

Tab. 3: Fortsetzung

Verb. Nr.	Protonen am Alkyl-O-P	Protonen an beiden N-Alkylgruppen	
	-CH <sub>3</sub> 1,1-0,9	-CH <sub>2</sub> - 1,5-1,2 -CH <sub>3</sub> 0,9-0,7	
15	-CH <sub>2</sub> - 4,6-4,2 -CH <sub>3</sub> 1,5-1,2	-CH <sub>2</sub> - 4,0-3,8	3,6-3,5
16	-CH <sub>2</sub> - 4,3-3,9 -CH <sub>2</sub> - 1,9-1,5 -CH <sub>3</sub> 1,1-0,8	3,3-3,1	3,6
17	CH <sub>2</sub> - 4,3-3,9 CH <sub>2</sub> - 1,9-1,5 CH <sub>3</sub> - 1,1-0,8	CH <sub>2</sub> - 3,6-3,4 CH <sub>3</sub> 1,3-1,1	3,7
18	CH <sub>2</sub> - 4,3-3,9 CH <sub>2</sub> 1,9-1,5 CH <sub>3</sub> 1,1-0,8	CH <sub>2</sub> - 3,6-3,4 CH <sub>2</sub> 1,9-1,4 CH <sub>3</sub> 1,3-1,1	3,7-3,8
19	CH <sub>2</sub> - 4,6-4,2 CH <sub>2</sub> - 1,0-1,4 CH <sub>3</sub> 1,1-0,8	4,0-3,8	3,4-3,6

## Literatur

1. Mitt.: H. J. Roth, A. R. Lenig und W. Stock, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 85 (1981).
2. Mitt.: H. J. Roth und A. R. Lenig, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 577 (1982).
3. Mitt.: H. J. Roth und A. R. Lenig, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 581 (1982); A. R. Lenig, Belg. Pat. 855.502, Hol. Pat. N. O. 119.891.

[Ph 470]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 589-597 (1982)

## Phenolderivate des Bisbenzylisochinolin-alkaloids Tetrandrin durch selektive Etherspaltung

Peter Pachaly<sup>\*)\*\*)</sup> und Maria Praest<sup>1)</sup>

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1  
Eingegangen am 4. August 1981

Unter kontrollierten Reaktionsbedingungen lassen sich aus Tetrandrin (**1**) selektiv Fangchinolin (**3**) bzw. Atherospermolin (**5**) und 6',7,12-Tris-(O-demethyl)-tetrandrin (**7**) gewinnen. Als Nebenprodukte werden Pendulin (**2**) und 6',7-Bis-(O-demethyl)-tetrandrin (**6**) identifiziert.

\*\* Herrn Prof. Dr. H. Oelschläger zum 60. Geburtstag gewidmet.

### Phenolic Derivatives from the Bisbenzylisoquinoline Alkaloid Tetrandrine by Selective Ether Cleavage

Under controlled reaction conditions tetrandrine (**1**) selectively yields fangquinoline (**3**) or atherospermoline (**5**) and 6',7,12-tris-(*O*-demethyl)-tetrandrine (**7**). By-products are penduline (**2**) and 6',7-bis-(*O*-demethyl)tetrandrine (**6**).

In den letzten Jahren ist an zahlreichen Bisbenzylisochinolinalkaloiden eine signifikante Antitumorwirkung festgestellt worden<sup>2-4</sup>). Nach den Untersuchungen von Tomita et al.<sup>4</sup>) hemmen derartige Verbindungen offenbar das Tumorstadium besonders stark, wenn die beiden Chiralitätszentren an C-1 und C-1' *S*-Konfiguration aufweisen. Eine der wirksamsten Verbindungen dieses Typs ist das Tetrandrin (**1**), das bereits seit längerer Zeit klinisch getestet wird<sup>3</sup>).

