

74)

Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

316. Band, Heft 9, Seite 737—746

Verlag Chemie GmbH, Weinheim (Bergstr.)

Boran-Addukte des Narkotins und Hydrastins und ihrer Reduktionsprodukte

Silvia Prior und Wolfgang Wiegrebe*

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 737–746 (1983)

Boran-Addukte des Narkotins und Hydrastins und ihrer Reduktionsprodukte

Silvia Prior und Wolfgang Wiegrebe*

Institut für Pharmazie der Universität Regensburg, Postfach 397, D-8400 Regensburg
Eingegangen am 15. Juli 1982

α -Narkotin (**3**), β -Hydrastin (**6**) und ihre Reduktionsprodukte binden Boran koordinativ am Stickstoff. – Aus α -Narkotindiol (**8**) entsteht mit K-tert. butylat/Benzophenon nicht α -Anhydronarkotindiol⁷⁾, sondern eine Quettamin-ähnliche Verbindung **9** ohne Racemisierung am Benzyl-C.

Borane Adducts of Narcotine, Hydrastine and Their Reduction Products

α -Narcotine (**3**), β -Hydrastine (**6**) and their reduction products bind BH_3 coordinatively at the N atom. α -Narcotinediol (**8**) when treated with potassium tert.butylate and benzophenone does not yield α -anhydronarcotinediol⁷⁾ but leads to a quettamine-like compound **9** without racemisation at the benzyl C atom.

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten zum Mechanismus der Umsetzung von 1-(*o*-Hydroxymethylbenzyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Typ **1**) zu 3-Phenylisochromanen (Typ **2**)¹⁾ setzten wir α -Narkotin (**3**) mit verschiedenen Boran-Derivaten um.

Aus **3** entstand mit überschüssigem Disiamylboran²⁾ ein Produkt, das eine γ -Lactonbande bei 1750 cm^{-1} und charakteristische Banden zwischen 2300 und 2400 cm^{-1} ³⁾ aufweist. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt alle Signale des α -Narkotins (**3**) (s. Tab. 1), doch ist eine OCH_3 -Gruppe stark nach höherem Feld verschoben ($\delta = 3.20\text{ ppm}$). Auffallend sind weiterhin die geringe Aufspaltung des AB-Signals der beiden Aromaten-H am Benzylrest und die fehlende Kopplung der benzyliischen Protonen ($\delta = 4.55$ und $\delta = 6.88\text{ ppm}$), von denen das H-9-Signal stark nach tieferem Feld verschoben ist. Die nach den IR-Banden zwischen 2300 und 2400 cm^{-1} wahrscheinliche Struktur eines α -Narkotin-Boranadduktes (3-BH_3) wird uns gestützt: Felddesorption (FD) zeigt $\text{M}^{+\bullet}$ bei m/z 427 (3-BH_3) und m/z 425 ($\text{3-BH}^{+\bullet}$). Im MS (70 eV) tritt als Basepeak das Isochinolinbruchstück bei m/z 220 auf, das CH_3^{\bullet} zu m/z 205 abspaltert. – 3-BH_3 läßt sich mit 20 proz. KOH zu **3** spalten.

3 wurde daraufhin mit NaBH_4 und überschüssigem BF_3 -Etherat⁴⁾ reduziert; eines der beiden entstandenen Produkte zeigt keine Lacton- und Hydroxylbanden, aber Boranbanden zwischen 2300 und 2400 cm^{-1} ³⁾. Im ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 2) ist die nach höherem

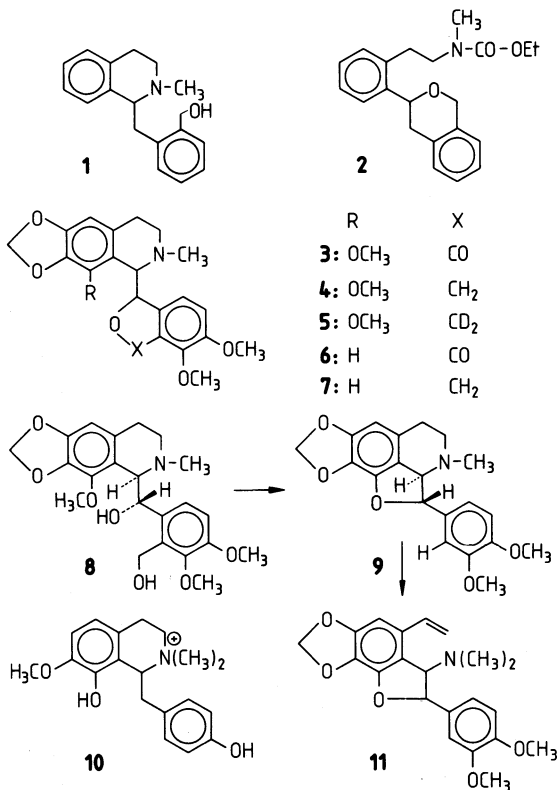


Abb. 1

Feld verschobene OCH₃-Gruppe zu erkennen; H-1 und H-1' treten als Singulets mit fast gleicher chem. Verschiebung wie im 3-BH₃-Addukt auf. Charakteristisch ist ein AB-System der zwei C-3-Protonen, dessen einer Teil zu einem Doppeldublett aufspaltet. Danach handelt es sich um das α -Anhydronarkotindiol-Boranaddukt (4-BH₃). Durch FD findet man M⁺ bei m/z 413 (4-BH₃) und m/z 411 (4-BH⁺). Das EI-MS zeigt als Basepeak m/z 220.

