

Literatur

- 1 G. Falsone und B. Spur, *Justus Liebigs. Ann. Chem.* 1979, 923.
- 2 J. S. Meek, *J. Chem. Educ.* 52, 541 (1975).
- 3 M. Sakai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 49, 219 (1976).
- 4 P. M. Chakrabarti, N. B. Chapman und K. Clarke, *Tetrahedron* 25, 2781 (1969).
- 5 N. B. Chapman, R. H. Scrowston und T. M. Sutton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1972, 3011.
- 6 R. Neidlein und C. Gehringer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 307, 232 (1974).

[Ph 457]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 498–501 (1982)

Über die Dehydrierung von Glaucin¹⁾

Stefan Philipov*, Orlin Petrov und Nikola Mollov

Institut für Organische Chemie der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften, 1113 Sofia, Bulgarien

Eingegangen am 30. Juni 1981

Dehydroglaucin (**1**) wurde bei der Dehydrierung von Glaucin (**2**) mit verschiedenen Carbonyl-, Nitro- und Azoverbindungen erhalten. Die höchsten Ausbeuten wurden mit 1,4-Benzochinon in Diethylenglycoldimethylether erzielt. Die Reaktion von **1** mit 1,4-Benzochinon führt zu 7-(p-Hydroxy-phenoxy)-dehydroglaucin (**3**) und zu 7-(2,5-Dihydroxy-phenyl)-dehydroglaucin (**4**). Bei der Methylierung von **3** mit Diazomethan entsteht 7-(p-Methoxy-phenoxy)-dehydroglaucin (**5**), **4** läßt sich mit Essigsäureanhydrid in Pyridin zu 7-(2,5-Diacetoxy-phenyl)-dehydroglaucin (**6**) acetylieren. In saurem Medium und beim Erwärmen isomerisiert sich **3** zu **4**.

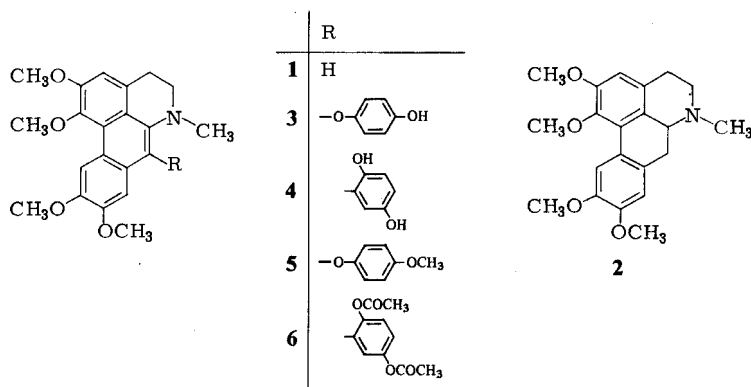
On the Dehydrogenation of Glaucine

Dehydroglaucine (**1**) is obtained by dehydrogenation of glaucine (**2**) with various carbonyl, nitro and azo compounds. The highest yield is reached by the use of 1,4-benzoquinone in diethylene glycol dimethyl ether. Compound **1** reacts with 1,4-benzoquinone to yield 7-(4-hydroxyphenoxy)dehydroglaucine (**3**) and 7-(2,5-dihydroxyphenyl)dehydroglaucine (**4**). Compound **3** is methylated with diazomethane to yield 7-(4-methoxyphenoxy)dehydroglaucine (**5**). Compound **4** is acetylated by acetic anhydride/pyridine to yield 7-(2,5-diacetoxyphenyl)dehydroglaucine (**6**). Compound **3** isomerizes to yield **4** on heating in an acidic medium.

