

# POLYNITROARYL-ENAMINE<sup>1</sup>

## GEHINDERTE INVERSION UND ROTATION VON DERIVATEN DES 2-(2,4,6-TRINITROPHENYL)-1-PYRROLIDINYL-1-CYCLOHEXENS

K.-A. KOVAR,\* F. SCHIELEIN<sup>2</sup> und TH. G. DEKKER

Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 8, D-7400 Tübingen, Deutschland

K. ALBERT

Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen, Deutschland

und

E. BREITMAIER

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, Deutschland

(Received in Germany 5 October 1978)

**Zusammenfassung**—Die unterschiedliche Multiplizität der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-Resonanzen des Trinitrophenylringes in den Verbindungen 2a,b und 5a,b,c wird durch einen korrelierten Inversions-Rotations-mechanismus (6a/b) erklärt. Chiralitätszentren spielen dabei keine Rolle. Der Vergleich der bestimmten Δ*G*<sup>‡</sup>-Werte zeigt, dass die Inversions-Rotations barriere von 2a über 5c, 2b, 5b nach 5a abnimmt. Zu der sterischen Hinderung von 2b addiert sich die elektronische der mesomeren Grenzstruktur 3b, welche eine unterschiedliche Multiplizität der Protonensignale in verschiedenen polaren Lösungsmitteln zur Folge hat.

**Abstract**—The different multiplicities of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR signals due to the trinitrophenyl ring in compounds 2a,b, 5a,b,c are explained on the basis of a correlated inversion-rotation mechanism (6a/b). Chiral centers do not participate in this case. The determined Δ*G*<sup>‡</sup> values show that the inversion-rotation barriers decrease in the following order: 2a, 5c, 2b, 5b and 5a. Electronic hindrance of the mesomeric resonance form 3b adds to the steric hindrance and leads to different multiplicities of <sup>1</sup>H signals in various polar solvents.

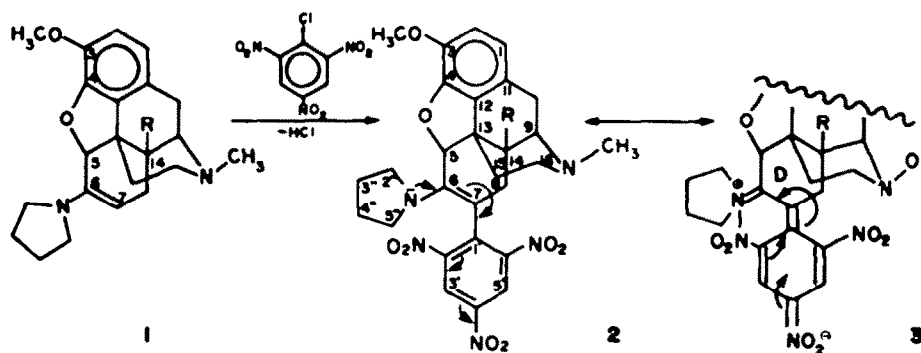
Bei früheren Arbeiten über den Mechanismus der Canbäck-Reaktion fiel auf, dass sich das Pyrrolidinyl-enamin 1a des 4,5-Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-oxomorphinans (Oxycodon) mit Pikrylchlorid im Unterschied zur Reaktion mit 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol zu einem gegen normale Enaminhydrolyse beständigen, violetten Polynitroarylderivat 2a umsetzt, dessen langwellige Lichtabsorption durch Mesomerie mit dem resonanzstabilisierten Zwitterion 3a erklärt wurde.<sup>1,3</sup>

Um einen grösseren Einblick in die Konfiguration und Konformation der Enaminmorphine zu bekommen, wurden die Untersuchungen auf die 14-Desoxyverbindung 2b (Trinitrophenyl-pyrrolidinyl-enamin des Hydro-

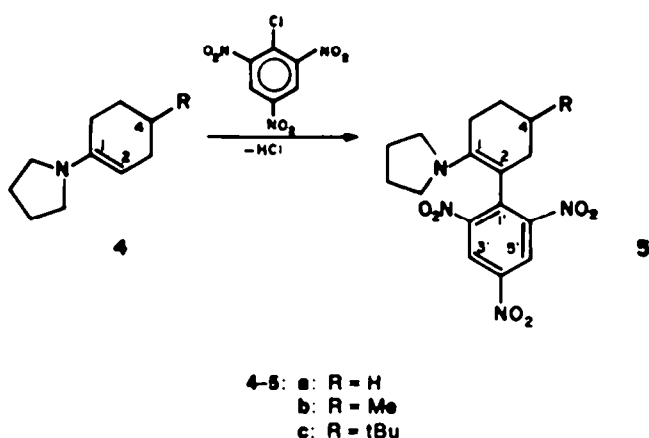
codons) sowie auf die Stammverbindung 2-(2,4,6-Trinitrophenyl)-1-pyrrolidinyl-1-cyclohexen (5a) und deren 4-Methyl- bzw. 4-*tert*-Butylderivate 5b und 5c ausgedehnt.