Beim Umkristallisieren bzw. durch Erhitzen mit 20proz. KOH wird 4-BH₃ zu 4 gespalten; sein ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 3) zeigt ein Dublett für die Protonen an C-3 ($\delta = 5.16$ ppm, $J_{\text{gem}} = 2$ Hz) und die Dubletts für H-1 und H-1' ($J = 4$ Hz bei $\delta = 5.38$ und 4.26 ppm). Durch FD wurde M⁺ bei m/z 399 gefunden. Die spektroskopischen Daten entsprechen dem freien 1-Tetrahydroisochinoly-isobenzofuran 4. Pettit et al.⁴⁾ haben γ -Lactone in Steroiden mit LiAlH₄/BF₃-Etherat bzw. NaBH₄/BF₃-Etherat zu entspr. Tetrahydrofuranen reduziert. Das zweite Produkt war mit 3-BH₃ aus der Umsetzung von 3 mit Disiamylboran (s.o.) identisch. Die Umsetzung von 3 mit LiAlH₄/BF₃-Etherat führt zu den gleichen Produkten. Der Versuch, 3 mit Diboran zu reduzieren, lieferte ebenfalls 3-BH₃, das nicht weiter reagiert.

Um die Signale des ¹H-NMR-Spektrums von 4-BH₃ eindeutig zuzuordnen, wurde 3 mit deuterierten Hydriden gleichermaßen umgesetzt. Aus 3 entstand mit NaBD₄/BF₃-Etherat

Tab. 1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl_3)

	Aromaten-H	-OCH ₃	-CH-O, CH-N	-O-CH ₂ -Ar	-O-CH ₂ -O	-NCH ₃	N-CH ₂ -CH ₂ -Ar
3-BH ₃	6.33 (s; 1H) 7.40 (s; 1H) 7.41 (s; 1H)	3.20 (s; 3H) 3.90 (s; 3H) 4.00 (s; 3H)	4;55 (s; breit, 1H, -NCH) 6.88 (s; breit, 1H, -O-CH-)		5.88 (d; J _{gem} =2Hz, 2H)	2.62 (s; 3H)	2.55-4.10 (m; 4H)
4-BH ₃	6.35 (s; 1H) 6.92, 7.16 (AB; J = 8,2 Hz, 2H)	3.18 (s; 3H) 3.72 (s; 3H) 3.87 (s; 3H)	4.36 (s; breit, 1H, -N-CH-) 6.59 (s; breit, 1H, -O-CH-)	4.06 (dd; J _{1,2} =12.3/2.9Hz, 1H) 4.81 (d; J = 12.3 Hz, 1H)	5.75, 5.80 (AB; J=1.4Hz, 2H)	2.55 (s; 3H)	2.62-3.15 (m; 4H)
4	6.12, 6.70 (AB; J = 9 Hz, 2H) 6.33 (s; 1H)	3.81 (s; 3H) 3.83 (s; 3H) 3.91 (s; 3H)	4.26 (d; J=4Hz, 1H, -N-CH-) 5.38 (d; J=4Hz, 1H, -O-CH-)	5.16 (d; J _{gem} =2 Hz, 2H)	5.89 (s; 2H)	2.56 (s; 3H)	2;20-3.00 (m; 4H)
3-BD ₃	6.37 (s; 1H) 7.35 (s; 2H)	3.38 (s; 3H) 3.92 (s; 3H) 3.97 (s; 3H)	5.27 (s; 1H, -N-CH-) 5.97 (s; 1H, -O-CH-)		5.83 (s; 2H)	3.05 (s; 3H)	3.00-3.90 (m; 4H)
5-BD ₃	6.35 (s; 1H) 6.93, 7.18 (AB; J = 9 Hz, 2H)	3.18 (s; 3H) 3.72 (s; 3H) 3.87 (s; 3H)	4.37 (s; 1H, -N-CH-) 6.57 (s; 1H, -O-CH-)		5.73, 5.80 (AB; J = 1.5 Hz, 2H)	2.55 (s; 3H)	2.50-4.00 (m; 4H)
5	6.12, 6.70 (AB; J = 9 Hz, 2H) 6.33 (s; 1H)	3.82 (s; 3H) 3.85 (s; 3H) 3.90 (s; 3H)	4.23 (d; J=4Hz, 1H, -N-CH-) 5.40 (d; J=4Hz, 1H, O-CH-)		5.90 (s; 2H)	2.57 (s; 3H)	2.27-2.92 (m; 4H)
6-BH ₃	5.30 (s; 1H) 6.60 (s; 1H) 7.33 (s; 2H)	3.97 (s; 7H, -N-CH-, 2x -OCH ₃) 6.97 (s; 1H, -O-CH-)			5.80 (d; J _{gem} =2Hz, 2H)	2.70 (s; 3H)	2.35-3.35 (m; 4H)
7-BH ₃ (CDCl ₃)	5.45 (s; 1H) 6.65 (s; 1H) 6.97, 7.13 (AB; J=9Hz, 2H)	3.68 (s; 3H) 3.92 (s; 3H)	3.68-3.92 (m; 2H, -N-CH-, -O-CH ₂ -Ar) 6.70 (s; breit, 1H, -O-CH-)	4.82 (d; J=12Hz, 1H)	5.82 (s; 2H)	2.62 (s; 3H)	2.87-3.27 (m; 4H)
(d ₆ -Benzol)	5.47 (s; 1H) 6.35 (s; 1H) 6.58, 6.88 (AB; J=9Hz, 2H)	3.37 (s; 3H) 3.50 (s; 3H)	3.72 (s; 1H, -N-CH-) 7.13 (m; breit, 1H, -O-CH-)	3.97 (dd; J _{1,2} =12/2.5Hz, 1H) 4.80 (d; J=12Hz, 1H)	5.18 (dd; J _{1,2} =9/1.5Hz, 2H)	2.33 (s; 3H)	2.20-3.00 (m; 4H)
7	6.15 (s; 1H) 6.58 (s; 1H) 6.63, 6.82 (AB; J = 9 Hz, 2H)	3.78 (s; 3H) 3.87 (s; 3H)	3.72 (d; J = 3 Hz, 1H, -N-CH-) 5.43 (t; J = 2.1 Hz, 1H, -O-CH-)	4.72 (dd; J _{1,2} =12/2.5Hz, 1H) 5.02 (d; J = 12 Hz, 1H)	5.83 (s; 2H)	2.55 (s; 3H)	2.42-3.35 (m; 4H)

