

## Synthese des Isonarciclasins und verwandter Verbindungen

Karsten Krohn und Albert Mondon\*

Institut für Organische Chemie der Universität Kiel,  
D-2300 Kiel, Olshausenstr. 40/60

Eingegangen am 7. Juli 1975

Aus diazotiertem 6-Aminopiperonylsäure-methylester bzw. dem entsprechenden Phenolamin 61 werden mit *p*-Benzochinon die arylierten Chinone 11 und 64 dargestellt. Durch Hydroxylierung erhält man die *cis*-Diole 17 und 67 und durch anschließende katalytische Hydrierung die *all-cis*-Triole 29 und 69, die durch ihre Tri- oder Tetraacetate 30 und 70 charakterisiert werden. Aus der Mutterlauge isoliert man nach Acetylierung die 2-Epi-acetate 36 und 72 in geringer Ausbeute. Aus den Verbindungen 29, 36, 69 und 72 bilden sich mit Ammoniak die entsprechenden Tetrahydrophenanthridone 51, 54, 74 und 77. Das IR-Spektrum von 77 stimmt mit dem des optisch aktiven Isonarciclasins (3) überein.

### Synthesis of Isonarciclasine and Related Compounds

2-Methoxycarbonyl-4,5-methylenedioxybenzediazoniumchloride and the corresponding 3-hydroxy compounds 61 react with *p*-benzoquinone to give the aryl-quinones 11 and 64. Hydroxylation yields the *cis*-diols 17 and 67 and subsequent catalytic hydrogenation the *all cis*-triols 29 and 69 which are characterized by the triacetate 30 and the tetraacetate 70, respectively. From the mother liquor, after acetylation the 2-epi-acetates 36 and 72 are isolated in low yield. By reaction with ammonia, the compounds 29, 36, 69 and 72 yield the corresponding tetrahydrophenanthridones 51, 54, 74 and 77. The i. r. spectra of 77 and the optically active isonarciclasine (3) are identical.

Die Doppelbindung des Narciclasins (1) wird unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung mit Platin oder Palladium in Methanol teilweise unter Bildung von Isonarciclasin (3) verschoben<sup>1)</sup>. Die sehr schwer lösliche Verbindung scheidet sich quantitativ auf dem Katalysator ab und ist nicht mehr hydrierbar, im UV-Spektrum zeigt sie einen Isocarbostyryl-Chromophor. Zur Charakterisierung können die Acetate 4 und 5 dienen und ebenso ein Acetonid 6, das auch bei der katalytischen Hydrierung von Narciclasin-acetonid (2) als Nebenprodukt erhalten wird<sup>2)</sup>. Bei der Isomerisierung der Doppelbindung ändert sich die sterische Anordnung der Hydroxygruppen im Ring C nicht.

Bei anderen chemischen Eingriffen am Narciclasin erweist sich die semicyclische Lage der Doppelbindung als auffallend stabil, diese Eigenschaft muß durch die Konformation des Ringes C bedingt sein. Nach der Röntgenstrukturanalyse des Narciclasin-tetraacetats<sup>3)</sup> stehen die Acetatgruppen an den C-Atomen 2 und 3 *trans*-diaxial, nach den NMR-Spektren bleibt diese Konformation auch in Lösung erhalten<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> A. Mondon und K. Krohn, Tetrahedron Lett. 1972, 2085.

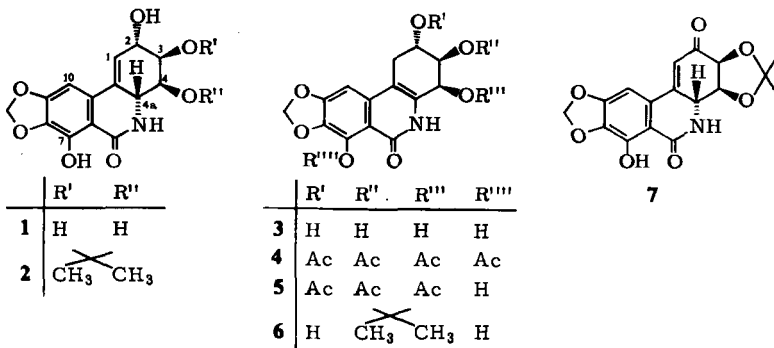
<sup>2)</sup> A. Mondon und K. Krohn, Chem. Ber. 108, 445 (1975).

<sup>3)</sup> A. Immirzi und C. Fuganti, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1972, 240.

Im Narciclasin-acetonid (2) geht der Ring C zwangsläufig in eine Wannenform über mit quasiäquatorialer Anordnung für alle drei sauerstoffhaltigen Gruppen. Oxidiert man die freie Hydroxygruppe an C-2 zur Ketogruppe, so verändern sich die Eigenschaften des Moleküls grundlegend: entgegen der Annahme, daß die erweiterte Konjugation die Lage der Doppelbindung stabilisiere, erweist sich das gelbe Enon 7 als sehr labile Verbindung, die durch Erhitzen über den Schmelzpunkt oder einfacher durch Filtrieren ihrer Lösung über Kieselgel zum farblosen Keton 8 umgelagert wird<sup>2)</sup>. Bei der Reduktion von 8 entsteht als Hauptprodukt der 2-Epi-alkohol 9 und nur in geringer Menge Isonarciclasin-acetonid (6).

Die Empfindlichkeit von 1 gegenüber Mineralsäuren, die zur Bildung von Narciprimin (10) führt, fehlt dem Isonarciclasin (3).

Die aus Narciclasin erhaltenen Verbindungen 2 bis 9 sind optisch aktiv, die Wiedergabe der Formeln entspricht der absoluten Konfiguration<sup>3)</sup>.



## Syntheseplan

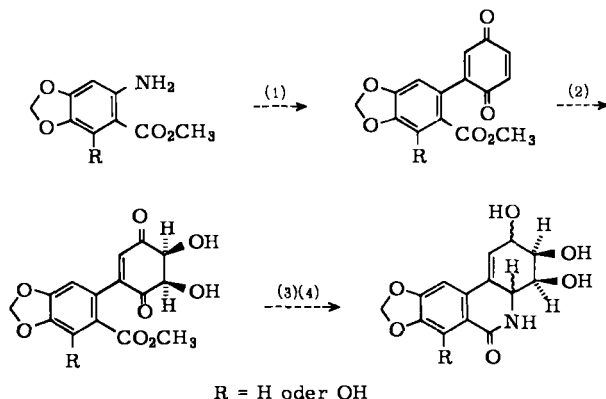
In Anlehnung an frühere Arbeiten zur Synthese partiell hydrierter Phenanthridone<sup>4)</sup> schien folgender Syntheseplan für die Darstellung des Narciclasins oder verwandter Verbindungen brauchbar:

Mit Hilfe einer modifizierten *Meerwein*-Reaktion<sup>5)</sup> sollte ein aryliertes *p*-Benzochinon-Derivat bereitet und dessen disubstituierte Doppelbindung mit Osmiumtetroxid *cis*-hydroxyliert werden. Die erhaltene Verbindung würde schon alle Funktionen des gesuchten Moleküls in der richtigen Anordnung haben. Anschließend müßte durch partielle

<sup>4)</sup> A. Mondon, K. Schattka und K. Krohn, Chem. Ber. 105, 3748 (1972).

<sup>5)</sup> H. Meerwein, E. Büchner und K. van Emster, J. Prakt. Chem. 152, 237 (1939).

Reduktion ein Lacton als Zwischenprodukt gebildet werden, dessen Sauerstoff durch Umsetzung mit Ammoniak unter Bildung des Lactams ausgetauscht werden kann. Die Stereochemie des Endproduktes an den C-Atomen 2 und 4a wäre vom Verlauf der partiellen Reduktion abhängig und könnte wahrscheinlich durch Wahl des Reagenzes beeinflusst werden.



(1) Meerwein-Reaktion. (2) OsO<sub>4</sub>. (3) partielle Hydrierung. (4) NH<sub>3</sub>.

Beim Entwurf dieses Synthesepfades war die oben beschriebene, außerordentlich leicht eintretende Isomerisierung der Doppelbindung noch unbekannt. Erst nachträglich wurde es klar, daß der schon beschrittene Weg<sup>6)</sup> bevorzugt zum Isonarciclasin und verwandten Verbindungen führen würde. Im folgenden berichten wir über die mannigfaltigen Reaktionsmöglichkeiten des skizzierten Syntheseweges.

### A. (±)-Isolycoricidin (Isomargetin)

#### Darstellung und Eigenschaften des arylierten Chinons 11

Bei der Ausarbeitung des Verfahrens wird zur Arylierung des *p*-Benzochinons der bekannte 6-Aminopiperonylsäure-methylester eingesetzt. Analog einer Vorschrift von Schimmelschmidt<sup>7)</sup> gewinnt man das orangegelbe Chinon 11 in guter Ausbeute. In Lösung ist die Verbindung sehr alkaliempfindlich. Der Versuch, ein Chinonimid durch Umsetzung mit Ammoniak in Methanol zu erhalten, führt zu dunkelbraunen Zersetzungsprodukten, aus denen sich farblose Kristalle des in Alkali löslichen Dibenzopyron-Derivates 12 heraussublimieren lassen. Im NMR-Spektrum treten die Signale bei  $\delta$  7.53 (d,  $J_m = 3$  Hz) und 7.78 ppm (s) für die Protonen an C-1 und C-10 einer Dibenzopyronstruktur auf. Im IR-Spektrum erscheint bei  $3380\text{ cm}^{-1}$  die Phenolbande – auch das UV-Spektrum ist für den Strukturtyp sehr charakteristisch.

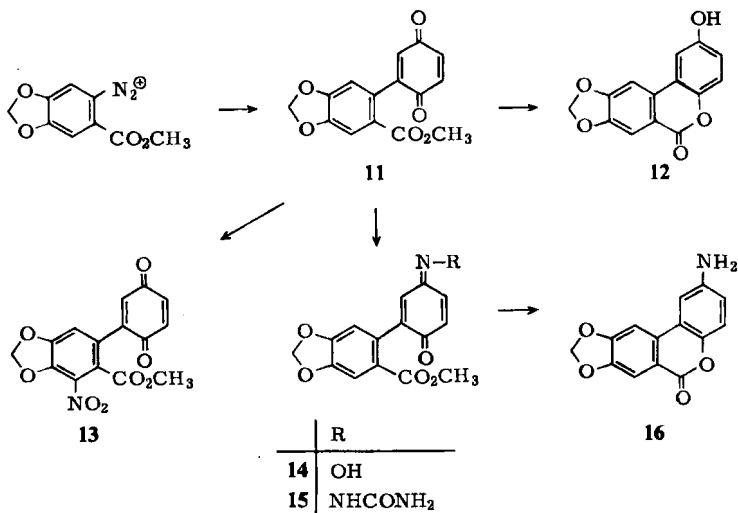
Das Phenol 12 entsteht aus 11 auch unter reduzierenden Bedingungen mit Natriumboranat oder Palladium/Wasserstoff als einziges Produkt, das intermediär gebildete phenolische Biphenyl-Derivat cyclisiert spontan unter Abspaltung von Methanol.

<sup>6)</sup> K. Krohn, Dissertation, Univ. Kiel 1971.

<sup>7)</sup> K. Schimmelschmidt, Liebigs Ann. Chem. **566**, 184 (1944).

Gegenüber Säure ist das Chinon **11** beständiger, z. B. läßt sich mit Salpetersäure in Eisessig ein Mononitro-Derivat **13** gewinnen; die Struktur ergibt sich aus dem NMR-Spektrum in dem das Signal des Protons verschwindet, das im Ausgangsmaterial *o*-ständig zur Methoxycarbonylgruppe steht.

In arylierten *p*-Benzochinonen sind die dem Arylrest nahestehenden Carbonylgruppen sterisch behindert<sup>8)</sup>, **11** liefert ebenfalls nur ein Monoxim **14** oder ein Monosemicarbazon **15**; in **14** wird die Stellung der Oximgruppe durch katalytische Hydrierung unter Bildung des 2-Aminodibenzopyrons **16** bewiesen.



#### Darstellung des *cis*-Diols **17** und Acetonids **19**

Die *cis*-Hydroxylierung des arylierten *p*-Benzochinons **11** gelingt am besten mit katalytischen Mengen Osmiumtetroxid und Natriumchlorat<sup>9)</sup> in wäßrigem Tetrahydrofuran<sup>6)</sup>. Die anfangs tiefrote Lösung verblaßt allmählich und scheidet das *cis*-Diol **17**<sup>10)</sup> in hellgelben Nadeln und hoher Ausbeute ab<sup>11)</sup>. Das NMR-Spektrum in [D<sub>6</sub>]DMSO zeigt für das Vinylproton ein Dublett bei  $\delta$  6.74 ppm mit der Aufspaltung von 1.6 Hz und für die Protonen neben den OH-Gruppen ein Dublett mit 3.5 und ein doppeltes Dublett mit 3.5 und 1.6 Hz.