Das Tetrandrinderivat Fangchinolin (**3**) erwies sich lediglich *in vitro* als hochwirksam, während das *R,S*-Isotetrandrin *in vivo* nur eine schwache Wirkung zeigt. Über den Einfluß des Methoxylierungsmusters auf die Antitumorwirkung herrscht noch weitgehend Unklarheit. Phenolische Bisbenzylisochinolin-alkaloide der Berbaminreihe – zu der das Tetrandrin (**1**) gehört – stehen als Naturstoffe kaum in größeren Mengen für die notwendigen Untersuchungen zur Verfügung und sind synthetisch bestenfalls nur über viele Stufen zugänglich. Andererseits bietet sich das vollständig *O*-methylierte *S,S*-Tetrandrin (**1**), das uns als Hauptalkaloid der thailändischen Menispermaceendroge Krung Kha Mao (*Cyclea barbata* Miers) in ausreichender Menge zugänglich ist<sup>5</sup>), zur Darstellung phenolischer Derivate mit *S,S*-Konfiguration für weitere Untersuchungen an.

Von den 15 möglichen Methyletherspaltprodukten des Tetrandrins (**1**) sind bisher als Naturstoffe lediglich Fangchinolin (**3**)<sup>6-8</sup>), Pendulin (**2**)<sup>9,10</sup>) und Atherospermolin (**5**)<sup>11,12</sup>) gefunden worden, ferner ist das durch vollständige Methyletherspaltung erhältliche Tetraphenol-derivat **8** seit längerer Zeit bekannt<sup>13,14</sup>).

Ausgehend von **1** versuchten wir, derartige Phenolalkaloide durch selektive Etherspaltung zu gewinnen. Hinweise auf eine mögliche partielle Etherspaltung von **1** gaben bereits Kondo und Yano<sup>14</sup>) in den dreißiger Jahren im Zuge ihrer Arbeiten zur Strukturaufklärung von Tetrandrin (**1**), ohne allerdings eine Zuordnung der damals erhaltenen Spaltprodukte geben zu können.

In der Literatur findet man Beispiele für selektive Etherspaltungen an Alkaloiden unter sauren und seltener basischen Bedingungen. So haben Brossi und Mitarb.<sup>15</sup>) mehrere Arbeiten über selektive Etherspaltungen an Isochinolinderivaten publiziert. Obwohl sich hierbei erkennen läßt, daß bei 3,4-Dihydroisochinolinderivaten eine 7-*O*-Methylgruppe schneller gespalten wird als die weniger basische 6-*O*-Methylgruppe, und von drei vicinalen-*O*-Methylgruppen aus sterischen Gründen bevorzugt die mittlere angegriffen wird, lassen sich derartige Ergebnisse offenbar nur sehr bedingt verallgemeinern. So blieb z.B. der Versuch, entsprechend selektiv die *O*-Methylgruppen am Emetin zu spalten, überraschend erfolglos<sup>15</sup>).

Die sterisch richtige Tetrandrinformel (Abb. 1), die sich auf Grund der von Kupchan et al.<sup>16</sup>) publizierten Röntgenstrukturanalyse ergibt, läßt erkennen, daß eine selektive Etherspaltung sowohl aus sterischen Gründen als auch durch unterschiedliche Basizität der *O*-Methylgruppen möglich sein sollte.

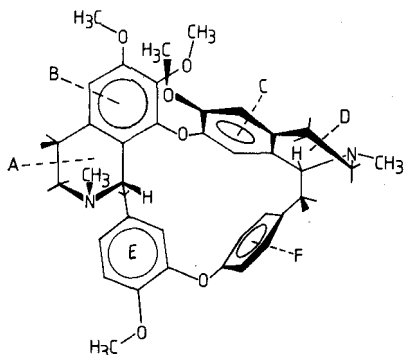


Abb. 1: Tetrandrin (1)

Ph 471.]

Nach den *Brossi*'schen Ergebnissen würde die 7-Methoxygruppe am Ring B, die als mittlere dreier Ethergruppen aus der Ringebeane herausgedreht wird, besonders leicht abspaltbar sein, während andererseits gerade die beiden Methoxygruppen an C-7 und C-6' im Vergleich zu den anderen beiden Methoxygruppen am C-6 und C-12 relativ schwer zugänglich sind.