ein Produkt, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dem des 3-BH₃ sehr ähnlich ist, und das im IR-Spektrum eine γ -Lactonbande aufweist. Da keine Boranbande vorliegt, konnte es sich nur um ein Bortrideuterid- oder Bortrifluorid-Addukt des α -Narkotins (**3**) handeln: Durch FD wurde m/z 430 (3-BD₃) gefunden.

3 setzt sich mit LiAlD₄/BF₃-Etherat zu einer Verbindung um, die als Bortrideuterid-Addukt vorliegt, da das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine deutlich nach höherem Feld verschobene OCH₃-Gruppe aufweist (s. Tab. 1). Das IR-Spektrum zeigt keine Lactonbande, durch FD findet man M⁺• bei m/z 418: das Produkt ist somit ein dideuteriertes 4-Bortrideuterid-Addukt (5-BD₃). Es wird durch KOH zu **5** gespalten, das durch FD (m/z 401) und sein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (s. Tab. 1) identifiziert wurde. Ein Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 3-BH₃, 5-BD₃, **4** und **5** (s. Tab. 1) zeigt, daß das nochmals aufgespaltene AB-System von 4-BH₃ der CH₂-Gruppe des Isobenzofuranrings zuzuordnen ist. Diese Methylengruppe, die in **4** als Dublett bei $\delta = 5.16$ ppm auftritt, fehlt in **5**.

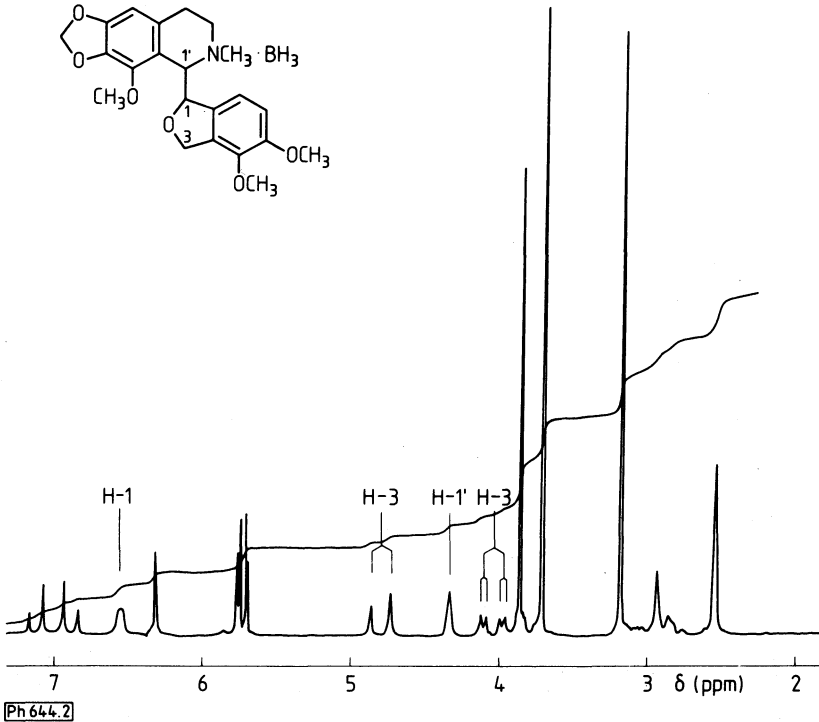


Abb. 2: 90 MHz-Spektrum von 4-BH₃

Die Umsetzung von α -Narkotin (**3**) mit Boranen führt also entweder zu 3-Boran-1:1-Addukten oder zu den entspr. Isobenzofuranen bzw. deren Boranaddukten.

Offenbar ist die 8-Methoxygruppe des α -Narkotins (**3**) nicht an der Boran-Addukt-Bildung beteiligt: Aus β -Hydrastin (**6**) entstanden mit NaBH₄/BF₃-Etherat durch Variation der Reaktionsbedingungen die zu α -Narkotin (**3**) analogen Produkte: β -Hydrastin-Boranaddukt (**6-BH₃**), β -Anhydrohydrastindiol-Boranaddukt (**7-BH₃**) und freies β -Anhydrohydrastindiol (**7**), deren Strukturen durch ihre spektroskopischen Daten gesichert wurden. Die chemischen Verschiebungen der Methoxygruppen im Benzylteil von **6-BH₃** und **7-BH₃** bleiben gegenüber β -Hydrastin (**6**) und freiem **7** nahezu gleich. Auffallend ist dagegen die Hochfeldverschiebung von H-8 in **6-BH₃** und **7-BH₃** (s. Tab. 1).