### <sup>1</sup>H-NMR-Untersuchungen

Beim Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (in CDCl<sub>3</sub>) fallen die unterschiedlichen Resonanzen von 3'-H und 5'-H für 2a und 5c im Gegensatz zu den Verbindungen 2b, 5a und 5b auf. Im ersten Fall handelt es sich um Doppeldublette (2a: 8.54 und 8.64 ppm, *J*<sub>3',5'</sub> = 2.5 Hz, 5c: 8.57 und 8.65 ppm, *J*<sub>3',5'</sub> = 2 Hz), im anderen um Singulette (2b: 8.66 ppm, 5a,b: 8.57 ppm). Die Umwandlung der einzelnen Signalformen vom Doppeldublett zum



1-3: a: R = OH  
 b: R = H



Singulett und umgekehrt ist durch Temperaturänderung möglich (vgl. Tabelle 4). Eine Ausnahme bildet die Verbindung 5a, bei der selbst beim Abkühlen auf 148 K keine Aufspaltung beobachtet werden konnte. Im Fall von 2b tritt zusätzlich eine Lösungsmittelabhängigkeit

auf. In  $\text{CDCl}_3$  liegt bei Raumtemperatur ein Singulett, im polaren  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$  ein Doppeldublett mit einem Frequenzabstand von 3 Hz vor, der sich im stärker polaren  $[\text{D}_6]\text{Acetonitril}$  auf 4 Hz vergrößert. In 5c beobachtet man zusätzlich eine Temperaturabhängigkeit des

Tabelle 1. Chemische Verschiebungen ( $\delta$  = ppm gegen int. TMS) in den 20.12 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von 1a, 1b, 2a bei 300 K und 2b bei 296 K, (10% in  $\text{CDCl}_3$ )

	1a	1b	2a	2b
C-1	118.0 d	118.2 d	119.35 d	119.5 d
C-2	114.5 d	114.15 d	115.9 d	115.55 d
C-3	143.0 s	142.75 s	143.5 s	143.15 s
C-4	144.9 s	145.15 s	145.25 s	145.5 s
C-5	88.1 <sup>a</sup> d	89.0 d	87.05 d	87.2 d
C-6	139.3 s	140.2 s	139.65 s	140.05 s
C-7	92.3 <sup>b</sup> d	96.3 d	89.95 s	102.75 s
C-8	31.4 t	24.25 t	36.3 t	29.3 t
C-9	64.35 d	59.15 d	64.15 d	58.85 d
C-10	22.2 t	20.3 t	22.4 t	20.5 t
C-11	125.85 s	127.25 s	125.85 s	126.9 s
C-12	131.9 s	129.9 s	131.15 s	128.9 s
C-13	45.75 s	42.15 s	46.25 s	42.45 s
C-14	71.0 s	40.2 d	71.1 s	39.55 d
C-15	31.7 t	36.3 t	31.65 t	35.8 t
C-16	45.3 t	46.65 t	45.4 t	46.5 t
N-CH <sub>3</sub>	42.85 q	43.1 q	43.1 q	42.8 q
OCH <sub>3</sub>	56.7 q	56.55 q	57.55 q	57.55 q
C-2"/5"	47.4 t	47.55 t	50.65 t	50.35 t
C-3"/4"	24.8 t	24.65 t	25.75 t	25.45 t
C-1'	-	-	144.55 s	144.8 s
C-2'	-	-	150.75 <sup>c</sup> s	150.2 <sup>e</sup> s
C-3'	-	-	122.35 <sup>d</sup> d	122.1 <sup>f</sup> d
C-4'	-	-	144.85 s	145.65 s
C-5'	-	-	121.95 <sup>d</sup> d	122.25 <sup>f</sup> d
C-6'	-	-	150.3 <sup>c</sup> s	149.6 <sup>e</sup> s

<sup>a</sup>Zuordnung aufgrund der Multiplizität im gekoppelten Spektrum (d); <sup>b</sup>Zuordnung aufgrund der Multiplizität im gekoppelten Spektrum (dd); <sup>c,d,e,f</sup>Zuordnungen paarweise vertauschbar.

*tert*-Butylsignals (vgl. S. 2116). Die unterschiedliche Signalförmigkeit für 3'-H und 5'-H in den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Polynitroaryl-enamine beruht offensichtlich auf einem innermolekularen Austauschprozess, dessen einzelne Bewegungsvorgänge mit Hilfe der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie näher untersucht werden.

### $^{13}\text{C}$ -NMR-Untersuchungen

**Signalzuordnung.** In den Tabellen 1 und 2 sind die  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen der Polynitroaryl-enamine 2a,b,5a,b und c sowie der Ausgangssubstanzen 1a und b aufgeführt. Die Zuordnung für die Verbindung 2b sei exemplarisch beschrieben.

