wird eingedampft, der ölige Rückstand in MeOH aufgenommen und erneut zur Trockne eingedampft. Hellgelbe Kristalle, Schmp. ab 180°C (Zers.) (MeOH). Ausb. 26%. IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3410$ (OH), 1680 (CO), 1630 (C=C), 1590 (Aryl), 1515, 1330 cm^{-1} (NO_2). UV (0.1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 268 nm (4.16). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.63$ (dd, 1H, 15- H_e , J = 12.0, J = 2.9 Hz), 2.18 (dd, 1H, 8- H_a , J = 14.9, J = 2.9 Hz), 2.25-2.60 (m, 5H, 8- H_e , 10- H_a , 15- H_a , 16- H_a , 16- H_e), 2.37 (s, 3H, NCH_3), 2.78 (d, 1H, 9-H, J = 6.2 Hz), 3.19 (d, 1H, 10- H_e , J = 18.7 Hz), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.69 (s, 1H, 5-H), 6.64 (d, 1H, 1-H, J = 8.2 Hz), 6.72 (d, 1H, 2-H, J = 8.2 Hz), 7.49 (m, 2H, 5'-H, 6'-H), 7.62 (t, 1H, 4'-H, J = 7.5 Hz), 7.76 (d, 1H, C=CH, J = 2.5 Hz), 8.12 (d, 1H, 3'-H, J = 8.1 Hz). $[\alpha]_D^{20} = -88^\circ$. DC (Aceton): Rf = 0.56. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ (448.5) Ber. C 67.0 H 5.39 N 6.3 Gef. C 66.8 H 5.50 N 6.2. Molmasse: 448 (ms).

(E)-(5R,9R,13S,14S)-(-)-4,5 α -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-7-(3-nitrobenzyliden)-morphinan-6-on (5e)

In 20 ml H_2O werden 200 mg KOH gelöst und 2 mmol 3-Nitrobenzaldehyd darin suspendiert. Eine Lösung von 1 mmol 1b-HCl in 10 ml H_2O wird langsam unter Rühren zugetropft und danach noch 1 d bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und in salzsäurem H_2O aufgenommen. Nach Extraktion mit Et_2O wird die wäßrige Phase wieder alkalisch gemacht. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit H_2O gewaschen und durch SC (Fließmittel: MeOH) gereinigt. Hellgelbe Kristalle, Schmp. ab 120°C (Zers.) (MeOH/ H_2O). Ausb. 16%. IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3400$ (OH), 1685 (CO), 1630 (C=C), 1600 (Aryl), 1525, 1345 cm^{-1} (NO_2). UV (0.1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 276 nm (4.08). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.67$ (d, 1H, 15- H_e , J = 9.5 Hz), 2.31-2.51 (m, 4H, 8- H_e , 15- H_a , 16- H_a , 16- H_e), 2.40 (s, 3H, NCH_3), 2.67 (dd, 1H, 10- H_a , J = 18.8, J = 6.4 Hz), 2.85-2.91 (m, 2H, 8- H_a , 9-H), 3.27 (d, 1H, 10- H_e , J = 18.8 Hz), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.69 (s, 1H, 5-H), 6.71 (d, 1H, 1-H, J = 8.3 Hz), 6.77 (d, 1H, 2-H, J = 8.2 Hz), 7.55 (t, 1H, 5'-H, J = 7.6 Hz), 7.59 (d, 1H, C=CH, J = 3.1 Hz), 7.66 (d, 1H, 6'-H, J = 7.8 Hz), 8.16-8.19 (m, 2H, 2'-H, 4'-H). $[\alpha]_D^{20} = -58^\circ$. DC (Aceton): Rf = 0.51. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1/2 \text{ MeOH}$ (464.5) Ber. C 65.9 H 5.64 N 6.0 Gef. C 66.0 H 5.65 N 5.8. Molmasse: 448 (ms).

(E)-(5R,9R,13S,14S)-(+)-4,5 α -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-7-(4-nitrobenzyliden)-morphinan-6-on (5f)

a. Darstellung aus 2f/3f nach AAV 2b. Ausb. 74%.

b. 5 mmol 4-Nitrobenzaldehyd werden in 20 ml EtOH gelöst. Dazu wird bei Raumtemp. eine Lösung von 2 mmol 1b in 30 ml EtOH getropft, die mit einer Lösung von 200 mg KOH in 1 ml H_2O versetzt ist. Nach 2 h wird abgesaugt und mit EtOH gewaschen. Ausb. 21%. Gelbe Nadeln. Schmp. $251-252^\circ$ (Zers.) ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3410$ (OH), 1680 (CO), 1625 (C=C), 1600 (Aryl), 1510, 1340 cm^{-1} (NO_2). UV (0.1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 310 nm (4.17). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.67$ (d, 1H, 15- H_e , J = 9.2 Hz), 2.31-2.52 (m, 4H, 8- H_e , 15- H_a , 16- H_a , 16- H_e), 2.41 (s, 3H, NCH_3), 2.65 (dd, 1H, 10- H_a , J = 18.7, J = 6.3 Hz), 2.85-2.91 (m, 2H, 8- H_a , 9-H), 3.27 (d, 1H, 10- H_e , J = 18.7 Hz), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.69 (s, 1H, 5-H), 4.85 (s, br., 1H, OH, + D_2O :-), 6.70 (d, 1H, 1-H, J = 8.2 Hz), 6.76 (d, 1H, 2-H, J = 8.2 Hz), 7.51 (d, 2H, 2'-H, 6'-H, J = 8.7 Hz), 7.58 (d, 1H, C=CH, J = 2.4 Hz), 8.21 (d, 2H, 3'-H, 5'-H, J = 8.7 Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 22.17$ (t, C-15), 31.73 (t, C-10), 33.65 (t, C-8), 42.91 (q, NCH_3), 44.91 (t, C-16), 47.32 (s, C-13), 56.89 (q, OCH_3), 64.31 (d, C-9), 70.86 (s, C-14), 89.76 (d, C-5), 115.13 (d, C-1), 119.86 (d, C-2), 123.64 (d, C-3', C-5'), 125.12 (s, C-11), 130.01 (s, C-12), 130.51 (d, C-2', C-6'), 135.83 (s, C-7), 136.53 (d, C- α), 141.97 (s, C-1'), 142.73 (s, C-4), 145.44 (s, C-3), 147.46 (s, C-4'), 197.73 (s, C-6). $[\alpha]_D^{20} = +119^\circ$. DC (Aceton): Rf = 0.53. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ (448.5) Ber. C 67.0 H 5.39 N 6.3 Gef. C 66.9 H 5.40 N 6.2. Molmasse: 448 (ms).