β -Hydrastin (**6**) liegt in Konformation A (Abb. 4) vor⁵⁾, während α -Narkotin (**3**) durch die Methoxygruppe in 8-Stellung die Konformation B (Abb. 4) einnimmt⁶⁾. Durch die Adduktbildung mit BH₃ wird es in Konformation A gezwungen – das erklärt die Verschiebung der C-8-OCH₃-Gruppe zu höherem Feld durch den abschirmenden Effekt des Aromaten. Im β -Hydrastin-Boranaddukt (**6-BH₃**) und im Isobenzofuran-Boranaddukt **7-BH₃** erklärt die stärkere Abschirmung die Verschiebung von H-8 nach höherem Feld. Wir nehmen deshalb an, daß das Boran über den Stickstoff koordinativ gebunden wird (vgl. ³⁾).

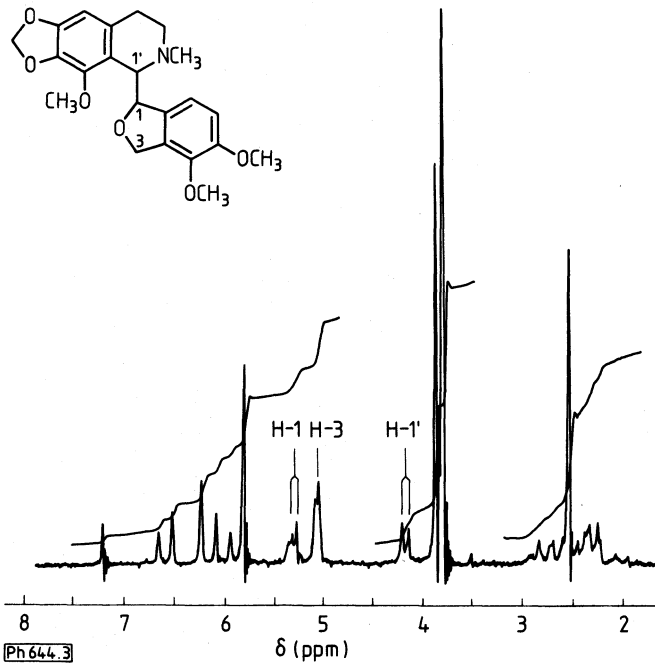


Abb. 3: 60 MHz-Spektrum von 4

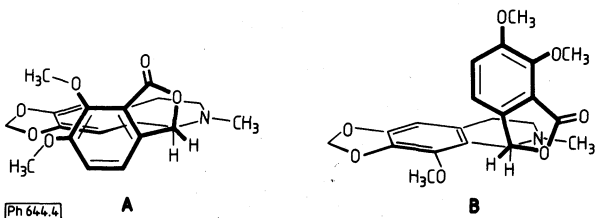


Abb. 4:

*Bentley*⁷⁾ erhielt bei der Umsetzung von α -Narkotindiol (**8**) mit Benzophenon und K-tert. butylat eine Verbindung, die er als α -Anhydronarkotindiol („4“), bezeichnete, deren Daten aber nicht mit **4** übereinstimmen. Beim Nacharbeiten erhielten wir neben **3** eine Substanz, die nach Schmp. und optischer Drehung weder mit *Bentley's* Anhydronarkotindiol, noch mit **4** identisch ist. Ihr ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 5) zeigt die Methylendioxy-Gruppe als AB-System. Gut erkennbar sind zwei Dubletts der tert. benzyliischen Protonen, von denen ein Dublett nochmals zu zwei Triplets aufgrund einer long-range-Kopplung aufspaltet. Ein drittes aromatisches Proton im Benzylteil des Moleküls (m-Kopplung erkennbar) deutet auf den Verlust der Hydroxymethylseitenkette hin. Das Fehlen einer Methoxygruppe legt die Spaltung einer Phenolethergruppierung nahe, da aber im IR-Spektrum keine phenolische OH-Bande erkennbar ist, und die Substanz nicht als Phenol reagiert, muß der Phenol-Sauerstoff mit dem α -C-Atom

