

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 ms gestützt: Felddesorption (FD) zeigt $\text{M}^{+\bullet}$ bei m/z 427 (3-BH_3) und m/z 425 ($3\text{-BH}^{+\bullet}$). Im MS (70 eV) tritt als Basepeak das Isochinolinbruchstück bei m/z 220 auf, das CH_3^{\bullet} zu m/z 205 abspaltet. – 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

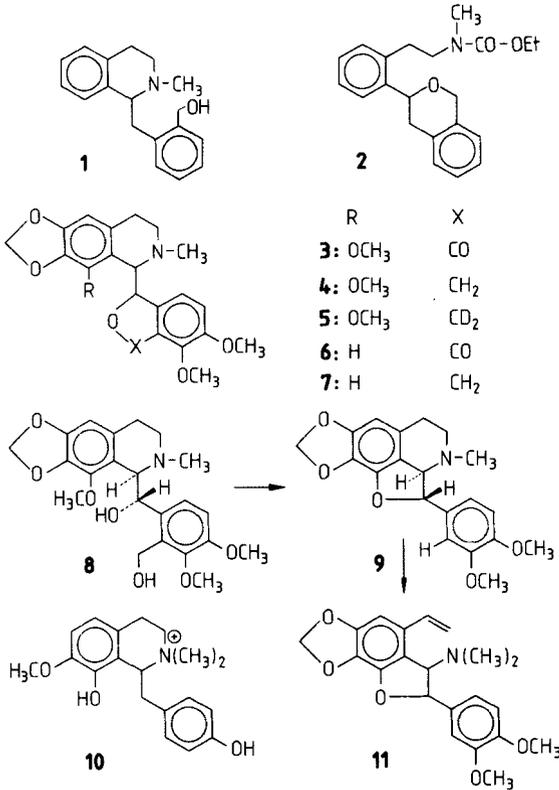


Abb. 1

Feld verschobene OCH₃-Gruppe zu erkennen; H-1 und H-1' treten als Singulett 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 (δ = 5.16 ppm, J_{gem} = 2 Hz) und die Dubletts für H-1 und H-1' (J = 4 Hz bei δ = 5.38 und 4.26 ppm). Durch FD wurde M⁺ bei m/z 399 gefunden. Die spektroskopischen Daten entsprechen dem freien 1-Tetrahydroisochinolinyl-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**.

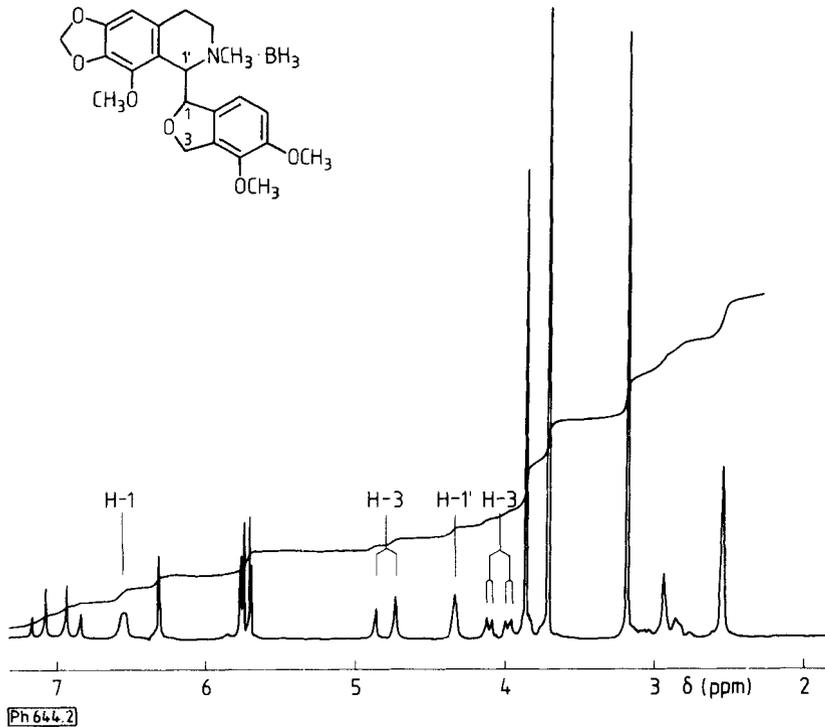


Abb. 2: 90 MHz-Spektrum von 4-BH₃

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).