(6R,6aR,8R,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7,8,11-hexahydro-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(3-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäuremethylester (7c)

Darstellung aus 5b nach AAV 3a. (Fließmittel: MeOH), 1. Fraktion: Gelbe Kristalle, Schmp. ab 178°C (Zers.) (MeOH/ H_2O). Ausb. 19%. IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3360$ (NH), 1690 (CO), 1650 (C=C), 1605 (Aryl), 1525, 1345 cm^{-1} (NO_2). UV (0.1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 268 (4.01), 336 nm (3.81). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.45-1.56$ (m, 1H, 7- H_a), 1.64 (dd, 1H, 7- H_e , J = 16.0, J = 5.9 Hz), 1.79-1.84 (m, 1H, 13- H_e), 1.90 (dt, 1H, 13- H_a , J = 11.9, J = 4.8 Hz), 2.05-2.15 (m, 1H, 6a-H), 2.17-2.27 (m, 1H, 14- H_a), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.34 (s, 3H, NCH_3), 2.35-2.53 (m, 2H, 5- H_a , 14- H_e), 2.99 (dd, 1H, 6-H, J = 6.0, J = 2.7 Hz), 3.00 (d, 1H, 5- H_e , J = 18.2 Hz), 3.52 (s, 3H, COOCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.25 (s, 1H, 8-H), 4.96 (s, 1H, 12-H), 5.83 (s, 1H, NH, + CF_3COOD :-), 6.68 (d, 1H, 4-H, J = 8.2 Hz), 6.76 (d, 1H, 3-H, J = 8.2 Hz), 7.41 (t, 1H, 5'-H, J = 7.8 Hz), 7.60 (d, 1H, 6'-H, J = 7.7 Hz), 8.04 (dd, 1H, 4'-H, J = 8.0, J = 1.1 Hz), 8.10 (t, 1H, 2'-H, J = 1.8 Hz). $[\alpha]_D^{20} = -69^\circ$. DC (MeOH): Rf = 0.34. $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ (529.6) Ber. C 66.9 H 5.99 N 7.8 Gef. C 66.5 H 5.87 N 7.8. Molmasse: 529 (ms).

(6R,6aR,8S,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7,8,11-hexahydro-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(3-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäuremethylester (6c)

Darstellung siehe 7c, 2. Fraktion. Amorphes gelbes Pulver, Schmp. ab 105°C (Zers.) (MeOH/ H_2O). Ausb. 33%. IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3360$ (NH), 1680 (CO), 1665, 1630 (C=C), 1600 (Aryl), 1520, 1340 cm^{-1} (NO_2). UV (0.1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 270 (4.01), 336 nm (3.83). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.16-1.26$ (m, 1H, 7- H_a), 1.67 (dd, 1H, 7- H_e , J = 16.2, J = 6.2 Hz), 1.85-1.90 (m, 1H, 13- H_e), 1.98 (dd, 1H, 13- H_a , J = 12.1, J = 4.7 Hz), 2.13-2.24 (m, 2H, 5- H_a , 14- H_a), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, NCH_3), 2.41-2.64 (m, 2H, 6a-H, 14- H_e), 2.88 (d, 1H, 5- H_e , J = 18.7 Hz), 3.09 (dd, 1H, 6-H, J = 5.8, J = 2.6 Hz), 3.61 (s, 3H, COOCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.35 (s, 1H, 8-H), 4.93 (s, 1H, 12-H), 5.98 (s, 1H, NH, + CF_3COOD :-), 6.47 (d, 1H, 4-H, J = 8.2 Hz), 6.66 (d, 1H, 3-H, J = 8.2 Hz), 7.12 (t, 1H, 5'-H, J = 7.8 Hz), 7.20 (dt, 1H, 6'-H, J = 7.7, J = 1.2 Hz), 7.72 (s, 1H, 2'-H), 7.85 (dt, 1H, 4'-H, J = 8.0, J = 1.1 Hz). $[\alpha]_D^{20} = -131^\circ$. DC (MeOH): Rf = 0.22. $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ (529.6) Ber. C 66.9 H 5.99 N 7.8 Gef. C 66.8 H 5.92 N 7.7. Molmasse: 529 (ms).

(6R,6aR,8R,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7,8,11-hexahydro-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(3-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäureethylester (7d)

Darstellung aus 5b nach AAV 3a (Fließmittel: MeOH), 1. Fraktion. Gelbe Plättchen, Schmp. ab 191°C (Zers.) (EtOH/ H_2O). Ausb. 15%. $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$. DC (MeOH): Rf = 0.34. $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$ (543.6) Ber. C 67.4 H 6.20 N 7.6 Gef. C 67.4 H 6.13 N 7.8. Molmasse: 543 (ms).