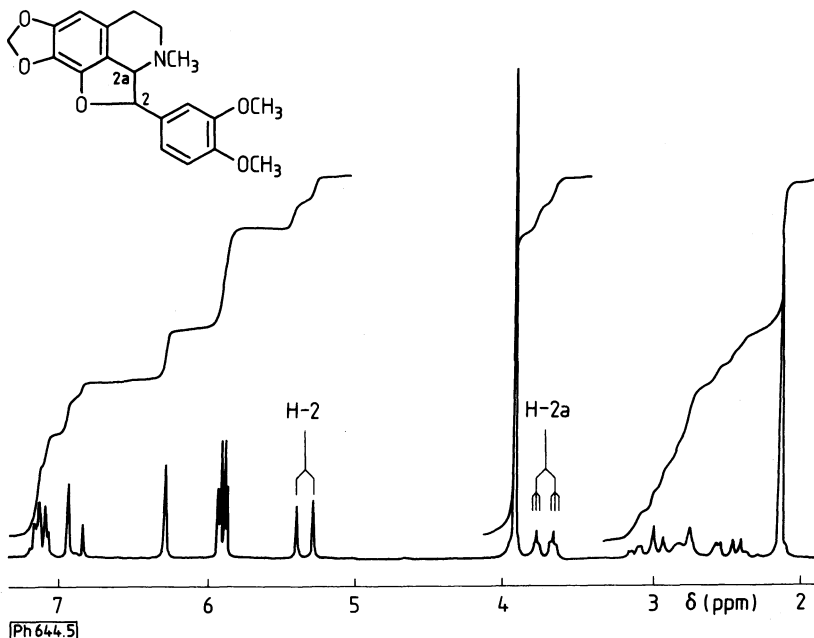


Abb. 5 90 MHz-Spektrum von **9**

verknüpft worden sein: Alle Daten treffen auf Struktur **9** zu. – MS und Hochauflösung (HR) von $M^{+\bullet}$ bei m/z 355 (Abb. 6) stützen diese Annahme. Durch HR der Bruchstücke wird der Zerfall von $M^{+\bullet}$ geklärt und die Struktur des Moleküls im Sinne von **9** bestätigt: $M^{+\bullet}$ zerfällt (Abb. 6) unter $C_6H_3(OCH_3)_2$ -Abspaltung zu m/z 218 und unter Verlust von Dimethoxybenzaldehyd zum Fragment m/z 189, das HCHO zu m/z 159 verliert.

Diese Reaktion bietet möglicherweise einen Zugang zu der von Shamma et al.⁸⁾⁹⁾ beschriebenen Alkaloidklasse der Quettamine, die biogenetisch aus Oblongin (**10**)-ähnlichen Alkaloiden durch Oxidation an C- α mit nachfolgendem Angriff des phenolischen C-8-OH am hydroxylierten C- α über ein Benzylcarbenium-Ion⁹⁾ unter Bildung des Dihydrofuran-Systems entstehen sollen⁹⁾. – Für die Entstehung des Dihydrobenzofurans **9** haben wir noch keine schlüssige Erklärung. Aufgrund des 1H -NMR-Spektrums, das ein Enantiomer zeigt, verläuft die Reaktion nicht unter Racemisierung an C-2. Da die Kopplungskonstante für H-2 und H-2a in **9** 10.1 Hz beträgt, sind diese Protonen *trans*ständig.

9 wurde mit Methyljodid in **9-CH₃I** überführt, dessen Hofmann-Abbau das Styrol **11** gab. Beim *Emde*-Abbau von **9-CH₃** konnte kein Produkt isoliert werden. Das Styrol **11** zeigt für H-2 und H-3 eine Kopplung von 2.5 Hz, was die Annahme der *trans*-Anordnung in **9** bestätigt. Nach Modellbetrachtungen ist die gegenüber **9** veränderte Kopplungskonstante auf eine Verminderung der Ringspannung im 5-Ring mit entsprechenden Veränderungen des Winkels zwischen H-2 und H-2a zu erklären (vgl. ¹⁰⁾). Aufgrund dieser Daten steht fest, daß die Reaktion von **8** zu **9** unter Retention abläuft.

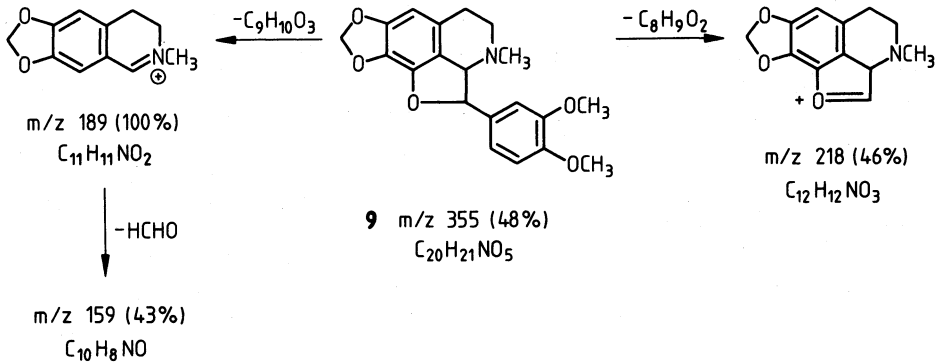


Abb. 6:

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: *Schmp.*: Apparatur nach Tottoli (Büchi), (nicht korr.). *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium der Universität Regensburg (Leiter: G. Wandinger). – *IR*: Beckman Acculab III. *¹H-NMR*: Varian EM 360 A (60 MHz), Bruker WH 90 (90 MHz) und Varian EM 390; $CDCl_3$, TMS inn. Stand. bei 30°. *MS*: Varian MAT CH 5; Anregungsenergie 70 eV. Signale mit einer rel. Intensität < 1 % sind nur ausnahmsweise aufgeführt. Rel. Intensitäten und metastabile Ionen (*) sind in Klammern angegeben. *Hochauflösende MS und FD*: Varian MAT 311A. *UV*: Shimadzu 210, Uvikon 810 (Kontron), in Methanol (Uvasol® Merck) bei 10 mm Schichtdicke. *Drehwerte*: Polarimeter Perkin Elmer 241 MC; Schichtdicke 10 cm, $c = 0,5$.