Die Empfindlichkeit des Diols **17** gegenüber Alkali ist im Vergleich mit **11** deutlich vermindert, dafür aber gegenüber Säure sehr viel stärker ausgeprägt. Unter Einwirkung von Mineralsäure, aber auch ebenso beim Chromatographieren an Kieselgel entsteht quantitativ das Dibenzopyron-Derivat **20**, das durch ein Triacetat **21** charakterisiert wird; die NMR-Spektren dieser Verbindungen zeigen drei Singulets für aromatische

<sup>8)</sup> W. Borsche, Liebigs Ann. Chem. **312**, 225 (1900).

<sup>9)</sup> Zur Methode vgl. R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, H. F. Frey und R. W. Kierstead, Tetrahedron **2**, 1 (1958).

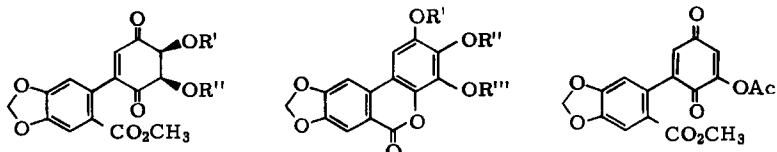
<sup>10)</sup> Bei den Racematen wird immer der Antipode formuliert, der der absoluten Konfiguration der natürlichen Verbindungen entspricht.

<sup>11)</sup> Zur Hydroxylierung von Chinonen vgl. auch J. Y. Savoie und P. Brassard, Can. J. Chem. **49**, 3515 (1971).

Protonen. Das *cis*-Diol **17** wandelt sich auch beim Erhitzen über den Schmelzpunkt in **20** um.

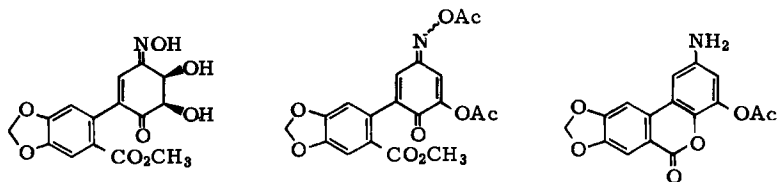
Das Diacetat **18** wird am besten mit Acetanhydrid und einer Spur Schwefelsäure dargestellt, während die Verwendung von Pyridin zu einem Stoffgemisch führt. Mit Acetanhydrid und Natriumacetat entsteht das in roten Prismen kristallisierende Chinonacetat **24**, dessen NMR-Spektrum 1,3-Kopplung der Vinylprotonen zeigt.

Ähnlich dem Chinon **11** erhält man aus **17** nur ein Monoxim **25**, das mit Acetanhydrid/Pyridin unter Wasserabspaltung und Acetylierung ein Gemisch der *syn*- und *anti*-Chinonoximacetate **26** und **27** liefert. Durch katalytische Hydrierung des Gemisches entsteht das Dibenzopyron-Derivat **28** in einer Ausbeute von 90%, dessen NMR-Spektrum für die Protonen an C-1 und C-3 *meta*-Kopplung aufweist. Man kann das Gemisch der Stereoisomeren **26** und **27** durch Kristallisation in eine orangerote und tiefgelbe Form auftrennen.



	R'	R''
<b>17</b>	H	H
<b>18</b>	Ac	Ac
<b>19</b>	$\begin{array}{c} \diagdown \diagup \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	

	R'	R''	R'''
<b>20</b>	H	H	H
<b>21</b>	Ac	Ac	Ac
<b>22</b>	H	$\begin{array}{c} \diagdown \diagup \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	
<b>23</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \diagdown \diagup \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	

**25****26** (*syn*)  
**27** (*anti*)**28**

Aus **17** sollte ein Acetonid **19** erhältlich sein, das für die folgenden Reaktionsschritte vielleicht günstigere Eigenschaften haben könnte als das Ausgangsmaterial. Die Darstellung gelingt nach der Methode von *Claisen*<sup>12)</sup> mit Orthoameisensäure-äthylester, Toluolsulfonsäure als Katalysator und Aceton unter gelindem Erwärmen. Das Acetonid kristallisiert in blaßgelben Würfeln, sein NMR-Spektrum zeigt noch das Aufspaltungsschema des Ausgangsmaterials und zusätzlich zwei Singulets für die geminalen Methylgruppen.

Die Empfindlichkeit von **19** gegenüber Säure ist ebenso ausgeprägt wie bei **17**, schon durch Chromatographieren an Kieselgel wird quantitativ das Phenol **22** gebildet. Diese

<sup>12)</sup> L. Claisen, Ber. Deut. Chem. Ges. **29**, 1005 (1896).

Verbindung ist daher auch ein Nebenprodukt bei der Darstellung des Acetonids; ein zweites ist der durch Alkylierung von **22** mit Orthoameisensäure-äthylester entstandene Äthyläther **23**. Die Ausbeute an Acetonid **19** wechselt stark mit Reaktionsdauer und Temperatur, wir erreichten 78%.

#### Katalytische Hydrierung von **17** und **19** und andere Reduktionen

Bei der katalytischen Hydrierung des *cis*-Diols **17** mit Paladium-Kohle in Äthanol werden 2.3 Moläquiv. Wasserstoff bis zur Sättigung aufgenommen; der Wert ist unter normalen Bedingungen gut reproduzierbar. Das sehr schwer lösliche Hauptprodukt scheidet sich im Verlauf der Hydrierung ab und wird mit heißem Äthanol vom Katalysator abgelöst. Aus dem eingengten Filtrat fällt eine Verbindung  $C_{14}H_{12}O_7$  wieder quantitativ aus, deren Struktur **29** durch das UV-Spektrum mit dem bekannten Tetrahydrodibenzopyron-Chromophor<sup>13)</sup> und Bildung eines Triacetates **30** bestätigt wird. Die *cis*-Anordnung der drei OH-Gruppen läßt sich aus dem 100-MHz-NMR-Spektrum von **30** ablesen, dessen Proton an C-3 bei  $\delta$  5.60 ppm zu einem Quadruplett mit den Kopplungskonstanten 4.4 und 2.5 Hz aufgespalten ist.

Das *all-cis*-Triol **29** kann theoretisch zwei Acetonide bilden, doch liefert das Experiment nur eines in fast quantitativer Ausbeute, durch saure Hydrolyse wird das Ausgangsmaterial zurückerhalten. Zum gleichen Produkt gelangt man durch katalytische Hydrierung des Acetonids **19** oder durch dessen Reduktion mit Natriumboratan bzw. Diisobutylaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei  $-70^\circ\text{C}$ . Damit ist die Struktur **31** für das Acetonid gesichert; gleichzeitig wird die *cis*-Stellung der OH-Gruppe an C-2 von **29** und **31** erneut bestätigt, da der Katalysator wegen der raumfüllenden Isopropylidengruppe von **19** nur von der weniger behinderten Seite des Ringes angreifen kann.

Nach dem *Dreiding*-Modell von **31** wird der Ring C bei der Acetonidbildung in eine Quasi-Bootform umgewandelt, deren NMR-Spektrum keine wesentlichen Änderungen der Kopplungskonstanten zeigt, da die Winkel an C-2 und C-3 etwa erhalten bleiben. Zur Messung wird das in Chloroform gut lösliche Acetat **32** verwendet. Wegen Überlagerung von Signalen werden diese durch Zugabe von Europiumkomplex  $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ <sup>14)</sup> auseinandergezogen, bis die Kopplungskonstanten ablesbar sind. Die Komplexbildung erfolgt an der Acetatgruppe, wie aus der Verschiebung der Acetat- und Nachbar-Protonen hervorgeht. Von Interesse sind die Daten für 2-H bei  $\delta$  5.62 ppm als doppeltes Triplett mit den Kopplungskonstanten 9, 7 und 2.5 Hz und 3-H zentriert bei  $\delta$  4.84 ppm mit den Kopplungskonstanten 2.5 und 6 Hz.

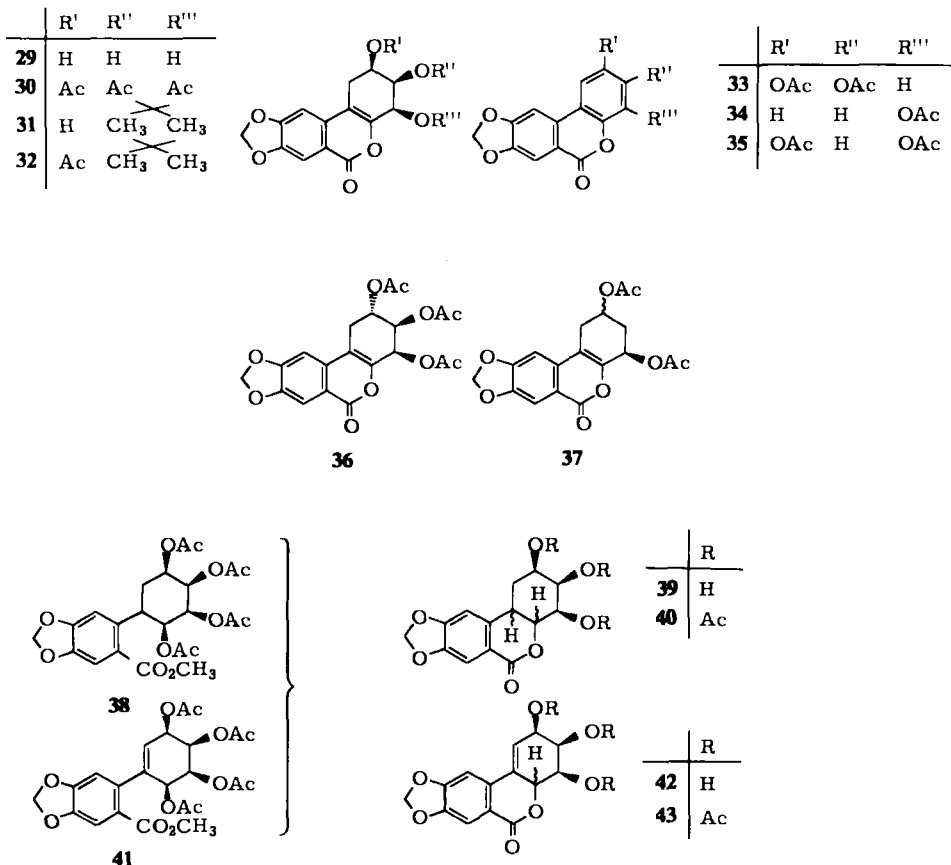
Die katalytische Hydrierung von **17** liefert das oben beschriebene Hauptprodukt **29** nur in einer Ausbeute von 50%, der Rest verbleibt als öliges Stoffgemisch, das auf Dünnschichtplatten schlechte Laufeigenschaften aufweist. Auch aus dem acetylierten Material lassen sich erst nach wiederholtem Chromatographieren an Kieselgel und Florisil reine Verbindungen isolieren.

Am interessantesten ist ein Triacetat, dessen UV- und Massenspektren mit den entsprechenden Spektren des Triacetates **30** übereinstimmen. Da die Stereochemie an den C-Atomen 3 und 4 bekannt ist, kann nur das Triacetat **36** mit *trans*-Stellung der Acetat-

<sup>13)</sup> Vgl. H. Daebel, Dissertation, Univ. Kiel 1965.

<sup>14)</sup> J. K. Sanders und D. H. Williams, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1970, 422.

gruppen an C-2 und C-3 vorliegen; die Ausbeute ist gering. Mit Hilfe der NMR-Spektren der Triacetate **30** und **36** haben wir zuerst die Stereochemie der OH-Gruppen im Narciclasin (**1**) durch Vergleich mit dem NMR-Spektrum von Isonarciclasin-tetraacetat (**4**) bewiesen<sup>1)</sup>.



Zwei weitere Nebenprodukte der katalytischen Hydrierung sind die Dibenzopyron-acetate der Strukturen **33** und **34**. Den größten Anteil an den Nebenprodukten hat mit etwa 15% ein schwer zu kristallisierender Stoff, dessen NMR-Spektrum außer vier Acetatgruppen noch das Signal der Methoxycarbonylgruppe bei  $\delta$  3.90 ppm aufweist; ihm wurde zunächst die Struktur **38** mit *all-cis*-Konfiguration der Acetatgruppen zugeschrieben, doch wurde später erkannt, daß es sich um ein Gemisch der nicht aufgetrennten Verbindungen **38** und **41** handeln müsse. Nach Umsetzung des Gemisches mit Ammoniak in Methanol entstehen die cyclisierten Verbindungen **39** und **42**, die sich durch ihre unterschiedliche Löslichkeit leicht trennen lassen. Zur Charakterisierung wurden die Acetate **40** und **43** dargestellt<sup>15)</sup>.