In letzter Zeit wird den Dehydroaporphinen ein zunehmendes Interesse gewidmet; ihre Enaminreaktivität kann für die Synthese von C-7 substituierten Aporphinen angewendet werden^{2,3)}, von denen einige erhöhte biologische Aktivität aufweisen^{4,5,6)}. Dehydroaporphine entstehen bei bestimmten Synthesen von Aporphinen^{7,8)}. Der Weg zur Herstellung von Dehydroaporphinen aber führt über die Oxidation von Aporphinen mit Kaliumper-

manganat, Iod und Merkurichlorid^{9,10,11}). Bei diesen Oxidationsreaktionen unterliegen die Aporphine komplizierten Umsetzungen, wobei die Dehydroaporphine mit niedriger Ausbeute als Zwischenprodukte entstehen. Bekannt ist die Dehydrierung von Aporphinen mit Pd/C¹²).

Die Untersuchungen über die Enaminreaktivität von Dehydroglaucin (**1**) erforderte, nach einer geeigneteren Methode für die Umwandlung von Glaucin (**2**) in **1** zu suchen. Die Anwesenheit eines Dihydrophenanthrenfragmentes in **2** lenkte unsere Aufmerksamkeit auf spezifische Reagenzien zur Umwandlung von Dihydrophenanthren in Phenanthren. Vielfältig wurde die Aromatisierung von dihydroaromatischen Verbindungen unter dem Einfluß von Chinonen untersucht¹³). Dehydrierungseigenschaft besitzen auch einige andere Carbonyl-, Nitro- und Azoverbindungen¹⁴). In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse aus den Versuchen zur Dehydrierung von **2** mit zugänglichen Verbindungen der genannten Gruppen dargelegt.



Die Versuchsbedingungen und die Ausbeuten von **1** sind in Tab. 1 wiedergegeben.

Tab. 1: Dehydrierung von **2**

Dehydrogenierungsreagens (mmol)*	Reaktionsbedingungen ° h		Lösungsmittel (ml)*	Ausbeute von 1 in %
1,4-Benzochinon (2)	80	20	Benzol (4)	17
"	145	0,75	Xylol (4)	78
"	145	0,75	Diglym (7)	90
2,3-Dichlor-5,6-dicyan- 1,4-benzochinon (2)	145	2	Xylol (4)	15
"	80	20	Benzol (5)	32
Benzaldehyd (2)	145	10	Xylol (4)	Spuren
p-Hydroxybenzaldehyd (2)	145	20	Xylol (4)	15
o-Hydroxyacetophenon (2)	145	20	Xylol (4)	15
Nitrobenzol (15)	180	5	—	23
o-Nitroanilin (8)	180	5	—	50
p-Nitroanilin (8)	180	5	—	10
Azobenzol (11)	180	6	—	43

* für 1 mmol **2**

Die Identifizierung von **1** erfolgte durch Vergleich mit einer authentischen Probe nach Mischschmp. und Spektraldaten.

Im Reaktionsgemisch aus der Oxidation von **2** mit 1,4-Benzochinon in Xylol bei 145° wurde außer dem Hauptprodukt **1** die Anwesenheit von kleinen Mengen 7-(p-Hydroxy-phenoxy)-dehydroglaucon (**3**) und 7-(2,5-Dihydroxy-phenyl)-dehydroglaucon (**4**) beobachtet. Wenn die Reaktion unter denselben Bedingungen, jedoch während 15 min verläuft, dann bilden sich **1**, **3** und **4** mit 61 %, 8 % und 2 % Ausbeute. **3** und **4** entstehen aus **1** und 1,4-Benzochinon in THF bei Raumtemperatur mit 35 und 14 % Ausbeute. Die Strukturen wurden durch IR, NMR und MS-Spektren festgelegt. Die Gewinnung von **3** und **4** zeigt eine interessante Reaktionsfähigkeit von **1** gegenüber 1,4-Benzochinon, die wahrscheinlich auf seinen Enamincharakter zurückzuführen ist. Beim Erwärmen gehen **3** und **4** in **1** über. In saurem Medium bei 80° wird **3** zu **4** isomerisiert. Unter Einwirkung von Diazomethan geht **3** in 7-(p-Methoxy-phenoxy)-dehydroglaucon (**5**) über. Unter denselben Bedingungen läßt sich **4** nicht methylieren. Mit Essigsäureanhydrid in Pyridin bildet sich aus **4** 7-(2,5-Acetoxy-phenyl)-dehydroglaucon (**6**).