Im breitbandenkoppelten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 2b erscheinen für 28 Kohlenstoffe 26 Signale. Aufgrund der annähernd doppelten Intensität und der Multiplizität (Tripletts) im "Off-Resonance"-Spektrum sind die Signale bei 50.35 und 25.45 ppm den Pyrrolidinylkohlenstoffen 2', 4' und 3', 5' zuzuordnen, während sich die N-Methyl- und die Methoxygruppe bei 42.8 bzw. 57.55 ppm als Quartetts zu erkennen geben. Weitere Tripletts bilden die Kohlenstoffe C-8 (29.3 ppm, Ferndublett  $^2J_{\text{C-8,14-H}} = 6 \text{ Hz}$ ), C-10 (20.5 ppm, Ferndublett  $^2J_{\text{C-10,9-H}} = 5 \text{ Hz}$ ), C-15 (35.8 ppm, Ferndublett  $^2J_{\text{C-15,16-H}} = 8 \text{ Hz}$ ) und C-16 (46.5 ppm). C-14 (39.55 ppm), C-9 (58.85 ppm, im Gegensatz zu C-14 durch den benachbarten N entschirmt) und C-5 (87.2 ppm, tieffeldverschoben wegen der nahen Ether- und Enamino-Gruppe) spalten in Dubletts auf. C-13 (42.45 ppm) verrät sich als einzige aliphatische Singulettresonanz. Der eine Enaminkohlenstoff (C-7: 102.75 ppm Singulett) weist ein Ferndoppeldublett ( $^2J_{\text{C-7,2-H}} = 15 \text{ Hz}$ ) durch Kopplung mit den inäquivalenten benachbarten Protonen an C-8 auf, der andere erscheint durch den entschirmenden -I-Effekt des Pyrrolidin-Stickstoffes als Singulett in dem Bereich der heterosubstituierten  $\text{sp}^2$ -Kohlenstoffe (C-6: 140.05 ppm, Ferndublett  $^2J_{\text{C-6,5-H}} = 4.5 \text{ Hz}$ ). Die

Zuordnung von C-4 (145.5 ppm) wird gesichert, indem das Signal nur eine *meta*-Kopplung erfährt ( $^2J_{\text{C-4,3-H}} = 8 \text{ Hz}$ ). Dagegen koppelt C-3 (143.15 ppm) mit 1-H (*meta*) und 2-H (*ortho*) zu einem Ferndoppeldublett ( $^2J_{\text{C-3,1-H}} = 8 \text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{C-3,2-H}} = 2 \text{ Hz}$ ). Die Zuordnung des Singulett von C-11 (126.9 ppm) und C-12 (128.9 ppm) erfolgt im Vergleich zu 2a, dessen Hydroxylgruppe (an C-14) eine Tieffeldverschiebung des Signals der *m*-Position bewirkt und keinen Einfluss auf die *p*-Stellung hat. Infolgedessen ist die chemische Verschiebung in beiden Spektren für C-12 im Vergleich zu C-11 unterschiedlicher. Intensive Dubletts bilden C-1 (119.5 ppm,  $J_{\text{CH}} = 157 \text{ Hz}$ ) und C-2 (115.55 ppm,  $J_{\text{CH}} = 157 \text{ Hz}$ ). Die Zuordnung erfolgt aufgrund des *o*- bzw. *m*-Inkrementes der Methoxygruppe.<sup>4</sup> Die hier getroffene Zuordnung der Morphinankohlenstoffe stimmt gut mit der für Morphin-Derivate veröffentlichten Signalfolge überein.<sup>5</sup> Die Spektren der 2,4,6-Trinitrophenyl-Derivate enthalten 6 weitere Signale. Die Resonanzen von C-1' (144.8 ppm) und C-4' (145.65 ppm) unterscheiden sich in ihren Intensitäten und durch die Multiplizität im gekoppelten Spektrum (C-1':  $^3J_{\text{C-1',3/5-H}} = 5 \text{ Hz}$ ; C-4':  $^3J_{\text{C-4',3/5-H}} \sim 1.5 \text{ Hz}$ ); C-4' erfährt einen stärkeren Kern-Overhauser-Effekt.<sup>4</sup> Infolge ihrer magnetischen Nichtäquivalenz zeigen C-3' (122.1 ppm, Dublett  $J_{\text{CH}} = 175 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{C-3',5-H}} = 4 \text{ Hz}$ ), C-5' (122.25 ppm, Dublett  $J_{\text{CH}} = 175 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{C-5',3-H}} = 4 \text{ Hz}$ ) und C-2' (150.2 ppm, Singulett  $^2J_{\text{C-2',3-H}} = 1.5 \text{ Hz}$ ) und C-6' (149.6 ppm, Singulett  $^2J_{\text{C-6',5-H}} = 1.5 \text{ Hz}$ ) unterschiedliche, paarweis vertauschbare Verschiebungen.<sup>6</sup> Die Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten in den übrigen Verbindungen der Tabellen 1 und 2 erfolgte analog.

**Temperaturabhängigkeit.** In Analogie zu den Protonenspektren beobachtet man in den Verbindungen 5a und 5b für C-2'/6' und C-3'/5' bei Raumtemperatur nur ein Resonanzsignal; 2a, 5c und 2b zeigen für die genannten Signale magnetische Nichtäquivalenz. Aufgrund der  $^1\text{H}$ -NMR-Untersuchungen sollte man in 2b magnetische

Tabelle 2. Chemische Verschiebungen ( $\delta$  = ppm gegen int. TMS) in den 20.12 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von 4a-c und 5a-c (10% in  $\text{CDCl}_3$  bei 300 K)