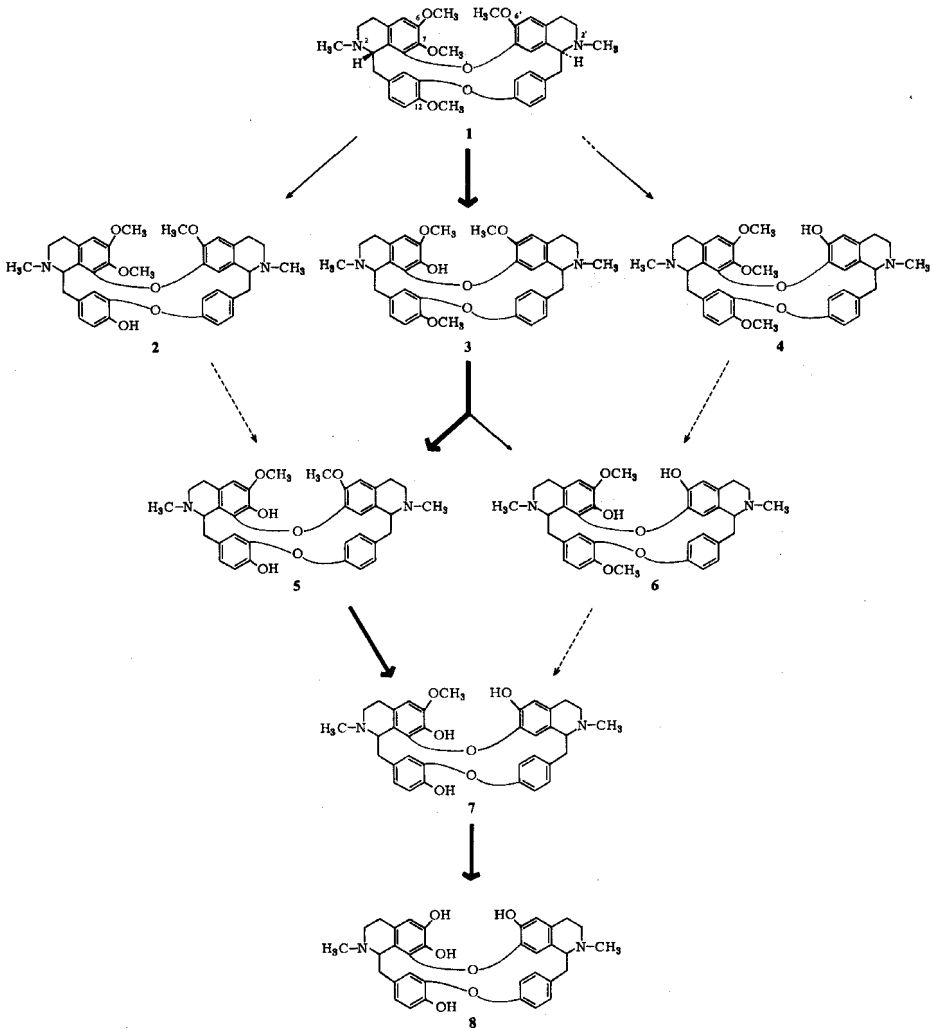
**1** erwies sich gegenüber basischen etherspaltenden Bedingungen als relativ stabil. Selbst bei erhöhter Temperatur erhält man neben Ausgangsstoff bestenfalls nur komplizierte Gemische, z.B. mit Natrium-ethanthiolat in DMF oder Phenylmethylamin-natrium mit HMPT in Xylol. In wässriger Piperidinlösung kann man **1** sogar mehrere Tage unter Rückfluß erhitzen, ohne daß eine Etherspaltung dc nachweisbar ist.

Auch mit der Lewissäure  $AlCl_3$  in Benzol erhält man nach mehrstündigem Erhitzen ebenfalls nur Gemische. Mit  $BBr_3$  verläuft andererseits die Etherspaltung bereits bei Raumtemperatur quantitativ zum Tetraphenolderivat **8**. Mit wässrigem Bromwasserstoff dagegen beobachtet man in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen mäßig selektive Etherspaltung. Zwar erhält man auch hier Gemische, die aber sc aufgetrennt werden können.