Die Autoren danken für UNDP (Project Bul. 77/009) Unterstützung.

Experimenteller Teil

Schmp.: Mikroheiztisch „Boetius“, uncorr. – *IR-Spektren*: Specord 75 IR in KBr. – *¹H-NMR-Spektren*: BS-467 „Tesla“, CDCl₃, für **4** CDCl₃ mit 10 % Methanol (HMDS als inn. Stand.). – *MS*: VARIAN MAT. DC auf Alufolien Kieselgel 60 (Merck), Fließmittel: Ether/Methanol (19:1); Anfärbung Dragendorffs Reagens. Die Isolierung von **1** aus den Reaktionsgemischen erfolgte sc auf neutralem Aluminiumoxid (Akt.St.II) der Firma „Reanal“ (Ungarn) mit Petrolether und Ether.

Dehydroglaucon (**1**)

A. Zu einer Lösung von 0,2 g (0,56 mmol) **2** in 4 ml Diethylenglycoldimethylether fügt man unter Rühren bei Raumtemp. 0,12 g (1,12 mmol) 1,4-Benzochinon hinzu. Die erhaltene Lösung erwärmt man während 45 min auf 145°. Nach Abkühlen auf Raumtemp. verdünnt man das Reaktionsgemisch mit 20 ml Wasser und extrahiert mit Ether. Den Etherauszug wäscht man mit 5proz. Natronlauge, darauf mit Wasser und dampft zur Trockne ein. Der Rückstand wird durch eine Säule aus neutralem Al₂O₃ filtriert (Petrolether und Ether). Nach Umkristallisieren aus Ethanol beträgt die Ausb. 0,18 g (90 %) mit Schmp. 128–130°.

B. Zu einer Lösung aus 0,5 g (1,4 mmol) **2** in 5 ml Xylol gibt man unter Rühren bei Raumtemp. 0,3 g (2,8 mmol) 1,4-Benzochinon hinzu. Die erhaltene Lösung erwärmt man 45 min auf 145°. Nach Abkühlen auf Raumtemp. filtriert man das Reaktionsgemisch durch eine Säule aus neutralem Al₂O₃ mit Petrolether und Ether. Nach Umkristallisieren aus Ethanol beträgt die Ausb. 0,39 g (78 %) mit Schmp. 128–130°.

7-(p-Hydroxy-phenoxy)-dehydroglaucon (**3**) und 7-(2,5-Dihydroxy-phenyl)-dehydroglaucon (**4**)

Eine Lösung von 0,706 g (2 mmol) **1** in 10 ml THF versetzt man bei Raumtemp. unter Rühren mit 0,216 g (2 mmol) 1,4-Benzochinon. Die erhaltene Lösung rührt man 15 min weiter und dampft darauf i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird an einer Säule aus neutralem Al₂O₃ mit Petrolether, Ether und Methanol chromatographiert. Mit Petrolether/Ether (1:1) werden 0,08 g **1**, mit Ether/Methanol (98:2) 0,25 g (35 %) **3** mit einem Schmp. von 173–175° (Ethanol) und mit Ether/Methanol (95:5) 0,1 g (14 %) **4** mit Schmp. 219–221° (Ethanol) isoliert.

3, IR: 3470 cm^{-1} (OH). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.93 (3H, NCH_3), 3.07 (4H, 2CH_2), 3.73, 3.88, 3.93 (12H, 4OCH_3), 6.60, 6.95, 7.23, 9.14 (7H, arom.). MS (70 eV): m/e = 461 (M^+).

4, IR: 3380 cm^{-1} (OH). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.50 (3H, NCH_3), 3.31 (4H, 2CH_2), 3.74, 3.87, 4.00 (12H, 4OCH_3), 6.85–6.95 (m), 7.10, 7.25, 9.27 (6H, arom.). MS (70 eV): m/e = 461 (M^+).