	4a	4b	4c	5a	5b	5c
C-1	143.1 s	142.7 s	142.96 s	141.55 <sup>a</sup> s	141.45 <sup>b</sup> s	141.65 s
C-2	93.95d	93.15d	93.6 d	97.15 s	96.55 s	97.05 s
C-3	23.65t	33.5 t	29.0 t	29.55 t	37.7 t	31.1 t
C-4	23.3 t	29.15d	44.7 d	22.85 <sup>c</sup> t	28.85 d	44.55d
C-5	23.3 t	31.85t	25.95t	22.75 <sup>c</sup> t	30.8 t	24.1 t
C-6	27.7 t	27.7 t	27.7 t	28.15 t	28.0 t	29.45t
C-7	--	21.8 q	32.2 s	--	20.95 q	32.35s
C-8	--	--	27.4 q	--	--	27.3 q
C-1'	--	--	--	143.25 <sup>d</sup> s	143.4 <sup>b</sup> s	143.35 s
C-2'	--	--	--	150.3 s	150.1 s	150.75 <sup>d</sup> s
C-3'	--	--	--	122.1 d	122.1 d	122.2 <sup>e</sup> d
C-4'	--	--	--	150.3 s	150.3 s	150.1 s
C-5'	--	--	--	122.1 d	122.1 d	122.0 <sup>e</sup> d
C-6'	--	--	--	150.3 s	150.1 s	150.1 <sup>d</sup> s
C-2"/5"	47.5 t	47.55t	47.55t	50.2 t	50.25 t	50.25 t
C-3"/4"	24.75t	24.75t	24.7 t	25.5 t	25.5 t	25.55 t

<sup>a,b</sup> Zuordnung erfolgte aufgrund des unterschiedlichen Kern-Overhauser-Effektes; <sup>c,d</sup> Zuordnung paarweise vertauschbar.

Äquivalenz der 2,4,6-Trinitrophenyl-Signale vorfinden. Am Beispiel von **5b** (vgl. Tabelle 3) wird im folgenden die Temperaturabhängigkeit der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren beschrieben.

Bei Raumtemperatur beobachtet man sowohl für C-2/6' als auch für C-3/5' je ein Resonanzsignal. Beim Abkühlen auf 231 K treten für C-3' und C-5' getrennte Signale auf. Die Resonanz für C-2/6' zeigt bereits deutliche Linienverbreiterung aber keine Auftrennung. Bei 229 K wird dann die Koaleszenztemperatur unterschritten<sup>7</sup> und bei 213 K sind beide Signalpaare eindeutig getrennt. Zusätzlich zum Koaleszenzphänomen tritt noch ein weiterer Effekt auf: die Temperaturverschiebungen der Signalpaare verlaufen gegensinnig, denn die getrennten Resonanzen von C-2/C-6' werden hochfeld- und die von C-3'/C-5' tieffeldverschoben. Auffällig ist, dass das Signal von C-1' mit sinkender Temperatur ebenfalls eine Hochfeldverschiebung erfährt.<sup>8</sup> Während C-2 um den gleichen Betrag abgeschirmt und C-4' um 3.7 ppm entschirmt ist, erkennt man, dass das C-4-Signal um 1.9 ppm hochfeldverschoben wird, und dass ab 223 K (in Tabelle

3 nicht dokumentiert) eine zunehmende Linienverbreiterung bei den Signalen des Pyrrolidinringes auftritt.

#### Austauschprozess

**Aktivierungsbarrieren.** Aus den Koaleszenztemperaturen  $T_c$  der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren resultieren die in Tabelle 4 angegebenen  $\Delta G_c^\ddagger$ -Werte. Die aus der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Kernresonanz ermittelten  $\Delta G_c^\ddagger$ -Werte stimmen recht gut überein (bezüglich Fehlergrenzen vgl. Lit.<sup>9</sup>). Eine Ausnahme stellt **2b** dar; Spuren von Säure im Lösungsmittel könnten dafür verantwortlich gemacht werden.

**Korrelierter Inversions-Rotationsmechanismus.** Stuart-Briegleb-Modelle zeigen, dass eine Rotation des Trinitrophenylringes um die C-2/C-1' (5) bzw. um die C-7/C-1'-Bindung (2) behindert ist, denn der raumfüllende Trinitrophenylsubstituent wird durch die Nähe des Pyrrolidinringes in seiner Bewegungsfreiheit eingeschränkt. Man kann jedoch annehmen, dass bei vollständiger Beweglichkeit des Pyrrolidinringes und der unbehinderten Inversionsmöglichkeit des

Tabelle 3. Chemische Verschiebungen ( $\delta$  = ppm gegen int. TMS) in den 22.63 MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von **5b** in  $^{12}\text{CDCl}_3$  bei verschiedenen Temperaturen

	300 K	231 K	213 K	$\Delta \delta_{\text{ppm}}$ (300-213 K)
C-1	141.3	141.2	141.2	0.1
C-2	96.6	94.1	93.8	+ 2.8
C-3	37.7	37.4	37.5	+ 0.2
C-4	28.8	28.7	30.7	- 1.9
C-5	30.8	30.7	31.1	- 0.3
C-6	28.0	28.2	29.7	- 0.7
C-7	21.0	21.2	21.4	- 0.4
C-1'	143.4	141.2	140.5	+ 2.9
C-2'	150.1	148.8	148.2 <sup>b</sup>	+ 1.9
C-3'	122.1	122.6 <sup>a</sup>	122.8 <sup>a</sup>	- 0.7
C-4'	150.3	153.0	153.9	- 3.7
C-5'	122.1	122.8 <sup>a</sup>	123.1 <sup>a</sup>	- 1.0
C-6'	150.1	148.8	148.4 <sup>b</sup>	+ 1.7
C-2''	50.25	50.8	51.1	- 0.7
C-3''	25.5	25.5	25.5	0

<sup>a,b</sup> Zuordnungen paarweise vertauschbar.

