

ABSOLUTE KONFIGURATION VON NARKOTIN

M. Ohta, H. Tani, (Frl.) S. Morozumi und (Frl.) S. Kodaira  
Kowa Chemical Laboratories, Kowa Co. Ltd., Shimotakaido, 3-400,

Suginami-ku, Tokyo, Japan und

K. Kuriyama

Shionogi Research Laboratory, Shionogi Co. & Ltd., Osaka, Japan

(Received 10 September 1963)

IM Anschluss an die Mitteilung über die absolute Konfiguration des Hydrastins<sup>1</sup> berichten wir im folgenden über die Stereochemie von 1- $\alpha$ - sowie 1- $\beta$ -Narkotin.

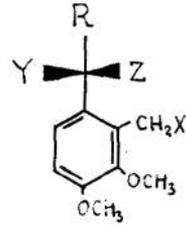
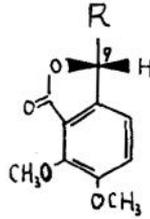
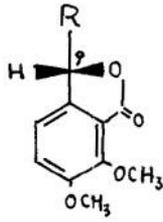
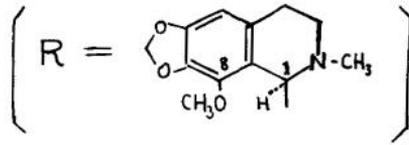
Das in der Natur vorkommende 1- $\alpha$ -Narkotin (I $\alpha$ ) und das durch Alkali-Isomerisierung von I $\alpha$  erhaltene 1- $\beta$ -Narkotin (I $\beta$ )<sup>2</sup> ergaben durch Lithiumalanat-Reduktion das 1- $\alpha$ -Diol (II $\alpha$ )<sup>3</sup> vom Smp. 134° bzw. das sirupöse 1- $\beta$ -Diol (II $\beta$ ). Durch die Behandlung mit Acetanhydrid in Pyridin lieferten die beiden Diole II $\alpha$  und II $\beta$  das entsprechende Diacetat III $\alpha$  (Smp. 111-113°,  $[\alpha]_D^{17}$  -68°<sup>4</sup>) bzw. III $\beta$  (Smp. 124-125°,  $[\alpha]_D^{17}$  -22°). Das Acetat III $\alpha$  wurde in Gegenwart von 10% Pd-Kohle bei 90° und 70 atü Wasserstoffdruck hydrogenolysiert und ergab das

<sup>1</sup> M. Ohta, H. Tani und S. Morozumi, Tetrahedron Letters **13**, 859 (1963).

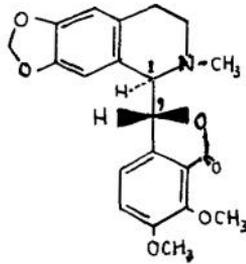
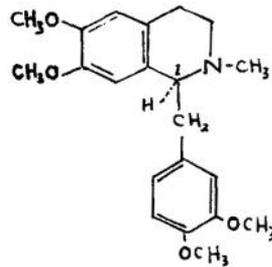
<sup>2</sup> M.A. Marshall, F.L. Pyman und R. Robinson, J. Chem. Soc. 1315 (1934).

<sup>3</sup> R. Mirza und R. Robinson, Nature **166**, 271 (1950); W. Awe und W. Wiegrebe, Arch. Pharm. **295**, 817 (1962); K.W. Bentley und A.W. Murray, J. Chem. Soc. 2491 (1963).

<sup>4</sup> Die optische Drehungen wurden, sofern nicht anders vermerkt, in Chloroform bei einer Konzentration von c=1 aufgenommen.

1- $\alpha$ -Narkotin (1R:9S)(I $\alpha$ )1- $\beta$ -Narkotin (1R:9R)(I $\beta$ )II $\alpha$ : X=Z=OH, Y=HII $\beta$ : X=Y=OH, Z=HIII $\alpha$ : X=Z=OAc, Y=HIII $\beta$ : X=Y=OAc, Z=H

IV: X=Y=Z=H'

1- $\beta$ -Hydrastin (1R:9S)(VI $\beta$ )1- $\alpha$ -Hydrastin (1R:9R)(VI $\alpha$ )

(+) -Laudanosin (1S)(V)

Benzyltetrahydroisochinolin-Derivat IV (Smp. 99-101°,  $[\alpha]_D^{18} +33^\circ$ ) in 44% Ausbeute. In gleicher Weise wurde das Acetat III $\beta$  einer Hydrogenolyse unterworfen, wobei in 30% Ausbeute eine Base entstand, die in jeder Hinsicht mit IV identisch war.