(6R,6aR,8S,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7,8,11-hexahydro-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(3-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäureethylester (6d)

Darstellung s. 7d, 2. Fraktion. Amorphes gelbes Pulver, Schmp. ab 100°C (Zers.) (EtOH/ H_2O). Ausb. 31%. $[\alpha]_D^{20} = -112^\circ$. DC (MeOH): Rf = 0.21. $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$ (543.6) Ber. C 67.4 H 6.20 N 7.6 Gef. C 67.7 H 6.09 N 7.6. Molmasse: 543 (ms).

(6R,6aR,8R,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7,8,11-hexahydro-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäuremethylester (7e)

Darstellung aus 5c nach AAV 3a (Fließmittel: Aceton), 1. Fraktion. Amorphes gelbes Pulver. Schmp. ab 150°C (Zers.) (MeOH/ H_2O). Ausb. 11%. IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3400$ (NH), 1690 (CO), 1670, 1630 (C=C), 1600 (Aryl), 1510, 1340 cm^{-1} (NO_2). UV (0.1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 284 nm

(4.17).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.48-1.68 (m, 2H, 7- H_a , 7- H_e), 1.74-1.80 (m, 1H, 13- H_e), 1.82 (dt, 1H, 13- H_a , J = 11.8, J = 4.9 Hz), 2.03-2.11 (m, 1H, 6a-H), 2.20 (dt, 1H, 14- H_a , J = 11.8, J = 4.5 Hz), 2.27 (s, 3H, CH_3), 2.31 (s, 3H, NCH_3), 2.38-2.50 (m, 2H, 5- H_a , 14- H_e), 2.94-2.97 (m, 1H, 6-H), 2.98 (d, 1H, 5- H_e , J = 18.6 Hz), 3.49 (s, 3H, COOCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 4.22 (s, 1H, 8-H), 4.91 (s, 1H, 12-H), 5.75 (s, 1H, NH, $+\text{CF}_3\text{COOD}$:-), 6.65 (d, 1H, 4-H, J = 8.2 Hz), 6.72 (d, 1H, 3-H, J = 8.2 Hz), 7.39 (dt, 2H, 2'-H, 6'-H, J = 8.7, J = 2.0 Hz), 8.09 (dt, 2H, 3'-H, 5'-H, J = 8.7, J = 2.0 Hz).- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -7°.- DC (Aceton): R_f = 0.35.- $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (538.6) Ber. C 66.9 H 5.99 N 7.8 Gef. C 66.8 H 5.76 N 7.9.- Molmasse: 529 (ms).

(6R,6aS,8S,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7,8,11-hexahydro-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäuremethylester (6e)

Darstellung s. 7e, 2. Fraktion. Amorphes gelbes Pulver, Schmp. ab 120°C (Zers.) (MeOH/ H_2O). Ausb. 17%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3380 (NH), 1690 (CO), 1670, 1630 ($\text{C}=\text{C}$), 1600 (Aryl), 1510, 1340 cm^{-1} (NO_2).- UV (0.1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 284 nm (4.07).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.15-1.26 (m, 1H, 7- H_a), 1.67 (dd, 1H, 7- H_e , J = 17.2, J = 6.2 Hz), 1.78-2.00 (m, 2H, 13- H_a , 13- H_e), 2.11-2.22 (m, 2H, 5- H_a , 14- H_a), 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.36 (s, 3H, NCH_3), 2.36-2.58 (m, 2H, 6a-H, 14- H_e), 2.88 (d, 1H, 5- H_e , J = 18.7 Hz), 3.06 (dd, 1H, J = 6.0, J = 2.8 Hz), 3.59 (s, 3H, COOCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.31 (s, 1H, 8-H), 4.91 (s, 1H, 12-H), 5.93 (s, 1H, NH, $+\text{CF}_3\text{COOD}$:-), 6.49 (d, 1H, 4-H, J = 8.2 Hz), 6.70 (d, 1H, 3-H, J = 8.3 Hz), 6.97 (dt, 2H, 2'-H, 6'-H, J = 8.8, J = 1.9 Hz), 7.78 (dt, 2H, 3'-H, 5'-H, J = 8.8, J = 1.9 Hz).- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -95°.- DC (Aceton): R_f = 0.12.- $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (538.6) Ber. C 66.9 H 5.99 N 7.8 Gef. C 67.2 H 5.80 N 8.0.- Molmasse: 529 (ms).

(6R,6aS,8R,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7,8,11-hexahydro-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäureethylester (7f)

Darstellung aus 5c nach AAV 3a. (Fließmittel: Aceton), 1. Fraktion. Gelbe Kristalle, Schmp. ab 135°C (Zers.) (EtOH/ H_2O). Ausb. 21%.- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -11°.- DC (Aceton): R_f = 0.32.- $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (552.6) Ber. C 67.4 H 6.20 N 7.6 Gef. C 67.4 H 6.01 N 7.5.- Molmasse: 543 (ms).

(6R,6aS,8S,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7,8,11-hexahydro-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäureethylester (6f)

Darstellung s. 7f, 2. Fraktion. Gelbe Kristalle, Schmp. ab 105°C (Zers.) (EtOH/ H_2O). Ausb. 41%.- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -91°.- DC (Aceton): R_f = 0.12.- $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (552.6) Ber. C 67.4 H 6.20 N 7.6 Gef. C 67.5 H 6.13 N 7.6.- Molmasse: 543 (ms).