Tabelle 4.  $\Delta G_c^\ddagger$ -Werte in **2a,b** und **5a,b,c**<sup>a</sup>

Daten der $^1\text{H}$ -NMR-Spektren	<b>2a</b>	<b>2b</b>	<b>5a</b>	<b>5b</b>	<b>5c</b>
Grundaufspaltung $\Delta\nu$ [Hz]	6 <sup>a</sup>	6.5 <sup>c</sup>	—	4 <sup>d</sup>	6 <sup>e</sup>
$T_c$ [K]	424	272	< 148 <sup>f</sup>	224	334
$\Delta G_c^\ddagger$ [kJ/mol]	93.8	59.9	< 21	49.4	74.1
Daten der $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren	<b>2a</b>	<b>2b</b>	<b>5a</b>	<b>5b</b>	<b>5c</b>
Grundaufspaltung $\Delta\nu$ [Hz]	9.2 <sup>g</sup>	3.2 <sup>h</sup>	—	5.8 <sup>i</sup>	4.6 <sup>j</sup>
$T_c$ [K]	Zersetzung	301	< 148	231	335
$\Delta G_c^\ddagger$ [kJ/mol]	—	68.7	< 21	49.8	75.8

<sup>a</sup> Bezogen auf das Austauschpaar C-3/5'; <sup>b</sup> bei 310 K in  $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$  [60 MHz]; <sup>c</sup> bei 248 K in  $\text{CDCl}_3$  [60 MHz]; <sup>d</sup> bei 213 K in  $\text{CDCl}_3$  [60 MHz]; <sup>e</sup> bei 310 K in  $\text{CDCl}_3$  [60 MHz]; <sup>f</sup> in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  [90 MHz]; <sup>g</sup> bei 300 K in  $\text{CDCl}_3$  [22.63 MHz]; <sup>h</sup> bei 296 K in  $\text{CDCl}_3$  [20.12 MHz]; <sup>i</sup> bei 213 K in  $^{12}\text{CDCl}_3$  [22.63 MHz]; <sup>j</sup> bei 300 K in  $\text{CDCl}_3$  [20.12 MHz].

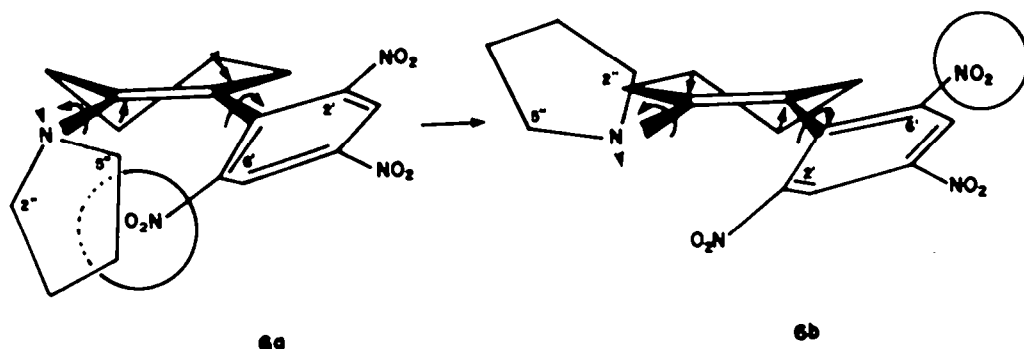


Abb. 1. Zwei Inversions-Rotationskonformere der Polynitroaryl-enamine.

Cyclohexenringes wie in 5a die Rotation des Trinitrophenylringes bei ausreichender Energiezufuhr ermöglicht wird. Die Folge ist eine korrelierte Inversions-Rotations-Bewegung, bei der sowohl 3'-H jede Position von 5'-H als auch C-2' von C-6' und C-3' von C-5' einnehmen können und umgekehrt.