Mit Raney-Nickel in Äthanol wird **17** in einer Ausbeute von 63% zu **29** hydriert; hier findet man in der acetylierten Mutterlauge in geringer Menge das neue Diacetat **35**,

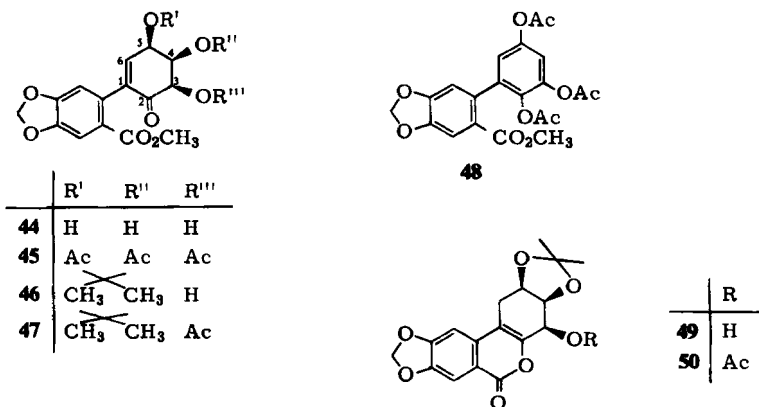
<sup>15)</sup> Die Untersuchung der Verbindungen **38**–**43** ist noch nicht abgeschlossen, über sie soll später ausführlich berichtet werden.

dessen Struktur aus dem NMR-Spektrum mit *meta*-Kopplung der Protonen an C-1 und C-3 ablesbar ist. Ein Reduktionsversuch von **17** mit Aluminiumamalgam in Dioxan, bei dem in der Steroidreihe aus  $\alpha$ -Ketolen *trans*-Dirole erhalten wurden<sup>16)</sup>, führt hier zu einem Stoffgemisch, aus dem nach Acetylierung nur ein Diacetat der Struktur **37** mit unbekannter Stereochemie an C-2 erhalten wurde.

Bei den beschriebenen Reduktionen ist die Verschiebung der Doppelbindung unter Bildung von Tetrahydrodibenzopyronen praktisch nicht vermeidbar, Ausnahmen sind die Strukturen **38** und **41**.

Die Hydrierungskurve von **17** zeigt unter den oben genannten Bedingungen mit Palladium-Kohle in Äthanol einen deutlichen Knick nach Verbrauch von 1.2 Moläquiv. Wasserstoff. Unterbricht man die Hydrierung an dieser Stelle und arbeitet auf, so findet man etwa 20% des bekannten Triols **29** und 40% einer leichter löslichen Dihydroverbindung<sup>17)</sup>. Nach den IR- und NMR-Spektren mit Methoxycarbonylgruppe und Enonsystem wird der neuen Verbindung die Struktur **44** zuerteilt, da der Angriff des Katalysators an der ferner stehenden Carbonylgruppe unter Bildung eines *cis*-Triols zu erwarten ist.

Auffallend ist die weite Verschiebung des vinylichen Protons bis  $\delta$  6.43 ppm und die Aufspaltung des Signals zu einem Triplett mit 2 Hz durch Kopplung mit den Protonen an C-4 und C-5. Die Verbindung liefert ein Triacetat **45**, bei dessen Darstellung als Nebenprodukt das Triacetat **48** durch Aromatisierung entsteht. Im NMR-Spektrum von **48** ist das Signal der Acetatgruppe in *o*-Stellung bis  $\delta$  2.01 ppm verschoben.



Aus den Mutterlaugen der partiellen Hydrierung werden nach Acetylierung die Verbindungen **33** und **36** in geringer Ausbeute gewonnen. Aus **44** wird durch Acetonierung nach *Claisen* nur ein einziges Acetonid erhalten; zur Kennzeichnung dient ein Monoacetat. Die Acetalbildung kann zwischen benachbarten oder 1,3-ständigen OH-Gruppen erfolgt sein. Bei der Reduktion des Acetals mit Natriumborant entsteht nicht die bekannte Verbindung **31**, sondern ein Isomeres mit abweichenden Spektren. Damit entfällt die auch mögliche Bildung des Acetonids zwischen den schon vor der partiellen Hydrierung

<sup>16)</sup> A. Butenandt und E. C. Schäffler, Z. Naturforsch. 1, 82 (1946).

<sup>17)</sup> Eine partielle Hydrierung von **19** gelingt nicht; bei vorzeitiger Unterbrechung wird nur **31** und Ausgangsmaterial gefunden.

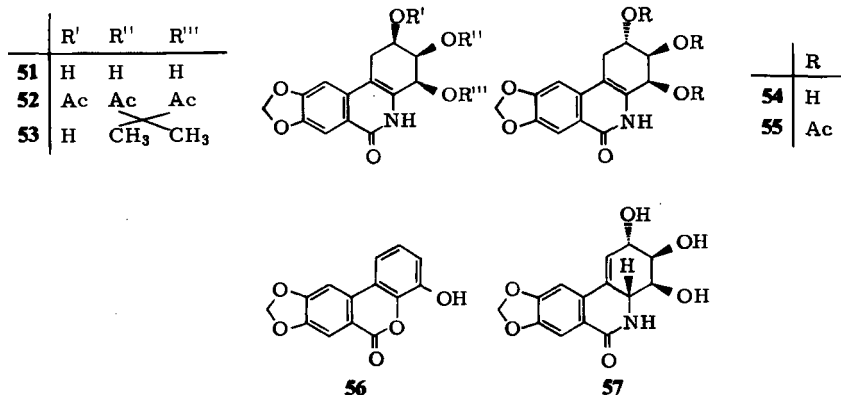


vorhandenen OH-Gruppen von **44**. Die Strukturzuordnung zugunsten der Formulierung **46**, bzw. **47** für das Acetat, wird nach Analyse der NMR-Spektren durch Verschiebung der Signale mit Europiumkomplex<sup>14)</sup> getroffen. In **47** erscheint das Signal des Protons am C-Atom der Acetatgruppe als Dublett bei  $\delta$  5.97 unmittelbar neben dem Singulett der Methylenedioxygruppe bei 6.03 ppm. Um die Zuordnung zu sichern, wird das Signal mit Europiumkomplex nach tieferem Feld verschoben. Es erscheint auch jenseits des Signals der Methylenedioxygruppe als Dublett, wodurch die Zuordnung zur Formulierung **47** gesichert ist.

Das aus **46** mit Natriumborantat erhaltene und mit **31** isomere Tetrahydrodibenzopyron erhält jetzt die Formel **49**, sein Acetat die Formel **50**.

#### Ammonolyse

Zum Abschluß der Versuchsreihe werden die oben beschriebenen Tetrahydrodibenzopyrone durch Ammonolyse in Tetrahydrophenanthridone umgewandelt. Der Austausch des Sauerstoffs gegen Stickstoff gelingt meist glatt mit alkoholischem Ammoniak bei gelindem Erwärmen in einer Bombe<sup>18)</sup>. Es war allerdings fraglich, ob das *cis*-Triol **29** die Austauschreaktion ohne Wasserabspaltung und Aromatisierung überstehen würde. Das Experiment verlief günstig, da sich **29** bei 40°C noch als völlig stabil erweist und sich fast quantitativ zum Tetrahydrophenanthridon-Derivat **51** umsetzen läßt. Der Einbau des Stickstoffs wird durch die Elementaranalyse und das Massenspektrum bestätigt. Die im IR-Spektrum des Ausgangsmaterials bei 1700 liegende Carbonylbande wandert nach  $1660\text{ cm}^{-1}$ ; besonders auffallend sind die Veränderungen im UV-Spektrum durch Feinaufspaltung der langwelligen Banden des Isocarboxtyril-Chromophors. Zur Charakterisierung werden wiederum das Triacetat **52** und Acetonid **53** bereitet.



Zur Darstellung von **51** kann auch das Triacetat **30** eingesetzt werden, da die Acetatgruppen bei der Ammonolyse gleichzeitig verseift werden. Das Verfahren ist für das nur in geringer Menge verfügbare Triacetat **36** wichtig, da direkt der Alkohol **54** in guter Ausbeute zugänglich ist; er wird durch ein Triacetat **55** charakterisiert. Beim Erhitzen von **30** in wäßrigem Bariumhydroxid entsteht dagegen das Dibenzopyron-Derivat **56**.

<sup>18)</sup> H. Daebel, Diplomarbeit, Univ. Kiel 1961, und K. Krohn, Diplomarbeit, Univ. Kiel 1968.

Um die Ausbeute an **54** zu erhöhen, haben wir versucht, in **31** die  $\beta$ -ständige OH-Gruppe an C-2 über das Tosylat zu epimerisieren. Die Umkehr ist nicht gelungen, da beim Erhitzen mit Kaliumacetat in Dimethylformamid wiederum **56** erhalten wurde. Die Verbindung **54** ist als optisch inaktives Isolycoricidin (Isomargetin) zu bezeichnen, allerdings ist die aktive Verbindung aus Lycoricidin (bzw. Margetin) (**57**) noch nicht dargestellt worden.

## B. ( $\pm$ )-Isonarciclasin

Um zum Narciclasin (**1**) oder Isonarciclasin (**3**) zu gelangen, muß das Ausgangsmaterial im eingangs skizzierten Synthesepfad eine Phenolgruppe (R = OH) tragen. Zwar erscheint die Einführung der Gruppe auch in einem späteren Syntheseschritt möglich (vgl. **11**  $\rightarrow$  **13**), doch bringt das Verfahren keinen Vorteil.

Als Ausgangsmaterial wurde zuerst das von *Dallacker*<sup>19)</sup> beschriebene Piperonylsäure-Derivat **58** eingesetzt. Bei der *Meerwein*-Reaktion<sup>5)</sup> erhält man das kristallisierte Chinon **63** erst nach chromatographischer Reinigung und nur in einer Ausbeute von 34%; es tritt in einer instabilen gelben und einer stabilen roten Modifikation auf. Bei der folgenden Hydroxylierung mit Osmiumtetroxid und Natriumchlorat bleibt das gebildete *cis*-Diol **66** in Lösung und wird nach Aufarbeitung als Harz isoliert. Das Rohprodukt enthält noch Osmium, das sich bei der anschließenden Hydrierung durch Desaktivierung des Palladium-Katalysators störend bemerkbar macht.

An Stelle von **58** haben wir dann das freie Phenol **61** und dessen Benzyläther **62** zur *Meerwein*-Reaktion eingesetzt. Den Vorschriften von *Dallacker*<sup>19)</sup> folgend lassen sich beide Verbindungen aus dem Benzyläther **59** durch Nitrierung zu **60** und Reduktion mit Palladium/Wasserstoff oder Eisen in guten Ausbeuten darstellen.

Die Diazoniumsalze aus **61** und **62** liefern mit *p*-Benzochinon die arylierten Chinone **64** und **65** in Ausbeuten von 24 und 68%. Danach sind bei der *Meerwein*-Reaktion freie Phenol-, aber auch Phenolacetat-Gruppen ungünstig; andererseits wird beim Benzyläther **62** mit höherer Ausbeute das arylierte Chinon **65** nicht mehr kristallin erhalten.

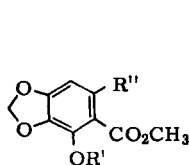
Die Hydroxylierung von **64** führt in guter Ausbeute zum kristallinen *cis*-Diol **67**, dessen Struktur durch Analyse und Spektren belegt ist; verlängerte Reaktionszeiten vermindern hier die Ausbeute.

Da das zur Benzyläther-Reihe gehörige *cis*-Diol **68** nur als Harz anfällt, wird zur katalytischen Hydrierung das leichter zu reinigende *cis*-Diol **67** eingesetzt. Die Wasserstoffaufnahme bis zur Sättigung verläuft wie bei **17** beschrieben und liefert als Hauptprodukt das *all-cis*-Triol **69** mit freier Phenolgruppe. Aus **68** wird nach Hydrogenolyse der Benzyläthergruppe ebenfalls **69** gebildet. Die Verbindung wird zur Charakterisierung in das Tetraacetat **70** und das Acetonid **71** übergeführt. Auch hier werden aus der Mutterlauge von **69** nach Acetylierung und Chromatographieren das epimere Tetraacetat **72** und das aromatisierte Triacetat **73** in geringen Ausbeuten gewonnen.

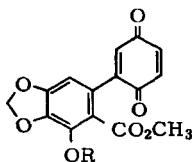
Das NMR-Spektrum von **72** stimmt weitgehend mit dem des Isonarciclasintetraacetates (**4**) überein, während das von **70** Abweichungen zeigt. Mit Hilfe dieser Verbindungen konnten wir erneut die relative Konfiguration des Isonarciclasins (**3**) und damit auch die des Narciclasins (**1**) beweisen<sup>2)</sup>.

<sup>19)</sup> *F. Dallacker*, Liebigs Ann. Chem. **633**, 23 (1960).