(6R,6aS,8R,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7,8,11-hexahydro-6a-hydroxy-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(2-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäureethylester (6h)

Darstellung aus 5d nach AAV 3b, 1. Fraktion. Gelbe Kristalle, Schmp. ab 183°C (Zers.) (EtOH/ H_2O). Ausb. 19%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3390 (OH), 3360 (NH), 1690 (CO), 1630 ($\text{C}=\text{C}$), 1600 (Aryl), 1520, 1360 cm^{-1} (NO_2).- UV (0.1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 328 nm (3.83).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.05 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, J = 7.1 Hz), 1.66-1.73 (m, 3H, 7- H_a , 7- H_e , 13- H_e), 2.19 (d, 1H, 5- H_a , J = 17.5 Hz), 2.21-2.49 (m, 3H, 13- H_a , 14- H_a , 14- H_e), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, NCH_3), 2.85 (d, 1H, 6-H, J = 6.4 Hz), 3.03 (d, 1H, 5- H_e , J = 18.7 Hz), 3.79-3.89 (m, 1H, CHH-CH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.97-4.07 (m, 1H, CHH-CH_3), 4.80 (s, br., 1H, OH, $+\text{CF}_3\text{COOD}$:-), 4.93 (s, 1H, 12-H), 5.08 (s, 1H, 8-H), 5.65 (s, 1H, NH, $+\text{CF}_3\text{COOD}$:-), 6.45 (d, 1H, 4-H, J = 8.2 Hz), 6.60 (d, 1H, 3-H, J = 8.2 Hz), 7.05-7.17 (m, 3H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 7.51 (dd, 1H, 3'-H, J = 6.0, J = 3.5 Hz).- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -371°.- DC

(Ethylacetat/Diethylamin: 59+1): R_f = 0.46.- $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7$ (559.6) Ber. C 66.5 H 5.94 N 7.5 Gef. C 66.5 H 5.99 N 7.3.- Molmasse: 559 (ms).

(6R,6aS,8R,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7,8,11-hexahydro-6a-hydroxy-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(3-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäuremethylester (7i)

Darstellung aus 5e nach AAV 3a (Fließmittel: Aceton), 1. Fraktion. Gelbe Kristalle, Schmp. ab 178°C (Zers.) (MeOH/ H_2O). Ausb. 17%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3360 (OH, NH), 1695 (CO), 1650 ($\text{C}=\text{C}$), 1605 (Aryl), 1515, 1340 cm^{-1} (NO_2).- UV (0.1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 266 (4.02), 336 nm (3.83).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.60-1.64 (m, 1H, 13- H_e), 1.74 (d, 1H, 7- H_a , J = 16.5 Hz), 1.96 (d, 1H, 7- H_e , J = 16.5 Hz), 2.21-2.50 (m, 3H, 13- H_a , 14- H_a , 14- H_e), 2.30 (s, 3H, NCH_3), 2.34 (s, 3H, NCH_3), 2.65 (dd, 1H, 5- H_a , J = 18.3, J = 6.1 Hz), 2.78-2.80 (m, 1H, 6-H), 3.15 (d, 1H, 5- H_e , J = 18.5 Hz), 3.54 (s, 3H, COOCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.29 (s, 1H, 8-H), 4.98 (s, 1H, 12-H), 5.79 (s, 1H, NH, $+\text{CF}_3\text{COOD}$:-), 6.68 (d, 1H, 4-H, J = 8.3 Hz), 6.75 (d, 1H, 3-H, J = 8.2 Hz), 7.44 (t, 1H, 5'-H, J = 7.9 Hz), 7.77 (dd, 1H, 6'-H, J = 7.8, J = 1.2 Hz), 8.04 (ddd, 1H, 4'-H, J = 7.9, J = 2.2, J = 0.9 Hz), 8.15 (t, 1H, 2'-H, J = 1.8 Hz).- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -52°.- DC (Aceton): R_f = 0.43.- $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (554.6) Ber. C 65.0 H 5.82 N 7.6 Gef. C 64.8 H 5.68 N 7.5.- Molmasse: 545 (ms).

(6R,6aS,8S,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7,8,11-hexahydro-6a-hydroxy-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(3-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäuremethylester (6i)

Darstellung s. 7i, 2. Fraktion. Amorphes gelbes Pulver, Schmp. ab 131° (Zers.) (MeOH/ H_2O). Ausb. 22%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3380 (OH, NH), 1685 (CO), 1665, 1630 ($\text{C}=\text{C}$), 1600 (Aryl), 1520, 1340 cm^{-1} (NO_2).- UV (0.1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 268 (3.97), 338 nm (3.82).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.62-1.72 (m, 2H, 7- H_a , 13- H_e), 1.78 (d, 1H, 7- H_e , J = 17.4 Hz), 2.15-2.47 (m, 4H, 5- H_a , 13- H_a , 14- H_a , 14- H_e), 2.27 (s, 3H, CH_3), 2.34 (s, 3H, NCH_3), 2.78 (d, 1H, 6-H, J = 6.4 Hz), 3.03 (d, 1H, 5- H_e , J = 18.7 Hz), 3.59 (s, 3H, COOCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.41 (s, 1H, 8-H), 4.91 (s, 1H, 12-H), 5.95 (s, 1H, NH, $+\text{CF}_3\text{COOD}$:-), 6.46 (d, 1H, 4-H, J = 8.3 Hz), 6.65 (d, 1H, 3-H, J = 8.3 Hz), 7.13 (t, 1H, 5'-H, J = 7.8 Hz), 7.24-7.27 (m, 1H, 6'-H), 7.73 (t, 1H, 2'-H, J = 1.9 Hz), 7.85 (ddd, 1H, 4'-H, J = 7.9, J = 2.3, J = 1.0 Hz).- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -140°.- DC (Aceton): R_f = 0.28.- $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (554.6) Ber. C 65.0 H 5.82 N 7.6 Gef. C 64.5 H 5.67 N 7.5.- Molmasse 545 (ms).

(6R,6aS,8R,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7,8,11-hexahydro-6a-hydroxy-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(3-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäureethylester (7j)

Darstellung aus 5e nach AAV 3a. (Fließmittel: Aceton), 1. Fraktion. Gelbe Kristalle, Schmp. ab 200°C (Zers.) (EtOH/ H_2O). Ausb. 11%.- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -67°.- DC (Aceton): R_f = 0.45.- $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (568.6) Ber. C 65.5 H 6.03 N 7.4 Gef. C 65.9 H 5.91 N 7.3.- Molmasse: 559 (ms).