Ein solcher korrelierter Inversions-Rotations-Vorgang ist in 2a bei der Messtemperatur 300 K offensichtlich nicht möglich, da der Ring D im Morphinagerüst fixiert ist. Durch Temperaturerhöhung kann diese Fixierung aufgehoben und dadurch die freie Rotation des Trinitrophenylringes ermöglicht werden (vgl. Tabelle 4). Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum bewirkt dieses Phänomen die Umwandlung der 3'-H und 5'-H-Resonanzen vom Doppeldublett zum Singulett. Bei der Koaleszenztemperatur von 424 K beginnt sich 2a nach 2 min. zu zersetzen. Eine Beobachtung der Signalverschärfung bei höheren Temperaturen und die Aufnahme von  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren ist in diesem Falle nicht mehr möglich. Umgekehrt sollte durch Tieftemperaturmessung von 5a die Konformation des Cyclohexenringes einfrieren. Bei Messungen bis zu 148 K wurde jedoch keine Aufspaltung des aromatischen Protonensignals beobachtet. Der Koaleszenzpunkt liegt augenscheinlich unterhalb der für die Kernresonanz erfassbaren Aktivierungsbarriere von 21 kJ/mol. Um die Aktivierungsbarrieren für die Inversion des Cyclohexenringes anzuheben, wurden die 4-Methyl- bzw. 4-*tert*-Butylderivate 5b und c auf ihr Temperaturverhalten NMR-spektroskopisch untersucht (vgl. Tabelle 4). Bei der Messtemperatur von 300 K sind die aromatischen Protonen von 5b magnetisch äquivalent. Sie zeigen eine Aufspaltung bei 224 K. Die Hoch- und Tieffeldverschiebungen der Kohlenstoffresonanzen im Cyclohexenring (vgl. Tabelle 3) bei 213 K gegenüber 300 K weisen auf die Fixierung einer bestimmten Konformation hin. Im Gegensatz zur Methylgruppe stellt sich die *tert*-Butylgruppe in 5c bevorzugt äquatorial ein und veranlasst bereits bei Raumtemperatur die Unbeweglichkeit des Cyclohexenringes. Daraus resultiert die Inäquivalenz der aromatischen Protonen 3'- und 5'-H, die andererseits durch Temperaturerhöhung auf 334 K ( $\Delta G^\ddagger = 74.1$  kJ/mol) zur Koaleszenz gebracht werden können. Das gleiche Temperaturverhalten beobachtet man für C-3'/C-5' im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum. Der Zusammenhang zwischen Rotation des Trinitrophenylringes und Inversion des Cyclohexenteiles zeigt unabhängig davon die Temperaturabhängigkeit der  $^1\text{H}$ -Verschiebung der *tert*-Butylprotonen. Bei 338 K taucht erstmals das Signal der Protonen der axialen *tert*-Butylgruppe auf, welches um 0.06 ppm nach tieferem Feld zu 1.00 ppm verschoben ist. Dieser Wert stimmt recht gut mit der Koaleszenztem-

peratur der aromatischen Protonen überein, wenn man bedenkt, dass bereits eine geringe Verweildauer der *tert*-Butylgruppe im axialen Zustand genügt, um die Rotation des Trinitrophenylringes zu ermöglichen.

Durch die Größe des Substituenten lässt sich die Inversionsbarriere des Cyclohexenringes und dadurch die freie Drehbarkeit des Trinitrophenylringes gezielt beeinflussen. Hieraus resultiert die unterschiedliche Signalform der aromatischen Protonen in 2a und 5c einerseits sowie in 5a und b andererseits. Die unterschiedlichen Inversionsbarrieren von 2a und b lassen sich nicht durch die andersartige Substitution an C-14 allein erklären. Eine Deutung hierfür liegt möglicherweise in der unterschiedlichen Konformation der Ringe D in beiden Morphinderivaten. Andererseits ist die "elektronische Hinderung" der Rotation durch Ausbildung der zwitterionischen Grenzstruktur 3 nicht sehr gross.<sup>10</sup> Sie wurde in 2b durch Variation des Lösungsmittels sichtbar gemacht, denn in dieser Verbindung koaleszieren die aromatischen Protonensignale nicht im extremen Temperaturbereich der Verbindung 2a (vgl. Tabelle 4). Durch Variation der Lösungsmittelpolarität wird der mesomere Grenzzustand 3b unterschiedlich stark stabilisiert. Während beim Trinitrophenyl-pyrrolidinyl-enamin 2b in  $\text{CDCl}_3$  beide Protonen 3'/5'-H magnetisch äquivalent als Singulett (8.62 ppm) auftreten, registriert man in  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$  zwei Dubletts ( $J = 2.5$  Hz) mit einer unterschiedlichen Verschiebung von 3 Hz, die im polaren  $\text{CD}_3\text{CN}$  auf 4 Hz ansteigt.

Die Chiralität der Verbindungen kann man als Ursache für die unterschiedlichen Resonanzen ausschliessen, wie das Beispiel von 5b mit einem asymmetrischen Kohlenstoff (C-4) zeigt. Letztere Substanz fällt als Racemat (keine optische Drehung) an, welche bei Raumtemperatur nur einheitliche Signale für 3'/5'-H und C-2'6' bzw. C-3'/5' aufweist.

Der dargelegte korrelierte Inversions-Rotationsmechanismus erklärt somit zusammen mit der elektronischen Hinderung die Äquivalenz bzw. Nichtäquivalenz der aromatischen Protonen- und Kohlenstoff-Resonanzen des Trinitrophenylringes in den Polynitroaryl-enaminen 2a,b und 5a,b und c.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren bei 22.63 MHz: Bruker HFX-90-18<sup>o</sup> Multikernspektrometer, bei 20.12 MHz: Bruker WP 80;  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren: 90 MHz: Bruker HFX 90, 80 MHz Bruker WP 80, 60 MHz Varian A 60; IR-Spektren: IR 4250 Beckman Instrument; die Bestimmung der Messtemperatur erfolgte nach Lit.<sup>9</sup> Die Elementaranalysen erfolgten in den Mikroanalytischen Laboratorien des Chemischen und des Pharmazeutischen Institutes der Universität Tübingen.