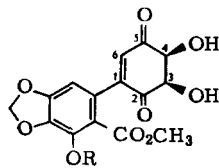
Im letzten Schritt der Synthese werden mit Ammoniak wie oben beschrieben die Tetrahydrodibenzopyrone in Tetrahydrophenanthridone umgewandelt. Aus der in größerer Menge vorliegenden Verbindung **69** erhält man sehr schwer lösliche Kristalle, die sich oberhalb von 300°C zersetzen ohne zu schmelzen, sie werden in ein Tetraacetat und ein Acetonid übergeführt. Die IR-Spektren der drei Verbindungen weichen von denen des Isonarciclasins (**3**) und seiner Derivate **4** und **6** ab. Danach liegt *racem.* 2-Epi-isonarciclasin (**74**) mit den Derivaten **75** und **76** vor. Im Gegensatz hierzu wird aus **72** *racem.* Isonarciclasin (**77**) gewonnen, dessen IR-Spektrum mit dem des optisch aktiven Isonarciclasins (**3**) völlige Übereinstimmung zeigt.



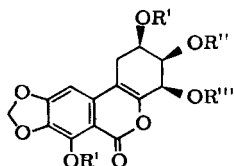
	R'	R''
<b>58</b>	Ac	NH <sub>2</sub>
<b>59</b>	Bz	H
<b>60</b>	Bz	NO <sub>2</sub>
<b>61</b>	H	NH <sub>2</sub>
<b>62</b>	Bz	NH <sub>2</sub>



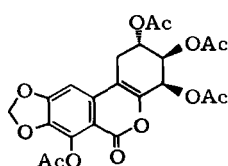
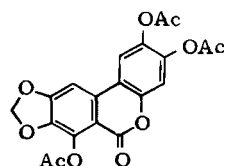
	R
<b>63</b>	Ac
<b>64</b>	H
<b>65</b>	Bz



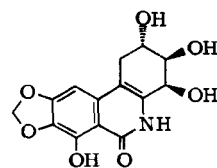
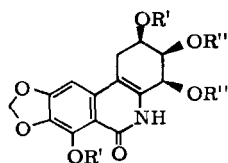
	R
<b>66</b>	Ac
<b>67</b>	H
<b>68</b>	Bz



	R'	R''	R'''
<b>69</b>	H	H	H
<b>70</b>	Ac	Ac	Ac
<b>71</b>	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	

**72****73**

	R'	R''	R'''
<b>74</b>	H	H	H
<b>75</b>	Ac	Ac	Ac
<b>76</b>	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	

**77**

(+)-Isonarciclasin

Mit der Totalsynthese von **77** ist indirekt auch der Beweis für die Struktur und Konfiguration des Narciclasins (**1**) erbracht. Wegen der interessanten physiologischen Eigenschaften beansprucht die Synthese von **1** auch weiterhin unsere Aufmerksamkeit.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die stete Förderung unserer Arbeiten.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Kronach von Frau I. Beetz ausgeführt. Die DC- und PSC-Chromatogramme wurden an Kieselgel-G-Platten mit Chloroform/Methanol (CH/% M) durchgeführt; zur Sichtbarmachung diente UV-Licht und Joddampf:  $R_F$  10. UV: RPQ 20A der Fa. Zeiss, Äthanol in nm (lg  $\epsilon$ ); IR: Gitterspektrometer 421 der Fa. Perkin-Elmer, KBr in  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-NMR}$ : Varian-A60  $\delta$  (ppm) mit TMS = 0 als innerem Standard. MS: Atlas CH4 mit Festkörperionenquelle bei 70eV,  $m/e$  (% relative Intensität).

2-(2-Methoxycarbonyl-4,5-methylenedioxyphenyl)-*p*-benzochinon (**11**): 6.00 g (30 mmol) 6-Aminopiperonylsäure-methylester<sup>20</sup> werden in 10 ml 5 N HCl suspendiert und unter Eiskühlung mit 2.5 g Natriumnitrit in 5 ml Wasser diazotiert. Nach Zerstörung des überschüss. Nitrits mit Wasserstoff wird das Filtrat in eine Suspension aus 3.25 g (33 mmol) *p*-Benzochinon und 5 g Natriumhydrogencarbonat in 100 ml Wasser unter starkem Rühren eingetropft. Unter Aufschäumen scheidet sich ein orangegelber Niederschlag ab, der nach einer Stunde abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen wird. Aus Methanol/Chloroform kristallisieren dunkelgelbe Kristalle vom Schmp. 173–174°C, Ausb. 7.66 g (87%); DC (CH/3% M):  $R_F$  = 9.3.

IR: 1703 (C=O Ester) und 1670 (C=O Chinon). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  227 (4.57), 252 sh, 300 sh, 398 (3.15);  $\lambda_{\text{min}}$  345 (1.97). – NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 3'-H 7.57 s, 6'-H 6.76 s, 5-,6-H, 6.95–6.80 m, 3-H 6.68 d ( $J_{3,5}$  2.5 Hz),  $\text{OCH}_2\text{O}$  6.16 s,  $\text{OCH}_3$  3.90 s. – MS:  $M^+$  286 (100), 243 (34), 227 (20), 199 (36), 187 (10), 172 (15), 86 (19).

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$  (286.2) Ber. C 62.94 H 3.52 Gef. C 62.80 H 3.57

Monoxim (**14**): Hellgelber Niederschlag aus Äthanol/Wasser (9:1), Zers. ab 290°C, Ausb. 87.5%; DC (CH/2% M):  $R_F$  = 2.6. – IR: 3200–2800 (OH), 1720 (Ester), 1630 (Chinon). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  225 (4.36), 302 (4.26);  $\lambda_{\text{min}}$  246 (3.94).

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_6$  (301.3) Ber. C 59.80 H 3.68 N 4.65 Gef. C 60.06 H 3.70 N 4.55

Monosemicarbazon (**15**): Aus Äthanol orangefarbene Nadeln vom Schmp. 265–266°C, Ausb. 77%; DC (CH/2% M):  $R_F$  = 2.2.

IR: 3460, 3370, 3320 (NH,  $\text{NH}_2$ ). – NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO): 3-H 8.86 d ( $J_{3,5}$  = 2.5 Hz), 6'-H 8.15 s, 5-H 7.95 dd ( $J_{5,6}$  = 9 und  $J_{3,5}$  = 2.5 Hz), 3'-H 7.63 s, 6-H 7.51 d ( $J_{5,6}$  = 9 Hz),  $\text{OCH}_2\text{O}$  6.37 s.

### 2-Hydroxy-8,9-methylenedioxydibenzo[*b,d*]pyran-6-on (**12**)

a) 250 mg (0.87 mmol) **11** werden in 50 ml Äthanol mit 10proz. Palladium-Kohle und Wasserstoff geschüttelt. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme (20 ml in 30 min) fallen aus der zum Sieden erhitzten und filtrierten Lösung nach Einengen farblose Nadeln vom Schmp. 284 bis 285°C aus, Ausb. 215 mg (96%); DC (CH/4% M):  $R_F$  = 5.6; UV-Fluoreszenz weiß.

IR: 3380 (OH), 1700 (C=O). – UV:  $\lambda_{\text{max}}$  224 (4.38), 247 (4.45), 259 (4.47), 277 sh, 320 (3.97), 350 sh;  $\lambda_{\text{min}}$  232 (4.28), 251 (4.44), 268 (3.68). – NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO): 10-H 7.78 s, 7-H 7.55 s, 1-H 7.53 d ( $J_{1,3}$  = 3 Hz), 4-H 7.25 d ( $J_{3,4}$  = 9 Hz), 3-H 6.97 dd ( $J_{1,3}$  = 3 und  $J_{3,4}$  = 9 Hz),  $\text{OCH}_2\text{O}$  6.27 s. – MS:  $M^+$  256 (100).

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_5$  (256.2) Ber. C 65.63 H 3.15 Gef. C 65.94 H 3.41

b) 100 mg (0.35 mmol) **11** werden in 5 ml Äthanol bei 40°C mit überschüss. Natriumborantat reduziert; die orangefarbene Lösung entfärbt sich und scheidet 87 mg **12** ab; Ausb. 97%.

<sup>20</sup> F. Oertly und A. Pictet, Ber. Deut. Chem. Ges. **43**, 1337 (1910).

c) 1.00 g (3.5 mmol) **11** wird in einer Glasbombe in 30proz. methanolischem Ammoniak einen Tag bei 50°C und 3 weitere Tage bei Raumtemp. aufbewahrt. Man saugt die braune Fällung ab und gewinnt durch Sublimation i. Hochvak. 450 mg **12** in farblosen Kristallen; Ausb. 50%.

**12-Acetat**: Schmp. 234–235°C (aus Chloroform/Methanol). – MS:  $M^+$  298 (18), 156 (100). – UV:  $\lambda_{\max}$  247 (4.60), 254 (4.62), 310 (4.08), 317 sh, 338 sh. – IR: 1760, 1730 (C=O). – NMR ( $[D_6]$ DMSO): OAc 2.33 s.

$C_{16}H_{10}O_6$  (298.3) Ber. C 64.43 H 3.38 Gef. C 64.48 H 3.58

**2-(2-Methoxycarbonyl-4,5-methylenedioxy-3-nitrophenyl)-p-benzochinon (13)**: 3.00 g (10.5 mmol) **11** werden in einer Mischung aus je 10 ml Eisessig und rauchender Salpetersäure 30 min gerührt, dabei steigt die Temp. von +10 auf +20°C an. Man gießt in Eiswasser, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus Methanol: gelbe Prismen vom Schmp. 168°C, Ausb. 1.64 g (47%); DC (CH/2% M):  $R_F = 7.4$ .

IR: 1740/1728 (C=O), 1660 (Chinon). – NMR ( $CDCl_3$ ): 6'-H 6.88 s, 6.86–6.73 m (3H), OCH<sub>2</sub>O 6.32 s, OCH<sub>3</sub> 3.74 s.

$C_{15}H_9NO_8$  (331.2) Ber. C 54.39 H 2.74 N 4.23 Gef. C 54.25 H 2.90 N 4.15

**2-Amino-8,9-methylenedioxydibenzo[b,d]pyran-6-on (16)**: 1.08 g (3.6 mmol) Monoxim **14** werden in 50 ml Dimethylformamid mit 10proz. Palladium-Kohle hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (190 ml) wird filtriert, das Filtrat i. Vak. eingengt und mit Methanol versetzt: Nadeln vom Schmp. 237–239°C, Ausb. 780 mg (84%). – MS:  $M^+$  255 (100). – UV:  $\lambda_{\max}$  250 (4.69), 289 (4.17), 325 (4.09), 353 sh. – IR: 3350 (NH<sub>2</sub>), 1700 (C=O).

$C_{14}H_9NO_4$  (255.3) Ber. C 65.88 H 3.55 N 5.49 Gef. C 65.92 H 3.56 N 5.29

**16-Acetat**: Schmp. 339°C (Zers.); DC (CH/5% M):  $R_F = 5.4$ . – IR: 3330 (NH), 1690 (C=O). – NMR ( $[D_6]$ DMSO): Acetyl 2.15 s.

**3r,4c-Dihydroxy-4',5'-methylenedioxy-2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydrobiphenyl-2'-carbonsäure-methylester (17)**: 5.72 g (20 mmol) **11** werden in 80 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Wasser mit 0.5 g Osmiumtetroxid und 2.5 g Natriumchlorat 2 Tage bei Raumtemp. gerührt. Man saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Methanol aus und suspendiert in 50 ml siedendem Chloroform, wobei 1.03 g nicht umgesetztes Ausgangsmaterial herausgelöst werden. Der Rückstand bildet feine gelbe Nadeln, die sich bei Erhitzen oberhalb von 170°C in eine farblose und sublimierbare Substanz umwandeln. Ausb. 4.37 g (83%). Zur Analyse wird aus DMF/Methanol umkristallisiert. DC (CH/8% M):  $R_F = 4.5$ ; stark gelbe UV-Fluoreszenz und Schwanzbildung durch Zers.

IR: 3300 (OH), 1721, 1700, 1680 (C=O). – UV:  $\lambda_{\max}$  225 (4.40), 267 sh, 304 (3.68), 338 (3.52). – NMR ( $[D_6]$ DMSO): 3'-H 7.47 s, 6'-H 7.03 s, 6-H 6.74 d ( $J_{4,6} = 1.6$  Hz), 3-H 4.70 d ( $J_{3,4} = 3.5$  Hz), 4-H 4.40 dd ( $J_{3,4} = 3.5$  und  $J_{4,6} = 1.6$  Hz). – MS:  $M^+$  320 (46), 259 (28), 233 (19), 232 (100), 231 (19), 215 (31), 175 (18), 173 (31), 149 (22), 97 (40), 83 (45).

$C_{15}H_{12}O_8$  (320.3) Ber. C 56.26 H 3.78 Gef. C 56.30 H 3.71

**Diacetat (18)**: Schmp. 164°C (aus Methanol). – NMR ( $CDCl_3$ ): 3'-H 7.53 s, 6'-H 6.79 s, 6-H 6.70 d ( $J_{4,6} = 1$  Hz), OCH<sub>2</sub>O 6.16 s, 3-H 6.13 d ( $J_{3,4} = 3.5$  Hz), 4-H 5.95 dd ( $J_{3,4} = 3.5$ ,  $J_{4,6} = 1$  Hz), OCH<sub>3</sub> 3.83 s, 2 × OAc 2.21, 2.19 s.