7-(*p*-Methoxy-phenoxy)-dehydroglaucin (**5**)

Eine Lösung aus 0,1 g (0,21 mmol) **3** in 2 ml Methylenchlorid methyliert man mit ether. Diazomethanolösung bei Raumtemp. während 36 Std. Nach Eindampfen zur Trockne filtriert man den Rückstand durch eine Säule aus neutralem Al_2O_3 mit Ether. Nach Umkristallisieren aus Ethanol erhält man 0,08 g (78 %) **5** mit Schmp. 118–120°. IR: keine OH-Bande. $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.96 (3H, NCH_3), 3.10 (4H, 2CH_2), 3.62, 3.79, 3.87, 3.91, 3.95 (15H, 5OCH_3), 6.70, 6.95, 7.23, 9.16 (7H, arom.). MS (70 eV): m/e = 475 (M^+).

7-(2,5-Diacetoxy-phenyl)-dehydroglaucin (**6**)

Zu einer Lösung aus 0,1 g (0,21 mmol) **4** in 1,6 ml trockenem Pyridin tropft man bei Raumtemp. und Rühren 1,5 ml Essigsäureanhydrid hinzu. Die erhaltene Lösung erwärmt man 10 min auf 100°, kühlt auf Raumtemp. ab, verdünnt mit 10 ml Wasser und alkalisiert mit Ammoniak. Der abgeschiedene Niederschlag wird getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0,09 g (76 %) mit Schmp. 169–171°. IR: 1768 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.80 (3H, NCH_3), 2.30, 2.47 (6H, 2COCH_3), 3.20 (4H, 2CH_2), 3.79, 3.94, 4.07 (12H, 4OCH_3), 6.85, 7.13, 7.18–7.30 (m), 9.30 (6H, arom.). MS (70 eV): m/e = 545 (M^+).

Isomerisierung von **3** zu **4**

Eine Lösung aus 0,1 g (0,21 mmol) **3** in 3 ml Ethanol versetzt man unter Rühren bei Raumtemp. mit 0,1 ml konz. HCl, erwärmt die erhaltene Lösung 3,5 Stdn. auf 80°, kühlt auf Raumtemp. ab, verdünnt mit Wasser, alkalisiert mit Ammoniak, extrahiert mit Methylenchlorid und engt den organischen Auszug zur Trockne ein. Der trockene Rückstand wird dc. präparativ aufgetrennt. Ausb. 0,06 g (60 %) mit Schmp. 220–222° (Ethanol).

Literatur

- 1 Vorgetragen auf dem 1. IUPAC Symposium über Chemie der Naturprodukte in Varna, Bulgarien, 1978.
- 2 J. M. Saá und M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **42**, 347 (1977).
- 3 S. Philipov, O. Petrov und N. Mollov. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **314**, 1034 (1981).
- 4 J. M. Saá und M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **43**, 1096 (1978).
- 5 T.-H. Yang, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **82**, 798, 804 (1962).
- 6 A. Quenvenviller und M. Hamonniere, *C. R. Acad. Sci. Ser. D* **1977**, 284.
- 7 J. L. Neumeyer und F. E. Grauchelli, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5261.
- 8 S. Kano, Y. Takahagi, E. Komiyama, T. Yokomatsu und S. Shibuya, *Heterocycles* **4**, 1013 (1976).
- 9 H. G. Kiryakov, *Chem. Ind. (London)* **1968**, 1807.
- 10 M. P. Cava, A. Venkateswarlu, M. Srinivasan und D. L. Edie, *Tetrahedron* **28**, 4299 (1972).
- 11 H. A. Linde und M. S. Rabag, *Helv. Chim. Acta* **51**, 683 (1968).
- 12 M. P. Cava, D. L. Edie und J. M. Saá, *J. Org. Chem.* **40**, 3601 (1975).
- 13 L. M. Jackman, *Advances in Org. Chem.* **2**, p. 331, Interscience, New York 1960.
- 14 L. Bin Din, J. M. Linley und O. Meth-Cohn, *Synthesis* **1978**, 23.