4,5-Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-pyrrolidinyl-6-morphinen (1a) und 4,5-Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-7-(2,4,6-trinitrophenyl)-6-pyrrolidinyl-6-morphinen (2a) nach Lit.<sup>11</sup>

4,5-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-(2,4,6-trinitrophenyl)-6-pyrrolidinyl-6-morphinen (2b). In je 10 ml eiskaltem wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden 248 mg (1 mmol) Pikrylchlorid bzw. 353 mg (1 mmol) 1b gelöst. Nach dem Zusammenmengen werden 10 Tropfen Diethylamin hinzugefügt. Dabei färbt sich die Lösung tiefviolett. Das Reaktionsgemisch bleibt 24 h unter Eiskühlung,  $\text{N}_2$  und Lichtabschluss stehen. Mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird dann auf 50 ml verdünnt und 4mal mit 15 ml 10proz. HCl ausgeschüttelt. Unter Eiskühlung wird die wässrige Phase langsam mit konz.  $\text{NH}_3$  alkalisiert und 3mal mit 25 ml  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Um das Diethylamin zu entfernen, wird mit 30 ml n-Heptan versetzt und destilliert, bis fast alles Lösungsmittel übergegangen ist, nochmals mit 30 ml n-Heptan versetzt und i.Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird sofort in wenig Benzol gelöst, 70 ml Petrolether (50–70°) werden hinzugefügt und 2 h wird bei 0° aufbewahrt. Nach Abfiltrieren vom entstandenen braunen Rückstand wird das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen und der violette Rückstand in der Hitze mehrmals mit Petrolether (50–70°) extrahiert. Die vereinigten Petroletherauszüge werden auf ca. 30 ml eingeeengt. Im Kühlschrank scheiden sich Kristalle mit Schmp. 178° (Zers.) ab. Ausb.: 208 mg (37%). MS (70 eV)  $m/e = 564$  ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 2.43$  (s,  $\text{NCH}_3$ ), 3.90 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.03 (t,  $J = 7$  Hz; 4H) und 1.75 (mc, 4H) (Pyrrolidinprotonen), 5.04 (s; 5-H), AB-Signal ( $\delta_A = 6.61$ ,  $\delta_B = 6.78$ ,  $J = 10$  Hz; 1-2-H), 8.66 (s, 3'-5'-H), IR (KBr): 1600 (Enamin), 1530/1330 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_4$  (Gef. C, 59.35; H, 5.44; N, 12.51. Ber.: C, 59.73; H, 5.18; N, 12.42%).

1-Pyrrolidinyl-1-cyclohexen (4a), 4-Methyl-1-pyrrolidinyl-1-cyclohexen (4b) und 4-tert-Butyl-1-pyrrolidinyl-1-cyclohexen (4c). Die Lösungen von 50 mmol (3.55 g) wasserfreiem Pyrrolidin und 50 mmol des entsprechenden Ketons (4.9 g Cyclohexanon, 5.6 g 4-Methylcyclohexanon, 7.7 g 4-tert-Butylcyclohexanon) in 250 ml Benzol werden mit 50 mg p-Toluolsulfonsäure als Katalysator 3 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. wird der ölige, gelbbraune Rückstand destilliert. 4a: Sdp. 112°/16 mbar Ausb.: 5.35 g (71%), 4b: Sdp. 140°/43 mbar Ausb.: 5.36 g (65%), 4c: Sdp. 164°/15 mbar Ausb.: 6.77 g (65%).  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ), 4a-c:  $\delta = 4.25$  (mc, 2-H), 3.00 (t,  $J = 7$  Hz; 4H) und 1.82 (mc, 4H) (Pyrrolidinprotonen), 0.95 (d,  $J = 5$  Hz;  $\text{CH}_3$  in 4b), 0.92 (s, tBu).

2-(2,4,6-Trinitrophenyl)-1-pyrrolidinyl-1-cyclohexen (5a). Zu einer eiskühnten Lösung von 1.24 g (5.2 mmol) Pikrylchlorid in 20 ml wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden abwechselnd 0.6 g (6 mmol) Triethylamin und 755 mg (5 mmol) 4a pipettiert. Das tiefblaue Reaktionsgemisch wird 3 h unter  $\text{N}_2$  aufbewahrt. Dann wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  auf 50 ml verdünnt und zweimal mit je 20 ml 1-proz. HCl gewaschen. Nach Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen und der violette Rückstand mit 4 × 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden auf 40 ml eingengt und 1 h bei 0° aufbewahrt. Die etherische Lösung wird filtriert und nach dem Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. der verbleibende Rückstand zweimal aus Petrolether (50–70°) umkristallisiert. Schmp.: 105°, Ausb.: 460 mg (23%); MS (70 eV)  $m/e = 361$  ( $\text{M}^+$ );  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 8.57$  (s, 3'-5'-H), 2.87 (t,  $J = 7$  Hz; 4H), 1.70 (mc, 4H) (Pyrrolidinprotonen); IR (KBr): 1610 (Enamin), 1540/1340 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$  (Gef. C, 53.07; H, 5.03; N, 15.53; O, 26.34. Ber.: C, 53.04; H, 5.01; N, 15.46; O, 26.49%).