**Acetonid (19)**: Eine Suspension von 7.0 g (21.85 mmol) **17** in 300 ml absol. Aceton wird mit 15 ml Orthoameisensäure-äthylester und 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen filtriert man 3.0 g Ausgangsmaterial ab, engt das Filtrat ein, versetzt mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und schüttelt mit Chloroform aus. Aus der mit Wasser gewaschenen, getrockneten und stark eingengten Chloroformphase kristallisieren auf Zugabe

von Methanol im Kühlschrank 3.4 g Acetonid vom Schmp. 163–164°C, Ausb. 78%; DC (CH/2% M):  $R_F = 8.1$ .

UV:  $\lambda_{\max}$  226 (4.50), 265 sh, 303 (3.77), 345 sh. — IR: 1730, 1713, 1682 (C=O). — NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3'-H 7.52 s, 6'-H 6.76 s, OCH<sub>2</sub>O 6.13 s, 6-H 6.63 d ( $J_{4,6} = 1.5$  Hz), 3-H 5.25 d ( $J_{3,4} = 7$  Hz), 4-H 4.86 dd ( $J_{3,4} = 7$  und  $J_{4,6} = 1.5$  Hz), OCH<sub>3</sub> 3.80 s, 2 × CH<sub>3</sub> 1.48 s, 1.46 s.

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub> (360.3) Ber. C 60.00 H 4.48 Gef. C 59.97 H 4.53

2,3,4-Trihydroxy-8,9-methylenedioxydibenzo[b,d]pyran-6-on (20): 45.0 mg (0.17 mmol) 17 werden 20 min auf 220°C erhitzt, anschließend sublimiert man i. Hochvak. bei gleicher Temp. Das farblose Sublimat zersetzt sich >350°C ohne zu schmelzen, Ausb. 39 mg (96%); DC (CH/8% M):  $R_F = 0.6$ .

IR: 3580–3000 (OH), 1775 (C=O). — UV:  $\lambda_{\max}$  236 (4.39), 274 (4.27), 310 (4.17), 357 sh;  $\lambda_{\min}$  215 (4.39), 257 (4.18), 294 (4.11). — NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): 1-,7-H 7.58, 7.54 s, 10-H 7.08 s, 3 × OH 7.0 (breit), OCH<sub>2</sub>O 6.25 s. — MS: M<sup>+</sup> 288 (100).

C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub> (288.2) Ber. C 58.34 H 2.80 Gef. C 58.88 H 2.94

Triacetat (21): 340 mg (1.06 mmol) 17 werden 20 min auf 230°C erhitzt und anschließend mit 1 ml Acetanhydrid und 0.5 ml Pyridin acetyliert; Schmp. 245–246°C aus Methanol, Ausb. 294 mg (67%); DC (CH/2% M):  $R_F = 5.8$ ; UV-Fluoreszenz weiß.

IR: 1780, 1735 (C=O). — NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3 arom. H 7.71, 7.63, 7.31 s, OCH<sub>2</sub>O 6.17 s, OAc 2.41 s, 2 × OAc 2.32 s.

C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>10</sub> (414.3) Ber. C 57.98 H 3.41 Gef. C 57.60 H 3.28

2-Hydroxy-3,4-isopropylidendioxy-8,9-methylenedioxydibenzo[b,d]pyran-6-on (22): Eine Lösung von 200.0 mg (0.58 mmol) 19 in Chloroform/2% Methanol wird über eine Kieselgelsäule (15/1.5 cm) filtriert. Aus dem eingeeengten Filtrat fallen Kristalle vom Schmp. 320–322°C, Ausb. 113 mg (59%); DC (CH/2% M):  $R_F = 2.7$ .

IR: 3350 (OH), 1700 (C=O). — UV:  $\lambda_{\max}$  208 (4.49), 239 (4.78), 277 (4.29), 316 (4.25), 355 sh;  $\lambda_{\min}$  218 (4.42), 257 (4.12), 292 (4.11). — NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): 7-H 7.50 s, 10-H 7.47 s, 1-H 7.13 s, OCH<sub>2</sub>O 6.23 s, OH 5.15 breit, 2 × CH<sub>3</sub> 1.77 s.

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub> (328.3) Ber. C 62.20 H 3.68 Gef. C 62.18 H 3.88

22 wird auch als Nebenprodukt der Acetonierung von 17 gefunden.

Äthyläther (23): Zweites Nebenprodukt der Acetonierung von 17; Schmp. 244–245°C; DC (CH/2% M):  $R_F = 7.1$ . — MS: M<sup>+</sup> 356 (100). — IR: 1720 (C=O). — NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7-H 7.67 s, 10-H 7.33 s, 1-H 6.92 s, OCH<sub>2</sub>O 6.15 s, —O—CH<sub>2</sub>— 4.23 q, —CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 1.46 t, 2 × CH<sub>3</sub> 1.81 s.

2-Acetoxy-6-(2-methoxycarbonyl-4,5-methylenedioxyphenyl)-p-benzochinon (24): 140.0 mg (0.43 mmol) 17 und 100 mg Natriumacetat löst man in 1 ml Acetanhydrid und läßt 24 h bei Raumtemp. reagieren. Nach üblicher Aufarbeitung und mehrmaligem Umkristallisieren des Rohprodukts fallen aus Chloroform/Methanol rote Prismen vom Schmp. 168–169°C, Ausb. 68 mg (45%); DC (CH/2% M):  $R_F = 7.3$ .

IR: 1790, 1700, 1675 (C=O). — UV:  $\lambda_{\max}$  226 (4.72), 257 (4.42), 300 sh, 420 sh;  $\lambda_{\min}$  248 (4.41). — NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6'-H 6.74 s, 3'-H 7.53 s; 3-/5-H 6.69/6.65 jeweils d, ( $J = 1.5$  Hz), OCH<sub>2</sub>O 6.12 s, OCH<sub>3</sub> 3.77 s, OAc 2.36 s.

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>8</sub> (344.3) Ber. C 59.31 H 3.51 Gef. C 58.74 H 3.58

3r,4c-Dihydroxy-4',5'-methylenedioxy-5-oximino-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobiphenyl-2'-carbonsäuremethylester (25): 640.0 mg (2 mmol) 17 und 420 mg Hydroxylaminhydrochlorid werden in 10 ml Methanol und 1 ml Wasser 10 min auf dem Dampfbad erhitzt und die Lösung im Kühlschrank aufbewahrt. Es fallen Kristalle aus, die sich bei 152–153°C in eine hochschmelzende Verbindung umwandeln, Ausb. 590 mg (88%); DC (Essigester/5% M):  $R_F = 7.1$ .

IR: 3380 (breit, OH), 1710 (C=O). — UV:  $\lambda_{\max}$  225 (4.39), 266 (417), 310 sh;  $\lambda_{\min}$  251 (4.12). — MS:  $M^+$  335 (64), 317 (18), 303 (11), 286 (21), 285 (21), 273 (31), 258 (100), 257 (38), 230 (39).

$C_{15}H_{13}NO_8$  (335.3) Ber. N 4.18 Gef. N 4.17

2-Acetoxy-6-(2-methoxycarbonyl-4,5-methylenedioxyphenyl)-p-benzochinon-4-syn- und -anti-oximacetat (**26/27**): 300.0 mg (0.9 mmol) **25** werden mit 1 ml Acetanhydrid/0.5 ml Pyridin acetyliert. Das aus Methanol kristallisierte Rohprodukt (289 mg) besteht aus orangefarbenen und gelben Kristallen, die sich im DC nicht unterscheiden (CH/2% M):  $R_F = 2.7$ .

Durch fraktionierte Kristallisation fallen aus Chloroform/Methanol orangefarbene Nadeln vom Schmp. 190–192°C als Hauptprodukt. — MS:  $M^+$  401 (22), 359 (16), 317 (15), 300 (7), 286 (18), 285 (100) ( $M^+ - 2 \times \text{Keten} - \dot{N}HOH$ ). — UV:  $\lambda_{\max}$  226 (4.49), 274 sh; 297 (4.28), 420 (3.46);  $\lambda_{\min}$  250 (3.94), 390 (3.46). — IR: 1790, 1730/1716, 1660 (C=O). — NMR ( $CDCl_3$ ): 3'-H 7.52 s, 3-/5-H 7.51/7.25 — oder umgekehrt — d ( $J_{3,5} = 2.5$  Hz), 6'-H 6.72 s,  $OCH_2O$  6.11 s,  $OCH_3$  3.75 s, 2  $\times$  OAc 2.32 s.

$C_{19}H_{15}NO_9$  (401.3) Ber. C 56.86 H 3.77 N 3.49 Gef. C 56.83 H 3.80 N 3.42

Aus der Mutterlauge gelbe Nadeln vom Schmp. 159°C. Das UV-Spektrum zeigt im Vergleich mit dem vorstehenden Isomeren ab 380 nm schwächere Absorption,  $\lambda_{\max}$  420 nm fehlt. — NMR ( $CDCl_3$ ): 3'-H 7.53 s, 3-/5-H 7.56/7.21 — oder umgekehrt — d ( $J_{3,5} = 2.5$  Hz), 6'-H 6.74 s,  $OCH_2O$  6.12 s,  $OCH_3$  3.76 s, 2  $\times$  OAc 2.32 s.

4-Acetoxy-2-amino-8,9-methylenedioxydibenzo[b,d]pyran-6-on (**28**): 100.0 mg des Isomerenmischens **26/27** werden in 10 ml DMF mit 10proz. Pd-Kohle hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird die filtrierte Lösung i. Vak. eingengt und mit Methanol versetzt. Nach mehrtägigem Aufbewahren im Kühlschrank erhält man Kristalle vom Schmp. 212–214°C. Ausb. 70 mg (90%); DC (CH/2% M):  $R_F = 4.1$ .

IR: 3500–3150 ( $NH_2$ ), 1720 (C=O). — UV:  $\lambda_{\max}$  208 (4.41), 249 (4.70), 291 (4.12), 330 sh, 360 sh;  $\lambda_{\min}$  216 (4.37), 272 (3.97). — NMR ( $[D_6]DMSO$ ): 7-/10-H 7.76/7.62 — oder umgekehrt — s, 1-H 7.28 d ( $J_{1,3} = 2.2$  Hz), 3-H 6.70 d ( $J_{1,3} = 2.2$  Hz),  $OCH_2O$  6.32 s,  $NH_2$  5.28 breit, OAc 2.39 s.

#### Katalytische Hydrierung des Endions 17

a) 980.0 mg (3 mmol) **17** werden in 500 ml Äthanol suspendiert und mit 10proz. Pd-C-Katalysator und Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme ist nach 155 ml (2.3 Moläquiv.) beendet. Man filtriert und kocht den Filtrückstand mit 1.5 Liter siedendem Äthanol aus. Nach Einengen der Filtrate kristallisiert das Triol **29**, Ausb. 490 mg (50%).

Die Mutterlauge wird i. Vak. abgedampft und das zurückbleibende Harz (520 mg) mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert. Aus dem harzigen Rohprodukt kristallisiert aus Methanol das Diacetat **33**, Ausb. 52.5 mg (4.9%). Die Mutterlauge wird i. Vak. erneut abgedampft und an Kieselgel mit dem Laufmittel CH/1% M in zwei Fraktionen aufgetrennt: 131 mg Kristalle und 274 mg Harz. Beide Fraktionen werden an Florisil mit dem gleichen Laufmittel weiter gereinigt. Die kristalline Fraktion liefert das Monoacetat **34**, Ausb. 50 mg (5.6%) und das Triacetat **36**, Ausb. 40.5 mg (3.2%). Aus der harzigen Fraktion wird ein Gemisch **38** + **41** mit dem Schmp. 204°C erhalten<sup>15)</sup>.

b) 780.0 mg (2.4 mmol) **17** werden in 300 ml Methanol suspendiert und mit neutralgewaschenem Raney-Nickel hydriert, dabei werden 84 ml Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert, wäscht den Katalysator mit 1 Liter siedendem Methanol und engt das Filtrat ein: es kristallisiert das Triol **29**, Ausb. 413 mg (63%).

Der Rückstand der Mutterlauge wird acetyliert und das acetylierte Produkt an Kieselgel mit dem Laufmittel CH/2% M chromatographiert. Man gewinnt das Diacetat **35**, Ausb. 63 mg (7.3%).

*2r,3c,4c-Trihydroxy-8,9-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydrodibenzo[b,d]pyran-6-on (29)*: Schmp. 265–266°C, DC (Essigester/20% Äther/H<sub>2</sub>O gesättigt):  $R_F = 6.4$ , weiße UV-Fluoreszenz.