In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von *Brossi* wird tatsächlich am schnellsten die 7-O-Methylgruppe hydrolysiert. Es folgen dann aber die 12-O-Methylgruppe und die 6'-Methylethergruppe. Als letzte wird die 6-Methoxygruppe abgespalten. Die Reaktionsbedingungen wurden soweit optimiert, daß jeweils ein bis zwei Hauptprodukte erhalten werden. Das Ergebnis für verschiedene Reaktionsbedingungen zeigt Tab. 1.

Die geringste Selektivität beobachtet man bei der Etherspaltung mit 63proz. HBr nach 24 h Stehen bei Raumtemperatur. Es gelingt zwar, das Monophenol Fangchinolin (**3**) als Hauptprodukt zu erhalten, gleichzeitig ist aber der Anteil an Nebenprodukten und Ausgangsstoff relativ hoch. Für die Etherspaltung mit 47proz. HBr bei 100° kann man ebenfalls ein Maximum für **3** nach ca. 20 Min. erwarten, was aber noch nicht experimentell überprüft wurde.

Die Auftrennung der erhaltenen Gemische erfolgt am besten sc über Kieselgel mit einem Gemisch aus Chloroform, Cyclohexan und Diethylamin. Obwohl eine Isolierung der Phenolbasen sc auch über Sephadex LH 20 mit einem Chloroform-Methanol-Gemisch



(8:2) möglich ist, macht sich hierbei die Empfindlichkeit der Produkte störend bemerkbar. Bei der notwendigen wiederholten sc Reinigung der einzelnen Fraktionen erschwert der wachsende Anteil von gefärbten Zersetzungsprodukten die Reindarstellung der Phenolbasen über Sephadex LH20 erheblich.

Die Identifizierung der Verbindungen gelingt verhältnismäßig einfach mit Hilfe der <sup>1</sup>H NMR-Spektren. Tab.2 zeigt die entscheidenden Methylsignale der Phenolderivate im Vergleich zu denen des Tetrandrins (1). Nach Acetylierung erscheinen für die jeweils fehlenden O-Methylsignale entsprechende O-Acetylresonanzen.

Das Nebenprodukt Pendulin (2) kristallisiert zwar aus Methanol nadelförmig, ist aber nach dem DC offenbar noch mit einem zweiten Monophenol verunreinigt. NMR und auch MS von 2 machen wahrscheinlich, daß es sich hierbei um das 6'-Monophenol 4 handelt. Im

Tab. 1: Reaktionsbedingungen

Substanzen:	63proz. HBr/ 20° / 24 h	47proz. HBr/ 100° / 3 h	47proz. HBr/ 100° / 1,25 h	63proz. HBr/ 100° / 3 h
	Ausb. % d. Th.	% d. Th.	% d. Th.	% d. Th.
Tetrandrin (1)	20	—	—	—
Pendulin (2)	4,8	+	—	—
6'-Mono-O-demethyl- tetrandrin (4)		—	—	—
Fangchinolin (3)	35	+	+	—
Atherospermolin (5)	10	19,7	35	—
6',7-Bis-(O-demethyl)- tetrandrin (6)	7	+	+	—
6',7,12-Tris-(O-demethyl)- tetrandrin (7)	3,8	31,7	33	—
Tetrakis-O-demethyl- tetrandrin (8)	7	10	10	91

Tab. 2: <sup>1</sup>H-NMR-Methylsignalagen ( $\delta$  = ppm)