α -Narkotin-Boranaddukt (3-BH₃)

Zu 0.62 g (20 mmol) Disiamylboran²⁾ in 14 ml absol. THF werden bei 0° 2.06 g (5 mmol) **3** in 50 ml absol. THF getropft. Das Reaktionsgemisch wird 8 d bei 0° gerührt, anschließend auf Eiswasser gegossen und mit $CHCl_3$ extrahiert. Das nach Trocknen der Lösung erhaltene farblose Öl wird sc (Kieselgel; Essigester) getrennt. Fraktion Rf 0.7: farblose Kristalle von 3-BH₃, Ausb. 0.21 g (10 %), *Schmp.* 155–157°, $[\alpha]_D^{20} = +130^\circ$ ($CHCl_3$). $C_{22}H_{23}NO_7 \cdot BH_3$ (427.3) Ber. C 61.8 H 6.13, Gef. C 61.4 H 6.03. *IR* (KBr): 1750 (CO), 2300–2400 cm^{-1} (BH₃). *MS*: $m/z = 235$ (8 %), 220 (100 %), 205 (12 %, *191.02), 177 (17 %, *152.82). *MS-FD*: $m/z = 427$ (M⁺), 425. *UV* (Methanol): λ_{max} (loge) = 222 (4.24), 288 (sh; 3.49), 312 nm (3.51). Fraktion Rf 0.5: farblose Kristalle von **3** (1.70 g, 82 %).

3-BH₃, 1,3-Dihydro-4,5-dimethoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-methyl-6,7-methylenedioxyisochinoly-1)-isobenzofuran (α -Anhydronarkotindiol) (**4**) und 4-BH₃

0.83 g (2 mmol) **3** werden in 10 ml BF₃-Etherat gelöst, langsam bei 0° zu 0.15 g (2 mmol) NaBH₄ in 4 ml absol. THF getropft und 1 h bei 0° gerührt. Nach 2-stdg. Erhitzen unter Rückfluß und Abkühlen wird die Lösung auf Eiswasser gegossen; die Produkte werden mit $CHCl_3$ extrahiert. Die Lösung wird mit Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt, das Öl sc (Kieselgel; Essigester) getrennt.

4-BH₃: Fraktion Rf 0.8: farblose Kristalle aus Ether, Ausb. 0.53 g (64 %), *Schmp.* 151°, $[\alpha]_D^{20} = +114^\circ$ ($CHCl_3$). $C_{22}H_{25}NO_6 \cdot BH_3$ (413.3) Ber. C 63.9 H 6.83, Gef. C 63.5 H 6.65. *IR* (KBr): 2300–2400 cm^{-1} (BH₃). *MS*: $m/z = 412$ (22 %), 398 (2 %), 396 (4 %), 384 (12 %, *357.90), 382 (6 %), 282 (5 %), 233 (27 %), 232 (42 %), 220 (100 %), 205 (73 %, *191.02), 179 (73 %). *MS-FD*: $m/z = 413$ (M⁺), 411. *UV* (Methanol): λ_{max} (loge) = 226 (4.19), 280 nm (3.47).

4: Freisetzung von 4 aus 4-BH₃:

a) Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus EtOH erhält man fast quantitativ 4.

b) 0.59 g (1.2 mmol) 4-BH₃ werden in 20 ml 20-proz. KOH 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Neutralisieren wird das Produkt mit CHCl₃ extrahiert, die Lösung mit Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Aus Ether kristallisiert 4, das aus Ethanol umkristallisiert wird. Ausb. 0.43 g (90 %), Schmp. 126°, $[\alpha]_D^{20} = -112^\circ$ (CHCl₃). C₂₂H₂₅NO₆ (399.4) Ber. C 66.2 H 6.31 N 3.5, Gef. C 65.6 H 6.21 N 3.6. MS: m/z = 220 (100 %), 205 (18 %), 179 (1 %). MS-FD: m/z = 399 (M⁺). UV (Methanol): λ max (log ϵ) = 218 (4.36), 280 nm (3.47). Fraktion Rf 0.7: farblose Kristalle von 3-BH₃ (0.05 g, 6 %).

3-BH₃ aus 3 und Diboran

0.41 g (1 mmol) 3 werden in 10 ml absol. THF gelöst, 0.23 g (6 mmol) NaBH₄ zugegeben und langsam 0.76 g (6 mmol) Dimethylsulfat in 2 ml absol. THF zugetropft. Es wird 12 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend mit Ethanol, dann mit 2N-NaOH versetzt und wiederum 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit CHCl₃ extrahiert, die Lösung mit Na₂SO₄ getrocknet und abdestilliert: farblose Kristalle aus Ether von 3-BH₃ (0.38 g, 90 %).

 α -Narkotin-Bortrideuteridaddukt (3-BD₃)

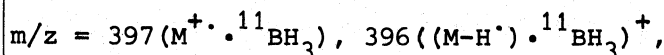
0.83 g (2 mmol) 3 werden in 8 ml BF₃-Etherat gelöst und bei 0° zu 0.16 g (4 mmol) NaBD₄ in 4 ml absol. THF getropft. Es wird 1 h unter Rückfluß erhitzt; Aufarbeitung s.o. Ausb. 0.85 g (99 %), Schmp. 123° (ab 106° Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +84^\circ$ (CHCl₃). C₂₂H₂₃NO₇·BD₃ (430.3) IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (CO). MS-FD: m/z = 430 (M⁺), 428. UV (Methanol): λ max (log ϵ) = 226 (4.28), 289 (sh; 3.52), 310 nm (3.57).