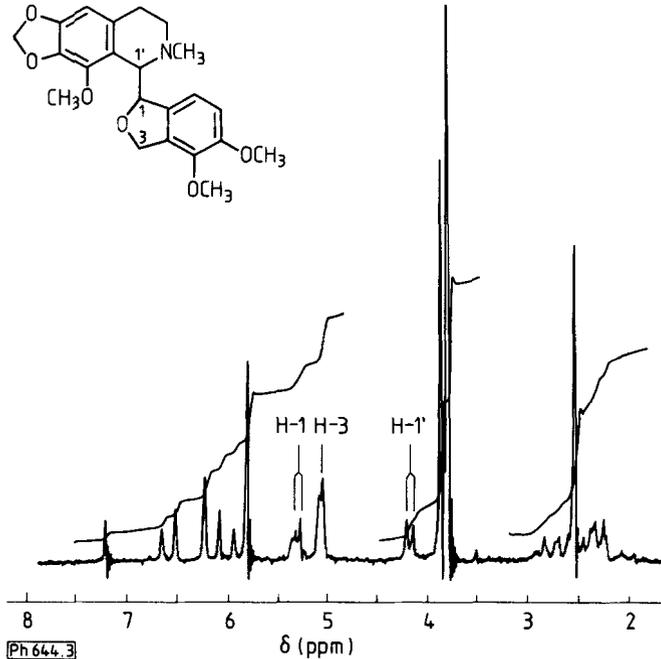


Abb. 3: 60 MHz-Spektrum von 4

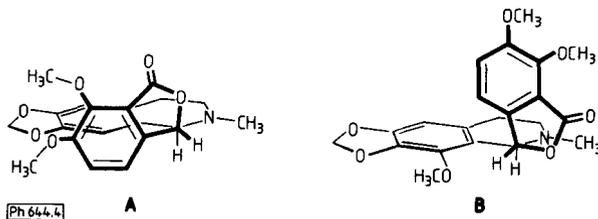


Abb. 4:

*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 Methylenedioxy-Gruppe als AB-System. Gut erkennbar sind zwei Dubletts der tert. benzylicischen 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

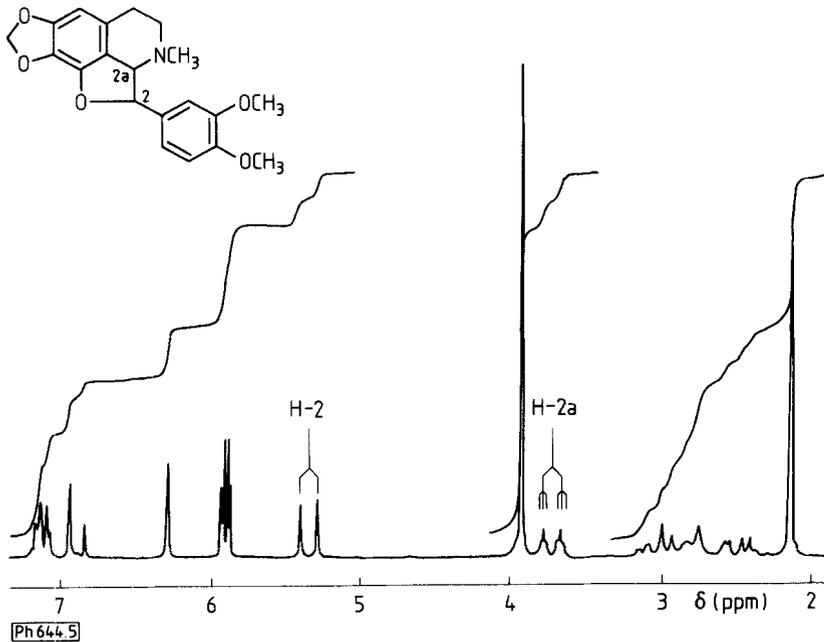


Abb. 5 90 MHz-Spektrum von **9**

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 sollen⁸⁾. – 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.