Verbdg.	-O-CH <sub>3</sub>		N-CH <sub>3</sub>		-O-CO-CH <sub>3</sub>				Lösungs- mittel		
	12	6	6'	7	2'	2	12	6		6'	7
1	3.90 3.78	3.70 3.68	3.35 3.30	3.12 3.02	2.61 2.53	2.31 2.17	—	—	—	—	CDCl <sub>3</sub> d <sub>6</sub> DMSO
2	—	3.74	3.29	3.18	2.67	2.38	—	—	—	—	CDCl <sub>3</sub>
3	3.88	3.73	3.32	—	2.60	2.30	—	—	—	—	CDCl <sub>3</sub>
3-Acetat	3.90	3.70	3.42	—	2.60	2.35	—	—	—	1.60	CDCl <sub>3</sub>
5	—	3.65	3.23	—	2.53	2.17	—	—	—	—	d <sub>6</sub> DMSO
5-Acetat	—	3.70	3.40	—	2.60	2.38	2.33	—	—	1.62	CDCl <sub>3</sub>
6	3.93	3.76	—	—	2.65	2.36	—	—	—	—	CDCl <sub>3</sub>
6-Acetat	3.93	3.77	—	—	2.78	2.50	—	—	1.67	1.63	CDCl <sub>3</sub>
7	—	3.71	—	—	2.61	2.29	—	—	—	—	d <sub>6</sub> DMSO/CDCl <sub>3</sub>
7-Acetat	—	3.75	—	—	2.63	2.39	2.35	—	1.62	1.60	CDCl <sub>3</sub>
8	—	—	—	—	2.58	2.33	2.33	2.20	1.60	1.53	CDCl <sub>3</sub>

NMR-Spektrum von **2** erscheint ein zusätzliches schwaches Signal bei 3,92 ppm, das wir der 12-O-Methylgruppe in **4** zuordnen. Das 6'-O-Methylsignal von **2** ist entsprechend verkleinert (max. 25 %). Diese Zuordnungen werden durch die Massenspektren bestätigt. Formelbild 2 zeigt die zugehörigen Massenzahlen der Verbindungen an Hand der 3 wichtigsten Fragmente sowie der Molekülionen. Auch hier gelingt die eindeutige Unterscheidung auf Grund der OH-Gruppenverteilung und der dadurch bedingten



## Experimenteller Teil

*Schmp.*: Schmelzpunktmikroskop nach Opfer-Schaum (unkorr.); *Elementaranalysen*: I. Beetz, Kronach; *spez. Drehung*: Perkin-Elmer Polarimeter 141 (Schichtdicke 1 dm); *<sup>1</sup>H NMR-Spektren*: Varian EM 360 A (TMS,  $\delta = 0$  ppm); *MS*: A.E.I. (Manchester) (Direkteinlaß, 70 eV, 150 bis 230°); *DC*: Alugram Sil. G./UV 254 (Macherey u. Nagel), Fließmittel: CHCl<sub>3</sub> : Cyclohexan : Diethylamin = 5 : 4 : 1.

### Isolierung von Tetrandrin (1) aus der Wurzel von *Cyclea barbata*

Analog<sup>19)</sup>, anschließend SC über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (neutral) (Macherey u. Nagel) mit CHCl<sub>3</sub> als Elutionsmittel.

#### 1) Etherspaltung mit 63proz. HBr

500 mg (0,8 mmol) **1** werden mit 5 ml 63proz. HBr versetzt und bei Raumtemp. 24 h gerührt. Die Reaktionslösung wird i. Vak. bei 40° eingedampft, der Rückstand mehrfach in Methanol aufgenommen und erneut eingedampft, in 50 ml Wasser gelöst und die mit 2N-NH<sub>3</sub> alkalisierte Lösung portionsweise mit insgesamt 400 ml Chloroform/Isopropanol (3:1) ausgeschüttelt. Zur Verbesserung der Phasentrennung werden vor jeder Ausschüttelung 2 bis 3 Tropfen 2 N-NH<sub>3</sub> zugefügt. Der Rückstand der organischen Phase (500 mg) enthält das Phenolbasengemisch, das sc über Kieselgel (33 x 2,5 cm) mit einer Mischung aus CHCl<sub>3</sub>, Cyclohexan und Diethylamin (6:3:1,5) getrennt wird. Man erhält die Verbindungen **1–8** in folgender Reihenfolge: 293 mg Gemisch aus **1** und **3** (Ve: 104–156 ml), 36 mg Gemisch aus **2** und **4** (Ve: 169–195 ml), 50 mg (10,4 % d.Th.) **5** (Ve: 196–246 ml), 35 mg (7,3 % d.Th.) **6** (Ve: 248–325 ml), 18 mg (3,8 % d.Th.) **7** (Ve: 490–667 ml), ca. 35 mg (7 % d.Th.) **8** (Ve: 678–810 ml).