(6R,6aS,8S,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7,8,11-hexahydro-6a-hydroxy-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäureethylester (6j)

Darstellung s. 7j, 2. Fraktion. Gelbe Nadeln, Schmp. ab 136°C (Zers.) (EtOH/ H_2O). Ausb. 14%.- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -156°.- DC (Aceton): R_f = 0.30.- $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (568.6) Ber. C 65.5 H 6.03 N 7.4 Gef. C 65.5 H 6.07 N 7.5.- Molmasse: 559 (ms).

(6R,6aS,8R,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7,8,11-hexahydro-6a-hydroxy-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäuremethylester (7k)

Darstellung aus 5f nach AAV 3a (Fließmittel: Aceton), 1. Fraktion. Amorphes gelbes Pulver, Schmp. ab 150°C (Zers.) (MeOH/ H_2O). Ausb. 14%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3380 (OH, NH), 1685 (CO), 1665, 1630 ($\text{C}=\text{C}$),

1600 (Aryl), 1510, 1340 cm^{-1} (NO_2).- UV (0.1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 284 nm (4.15).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.59-1.63 (m, 1H, 13- H_e), 1.70 (d, 1H, 7- H_a , J = 16.5 Hz), 1.95 (d, 1H, 7- H_e , J = 16.5 Hz), 2.19-2.43 (m, 3H, 13- H_a , 14- H_a , 14- H_e), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.30 (s, 3H, NCH_3), 2.62 (dd, 1H, 5- H_a , J = 18.2, J = 6.5 Hz), 2.70 (d, 1H, 6-H, J = 6.5 Hz), 3.15 (d, 1H, 5- H_e , J = 18.2 Hz), 3.53 (s, 3H, COOCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.29 (s, 1H, 8-H), 4.94 (s, 1H, 12-H), 5.78 (s, 1H, NH, + CF_3COOD^-), 6.67 (d, 1H, 4-H, J = 8.2 Hz), 6.74 (d, 1H, 3-H, J = 8.2 Hz), 7.49 (dd, 2H, 2'-H, 6'-H, J = 8.7, J = 1.9 Hz), 8.14 (dd, 2H, 3'-H, 5'-H, J = 8.7, J = 1.9 Hz).- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -61°.- DC (Aceton): Rf = 0.44.- $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (554.6) Ber. C 65.0 H 5.82 N 7.6 Gef. C 64.6 H 5.80 N 7.5.- Molmasse: 545 (ms).

(6*R*,6*aS*,8*S*,12*R*,12*aS*)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6*a*,7,8,11-hexahydro-6*a*-hydroxy-6,12*a*-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-(12*H*)-naphtho[2,1-*g*]chinolin-9-carbonsäuremethylester (6*k*)

Darstellung s. 7*k*, 2. Fraktion. Gelbe Nadeln, Schmp. ab 150°C (Zers.) (MeOH/ H_2O). Ausb. 20%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3390 (OH, NH), 1690 (CO), 1670, 1630 (C=C), 1600 (Aryl), 1515, 1345 cm^{-1} (NO_2).- UV (0.1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 284 nm (4.03).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.57-1.64 (m, 2H, 7- H_a , 13- H_e), 1.73 (d, 1H, 7- H_e , J = 17.4 Hz), 2.14-2.25 (m, 3H, 13- H_a , 14- H_a , 14- H_e), 2.19 (s, 3H, CH_3), 2.28 (s, 3H, NCH_3), 2.37 (dd, 1H, 5- H_a , J = 19.0, J = 6.7 Hz), 2.72 (d, 1H, 6-H, J = 6.7 Hz), 2.98 (d, 1H, 5- H_e , J = 19.0 Hz), 3.53 (s, 3H, COOCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.33 (s, 1H, 8-H), 4.87 (s, 1H, 12-H), 5.84 (s, 1H, NH, + CF_3COOD^-), 6.44 (d, 1H, 4-H, J = 8.2 Hz), 6.65 (d, 1H, 3-H, J = 8.2 Hz), 6.96 (d, 2H, 2'-H, 6'-H, J = 8.7 Hz), 7.74 (d, 2H, 3'-H, 5'-H, J = 8.7 Hz).- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -80°.- DC (Aceton): Rf = 0.26.- $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (554.6) Ber. C 65.0 H 5.82 N 7.6 Gef. C 64.6 H 5.77 N 7.4.- Molmasse: 545 (ms).

(6*R*,6*aS*,8*R*,12*R*,12*aS*)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6*a*,7,8,11-hexahydro-6*a*-hydroxy-6,12*a*-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-(12*H*)-naphtho[2,1-*g*]chinolin-9-carbonsäureethylester (7*l*)

Darstellung aus 5*f* nach AAV 3*a* (Fließmittel: Aceton), 1. Fraktion. Gelbe Kristalle, Schmp. ab 115° (Zers.) (EtOH/ H_2O). Ausb. 24%.- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -20°.- DC (Aceton): Rf = 0.46.- $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (568.6) Ber. C 65.5 H 6.03 N 7.4 Gef. C 65.3 H 6.23 N 7.2.- Molmasse: 559 (ms).

(6*R*,6*aS*,8*S*,12*R*,12*aS*)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6*a*,7,8,11-hexahydro-6*a*-hydroxy-6,12*a*-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-(12*H*)-naphtho[2,1-*g*]chinolin-9-carbonsäureethylester (6*l*)

Darstellung s. 7*l*, 2. Fraktion. Gelbe Kristalle, Schmp. ab 128°C (Zers.) (EtOH/ H_2O). Ausb. 21%.- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -110°.- DC (Aceton): Rf = 0.24.- $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (568.6) Ber. C 65.5 H 6.03 N 7.4 Gef. C 66.0 H 6.21 N 7.4.- Molmasse: 559 (ms).