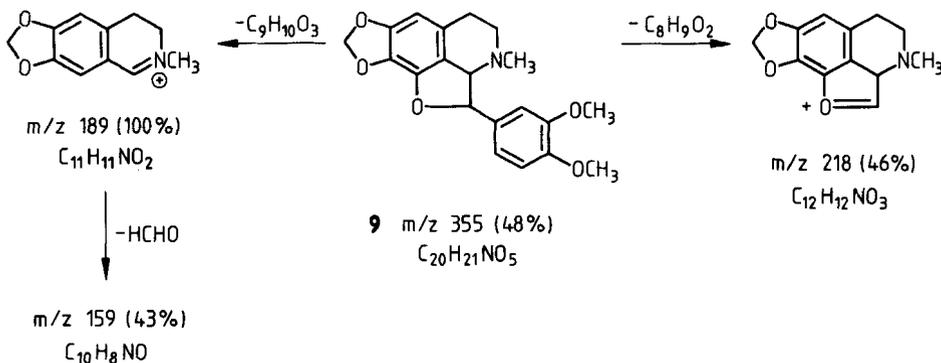


Abb. 6:

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; CDCl₃, 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 CHCl₃ 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°, [α]_D²⁰ = +130° (CHCl₃). C₂₂H₂₃NO₇ · BH₃ (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 (log ϵ) = 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-methylenedioxy-isochinolinyl-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 CHCl₃ 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°, [α]_D²⁰ = +114° (CHCl₃). C₂₂H₂₅NO₆ · BH₃ (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 (log ϵ) = 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 eingeeengt. 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-isochinolinyl-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): λ max (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 eingeeengt, 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: **11** 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, -N(CH₃)₂), 3.85 (s; 6H, -OCH₃), 4.43 (d; J = 2.5 Hz, 1H, -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, -CH-O-), 6.00 (s; 2H, -OCH₂O-), 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]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 746–751 (1983)

Prüfung der Elimination von Etofenamat in die Milch

Hans-Dieter Dell* und Jürgen Fiedler

Biochemische Abteilung der Troponwerke, Berliner Str. 220–232, D 5000 Köln 80
Eingegangen am 16. Juli 1982

Die Elimination von Etofenamat in die Milch von Ziegen wurde nach i.m.- und p.o.-Verabreichung und in der Brustmilch von Wöchnerinnen nach p.o.-Applikation des Wirkstoffes geprüft. Nach der sehr hohen Dosis von 65 mg Etofenamat/kg Ziege wurden 20–60 μg Etofenamat plus ein Etofenamat-Metabolit/l Milch eliminiert. Stillende Mütter scheiden nach Applikation von 300 mg Etofenamat insgesamt 1–14 μg Flufenaminsäure mit der Milch aus. Diese minimale Elimination in die Milch hat keine praktische Bedeutung. Etofenamat kann daher bei stillenden Müttern angewendet werden.

Elimination of Etofenamate into Milk

The appearance of etofenamate in the milk of goats after i.m. and oral application and in the milk of nursing women after oral application was investigated. After an oral dose of 65 mg/kg, goat milk contained 20–60 μg etofenamate plus one metabolite of etofenamate/l milk. Women, after 300 mg etofenamate p.o., excreted a total of 1–14 μg flufenamic acid in their milk. These amounts are not of any practical importance. Etofenamate can therefore be used by nursing women.