3,3-Dideutero-1,3-dihydro-4,5-dimethoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-methyl-6,7-methylendioxy-isochinoly-1)-isobenzofuran (5) und 5-BD₃

0.83 g (2 mmol) 3 werden in 8 ml BF₃-Etherat gelöst und bei 0° zu 0.16 g (4 mmol) LiAlD₄ in 4 ml absol. THF getropft. Die Lösung wird 2 h unter Rückfluß erhitzt und nach Abkühlen wie oben aufgearbeitet; farblose Kristalle, die aus Ethanol umkristallisiert werden: 5-BD₃. Ausb. 0.80 g (96 %), Schmp. 146–147°, $[\alpha]_D^{20} = +93^\circ$ (CHCl₃). C₂₂H₂₃D₂NO₆·BD₃ (418.3) Ber. C 63.1 H 6.83, Gef. C 62.8 H 6.75. IR (KBr): 1780 cm⁻¹ (CO). MS-FD: m/z = 418 (M⁺), 415. UV (Methanol): λ max (log ϵ) = 224 (4.23), 283 nm (3.50). – Durch 16-stdg. Erhitzen von 5-BD₃ in 20-proz. KOH erhält man in quantitativer Ausbeute 5, das aus Ethanol umkristallisiert wird: farblose Nadeln, Schmp. 125°, $[\alpha]_D^{20} = -105^\circ$ (CHCl₃). C₂₂H₂₃D₂NO₆ (401.3) Ber. C 65.8 H 6.29, Gef. C 65.7 H 6.06. MS: m/z = 220 (100 %), 205 (16 %, *191.02), 181 (3 %). MS-FD: m/z = 401 (M⁺). UV (Methanol): λ max (log ϵ) = 224 (4.38), 281 nm (3.52).

 β -Hydrastin-Boranaddukt (6-BH₃)

0.77 g β -Hydrastin (6) werden wie oben mit NaBH₄/BF₃-Etherat unter 1-stdg. Rühren bei 0° umgesetzt: β -Hydrastin-Boranaddukt (6-BH₃) als farblose Kristalle aus EtOH (0.65 g, 82 %), Schmp. 167°, $[\alpha]_D^{20} = +278$ (CHCl₃). C₂₁H₂₁NO₆·BH₃ (397.3) Ber. C 63.5 H 6.09, Gef. C 63.2 H 5.93. MS (70 eV, verstärkt, nicht quantitativ auswertbar): ~~m/z = 397 [(M-H⁺)-¹¹BH₃]⁺, 396 (M-H⁺), BH₃⁺, 383 (M⁺), 382 (M-H⁺)⁺. MS (70 eV): m/z = 190 (100 %), 178 (94 %). HR: m/z = 396: C₂₁H₂₃¹¹BNO₆ Ber. 396.161833 Gef. 396.16211 383: C₂₁H₂₁NO₆ Ber. 383.136876 Gef. 383.13469 382: C₂₁H₂₀NO₆ Ber. 382.129052 Gef. 382.13043 190: C₁₁H₁₂NO₂ Ber. 190.086798 Gef. 190.08696~~



178: C₁₀H₁₀O₃ Ber. 178.062989 Gef. 178.06378

MS-FD: m/z 397 (M⁺ · ¹¹BH₃), 395 (M · BH⁺). IR (KBr): 1755 (CO), 2300–2400 cm⁻¹ (BH₃). UV (Methanol): λ max (logε) = 213 (4.08), 238 (sh, 3.58), 295 (3.49), 315 nm (sh, 3.38).

β-Anhydrohydrastindiol (**7**) und 7-BH₃

0.77 g **6** werden mit NaBH₄/BF₃-Etherat wie oben versetzt, aber 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das nach Aufarbeitung (s.o.) erhaltene Öl wird sc (Kieselgel, Essigester) gereinigt. Fraktion Rf 0.8: farblose Kristalle von β-Anhydrohydrastindiol-Boranaddukt (7-BH₃), die aus Ethanol umkristallisiert werden (0.52 g, 68 %), Schmp. 128–131°, [α]_D²⁰ = +211° (CHCl₃). C₂₁H₂₃NO₅ · BH₃ (383.3) Ber. C 65.8 H 6.84, Gef. C 65.7 H 6.77. IR (KBr): 2280–2400 cm⁻¹ (BH₃). MS (70 eV): m/z = 382 [(M-H)⁺ · ¹¹BH₃], < 1 %, 354 (< 1 %), 191 (14 %), 190 (100 %), 179 (6 %). MS-FD: m/z = 383 (M⁺ · ¹¹BH₃), 381 (M⁺ · BH). UV (Methanol): λ max (logε) = 215 (4.23), 235 (sh; 3.68), 285 nm (3.56).

Fraktion Rf 0.3: β-Anhydrohydrastindiol (**7**) (0.10 g, 14 %) als farbloses Öl. – 7-BH₃ kann durch Erhitzen mit 2N-KOH/Dioxan zu **7** gespalten werden. – C₂₁H₂₃NO₅ (369.4), [α]_D²⁰ = +51° (CHCl₃). UV (Methanol): λmax (logε) = 217 (4.22), 286 nm (3.50).