(6*R*,6*aR*,12*R*,12*aS*)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6*a*,7-tetrahydro-6,12*a*-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(3-nitrophenyl)-(12*H*)-naphtho[2,1-*g*]chinolin-9-carbonsäuremethylester (8*c*)

Darstellung aus 6*c*/7*c* nach AAV 4. Amorphes hellbeige gefärbtes Pulver, Schmp. ab 140°C (Zers.) (MeOH/ H_2O). Ausb. 36%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1725 (CO), 1625 (C=C), 1600 (Aryl), 1525, 1345 cm^{-1} (NO_2).- UV (0.1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 276 nm (4.18).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.74-2.56 (m, 8H, 5- H_a , 6*a*-H, 7- H_a , 7- H_e , 13- H_a , 13- H_e , 14- H_a , 14- H_e), 2.39 (s, 3H, NCH_3), 2.61 (s, 3H, CH_3), 3.04 (d, 1H, 5- H_e , J = 18.6 Hz), 3.06-3.08 (m, 1H, 6-H), 3.50 und 3.53 (2s, 3H, COOCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 5.56 und 5.57 (2s, 1H, 12-H), 6.61-6.64 (m, 1H, 4-H), 6.69-6.75 (m, 1H, 3-H), 7.33 und 7.48 (2d, 1H, 6'-H, J = 7.8 Hz), 7.55 und 7.62 (2t, 1H, 5'-H, J = 8.1 Hz), 7.89 und 8.06 (2s, 1H, 2'-H), 8.24 (d, 1H, 4'-H, J = 8.3 Hz).- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -245°.- DC (Aceton): Rf = 0.11.- $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$ (527.6) Ber. C 68.3 H 5.54 N 8.0 Gef. C 68.2 H 5.59 N 7.8.- Molmasse: 527 (ms).

(6*R*,6*aR*,12*R*,12*aS*)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6*a*,7-tetrahydro-6,12*a*-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(3-nitrophenyl)-(12*H*)-naphtho[2,1-*g*]chinolin-9-carbonsäureethylester (8*d*)

Darstellung aus 6*d*/7*d* nach AAV 4. Amorphes hellbeige gefärbtes Pulver, Schmp. ab 115°C (Zers.) (EtOH/ H_2O). Ausb. 54%.- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -209°.- DC (Aceton): Rf = 0.11.- $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ (541.6) Ber. C 68.8 H 5.77 N 7.8 Gef. C 68.9 H 5.94 N 7.7.- Molmasse: 541 (ms).

(6*R*,6*aR*,12*R*,12*aS*)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6*a*,7-tetrahydro-6,12*a*-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-(12*H*)-naphtho[2,1-*g*]chinolin-9-carbonsäuremethylester (8*e*)

Darstellung aus 6*e*/7*e* nach AAV 4. Amorphes farbloses Pulver, Schmp. ab 219°C (Zers.) (MeOH/ H_2O). Ausb. 73%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1720 (CO), 1630 (C=C), 1595 (Aryl), 1510, 1340 cm^{-1} (NO_2).- UV (0.1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 278 nm (4.28).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.77-2.01 (m, 4H, 7- H_a , 7- H_e , 13- H_a , 13- H_e), 2.28 (dd, 1H, 5- H_a , J = 19.0, J = 6.3 Hz), 2.23-2.45 (m, 2H, 6*a*-H, 14- H_a), 2.38 (s, 3H, NCH_3), 2.54-2.61 (m, 1H, 14- H_e), 3.04 (d, 1H, 5- H_e , J = 19.0 Hz), 3.06 (dd, 1H, 6-H, J = 6.3, J = 3.2 Hz), 3.51 (s, 3H, COOCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 5.56 (s, 1H, 12-H), 6.63 (d, 1H, 4-H, J = 8.2 Hz), 6.72 (d, 1H, 3-H, J = 8.2 Hz), 7.19 und 7.34 (2dd, 2H, 2'-H, 6'-H, J = 8.4, J = 1.9 Hz), 8.21 und 8.28 (2dd, 2H, 3'-H, 5'-H, J = 8.4, J = 1.9 Hz).- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -232°.- DC (Aceton): Rf = 0.16.- $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$ (527.6) Ber. C 68.3 H 5.54 N 8.0 Gef. C 68.2 H 5.46 N 8.0.- Molmasse: 527 (ms).

(6*R*,6*aR*,12*R*,12*aS*)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6*a*,7-tetrahydro-6,12*a*-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-(12*H*)-naphtho[2,1-*g*]chinolin-9-carbonsäureethylester (8*f*)

Darstellung aus 6*f*/7*f* nach AAV 4. Hellbeige Nadeln, Schmp. ab 212°C (Zers.) (EtOH/ H_2O). Ausb. 45%.- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -211°.- DC (Aceton): Rf = 0.19.- $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ (541.6) Ber. C 68.8 H 5.77 N 7.8 Gef. C 69.2 H 5.83 N 8.0.- Molmasse: 541 (ms).