Zur Abtrennung des Fangchinolin (**3**) von **1** wird das Gemisch aus **1** und **3** erneut über Kieselgel (16,5 x 2,5 cm) mit Chloroform/Cyclohexan/Diethylamin (5:4:0,8) chromatographiert. Man erhält 102 mg (20,4 % d.Th.) **1** (Ve 41–59 ml) und 172 mg (35 % d.Th.) **3** (Ve: 60–95 ml).

#### 2) Etherspaltung mit 47proz. HBr

500 mg (0,8 mmol) **1** werden mit 10 ml 47proz. HBr versetzt und 1,25 h bzw. 3 h unter Rühren im Ölbad auf 100° erhitzt. Die Reaktionslösung wird analog 1) aufgearbeitet. Das Phenolbasengemisch wird in 15 ml einer Mischung aus CHCl<sub>3</sub>, Cyclohexan und Diethylamin (6:3:1,5), das 2 % Methanol enthält, unter Erwärmen und tropfenweiser Zugabe von Diethylamin gelöst und sc mit der gleichen Lösungsmittelmischung über Kieselgel (30 x 2,5 cm) getrennt. Man erhält: Spuren von **3** (Ve: 91–104 ml), 167 mg (35 % d.Th.) (1,25 h-Reaktion) bzw. 94 mg (19,7 % d.Th.) **5** (Ve: 117–247 ml), Spuren von **6** (Ve: 260–300 ml), 154 mg (33 % d.Th.) (1,25 h-Reaktion) bzw. 148 mg (31 % d.Th.) **7** (Ve: 300–550 ml), 50 mg (11 % d.Th.) **8** (Ve: 600–750 ml).

#### 3) Fangchinolin (**3**)

*Schmp.*: 177° (Methanol), Lit.<sup>6)</sup>: 177–179°, C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (608,7) Ber.: C 73,0 H 6,62 N 4,6; Gef.: C 72,8 H 6,51 N 4,7.  $[\alpha]_D^{25} + 246^\circ$  (c = 0,48, CHCl<sub>3</sub>), Lit.<sup>6)</sup>: + 213°; + 258°; <sup>1</sup>H-NMR: s. Tab. 2, Lit<sup>7)</sup>:  $\delta$  (ppm) = 2,33; 2,59 (2 N-CH<sub>3</sub>); 3,35; 3,77; 3,93 (3 O-CH<sub>3</sub>); MS (m/e (%)): 608 (64); 593 (9); 471 (1); 417 (9); 416 (10); 390 (6); 382 (22); 381 (88); 367 (27); 191 (100); 168 (31); RF: 0,60. 3-Acetat wurde analog 8-Acetat (vgl. 8)) dargestellt und aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt fiel harzig an. <sup>1</sup>H NMR: vgl. Tab. 2.

4) *Pendulin* (2)

144 mg des nach 1) erhaltenen **2** (verunreinigt mit **4**) werden erneut sc über Kieselgel (30 x 1,5 cm) mit der Mischung aus  $\text{CHCl}_3$ , Cyclohexan und Diethylamin (5:4:1) gereinigt: 94 mg (4,8 % d. Th.) weiße Nadeln, Schmp.: 190° (Methanol), enthält nach dem  $^1\text{H-NMR}$  noch ca. 25 % **4**.

$[\alpha]_D^{25} + 238,5^\circ$  ( $c = 0,178$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); RF: 0,35;  $^1\text{H-NMR}$ : vgl. Tab. 2; MS ( $m/e$  (%)): 608 (63); 485 (1,4); 431 (0,5); 417 (6); 416 (6); 395 (54); 381 (28); 198 (75); 192 (23); 191 (7); 175 (38); 174 (32); Lit.<sup>9,10</sup>: *Pendulin*: Schmp.: 192–194°,  $[\alpha] + 265^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  (ppm) = 2,32; 2,62 (2 N- $\text{CH}_3$ ); 3,21 (2 O- $\text{CH}_3$ ); 3,75 (O- $\text{CH}_3$ ).