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2a,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-7,8-methylenedioxy-2H-furo [2,3,4-i,k] isochinolin (**9**)

4.17 g (10 mmol) **8**, 9.50 g (52 mmol) trockenes Benzophenon und 2.90 g (26 mmol) K-tert. butylat werden in 50 ml absol. Benzol unter N₂ 6 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen werden die Produkte mit verd. HCl extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit Ether benzolfrei gewaschen und unter Eiskühlung mit überschüssigem NH₃ versetzt. Die Mischung wird mit CHCl₃ extrahiert, die org. Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und abdestilliert. Das Öl wird in wenig Ethanol heiß gelöst. Nach dem Abkühlen fällt Ausgangsmaterial **8** (2.50 g, 60 %) aus. Der Überstand wird eingengt, die Produkte werden sc (Kieselgel; Essigester) getrennt: Fraktion Rf 0.7: Die Kristalle sind mit α-Narkotin (**3**) identisch (Ausb. 0.53 g, 13 %).

Fraktion Rf 0.6: Kristalle aus Ether, die aus Ethanol umkristallisiert werden: **9**

Ausb. 0.40 g (11 %), Schmp. 167°, [α]_D²⁰ = +45° (CHCl₃). C₂₀H₂₁NO₅ (355.4) MS: m/z = 355 (M⁺, 48 %), 218 (46 %, *133.87), 189 (100 %), 159 (43 %).

MS-HR: C₂₀H₂₁NO₅: Ber. 355.14196 Gef. 355.14150

C₁₂H₁₂NO₃: Ber. 218.08171 Gef. 218.08191

C₁₁H₁₁NO₂: Ber. 189.07897 Gef. 189.07886

C₁₀H₉NO: Ber. 159.06841 Gef. 159.06832

¹H-NMR (90 MHz): δ (ppm) = 2.12 (s; 3H, -NCH₃), 2.38–3.13 (m; 4H, -CH₂-), 3.69 (d von t; J_d = 10.1 Hz, J_t = 1.5 Hz, 1H, -N-CH-), 3.90 (s; 3H, -OCH₃), 3.91 (s; 3H, -OCH₃), 5.32 (d; J = 10.1 Hz, 1H, -O-CH-), 5.86, 5.90 (AB; J = 1.3 Hz, 2H, -O-CH₂-O-), 6.27 (s; 1H, Aromaten-H), 6.90 (d; J = 8.6 Hz, 1H, Aromaten-H) 7.05–7.27 (m; 3H, Aromaten-H). UV (Methanol): λ max (logε) = 217 (4.31), 280 nm (3.51).

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-dimethylamino-6,7-methylenedioxy-4-vinyl-dihydrobenzofuran (**11**)

0.70 g (2 mmol) **9** werden 20 h in 25 ml CH₃I unter Rückfluß erhitzt, die Kristalle werden getrocknet: **9**-CH₃I (Ausb. 0.81 g, 82 %) Schmp. 243°. 0.70 g **9**-CH₃I werden in 50 ml 20-proz. methanol. KOH 5 h unter Rückfluß erhitzt. Das nach Ausschütteln mit CHCl₃, Trocknen mit Na₂SO₄ und Abdestillieren des Solvens erhaltene Öl wird sc (Kieselgel; CHCl₃) gereinigt: **10** als farbloses Öl. Ausb. 0.50 g (68 %), [α]_D²⁰ = -32° (CHCl₃). C₂₁H₂₃NO₅ (369.3) MS: m/z = 369 (M⁺, 65 %), 354 (3 %), 340 (2 %), 326 (30 %, *288.01), 325 (100 %, *286.25), 309 (4 %), 295 (13 %, *267.77), 267 (12 %, *241.66), 217 (6 %), 202 (12 %), 194 (14 %), 184.5 (M²⁺, 6 %), 165 (15 %).

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): δ (ppm) = 2.30 (s; 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.85 (s; 6H, $-\text{OCH}_3$), 4.43 (d; $J = 2.5$ Hz, 1H, $-\text{CH-N}$), 5.20 (AB; $J = 1$ Hz, $J' = 11$ Hz, 1H, Vinyl-H), 5.65 (AB; $J = 1$ Hz, $J' = 17$ Hz, 1H, Vinyl-H), 5.73 (d; $J = 2.5$ Hz, 1H, $-\text{CH-O-}$), 6.00 (s; 2H, $-\text{OCH}_2\text{O-}$), 6.73–7.08 (m; 5H, Aromaten-H, 1H, Vinyl-H). UV Methanol: λ max (log ϵ) = 231 (3.90), 279 nm (3.58).

Literatur

- 1 W. Wiegrebe, S. Prior und K.K. Mayer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 315, 262 (1982).
- 2 H.C. Brown, D.B. Bigley, S.K. Arora und N.M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 7161 (1970).
- 3 S. Yamada und S. Ikegami, *Chem. Pharm. Bull.* 14, 1382 (1966).
- 4 G.R. Pettit und T.R. Kasturi, *J. Org. Chem.* 26, 4557 (1961).
- 5 M. Shamma und V.St. Georgiev, *Tetrahedron Lett.* 1974, 2339.
- 6 S. Safe und R.Y. Moir, *Can. J. Chem.* 42, 160 (1964); M. Shamma und V.St. Georgiev, *Tetrahedron* 32, 211 (1976).
- 7 K.W. Bentley und A.W. Murray, *J. Chem. Soc.* 1963, 2487.
- 8 M.H. Abu Zarga, G.A. Miana und M. Shamma, *Tetrahedron Lett.* 1981, 541.
- 9 S. Chattopadhyay und M. Shamma, *Heterocycles* 19, 697 (1982).
- 10 T.J. Batterham, *NMR Spectra of Simple Heterocycles*, S. 375–377, J. Wiley and Sons, New York 1973.

[Ph 644]