(*M*)-(6*R*,6*aS*,12*R*,12*aS*)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6*a*,7-tetrahydro-6*a*-hydroxy-6,12*a*-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(2-nitrophenyl)-(12*H*)-naphtho[2,1-*g*]chinolin-9-carbonsäureethylester (8*hM*)

100 mg 6*h* werden in 10 ml EtOH gelöst, mit 10 Tropfen konz. HCl und 4 ml 0.1 M NaNO_2 -Lösung versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird mit wäßriger KOH alkalisch gemacht, mit 50 ml H_2O versetzt, abgesaugt und mit H_2O gewaschen. Die Trennung der Atropisomeren 8*hM* und 8*hP* erfolgt durch SC (Fließmittel: Ethylacetat/Diethylamin: 59+1). Die 1. Fraktion wird i. Vak. eingedampft. Blaßgelbe Nadeln, Schmp. 228-230°C (EtOH). Ausb. 9%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3340 (OH), 1720 (CO), 1630 (C=C), 1605 (Aryl), 1525, 1335 cm^{-1} (NO_2).- UV (0.1 N HCl): λ_{max} (lg ϵ) = 272 nm (4.19).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.93 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, J = 7.1 Hz), 1.76-1.81 (m, 1H, 13- H_e), 2.12 (d, 1H, 7- H_a , J = 16.0 Hz), 2.23 (d, 1H, 7- H_e , J = 16.0 Hz), 2.28-2.58 (m, 4H, 5- H_a , 13- H_a , 14- H_a , 14- H_e), 2.34 (s, 3H, NCH_3), 2.61 (s, 3H, CH_3), 2.79 (d, 1H, 6-H, J = 5.8 Hz), 3.17 (d, 1H, 5- H_e , J = 18.9 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.89-3.99 (m, 2H, CH_2), 5.63 (s, 1H, 12-H), 6.59 (d, 1H, 4-H, J = 8.2 Hz), 6.69 (d, 1H, 3-H, J = 8.2 Hz), 6.91-7.01 (m, 1H, 6'-H), 7.56 (mc, 2H, 4'-H, 5'-H), 8.13-8.17 (m, 1H, 3'-H).- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -144°.- DC (Ethylacetat/Diethylamin: 59+1): Rf = 0.54.- $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7$ (557.6) Ber. C 66.8 H 5.60 N 7.5 Gef. C 66.9 H 5.65 N 7.5.- Molmasse: 557 (ms).

(*P*)-(6*R*,6*aS*,12*R*,12*aS*)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6*a*,7-tetrahydro-6*a*-hydroxy-6,12*a*-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(2-nitrophenyl)-(12*H*)-naphtho[2,1-*g*]chinolin-9-carbonsäureethylester (8*hP*)

Darstellung s. 8*hM*. Die 2. Fraktion wird bei Raumtemp. i. Vak. eingedampft und aus EtOH/ H_2O bei Raumtemp. umkristallisiert. Amorphes farbloses Pulver, Schmp. ab 115° (Zers.) (EtOH/ H_2O). Ausb. 19%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3390 (OH), 1720 (CO), 1630 (C=C), 1600 (Aryl), 1520, 1340 cm^{-1}

(NO₂)- UV (0.1 N HCl): λ max (lg ϵ) = 278 nm (4.04).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.90 (t, 3H, CH₂-CH₃, J = 7.1 Hz), 1.81 (d, 1H, 13-H_e, J = 9.5 Hz), 2.11 (d, 1H, 7-H_a, J = 16.0 Hz), 2.30-2.55 (m, 5H, 5-H_a, 7-H_e, 13-H_a, 14-H_a, 14-H_e), 2.35 (s, 3H, NCH₃), 2.63 (s, 3H, CH₃), 2.73 (d, 1H, 6-H, J = 6.3 Hz), 3.16 (d, 1H, 5-H_e, J = 18.7 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.85-3.96 (m, 2H, CH₂), 5.54 (s, 1H, 12-H), 6.58 (d, 1H, 4-H, J = 8.2 Hz), 6.69 (d, 1H, 3-H, J = 8.2 Hz), 7.26 (dd, 1H, 6'-H, J = 7.8, J = 1.4 Hz), 7.56 (dt, 1H, 5'-H, J = 7.8, J = 1.4 Hz), 7.78 (dt, 1H, 4'-H, J = 7.5, J = 1.3 Hz), 8.11 (dd, 1H, 3'-H, J = 8.1, J = 1.3 Hz).- $[\alpha]_D^{20}$ = -256°.- DC (Ethylacetat/Diethylamin: 59+1): Rf = 0.29.- C₃₁H₃₁N₃O₇ (557.6) Ber. C 66.8 H 5.60 N 7.5 Gef. C 66.7 H 5.48 N 7.4.- Molmasse: 557 (ms).

(6R,6aS,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7-tetrahydro-6a-hydroxy-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(3-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäuremethylester (8i)

Darstellung aus 6i/7i nach AAV 4. Beige Kristalle, Schmp. ab 238°C (Zers.) (MeOH/H₂O). Ausb. 60%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3380 (OH), 1720 (CO), 1630 (C=C), 1595 (Aryl), 1525, 1345 cm⁻¹ (NO₂)- UV (0.1 N HCl): λ max (lg ϵ) = 276 nm (4.20).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.81 (d, 1H, 13-H_e, J = 9.3 Hz), 2.18 (d, 1H, 7-H_a, J = 16.1 Hz), 2.24-2.58 (m, 5H, 5-H_a, 7-H_e, 13-H_a, 14-H_a, 14-H_e), 2.35 (s, 3H, NCH₃), 2.61 (s, 3H, CH₃), 2.74-2.79 (m, 1H, 6-H), 3.19 (d, 1H, 5-H_e, J = 18.7 Hz), 3.50 und 3.53 (2s, 3H, COOCH₃), 3.85 und 3.86 (2s, 3H, OCH₃), 5.55 und 5.56 (2s, 1H, 12-H), 6.60-6.66 (m, 1H, 4-H), 6.70 und 6.72 (2d, 1H, 3-H, J = 8.2 Hz), 7.33 und 7.52 (dt und d, 1H, 6'-H, J = 7.7, J = 1.2 Hz und J = 8.0 Hz), 7.57-7.62 (m, 1H, 5'-H), 7.90 und 8.14 (2t, 1H, 2'-H, J = 1.8 Hz), 8.23 (dt, 1H, 4'-H, J = 7.3, J = 2.1 Hz).- $[\alpha]_D^{20}$ = -246°.- DC (Aceton): Rf = 0.43.- C₃₀H₂₉N₃O₇ (543.6) Ber. C 66.3 H 5.38 N 7.7 Gef. C 66.2 H 5.35 N 7.6.- Molmasse: 543 (ms).