MS:  $M^+$  292 (100), 278 (9)  $M^+ - H_2O$ , 256 (16)  $M^+ - 2H_2O$ , 232 (75)  $M^+ - HO-CH=CH-OH$ , 203 (75)  $m/e$  232 –  $\dot{C}H=O$ . – UV:  $\lambda_{max}$  242 (4.58), 258 (4.30), 274 (3.73), 286 (3.80), 297 (3.77), 333 (3.69), 348 sh. – IR: 3310 (breit OH), 1700 (C=O). – NMR ([D<sub>6</sub>]-DMSO): 7-H 7.53 s, 10-H 7.15 s, OCH<sub>2</sub>O 6.27 s, m bei 5.30–4.87 (3OH), 4.45 (2H), 3.90 (2H), 2.75 (1H).

*Triacetat (30)*: Schmp. 206–208°C aus Methanol, Ausb. 97%; DC (CH/1% M):  $R_F = 4.2$ , weiße UV-Fluoreszenz.

UV:  $\lambda_{max}$  242 (4.56), 258 sh, 287 (3.74), 298 (3.75), 328 (3.66), 347 sh;  $\lambda_{min}$  270 (3.57), 294 (3.72), 310 (3.57). – IR: 1750, 1715 (C=O). – NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7-H 7.64 s, 10-H 6.85 s, OCH<sub>2</sub>O 6.13 s, 4-H 6.06 d ( $J_{3,4} = 4.4$  Hz), 3-H 5.60 dd ( $J_{2,3} = 2.5$ ,  $J_{3,4} = 4.4$  Hz), 2-H 5.37 tt ( $J_{1a,2} = 8$ ,  $J_{1b,2} = 6$ ,  $J_{2,3} = 2.5$  Hz), 1a-H, 1b-H 2.95 breit d, OAc 2.10 s, 2 × OAc 2.08 s.

$C_{20}H_{18}O_{10}$  (418.4) Ber. C 57.42 H 4.34 Gef. C 57.55 H 4.52

*2,3-Diacetoxy-8,9-methylendioxydibenzo[b,d]pyran-6-on (33)*: Schmp. 270–271°C aus Methanol; DC (CH/2% M):  $R_F = 7.5$ , weiße UV-Fluoreszenz.

UV:  $\lambda_{max}$  224 (4.46), 238 sh, 249 (4.67), 255 (4.71), 281 sh, 310 (4.21);  $\lambda_{min}$  227 (4.46), 251 (4.66), 270 (3.83). – IR: 1780, 1725 (C=O). – NMR ([D<sub>6</sub>]-DMSO): 10-H 8.39 s, 1-H 8.07 s, 7-H 7.73 s, 4-H 7.57 s, OCH<sub>2</sub>O 6.42 s, 2 × OAc 2.38/2.37 s.

$C_{18}H_{12}O_8$  (356.3) Ber. C 60.68 H 3.39 Gef. C 60.74 H 3.58

*4-Acetoxy-8,9-methylendioxydibenzo[b,d]pyran-6-on (34)*: Schmp. 223°C aus Methanol; DC (CH/2% M):  $R_F = 8.3$ , weiße UV-Fluoreszenz.

UV:  $\lambda_{max}$  249 (4.56), 256 (4.59), 290 sh, 305 (4.02), 315 sh, 324 sh, 337 sh;  $\lambda_{min}$  252 (4.55), 270 (3.67). – IR: 1745, 1706 (C=O). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1-H 7.74 dd ( $J_{1,2} = 6$ ,  $J_{1,3} = 3$  Hz), 10-H 7.68 s, 7-H 7.42 s, 2-/3-H 6.25 m, OCH<sub>2</sub>O 6.16 s, OAc 2.42 s.

*2r,3t,4t-Triacetoxy-8,9-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydrodibenzo[b,d]pyran-6-on (36)*: Schmp. 243–244°C aus Methanol; DC (CH/2% M):  $R_F = 7.0$ , weiße UV-Fluoreszenz.

IR: 1750, 1713 (C=O). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7-H 7.68 s, 10-H 6.86 s, OCH<sub>2</sub>O 6.17 s, Dubletts oder Multipletts 6.13 (1H), 5.63–6.33 (2H), 3.18 (1H), 2.72 (1H), 3 × OAc 2.13, 2.12, 2.05 s.

$C_{20}H_{18}O_{10}$  (418.4) Ber. C 57.42 H 4.34 Gef. C 57.58 H 4.45

*2,4-Diacetoxy-8,9-methylendioxydibenzo[b,d]pyran-6-on (35)*: Schmp. 255–256°C aus Chloroform/Methanol; DC (CH/2% M):  $R_F = 8.0$ , weiße UV-Fluoreszenz.

UV (qualitativ):  $\lambda_{max}$  248, 257, 292 sh, 308, 315 sh, 338 sh;  $\lambda_{min}$  252, 271. – IR: 1780, 1750, 1720 (C=O). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): 10-H 7.83 s, 1-H 7.63 d ( $J_{1,3} = 2.5$  Hz), 7-H 7.46 s, 3-H 7.16 d ( $J_{1,3} = 2.5$  Hz), OCH<sub>2</sub>O 6.24 s, 2 × OAc 2.47, 2.39 s.

$C_{18}H_{12}O_8$  (356.3) Ber. C 60.68 H 3.39 Gef. C 60.62 H 3.40

*2ξ,4β-Diacetoxy-8,9-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydrodibenzo[b,d]pyran-6-on (37)*: 320.0 mg (1 mmol) 17 werden mit 3 g Aluminiumamalgam in 10 ml feuchtem Dioxan bei Raumtemp. 1.5 h gerührt. Man erhält ein kristallines Gemisch (140 mg), aus dem nach Acetylierung und mehrfachem Umkristallisieren aus Aceton ein Diacetat vom Schmp. 225–226°C erhalten wird, Ausb. 60 mg; DC (CH/2% M):  $R_F = 6.2$ , weiße UV-Fluoreszenz.

UV:  $\lambda_{max}$  242 (4.64), 258 sh, 287 (3.84), 298 (3.84), 328 (3.77), 348 sh;  $\lambda_{min}$  270 (3.73), 292 (3.83), 310 (3.73). – IR: 1730 (breit C=O). – NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7-H 7.67 s, 10-H 6.87 s, OCH<sub>2</sub>O 6.13 s, mc bei 5.83 (4-H), 5.28 (2-H), 2.88 (1-H<sub>2</sub>), 2.38 (3-H<sub>2</sub>), 2 × OAc 2.13, 2.07 s.

$C_{18}H_{16}O_8$  (360.3) Ber. C 60.00 H 4.48 Gef. C 60.32 H 4.51



*2r-Hydroxy-3,4c-isopropylidendioxy-8,9-methyldendioxy-1,2,3,4-tetrahydrodibenzo[b,d]pyran-6-on (31)*

a) 55.0 mg (0.19 mmol) **29** werden in 5 ml Aceton, 1 ml Orthoameisensäure-äthylester und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure 20 min auf dem Dampfbad erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält aus Methanol Kristalle vom Schmp. 271°C. Ausb. 63 mg (99%), DC (CH/3% M):  $R_F = 2.7$ , weiße UV-Fluoreszenz.

MS:  $M^+$  332 (100), 257 (74), 217 (17), 204 (77). — UV:  $\lambda_{\max}$  242 (4.53), 258 sh, 287 (3.78), 297 (3.78), 330 (3.66), 350 sh;  $\lambda_{\min}$  271 (3.66), 292 (3.75), 311 (3.62). — IR: 3425 (OH), 1700 (C=O). — NMR (100 MHz, [D<sub>5</sub>]Pyridin): 7-H 7.74 s, 10-H 7.10 s, OCH<sub>2</sub>O 6.08 s, 4-H 5.05 d ( $J_{3,4} = 6$  Hz), 3-H 4.84 dd ( $J_{2,3} = 2.5$ ,  $J_{3,4} = 6$  Hz), 2-H 4.32 m, 1a-, 1b-H 3.04 d, 2 × CH<sub>3</sub> 1.40, 1.33 s.

$C_{17}H_{16}O_7$  (332.3) Ber. C 61.44 H 4.85 Gef. C 61.40 H 4.84

b) 23.0 mg (0.064 mmol) **19** werden in 25 ml Äthanol mit 10proz. Pd-Kohle hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme (2.51 ml) wird wie üblich aufgearbeitet. Man gewinnt 16 mg Ketal **31** (Ausb. 60%).

c) 36.0 mg (0.1 mmol) **19** werden in 5 ml Äthanol suspendiert und mit 50 mg Natriumboranat reduziert. Nach 15 min ist die Suspension unter Entfärbung verschwunden. Nach Zugabe von 2 ml Wasser fallen 18 mg Ketal **31** aus (Ausb. 54%).

d) Eine Lösung von 720.0 mg (2 mmol) **19** in 30 ml absol. THF wird unter N<sub>2</sub> bei -70°C mit 8 ml einer 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in *n*-Hexan versetzt. Nach 5 h zersetzt man mit Methanol, dem 0.2 ml Wasser zugefügt wurden, und saugt nach 2 h das abgeschiedene Aluminiumhydroxid ab. Nach Einengen des Filtrats und Zugabe von wenig Methanol kristallisieren 375 mg Ketal **31** (Ausb. 58%).

*Acetat (32):* Schmp. 190–191°C aus Methanol, Ausb. 93%; DC (CH/2% M):  $R_F = 6.9$ , weiße UV-Fluoreszenz.

UV:  $\lambda_{\max}$  241 (4.53), 258 sh, 287 (3.71), 330 (3.65), 348 (sh);  $\lambda_{\min}$  270 (3.62), 293 (3.71), 310 (3.58). — IR: 1787, 1715 (C=O). — NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7-H 7.68 s, 10-H 6.90 s, OCH<sub>2</sub>O 6.14 s, 3-H 4.67 dd ( $J_{2,3} = 2.5$  und  $J_{3,4} = 6$  Hz), Multipletts 5.37–4.95 (2H), 3.0–2.7 (1-H<sub>2</sub>), OAc 2.20 s, 2 × CH<sub>3</sub> 1.46, 1.33 s. Nach Zugabe von 20 mg Eu(DPM)<sub>3</sub><sup>14)</sup>: 7-H 7.83 s, 10-H 6.97 s, OCH<sub>2</sub>O 6.18 s, 2-H 5.62 tt ( $J_{1a,2} = 9$ ,  $J_{1b,2} = 7$ ,  $J_{2,3} = 2.5$  Hz), 4-H 5.08 d breit ( $J_{3,4} = 6$ ,  $J_{2,4} = 1.2$  Hz), 3-H 4.84 dd ( $J_{2,3} = 2.5$ ,  $J_{3,4} = 6$  Hz), 1a,1b-H 3.17–2.98 d breit, OAc 2.47 s, 2 × CH<sub>3</sub> 1.50, 1.38 s.

*31-p-Toluolsulfonat:* Schmp. 142°C (aus Methanol). — NMR: 4 arom. H 7.83 und 7.34 dd ( $J = 8$  Hz), Ar-CH<sub>3</sub> 2.46 s, 7-H 7.58 s, 10-H 6.74 s, OCH<sub>2</sub>O 6.10 s, mc 4.85 (2-, 4-H), mc 2.87 (1a-, 1b-H), 3-H 4.49 dd ( $J_{2,3} = 2.5$ ,  $J_{3,4} = 6$  Hz), 2 × CH<sub>3</sub> 1.33, 1.26 s.

*3r,4c,5c-Trihydroxy-4',5'-methyldendioxy-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobiphenyl-2'-carbonsäure-methylester (44):* 10.00 g (31.3 mmol) **17** werden in 500 ml Äthanol mit 300 mg 10proz. Pd-Kohle bis zur Aufnahme von 0.9 l (1.2 Moläquiv.) Wasserstoff hydriert. Man arbeitet wie oben beschrieben auf und erhält nach Einengen der Lösung eine feinkristalline Fällung, in der zwei Stoffe vorliegen: DC (Essigester/10% Äther/Wasser gesätt.) mit  $R_F = 6.3$  und 7.7. Der stärker polare Stoff ist das Triol **29**, der weniger polare wird durch Ansprühen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz als Keton erkannt.

Zur Trennung löst man das Gemisch in 20 ml DMF, filtriert und verdünnt mit 20 ml Äthanol, es fällt dann **29** quantitativ aus, Ausb. 2.41 g (20.5%). Die Mutterlauge wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand in Methanol gelöst. Nach Aufbewahren im Kühlschrank gewinnt man das Keton, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 205–206°C schmilzt, Ausb. 3.94 g (40%).

UV:  $\lambda_{\max}$  225 (4.49), 265 sh, 300 (3.82);  $\lambda_{\min}$  282 (3.71). — IR: 3460 (OH), 1700, 1690 (C=O). — NMR ( $[D_6]$ DMSO): 3'-H 7.30 s, 6'-H 6.74 s, 6-H 6.43 t ( $J_{4,6} = J_{5,6} = 2$  Hz), OCH<sub>2</sub>O 6.16 s, m 6.1–5.53 (6H), OCH<sub>3</sub> 3.65 s.

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>8</sub> (322.3) Ber. C 55.90 H 4.38 Gef. C 55.92 H 4.43

Nach Abtrennung von **29** und **44** wird aus der acetylierten Mutterlauge durch Chromatographieren an Kieselgel das Diacetat **33** (220 mg) und das Triacetat **36** (100 mg) gewonnen.