5) *Atherospermolin* (5)

Schmp.: 187–190° (Essigsäureethylester), 179° (Methanol); Lit.<sup>11</sup>): 183–188° ( $\text{CHCl}_3$ ); RF: 0,25;  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$  (682,8) Ber.: C 70,4 H 6,79 N 4,1; Gef.: C 69,7 H 6,54 N 4,5.

$[\alpha]_D^{23} + 230^\circ$  ( $c = 0,55$ , Methanol); Lit.<sup>11</sup>):  $+ 202^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$ : vgl. Tab. 2; Lit.<sup>12</sup>):  $\delta$  (ppm) = 2,62; 2,31 (2 N- $\text{CH}_3$ ); 3,76 u. 3,20 (2 O- $\text{CH}_3$ ); MS ( $m/e$  (%)): 594 (76); 593 (54); 471 (0,7); 403 (10); 402 (9); 382 (29); 381 (100); 367 (30); 365 (14); 191 (43); 184 (0,7); 175 (15); 168 (9); 148 (8); 146 (7); **5-Acetat** wurde analog **8-Acetat** (vgl. 8)) dargestellt und aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt fiel harzig an.  $^1\text{H-NMR}$ : vgl. Tab. 2.

6) *6',7-Bis-(O-demethyl)-tetrandrin* (6)

fiel nach 1) als nicht kristallisierendes Harz an. RF: 0,19;  $^1\text{H-NMR}$ : vgl. Tab. 2; **6-Acetat** wurde analog **8-Acetat** (vgl. 8)), dargestellt und aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt war ebenfalls harzig.  $^1\text{H-NMR}$ : vgl. Tab. 2.

7) *6',7,12-Tris-(O-demethyl)-tetrandrin* (7)

Das nach 1) anfallende **7** wurde erneut sc über Kieselgel (10 x 1 cm) mit Ethanol gereinigt, das Eluat bildet beim Eindunsten an der Luft Kristallnadeln, Schmp. 215–218° (Ethanol); RF: 0,07;  $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 2 \text{ C}_2\text{H}_6\text{O}$  (672,8) Ber.: C 69,6 H 7,19 N 4,2; Gef.: C 69,9 H 7,18 N 4,5;  $[\alpha]_D^{24} + 213^\circ$ , bez. auf die Base **7**:  $+ 246^\circ$  ( $c = 0,54$ , Methanol);  $^1\text{H-NMR}$ : vgl. Tab. 2; MS ( $m/e$  (%)): 580 (52); 579 (48); 403 (25); 402 (20); 368 (26); 367 (100); 192 (60); 190 (25); 184 (76); 168 (29); **7-Acetat** wurde analog **8-Acetat** (vgl. 8)) dargestellt und aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt fiel harzig an.  $^1\text{H-NMR}$ : vgl. Tab. 2.

8) *Tetrakis-(O-demethyl)-tetrandrin* (8)

500 mg (0,8 mmol) **1** werden mit 10 ml 63proz. HBr 3 h im Ölbad auf 100° erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit 200 ml Wasser verdünnt, wobei **8** als Dihydrobromid ausfällt. 530 mg (91 % d. Th.), Nadeln, Schmp.: 268–270° (Methanol); Lit.<sup>10</sup>): 275°; RF: 0,00;  $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{Br}_2 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$  (764,5) Ber.: C 53,4 H 5,27 N 3,7 Br 20,9 Gef.: C 53,4 H 5,27 N 3,9 Br 21,2. MS ( $m/e$  (%)): 566 (10); 548 (26); 389 (3); 353 (100); 336 (30); 178 (42); 177 (66); 168 (15); 82 (76); 80 (78).

Tetraacetyl-**8**: 100 mg **8**-dihydrobromid werden in 1 ml Pyridin gelöst und mit 1 ml Acetanhydrid versetzt und 24 h bei Raumtemp. stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. zur Trockene eingedampft; der Trockenrückstand mehrmals mit Toluol und Ether versetzt und erneut eingedampft. Der Rückstand wird sc über Kieselgel (20 x 1 cm) mit einem  $\text{CHCl}_3$ -Methanol-Gemisch (8 : 2) gereinigt: 94 mg (98 % d. Th.), Schmp.: 207–210° (Isopropanol/Petrolether);  $^1\text{H-NMR}$ : vgl. Tab. 2.