(6R,6aS,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7-tetrahydro-6a-hydroxy-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäureethylester (8j)

Darstellung aus 6j/7j nach AAV 4. Hellbeige Plättchen, Schmp. ab 188°C (Zers.) (EtOH/H₂O). Ausb. 62%.- $[\alpha]_D^{20}$ = -246°.- DC (Aceton): Rf = 0.41.- C₃₁H₃₁N₃O₇ (557.6) Ber. C 66.8 H 5.60 N 7.5 Gef. C 66.5 H 5.50 N 7.5.- Molmasse: 557 (ms).

(6R,6aS,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7-tetrahydro-6a-hydroxy-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäuremethylester (8k)

Darstellung aus 6k/7k nach AAV 4. Amorphes hellbeiges Pulver, Schmp. ab 225°C (Zers.) (MeOH/H₂O). Ausb. 72%.- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (OH), 1725 (CO), 1630 (C=C), 1600 (Aryl), 1515, 1345 cm⁻¹ (NO₂)- UV (0.1 N HCl): λ max (lg ϵ) = 278 nm (4.18).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.79 (d, 1H, 13-H_e, J = 9.6 Hz), 2.12-2.55 (m, 6H, 5-H_a, 7-H_a, 7-H_e, 13-H_e, 14-H_a, 14-H_e), 2.33 (s, 3H, NCH₃), 2.59 (s, 3H, CH₃), 2.74 (d, 1H, 6-H, J = 6.4 Hz), 3.17 (d, 1H, 5-H_e, J = 18.7 Hz), 3.48 (s, 3H, COOCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 5.53 (s, 1H, 12-H), 6.60 (d, 1H, 4-H, J = 8.2 Hz), 6.68 (d, 1H, 3-H,

J = 8.2 Hz), 7.17 und 7.41 (2dd, 2H, 2'-H, 6'-H, J = 8.4, J = 1.8 Hz), 8.18 und 8.25 (2dd, 2H, 3'-H, 5'-H, J = 8.4, J = 2.3 Hz).- $[\alpha]_D^{20}$ = -230°.- DC (Aceton): Rf = 0.52.- C₃₀H₂₉N₃O₇ (543.6) Ber. C 66.3 H 5.38 N 7.7 Gef. C 66.4 H 5.37 N 7.6.- Molmasse: 543 (ms).

(6R,6aS,12R,12aS)-(-)-1,12-Epoxy-5,6,6a,7-tetrahydro-6a-hydroxy-6,12a-iminoethano-2-methoxy-10,15-dimethyl-8-(4-nitrophenyl)-(12H)-naphtho[2,1-g]chinolin-9-carbonsäureethylester (8l)

Darstellung aus 6l/7l nach AAV 4. Hellbeige Kristalle. Schmp. ab 248°C (Zers.) (EtOH/H₂O). Ausb. 52%.- $[\alpha]_D^{20}$ = -225°.- DC (Aceton): Rf = 0.49.- C₃₁H₃₁N₃O₇ (557.6) Ber. C 66.8 H 5.60 N 7.5 Gef. C 66.9 H 5.67 N 7.5.- Molmasse: 557 (ms).

Literatur

- 1 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).
- 2 Aus der Dissertation M. Noack, FU Berlin 1987.
- 3 H. Teschemacher, Pharm. Ztg. 132, 556 (1987).
- 4 R. Cotton und R. James, Annu. Rep. Med. Chem. 20, 21 (1985).
- 5 B. Attali, C. Gouardères, H. Mazarguil, Y. Audigier und J. Cros, Neuropept. 3, 53 (1982).
- 6 M.F. Piercey, R.A. Lahti, L.A. Schroder, F.J. Einspahr und C. Barsuhn, Life Sci. 31, 1197 (1982).
- 7 R.A. Lahti, P.F. von Voigtlander und C. Barsuhn, Life Sci. 31, 2257 (1982).
- 8 P.F. von Voigtlander, R.A. Lahti und J.H. Ludens, J. Pharmacol. Exp. Therap. 224, 7 (1983).
- 9 E.A. Barnard und C. Demoliou-Mason, Br. Med. Bull. 39, 37 (1983).
- 10 Rote Liste (Hrsg.: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Frankfurt/M.), Editio Cantor, Aulendorf/Württemberg 1986, Nr. 26084.
- 11 K. Görlitzer und M. Noack, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 406 (1986).
- 12 Die Zuordnungen erfolgten nach: F. Ghosland und P. Maroni, J. Med. Chem. Chim. Ther. 18, 22 (1983).
- 13 K.A. Kovar und F. Schielein, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 73 (1978).
- 14 L. Birkofer, S.M. Kim und H.D. Engels, Chem. Ber. 95, 1495 (1962).
- 15 K.A. Kovar und U. Schwiecker, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 385 (1974).
- 16 R.E. Lyle und L.P. Paradis, J. Am. Chem. Soc. 77, 6667 (1955).
- 17 A. Dornow und W. Sassenberg, Liebigs Ann. Chem. 602, 14 (1957).
- 18 J.P. Collman, J. Org. Chem. 26, 3162 (1961).
- 19 T. Mukaiyama, K. Banno und K. Narasaka, J. Am. Chem. Soc. 96, 7503 (1974).
- 20 B. Testa, Grundlagen der organischen Stereochemie, S. 66, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, 1983.
- 21 IUPAC: Nomenclature of Organic Chemistry (Hrsg.: J. Rigaudy und S.P. Klesney), S. 489, Pergamon Press, Oxford/New York/Toronto/Sidney/Paris/Frankfurt 1979. [Ph991]