4-Methyl-2-(2,4,6-trinitrophenyl)-1-pyrrolidinyl-1-cyclohexen (5b). 820 mg (5 mmol) 4b in 10 ml wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden mit einer eiskühnten Lösung von 740 mg (3.1 mmol) Pikrylchlorid in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt. Die Reaktionslösung färbt sich tiefblau. Nach 48 h unter  $\text{N}_2$  bei 0° wird das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen und der violette Rückstand mit 4 × 20 ml Diethylether extrahiert. Man engt anschliessend auf ca. 20 ml ein und versetzt mit 40 ml Petrolether (50–70°), dabei fällt ein Großteil des nicht umgesetzten Pikrylchlorids aus. Nach Filtrieren wird das Lösungsmittel wieder abgezogen, nochmals mit 4 × 20 ml Diethylether extrahiert, und die vereinigten Etherextrakte werden i.Vak. bis auf ca. 10 ml eingengt. Bei 0° kristallisieren innerhalb von 24 h tiefblaue Nadeln aus. Ausb.: 380 mg (35%). MS (70 eV)  $m/e = 375$  ( $\text{M}^+$ );  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz in  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.57$  (s, 3'-5'-H), 2.92 (t,  $J = 7$  Hz; 4H), 1.73 (mc, 4H) (Pyrrolidinprotonen), 0.96 (d,  $J = 5$  Hz;  $\text{CH}_3$ ); IR (KBr): 1610 (Enamin), 1540/1340 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$  (Gef. C, 54.13; H, 5.29; N, 14.67. Ber.: C, 54.24; H, 5.37; N, 14.89%).

4-tert-Butyl-2-(2,4,6-trinitrophenyl)-1-pyrrolidinyl-1-cyclohexen (5c). 1.4 g (9 mmol) 4c werden tropfenweise zu einer eiskühnten Lösung von 2.1 g (8.5 mmol) Pikrylchlorid in 40 ml wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gegeben. Gleichzeitig werden 0.7 g (7 mmol) Triethylamin zugegeben. Nach 4 h unter  $\text{N}_2$  und Eiskühlung wird die dunkelbraune Reaktionslösung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  auf 100 ml verdünnt und dreimal mit je 30 ml 1-proz. HCl gewaschen. Nach Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen und der blau-schwarze Rückstand mit 3 × 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden mit 3 × 10 ml 1-proz. HCl und anschliessend mit 2 × 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Nach erneutem Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) werden 120 ml Ether i.Vak. abdestilliert und die Reaktionslösung 1 h bei 0° aufbewahrt. Dabei scheiden sich blauviolette Kristalle mit Schmp. 187° (Zers.) ab. Ausb.: 1.16 g (37%); MS (70 eV)  $m/e = 417$  ( $\text{M}^+$ );  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz in  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.65$  und 8.57 (d,  $J_{\text{AM}} = 2$  Hz; 3'-5'-H), 2.95 (t,  $J = 7$  Hz; 4H), 1.78 (mc, 4H) (Pyrrolidinprotonen), 0.92 (s, tBu). IR (KBr): 1625 (Enamin), 1550/1340 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_6$  (Gef. C, 57.55; H, 6.30; N, 13.53. Ber.: C, 57.41; H, 6.26; N, 13.99%).

#### LITERATUR

- <sup>1</sup>1. Mittell.: K.-A. Kovar und U. Schwiecker, *Arch. Pharm.* (Weinheim, Ger.) 307, 390 (1974).
- <sup>2</sup>Teil der Dissertation F. Schielein, Univ. Tübingen (1977).
- <sup>3</sup>K.-A. Kovar und U. Schwiecker, *Arch. Pharm.* (Weinheim, Ger.) 307, 384 (1974).
- <sup>4</sup>E. Breitmaier und G. Bauer,  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie, eine Arbeitsanleitung mit Übungen, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1977 sowie E. Breitmaier und W. Voelter,  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spectroscopy, Methods and Applications in Organic Chemistry, 2. Aufl., Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1978.
- <sup>5</sup>Y. Terui, K. Tori, S. Maeda und Y. K. Sawa, *Tetrahedron Letters*, 2853 (1975).
- <sup>6</sup>Vgl. K.-A. Kovar und E. Breitmaier, *Chem. Ber.* 111, 1646 (1978).
- <sup>7</sup>Aufgrund des geringen Frequenzabstandes kann die Koaleszenztemperatur nur auf  $\pm 3^\circ$  ermittelt werden.
- <sup>8</sup>Das gleiche Phänomen findet man bei den 9-Arylfluorenen ebenfalls an C-1'. Vgl. K. Albert, Dissertation, Univ. Tübingen (1976).
- <sup>9</sup>K. Albert und A. Rieker, *Chem. Ber.* 110, 1804 (1977).
- <sup>10</sup>H. Kessler, *Angew. Chemie* 82, 237 (1970); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 9, 219 (1970).
- <sup>11</sup>K.-A. Kovar und F. Schielein, *Arch. Pharm.* (Weinheim, Ger.) 311, 73 (1978).