**Triacetat (45)**: Man läßt 1.00 g (3.1 mmol) **44** in 10 ml Acetanhydrid und 5 ml Pyridin bei Raumtemp. 12 h reagieren, gießt das Gemisch in eiskalte 2 N HCl und schüttelt mit Chloroform aus. Nach üblicher Aufarbeitung fallen aus Methanol farblose Schuppen vom Schmp. 223°C, Ausb. 1.12 g (81%), DC (CH<sub>2</sub>% M):  $R_F = 5.1$ .

UV:  $\lambda_{\max}$  224 (4.51), 264 (3.81), 298 sh;  $\lambda_{\min}$  255 (3.81), 281 (3.67). — IR: 1755, 1713 (C=O). — NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3'-H 7.46 s, 6'-H 6.71 s, 6-H 6.36 t ( $J_{5,6}$  und  $J_{4,6} = 2$  Hz), OCH<sub>2</sub>O 6.06 s, m 6.15 bis 5.8 (3H), OCH<sub>3</sub> 3.76 s, 3 × OAc 2.16, 2.11, 2.10 s.

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>11</sub> (448.4) Ber. C 56.25 H 4.50 Gef. C 56.14 H 4.68

Aus der Mutterlauge von **45** fällt das Triacetat **48**, Ausb. 122 mg (9%).

**2,3,5-Triacetoxy-4',5'-methylendioxybiphenyl-2'-carbonsäure-methylester (48)**: Schmp. 181°C aus Chloroform/Methanol. — MS: M<sup>+</sup> 428 (11), 249 (100). — UV (qualitativ):  $\lambda_{\max}$  220, 272, 295 sh;  $\lambda_{\min}$  255. — IR: 1773, 1697 (C=O). — NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3'-H 7.40 s, 6'-H 6.74 s, OCH<sub>2</sub>O 6.06 s, OCH<sub>3</sub> 3.63 s, 6-H 7.06 d ( $J_{4,6} = 2.5$  Hz), 4-H 6.93 d ( $J_{4,6} = 2.5$  Hz), 3 × OAc 2.26, 2.20, 2.01 s.

**3r-Hydroxy-4,5c-isopropylidendioxy-4',5'-methylendioxy-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobiphenyl-2'-carbonsäure-methylester (46)**: 1.00 g (3.1 mmol) **44** werden wie oben beschrieben in das Acetonid übergeführt: aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 193°C, Ausb. 0.74 g (66%); DC (CH<sub>2</sub>% M):  $R_F = 5.8$ .

IR: 3430, 3370 (OH), 1700 (C=O). — NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3'-H 7.47 s, 6'-H 6.65 s, 6-H 6.34 t ( $J_{4,6} = J_{5,6} = 2.5$  Hz), OCH<sub>2</sub>O 6.05 s, m 5.01–4.90 (2H), m 4.88–4.75 (1H), OCH<sub>3</sub> 3.73 s, OH 3.69 d ( $J = 4$  Hz), austauschbar mit D<sub>2</sub>O, 2 × CH<sub>3</sub> 1.42 s.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub> (362.3) Ber. C 59.67 H 5.01 Gef. C 59.86 H 4.79

**Acetat (47)**: Schmp. 147°C aus Methanol, Ausb. 90%. — NMR: 3'-H 7.41 s, 6'-H 6.60 s, OCH<sub>2</sub>O 6.03 s, OCH<sub>3</sub> 3.79 s, 6-H 6.35 t ( $J_{4,6} = J_{5,6} = 2.5$  Hz), 3-H 5.97 d ( $J_{3,4} = 4$  Hz), m 5.18–4.75 (2H), OAc 2.38 s, 2 × CH<sub>3</sub> 1.49 s.

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>9</sub> (404.4) Ber. C 59.41 H 4.99 Gef. C 59.00 H 4.87

**4c-Hydroxy-2,3r-isopropylidendioxy-8,9-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydrodibenzo[b,d]pyran-6-on (49)**: 70.0 mg (1.93 mmol) **46** werden in 10 ml Äthanol suspendiert und mit überschüss. Natriumborantat reduziert. **46** geht in Lösung und es fällt dann eine schwer lösliche Substanz mit Zers.-P. 235–240°C aus, 54 mg (78%); DC (CH<sub>4</sub>% M):  $R_F = 6.0$ .

UV:  $\lambda_{\max}$  243 (4.39), 235 sh, 258 (4.20), 275 sh, 287 (3.70), 298 (3.67), 335 (3.61);  $\lambda_{\min}$  257 (4.19), 279 (3.67), 293 (3.61), 309 (3.50). — IR: 3480 (OH), 1715 (C=O).

**Acetat (50)**: Schmp. 213°C aus Chloroform/Methanol, Ausb. 88%; DC (CH<sub>2</sub>% M):  $R_F = 3.5$ .

UV:  $\lambda_{\max}$  242 (4.68), 278 (4.13), 298 (4.16), 332 (3.97). — IR: 1740, 1710 (C=O). — NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7-H 7.67 s, 10-H 6.95 s, OCH<sub>2</sub>O 6.16 s, mc 5.77 (4-H), m 4.8–4.65 (2H), m 3.02–2.76 (1-H<sub>2</sub>), OAc 2.27 s, 2 × CH<sub>3</sub> 1.39, 1.32 s.

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub> (374.3) Ber. C 60.96 H 4.85 Gef. C 61.10 H 4.88

*2r,3c,4c-Trihydroxy-8,9-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-phenanthridon (51)*

a) 350.0 mg (1.2 mmol) **29** werden in einer Glasbombe mit 50 ml 30proz. methanolischem Ammoniak 2 Tage auf 40°C erwärmt. Man öffnet die Bombe bei -40°C, engt die Lösung i. Vak. auf 10 ml ein und erhält ein feinkristallines Produkt, das DC-einheitlich und aus Pyridin/Methanol umkristallisierbar ist: Schmp. 284–285°C, Ausb. 320 mg (92%); DC (Essigester/20% Äther/Wasser gesätt.):  $R_F = 4.6$ .

MS:  $M^+$  291 (75), 256 (72), 255 (100), 240 (28), 239 (51), 232 (75), 231 (24), 204 (57), 203 (28), 202 (58). – UV:  $\lambda_{max}$  229 (4.38), 247 sh, 252 (4.32), 263 (4.25), 275 sh, 287 (3.80), 298 (3.87), 318 sh, 333 (3.54), 349 sh. – IR: 3600–3100 (NH, OH), 1660 (C=O). – NMR ( $[D_6]$ DMSO): 7-H 7.56 s, 10-H 7.11 s, OCH<sub>2</sub>O 6.18 s, mc 4.50 (1H), m 4.1–3.8 (3H), mc 2.72 (2H).

$C_{14}H_{13}NO_6$  (291.3) Ber. C 57.73 H 4.50 N 4.81 Gef. C 57.63 H 4.38 N 4.86

b) 100.0 mg (0.24 mmol) **30** werden mit 30proz. methanolischem Ammoniak 2 Tage bei 50°C wie oben beschrieben umgesetzt. Man gewinnt das Triol **51**, Ausb. 54 mg (73%).

*Triacetat (52)*: Schmp. 287–290°C aus Methanol, Ausb. 66%; DC (Essigester/20% Äther/Wasser gesätt.):  $R_F = 2.3$ .

MS:  $M^+$  417 (16), 357 (11), 256 (57), 255 (100), 239 (17). – UV:  $\lambda_{max}$  231.5 (4.45), 250 (4.48), 263 sh, 287 sh, 298 (3.99), 315 (3.75), 329 (3.78), 343 (3.64). – IR: 3440–3018 (NH), 1740, 1653 (C=O). – NMR ( $[D_6]$ DMSO): NH 11.20 s, 7-H 7.57 s, 10-H 7.21 s, OCH<sub>2</sub>O 6.21 s, 4-H 6.08 bis 5.93 d breit, 3-H 5.70–5.56 d breit, 2-H 5.53–5.18 m, 1-H<sub>2</sub> 3.10–2.77 m, 3 × OAc 2.04 s.

$C_{20}H_{19}NO_9 \cdot CH_3OH$  (449.4) Ber. C 56.12 H 5.16 N 3.12 Gef. C 56.05 H 5.02 N 3.22

*Acetonid (53)*: Aus 65 mg (0.22 mmol) **51** wird wie oben beschrieben das Acetonid dargestellt: Schmp. 233–235°C aus Methanol; Ausb. 44 mg (88%, zurückgewonnen 25 mg **51**); DC (Essigester/10% Äther/Wasser gesätt.):  $R_F = 4.5$ .

UV:  $\lambda_{max}$  231 (4.33), 247 sh, 251 (4.41), 263 (4.35), 275 sh, 288 (3.84), 298 (3.91), 332 (3.70), 350 sh. – IR: 3470–3180 (OH, NH), 1650/1623 (C=O).

*2r,3t,4t-Trihydroxy-8,9-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-phenanthridon[(±)-Isolycoricidin] (54)*: 81.0 mg (0.19 mmol) **36** werden wie oben beschrieben mit methanolischem Ammoniak umgesetzt: aus Methanol 35 mg (62%) sehr schwer lösliches Kristallpulver, das acetyliert wird.

*Triacetat (55)*: Schmp. 298°C aus Chloroform/Methanol, Ausb. 71%; DC (CH/5% M):  $R_F = 4.4$ .

IR: 3000–2800 (Pyridon), 1750 (Acetat), 1648 (Pyridon), 1591, 1495 (Aromat), 1474, 1370, 1123, 1032, 928. – NMR ( $[D_6]$ DMSO): NH 11.47 breit, 7-H 7.58 s, 10-H 7.18 s, OCH<sub>2</sub>O 6.21 s, 4-H 5.93 m, 2-, 3-H 5.47–5.25 m, 2 × OAc 2.10 s, OAc 2.00 s, darunter 1a-, 1b-H m.

*4-Hydroxy-8,9-methylendioxydibenzo[b,d]pyran-6-on (56)*

a) 35.0 mg (0.08 mmol) **30** werden in Methanol mit überschüss. Barytlauge  $\frac{1}{2}$  h auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Erkalten wird mit 2 N HCl angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert: Schmp. 281–282°C, Ausb. 14 mg (66%); DC (CH/4% M):  $R_F = 7.0$ . IR: 3380 (OH), 1715 (C=O). – NMR ( $[D_6]$ DMSO): 10-H 7.78 s, 1-H 7.61 q ( $J_{1,2} = 7$ ,  $J_{1,3} = 2.5$  Hz), 7-H 7.50 s, 2-, 3-H 7.4–7.0 m, OCH<sub>2</sub>O 6.25 s.

b) 50.0 mg **31-p-Toluolsulfonat** werden mit 50 mg wasserfreiem Kaliumacetat in 5 ml DMF 2 h auf dem Dampfbad erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wird das Pyron **56** vom Schmp. 282°C erhalten, Ausb. 16 mg (61%).

*2-Benzoyloxy-6-nitropiperonylsäure-methylester (60)*: 14.20 g (72.5 mmol) 2-Hydroxypiperonylsäure-methylester<sup>19)</sup> werden in 50 ml DMF mit 10.0 g (75 mmol) Benzylchlorid und 10.5 g Kaliumcarbonat 12 h bei 80°C gerührt. Man gewinnt 16.7 g öligen Benzyläther **59**, der ohne weitere Reinigung in 30 ml Eisessig gelöst und mit einer auf -15°C gekühlten Mischung aus

25 ml rauchender Salpetersäure und 30 ml Eisessig unter Eintropfen und Rühren versetzt wird. Nach etwa 15 min wird die Mischung bei beginnender Kristallisation in 500 ml Eiswasser eingegossen, die gelbe Fällung abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Methanol kristallisiert: Schmp. 132°C, Ausb. 18.8 g (78%); DC (CH/2% M):  $R_F = 8.0$ .

UV:  $\lambda_{\max}$  207 (4.50), 248 sh, 337 (3.91);  $\lambda_{\min}$  272 (3.18). – IR: 1735 (C=O). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): 5 arom. H und 5-H 7.37 s, OCH<sub>2</sub>O 6.12 s, OCH<sub>2</sub> 5.29 s, OCH<sub>3</sub> 3.89 s.

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>7</sub> (331.3) Ber. C 58.01 H 3.96 N 4.23 Gef. C 57.72 H 4.00 N 4.50

*6-Amino-2-hydroxypiperonylsäure-methylester* (61): 18.0 g (54.4 mmol) **60** werden in 500 ml Methanol mit 10proz. Pd-Kohle hydriert. Nach Aufnahme von 5.2 Liter (4 Moläquivv.) Wasserstoff ist die Reaktion beendet. Aus der filtrierten und eingengten Lösung fallen Kristalle vom Schmp. 140°C, Ausb. 11.4 g (99%); (CH/2% M):  $R_F = 5.8$ .