Somit ist eindeutig bewiesen, dass es sich bei I $\alpha$  und I $\beta$  um Stereoisomere an C-9 handelt, was bereits früher von Robinson et al.<sup>2</sup> in Analogie mit ähnlichen Isomerisierungsreaktionen angenommen worden war.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von IV ist die optische Methode sehr geeignet, da als Vergleichssubstanz das Laudanosin, dessen Konfiguration durch die Arbeiten von Hardegger et al.<sup>5</sup> gesichert ist, zur Verfügung steht<sup>6,7</sup>. Der Vergleich der Rotationsdispersionskurve von IV (positiver Cotton-Effekt,  $[\lambda]$ : +83) mit derjenigen des (-)-Laudanosin (negativer Cotton-Effekt,  $[\lambda]$ : -96), dessen Konfiguration sich als (1R) erwies<sup>5</sup>, zeigt, dass IV am vorhandenen Asymmetriezentrum S-Konfiguration besitzen muss (Abb. 1). Ferner, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, weisen IV und das natürliche (+)-Laudanosin (V) ein ähnliches Verhalten des Drehungsvermögens in Lösungsmitteln verschiedener Polarität auf.

Dieser Befund unterstützt die oben genannte Zuordnung<sup>6,7,8</sup>.

Durch den Vergleich der optischen Drehungen, bei 546 m $\mu$  gemessen, von I $\alpha$ , I $\beta$ , 1- $\alpha$ -Hydrastin (VI $\alpha$ ) und von 1- $\beta$ -Hydrastin (VI $\beta$ ), schlossen

<sup>5</sup> H. Corrodi und E. Hardegger, Helv. Chim. Acta **39**, 889 (1956).

<sup>6</sup> Vgl. W. Leithe, Ber. **63**, 1498 (1930); **67**, 1261 (1934).

<sup>7</sup> Vgl. A. R. Battersby und T. P. Edwards, J. Chem. Soc. 1214 (1960); A. Brossi und F. Burkhardt, Helv. Chim. Acta **44**, 1558 (1961).

<sup>8</sup> M. Tomita und J. Kunitomo, Yakugaku Zasshi **82**, 734 (1962).

Robinson et al<sup>2</sup> im Jahre 1934, dass natürliches 1- $\alpha$ -Narkotin (1 $\alpha$ ) konfiguratив dem durch Isomerisierung von natürlichem VI $\beta$  erhaltenen VI $\alpha$  entspräche.

Der Vergleich der optischen Rotationsdispersionskurven ergibt aber wesentlich bessere Aussagen für die konfigurative Zuordnung als derjenige der Drehwerte, die nur bei einer einzigen Wellenlänge gemessen werden<sup>9</sup>.

In Abb. 2 werden die RD-Kurven, aufgenommen in 2N-Salzsäure, von den oben genannten vier Verbindungen angegeben. Die Kurven zeigen bei 1 $\alpha$  und VI $\beta$  die negativen Cotton-Effekte, während I $\beta$  und VI $\alpha$  im Bereich oberhalb von 300  $\mu$  fast deckungsgleichen Kurven mit positiven Cotton-Effekte aufweisen.

Daraus kann man schliessen, dass die für VI $\beta$  bewiesene absolute Konfiguration der Asymmetriezentren 1 und 9 derjenigen von 1 $\alpha$  entspricht.

Da die Konfiguration von VI $\beta$  und VI $\alpha$  bereits von uns als (1R:9S) bzw. (1R:9R) bewiesen wurde<sup>1</sup>, ist dem natürlichen 1- $\alpha$ -Narkotin (1 $\alpha$ ) sowie dem 1- $\beta$ -Narkotin (I $\beta$ ) die (1R:9S) bzw. (1R:9R)-Konfiguration zuzuordnen.

1 $\alpha$  und I $\beta$  wurden in 1-Methoxy-13-epiophiocarpin bzw. 1-Methoxy-ophiocarpin<sup>1</sup> überführt, worüber wir an anderer Stelle berichten werden.

---

<sup>9</sup> C. Djerassi, Optical Rotatory Dispersion, Mc Graw-Hill Book Comp. Inc., New York, 1960, S. 236.

Tabelle

|                                 | $\text{CCl}_4$ | $\text{C}_6\text{H}_6$ | $\text{CHCl}_3$ | $\text{EtOH}$ | $\text{1N-HCl}$ |
|---------------------------------|----------------|------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| (+)-Laudanosin <sup>6</sup> (V) | -              | + 2.2°                 | + 52°           | + 90°         | + 102°          |
| (1V)                            | + 22°          | -                      | + 33°           | + 57°         | + 62°           |

Abb. I

Rotationsdispersionskurven von IV und (-)-Laudanosin in Dioxan

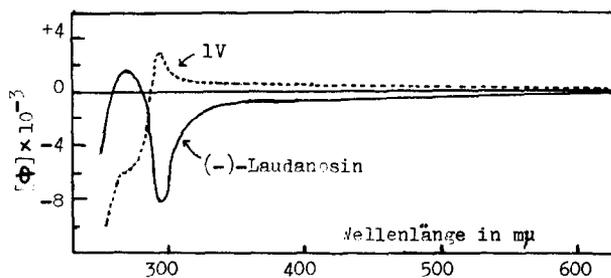


Abb. 2

Rotationsdispersionskurven von  $\text{I}\alpha$ ,  $\text{I}\beta$ ,  $\text{VI}\alpha$  und  $\text{VI}\beta$  in 2N-HCl