**Literatur**

- 1 Teil der Dissertation *M. Praest*, Bonn 1981.
- 2 S. M. Kupchan, A. C. Patel und E. Fujita, *J. Pharm. Sci.* **54**, 580 (1965).
- 3 S. M. Kupchan und H. W. Altland, *J. Med. Chem.* **16**, 913 (1973).
- 4 H. Kuroda, S. Nakazawa, K. Katagiri, O. Shiratori, M. Kozuka, K. Fujitani und M. Tomita, *Chem. Pharm. Bull.* **24**, 2413 (1976).
- 5 C. Goepel, T. Yuraphat, P. Pachaly und F. Zymalkowski, *Planta Med.* **26**, 94 (1974).
- 6 S. M. Kupchan, W. L. Asbun und B. S. Thyagarajan, *J. Pharm. Sci.* **50**, 819 (1961).
- 7 S. M. Kupchan, N. Yokoyama und B. S. Thyagarajan, *J. Pharm. Sci.* **50**, 164 (1961).
- 8 A. N. Tackie, D. Dwuma-Badu, T. Okarter, J. E. Knapp, D. J. Slatkin und P. L. Schiff jr., *Lloydia* **37**, 1 (1974).
- 9 N. C. Gupta, D. S. Bhakuni und M. M. Dhar, *Experientia* **26**, 12 (1970).
- 10 D. S. Bhakuni und P. P. Joshi, *Tetrahedron* **31**, 2575 (1975).
- 11 J. Baldas, I. R. C. Bick, G. K. Douglas und Q. N. Porter, *Aust. J. Chem.* **21**, 2305 (1968).
- 12 I. R. C. Bick und G. K. Douglas, *Chem. Ind. (London)* **1965**, 694.
- 13 Y. Inubushi, *Chem. Pharm. Bull.* **2**, 1 (1954).
- 14 H. Kondo und K. Yano, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **497**, 90 (1932).
- 15 S. Teitel und A. Bossi, *Heterocycles* **1**, 73 (1973); H. Bruderer und A. Bossi, *Helv. Chim. Acta* **48**, 1945 (1965); A. Bossi, J. v. Burik und S. Teitel, *Helv. Chim. Acta* **51**, 1965 (1968).
- 16 C. J. Gilmore, R. F. Bryan und S. M. Kupchan, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 1947 (1976).
- 17 F. v. Bruchhausen und H. Schultze, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **290**, 623 (1929).
- 18 J. Knabe und P. Horn, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **300**, 726 (1967).
- 19 C. Goepel, S. v. Kürten, T. Yuraphat, P. Pachaly und F. Zymalkowski, *Planta Med.* **22**, 402 (1972).

[Ph 471]

---

*Arch. Pharm. (Weinheim)* **315**, 597–602 (1982)

## Umsetzung 3-substituierter 5,5-Dialkyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyrane mit Diazoalkanen

Gioacchino Falsone\* und Bernd Spur

Institut für Organische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf  
Eingegangen am 7. August 1981

---

Die Umsetzung der 3-substituierten 5,5-Dialkyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyrane **1a–c** mit den Diazoalkanen **2a–e** liefert die in 4-Stellung alkylierten Produkte **3a–f** sowie die Pyranopyrazoline **4–6**, die durch 1,3-dipolare Cycloaddition entstehen. Das Produkt **4** zeigt eine coronarerweiternde Wirkung, während die Produkte **5** und **6** eine kardiodepressive Wirkung aufweisen.

### Reaction of 3-Substituted 5,5-Dialkyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyrans with Diazoalkanes

The reaction of the 3-substituted 5,5-dialkyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyrans **1a–c** with the diazoalkanes **2a–e** leads to the compounds **3a–f**, which are alkylated at position **4**, and to the products **4–6** of 1,3-dipolar cycloadditions. Product **4** exhibits coronar dilatatory activity whereas compounds **5** and **6** show cardiodepressive activity.