UV:  $\lambda_{\max}$  212 (4.18), 244 (4.33), 275 (3.95), 354 (3.80);  $\lambda_{\min}$  225 (4.06), 260 (3.85), 296 (3.28). – IR: 3500, 3380 (NH<sub>2</sub>, OH), 1685 (C=O). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): OCH<sub>2</sub>O 5.90 s, 5-H 5.79 s, NH<sub>2</sub> 4.92 breit, OCH<sub>3</sub> 3.96 s.

*2-(3-Acetoxy-2-methoxycarbonyl-4,5-methylendioxyphenyl)-p-benzochinon* (63): 6.20 g (24.5 mmol) 2-Acetoxy-6-aminopiperonylsäure-methylester<sup>19)</sup> (**58**) werden wie oben beschrieben diazotiert und mit 3.0 g *p*-Benzochinon und 6.0 g Natriumhydrogencarbonat in 100 ml Wasser bei +5 bis +10°C umgesetzt. Nach 1 h schüttelt man die rotgefärbte Lösung mit Chloroform aus und reinigt durch Chromatographieren an Kieselgel: rote Nadeln vom Schmp. 173–174°C aus Chloroform/Methanol, Ausb. 2.84 g (34%); DC (CH/2% M):  $R_F = 3.2$ .

UV:  $\lambda_{\max}$  299 (4.39), 400 (3.19);  $\lambda_{\min}$  360 (3.13). – IR: 1778 (Acetat), 1703 (Ester), 1660 (Chinon). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6'-H 7.15 s, 2-H 6.80 d, 1-H 6.69 d, OCH<sub>2</sub>O 6.11 s, OCH<sub>3</sub> 3.70 s, OAc 2.30 s.

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>8</sub> (344.3) Ber. C 59.31 H 3.51 Gef. C 59.36 H 3.60

*2-(3-Hydroxy-2-methoxycarbonyl-4,5-methylendioxyphenyl)-p-benzochinon* (64): Aus 11.4 g (0.045 mol) **61** und 6.5 g *p*-Benzochinon werden wie oben beschrieben orangerote Nadeln vom Schmp. 185–186°C aus Chloroform/Methanol erhalten, Ausb. 3.83 g (24%); DC (CH/2% M):  $R_F = 5.8$ .

UV:  $\lambda_{\max}$  240 (4.59), 256 sh, 283 sh, 317 sh, 347 (3.57), 362 sh, 410 sh;  $\lambda_{\min}$  333 (3.54). – IR: 3100 (breit OH), 1678, 1654 (C=O). – NMR (CDCl<sub>3</sub>): OH 10.80 s, 2-H 6.83 d, 1-H 6.64 q, 6'-H 6.35 s, OCH<sub>2</sub>O 6.13 s, OCH<sub>3</sub> 3.73 s.

C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub> (302.2) Ber. C 59.61 H 3.33 Gef. C 59.76 H 3.27

*2-(3-Benzoyloxy-2-methoxycarbonyl-4,5-methylendioxyphenyl)-p-benzochinon* (65): 1.00 g (3 mmol) **60** löst man in 10 ml Eisessig, fügt 0.5 ml Wasser hinzu und reduziert mit 0.5 g Eisenpulver unter Erwärmen auf dem Dampfbad etwa 30 min. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt, mit Chloroform ausgeschüttelt und wie üblich aufgearbeitet. Der Aminobenzyläther **62** ist nach DC (CH/1.5% M),  $R_F = 4.4$ , einheitlich und wird nach Diazotierung wie oben beschrieben mit *p*-Benzochinon umgesetzt. Das Reaktionsprodukt fällt nach Chromatographieren an Kieselgel nur als rotes Harz an, Ausb. 0.80 g (68%); DC (CH/1.5% M):  $R_F = 3.3$ .

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 5 arom. H 7.4 m, 3-H 6.85 d ( $J_{3,5} = 1.5$  Hz), 6-H 6.80 d ( $J_{5,6} = 3.3$  Hz), 5-H 6.16 q ( $J_{3,5} = 1.5$ ,  $J_{5,6} = 3.3$  Hz), 6'-H 6.40 s, OCH<sub>2</sub>O 6.05 s, OCH<sub>2</sub> 5.29 s, OCH<sub>3</sub> 3.70 s.

*3r,4c,3'-Trihydroxy-4',5'-methylendioxy-2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydrobiphenyl-2'-carbonsäure-methylester* (67): 2.70 g (8.95 mmol) **64** werden mit 0.30 g Osmiumtetroxid und 1.50 g Natriumchlorat in THF wie oben beschrieben hydroxyliert. Während der Reaktion scheiden sich orange-gelbe Kristalle ab, die abgesaugt und mit wenig Chloroform gewaschen werden: Zers.-P. bei 180–190°C, Ausb. 1.74 g (59%).

UV:  $\lambda_{\max}$  250 (4.09), 275 sh, 370 (3.80);  $\lambda_{\min}$  217 (3.72), 315 (3.62). — IR: 3500–3400 (OH), 1708, 1660 (C=O). — NMR ( $[D_6]$ DMSO): 6'-H 6.55 s, OCH<sub>2</sub>O 6.16 s, 6-H 6.66 d ( $J_{4,6} = 1.5$  Hz), 3-H 4.67 d ( $J_{3,4} = 3.3$  Hz), 4-H 4.40 q ( $J_{3,4} = 3.3$ ,  $J_{4,6} = 1.5$  Hz), OCH<sub>3</sub> 3.70 s.

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>9</sub> (336.3) Ber. C 53.58 H 3.60 Gef. C 53.84 H 3.86

2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,4 $\beta$ ,7-Tetrahydroxy-8,9-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydrodibenzo[b,d]pyran-6-on (69): 1.50 g (4.46 mmol) **67** werden in 250 ml Methanol mit 300 mg 10proz. Pd-Kohle hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird filtriert und das auskristallisierte Produkt vom Katalysator mit DMF abgelöst. Nach erneuter Filtration mischt man die Lösungen und erhält Nadeln vom Schmp. > 300°C (Zers.), Ausb. 0.70 g (51%); DC (Essigester/15% Äther):  $R_F = 4.2$ .

UV:  $\lambda_{\max}$  249 (4.64), 287 (3.50), 340 (3.63), 355 sh;  $\lambda_{\min}$  272 (3.36), 299 (3.06). — IR: 3400–3200 (OH), 1666 (C=O). — NMR ( $[D_6]$ DMSO): 7-OH 11.17 breit, 10-H 6.71 s, OCH<sub>2</sub>O 6.21 s, mc 5.0, 4.5, 3.9, 3.3, 2.8 (3  $\times$  OH, 1-H<sub>2</sub>, 2-, 3-, 4-H). — MS: M<sup>+</sup> 308 (100), 272 (11), 249 (15), 248 (76), 210 (33), 209 (81), 191 (16), 178 (26).

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>8</sub> (308.3) Ber. C 54.55 H 3.92 Gef. C 54.50 H 4.01

Aus der abgedampften Mutterlauge werden nach Acetylierung und chromatographischer Auftrennung an Florisil mit CH/1% M die Acetate **70**, **72** und **73** erhalten.

Tetraacetat (**70**): Schmp. 199–200°C aus Methanol, Ausb. 78 mg (3.5%); DC (CH/2.5% M):  $R_F = 6.2$ .

UV:  $\lambda_{\max}$  248 (4.68), 282 (3.77), 297 (3.75), 330 (3.77);  $\lambda_{\min}$  269 (3.69), 293 (3.75), 308 (3.59). — IR: 1780, 1735 (C=O). — NMR (CDCl<sub>3</sub>): 10-H 6.79 s, OCH<sub>2</sub>O 6.17 s, 4-H 6.05 d ( $J_{3,4} = 4.5$  Hz), 3-H 5.60 q ( $J_{2,3} = 2$ ,  $J_{3,4} = 4.5$  Hz), 2-H 5.37 m, 1a-, 1b-H 3.02–2.80 d breit, OAc 2.43 s, 3  $\times$  OAc 2.10, 2.09 s.

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>12</sub> (476.4) Ber. C 55.47 H 4.23 Gef. C 55.58 H 4.35

Acetonid (**71**): Nadeln vom Schmp. 240–241°C aus Methanol, Ausb. 90%; DC (CH/3% M):  $R_F = 3.0$ . — NMR ( $[D_6]$ DMSO): 2  $\times$  CH<sub>3</sub> 1.38, 1.21 s.

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub> (348.3) Ber. C 58.62 H 4.63 Gef. C 58.76 H 4.88

2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,4 $\beta$ ,7-Tetraacetoxy-8,9-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydrodibenzo[b,d]pyran-6-on (**72**): Schmp. 251–253°C aus Chloroform/Methanol, Ausb. 16.3 mg (0.8%); DC (CH/2.5% M):  $R_F = 6.8$ .

UV (qualitativ):  $\lambda_{\max}$  247, 297, 328, 345 sh;  $\lambda_{\min}$  269, 309. — NMR (CDCl<sub>3</sub>): 10-H 6.79 s, OCH<sub>2</sub>O 6.20 s, 4-H 6.20 m, 2-, 3-H 5.5–5.3 m, 1a-, 1b-H 3.25–3.08 m und 2.8–2.6 m, OAc 2.43 s, 3  $\times$  OAc 2.14/2.07 s.

MS (Hochauflösung)<sup>21)</sup>: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>12</sub> Ber. 476.0955 Gef. 476.0955

2,3,7-Triacetoxy-8,9-methylenoxydibenzo[b,d]pyran-6-on (**73**): Schmp. 231–233°C aus Chloroform/Methanol, Ausb. 70 mg (4%); DC (CH/2.5% M):  $R_F = 7.5$ .

UV:  $\lambda_{\max}$  256 (4.66), 309 (4.13), 317 sh, 343 sh;  $\lambda_{\min}$  218 (4.32), 272 (3.92). — IR: 1770, 1732 (C=O). — NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3 arom. H 7.67, 7.26, 7.19 s, OCH<sub>2</sub>O 6.15 s, OAc 2.43 s, 2  $\times$  OAc 2.30 s. — MS: M<sup>+</sup> 414 (100).

( $\pm$ )-2-Epi-isonarciclasin (**74**): Aus **69** mit methanolischem Ammoniak wie beschrieben: Schmp. > 310°C (Zers.) aus Methanol, Ausb. 63%; DC (Essigester/15% Äther):  $R_F = 2.7$ . — IR: 3500 bis 3200 (NH, OH), 1673 (C=O).

Tetraacetat (**75**): Aus Methanol Nadeln mit 1 Molekül Kristallwasser, Schmp. bei 170°C und 240–242°C; DC (CH/3% M):  $R_F = 6.5$ .

<sup>21)</sup> Für die Messung danken wir Herrn Dr. M. Schiebel, Gesellschaft für molekularbiologische Forschung, Braunschweig-Stöckheim.

UV:  $\lambda_{\max}$  233 (4.51), 250 (4.61), 264 sh, 275 sh, 288 (4.00), 298 (4.06), 320 sh, 333 (3.93), 350 sh;  $\lambda_{\min}$  237 (4.50), 280 (3.90), 293 (3.98), 321 (3.82). — IR: 3000–2900 (NH Pyridon), 1752 (Acetat), 1645 (C=O Pyridon). — NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 10-H 6.85 s,  $\text{OCH}_2\text{O}$  6.15 s, 4-H 5.93 m, 3-H 5.69 q ( $J_{2,3} = 2, J_{3,4} = 4$  Hz), 1a-, 1b-H 3.1–2.75 m, 4  $\times$  OAc 2.39, 2.13, 2.11, 2.08 s. — MS:  $\text{M}^+$  475 (20).

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_{11} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (493.4) Ber. C 53.55 H 4.70 N 2.84 Gef. C 53.96 H 4.61 N 2.81

*Acetonid (76)*: Nadeln vom Schmp. 298°C aus Methanol; DC (CH/5% M):  $R_F = 2.7$ , weiß-blaue Fluoreszenz.

UV:  $\lambda_{\max}$  251 (4.69), 275 sh, 289 (3.67), 299 (3.79), 333 (3.82), 348 (3.82);  $\lambda_{\min}$  272 (3.52), 293 (3.63), 312 (3.52). — IR: 3500–3400 (OH), 3000–2900 (NH Pyridon), 1676 (C=O Pyridon). — MS:  $\text{M}^+$  347 (100), 289 (25), 272 (12), 271 (19), 260 (18), 243 (21).

( $\pm$ )-*Isonarciclasin (77)*: Aus 18.0 mg **72** mit methanolischem Ammoniak: Kristallpulver vom Schmp. > 320°C (Zers.) aus DMF/Methanol, Ausb. 7.0 mg (60%); DC (Essigester/15% Äther):  $R_F = 1.5$ , gleichlaufend mit **3**. — IR: 3500–2900 (OH, NH Pyridon), 1670 (C=O Pyridon), 1617, 1500 (Aromat), 1471, 1231, 1154, 1021, 910 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ). Die IR-Spektren von **77** und **3** stimmen überein.

[310/75]